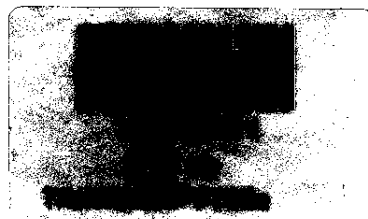


**Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química**



***Enecarbamatos: estudo do equilíbrio conformacional e utilização
como intermediários na síntese de azarribonucleosídeos.***

Tese de Doutorado

B.Q. Luiz Antonio Mazzini Fontoura

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Setembro de 2001

i
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Agradecimentos

O produto final de qualquer empreendimento é resultado, quase sempre, de um esforço coletivo e não apenas de seu autor. Assim, meu primeiro agradecimento é ao Instituto de Química da UNICAMP, seus funcionários e professores, que de uma forma ou de outra, proporcionaram a infra-estrutura necessária para a realização deste trabalho.

Gostaria de destacar algumas pessoas ou instituições que participaram de modo mais direto, cujos agradecimentos faço a seguir:

CNPq, pela bolsa concedida.

Fundação de Ciência e Tecnologia, pela licença.

Meu orientador, prof. Carlos Roque Duarte Correia, pela oportunidade, pela orientação e, de um modo especial, incentivo e confiança.

Prof. Albert James Kascheres, Prof. Ronaldo Aloíse Pilli e Prof. Fernando Coelho, pelos exemplos que são e por todo o incentivo. A eles e aos seus grupos, em especial Alice, Conceição, Davi, Marcelo, Márcia, Patrícia e Rodrigo, pela troca de informações e empréstimo de reagentes e equipamentos, sempre providenciais.

Ao Prof. Fred Fujiwara, pelo auxílio e dicas de operação do RMN.

Aos meus companheiros de grupo, em especial Ângelo, Rodolfo, Cláudia, Daniela, Édson, João Carlos, Mary Anne, Paulo T. e Rafael, pela amizade, ajuda, colaboração, apoio, incentivo, troca de idéias e solidariedade.

Do grupo, há quatro nomes, cuja presença em todos os momentos e a participação direta no trabalho foram essenciais, a quem faço um agradecimento muito especial, em separado. São eles Elias, Italo, Marcos e Paulo. Amigos sinceros, companheiros de bancada prestativos e providenciais, muito me ensinaram e ajudaram.

Bete, Bel, André e Fontana, pela ajuda sempre eficiente e simpática.

Minha família campineira, Watson, Regina e a pequena Laura.

Benito Bisso Schmidt, Jair Mafezzoli, Josué Sant'ana e Marcos Flores Ferrão, pela grande amizade, solidariedade, incentivo e paciência.

Kátia Messias Bichinho e Rubens Antônio Thomaz, meus amigos, pelo companheirismo e incentivo. Foram meus procuradores em Porto Alegre, cuidando dos meus compromissos melhor do que eu mesmo teria feito.

Prof. Eugênio Hoinacki e Prof^a Elenita Ribas Gonçalves, por todo incentivo, pela confiança e pelos exemplos de profissionalismo e humildade.

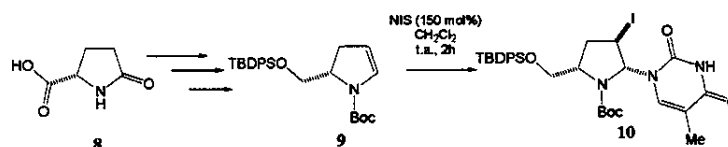
Claudia Fraga Teixeira, pela amizade, incentivo e apoio, em especial na fase de elaboração da tese.

Minha família, que apesar da distância, esteve sempre presente comigo. De modo especial à minha mãe, que há quinze anos vem acompanhando a pós-graduação dos filhos.

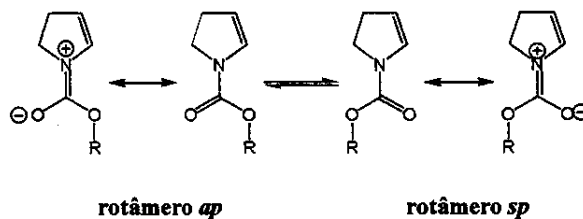
Agradeço, ainda, a todos os meus amigos.

Resumo

Enecarbamatos endocíclicos são versáteis intermediários em síntese orgânica e têm encontrado importante aplicação como material de partida na obtenção de produtos naturais e sintéticos como alcalóides, aminoácidos e azaçúcares. Neste trabalho, foram estendidas as possibilidades de aplicação de enecarbamatos com a síntese de azarribonucleosídeos. Neste caso, um enecarbamato quiral (**9**) derivado do ácido piroglutâmico (**8**) foi utilizado como equivalente sintético da porção azaçúcar do azanucleosídeo. A estrutura básica do azanucleosídeo é obtida por adição eletrofílica da base siliada sobre o enecarbamato, iniciada por NIS. O centro estereogênico é utilizado como elemento estereodirigente.



Além do uso de enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica, com o objetivo de buscar uma melhor compreensão da relação entre a estrutura e as propriedades químicas, foram também realizados estudos do equilíbrio conformacional desses compostos. A barreira energética que determina o equilíbrio conformacional está relacionada ao caráter parcial de dupla da ligação nitrogênio-carbonila. Métodos experimental (RMN-dinâmica, método da temperatura de coalescência) e computacionais (métodos semi-empíricos e *ab initio*) foram utilizados. O trabalho foi também estendido a enamidas.



Abstract

Endocyclic enecarbamates are versatile intermediates in organic synthesis and have been used as starting material for natural and synthetic products, like alkaloids, amino-acids and azasugars. In this work, enecarbamates are also used on azaribonucleosides synthesis. In this case, a chiral enecarbamate obtained from L-pyroglutamic acid is used as azasugar synthetic equivalent. The azanucleoside structure is built by electrophilic addition of a silylated base over the enecarbamate, initiated by NIS. The chiral group controls the addition.

In addition, in order to achieve a better understanding of the relation structure - reactivity, a study of the conformational equilibrium of these compounds was also performed. The energetic barrier that causes the conformational equilibrium is related to the double partial character of the nitrogen-carbonyl bond. Experimental (dynamic NMR) and theoretical methods (semi-empiric and *ab initio* calculations) were used. Enamides were also included in this study.

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

- **Bacharelado em Química**
instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre - RS)
período: 1982 - 1986
- **Química Industrial**
instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre - RS)
período: 1982-1988
- **Mestrado em Química**
título da dissertação: *Síntese, estudos estruturais e reatividade de naftoquinoniminas estáveis.*
instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre - RS)
orientador: Prof. Dr. Valter Stefani
período: 1987 a 1989
- **Aperfeiçoamento**
título do curso: Organic Fine-Chemicals Technology
instituição: Osaka Municipal Technical Research Institute (Osaka, Japão)
período: maio a setembro de 1991.

Experiência Profissional

Ocupação atual:

- **Fundação de Ciência e Tecnologia, CIENTEC (Porto Alegre - RS)**
cargo: Pesquisador
departamento: Química
atividades: síntese e análise orgânica
ingresso: janeiro de 1991
- **Universidade Luterana do Brasil, ULBRA (Canoas - RS)**
cargo: Professor
curso: Química
área de atuação: ensino e pesquisa
ingresso: agosto de 1990

Ocupação anterior:

- **Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS (Porto Alegre - RS)**
cargo: professor, categoria assistente I
unidade: Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica
período: 1989

Artigos Publicados

- **Experimental and theoretical studies on the rotational barrier of 1-acyl and 1-alkoxycarbonyl-2-pyrrolines.** Fontoura, L.A.M., Rigotti, I.J.C. e Correia, C.R.D. *J.Molec.Struct.* 2002, 000, 000.
- **Stereoselective synthesis of azanucleosides aza-stavudine and aza-2',3'-didehydro-3'-deoxyuridine and its hydrogenated analogues from endocyclic enecarbamate.** Costenaro, E.R., Fontoura, L.A.M., Oliveira, D.F. e Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42(9), 1599-1602.
- **Determinação da barreira rotacional de enecarbamatos e enamidas endocíclicos por RMN-¹H dinâmica.** Fontoura, L.A.M., Rigotti, I.J.C. e Correia, C.R.D. *An.Ressonância Mag.Nucl.* 1999, 6, 115-119.

Trabalhos apresentados em encontros científicos

- Charão, T., Rigotti, I.J.C. e Fontoura, L.A.M. **Análise estrutural dos rotâmeros de N-acilanilinas por modelagem molecular**, XLI Congresso Brasileiro de Química. Porto Alegre (RS), setembro de 2001.
- Charão, T., Rigotti, I.J.C. e Fontoura, L.A.M. **Estudo Computacional da barreira rotacional de N-acilanilinas**. 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG), maio de 2001.
- Fontoura, L.A.M., Rigotti, I.J.C. e Correia, C.R.D. **Efeito da polaridade do solvente na barreira rotacional de enecarbamatos e enamidas endocíclicas**. 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG), maio de 2000.
- Fontoura, L.A.M. e Correia, C.R.D. **Utilização de enecarbamatos endocíclicos na síntese de azanucleosídeos**. 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG), maio de 1999.
- Fontoura, L.A.M., Rigotti, I.J.C. e Correia, C.R.D. **Um estudo computacional da barreira rotacional de enecarbamatos endocíclicos**. 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG), maio de 1999.
- Fontoura, L.A.M., Rigotti, I.J.C. e Correia, C.R.D. **Endocyclic enecarbamates rotational barrier determination through dynamic ¹H-NMR**. VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear. Rio de Janeiro (RJ), data: maio de 1999.
- Fontoura, L.A.M. e Correia, C.R.D. **Reações de cicloadição intramolecular [2+2] de enamidas cíclicas com cetenos**. 18ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Caxambu (MG), junho de 1995.
- Fontoura, L.A.M. e Stefani, V. **Tautomeria e reação de Diels-Alder da 1-iminonaftopurina**. XL Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência. São Paulo (SP), julho de 1988.
- Fontoura, L.A.M. e Stefani, V. **Comportamento químico da 1-iminonaftopurina. Obtenção de naftoquinoniminas estáveis**. II Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica. Porto Alegre (RS), julho de 1987.
- Fontoura, L.A.M. e Stefani, V. **Reação da 1-iminonaftopurina com cetonas**. XXXIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência. Brasília (DF), julho de 1987.
- Fontoura, L.A.M. e Stefani, V. **Síntese de naftoquinoniminas estáveis**. XXXVIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência. Curitiba (PR), julho de 1986.

Símbolos e Abreviaturas

4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
AM1	Austin Model 1
<i>anti</i>	<i>anti-periplanar, trans</i>
<i>ap</i>	<i>anti-periplanar</i>
AZT	3'-desoxi-3' α -azidotimidina
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
c	concentração
CCD	cromatografia de camada delgada
CE	configuração de equilíbrio
COSY	correlation spectroscopy
CQS	canforsulfonato de quinolínio
d	duplete
dd	duplo duplete
ddd	duplo-duplo duplete
d4T	2',3'-didesidro-2',3'-didesoxitimidina
DBU	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
ddC	2',3'-didesoxicitidina
DIBAL	hidreto de diisobutilalumínio
DIPA	diisopropilamina
DMA	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DRX	difração de raio-X
E _T	energia total
ET	estado de transição
EXSY	exchange spectroscopy
h	constante de Plank ($h=6,6260755 \cdot 10^{-34}$ J.s) ⁴⁶
H _f	calor de formação
HF	Hartree-Fock
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
HMPA	hexametilfosforamida
HOMO	orbital molecular ocupado de mais alta energia
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
J	constante de acoplamento
k	constante de velocidade
K	constante de equilíbrio
k _B	constante de Boltzmann ($k_B=1,380658 \cdot 10^{-23}$ J.K ⁻¹) ⁴⁶
l	largo
LDA	diisopropilamida de lítio
LUMO	orbital molecular desocupado de mais baixa energia
m	multiplete
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
MsCl	cloreto de mesila
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida

piv	pivaloíla
PM3	Parametric Method Number 3
pyr	piridina
q	quadrupeto
R	constante molar dos gases ($R=8,314510 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) ⁴⁶
RMN	ressonância magnética nuclear
s	simpleto
S_N1	substituição nucleofílica unimolecular
<i>sp</i>	<i>syn-periplanar</i>
<i>syn</i>	<i>syn-periplanar, cis</i>
R_f	fator de retenção
TBDMSCI	cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilila
TBDPSO	<i>tert</i> -butildifenilsililóxi
T_c	temperatura de coalescência
THF	tetraidrofurano
ΔG	variação de energia livre
ΔP	diferença de população
δ	deslocamento químico
ν	frequência
θ	ângulo torsional, ângulo de diedro
$[\alpha]_D^{20}$	rotação específica
$\tilde{\nu}$	número de onda
μ	momento de dipolo

Índice

Introdução.....	01
1. Estudo do equilíbrio conformacional de enamidas e enecarbamatos endocíclicos.....	09
1.1 Parte teórica.....	11
1.1.1 Equilíbrio conformacional de amidas e carbamatos.....	11
1.1.2 Determinação Experimental da Barreira Rotacional de Amidas e Carbamatos....	22
1.2 Metodologia.....	26
1.2.1 RMN Dinâmica: método da temperatura de coalescência.....	26
1.2.2 Métodos Computacionais.....	28
1.3. Resultados.....	30
1.3.1 RMN Dinâmica.....	30
1.3.2 Métodos Computacionais.....	37
1.4 Discussão.....	44
1.4.1 O mecanismo do processo rotacional.....	44
1.4.2. O equilíbrio conformacional.....	62
1.4.3 A barreira rotacional.....	66
1.3. Conclusões.....	75
2. Obtenção de azarribonucleosídeos a partir de enecarbamatos endocíclicos.....	77
2.1 Parte Teórica.....	79
2.1.1 Enecarbamatos em síntese orgânica.....	79
2.1.1.1 Aplicação de enecarbamatos como intermediários sintéticos.....	79
2.1.1.2 Métodos de obtenção de enecarbamatos.....	82
2.1.2 Obtenção de azanucleosídeos.....	86
2.1.2.1 Os nucleosídeos.....	86
2.1.2.2 Os azanucleosídeos.....	93
2.2 Resultados e discussão.....	97
2.2.1 Obtenção do enecarbamato.....	97
2.2.2 Obtenção de azarribonucleosídeos.....	104
2.3 Parte Experimental.....	120
2.4 Conclusões.....	163
Referências.....	166
Anexo A - Tabelas de Resultados Computacionais.....	171
Anexo B - RMN Dinâmica - Experimentos de Temperatura de Coalescência.....	187
Anexo C - Espectros.....	200

Parte Experimental - Índice

2.3.1. Obtenção de (S)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidona (8): esterificação e pirólise do ácido L-glutâmico (65).....	121
2.3.2. Obtenção de (S)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidona (88): esterificação do ácido L-pirolglutâmico (8).....	123
2.3.3. Obtenção de (S)-5-hidroximetil-2-pirrolidona (89): redução de (S)-5-metoxi-carbonil-2-pirrolidona (88).....	125
2.3.4. Obtenção da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-2-pirrolidona (90): proteção da hidroxila da (S)-5-hidroximetil-2-pirrolidona (89).....	127
2.3.5. Obtenção da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolidona (91): proteção do nitrogênio da da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-2-pirrolidona (90).....	129
2.3.6. Obtenção da da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolidona (92): proteção do nitrogênio da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-2-pirrolidinona (90).....	131
2.3.7. Obtenção de 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolidona (44): proteção do nitrogênio da 2-pirrolidona (106).....	133
2.3.8. Obtenção de 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-3-metil-2-pirrolidona (45): proteção do nitrogênio da 3-metil-2-pirrolidona (107).....	133
2.3.9. Obtenção de (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (93): redução da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolidinona (91).....	135
2.3.10. Obtenção de (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (94): redução da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolidinona (92).....	135
2.3.11. Obtenção de 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (47): redução da 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolidona (44).....	135
2.3.12. Obtenção de 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-hidróxi-3-metilpirrolidina (48): redução da 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-3-metil-2-pirrolidona (45).....	135
2.3.13. Obtenção de (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (24): desidratação da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (93).....	140
2.3.14. Obtenção de (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolina (9): desidratação da (S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (94).....	140
2.3.15. Obtenção da 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolina (25): desidratação da 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (47).....	143
2.3.16. Obtenção da 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-3-metil-2-pirrolina (26): desidratação da 1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-hidróxi-3-metilpirrolidina (48).....	143
2.3.17. Obtenção de 5-(S)- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97): adição eletrofílica à (S)-5- <i>tert</i> -butildifenil-sililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (24).....	145
2.3.18. Obtenção de 5-(S)- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97): adição eletrofílica à (S)-5- <i>tert</i> -butildifenil-sililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-pirrolina (10).....	145

2.3.19. Obtenção de (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-3-etoxycarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102): ciclização 5-(S)- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97).....	148
2.3.20. Obtenção de (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-3- <i>tert</i> -butoxycarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101): ciclização da 5-(S)- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (9).....	148
2.3.21. Obtenção de (2R,3S,5S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104): hidrólise alcalina do (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-11-metil-3-etoxycarbonil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102).....	153
2.3.22. Obtenção de (2R,3S,5S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>tert</i> -butoxycarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina [(2R,3S,5S)-103]: hidrólise alcalina do (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-3- <i>tert</i> -butoxycarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-tri-aza-tri-clo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2R,4S,6S)-101].....	155
2.3.23. Obtenção do trímero da 1-pirrolina (40): oxidação da pirrolidina (39).....	157
2.3.24. Obtenção da 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23): acilação da 1-pirrolina por reação com cloroformato de etila.....	158
2.3.25. Obtenção da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27): acilação da 1-pirrolina por reação com cloroformato de benzila.....	158
2.3.26. Obtenção da 1-pivaloil-2-pirrolina (13): acilação da 1-pirrolina por reação com cloreto de pivaloila.....	158
2.3.27. Obtenção da 1-acetil-2-pirrolina (29): obtenção da 1-pirrolina por reação com cloreto de acetila.....	158
2.3.28. Obtenção de O,O'-bis(trimetilsilil)timina (100).....	162

Índice de Esquemas

Esquema 1 - Aplicações de enecarbamatos em síntese orgânica.....	03
Esquema 2 - Utilização de enecarbamatos na síntese de azanucleosídeos: adição eletrofílica de NIS sobre o enecarbamato 9.....	04
Esquema 3 - Equilíbrio conformacional de enecarbamatos endocíclicos: conformações de equilíbrio e suas estruturas de ressonância.....	05
Esquema 4 - 2-pirrolinas <i>N</i> -protegidas.....	05
Esquema 5 - Equilíbrio conformacional do enecarbamato 14.....	06
Esquema 6 - Equilíbrio conformacional de derivados de ácidos carboxílicos: conformações <i>E</i> e <i>Z</i>	11
Esquema 7 - Conformações de equilíbrio da forma <i>Z</i> de ésteres de etila e superiores.....	12
Esquema 8 - Equilíbrio conformacional da <i>N</i> -metilformamida (15) e da <i>N</i> -metilacetamida (16).....	13
Esquema 9 - Estruturas de ressonância de amidas.....	14
Esquema 10 - Equilíbrio conformacional de amidas: estados de transição <i>syn</i> e <i>anti</i>	14
Esquema 11 - Conformações de equilíbrio no processo de rotação da ligação O-C(O) do <i>N,N</i> -dimetilcarbamato de metila (17).....	17
Esquema 12 - Equilíbrio conformacional no <i>N,N</i> -dimetilcarbamato de metila (17): estados de transição ET _{<i>syn</i>} e ET _{<i>anti</i>}	18
Esquema 13 - Equilíbrio conformacional na <i>N,N</i> -dimetilformamida (18) e em derivados halogenados do ácido <i>N,N</i> -dimetilcarbâmico: conformações de equilíbrio e estados de transição ET _{<i>syn</i>} e ET _{<i>anti</i>}	18
Esquema 14 - Momento de dipolo (μ), em debye, calculado para a <i>N,N</i> -dimetilacetamida (22) e <i>N,N</i> -dimetilcarbamato de metila (17).....	20
Esquema 15 - Estruturas de ressonância da DMF (18) e complexo DMF-benzeno.....	23
Esquema 16 - Equilíbrio conformacional da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23): conformações de equilíbrio <i>sp</i> e <i>ap</i> e estados de transição ET _{<i>syn</i>} e ET _{<i>anti</i>}	48
Esquema 17 - Conformações <i>anti-periplanar</i> (ET _{<i>anti</i>}) e <i>syn-periplanar</i> (ET _{<i>syn</i>}) do estado de transição do processo rotacional da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (23).....	51
Esquema 18 - Equilíbrio rotacional <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i> em enecarbamatos endocíclicos.....	63
Esquema 19 - Enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica: obtenção da lactona de Geismann-Waiss (3) e de um análogo do ácido aspártico (4) através de cicloadições [2+2].....	79
Esquema 20 - Enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica: obtenção da β -hidroxiprolina (36) por oxidação do enecarbamato 1 com MCPBA.....	80
Esquema 21 - Enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica: utilização da reação de Heck na síntese da codonopsina (6).....	81
Esquema 22 - Obtenção de enecarbamatos endocíclicos por acilação da 1-pirrolina (41)....	82
Esquema 23 - Obtenção de enecarbamatos por oxidação anódica de uma <i>N</i> -acilpirrolidina (43) seguida de eliminação em condições ácidas.....	83

Esquema 24 - Obtenção de enecarbamatos por desidratação de lactamóis: uso de HMPA e de CQS como agentes de eliminação.....	84
Esquema 25 - Obtenção de enecarbamatos por desidratação de lactamóis: uso de anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina.	85
Esquema 26 - Proposta de obtenção de azanucleosídeos (56) a partir de enecarbamatos (57).	85
Esquema 27 - Didesoxinucleosídeos com atividade anti-HIV: AZT (58), d4T (59) e ddc (60).	86
Esquema 28 - Síntese linear do d4T (59) a partir da guanosina (61).....	88
Esquema 29 - Obtenção do ddc (60) pelo protocolo de Vorbrügen.....	89
Esquema 30 - Obtenção do d4T (59) por adição eletrofílica de NIS e timina(TMS)₂ sobre um diidrofurano substituído.....	90
Esquema 31 - Obtenção do nucleosídeo 77 por adição eletrofílica de PhSeCl e timina(TMS)₂ sobre um diidrofurano substituído (75).....	92
Esquema 32 - Síntese do aza-d4T (82) via protocolo de Vorbrügen.....	94
Esquema 33 - Planejamento retrossintético: obtenção de azanucleosídeos por adição eletrofílica sobre enecarbamatos.....	95
Esquema 34 - Obtenção do piroglutamato de metila (88) a partir do ácido L-glutâmico (65) ou do ácido L-piroglutâmico (8).....	98
Esquema 35 - Obtenção da 5-(S)-hidroximetil-2-pirrolidona (89): redução do L-piroglutamato de metila (88) com NaBH₄.....	99
Esquema 36 - Obtenção da (S)-5-<i>tert</i>-butoxicarbonilsililoximetil-2-pirrolidona (90): proteção da hidroxila da 5-(S)-hidroximetil-2-pirrolidona (89).....	99
Esquema 37 - Proteção do nitrogênio da (S)-5-<i>tert</i>-butildifenilsililoximetil-2-pirrolidona (90): obtenção de (S)-5-<i>tert</i>-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolidona (91) e (S)-5-<i>tert</i>-butildifenilsililoximetil-1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-2-pirrolidona (92).....	100
Esquema 38 - Obtenção de lactamóis: redução de lactamas com DIBAL.....	101
Esquema 39 - Obtenção de enecarbamatos: desidratação de lactamóis com (CF₃CO)₂O em presença de 2,6-lutidina.....	102
Esquema 40 - Obtenção da O,O'-bis(trimetilsilil)timina (96).....	104
Esquema 41 - Adição eletrofílica sobre o enecarbamato.....	104
Esquema 42 - Adição eletrofílica sobre o diidrofurano 98: estereoquímica do produto.....	105
Esquema 43 - Mistura de diastereoisômeros do azanucleosídeo 10.....	107
Esquema 44 - Obtenção do d4T (59) por Kim e Misco.....	108
Esquema 45 - Ciclização dos iodoazanucleosídeos 10 e 97 na presença de DBU.....	109
Esquema 46 - Formação do par de diastereoisômeros 101 a partir dos iodoazanucleosídeos 10: relação de estereoquímica.....	112
Esquema 47 - Hidrólise do iodoazanucleosídeo 10: obtenção do 2'-hidroxiazanucleosídeo 104.....	113
Esquema 48 - Obtenção de 2'-hidroxiazanucleosídeos 103 e 104: hidrólise dos triciclos 101 e 102.....	114
Esquema 49 - Proposta de obtenção do aza-d4T protegido (103) por reação de eliminação.....	118

Índice de Figuras

Figura 1 - Diagrama de orbitais moleculares: interação do orbital não ligante N 2p com o orbital π^* CO.....	16
Figura 2 - Representação do orbital HOMO (π) das conformações planar (esquerda) e <i>syn-periplanar</i> (direita) da formamida (superfícies obtidas por cálculo semi-empírico AM1, PcSpartan Plus 1.5).....	17
Figura 3 - Espectro de RMN- ^1H da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	32
Figura 4 - Detalhe ampliado do espectro de RMN- ^1H da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	33
Figura 5 - Detalhe ampliado do espectro de RMN- ^1H da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 20, 30, 40 45, 50 e 55 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	34
Figura 6 - Calor de formação (kcal.mol^{-1}) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).....	45
Figura 7 - Calor de formação (kcal.mol^{-1}) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico AM1 (PcSpartan Plus, versão 1.5).....	46
Figura 8 - Representações dos confômeros <i>sp</i> , <i>ET_{syn}</i> , <i>ap</i> e <i>ET_{anti}</i> , (HF/6-31G*, PcSpartan Plus 1.5) da 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23).....	47
Figura 9 - Ângulos de ligação (graus) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).....	53
Figura 10 - Somatório dos ângulos de ligação em torno do nitrogênio (graus) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).....	54
Figura 11 - Comprimentos de ligação (Å) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).....	56
Figura 12 - Comprimentos da ligação C-N (Å) em compostos nitrogenados.....	58
Figura 13 - Momento de dipolo (debye) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) e para a 1-acetil-2-pirrolina (29) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).....	60
Figura 14 - Modelos tridimensionais da <i>N</i> -pivaloil-2-pirrolina (13) obtidos por otimização de geometria através de cálculo <i>ab initio</i> (HF/6-31G*): rotâmero <i>sp</i> (esquerda) e rotâmero <i>ap</i> (direita).....	69
Figura 15 - Cadeia de DNA contendo uma 2',3'-didesoxirribose na unidade de nucleotídeo terminal.....	87
Figura 16 - Detalhe do espectro de RMN- ^1H da 5-(<i>S</i>)-terc-butildifenilsililoximetil-1-terc-butoxycarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10), produto bruto em CDCl_3 , a 50 °C, superior, e a temperatura ambiente, inferior (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	106

Figura 17 - Atribuição de sinais de RMN- ¹ H (ppm) do triciclo (2S,4R,6R)- 101 (dados do espectro de RMN- ¹ H em CDCl ₃ a 300 MHz).....	110
Figura 18 - Atribuição de sinais de RMN- ¹ H (ppm) do triciclo (2R,4S,6S)- 101 (dados do espectro de RMN- ¹ H em CDCl ₃ a 300 MHz).....	111
Figura 19 - Atribuição de sinais de RMN- ¹ H (ppm) do 2'-hidróxi-3'-desoziazanucleosídeo 103 (dados do espectro de RMN- ¹ H em CDCl ₃ a 300 MHz).....	115

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Enecarbamatos e enamidas estudados por RMN- ¹ H dinâmica.....	26
Tabela 2 - Enecarbamatos e enamidas estudados por métodos computacionais.....	28
Tabela 3 - Determinação das barreiras rotacionais de enecarbamatos e enamidas endocíclicas por RMN- ¹ H dinâmica utilizando o método da temperatura de coalescência. Dados experimentais e resultados.....	35
Tabela 4 - Constantes de Equilíbrio (K) e ΔG (kcal.mol ⁻¹) no processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i> obtido pelas integrações dos espectros de RMN- ¹ H de encarbamatos e enamidas.....	36
Tabela 5 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5).....	38
Tabela 6 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5).....	39
Tabela 7 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5), barreiras rotacionais e variação de entalpia no processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i>	40
Tabela 8 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5), barreiras rotacionais e variação de entalpia no processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i>	40
Tabela 9 - Resultados computacionais: HF/3-21G(*) (Pc Spartan Plus 1.5).....	41
Tabela 10 - Resultados computacionais: HF/3-21G(*) (Pc Spartan Plus 1.5). Barreiras rotacionais e variação de energia total no processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i>	41
Tabela 11 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5).....	42
Tabela 12 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5), barreiras rotacionais e variação de energia total no processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i>	43
Tabela 13 - Energias calculadas para as conformações de equilíbrio <i>sp</i> e <i>ap</i> e para os estados de transição ET _{syn} e ET _{anti} da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) por cálculos semi-empíricos AM1 e PM3 (H _f , calor de formação) e <i>ab initio</i> HF/3-21G (*) e HF/6-31G* (E _T , energia total).....	49
Tabela 14 - Resultados computacionais: conformações de equilíbrio (CE) e estados de transição (ET) mais estáveis no processo rotacional de enecarbamatos e enamidas...	50
Tabela 15 - Resultados computacionais: diferença de energia (kcal.mol ⁻¹) em valor absoluto entre os estados de transição ET _{syn} e ET _{anti} do processo rotacional de enecarbamatos e enamidas.....	52
Tabela 16 - Somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio (em graus) em enecarbamatos e enamidas (HF/6-31G*).....	55
Tabela 17 - comprimentos de ligação (Å) da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) calculados em HF/6-31G*.....	57
Tabela 18 - Comprimentos da ligação C-N (Å) para amidas cíclicas conformacionalmente restringidas: valores experimentais (DRX) e teóricos (HF/6-31G**).....	59
Tabela 19 - Constante de equilíbrio (K) do processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i> experimental e calculada (HF/6-31G**).....	62
Tabela 20 - Efeito do substituinte em C-5 na constante de equilíbrio (K) do processo de conversão <i>sp</i> $\rightleftharpoons$ <i>ap</i> . Valores experimentais.....	64

Tabela 21 - Momento de dipolo (μ) dos rotâmeros <i>sp</i> e <i>ap</i> de enecarbamatos e enamidas calculado na base HF/6-31G* (PcSpartan Plus 1.5).....	65
Tabela 22 - Barreiras rotacionais para enecarbamatos e enamidas no processo de interconversão <i>sp</i> → <i>ap</i> : valores experimentais na T _c (RMN dinâmica) e valores calculados via ET _{anti} (HF/6-31G*, PcSpartan Plus 1.5).....	66
Tabela 23 - Valores teóricos das barreiras rotacionais (kcal.mol ⁻¹) na conversão <i>sp</i> → <i>ap</i> via ET _{anti} , obtidos por métodos semi-empíricos (AM1 e PM3) e <i>ab initio</i> (HF/3-21G*) e HF/6-31G*).....	68
Tabela 24 - Efeito do grupo R na barreira rotacional do processo de interconversão <i>sp</i> → <i>ap</i> : valores calculados (HF/6-31G*) para os enecarbamatos 23, 25 e 27	70
Tabela 25 - Efeito do grupo R" na barreira rotacional do processo de interconversão <i>sp</i> → <i>ap</i> : valores experimentais na T _c (RMN dinâmica).....	71
Tabela 26 - Efeito do grupo R' na barreira rotacional do processo de interconversão <i>sp</i> = <i>ap</i> valores experimentais na T _c (RMN dinâmica) e valores calculados (HF/6-31G*)....	72
Tabela 27 - Efeito da ligação dupla endocíclica na barreira rotacional. Valores experimentais.....	73
Tabela 28 - Efeito da polaridade do solvente na barreira rotacional de enecarbamatos e enamidas. Valores experimentais (kcal.mol ⁻¹).....	73
Tabela 29 - Momento de dipolo (μ) calculado (HF/6-31g*).....	74
Tabela 30 - Dados de RMN do diastereoisômero 2S,4S,6R-101 em CDCl ₃ : RMN- ¹ H (300 MHz), COSY (500 MHz), RMN- ¹³ C (125,7 MHz) e HSQC (125,7 MHz).....	110
Tabela 31 - Dados de RMN do diastereoisômero 2R,4S,6S-101 em CDCl ₃ : RMN- ¹ H (300 MHz), COSY (500 MHz), RMN- ¹³ C (125,7 MHz) e HSQC (125,7 MHz).....	111
Tabela 32 - Testes de obtenção do aza-d4T protegido (103): substratos, condições de reação e resultados.....	115
Tabela 33 - Dados dos espectros de massa (<i>m/z</i>), VG-Autospec, 70 eV.....	117
Tabela 34 - Dados de RMN do 2'-hidróxi-3'-desoxiazanucleosídeo 103 em CDCl ₃ : RMN- ¹ H (300 MHz), COSY (500 MHz), RMN- ¹³ C (125,7 MHz) e HSQC (125,7 MHz).....	118

Anexo A - Tabelas dos resultados Computacionais - Índice

Tabela 34 - Resultados computacionais (AM1): 1-pivaloil-2-pirrolina (13).....	172
Tabela 35 - Resultados computacionais (AM1): 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23).....	173
Tabela 36 - Resultados computacionais (AM1): 1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).....	174
Tabela 37 - Resultados computacionais (AM1): 1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26).....	175
Tabela 38 - Resultados computacionais (AM1):1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27).....	176
Tabela 39 - Resultados computacionais (AM1): 1-acetil-2-pirrolina (29).....	177
Tabela 40 - Resultados computacionais (PM3): 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23).	178
Tabela 41 - Resultados computacionais (PM3): 1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).....	179
Tabela 42 - Resultados computacionais (PM3): 1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26).	180
Tabela 43 - Resultados computacionais (PM3): 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27).....	181
Tabela 44 - Resultados computacionais (PM3): 1-acetil-2-pirrolina (29).....	182
Tabela 45 - Resultados computacionais (PM3): 1-(3,5-dinitrobenzoi)-2-pirrolina (30).....	183
Tabela 46 - Resultados computacionais (HF/3-21G^(*)): 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23).....	184
Tabela 47 - Resultados computacionais (HF/3-21G^(*)):1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).....	184
Tabela 48 - Resultados computacionais (HF/6-21G[*]): 1-pivaloil-2-pirrolina (13).....	185
Tabela 49 - Resultados computacionais (HF/6-21G[*]):1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23).....	185
Tabela 50 - Resultados computacionais (HF/6-21G[*]):1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).....	185
Tabela 51 - Resultados computacionais (HF/6-21G[*]): 1-<i>tert</i>-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26).....	186
Tabela 52 - Resultados computacionais (HF/6-21G[*]):1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27).....	186
Tabela 53 - Resultados computacionais (HF/6-21G[*]):1-acetil-2-pirrolina (29).....	186

Anexo B - RMN Dinâmica: Experimentos de Temperatura de Coalescência - Índice

Figura 20 - Espectro de ^1H -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina (9) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	188
Figura 21 - Espectro de ^1H -RMN da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	189
Figura 22 - Espectro de ^1H -RMN da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 25 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	190
Figura 23 - Espectro de ^1H -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	191
Figura 24 - Espectro de ^1H -RMN da 1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina (25) em C_6D_6 a 22 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	192
Figura 25 - Espectro de ^1H -RMN da 1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26) em C_6D_6 a 24 °C (Bruker AC300/P, 300.133 MHz).....	193
Figura 26 - Espectro de ^1H -RMN da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 360.067 MHz).....	194
Figura 27 - Espectro de ^1H -RMN da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	195
Figura 28 - Espectro de ^1H -RMN da 1,5-di(metoxicarbonil)-2-pirrolina (28) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	196
Figura 29 - Espectro de ^1H -RMN da 1-pivaloil-2-pirrolina (29) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	197
Figura 30 - Espectro de ^1H -RMN da 1-(3,5-dinitrobenzoi)-2-pirrolina (30) em C_6D_6 a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	198
Figura 31 - Espectro de ^1H -RMN da 1-(3,5-dinitrobenzoi)-2-pirrolina (30) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	199

Anexo C - Espectros - Índice

Figura 32 - Espectro de ^1H -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina (9) em C_6D_6 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	201
Figura 33 - Espectro de ^{13}C -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina (9) em C_6D_6 (Varian Inova 500, 125.710 MHz).....	202
Figura 34 - Espectro no infravermelho da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina (9), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	203
Figura 35 - Espectro de ^1H -RMN da 5-(S)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10), bruto, em CDCl_3 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	204
Figura 36 - Espectro de ^{13}C -RMN do da 5-(S)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10), produto bruto, em CDCl_3 (Gemini 300BB, 75.452 MHz).....	205
Figura 37 - Espectro no infravermelho da 5-(S)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10), produto bruto, filme sólido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	206
Figura 38 - Espectro de massas da 5-(S)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10), produto bruto.....	207
Figura 39 - Espectro de ^1H -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24) em CDCl_3 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	208
Figura 40 - Espectro de ^1H -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24) em C_6D_6 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	209
Figura 41 - Espectro de ^{13}C -RMN da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24) em CDCl_3 (Gemini 300BB, 75.452 MHz).....	210
Figura 42 - Espectro no infravermelho da (S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	211
Figura 43 - Espectro no infravermelho da 5-(S)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97), filme sólido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	212
Figura 44 - Espectro de ^1H -RMN do (2R,4S,6S)-4- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-3- <i>terc</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl_3 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	213
Figura 45 - Espectro de ^1H -RMN do (2S,4S,6R)-4- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-3- <i>terc</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 499.886 MHz).....	214
Figura 46 - Espectro de ^{13}C -RMN do diastereoisômero (2R,4S,6S)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-3- <i>terc</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 125.710 MHz).....	215
Figura 47 - Espectro de ^{13}C -RMN do diastereoisômero (2S,4S,6R)- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-3- <i>terc</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 125.710 MHz).....	216

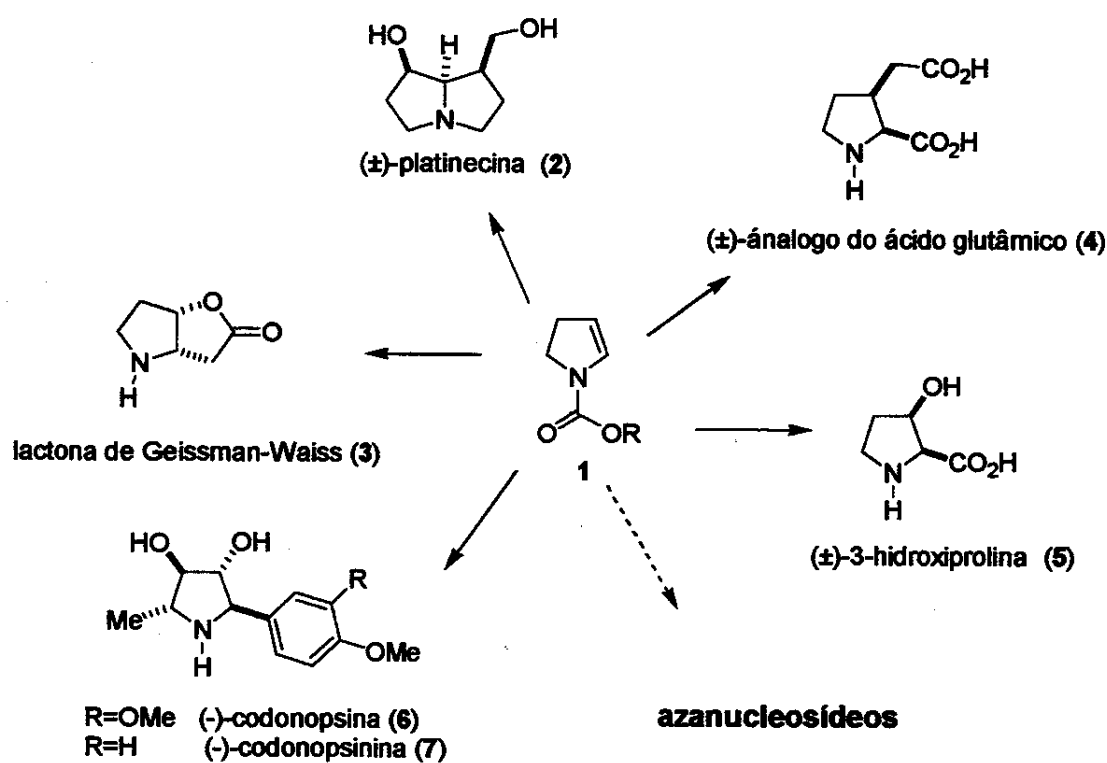
Figura 48 - Espectro no infravermelho do diastereoisômero (2R,4S,6S)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	217
Figura 49 - Espectro no infravermelho do diastereoisômero (2S,4S,6R)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	218
Figura 50 - gCOSY do diastereoisômero (2S,4S,6R)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 499.8826753 MHz).....	219
Figura 51 - HSQC do diastereoisômero (2S,4S,6R)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 125.705 MHz).....	220
Figura 52 - gCOSY do diastereoisômero (2R,4S,6S)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 499.8826753 MHz).....	221
Figura 53 - HSQC do diastereoisômero (2R,4S,6S)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 125.705 MHz).....	222
Figura 54 - Espectro de massas do diastereoisômero (2S,4S,6R)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101).....	223
Figura 55 - Espectro de massas do diastereoisômero (2R,4S,6S)- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101).....	224
Figura 56 - Espectro de ¹ H-RMN do (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102) em CDCl ₃ (Gemini 300BB, 300.067 MHz).....	225
Figura 57 - Espectro de ¹³ C-RMN do (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102) em CDCl ₃ (Gemini 300BB, 75.452 MHz).....	226
Figura 58 - Espectro no infravermelho do (2R,4S,6S)-4- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	227
Figura 59 - Espectro de ¹ H-RMN da (2R,3S,5S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 499.883 MHz).....	228
Figura 60 - Espectro de ¹³ C-RMN da (2R,3S,5S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 125.710 MHz).....	229
Figura 61 - COSY da (2R,3S,5S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 499.883 MHz).....	230
Figura 62 - HSQC da (2R,3S,5S)-5- <i>tert</i> -butildifenilsiloximetil-1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 125.705 MHz).....	231

Figura 63 - Espectro no infravermelho da (2R,3S,5S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).....	232
Figura 64 - Espectro de massas da (2R,3S,5S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103).....	233
Figura 65 - Espectro de ¹ H-RMN da (2R,3S,5S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 499.883 MHz).....	234
Figura 66 - Espectro de ¹³ C-RMN da (2R,3S,5S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104) em CDCl ₃ (Varian Inova 500, 125.710 MHz).....	235
Figura 67 - Espectro no infravermelho da (2R,3S,5S)-5- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).	236

Introdução

Introdução

Enecarbamatos endocíclicos (**1**) têm mostrado um enorme potencial como intermediários em síntese orgânica¹⁻⁴ e têm sido utilizados em nosso grupo como material de partida na obtenção de produtos naturais e sintéticos como alcalóides, aminoácidos e azaçúcares⁵⁻⁹. Alguns exemplos são apresentados no esquema 1, a seguir.

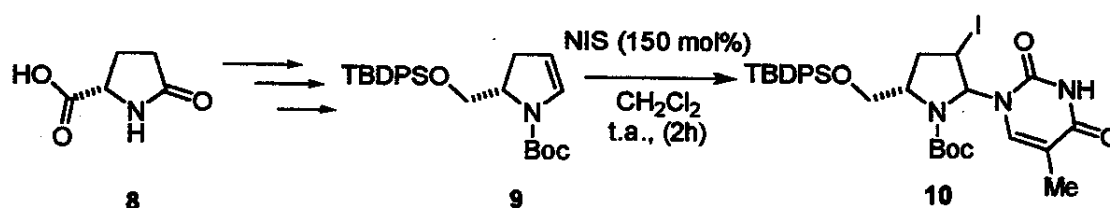


Esquema 1 - Aplicações de enecarbamatos em síntese orgânica.

A versatilidade de enecarbamatos como intermediários de síntese é resultado da reatividade da ligação dupla

endocíclica, a qual tem sido explorada especialmente em reações de cicloadição, adição eletrofílica e oxidação⁵⁻⁹. Há um interesse no controle estereoquímico de tais reações com o uso de enecarbamatos quirais, derivados de produtos naturais comercialmente acessíveis¹⁰ ou de auxiliares quirais ligados ao nitrogênio¹¹.

Neste trabalho, estendem-se as possibilidades de aplicação de enecarbamatos com a síntese de azarribonucleosídeos. Neste caso, um enecarbamato quiral (9) derivado do ácido piroglutâmico (8) é utilizado como intermediário. A etapa-chave, uma adição eletrofílica, é apresentada no esquema 2.



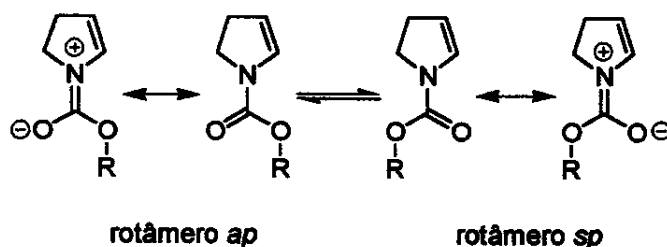
Esquema 2 - Utilização de enecarbamatos na síntese de azanucleosídeos: adição eletrofílica de NIS sobre o enecarbamato 9.

Além da utilização dos enecarbamatos em síntese, há em nosso grupo um crescente interesse na correlação de estrutura e propriedades químicas destes compostos. Pretende-se, com isso, uma melhor racionalização de resultados com possibilidades de previsões de reatividade e, portanto, de escolha adequada de substratos.

Uma propriedade importante de carbamatos é a barreira rotacional da ligação amídica¹², relacionada ao caráter parcial de dupla

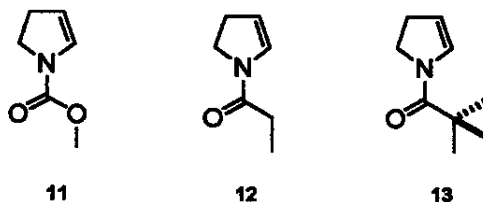
da ligação nitrogênio-carbonila. O esquema 3 apresenta o equilíbrio rotacional de enecarbamatos.

A densidade eletrônica da ligação dupla C-C endocíclica e, portanto, sua reatividade, depende do grau de participação do par eletrônico isolado do nitrogênio. Esta participação, por sua vez, é determinada pelo maior ou menor comprometimento do nitrogênio na ligação amídica por ressonância, o qual é estimado pela barreira rotacional.



Esquema 3 - Equilíbrio conformacional de enecarbamatos endocíclicos:
conformações de equilíbrio e suas estruturas de ressonância.

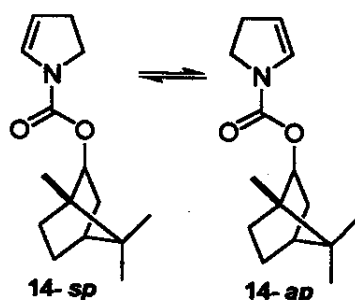
Um exemplo, observado por Faria¹³, é a diferença de reatividade de enecarbamatos e enamidas frente a cetenos em cicloadições. Enquanto o enecarbamato **11** e a enamida **13** formam aductos de cicloadição, o contrário ocorre com a enamida **12**.



Esquema 4 - 2-pirrolinas N-protegidas.

Este caso mostra que o grupo protetor do nitrogênio pode mudar o curso da reação. A relação entre o grupo protetor e a reatividade do composto pode estar associada ao efeito que aquele tem sobre a barreira rotacional da ligação C-N. A compreensão do efeito do substituinte do nitrogênio na reatividade da dupla ligação endocíclica pode levar, portanto, à previsão do comportamento químico dos substratos.

Um segundo exemplo, também obtido no nosso grupo, é a utilização de protetores quirais no nitrogênio no estudo da diastereosseletividade facial de enecarbamatos em cicloadições [2+2], realizado por Miranda¹¹. Um exemplo é mostrado no esquema 5, a seguir.



Esquema 5 - Equilíbrio conformacional do enecarbamato 14.

O rotâmero **14-ap** possui a face *Si* dos carbonos olefínicos protegida. O rotâmero **14-sp**, por sua vez, tem a face oposta protegida, porém de maneira aparentemente menos eficiente. Mesmo assim, não se observou seletividade e cicloaductos diastereoisoméricos foram obtidos em quantidades iguais. O conhecimento dos fatores que determinam o equilíbrio rotacional pode levar a uma escolha mais adequada de protetores quirais.

No presente trabalho inicia-se, por métodos experimentais e computacionais, o estudo de barreiras rotacionais de enecarbamatos e enamidas.

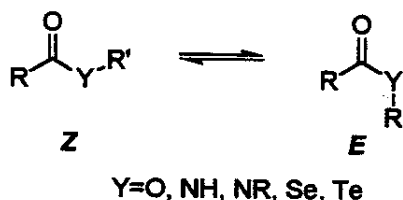
**1. *Estudo do equilíbrio conformacional de
enamidas e enecarbamatos endocíclicos***

1.1 Parte teórica

1.1.1 Equilíbrio conformacional de amidas e carbamatos

Fatores estéreos e eletrônicos influenciam de forma fundamental o curso de uma reação química e estão intimamente ligados à análise conformacional¹⁴.

Derivados de ácidos carboxílicos apresentam, em geral, duas conformações de menor energia, resultado da rotação da ligação formada entre o heteroátomo e a carbonila. Há, portanto, uma barreira energética envolvida na interconversão de um confômero, neste caso chamado de rotâmero, no outro^{12,14,15}.



Esquema 6 - Equilíbrio conformacional de derivados de ácidos carboxílicos: conformações E e Z.

A análise conformacional de derivados de ácido é especialmente importante nas amidas, visto que a conformação preferencial de uma ligação peptídica determina parte das propriedades dos polipeptídeos¹⁴.

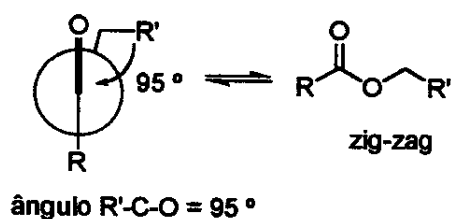
Carbamatos, apesar da variada atividade biológica, têm sido relativamente menos estudados do que as amidas¹². Como os

carbamatos são compostos de função mista amida e éster, é interessante incluir este último na discussão da análise conformacional.

Os ésteres apresentam equilíbrio entre as conformações *Z* e *E*, mostrado no esquema 6, com predomínio da primeira, que é cerca de 5 a 6 kcal.mol⁻¹ mais estável^{12,14}. A barreira rotacional, isto é, a energia de ativação envolvida no processo de interconversão dos rotâmeros, é da ordem de 10 a 13 kcal.mol⁻¹. A conformação *E* é praticamente negligenciável¹².

A diferença de energia entre as conformações pode ser explicada^{12,14,15}, entre outros fatores, pela repulsão estérea entre os grupos *R* e *R'* em *E* (esquema 6), e pela atração eletrostática que ocorre entre *R'*, de baixa densidade eletrônica (δ^+), e o oxigênio da carbonila, rico em elétrons (δ^-).

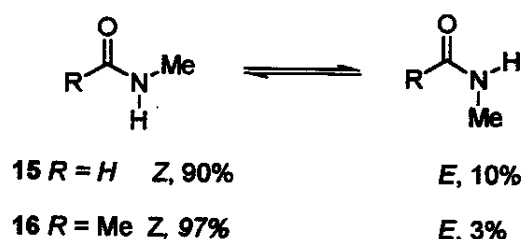
Ésteres de etila ou superiores apresentam o rotâmero *Z* em duas conformações diferentes de energias semelhantes^{14,16}, mostradas no esquema 7. Uma tem a forma de zigue-zague, enquanto a outra coloca o grupo *R'* ligado ao metileno fora do plano, em ângulo de aproximadamente 95°.



Esquema 7 - Conformações de equilíbrio da forma Z de ésteres de etila e superiores.

Sob o aspecto conformacional, as amidas são os mais importantes derivados de ácidos carboxílicos visto que a estrutura de enzimas e proteínas pode ser compreendida a partir do estudo desses compostos^{14,17}.

A *N*-metilformamida (15) e a *N*-metilacetamida (16) são moléculas planares com duas conformações preferenciais, mostradas no esquema 8. O equilíbrio encontra-se deslocado no sentido do confômero *Z*, o que pode ser explicado por fatores estéreos e a interação de carga entre a carbonila e a metila ligada ao nitrogênio¹⁴.

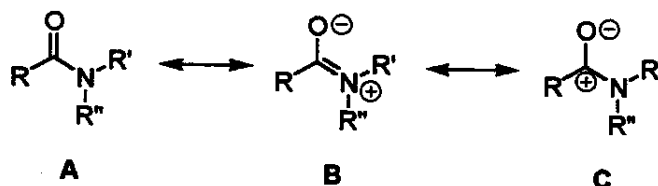


Esquema 8 - Equilíbrio conformacional da N-metilformamida (15) e da N-metilacetamida (16).

A barreira rotacional de amidas primárias^{14,17,18,19} é de aproximadamente 20 kcal.mol⁻¹. Valores determinados experimentalmente por RMN dinâmica para a *N,N*-dimetilformamida, na fase gasosa e em solução, por exemplo, são de 21,1 e 19,4 kcal.mol⁻¹ respectivamente²⁰.

Além da barreira rotacional elevada, as amidas apresentam propriedades peculiares como a coplanaridade dos grupos ligados ao nitrogênio e a estabilidade cinética frente ao ataque de nucleófilos e à hidrólise. Todas estas propriedades têm sido racionalizadas por meio do conceito de ressonância²¹. Além das formas canônicas clássicas *A* e *B*,

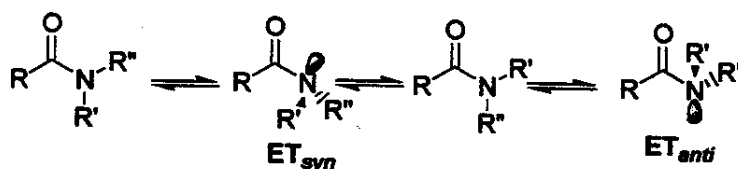
mostradas no esquema 9, onde se evidencia o caráter parcial de ligação dupla da ligação C-N, tem sido sugerida a participação da estrutura dipolar, C, que explica a polaridade da carbonila²¹⁻²⁴.



Esquema 9 - Estruturas de ressonância de amidas.

A participação da estrutura B é evidenciada pelo comprimento da ligação C-N, mais curta do que uma ligação simples, pela sua frequência de vibração, indicativa de uma constante de força maior, e pela basicidade mais fraca das amidas²¹.

A hipótese da ressonância, porém, é questionada por Wiberg e colaboradores^{23,24}.



Esquema 10 - Equilíbrio conformacional de amidas: estados de transição syn e anti.

Durante o processo de rotação, um giro de 90° da ligação C-N leva às conformações representadas no esquema 10 como ET_{syn} e ET_{anti}, nas quais o par de elétrons isolados do nitrogênio assume posições *syn* e *antiperiplanar* à carbonila, respectivamente^{17,20,21,22,25}. ET_{syn} e ET_{anti} são os

estados de transição do processo de conversão de um rotâmero planar no outro. As conformações correspondentes aos estados de transição são não-planares, sendo evidente o desaparecimento da ressonância. Como a estrutura de ressonância *B* (esquema 9) não participa do estado de transição, é esperado, na passagem das conformações planares para ET_{syn} ou ET_{anti} , um aumento no comprimento da ligação C-N e uma diminuição no comprimento da carbonila. Cálculos *ab initio* realizados por Wiberg e colaboradores¹⁷ mostram que, de fato, a ligação C-N aumenta 0,08 Å, enquanto a carbonila, por outro lado, diminui somente 0,01 Å. Segundo o autor, se o modelo de ressonância fosse correto, as variações deveriam ser equivalentes.

Wiberg¹⁷ sugere, assim, que a barreira rotacional tem origem em uma estabilização da conformação planar em razão da eletronegatividade do nitrogênio e não por ressonância. Segundo o autor, o nitrogênio planar apresenta hibridização sp^2 , mas não compartilha o par isolado com a carbonila. A maior eletronegatividade do nitrogênio sp^2 provocaria o encurtamento da ligação C-N. No estado de transição, ET_{syn} ou ET_{anti} , por outro lado, o nitrogênio é piramidal, tipicamente sp^3 . Com isso, a população eletrônica do nitrogênio é maior nos confômeros planares do que nos estados de transição, o que provocaria uma estabilização dos primeiros e o efeito contrário nestes últimos¹⁷.

Em resumo, a barreira rotacional poderia ser explicada pelo maior caráter iônico da ligação C-N no confômero planar, resultando em uma ligação mais curta e mais forte²¹. O oxigênio da carbonila não exerce influência determinante na barreira e as principais interações envolvem apenas carbono e nitrogênio. O oxigênio possui o papel de diminuir a densidade eletrônica do carbono, provocando uma maior interação deste último com o nitrogênio¹⁷.

Lauvergnat e Hiberty²¹ avaliaram a hipótese de Wiberg¹⁷ utilizando modelos de cálculo com elétrons deslocalizados e totalmente localizados sobre as conformações planar e distorcidas da formamida. Segundo este autor, ao contrário do que afirma Wiberg, a ressonância é, de fato, responsável pela barreira rotacional, embora não seja o único fator, representando parte do valor desta energia.

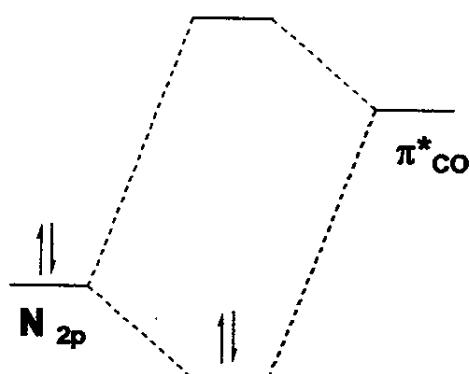


Figura 1 - Diagrama de orbitais moleculares: interação do orbital não ligante N 2p com o orbital π^* CO.

De outra forma, utilizando a teoria de orbitais moleculares, pode-se explicar a barreira em termos da estabilização das amidas como resultado da interação do orbital não ligante do nitrogênio, de energia suficientemente alta, com o orbital π^* . O diagrama de energia dos orbitais é apresentado na figura 1.

A figura 2 apresenta o orbital HOMO, resultado da interação $n \rightarrow \pi^*$ da formamida na conformação planar, à esquerda, e do estado de transição *syn-periplanar*, ET_{syn} , à direita, conforme cálculo AM1. A energia do orbital HOMO da primeira é cerca de 0,33 eV menor do que da segunda, indicando uma combinação mais eficiente de orbitais. Da maior estabilização do

par de elétrons do nitrogênio na conformação planar, surge a barreira rotacional.

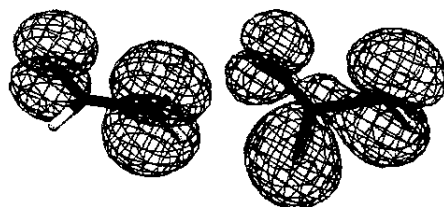
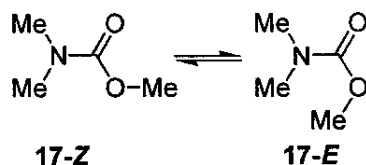


Figura 2 - Representação do orbital HOMO (π) das conformações planar (conformação de equilíbrio), esquerda, e syn-periplanar (estado de transição), — direita, da formamida (superfícies obtidas por cálculo semi-empírico AM1, PcSpartan Plus 1.5).

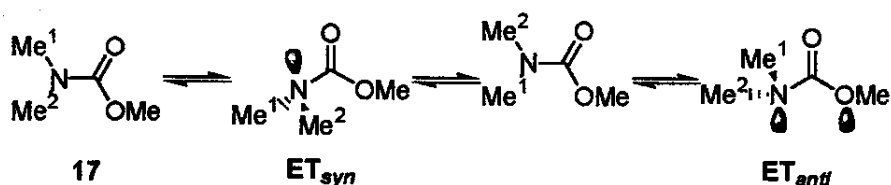
Os carbamatos, assim como as amidas e os ésteres, apresentam a estrutura N-CO-O planar ou aproximadamente planar, com o nitrogênio sp^2 . Os rotâmeros planares adotam conformação *E* ou *Z*¹², mostradas no esquema 11.



Esquema 11 - Conformações de equilíbrio no processo de rotação da ligação O-C(O) do N,N-dimetilcarbamato de metila (17).

Cálculos *ab initio* (HF/3-21G(*)) realizados por Sonoda e colaboradores¹² sobre o N,N-dimetilcarbamato de metila (17) levaram a um rotâmero *Z* completamente planar, com geometria similar à determinada por Raio-X. O rotâmero *E* é desfavorecido devido à relação *syn-periplanar* entre as metilas das porções amida e éster.

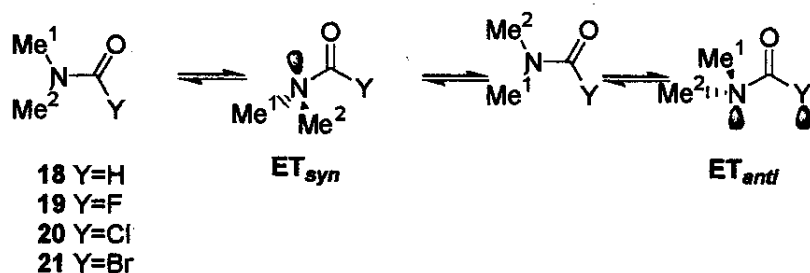
O processo de rotação da ligação N-C(O) é mostrado no esquema 12. Há dois possíveis estados de transição, ET_{syn} e ET_{anti} , de modo semelhante ao que ocorre com amidas. A energia calculada (MP2/3-21G(*)//HF/6-31G*)¹² para o ET_{syn} é 1,6 kcal.mol⁻¹ menor do que a encontrada para ET_{anti} . Este último é desestabilizado pela repulsão dos pares isolados do nitrogênio e do oxigênio α -carbonílico¹². A barreira rotacional, para a rotação da ligação N-C(O) foi estimada em 16,1 kcal.mol⁻¹.



Esquema 12 - Equilíbrio conformacional no *N,N*-dimetilcarbamato de metila

(17): estados de transição ET_{syn} e ET_{anti} .

Resultados algo diferentes são relatados Vassilev e Dimitrov²⁰ em estudos *ab initio* (HF/6-31G*) da barreira rotacional em *N,N*-dimetilformamida (18) e derivados halogenados do ácido *N,N*-dimetilcarbâmico (19, 20, 21), esquema 13.



Esquema 13 - Equilíbrio conformacional na *N,N*-dimetilformamida (18) e em derivados halogenados do ácido *N,N*-dimetilcarbâmico: conformações de equilíbrio e estados de transição ET_{syn} e ET_{anti} .

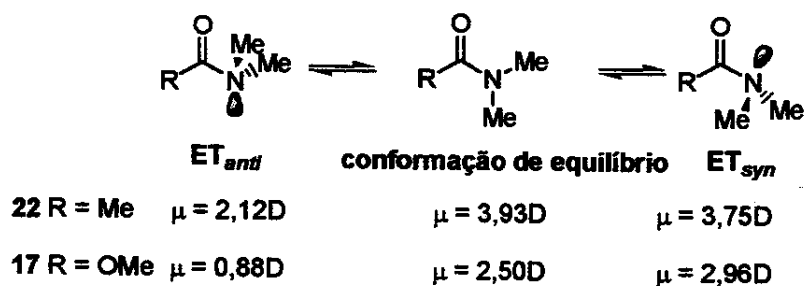
O cálculo *ab initio* (HF/6-31G*) para o o fluoreto de *N,N*-dimetilcarbamoíla (19), da mesma forma como ocorre com a *N,N*-dimetilformamida (18), indicou ET_{anti} como estado de transição preferencial, o que é atribuído à menor interação eletrônica do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila. O estado de transição *syn-periplanar*, ET_{syn} , por outro lado, torna-se o mais estável quando o flúor é substituído por cloro (20) ou bromo (21). Para estes casos, atribui-se uma interação mais forte do par isolado do nitrogênio com os orbitais do halogênio, mais volumosos, do que com os da carbonila. A diferença de energia entre os dois estados de transição varia de 0,08 kcal.mol⁻¹ para o fluoreto a 2,30 kcal.mol⁻¹ para o brometo²⁰.

Em amidas, grupos doadores de elétrons ligados à carbonila diminuem a barreira rotacional, mas exercem o efeito oposto quando ligados ao nitrogênio^{14,19,22}. Em carbamatos, o grupo OR deve provocar uma estabilização na carbonila, resultado da interação do par de elétrons do oxigênio com o orbital π^* desta última ($n_O \rightarrow \pi^*_{CO}$)²⁶, com uma conseqüente diminuição da barreira. De fato, argumentação semelhante foi utilizada por Woodbrey e Rogers²⁷ em estudo experimental da barreira rotacional do cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoíla (20). Letka e Cox²⁸ afirmam que carbamatos apresentam barreiras 3 a 4 kcal.mol⁻¹ inferiores às das amidas correspondentes. Segundo Fischer²⁰, entretanto, são os efeitos estéreos e não os eletrônicos, os que mais afetam a barreira rotacional das amidas e seus análogos.

Embora o equilíbrio conformacional de amidas e carbamatos seja essencialmente o mesmo, experimentalmente é observado que a barreira rotacional das primeiras é sensível à mudança na polaridade do meio, enquanto a dos últimos, não^{25,28,29}. O estudo do efeito do solvente é interessante uma vez que acrescenta informações sobre o mecanismo do

fenômeno rotacional e tem sua importância aumentada se for considerado o fato de que a maioria das reações é conduzida em solução²⁹.

Lectka e Cox²⁸ apresentaram um estudo comparativo teórico-experimental do efeito da polaridade do meio sobre a barreira rotacional de amidas e carbamatos. Os valores de momento de dipolo (μ) para as conformações de equilíbrio e estados de transição de *N,N*-dimetilacetamida (22)³⁰ e *N,N*-dimetilcarbamato de metila (17)²⁸, calculados por métodos *ab initio* Hartree-Fock nos conjuntos de bases 6-31G* e 6-311G**//6-31G*, respectivamente, são apresentados no esquema 14, a seguir.



Esquema 14 - Momento de dipolo (μ), em debye, calculado para a *N,N*-dimetilacetamida (22)³⁰ e *N,N*-dimetilcarbamato de metila (17)²⁸.

A amida 22 apresenta o maior valor de momento de dipolo na conformação de equilíbrio. O estado de transição *syn*, ET_{syn} , como esperado, é mais polar que o estado de transição *anti*, ET_{anti} . Calores de formação calculados por Jorgensen e colaboradores³⁰ (HF/6-31G*) indicam ET_{syn} menos estável que ET_{anti} por cerca de 4 kcal.mol⁻¹. Sendo assim, ET_{anti} , o de menor momento de dipolo, deve ser o estado de transição preferencial durante a rotação. Como a conformação de equilíbrio, neste caso, é mais polar que o estado de transição, a primeira sofre o efeito do meio, enquanto o segundo, muito pouco. Em solventes polares, portanto, a conformação de

equilíbrio é mais estabilizada do que o estado de transição, e a barreira rotacional aumenta.

Lectka²⁸ mostra que o carbamato **17**, por sua vez, apresenta estados de transição de energia próxima, com diferença de apenas 0,6 kcal.mol⁻¹ (H/6-311G**//HF/6-31G*). Em solventes polares, ET_{syn}, mais polar, deve sofrer estabilização e tornar-se o caminho preferencial. Como a conformação de equilíbrio e o estado de transição preferencial são polares, ambos comportam-se de maneira semelhante nos solventes estudados, fazendo com que o meio tenha pouca influência no valor da barreira rotacional.

1.1.2 Determinação Experimental da Barreira Rotacional de Amidas e Carbamatos

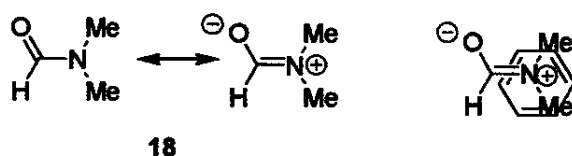
Um espectro de RMN tem suas características alteradas em razão do movimento das moléculas, visto que o ambiente magnético ao redor do núcleo observado se modifica durante o processo. Tais alterações no espectro fazem da RMN uma ferramenta útil em estudos cinéticos³¹.

Os espectros de amidas, por exemplo, apresentam sinais duplicados que coalescem por aumento da temperatura. O fenômeno é bem conhecido desde a década de 50, com os trabalhos independentes de Phillips³² e Gutowsky e Holm³¹. A ocorrência de sinais diferentes para as metilas da *N,N*-dimetilformamida foi atribuída, por estes autores, à restrição da rotação da ligação C(O)-N, consequência do caráter parcial de dupla desta ligação. Sendo o processo rotacional suficientemente lento, as metilas experimentam ambientes magnéticos diferentes, o que provoca a ressonância a frequências distintas. A temperaturas mais elevadas, entretanto, o processo torna-se rápido e as metilas percebem as propriedades magnéticas médias do ambiente tornando-se idênticas, o que justifica a coalescência dos sinais^{31,32}.

A natureza do solvente pode provocar alterações no espectro de amidas, visto que a associação com o soluto pode modificar tanto o processo rotacional quanto o ambiente magnético do núcleo observado^{19,25,27-30,33,34}. Solventes polares, como discutido anteriormente, aumentam o valor da barreira rotacional²⁸.

Solventes aromáticos determinam um efeito adicional já que os elétrons π do anel interagem com o grupo amida^{33,34}. As metilas de

uma amida *N,N*-dissubstituída em benzeno sofrem proteção quando comparadas com um espectro obtido em um solvente não aromático, sendo o efeito mais pronunciado em uma delas. Segundo Richards e Hatton³³, o nitrogênio da amida (δ^+) associa-se aos elétrons π do benzeno enquanto o oxigênio (δ^-) posiciona-se tão afastado deste último quanto possível. O esquema 15 apresenta o complexo formado entre o soluto e o solvente, com as estruturas da amida e do benzeno sobrepostas. Neste complexo, ambas as metilas encontram-se na região diamagnética do anel aromático o que justifica a maior blindagem. A metila *trans* ao oxigênio da carbonila posiciona-se mais próxima ao centro do anel, sentindo mais fortemente o efeito de proteção.



Esquema 15 - Estruturas de ressonância da DMF (18) e complexo DMF-benzeno.

Desde os trabalhos pioneiros de Phillips³² e Gutowsky e Holm³¹, a RMN tem sido uma ferramenta útil no estudo de processos cinéticos^{35,36,37}. Segundo Ernst e colaboradores³⁵, as técnicas de RMN utilizadas em estudos dinâmicos podem ser divididas em quatro grupos principais:

- *análise do formato da linha*: processos nos quais o núcleo experimenta modificação química ou de ambiente magnético provocando alterações nas linhas do espectro incluindo alargamento, coalescência ou estreitamento das mesmas.

- *dupla ressonância*: são métodos dependentes dos mecanismos de relaxação, envolvendo efeito nuclear Overhauser ou transferência de saturação.

- *experimentos de pulso*: os estados de equilíbrio são perturbados pela emissão de pulsos de radiofrequência. Nestes métodos, o mecanismo de relaxação é estudado durante o processo de retorno da molécula ao seu estado de equilíbrio.

- *métodos bidimensionais*, como o EXSY.

Entre os métodos mais utilizados certamente está o da determinação da **temperatura de coalescência**³⁶⁻³⁹. O método é adequado^{37,39} para o estudo de processos com energias de ativação variando entre 4,5 e 27 kcal.mol⁻¹. Quando as populações das duas espécies envolvidas no equilíbrio são idênticas, consequência de tempos de meia-vida iguais, a constante de velocidade na temperatura de coalescência pode ser calculada pela equação 1,

$$k = \Delta\nu \pi \sqrt{2} \quad (1)$$

onde, $\Delta\nu$ é a diferença das frequências de Larmour do núcleo observado em cada uma das espécies do equilíbrio no processo lento³⁸. O valor de $\Delta G^\ddagger$ pode ser determinado a partir da constante de velocidade k através da aplicação da equação de Eyring (2),

$$k = \frac{k_B T_c}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT_c}\right) \quad (2)$$

onde k_B é a constante de Boltzman, h , de Plank, R , dos gases e T_c , a temperatura de coalescência^{40,41}.

Shanan-Atidi e Bar Eli³⁸ utilizaram o método da temperatura de coalescência para sistemas de equilíbrio com populações

desiguais através das equações 3 e 4 que levam em consideração a diferença de população ΔP , na temperatura onde o processo é lento,

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \ln \left[\frac{k_B}{\pi h} \times \frac{T_c}{\Delta \nu} \times \frac{X}{1 - \Delta P} \right] \quad (3)$$

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \ln \left[\frac{k_B}{\pi h} \times \frac{T_c}{\Delta \nu} \times \frac{X}{1 + \Delta P} \right] \quad (4)$$

onde X é um fator de correção sobre o critério de coalescência, equação 1. O fator X relaciona-se com a diferença de população ΔP através da equação 5.

$$\Delta P = \left(\frac{X^2 - 2}{3} \right)^{3/2} \times \frac{1}{X} \quad (5)$$

O método de Shanan-Atidi e Bar-Eli³⁸ consiste em obter um espectro de RMN a uma temperatura em que o processo cinético seja suficientemente lento de modo que algum sinal apareça duplicado, do qual pode se determinar ΔP , a diferença de população, que corresponde à diferença de área entre os dois sinais, e $\Delta \nu$, a diferença em Hz entre os deslocamentos químicos de cada um deles. Do primeiro, calcula-se X . Conhecendo-se, também, a temperatura de coalescência dos sinais, as equações 4 e 5 fornecem a energia de ativação.

Se o processo cinético em estudo é a interconversão entre conformações de equilíbrio das amidas e carbamatos, resultado da rotação da ligação C-N, então a energia de ativação determinada corresponde à barreira rotacional.

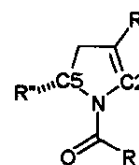
1.2 Metodologia

1.2.1 RMN Dinâmica: método da temperatura de coalescência

Os compostos estudados são apresentados na tabela 1 e foram sintetizados como descrito na Parte B, seção 3, exceto os compostos **30** e **28**¹¹.

Tabela 1 - Enecarbamatos e enamidas estudados por RMN-¹H dinâmica.

composto	R	R'	R''
9	<i>t</i> -BuO	H	TBDPSOCH ₂
13	<i>t</i> -Bu	H	H
23	EtO	H	H
24	EtO	H	TBDPSOCH ₂
25	<i>t</i> -BuO	H	H
26	<i>t</i> -BuO	Me	H
27	PhCH ₂ O	H	H
28	MeO	H	MeOC(O)
29	Me	H	H
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	H



Os espectros de RMN-¹H foram obtidos a partir de soluções 0,10 a 0,15 M em C₆D₆ ou C₆D₅NO₂ (Aldrich) em equipamento Varian Gemini 300BB, a 300,067 MHz.

Os espectros de cada solução foram obtidos a diferentes temperaturas sem a calibração do equipamento. Experimentos consecutivos foram realizados com incrementos de 10 °C a partir da temperatura ambiente e de 5 °C nas proximidades da temperatura de coalescência. Foram observados os sinais do hidrogênio olefínico em C-2, α-

nitrogênio, com exceção dos compostos **29** e **30**, cujo sinal monitorado foi o do próton em C-3.

Experimentos típicos utilizaram janelas espectrais de 6000 Hz, 64 repetições com 16.384 pontos, em tempos de aquisição de 1,365 s.

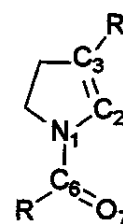
A edição dos espectros, incluindo a transformada de Fourier, foi realizada utilizando a versão 2.02 do software MestRe-C⁴². Os deslocamentos químicos foram corrigidos pelo sinal do solvente⁴¹, 7,15 ppm para o C₆D₆ e 7,5 para o C₆D₅NO₂.

1.2.2 Métodos Computacionais

Os compostos estudados por métodos computacionais são apresentados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2 - Enecarbamatos e enamidas estudados por métodos computacionais.

composto	R	R'
13	<i>t</i> -Bu	H
23	EtO	H
25	<i>t</i> -BuO	H
26	<i>t</i> -BuO	Me
27	PhCH ₂ O	H
29	Me	H
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H



Os cálculos foram executados em um PC Compaq modelo 5203 com processador AMD-K6-2 em 350 MHz, com memória RAM de 64,0 MB e disco rígido de 5.963 GB. O sistema operacional usado foi o Windows 98, revisão 4.10.

Foram realizados cálculos semi-empíricos pelos métodos AM1 e PM3 e cálculos *ab initio* Hartree-Fock nos conjuntos de bases 3-21G(*) e 6-31G* contidos no programa *Pc Spartan Plus* versão 1.5 (Wavefunction, 1998)⁴³.

Foram realizadas as otimizações de geometria para as conformações de cada composto pelos métodos semi-empíricos AM1 e PM3 para ângulos de diedro θ C2-N1-C6-O7 restritos de 0 a 360° com incrementos de 10°. Além disso, as conformações de equilíbrio foram procuradas por

otimização das conformações obtidas para diedros θ de 0 e 180° porém liberados da restrição de diedro.

As geometrias obtidas na otimização por AM1 com energias mínimas foram utilizadas como *input* para o cálculo *ab initio* no conjunto de bases HF/6-31G* sem qualquer restrição de diedro. As seis geometrias de máxima energia também foram utilizadas como *input* respeitando-se as respectivas restrições de diedro.

O método PM3 foi usado com a adição da palavra-chave MMOK que inclui correções para amidas⁴⁴.

Os compostos **23** e **25** foram estudados também pelo método HF/3-21G(*).

Para cada geometria utilizada foram observados os seguintes parâmetros: calor de formação (H_f), para métodos semi-empíricos, energia total (E_T), para métodos *ab initio*, momento de dipolo (μ), ângulos de ligação do nitrogênio e os comprimentos das ligações O7-C6, C6-N1, N1-C2 e C2-C3.

1.3. Resultados

1.3.1 RMN Dinâmica

As figuras 3, 4 e 5, nas páginas a seguir, representam um experimento típico de temperatura de coalescência. A figura 3 mostra o espectro de RMN- ^1H da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27) obtido em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ à temperatura ambiente.

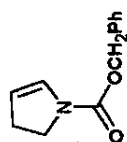
O conjunto de espectros a diferentes temperaturas de cada composto em um dado solvente foi analisado e foram coletados os seguintes dados:

- i. diferença de população dos dois rotâmeros, ΔP , obtida a partir das áreas dos sinais do núcleo estudado, no espectro a temperatura ambiente (figura 4, p. 33);
- ii. diferença, em Hertz, dos deslocamentos químicos dos sinais atribuídos ao núcleo estudado, $\Delta \nu$, no espectro a temperatura ambiente (figura 4, p. 33);
- iii. temperatura de coalescência, definida como aquela na qual o vale formado entre os dois sinais desaparece (figura 5, p. 34).

Os dados obtidos experimentalmente bem como os parâmetros calculados são apresentados na tabela 3 (p. 35). O valor de X foi calculado através da equação 5 (p. 25), e os valores das barreiras rotacionais, pelas equação 3 e equação 4 (p. 25). A constante de equilíbrio K na temperatura de coalescência foi determinada pela equação 6⁴⁵, a seguir, na qual ΔG é a barreira rotacional, T é a temperatura e R , a constante molar dos gases⁴⁶.

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (6)$$

Além disso, foram também obtidas as constantes de equilíbrio do processo de conversão $sp \rightarrow ap$ na temperatura ambiente utilizando-se as integrações dos sinais dos hidrogênios olefinicos α -nitrogênio (H em C-2) como medida das populações dos dois rotâmeros (tabela 4). O sinal mais desblindado corresponde ao rotâmero sp . Para os compostos **29** e **30** em C_6D_6 foram utilizados os sinais dos hidrogênios β -nitrogênio (H em C-3) uma vez que o anterior encontra-se sobreposto ao sinal do solvente. As energias livres molares de reação⁴⁶ foram calculada através da equação 6.



27

20 °C

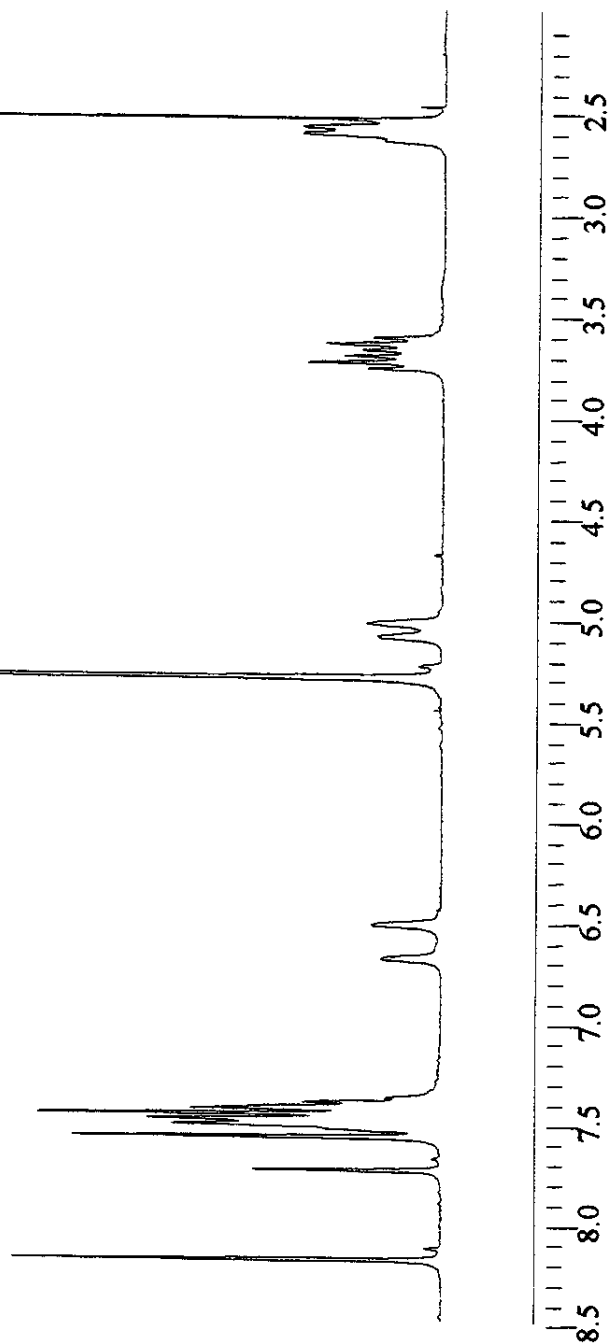


Figura 3 - Espectro de RMN-¹H da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27) em C₆D₅NO₂ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

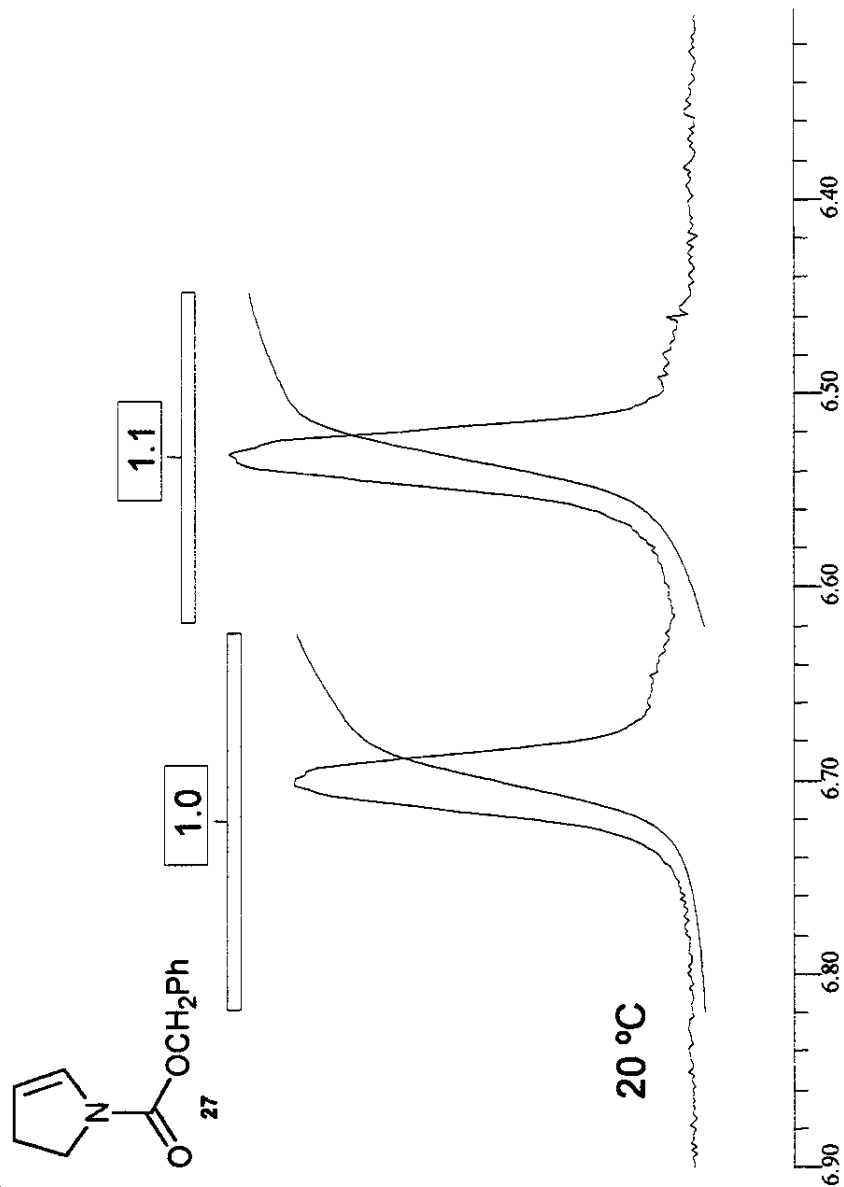


Figura 4 - Detalhe ampliado do espectro de RMN-¹H da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27) em C₆D₅NO₂ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

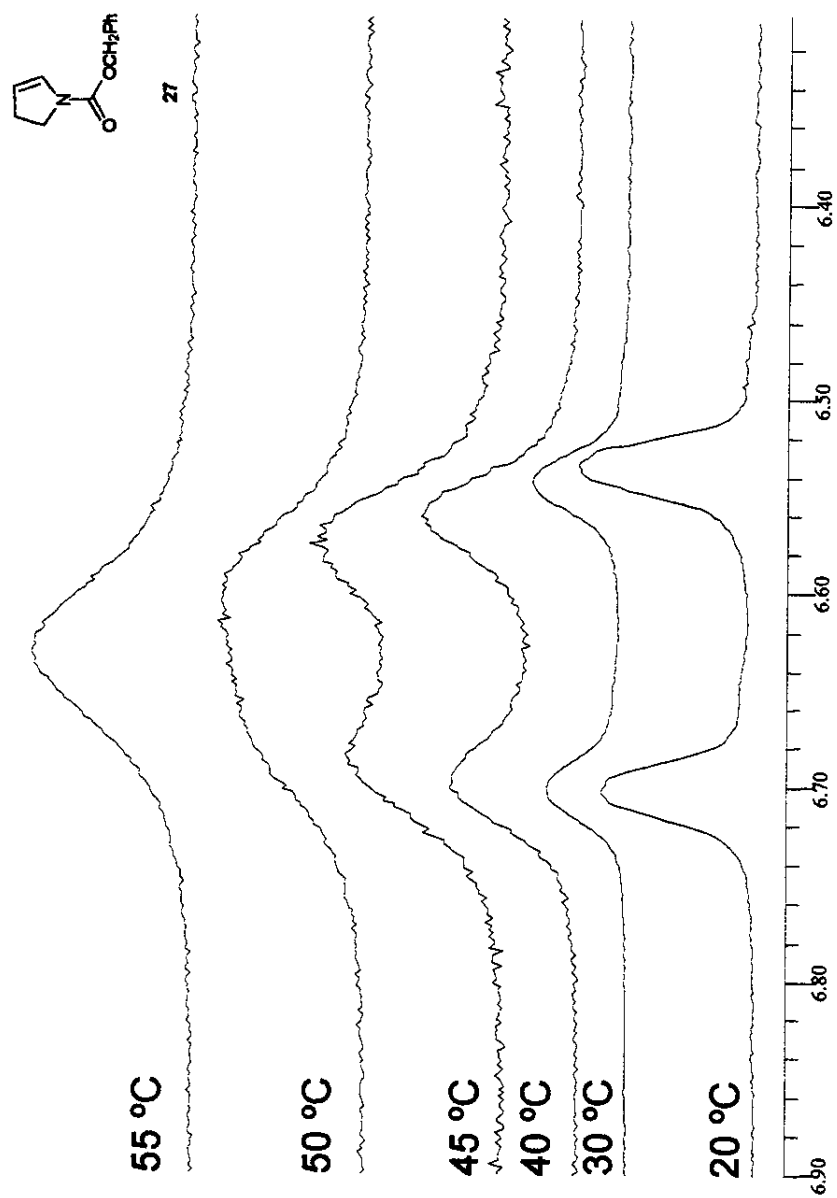


Figura 5 - Detalhe ampliado do espectro de RMN- ^1H da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (**27**) em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ a 20, 30, 40 45, 50 e 55 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

Tabela 3 - Determinação das barreiras rotacionais de enecarbamatos e enamidas endocíclicas por RMN-¹H dinâmica utilizando o método da temperatura de coalescência. Dados experimentais e resultados.

composto	solvente	T _c (K)	K	Δν (Hz)	ΔP	ΔG [‡] _{rot} (kcal/mol)	ΔG [‡] _{rot} (kcal/mol)	Δ(ΔG [‡]) (kcal/mol)	K _{obs}
9	C ₆ D ₆	323	1,79	93	0,14	15,62	15,80	0,18	1,3
23	C ₆ D ₆	328	1,71	101	0,10	15,81	15,94	0,13	1,2
23	C ₆ D ₅ NO ₂	323	1,71	58	0,10	15,92	16,05	0,13	1,2
24	C ₆ D ₆	323	1,79	98	0,14	15,59	15,77	0,18	1,3
25	C ₆ D ₆	328	1,82	102	0,16	15,81	16,02	0,21	1,4
26	C ₆ D ₆	333	1,89	92	0,20	16,13	16,40	0,27	1,5
27	C ₆ D ₆	333	1,57	105	0,04	16,02	16,07	0,05	1,1
27	C ₆ D ₅ NO ₂	323	1,57	49	0,04	16,01	16,06	0,05	1,1
28	C ₆ D ₆	335	1,95	108	0,24	16,13	16,45	0,33	1,6
29	C ₆ D ₅ NO ₂	388	2,07	160	0,32	18,48	19,00	0,51	1,9
30	C ₆ D ₆	323	2,35	64	0,54	15,84	16,62	0,78	3,4
30	C ₆ D ₅ NO ₂	343	2,42	166	0,60	16,21	17,15	0,95	4,0

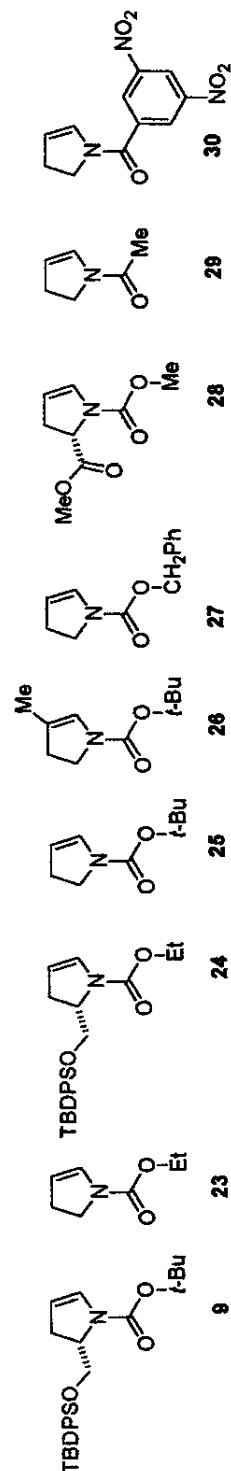
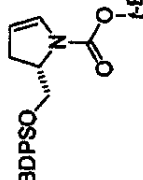
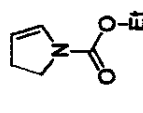


Tabela 4 - Constantes de Equilíbrio (K) e ΔG (kcal.mol^{-1}) no processo de conversão $sp \rightleftharpoons ap$ obtidos pelas integrações dos espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de encarbamatos e enamidas.

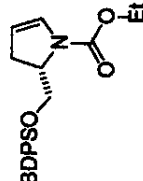
composto	R	R'	R''	solvente	ts (K)	P_{sp}	P_{ap}	K_{eq}	$\Delta G_{sp \rightarrow ap}$ (kcal.mol^{-1})
9	<i>t</i> -BuO	H	TBDPSOCH ₂	C ₆ D ₆	293	1,0	1,3	1,3	-0,055
23	EtO	H	H	C ₆ D ₆	293	1,0	1,2	1,2	-0,153
23	EtO	H	H	C ₆ D ₅ NO ₂	298	1,0	1,2	1,2	-0,153
24	EtO	H	TBDPSOCH ₂	C ₆ D ₆	293	1,0	1,3	1,3	-0,055
25	<i>t</i> -BuO	H	H	C ₆ D ₆	295	1,0	1,4	1,4	-0,106
26	<i>t</i> -BuO	Me	H	C ₆ D ₆	297	1,0	1,5	1,5	-0,108
27	PhCH ₂ O	H	H	C ₆ D ₆	293	1,0	1,1	1,1	-0,197
27	PhCH ₂ O	H	H	C ₆ D ₅ NO ₂	293	1,0	1,1	1,1	-0,239
28	MeO	H	MeOC(O)	C ₆ D ₆	293	1,0	1,6	1,6	-0,807
29	Me	H	H	C ₆ D ₆	313	1,0	1,9	1,9	-0,274
29	Me	H	H	C ₆ D ₅ NO ₂	298	1,0	1,9	1,9	-0,399
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	H	C ₆ D ₆	293	1,0	3,4	3,4	-0,380
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	H	C ₆ D ₅ NO ₂	293	1,0	4,0	4,0	-0,713



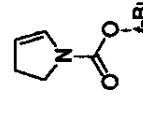
9



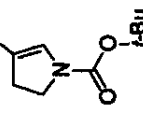
23



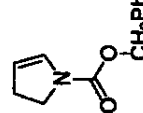
24



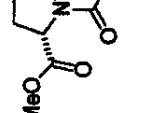
25



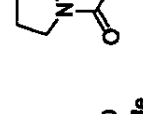
26



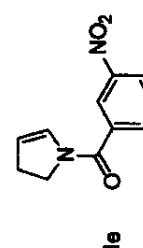
27



28



29



30

1.3.2 Métodos Computacionais

As tabelas 5 e 6, a seguir, contêm os calores de formação, momentos de dipolo e demais propriedades estruturais para as conformações de equilíbrio e para os estados de transição, obtidos por cálculos semi-empíricos. As tabelas 9 e 11 apresentam a energia total e os demais parâmetros, porém obtidos pelos cálculos *ab initio*. As tabelas 7 e 8 reúnem as variações de entalpia nas conversões das conformações de equilíbrio nos diferentes estados de transição, obtidos a partir dos dados de cálculo semi-empírico. As tabelas 10 e 12, mostram as mesmas variações de energia total obtidas a partir dos resultados de cálculos *ab initio*. As tabelas completas incluindo as conformações em todos os ângulos de diedro pesquisados são apresentadas no anexo B.

Tabela 5 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5)

notação	diédrico (graus)	ΔH_f (kcal/mol)	μ (debye)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
13 - <i>sp</i>	-5	-25,144	3,3053	359,87	1,2482	1,3860	1,4194	1,3568
13 - ET _{syn}	110	-15,854	3,2820	346,24	1,2346	1,4327	1,4185	1,3586
13 - <i>ap</i>	180	-25,455	2,9048	359,99	1,2482	1,3842	1,4094	1,3594
13 - ET _{anti}	300	-19,140	1,7296	338,14	1,2365	1,4448	1,4302	1,3555
23 - <i>sp</i>	23	-60,976	2,2204	351,41	1,2415	1,3896	1,4235	1,3561
23 - ET _{syn}	120	-54,354	2,7233	337,60	1,2324	1,4322	1,4338	1,3549
23 - <i>ap</i>	198	-60,963	2,02	349,54	1,2416	1,3923	1,4233	1,3561
23 - ET _{anti}	300	-52,756	0,4110	336,06	1,2371	1,4366	1,4335	1,3549
25 - <i>sp</i>	23	-65,559	2,2308	351,62	1,2412	1,3928	1,4226	1,3562
25 - ET _{syn}	120	-59,079	2,8449	337,86	1,2320	1,4352	1,4327	1,3555
25 - <i>ap</i>	199	-65,727	1,7640	349,77	1,2411	1,3957	1,4223	1,3563
25 - ET _{anti}	300	-57,407	0,5691	335,93	1,2367	1,4405	1,4329	1,3550
26 - <i>sp</i>	24	-74,078	1,2624	351,10	1,2412	1,3938	1,4220	1,3598
26 - ET _{syn}	120	-67,653	2,9884	337,70	1,2321	1,4359	1,4314	1,3588
26 - <i>ap</i>	199	-74,267	1,9349	349,33	1,2412	1,3966	1,4215	1,3599
26 - ET _{anti}	290	-66,307	0,3087	334,63	1,2371	1,4424	1,4330	1,3584
27 - <i>sp</i>	24	-26,132	2,5034	350,93	1,2415	1,3895	1,4244	1,3559
27 - ET _{syn}	120	-19,575	2,9287	337,63	1,2325	1,4309	1,4341	1,3548
27 - <i>ap</i>	198	-26,439	1,9768	349,71	1,2406	1,3924	1,4230	1,3561
27 - ET _{anti}	300	-18,324	0,4544	335,96	1,2360	1,4368	1,4338	1,3548
29 - <i>sp</i>	0	-15,386	3,4847	360,00	1,2459	1,3852	1,4138	1,3578
29 - ET _{syn}	120	-4,593	3,4818	341,83	1,2337	1,4397	1,4229	1,3575
29 - <i>ap</i>	181	-15,267	3,1314	359,98	1,2461	1,3841	1,4106	1,3587
29 - ET _{anti}	300	-7,059	1,6971	337,75	1,2374	1,4462	1,4305	1,3555

Σ - somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio

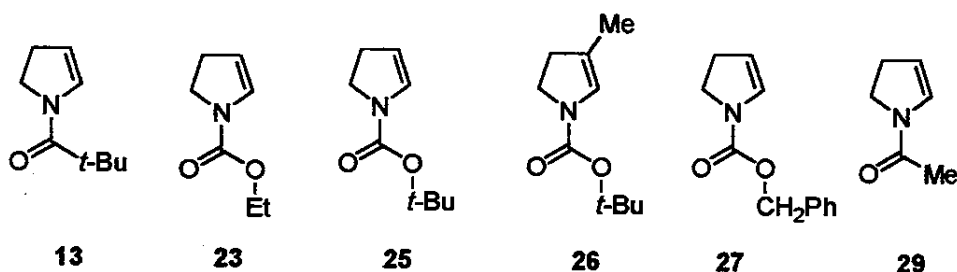


Tabela 6 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5).

rotamero	diédro (graus)	ΔH (kcal/mol)	μ (debye)	I (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
23 - <i>sp</i>	19	-75,269	2,4569	349,26	1,2207	1,4244	1,4474	1,3419
23 - <i>ET_{syn}</i>	120	-71,096	2,6348	340,87	1,2100	1,4643	1,4483	1,3422
23 - <i>ap</i>	203	-76,096	1,827	348,34	1,221	1,426	1,447	1,3422
23 - <i>ET_{anti}</i>	300	-71,709	0,6615	338,57	1,2144	1,4646	1,4505	1,3417
25 - <i>sp</i>	19	-84,845	2,3248	349,66	1,2204	1,4274	1,4469	1,3420
25 - <i>ET_{syn}</i>	120	-80,214	2,7814	341,43	1,2100	1,4664	1,4475	1,3423
25 - <i>ap</i>	203	-85,020	1,8608	348,55	1,2207	1,4291	1,4473	1,3423
25 - <i>ET_{anti}</i>	300	-80,934	0,9062	338,75	1,2146	1,4665	1,4502	1,3417
26 - <i>sp</i>	19	-94,813	2,3336	349,55	1,2204	1,4275	1,4458	1,3458
26 - <i>ET_{syn}</i>	120	-90,198	2,8671	341,30	1,2101	1,4670	1,4464	1,3461
26 - <i>ap</i>	203	-95,019	1,9980	348,39	1,2208	1,4293	1,4463	1,3460
26 - <i>ET_{anti}</i>	300	-90,917	0,7855	338,64	1,2146	1,4670	1,4491	1,3455
27 - <i>sp</i>	20	-41,014	1,6064	349,37	1,2209	1,4240	1,4474	1,3419
27 - <i>ET_{syn}</i>	120	-36,164	2,9587	340,92	1,2106	1,4635	1,4486	1,3421
27 - <i>ap</i>	203	-41,216	1,1672	348,22	1,2211	1,4258	1,4480	1,3421
27 - <i>ET_{anti}</i>	300	-36,713	1,0005	338,47	1,2152	1,4640	1,4507	1,3417
29 - <i>sp</i>	17	-31,983	3,2531	351,82	1,2213	1,4293	1,4441	1,3426
29 - <i>ET_{syn}</i>	110	-25,972	3,4077	339,52	1,2095	1,4780	1,4464	1,3453
29 - <i>ap</i>	204	-32,434	2,8315	350,64	1,2217	1,4295	1,4439	1,3420
29 - <i>ET_{anti}</i>	300	-27,270	1,5882	339,32	1,2127	1,4810	1,4493	1,3418
30 - <i>sp</i>	18	-8,664	4,6540	350,86	1,2189	1,4236	1,4486	1,3416
30 - <i>ET_{syn}</i>	120	-2,325	3,3385	339,59	1,2064	1,4732	1,4485	1,3424
30 - <i>ap</i>	203	-9,177	5,0561	350,71	1,2198	1,4221	1,4468	1,3419
30 - <i>ET_{anti}</i>	300	-4,131	4,5489	339,02	1,2115	1,4762	1,4524	1,3412

Σ - somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio

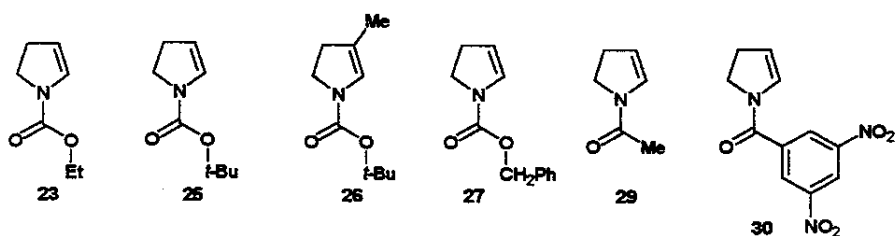


Tabela 7- Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5), barreiras rotacionais e variação de entalpia no processo de conversão $sp \rightleftharpoons ap$.

composto	13	23	25	26	27	29
$\Delta H^\circ sp \rightarrow ET_{syn}$ (kcal.mol ⁻¹)	9,290	6,622	6,480	6,425	6,557	10,793
$\Delta H^\circ ap \rightarrow ET_{syn}$ (kcal.mol ⁻¹)	9,601	6,609	6,648	6,614	6,864	10,674
$\Delta H^\circ sp \rightarrow ET_{anti}$ (kcal.mol ⁻¹)	6,004	8,220	8,152	8,107	7,808	8,327
$\Delta H^\circ ap \rightarrow ET_{anti}$ (kcal.mol ⁻¹)	6,315	8,207	8,320	8,296	8,115	8,208
$\Delta H sp \rightarrow ap$ (kcal.mol ⁻¹)	-0,311	0,013	-0,168	-0,189	-0,307	0,119

Tabela 8 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5), barreiras rotacionais e variação de entalpia no processo de conversão $sp \rightleftharpoons ap$.

composto	23	25	26	27	29	30
$\Delta H^\circ sp \rightarrow ET_{syn}$ (kcal.mol ⁻¹)	4,173	4,806	4,615	4,850	6,011	6,339
$\Delta H^\circ ap \rightarrow ET_{syn}$ (kcal.mol ⁻¹)	5,000	3,666	4,821	5,050	6,462	6,852
$\Delta H^\circ sp \rightarrow ET_{anti}$ (kcal.mol ⁻¹)	3,560	4,086	3,896	4,301	4,713	4,533
$\Delta H^\circ ap \rightarrow ET_{anti}$ (kcal.mol ⁻¹)	4,387	2,946	4,102	4,503	5,164	5,046
$\Delta H sp \rightarrow ap$ (kcal.mol ⁻¹)	-0,827	1,140	-0,206	-0,202	-0,451	-0,513

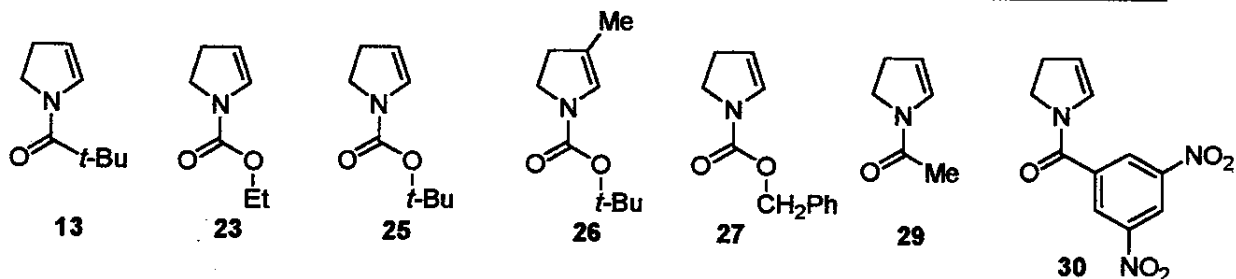


Tabela 9 - Resultados computacionais: HF/3-21G(*) (Pc Spartan Plus 1.5).

rotamero	diédro (graus)	E _z (Hartree)	μ (debye)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
23 - <i>sp</i>	0	-473,023302	2,4694	359,99	1,2162	1,3432	1,4100	1,3156
23 - ET _{syn}	110	-472,989625	2,7667	343,20	1,2003	1,4039	1,4272	1,3153
23 - <i>ap</i>	180	-473,022492	2,0777	360,00	1,2132	1,3431	1,4096	1,3159
23 - ET _{anti}	290	-472,987079	0,7969	340,86	1,2060	1,4100	1,4306	1,3152
25 - <i>sp</i>	0	-550,671886	2,5694	360,00	1,2188	1,3459	1,4097	1,3157
25 - ET _{syn}	110	-550,637834	2,9366	342,60	1,2019	1,4084	1,4277	1,3155
25 - <i>ap</i>	180	-550,672130	1,9765	360,00	1,2173	1,3450	1,4094	1,3160
25 - ET _{anti}	290	-550,635729	0,7851	339,93	1,2086	1,4151	1,4311	1,3153

Σ - somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio

Tabela 10 - Resultados computacionais: HF/3-21G(*) (Pc Spartan Plus 1.5).

barreiras rotacionais e variação de energia total
no processo de conversão $sp \rightleftharpoons ap$.

ΔE _r	23		25	
	Hartree	kcal.mol ⁻¹	Hartree	kcal.mol ⁻¹
<i>sp</i> → ET _{syn}	0,033395	20,955	0,034052	21,368
<i>ap</i> → ET _{syn}	0,032867	20,624	0,034296	21,521
<i>sp</i> → ET _{anti}	0,036223	22,730	0,036157	22,689
<i>ap</i> → ET _{anti}	0,035413	22,217	0,036401	22,842
<i>sp</i> → <i>ap</i>	- 0,000528	- 0,331	0,000810	0,508

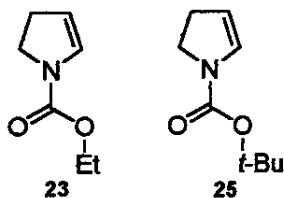


Tabela 11 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5).

rotamero	diédro (graus)	E _r (Hartree)	μ (debye)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
13 - <i>sp</i>	0	-478,847618	3,6574	359,65	1,2038	1,3683	1,4101	1,3164
13 - ET _{syn}	105	-478,819578	3,0242	353,57	1,1869	1,4267	1,3960	1,3199
13 - <i>ap</i>	180	-478,849328	3,2275	359,99	1,2042	1,3632	1,4036	1,3169
13 - ET _{anti}	300	-478,832117	2,0668	335,29	1,1880	1,4369	1,4168	1,3168
23 - <i>sp</i>	0	-475,665738	2,74	360,00	1,1976	1,3494	1,4014	1,3164
23 - ET _{syn}	110	-475,636157	2,85	328,64	1,1841	1,4120	1,4145	1,3166
23 - <i>ap</i>	180	-475,665638	2,22	359,99	1,1971	1,3483	1,4023	1,3166
23 - ET _{anti}	300	-475,637944	1,18	336,78	1,1884	1,4139	1,4150	1,3165
25 - <i>sp</i>	0	-553,737806	2,58	360,01	1,1991	1,3518	1,4012	1,3165
25 - ET _{syn}	110	-553,708717	2,97	339,52	1,1846	1,4160	1,4136	1,3168
25 - <i>ap</i>	180	-553,737702	2,05	360,00	1,1986	1,3506	1,4020	1,3167
25 - ET _{anti}	300	-553,709468	1,21	336,57	1,1894	1,4176	1,4142	1,3167
26 - <i>sp</i>	0	-592,777743	2,61	360,00	1,1997	1,3497	1,4039	1,3176
26 - ET _{syn}	110	-592,748545	3,07	338,77	1,1849	1,4157	1,4178	1,3178
26 - <i>ap</i>	180	-592,777638	2,29	360,01	1,1994	1,3485	1,4048	1,3180
26 - ET _{anti}	300	-592,749347	0,98	335,43	1,1896	1,4178	1,4184	1,3176
27 - <i>sp</i>	0	-666,1738763	2,94	359,99	1,1979	1,3486	1,4017	1,3163
27 - ET _{syn}	110	-666,1454633	2,77	339,64	1,1840	1,4114	1,4143	1,3166
27 - <i>ap</i>	180	-666,1739080	2,41	359,97	1,1973	1,3474	1,4030	1,3166
27 - ET _{anti}	300	-666,1457761	1,15	337,03	1,1881	1,4125	1,4153	1,3164
29 - <i>sp</i>	0	-361,755012	4,023	359,98	1,2013	1,3595	1,4035	1,3163
29 - ET _{syn}	110	-361,723934	3,595	340,36	1,1843	1,4302	1,4108	1,3185
29 - <i>ap</i>	180	-361,755353	3,592	360,00	1,2014	1,3581	1,4014	1,3169
29 - ET _{anti}	300	-361,729068	2,104	336,49	1,1869	1,4331	1,4154	1,3170

Σ - somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio

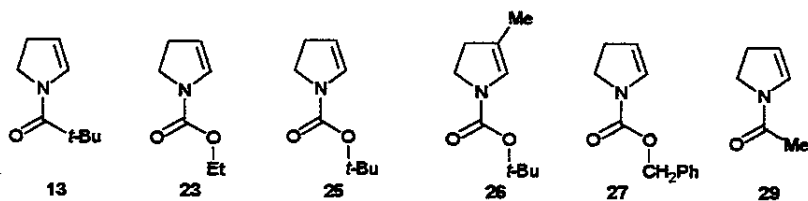
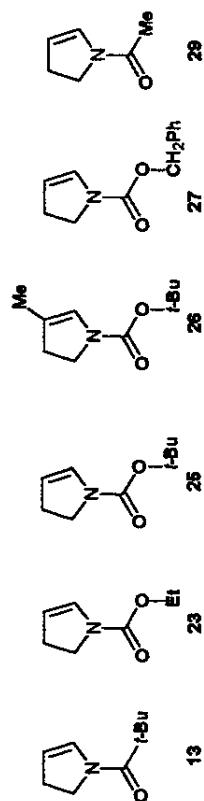


Tabela 12 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5), barreiras rotacionais e variação de energia total no processo de conversão $sp \rightleftharpoons ap$.

$\Delta E^\ddagger$	13		23		25		26		27		28	
	Hartree	kcal.mol ⁻¹	Hartree	kcal.mol ⁻¹	Hartree	kcal.mol ⁻¹	Hartree	kcal.mol ⁻¹	Hartree	kcal.mol ⁻¹	Hartree	kcal.mol ⁻¹
$sp \rightarrow ET_{syn}$	0,028040	17,595	0,029581	18,562	0,029089	18,253	0,029198	18,322	0,028413	17,829	0,031078	19,501
$ap \rightarrow ET_{syn}$	0,029750	18,668	0,029481	18,499	0,028985	18,188	0,029093	18,256	0,028445	17,849	0,031419	19,715
$sp \rightarrow ET_{anti}$	0,015501	9,727	0,027794	17,441	0,028338	17,782	0,028396	17,818	0,028100	17,633	0,025944	16,280
$ap \rightarrow ET_{anti}$	0,017211	10,800	0,027694	17,378	0,028234	17,717	0,028291	17,753	0,028132	17,653	0,026285	16,494
$sp \rightarrow ap$	-0,001710	-1,073	0,000100	0,063	0,000104	0,065	0,000105	0,066	-0,000032	-0,020	-0,000341	-0,214



1.4 Discussão

1.4.1 O mecanismo do processo rotacional

O processo rotacional da ligação C-N de enecarbamatos e enamidas foi objeto de estudo através dos métodos semi-empíricos AM1 e PM3, por meio do cálculo dos calores de formação e de propriedades estruturais de diversos conformêros resultados da rotação da ligação amídica. A figura 6 (p. 45) apresenta a curva do calor de formação da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**) em função do ângulo de diedro (C2-N1-C6-O7) θ , obtida pelo método PM3.

A curva apresenta dois mínimos e dois máximos, que representam as conformações de equilíbrio *sp* ($\theta \cong 20^\circ$) e *ap* ($\theta \cong 200^\circ$) e os estados de transição ET_{syn} ($\theta \cong 120^\circ$) e ET_{anti} ($\theta \cong 300^\circ$).

A curva obtida por meio do método AM1, figura 7 (p. 46), apresenta descontinuidades entre os estados de transição e o mínimo local seguinte. A otimização de geometria, nestes intervalos, provoca a inversão do nitrogênio piramidal, e os pontos foram descartados.

Uma outra diferença entre os resultados dos métodos semi-empíricos pode ser observada na relação entre os máximos locais. O estado de transição mais energético encontrado pelo PM3 é o ET_{syn} , enquanto pelo AM1, é o ET_{anti} .

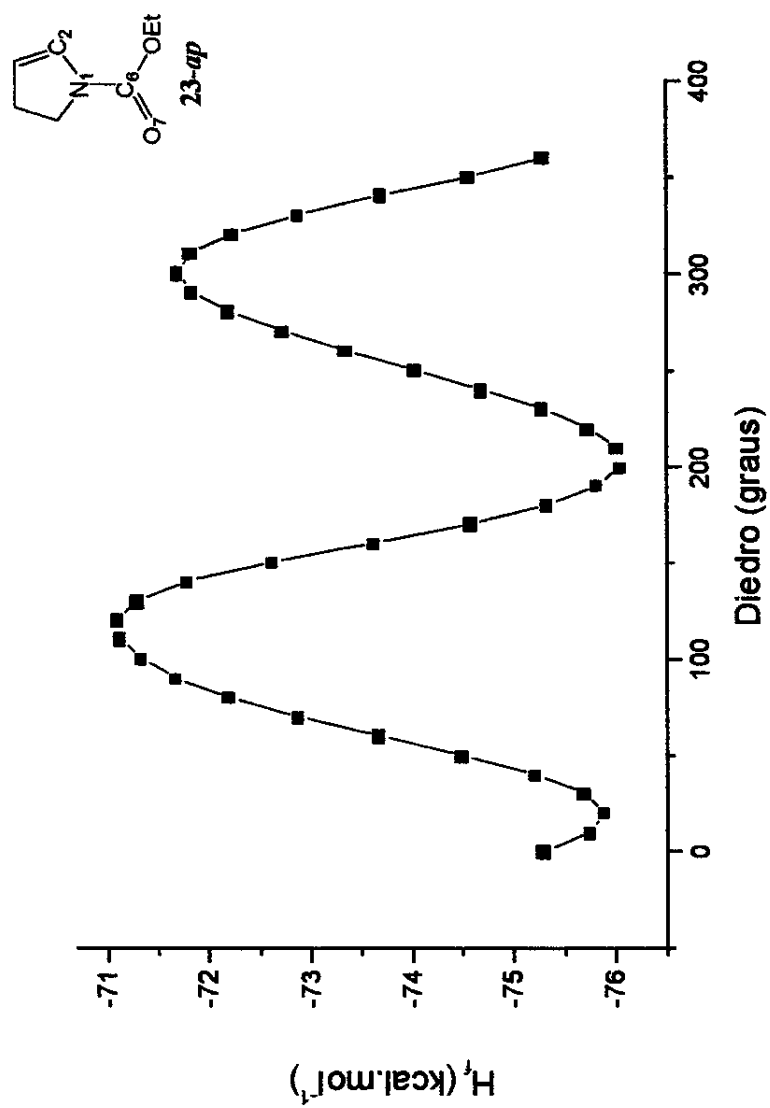


Figura 6 - Calor de formação (kcal.mol⁻¹) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).

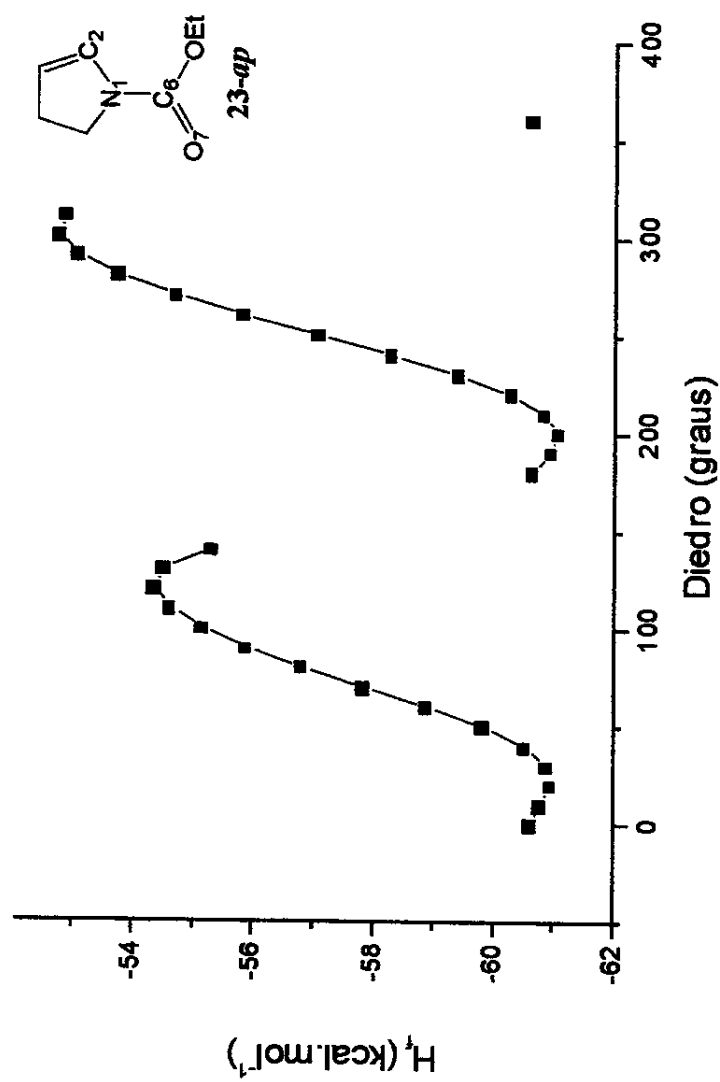


Figura 7 -Calor de formação (kcal.mol⁻¹) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico AM1 (PcSpartan Plus, versão 1.5).

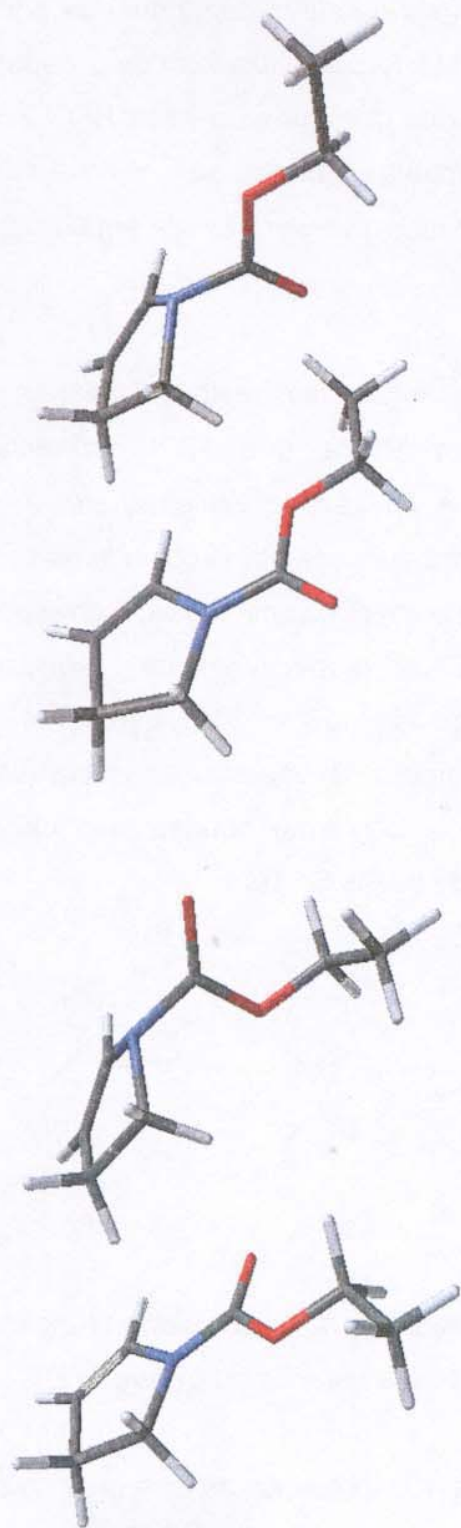
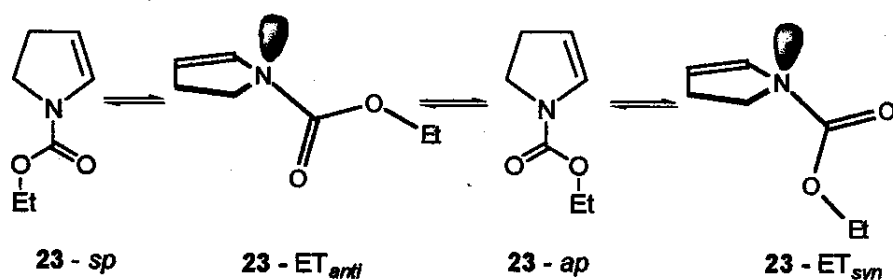


Figura 8 - Representações dos conformeros sp , ET_{syn} , ap e ET_{anti} (HF/6-31G*, PcSpartan Plus 1.5) da 1-
etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**).

Os mínimos da curva bem como os pontos ao redor dos máximos locais obtidos via PM3 foram utilizados como dados de entrada para os cálculos *ab initio* através dos conjuntos de base HF/3-21G(*) e HF/6-31G*. Os primeiros tiveram a geometria otimizada sem restrição de rotação do ângulo de diedro em estudo. Os últimos, tiveram θ fixado em 90, 100, 110, 120, 280, 290, 300 e 310.

As otimizações sem restrição levaram a estruturas planares, com ângulos de diedro (θ) de 0 e 180° correspondendo às conformações mais estáveis *sp* e *ap*, respectivamente, isto é, aos estados fundamentais do processo rotacional. As geometrias otimizadas com diedros de 110 e 290° foram encontrados como máximos locais, correspondendo aos estados de transição ET_{syn} e ET_{anti} , respectivamente (esquema 16). As estruturas com ângulos de diedro de 120 e 310° tiveram a inversão da configuração do nitrogênio. A figura 8 mostra as representações dos conformeros *sp*, ET_{syn} , *ap* e ET_{anti} , conforme obtidas pelo cálculo *ab initio* Hartree-Fock através do conjunto de bases 6-31G*.



Esquema 16 - Equilíbrio conformacional da 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23): conformações de equilíbrio *sp* e *ap* e estados de transição ET_{syn} e ET_{anti} .

A tabela 13 apresenta as energias calculadas para os mínimos e máximos locais da curva de energia do composto 23 obtida pelos diversos métodos.

*Tabela 13 - Energias calculadas para as conformações de equilíbrio *sp* e *ap* e para os estados de transição ET_{syn} e ET_{anti} da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**) por cálculos semi-empíricos AM1 e PM3 (ΔH_f , calor de formação) e *ab initio* HF/3-21G (*) e HF/6-31G* (E_T , energia total).*

	ΔH_f (kcal/mol) AM1	ΔH_f (kcal/mol) PM3	E_T (Hartree) HF/3-21G(*)	E_T (Hartree) HF/6-31G*
<i>sp</i>	-60,976	-75,269	-473,023302	-475,665738
ET_{syn}	-54,354	-71,096	-472,989625	-475,636157
<i>ap</i>	-60,963	-76,096	-473,022492	-475,665638
ET_{anti}	-52,756	-71,709	-472,987079	-475,637944

Com exceção do resultado encontrado via PM3, todos os demais estimam a conformação de equilíbrio *sp* como a mais estável. Os espectros de RMN- 1H , em C_6D_6 e $C_6D_5NO_2$, entretanto, indicam uma maior população para o rotâmero *ap* (tabela 4, p. 36).

Os cálculos AM1 e HF/3-21G* estimam o estado de transição *syn-periplanar*, ET_{syn} , mais estável que o *anti-periplanar*, ET_{anti} . PM3 e HF/6-31G*, por outro lado, fornecem como resultado a relação inversa de energia, indicando ET_{anti} como o caminho preferencial da rotação.

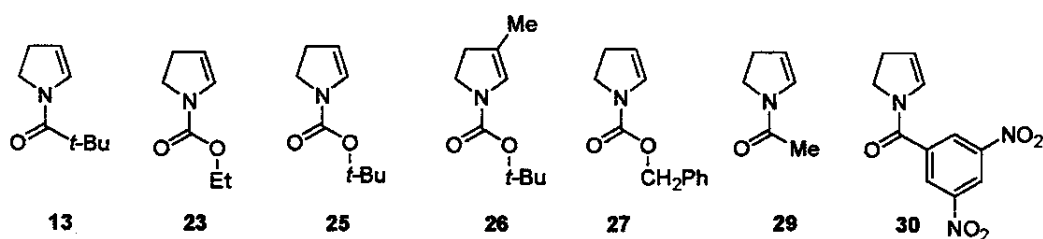
Quanto à energia, PM3 forneceu um calor de formação maior em valor absoluto do que AM1. No cálculo *ab initio*, por sua vez, o cálculo HF/6-31G* forneceu a energia total em valor absoluto maior do que o HF/3-21G(*).

O composto **23** pode ser tomado como representativo dos demais, embora algumas poucas diferenças tenham sido

encontradas. A tabela 14 resume os máximos e mínimos locais encontrados para todos os compostos estudados em função da base utilizada.

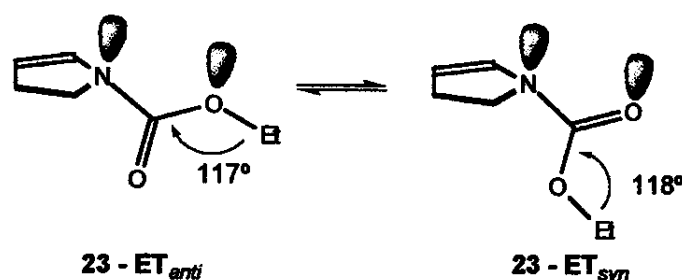
Tabela 14 - Resultados computacionais: conformações de equilíbrio (CE) e estados de transição (ET) mais estáveis no processo rotacional de enecarbamatos e enamidas.

comp.		AM1	PW3	HF/3-21G(*)	HF/6-31G*
13	CE	ap	ap	-	ap
	ET	anti (300)	anti (300)	-	anti (300)
23	CE	sp	ap	sp	sp
	ET	syn (120)	anti (300)	syn (110)	anti (300)
25	CE	ap	ap	ap	sp
	ET	syn (120)	anti (300)	syn (110)	anti (300)
26	CE	ap	ap	-	sp
	ET	syn (120)	anti (300)	-	anti (300)
27	CE	ap	ap	-	ap
	ET	syn (120)	anti (300)	-	anti (300)
29	CE	sp	ap	-	ap
	ET	anti (300)	anti (300)	-	anti (300)
30	CE	-	ap	-	-
	ET	-	anti (300)	-	-



Os cálculos para enamidas mostraram resultados uniformes independente do método utilizado. Os enecarbamatos, por outro lado, apresentaram variações tanto para a conformação de equilíbrio quanto para o estado de transição.

Para as enamidas, ET_{syn} é o estado de transição mais energético, e está de acordo com o esperado¹⁷. O fato é atribuído à repulsão eletrônica entre os pares de elétrons do oxigênio e da carbonila no estado de transição *syn-periplanar* (esquema 13, p. 18).



Esquema 17 - Conformações anti-periplanar (ET_{anti}) e syn-periplanar (ET_{syn}) do estado de transição do processo rotacional da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (23).

O esquema 17 apresenta as conformações dos dois estados de transição de 23. Como pode ser observado, os ângulos O-C-O são próximos a 120°, indicando uma hibridização sp^2 para o oxigênio do carbamato. Qualquer que seja o estado de transição, sempre há um par de elétrons de um dos átomos de oxigênio em posição 1,3-diaxial com o par do nitrogênio, o que resulta em diferenças de energia entre eles muito moderadas.

A tabela 15 apresenta a diferença de energia em valor absoluto entre os dois possíveis estados de transição para os compostos estudados em cada uma das bases utilizadas.

Por qualquer dos métodos, de fato, observa-se marcada diferença de energia entre os estados de transição para as enamidas, ao contrário do que ocorre com os enecarbamatos.

Tabela 15 - Resultados computacionais: diferença de energia (kcal.mol⁻¹) em valor absoluto entre os estados de transição ET_{syn} e ET_{anti} do processo rotacional de enecarbamatos e enamidas.

	ΔE_{TS} kcal.mol ⁻¹		ΔE_{TS} kcal.mol ⁻¹	
	PM3	PM3	HF/3-21G(*)	HF/6-31G*
13	3,29	-	-	7,87
23	1,60	0,61	1,60	1,12
25	1,67	0,72	1,32	0,47
26	1,35	0,72	-	0,50
27	1,25	0,55	-	0,20
29	2,47	1,30	-	3,22
30	-	1,81	-	-

O caminho que a molécula percorre durante o processo rotacional pode ser seguido através das alterações de sua estrutura. A piramidalização do nitrogênio, isto é, a mudança de hibridização, pode ser estimada pelo somatório dos seus ângulos de ligação. Um nitrogênio planar tipicamente sp² deve apresentar um somatório de 360°. Este valor deve diminuir, a medida que o átomo tende a uma hibridização sp³. A figura 9 (p. 53) apresenta a curva dos ângulos de ligação do nitrogênio da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**) em função do ângulo de diedro, obtida a partir dos resultados fornecidos pelo método PM3. A figura 10 (p. 54) apresenta o somatório dos ângulos.

A curva da figura 10 mostra a tendência piramidal do nitrogênio próximo aos estados de transição e a planarização próximo às conformações de equilíbrio. Na figura 9 pode ser observado que o ângulo endocíclico, C2-N1-C5, pouco varia. As maiores variações ocorrem nos ângulos que o carbono da carbonila forma com o anel.

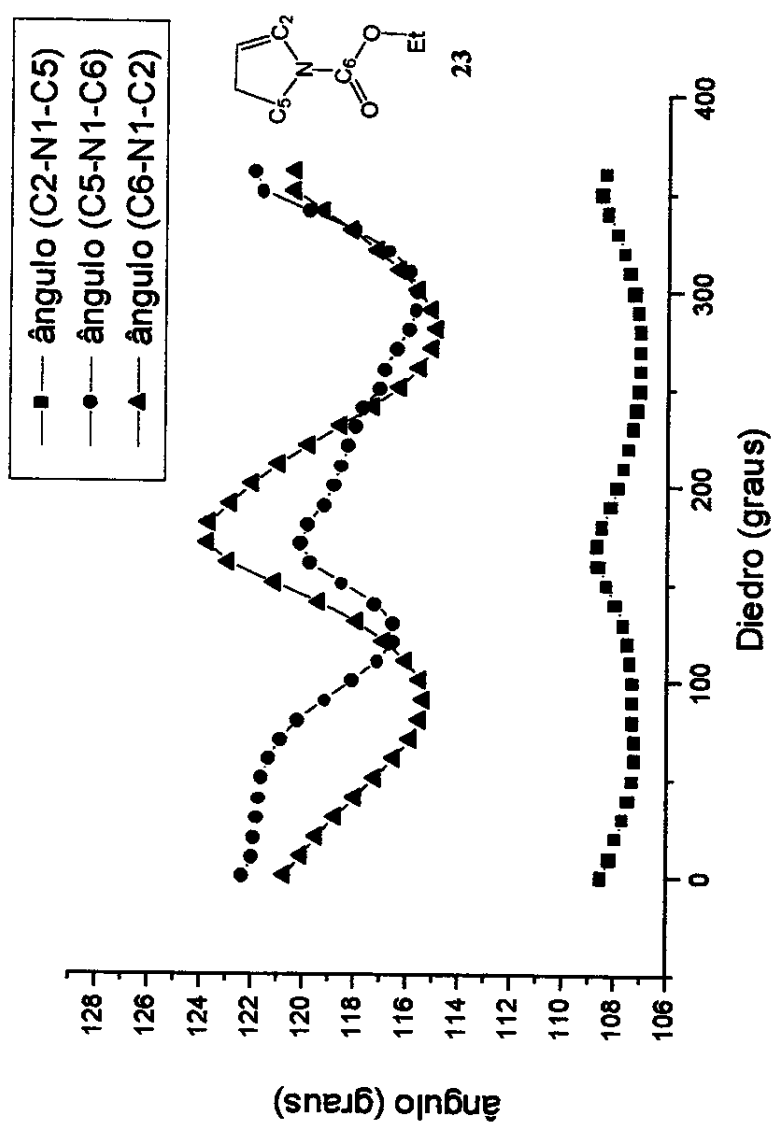


Figura 9 - Ângulos de ligação (graus) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).

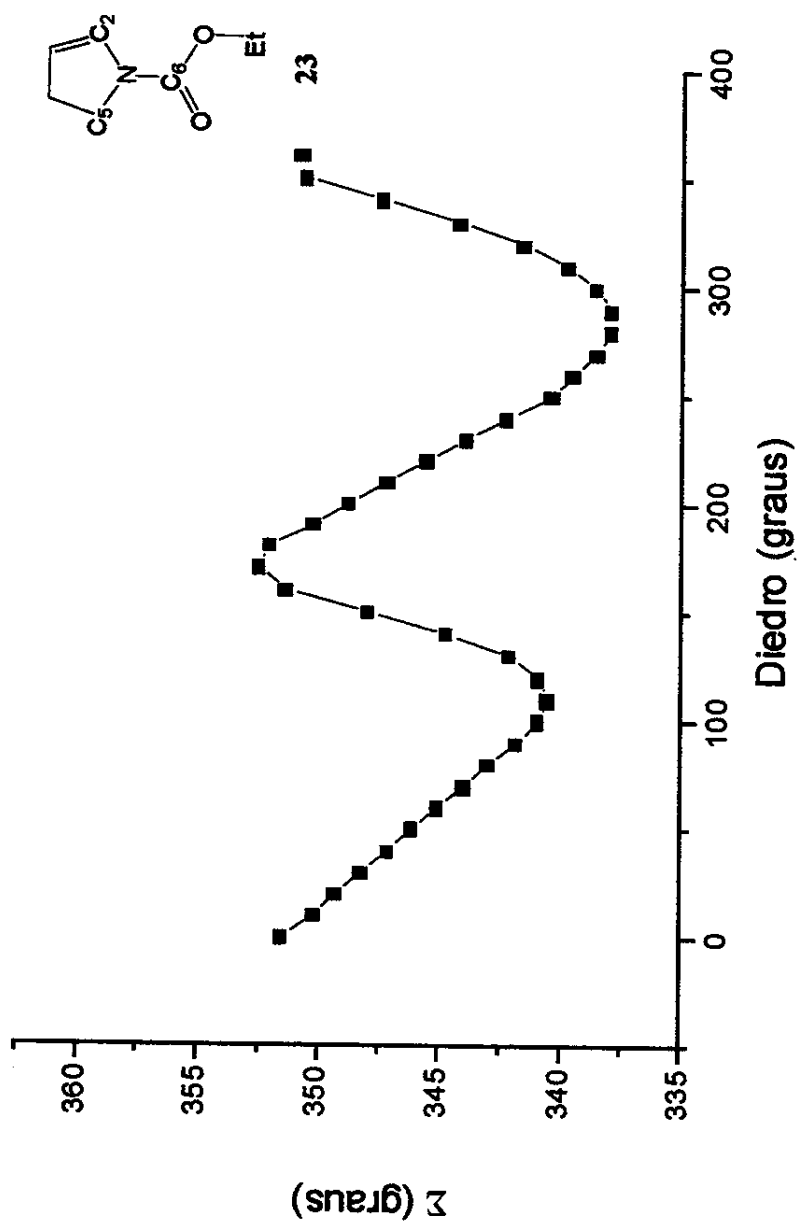


Figura 10 - Somatório dos ângulos de ligação em torno do nitrogênio (graus) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).

A tabela 16 apresenta a soma dos ângulos de ligação do nitrogênio para os diversos compostos nas suas conformações de equilíbrio e nos estados de transição, obtidos por cálculo *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G*.

Tabela 16 - Somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio (em graus) em enecarbamatos e enamidas (HF/6-31G).*

	13	23	25	26	27	29
<i>sp</i>	359,65	360,00	360,01	360,00	359,99	359,98
ET _{syn}	353,57	328,64	339,52	338,77	339,64	340,36
<i>ap</i>	359,99	359,99	360,00	360,01	359,97	360,00
ET _{anti}	335,29	336,78	336,57	335,43	337,03	336,49

As conformações de equilíbrio obtidas pelo cálculo no conjunto de bases HF/6-31G* apresentam o átomo de nitrogênio absolutamente planar, tipicamente sp^2 . O somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio para ET_{syn} e ET_{anti} é próximo a 340° e 336° respectivamente, o que corresponde a ângulos médios de 113° e 112°. Na metilamina^{46,47} e na trimetilamina⁴⁷, dois exemplos de compostos com nitrogênio sp^3 , os somatórios são, respectivamente, 328° e 326,1°.

Um segundo parâmetro importante, e que tem sido foco de atenção^{17,20,21,30}, é a variação no comprimento das ligações C-N e C-O durante a rotação. Além destas ligações, foram também monitoradas as ligações endocíclicas N1-C2 e C2=C3. A figura 11 (p. 56) mostra a variação do comprimento das ligações em função do ângulo de diedro C2-N1-C6-O7.

Pela figura é evidente que a ligação C6-N1 é a única que varia de modo significativo durante a rotação. A tabela 17 apresenta os comprimentos de ligação da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (23) obtidos por cálculo HF/6-31G*. Para os demais compostos, os valores são muito próximos.

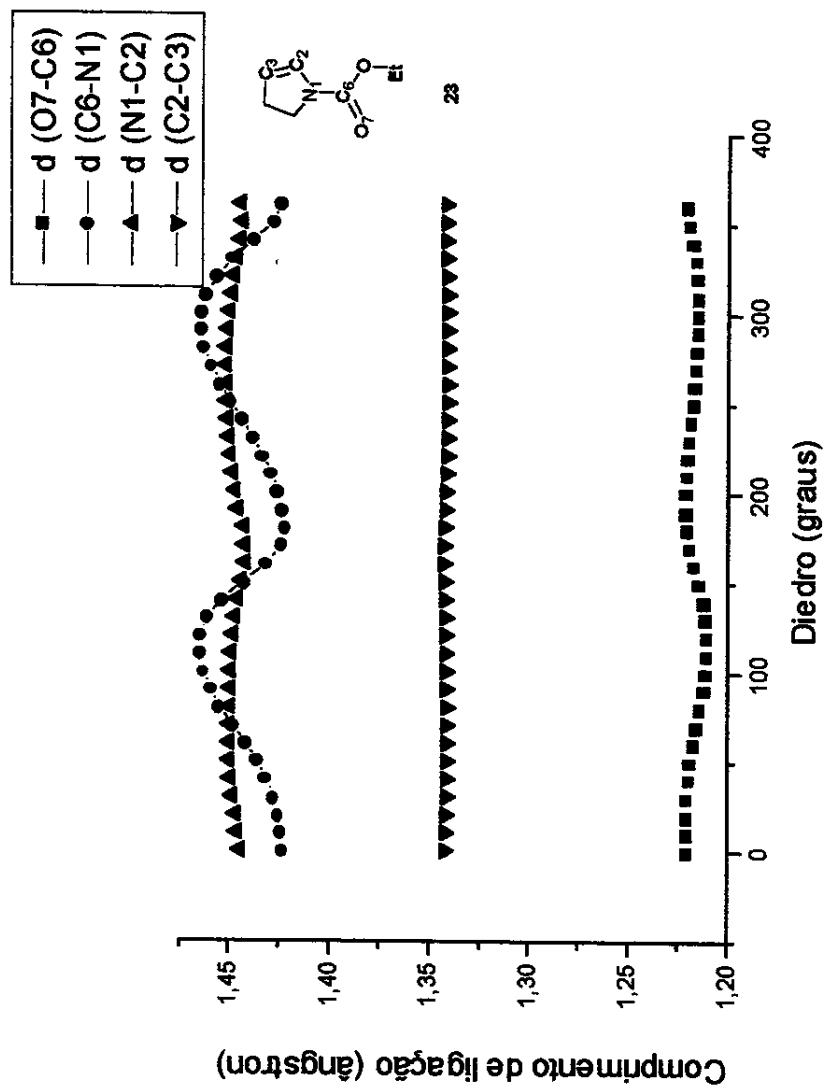
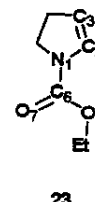


Figura 11 -Comprimentos de ligação (Å) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).

Tabela 17 - Comprimentos de ligação (Å) da 2-etoxicarbonil-2-pirrolina (23)
calculados em HF/6-31G*.

	d(O7-C6) Å	d(C6-N1) Å	d(N1-C2) Å	d(C2-C3) Å
<i>sp</i>	1,20	1,35	1,40	1,32
ET _{syn}	1,18	1,41	1,41	1,32
<i>ap</i>	1,20	1,35	1,40	1,32
ET _{anti}	1,19	1,41	1,42	1,32



A tabela 17 mostra um aumento de 0,06 Å na ligação C6-N1 quando a rotação desta mesma leva a molécula de uma conformação planar a um dos estados de transição. A carbonila, por outro lado, diminui apenas 0,02 Å. Os demais enecarbamatos sofrem variações idênticas. As enamidas **13** e **29** apresentam a ligação C-N variando entre 1,36 e 1,44 Å mas a carbonila segue o mesmo comportamento que **23**.

A variação do comprimento de ligação C-N acompanha a mudança de hibridização do átomo de nitrogênio. A comparação dos resultados de cálculo para a 1-acetil-2-pirrolina (**29**) com valores experimentais da literatura fornece uma idéia da ordem da ligação C-N em cada um dos principais rotâmeros do composto. A figura 12 (p. 58) mostra os comprimentos da ligação C-N na metilamina⁴⁶, cuja ordem de ligação é um, da formamida e da *N*-metilacetamida⁴⁶, dados experimentais típicos de amidas, que representam o comportamento médio da molécula, e um valor típico de iminas e oximas, nas quais a ordem de ligação é dois⁴⁷.

O diagrama indica que a ligação C-N nos estados de transição assemelha-se a uma ligação simples, embora um pouco mais curta, e nas conformações de equilíbrio, a uma ligação dupla, embora um pouco mais longa.

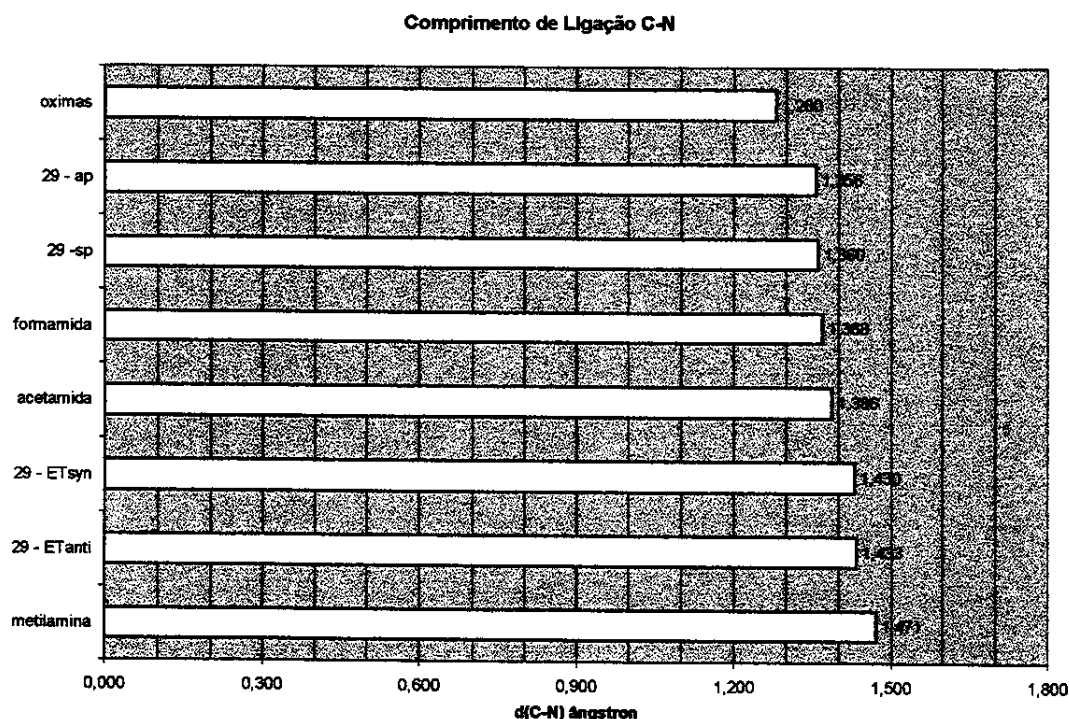


Figura 12 - Comprimentos da ligação C-N (Å) em compostos nitrogenados.

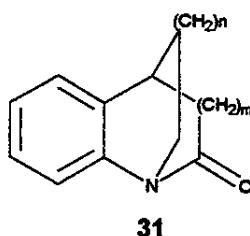
Os estados de transição podem, ainda, ser comparados a amidas conformacionalmente restringidas, como **31** (tabela 18, p. 59), na qual a conjugação do par eletrônico do nitrogênio é dificultada devido à rigidez do anel. Bennet e colaboradores^{48,49} determinaram experimentalmente o comprimento da ligação C-N em diversos compostos, fazendo, também, o cálculo *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G**. Os resultados são apresentados na tabela 18.

A tabela reúne compostos nos quais a rigidez do anel é diminuída pelo aumento do número de metilenos no biciclo. Para anéis menores, o nitrogênio é obrigado a assumir uma conformação piramidal. A

ressonância diminui e a ligação C-N aumenta. Para anéis maiores, ocorre o oposto. A tabela, além de mostrar uma excelente concordância entre os valores teóricos e experimentais, mostra, também, que o comprimento de ligação C-N em **31b** e **31c** é equivalente aos calculados para os estados de transição dos enecarbamatos e enamidas estudados enquanto o de **31d** é equivalente aos obtidos para as conformações de equilíbrio (tabela 17, p. 57).

*Tabela 18 - Comprimentos da ligação C-N (Å) para amidas cíclicas conformacionalmente restringidas: valores experimentais (DRX) e teóricos (HF/6-31G**) ^{48,49}.*

comp.	d (N-C(O)) Å	
	experimental (DRX)	teórico (HF/6-31G**)
31a (m=1, n=1)	-	1,539
31b (m=1, n=2)	1,413	1,414
31c (m=2, n=1)	1,401	1,411
31d (m=2, n=2)	1,370	1,382



Outra propriedade que varia durante o processo rotacional é o momento de dipolo (μ). A diferença de momento de dipolo entre as conformações de equilíbrio e os estados de transição é particularmente importante visto que dela depende o efeito do solvente na barreira rotacional. A figura 13 apresenta a curva de variação do momento de dipolo em função do ângulo de diedro calculado por PM3 para a 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**) e para a 1-acetil-2-pirrolina (**29**).

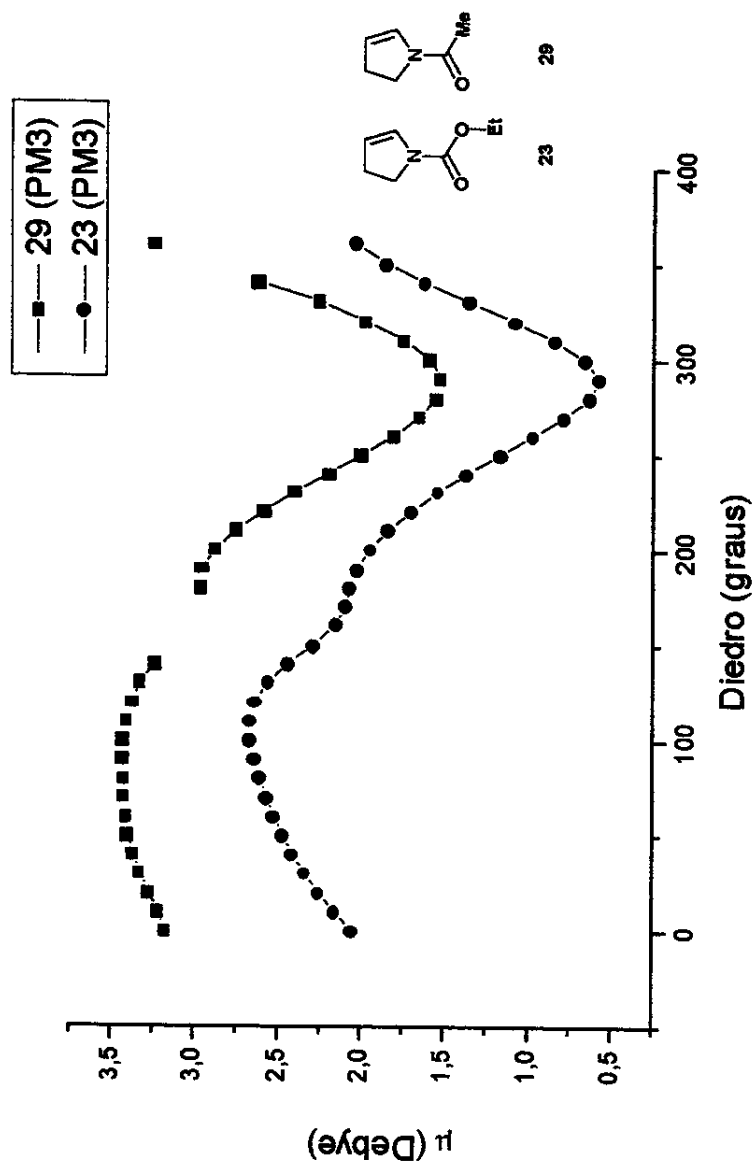


Figura 13 - Momento de dipolo (debye) x diedro (graus): valores obtidos para a 1-etoxycarbonil-2-pirrolina (23) e para a 1-acetil-2-pirrolina (29) através de cálculo semi-empírico PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5).

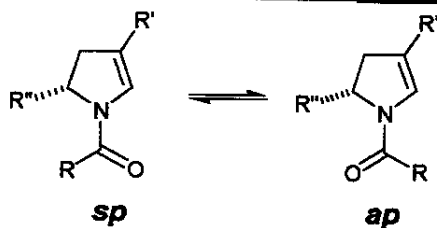
O gráfico mostra, para estes compostos, que o momento de dipolo da enamida **29** é sempre superior ao do carbamato **23** em qualquer ângulo de diedro, embora o comportamento ao longo da rotação seja muito semelhante. Pode ser observado que entre 0° e 180°, passando por ET_{syn}, a variação é relativamente baixa, com um μ máximo próximo ao estado de transição. Na seqüência da rotação, entretanto, ocorre uma queda rápida do momento de dipolo, que atinge o valor mínimo nas proximidades do estado de transição ET_{anti}.

1.4.2 O equilíbrio conformacional

A estabilidade dos rotâmeros *sp* e *ap* pode ser discutida em termos das constantes de equilíbrio do processo rotacional. As constantes de equilíbrio na temperatura ambiente foram obtidas experimentalmente a partir dos dados de RMN-¹H (tabela 4, p. 36). As constantes foram também determinadas por método teórico através da equação 6 (p. 31) aplicada aos dados obtidos na otimização de geometria por cálculo computacional (tabela 12, p. 43).

Tabela 19 – Constante de equilíbrio (*K*) do processo de conversão *sp* = *ap* experimental e calculada (HF/6-31G*).

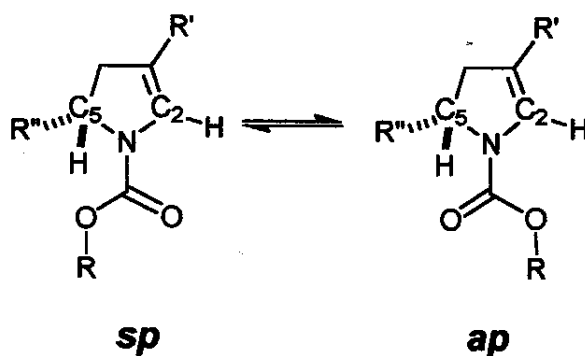
comp.	R	R'	R''	<i>K</i> _{exp} (solvente)	<i>K</i> _{calc}
9	<i>t</i> -BuO	H	TBDPSOCH ₂	1,3 (C ₆ D ₆)	-
13	<i>t</i> -Bu	H	H	-	6,12
23	EtO	H	H	1,2 (C ₆ D ₆)	0,90
				1,2 (C ₆ D ₅ NO ₂)	
24	OE <i>t</i>	H	TBDPSOCH ₂	1,3 (C ₆ D ₆)	-
25	<i>t</i> -BuO	H	H	1,4 (C ₆ D ₆)	0,90
26	<i>t</i> -BuO	Me	H	1,5 (C ₆ D ₆)	0,89
27	PhCH ₂ O	H	H	1,1 (C ₆ D ₆)	1,03
				1,1 (C ₆ D ₅ NO ₂)	
28	MeO	H	MeOC(O)	1,6 (C ₆ D ₆)	-
29	Me	H	H	1,9 (C ₆ D ₆)	1,4
				1,9 (C ₆ D ₅ NO ₂)	
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	H	3,4 (C ₆ D ₆)	-
				4,0 (C ₆ D ₅ NO ₂)	



A tabela 19 apresenta os resultados encontrados. O espectro da enamida **13** não apresenta sinais duplicados e por isso não houve determinação experimental da constante.

Para o processo de conversão $sp \rightleftharpoons ap$, a constante de equilíbrio obtida experimentalmente é superior à unidade em todos os casos estudados. Surpreendentemente, para os compostos **23**, **25** e **26**, o método teórico levou ao resultado oposto. O fato, entretanto, é que, por qualquer meio, a constante de equilíbrio para os enecarbamatos é muito próxima a um, indicando uma estabilidade muito semelhante para os dois rotâmeros. Já para as enamidas, há uma marcada preferência para o rotâmero *ap*.

As constantes de equilíbrio também foram calculadas a partir dos dados experimentais na temperatura de coalescência (tabela 3, p. 35) levando a resultados idênticos aos encontrados para a temperatura ambiente.



Esquema 18 - Equilíbrio rotacional $sp \rightleftharpoons ap$ em enecarbamatos endocíclicos.

A diferença de estabilidade entre os rotâmeros pode estar associada a interações espaciais entre os grupo R e os hidrogênios em C-2 ou C-5. No caso dos carbamatos, o oxigênio permite um maior afastamento

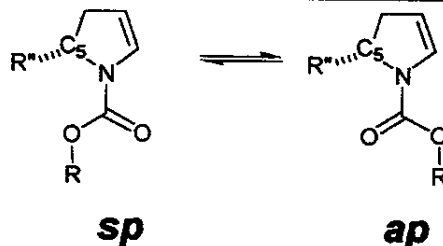
de parte do grupo R para longe do anel. Assim, pouca diferença faz se a carbonila aponta para os dois hidrogênios em C-5, como no rotâmero *ap*, ou para o hidrogênio olefínico em C-2, como no rotâmero *sp* (esquema 18).

As amidas, por outro lado, não têm como afastar o grupo R do anel. A conformação mais impedida é aquela na qual o grupo R posiciona-se próximo ao metileno (C-5). Como consequência, o rotâmero *ap* é o mais estável. O efeito é mais acentuado quanto maior o grupo. De fato, as maiores constantes de equilíbrio foram encontradas para as enamidas **13** e **30**, nas quais R é, respectivamente, os volumosos grupos *terc*-butila e 3,5-dinitrofenila.

O grupo R'', por sua vez, parece não afetar o equilíbrio já que os valores de constantes, quando um hidrogênio é substituído por TBDPSOCH₂, são essencialmente os mesmos, como pode ser observado na tabela 20, quando se comparam os resultados do composto **23** com **24** ou **9** com **25**.

*Tabela 20 – Efeito do substituinte em C-5 na constante de equilíbrio (K) do processo de conversão *sp* ⇌ *ap*. Valores experimentais.*

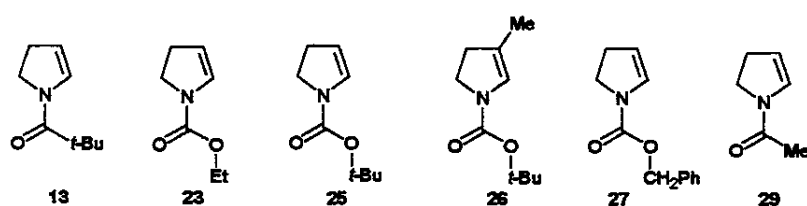
comp	R	R''	K _{sp-ap} (C ₂ D ₂)
9	<i>t</i> -BuO	TBDPSOCH ₂	1,3
23	EtO	H	1,2
24	EtO	TBDPSOCH ₂	1,3
25	<i>t</i> -BuO	H	1,4



Também não se observa variação significativa do valor da constante nos solventes estudados, benzeno e nitrobenzenoⁱ. Como a alteração da polaridade do meio não desloca o equilíbrio, pode-se supor pouca ou nenhuma diferença de momento de dipolo entre os dois rotâmeros, *ap* e *sp*. De fato, a diferença de momento de dipolo, conforme valores obtidos por cálculo *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G* (tabela 21) fica entre 0,3 e 0,5 D sendo o confôrmero *ap*, o mais polar.

Tabela 21 - Momento de dipolo (μ) dos rotâmeros *sp* e *ap* de enecarbamatos e enamidas calculado na base HF/6-31G* (PcSpartan Plus 1.5).

composto	μ_{sp} (debye)	μ_{ap} (debye)	$\Delta\mu$ (debye)
13	3,66	3,23	0,43
23	2,74	2,22	0,33
25	2,58	2,05	0,53
26	2,61	2,29	0,32
27	2,94	2,41	0,53
29	4,02	3,59	0,43



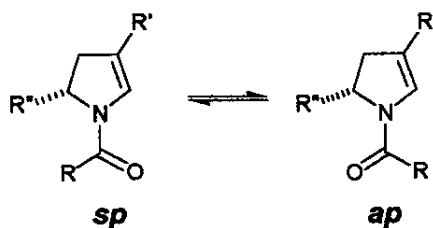
ⁱ Observação semelhante é relatada por Raines e colaboradores⁵⁰ em estudos sobre o efeito do solvente na isomerização de dipeptídeos contendo resíduos de prolina.

1.4.3 A barreira rotacional

A tabela 22 traz o resumo dos resultados cinéticos obtidos experimentalmente bem como os resultados de cálculo *ab initio* (HF/6-31G*). As barreiras correspondem ao processo *sp*→*ap*. Os resultados experimentais foram determinados na temperatura de coalescência. Os teóricos, na temperatura ambiente e no vácuo, sem prever, portanto, interações intermoleculares, como o efeito do solvente.

Tabela 22 - Barreiras rotacionais para enecarbamatos e enamidas no processo de interconversão *sp*→*ap*: valores experimentais na T_c (RMN dinâmica) e valores calculados via ET_{anti} (HF/6-31G*, PcSpartan Plus 1.5).

comp.	R	R'	R''	$\Delta G_{sp \rightarrow ap}^{exp}$ (kcal/mol) solvente $CDCl_3$	ΔE_{calc} (kcal/mol)
9	<i>t</i> -BuO	H	TBDPSOCH ₂	15,62 (C ₆ D ₆ , 323)	-
13	<i>t</i> -Bu	H	H	-	9,727
23	EtO	H	H	15,81 (C ₆ D ₆ , 328)	17,441
				15,92 (C ₆ D ₅ NO ₂ , 323)	
24	OE <i>t</i>	H	TBDPSOCH ₂	15,59 (C ₆ D ₆ , 323)	-
25	<i>t</i> -BuO	H	H	15,81 (C ₆ D ₆ , 328)	17,782
26	<i>t</i> -BuO	Me	H	16,13 (C ₆ D ₆ , 333)	17,818
27	PhCH ₂ O	H	H	16,02 (C ₆ D ₆ , 333)	17,633
				16,01 (C ₆ D ₅ NO ₂ , 323)	
28	MeO	H	MeOC(O)	16,13 (C ₆ D ₆ , 335)	-
29	Me	H	H	18,48 (C ₆ D ₅ NO ₂ , 388)	16,280
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	H	15,84 (C ₆ D ₆ , 323)	-
				16,21 (C ₆ D ₅ NO ₂ , 343)	



O método da temperatura de coalescência permite determinar-se as energias de ativação nos dois sentidos do processo. Como já foi discutido anteriormente, do espectro de RMN- ^1H a temperatura ambiente foi possível identificar o rotâmero *ap* como o mais estável. Assim, a menor energia de ativação, isto é, a menor valor de $\Delta G^\ddagger$ deve corresponder à conversão *sp* $\rightarrow$ *ap*. A barreira teórica foi estimada como a diferença entre a energia total do rotâmero *sp* e do estado de transição mais estável.

Segundo Bonaccorso e colaboradores³⁹, no método da temperatura de coalescência, os erros nas medidas de $\Delta\nu$ e ΔP são pouco relevantes não devendo alterar o valor determinado para $\Delta G^\ddagger$ em mais do que 0,2 kcal.mol $^{-1}$. Um erro de 3 % na medida da temperatura, entretanto, pode alterar o valor de $\Delta G^\ddagger$ em até 0,6 kcal.mol $^{-1}$. Neste trabalho, a incerteza na medida de T_c é de $\pm 2,5$ K, inferior a 1%, portanto. Uma estimativa superficial do erro sobre os resultados pode ser obtida verificando-se a diferença nos valores obtidos quando se aplica $T_c + 2,5$ (K) e $T_c - 2,5$ (K). A média das diferenças encontradas é de 0,12 kcal.mol $^{-1}$. Para fim de comparação entre os valores de $\Delta G^\ddagger$ da tabela 22, diferenças iguais ou inferiores a 0,24 kcal.mol $^{-1}$ foram consideradas sem significado.

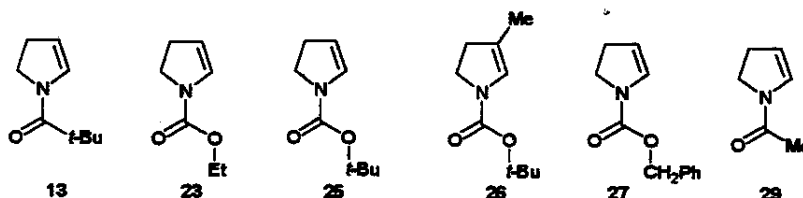
Os valores de $\Delta G^\ddagger_1$ para os enecarbamatos foram encontrados entre 15,59 e 16,13 kcal.mol $^{-1}$. Um valor significativamente mais alto foi encontrado para a enamida **29** em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$, 18,48 kcal.mol $^{-1}$. As temperaturas de coalescência ficaram entre 323 e 335 K exceto para as enamidas **29** e **30** em $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$ cujos valores são mais elevados. Não foi observada a coalescência de sinais no estudo da enamida **29** em C_6D_6 , mesmo próximo ao ponto de ebulição do solvente.

Os resultados teóricos obtidos através do cálculo *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G* estão em boa concordância com os resultados experimentaisⁱⁱ, com diferenças sempre inferiores a 2 kcal.mol⁻¹, o que corresponde a diferenças na ordem de 10 %.

A tabela 23 apresenta os valores calculados pelos diversos métodos computacionais para o processo de conversão *sp*→*ap* via ET_{anti}.

Tabela 23 - Valores teóricos das barreiras rotacionais (kcal.mol⁻¹) na conversão *sp*→*ap* via ET_{anti}, obtidos por métodos semi-empíricos (bases AM1 e PM3) e *ab initio* (HF/3-21G(*) e HF/6-31G*).

método	13	23	25	26	27	29
AM1	6,004	8,220	8,152	8,107	7,808	8,327
PM3	-	3,560	4,086	3,896	4,301	4,713
HF/3-21G	-	20,955	21,368	-	-	-
HF/6-31G*	9,727	17,441	17,782	17,818	17,633	16,280



Considerando que o cálculo *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G* levou a resultados próximos aos experimentais, fica claro, pela tabela, que os métodos semi-empíricos subestimam o resultado, o oposto acontecendo com o método *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 3-21G(*).

ⁱⁱ Wiberg²³, ao contrário do que se observa na tabela 22, postula que barreiras rotacionais de amidas calculadas por métodos *ab initio*, são invariavelmente inferiores aos valores experimentais.

A seguir, serão discutidas algumas relações entre os valores das barreiras e os substituintes ligados ao esqueleto comum dos compostos estudados.

Grupos volumosos ligados diretamente à carbonila provocam uma diminuição da barreira. Nestes casos, os confôrmeros correspondentes aos estados fundamentais do processo rotacional, isto é, *sp* e *ap*, são desestabilizados por efeito estéreo. Os estados de transição, por outro lado, apresentam o grupo R em plano perpendicular ao do anel, de forma que as interações espaciais são minimizadas. A consequência é uma menor diferença de energia entre os estados fundamentais e de transição⁵¹.

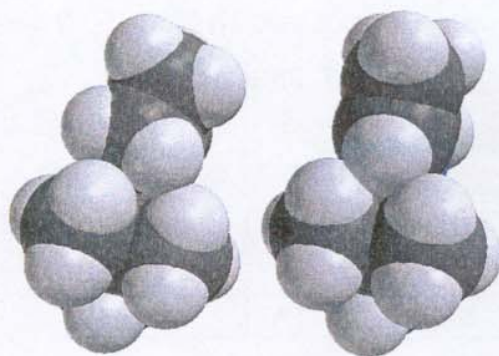


Figura 14 - Modelos tridimensionais da N-pivaloil-2-pirrolina (**13**) obtidos por otimização de geometria através de cálculo *ab initio* (HF/6-31G*): rotâmero *sp* (esquerda) e rotâmero *ap* (direita).

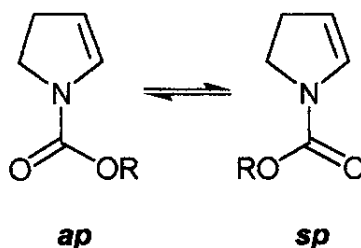
De fato, entre os compostos estudados, a 1-pivaloil-2-pirrolina (**13**), apresenta a mais baixa barreira calculada, 9,727 kcal.mol⁻¹, sendo o processo, na temperatura ambiente, rápido o suficiente para impedir a observação dos dois rotâmeros no espectro de RMN-¹H.

O efeito do grupo é evidenciado em especial no rotâmero *sp*. A otimização de geometria do rotâmero *sp* de **13** através de cálculo *ab initio* (HF/6-31G*) mostra um pequeno desvio do metileno C-5 do anel e do carbono quaternário do grupo protetor para lados opostos do plano principal da molécula, com um ângulo de diedro C5-N1-C6-C(*t*-Bu) de 9,38° (figura 14)ⁱⁱⁱ. O rotâmero *ap*, por outro lado, é aproximadamente planar.

Comparando os compostos **23**, **25** e **27**, tabela 24, observa-se um ligeiro incremento na barreira calculada que acompanha o aumento do impedimento espacial.

Tabela 24 - Efeito do grupo *R* na barreira rotacional do processo de interconversão *sp*→*ap*: valores calculados (HF/6-31G*) para os enecarbamatos **23**, **25** e **27**.

comp.	R	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
23	Et	17,441
25	<i>t</i> -Bu	17,782
27	CH ₂ Ph	17,633



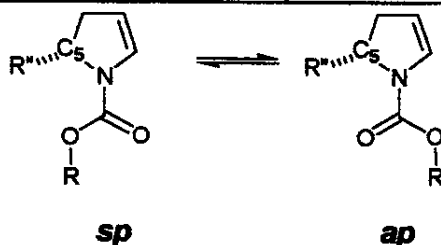
O efeito do substituinte volumoso em C-5, como em **9** e **24**, também pode vir a ser importante, visto que grupos naquela posição têm sido utilizados em caminhos sintéticos como indutores quirais^{9,10,11}. A

ⁱⁱⁱ Ozawa e colaboradores⁵¹, em estudo de *N*-acil-*N*-metil- α -aminoácidos por RMN-¹⁵N também sugerem uma estrutura não planar para as conformações mais estáveis, quando o grupo protetor ao nitrogênio é a pivaloila.

tabela 25 traz os resultados experimentais comparativos desses enecarbamatos com os respectivos análogos **23** e **25**.

Tabela 25 - Efeito do grupo R'' na barreira rotacional do processo de interconversão sp→ap: valores experimentais na T_c (RMN dinâmica).

comp.	R	R''	$\Delta G^\ddagger$ (kcal.mol ⁻¹)
9	<i>t</i> -BuO	TBDPSOCH ₂	15,62 (C ₆ D ₆ , 323)
23	EtO	H	15,81 (C ₆ D ₆ , 328)
24	EtO	TBDPSOCH ₂	15,59 (C ₆ D ₆ , 323)
25	<i>t</i> -BuO	H	15,81 (C ₆ D ₆ , 328)

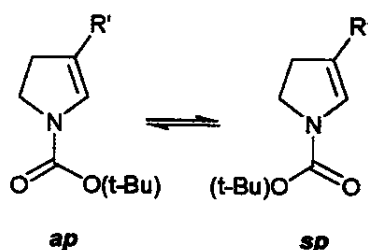


A diminuição da barreira quando se compara **23** com **24** parece indicar um aumento do efeito estérico sobre o grupo protetor do nitrogênio, desestabilizando as conformações que representam os estados fundamentais. A diferença entre **9** e **25** está dentro do erro experimental estimado, não apresentando, portanto, qualquer significado.

O enecarbamato **26** apresenta a barreira rotacional levemente superior do que o seu análogo **25** (tabela 26). Um aumento da densidade eletrônica na ligação deslocalizada causado pela introdução da metila em C3, na dupla endocíclica, pode ser a causa do observado.

Tabela 26 - Efeito do grupo R' na barreira rotacional do processo de interconversão $sp \rightleftharpoons ap$ valores experimentais na T_c (RMN dinâmica) e valores calculados (HF/6-31G*).

comp.	R'	$\Delta G^\ddagger$ exp. (kcal.mol ⁻¹)	$\Delta E^\ddagger$ calc. (kcal.mol ⁻¹)
25	H	15,81 (C ₆ D ₆ , 328 K)	17,782
26	Me	16,13 (C ₆ D ₆ , 333 K)	17,818



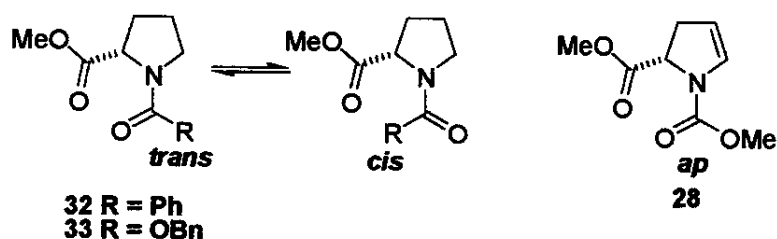
É possível, ainda, uma avaliação do efeito da ligação dupla endocíclica conjugada ao nitrogênio. A tabela 27 traz os dados de Cox e Letka²⁸ para comparação com o enecarbamato **28**^{iv}.

A tabela mostra que a barreira rotacional do enecarbamato **28** é menor do que de seu análogo saturado **33**. A ligação dupla endocíclica pode estar reduzindo o valor da barreira através de uma competição com a carbonila pelo par de elétrons do nitrogênio.

^{iv} O solvente não influencia a barreira rotacional de carbamatos, o que permite a comparação de **28** (C₆D₆) com **33** (CCl₄). A diferença nos grupos protetores também não invalida a comparação, visto que, se no lugar de MeO em **28**, o grupo fosse semelhante ao presente em **33**, a tendência é a de que o primeiro apresentasse barreira ainda mais baixa.

Tabela 27 - Efeito da ligação dupla endocíclica na barreira rotacional. Valores experimentais.

comp.	$\Delta G^\ddagger$ exp. (kcal.mol ⁻¹)	solvente
28	16,45	C ₆ D ₆
32	17,4	CCl ₄
33	17,1	CCl ₄



Para concluir, deve ser analisado o efeito do solvente sobre a barreira.

Tabela 28 - Efeito da polaridade do solvente na barreira rotacional de enecarbamatos e enamidas. Valores experimentais (kcal.mol⁻¹).

comp.	R	$\Delta G^\ddagger_{sp \rightarrow ap}$ (kcal.mol ⁻¹)	
		C ₆ D ₆	C ₆ D ₆ /NO ₂
23	EtO	15,81 (328 K)	15,92 (323 K)
27	PhCH ₂ O	16,02 (333 K)	16,01 (323 K)
30	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	15,84 (323 K)	16,21 (343 K)



A tabela 28 apresenta os valores experimentais obtidos para os enecarbamatos 23 e 27 e para a enamida 30 em C₆D₆ e

$C_6D_5NO_2$. Pode se observar que a barreira da enamida **30** sofreu alteração, mostrando-se maior no solvente mais polar, $C_6D_5NO_2$.

A tabela 29 apresenta os momentos de dipolo dos enecarbamatos **23** e **27** e das enamidas **28** e **30**.

Tabela 29 - Momento de dipolo (μ) calculado (HF/6-31g*).

comp.	R	μ (D)			
		sp	ap	ET _{syn}	ET _{anti}
13	<i>t</i> -Bu	3,66	3,23	3,02	2,07
23	EtO	2,74	2,22	2,85	1,18
27	PhCH ₂ O	2,94	2,41	2,77	1,15
29	Me	4,02	3,59	3,60	2,10

Em todos os compostos, o momento de dipolo calculado para ET_{syn} é próximo aos encontrados para as conformações de equilíbrio *sp* e *ap*. O momento de dipolo de ET_{anti}, por outro lado, é significativamente inferior do que os demais. Estes resultados, somando-se aos valores da tabela 28, estão de acordo com o mecanismo proposto Cox e Letka para amidas e carbamatos²⁸ (p. 19).

1.5 Conclusões

1. Os enecarbamatos estudados (**9**, **24**, **25**, **26**, **27** e **28**) apresentam barreiras energéticas no processo de interconversão entre suas conformações de equilíbrio, *sp* $\rightleftharpoons$ *ap*, em solução em C₆D₆ na faixa de 15,59 a 16,13 kcal.mol⁻¹, conforme resultados obtidos por RMN-¹H dinâmica.
2. Os valores de barreira rotacional obtidos para os enecarbamatos **23** e **27** em solução em C₆D₅NO₂ são comparáveis aos encontrados em C₆D₆ mostrando que o processo rotacional de enecarbamatos não é afetado pela polaridade do solvente.
3. A enamida **30**, por sua vez, apresenta o valor da barreira rotacional em C₆D₆ comparável aos dos enecarbamatos. Em C₆D₅NO₂, entretanto, o valor da barreira é superior, mostrando que a polaridade do solvente modifica o valor da barreira rotacional.
4. O estudo do processo rotacional dos enecarbamatos **23**, **25**, **26** e **27** por modelagem molecular através do método *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G* mostra barreiras ligeiramente superiores àquelas obtidas experimentalmente por RMN dinâmica, variando entre 17,441 e 17,818 kcal.mol⁻¹.
5. As barreiras rotacionais determinadas pelos métodos semi-empíricos AM1 e PM3 são marcadamente inferiores que os valores experimentais. Os resultados obtidos por cálculo Hartree-Fock no conjunto de bases 3-21G(*), por outro lado, superestimam o valor da barreira.
6. O estudo do processo rotacional dos enecarbamatos **23**, **25**, **26** e **27** por modelagem molecular através do método *ab initio* Hartree-Fock no conjunto de bases 6-31G* mostra ligeira preferência para o estado de transição ET_{anti}. Para as enamidas **13** e **29**, este mesmo estado de transição é acentuadamente mais estável do que o ET_{syn}.

7. Os enecarbamatos estudados, nas condições experimentais ou de cálculo, apresentam-se em equilíbrio entre suas conformações *ap* e *sp* com constante de equilíbrio próxima a unidade.
8. As enamidas estudadas, nas condições experimentais ou de cálculo, apresentam-se em equilíbrio entre suas conformações *ap* e *sp* com forte predominância da primeira.
9. A polaridade do solvente não provoca alteração significativa na constante de equilíbrio do processo de interconversão dos rotâmeros *ap* e *sp* de enecarbamatos e enamidas.
10. A introdução de um grupo volumoso no carbono C5 do anel pirrolínico não provoca alteração significativa na constante de equilíbrio do processo de interconversão dos rotâmeros *ap* e *sp* de enecarbamatos.
11. Grupos volumosos ligados diretamente à carbonila de enecarbamatos e enamidas provocam uma diminuição na barreira energética envolvida no processo de interconversão dos rotâmeros *ap* e *sp*.
12. A introdução de um grupo volumoso no carbono C5 do anel pirrolínico de enecarbamatos provoca uma diminuição na barreira energética envolvida no processo de interconversão dos rotâmeros *ap* e *sp*.

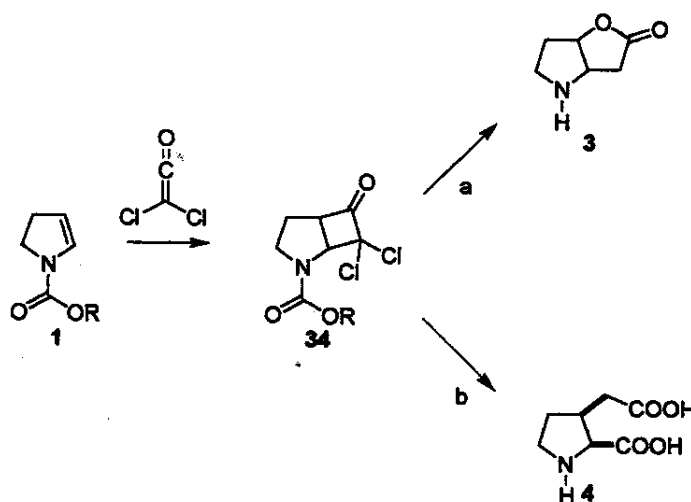
**2. Obtenção de azarribonucleosídeos a partir de
enecarbamatos endocíclicos**

2.1 Parte Teórica

2.1.1 Enecarbamatos em síntese orgânica

2.1.1.1 Aplicação de enecarbamatos como intermediários sintéticos

Enecarbamatos endocíclicos pirrolínicos (**1**) são versáteis intermediários em síntese orgânica. São obtidos por procedimentos diversos, em geral com poucas etapas e bons rendimentos, partindo-se de materiais relativamente simples e de baixo custo como a pirrolidina ou a 2-pirrolidona¹⁻⁴. O anel nitrogenado de cinco membros constitui o esqueleto básico de heterociclos com o mais variado espectro de ocorrência natural e aplicações⁵²⁻⁵⁵. A ligação dupla endocíclica desses compostos permite a funcionalização do anel através de reações com os mais diferentes mecanismos.



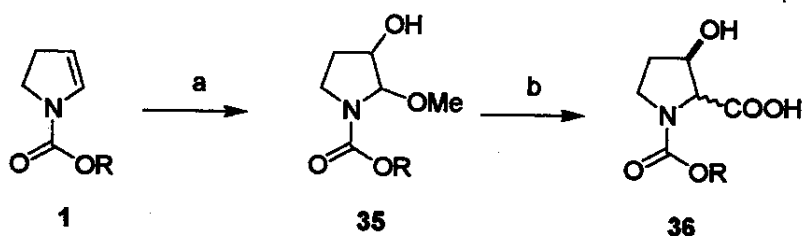
a - (i) Zn, AcOH, (ii) MCPBA, NaHCO₃, (iii) H₂, Pd/C, HCl, MeOH;
b - (i) Me₂CuLi, (ii) Ac₂O, (iii) O₃, (iv) Me₂S, (v) CH₂N₂, (vi) H₂, Pd(OH)₂, MeOH

Esquema 19 - Enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica: obtenção da lactona de Geismann-Waiss (3**) e de um análogo do ácido aspártico (**4**) através de cicloadições [2+2].**

Alguns exemplos obtidos no nosso grupo incluem cicloadições, oxidações e adições eletrofílicas, tendo como alvo alcalóides, aminoácidos, azaçúcares e outros derivados^{5-11,13}.

O esquema 19, por exemplo, apresenta o enecarbamato **1** como cetenófilo em reações de cicloadição [2+2]. O aducto **34**, formado na cicloadição, pode ser transformado em diversos compostos, como a lactona de Geismann-Waiss (**3**), um importante intermediário na síntese de alcalóides¹¹ ou como o aminoácido **4**, utilizado como modelo no estudo do mecanismo de ação de neurotransmissores⁶.

A ligação dupla do enecarbamato pode ser explorada, também, em reações de oxidação. No esquema 20, o enecarbamato **1** é submetido ao ácido *m*-cloroperbenzóico levando à β -hidroxiprolina *N*-protegida (**36**) em poucas etapas⁸.

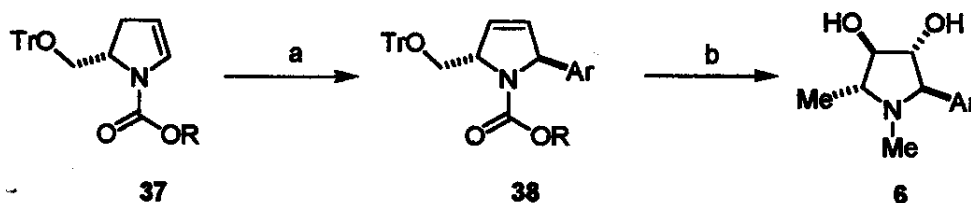


a - MCPBA, CH₃OH, NaHCO₃
b - (i) Ac₂O, pyr., (ii) TMSCN, BF₃·OEt₂, (iii) HCl 6M

*Esquema 20 - Enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica: obtenção da β -hidroxiprolina N-protegida (**36**) por oxidação do enecarbamato **1** com MCPBA.*

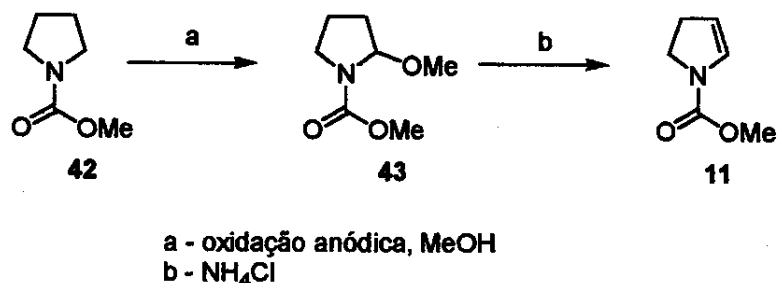
O próximo exemplo, esquema 21, traz o enecarbamato **37** enantiomericamente puro como material de partida na síntese da codonopsina (**6**)⁹, um alcalóide com atividade antibiótica e hipotensiva. A etapa-chave nesta

síntese é a reação de Heck do enecarbamato com um sal de diazônio, que leva ao intermediário **38** com alto grau de enantiosseletividade⁹.



- a - *p*-MeOC₆H₄N₂BF₄, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, Pd(OAc)₂, EtOH,
 b - (i) HCO₂H, EtOAc, (ii) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, (iii) NaBH₄, DMF, (iv) MCPBA, tolueno,
 (v) dioxano, H₂O, H₂SO₄ conc., (vi) LiAlH₄.

Esquema 21 - Enecarbamatos como intermediários em síntese orgânica:
utilização da reação de Heck na síntese da codonopsina (6).



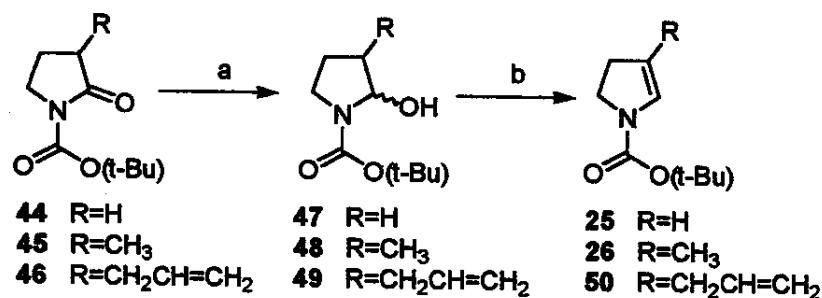
Esquema 23 - Obtenção de enecarbamatos por oxidação anódica de uma N-acilpirrolidina (43) seguida de eliminação em condições ácidas.

Enecarbamatos e enamidas podem ser obtidos por eliminação de metanol de pirrolidinas α -metoxiladas como o intermediário 43 em condições ácidas. Em anéis α -substituídos, a reação é altamente regiosseletiva, com obtenção da ligação dupla menos substituída. Um substituinte em carbono β , por outro lado, afeta pouco a etapa eletroquímica e a reação conduz a uma mistura de produtos.

Um caminho alternativo que tem sido explorado é o da desidratação de lactamóis^{2,3,4}, os quais são facilmente obtidos por redução de lactamas (esquema 24). A etapa de redução é comum aos diversos métodos e é promovida por DIBAL ou *super-hidreto*. A eliminação, por outro lado, é baseada na transformação da hidroxila do lactamol em um bom grupo de saída. É nesta etapa que os métodos se diferenciam.

Dieter e Sharma², por exemplo, utilizaram métodos comuns de mesilação e acetilação do lactamol como meio de desidratação, que, contudo, não se mostraram genéricos. O uso de HMPA, por outro lado, levou a obtenção de enecarbamatos com anéis de cinco, seis ou sete membros,

inclusive substituídos, com bons rendimentos. Alguns exemplos são apresentados no esquema 24.



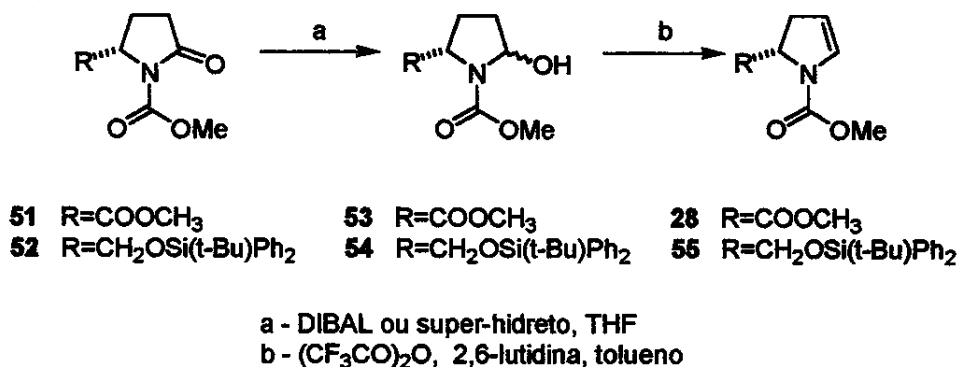
a - DIBAL ou super-hidreto, THF

b - HMPA, 160-180 °C ou CQS em tolueno, 80°C

Esquema 24 - Obtenção de enecarbamatos por desidratação de lactamóis: uso de HMPA² e de CQS³ como agentes de eliminação.

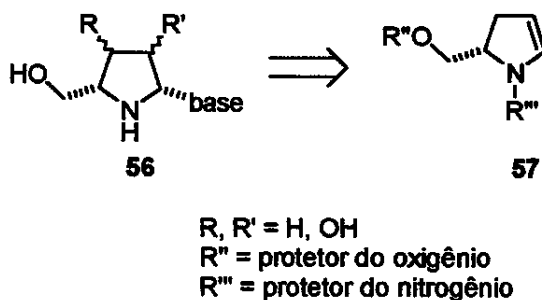
Um segundo método é o apresentado por Cossy e colaboradores³ que usa canforsulfonato de quinolinio (CQS) como agente de desidratação, mostrado no mesmo esquema 24. Comparando com o método de Dieter e Sharma², neste ficam eliminadas as desvantagens de manipulação e eliminação do HMPA.

Uma alternativa desenvolvida em nosso grupo por Denilson Oliveira e Paulo César Miranda⁴ e que tem encontrado largo uso é a eliminação promovida por 2,6-lutidina sobre o trifluoroacetato do lactamol obtido *in situ*. O método tem sido aplicado inclusive a lactamóis quirais, sem perda da atividade ótica. O método é apresentado no esquema 25.



Esquema 25 - Obtenção de enecarbamatos por desidratação de lactamóis: uso de anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina.

Entre as possibilidades de moléculas-alvo que podem ser obtidas a partir de enecarbamatos, uma classe mais recentemente vem sendo estudada em nosso grupo que é a dos azanucleosídeos¹⁰ (**56**). Estes são nucleosídeos nos quais o anel de açúcar tem o oxigênio substituído por nitrogênio.



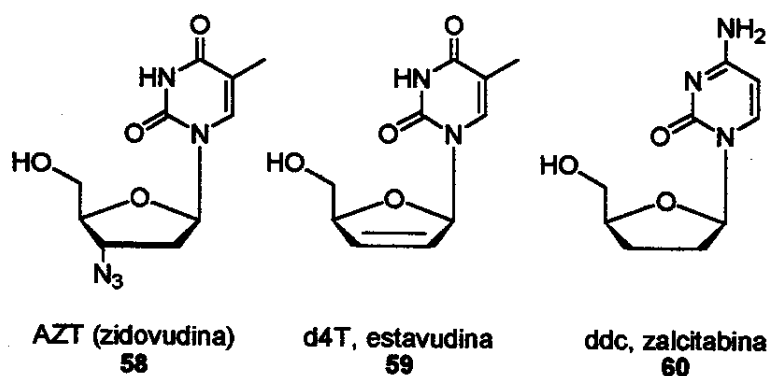
Esquema 26 - Proposta de obtenção de azanucleosídeos (56**) a partir de enecarbamatos (**57**).**

A seguir, serão brevemente discutidos a importância desses compostos e os caminhos sintéticos mais comumente usados.

2.1.2 Obtenção de azanucleosídeos

2.1.2.1 Os nucleosídeos, importância e métodos de obtenção

Desoxinucleosídeos apresentam atividades antiviral, antibiótica e antitumoral^{58,59}. Um exemplo clássico é o AZT (58), 3'-desoxi-3'-α-azidotimidina, introduzido como agente terapêutico para portadores do HIV em 1987^{60,61}. Ao AZT seguiram-se outros nucleosídeos, como o d4T (59), 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxitimidina, e o ddc (60), 2',3'-didesoxicitidina, que junto com o primeiro, vêm sendo utilizado clinicamente em pacientes de AIDS. Desde então, tem sido crescente o interesse na síntese dessas substâncias e de seus análogos⁶⁰⁻⁶⁴.



Esquema 27 - didesoxinucleosídeos com atividade anti-HIV: AZT (58), d4T (59) e ddc (60).

Drogas com atividade anti-HIV normalmente atuam como bloqueadores da replicação viral no interior da célula hospedeira, inibindo a transcriptase reversa ou a HIV protease^{60,65,66,67}, enzimas do vírus envolvidas na síntese de ácidos nucleicos. O HIV é um retrovírus, contendo, portanto, a sua informação genética na forma de RNA^{65,67}. Uma vez que o material genético do vírus atravessa a membrana e alcança o citoplasma da célula hospedeira, a transcriptase reversa polimeriza unidades de desoxinucleotídeos

promovendo a síntese do DNA complementar ao RNA viral. O AZT (58) e outros análogos apresentam semelhança estrutural com os nucleosídeos a partir dos quais o DNA do vírus é construído. Quando presentes no citoplasma da célula hospedeira, a droga é fosforilada e passa a concorrer com os nucleotídeos naturais pela transcriptase reversa. Quando tomada por engano pela enzima, a droga fosforilada é incorporada à cadeia de DNA em formação. A ausência da hidroxila em C3' na porção açúcar força a terminação da cadeia, já que não é possível o acoplamento com o próximo nucleotídeo^{60,61,62,66}.

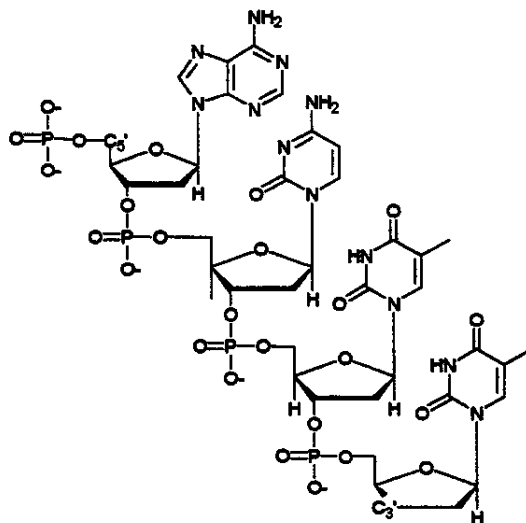
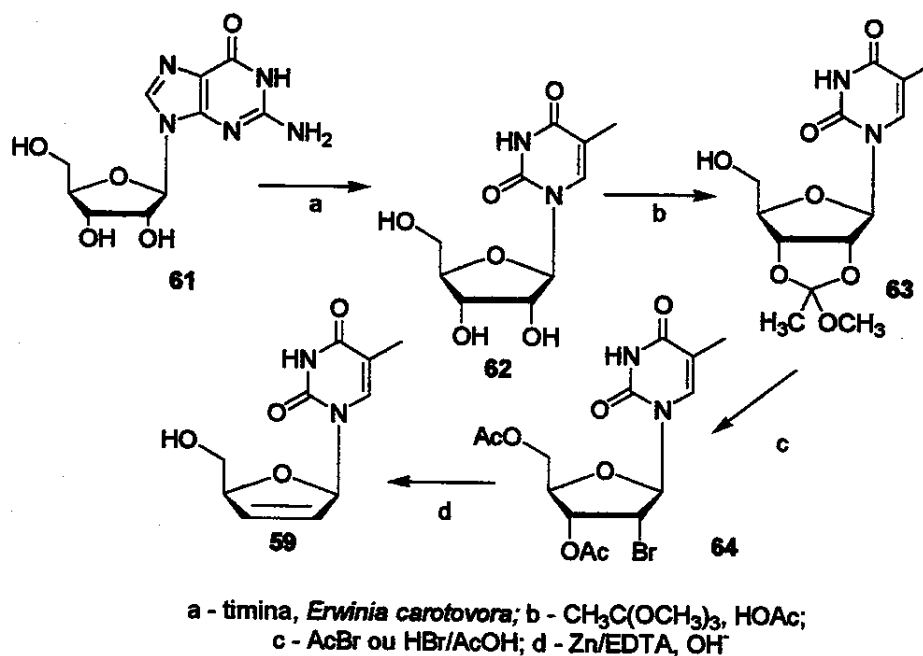


Figura 15 - Cadeia de DNA contendo uma 2',3'-didesoxirribose na unidade de nucleotídeo terminal.

A figura 15 apresenta a ilustração de uma cadeia de DNA. O carbono C3' de uma unidade de açúcar liga-se ao carbono C5' da unidade seguinte através de um grupo fosfato. A ausência da hidroxila em C3' na unidade terminal provoca a interrupção do crescimento da cadeia, já que não é possível a ligação com o grupo fosfato de um novo nucleotídeo.

O método tradicional de obtenção de nucleosídeos consiste em uma estratégia linear, onde um nucleosídeo é transformado em outro⁶² através de uma sequência de reações químicas. Os materiais de partida são limitados e, as vezes, caros. Nucleosídeos naturais podem ser utilizados como material de partida, mas somente permitem a obtenção do produto em uma única forma enantiomérica⁶⁸. Além disso, a transformação de grupos funcionais em uma síntese linear acaba exigindo um aumento do número de etapas, requerendo, muitas vezes, reações de proteção e desproteção⁶⁸.

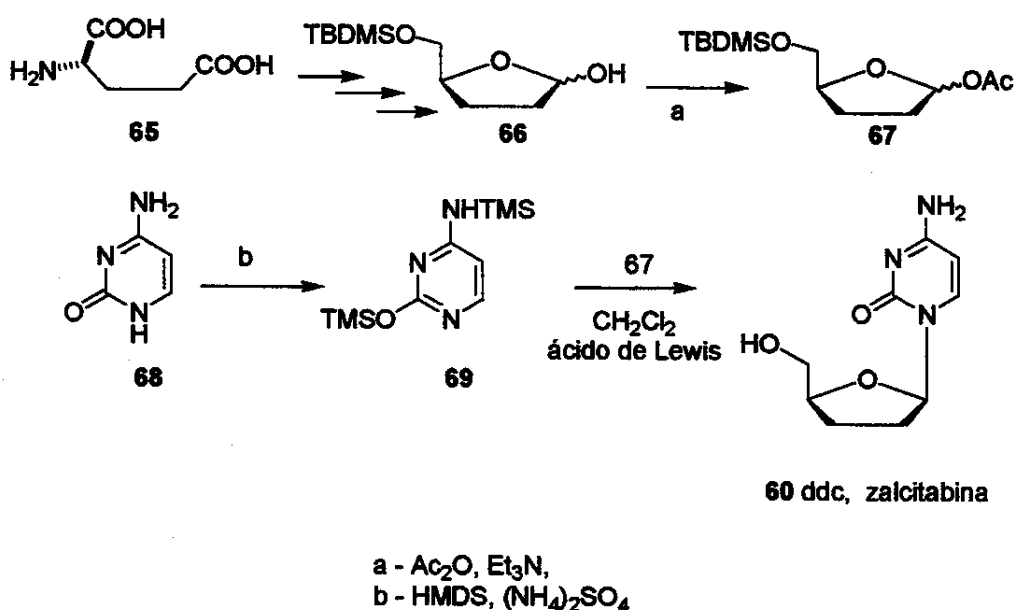


Esquema 28 - Síntese linear do d4T (59) a partir da guanosina (61)⁶⁴.

Um exemplo de síntese linear é mostrado no esquema 28, com a síntese do d4T (59)⁶⁴. A guanosina (61) é produzida industrialmente e facilmente acessível uma vez que seu monofosfato é largamente utilizado como flavorizante. O nucleosídeo 61 sofre uma transglicosilação enzimática e tem a base original substituída por timina.

Reações sucessivas levam ao intermediário **64** que, finalmente, sofre uma eliminação redutiva com a formação do *d4T* (**59**) em bom rendimento⁶⁴.

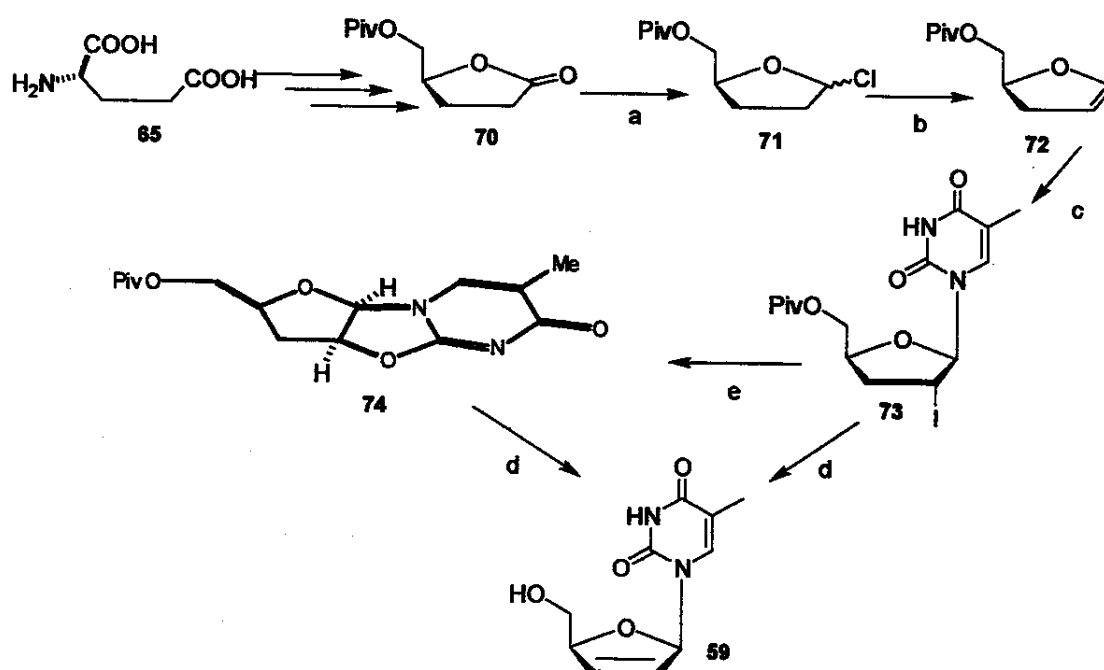
Desoxinucleosídeos são normalmente sintetizados através da estratégia convergente conhecida como protocolo de Vorbrüggen⁶⁹ na qual a base nitrogenada ativada, normalmente purinas ou pirimidinas trimetilsililadas, são condensadas via S_N1 em presença de ácidos de Lewis com açúcares modificados^{61,62}. Neste caso, os anéis do açúcar e da base nitrogenada são modificados separadamente. Além de uma possível diminuição no número de etapas, esta estratégia permite a obtenção de nucleosídeos com configurações diferentes das encontradas na natureza⁶².



Esquema 29 - Obtenção do ddc (**60**) pelo protocolo de Vorbrüggen⁷⁰.

O esquema 29 apresenta a síntese do ddc (**60**) descrita por Okabe e colaboradores⁷⁰ utilizando o protocolo de Vorbrüggen. O anel da furanose é construído a partir do ácido L-glutâmico (**65**). O lactamol **66** é reduzido e acetilado, de forma a preparar o anel para a substituição

nucleofílica. A base nitrogenada, por outro lado, é ativada por reação com HMDS. A etapa crítica da síntese é a condensação entre o furanosídeo **67** e a base ativada **69** devido à possibilidade de formação dos dois anômeros. Entre os diversos ácidos de Lewis estudados pelos autores, o etilcloroalumínio mostrou o melhor resultado fornecendo 71% de rendimento da mistura anomérica na proporção α/β de 2 para 3. O rendimento global, a partir do ácido L-glutâmico (**65**) é de aproximadamente 14 %. O enantiômero do ddc (*ent*-**60**) foi obtido através do mesmo caminho, partindo, porém, do ácido D-glutâmico, não natural.



a - (i) Dibal, THF, (ii) SOCl₂, CH₂Cl₂; b - *t*-BuOK, THF;
c - timina(TMS)₂, NIS, -15°C, 2h; d - MeONa, MeOH; e - DBU, CH₂Cl₂

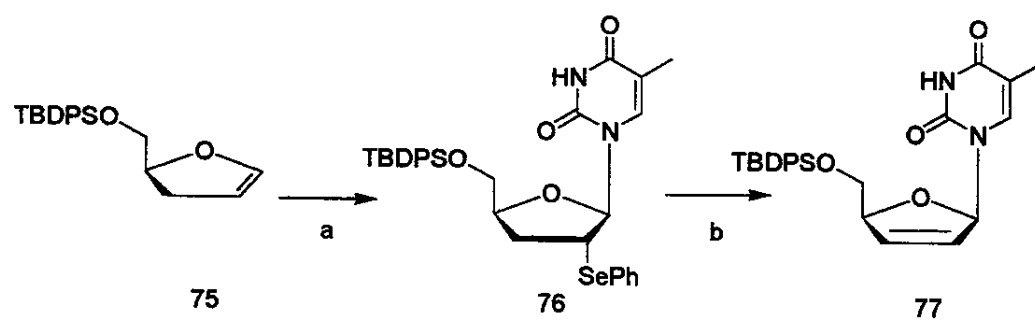
Esquema 30 - Obtenção do d4T (59**) por adição eletrofílica sobre um diidrofurano substituído⁷¹.**

A construção da estrutura do nucleosídeo pela condensação do anel de açúcar com a base nitrogenada também tem sido

alcançada, embora com menos frequência, através de uma adição eletrofílica sobre diidrofuranos. O anel insaturado é submetido a um eletrófilo na presença da base nitrogenada ativada^{68,71,72,73}. O esquema 30 apresenta a síntese do d4T (**59**) por Kim e Misco⁷¹ através desta estratégia. São três as etapas principais: a obtenção do anel insaturado, a adição eletrofílica com a obtenção da estrutura do nucleosídeo, e a eliminação final, que leva ao composto desejado **59**. O intermediário **71** foi obtido a partir do ácido L-glutâmico (**65**) através de algumas etapas triviais. A desidroalogenação de **71** com *t*-butóxido de potássio forneceu o diidrofurano substituído **72**. A adição eletrofílica foi conduzida em THF na presença da timina sililada e de NIS. A desidroalogenação do 2'-iodonucleosídeo **73** promovida por metóxido de sódio conduziu ao d4T (**59**) com 48% de rendimento. Alternativamente, **73** foi colocado em presença de DBU fornecendo o triciclo **74**, que em condições de eliminação semelhantes a anterior, também levou ao produto desejado⁷¹.

McDonald e Gleson⁶⁸, utilizaram I₂ como eletrófilo na etapa da adição, com a obtenção de uma mistura de diastereoisômeros na proporção 7:1 (β/α). A estereosseletividade da reação deve estar associada ao grupo volumoso ligado ao anel do diidrofurano. O ataque à dupla ligação do anel é regioseletivo e ocorre pela face menos impedida. Um cátion iodônio é formado como intermediário. Na sequência, a base nitrogenada ataca o intermediário pelo lado oposto ao halogênio^{72,73}.

Castillón e colaboradores⁷³ utilizaram a mesma estratégia iniciando, porém, a adição com cloreto de fenilselenila (esquema 31). O intermediário **76** foi obtido com rendimento de 95% na forma de uma mistura diastereoisomérica de 91:9 (β/α). A eliminação oxidativa de **76** forneceu **77** com 85% de rendimento, que, por sua vez, forma o d4T (**59**) após a desproteção da hidroxila⁷³.



a - PhSeCl, timina (TMS)₂, AgOTf; b - *t*-BuOOH, Ti(*i*-PrO)₄, *i*-Pr₂EtN, CH₂Cl₂

Esquema 31 - Obtenção do nucleosídeo 77 por adição eletrofílica de PhSeCl e timina(TMS)₂ sobre um diidrofurano substituído (75)⁷³.

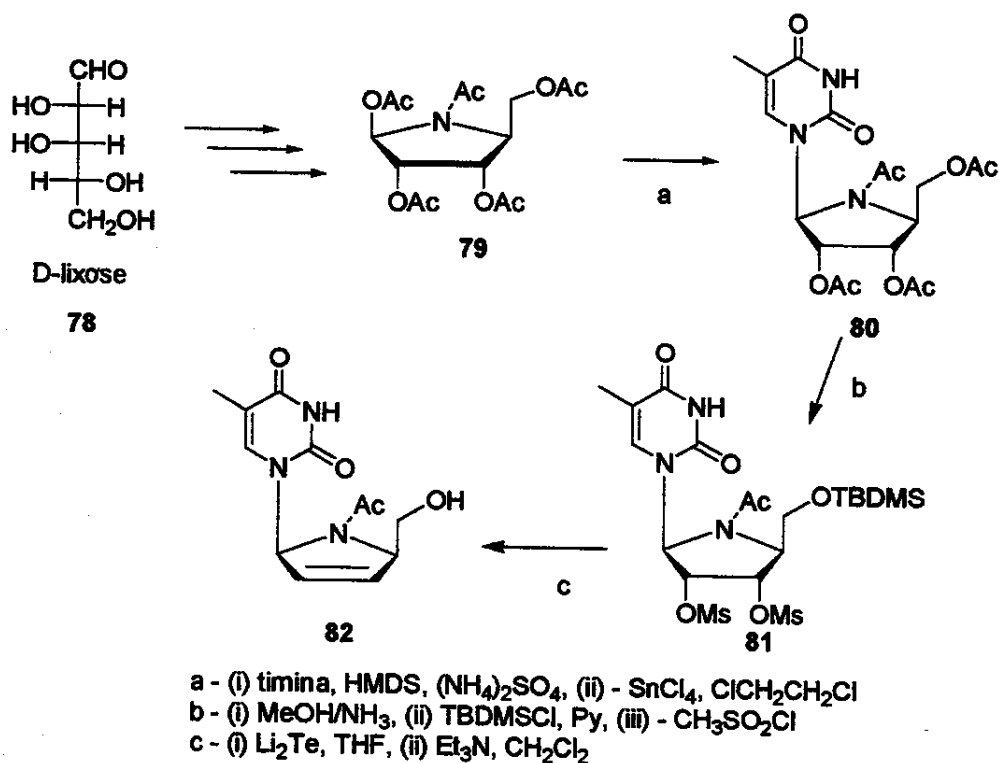
2.1.2.2 Os azanucleosídeos

Pequenas alterações na estrutura de um composto podem modificar as suas propriedades. Análogos de nucleosídeos têm sido sintetizados na busca de atividades farmacológicas superiores e efeitos colaterais minimizados. Nesse sentido, têm sido propostas alterações no anel do açúcar, no seu substituinte em C-5 e na base nitrogenada^{61,74}.

Uma modificação que tem sido explorada é a substituição do oxigênio da furanose por nitrogênio⁷⁴⁻⁸². De fato, azaçúcares apresentam uma variada atividade biológica, sendo conhecida a sua capacidade inibitória sobre glucosidases, o que pode conferir propriedades antivirais, incluindo o HIV⁸¹.

Azanucleosídeos constituem quimeras, somando características estruturais de nucleosídeos e de azaçúcares podendo vir a apresentar propriedades farmacológicas interessantes⁷⁴.

Recentemente Ramasamy e colaboradores⁷⁵ publicaram a primeira síntese de **82**, um análogo do *d4T* (**59**). A estratégia de síntese consiste na obtenção do azaçúcar **79** a partir da D-lixose (**78**). O intermediário peracetilado é submetido à S_N1 nas condições clássicas do protocolo de Vorbrüggen⁶⁹, na presença da timina siliada e SnCl₄. O azanucleosídeo **80** foi obtido juntamente com pequena quantidade de seu anômero α com rendimento de 87% e 5% respectivamente. O intermediário **80** sofre hidrólise, seguido de proteção da hidroxila em C5' e mesilação das hidroxilas do anel. A eliminação é promovida por telureto de lítio em THF com 46% de rendimento.



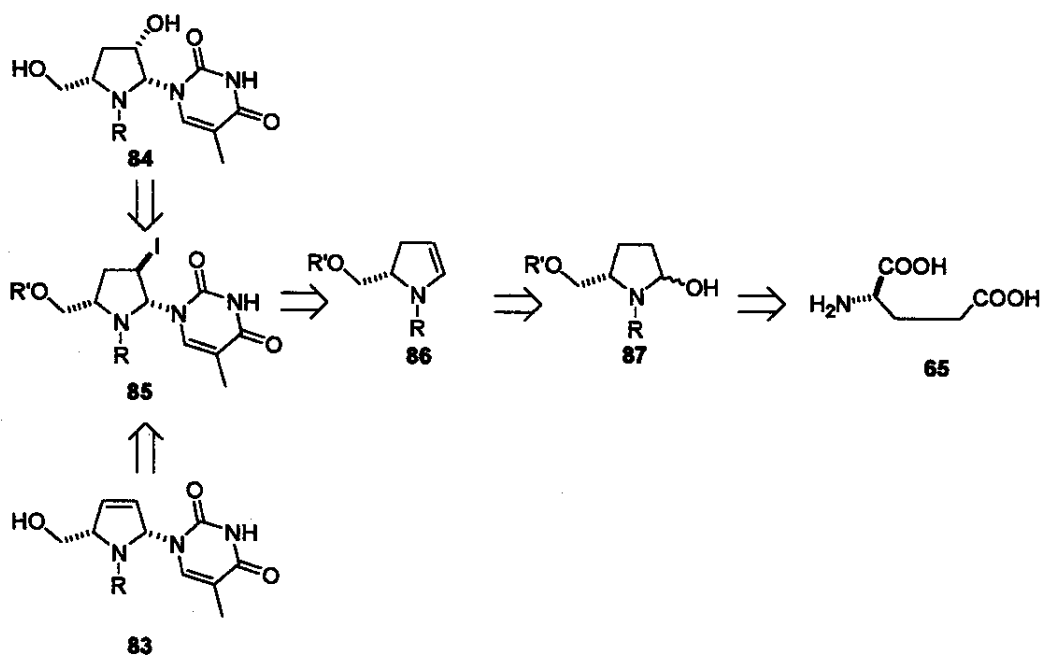
Esquema 32 - Síntese do aza- $d4T$ (82) via protocolo de Vorbrüggen⁷⁵.

Via de regra, azanucleosídeos têm sido sintetizados através do protocolo de Vorbrüggen sobre pirrolidinas convenientemente substituídas. Os métodos diferem, normalmente, na obtenção do anel nitrogenado^{75,77-80}. Não há, no entanto, relatos na literatura do uso de pirrolinas *N*-substituídas em reações de adição eletrofílica com o mesmo propósito.

Um azanucleosídeo análogo do $d4T$ (59) é um alvo sintético particularmente interessante. Além das propriedades biológicas que o $d4T$ (59) apresenta, a ligação dupla $\text{C}2'-\text{C}3'$ permite a funcionalização do anel com transformação em outros derivados.

Neste trabalho, propõe-se uma rota sintética para a obtenção de C3'-desoxiazarribonucleosídeos através da aplicação do protocolo de Kim e Misco⁷¹ sobre enecarbamatos endocíclicos, tendo como um dos alvos o *aza-d4T* (**83**).

Conforme o planejamento retrosintético apresentado no esquema 33, o intermediário chave é o 2'-iodoazanucleosídeo **85**, cuja estrutura mostra as possibilidades de eliminação e hidrólise, com conversão nos derivados **83** e **84** respectivamente.



Esquema 33 - Planejamento retrosintético: obtenção de azanucleosídeos por adição eletrofílica sobre enecarbamatos.

A construção do azanucleosídeo, isto é, a condensação da base nitrogenada com o azaçúcar, pode ser alcançada através da adição eletrofílica sobre o enecarbamato **86** utilizando NIS como fonte de I_2 . Estudos a respeito da aplicação da estratégia de Kim e Misco⁷¹ sobre

enecarbamatos foram iniciados anteriormente em nosso grupo por Denilson F. Oliveira¹⁰. Um grupo protetor volumoso (R') no grupo hidroximetil em C5 do enecarbamato deve auxiliar na estereoquímica da adição.

O enecarbamato **86** pode ser obtido por desidratação do lactamol **87**. O método utilizando anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina, desenvolvido em nosso grupo⁴, é genérico e não compromete a integridade estereoquímica de C5, sendo, portanto, apropriado para este fim. A obtenção do lactamol a partir do ácido L-glutâmico (**65**) é bem descrita na literatura^{4,70,71}.

2.2 Resultados e discussão

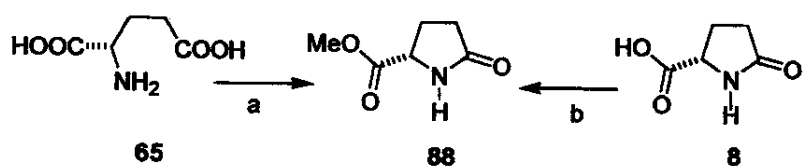
A seqüência de reações envolvidas nesse trabalho tem duas fases distintas, que são a obtenção do enecarbamato e a utilização desse intermediário como equivalente sintético de um azaçúcar na construção da estrutura básica de azanucleosídeos. A primeira fase usa reações relativamente bem conhecidas e tem como etapa chave uma reação de eliminação. A segunda fase tem como principal reação uma adição eletrofílica sobre o enecarbamato, na qual a estereoquímica assume papel particularmente importante. A seguir, serão discutidos as reações, seus aspectos experimentais e seus principais resultados.

2.2.1 Obtenção do enecarbamato

A estratégia de obtenção do enecarbamato, conforme o planejamento retrossintético (esquema 33, p. 95), consiste na obtenção de um lactamol (87) e sua desidratação por ação de anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina. A seqüência de etapas que leva ao lactamol é conhecida e tem como material de partida o ácido L-glutâmico (65) ou a sua lactama, o ácido L-pirolutâmico (8). O primeiro intermediário formado é o L-pirolutamato de metila (88) e as reações envolvidas são mostradas no esquema 34 (p. 98).

No primeiro caminho alternativo⁸³, o ácido L-glutâmico (65) foi esterificado em metanol na presença de excesso de SOCl_2 . A mistura foi colocada a reagir a temperatura ambiente e, depois, levada a refluxo por 1h para garantir o consumo total do SOCl_2 . Há a formação do diéster

de **65**. O solvente foi eliminado e a massa líquida bruta foi aquecida a cerca de 120 °C a pressão reduzida moderada. A pirólise provoca a condensação intramolecular do diéster com formação do L-pirolutamato de metila (**87**), um líquido incolor, com 46% de rendimento. Na ausência de bases, não há racemização, e a reação ocorre sem perda da atividade ótica do material de partida⁸³.

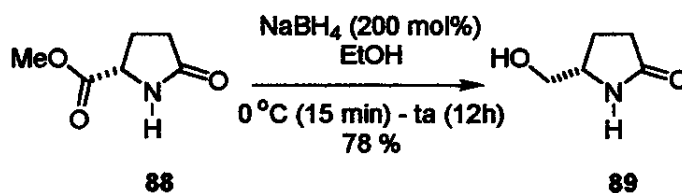


a - (i) SOCl₂ (200 mol%), MeOH, 0 ° C (30 min), ta (12h); (ii) pirólise, 2h, 46 %
 b - (i) SOCl₂ (90 mol%), MeOH, 0 ° C (15 min), ta (12h); (ii) pirólise, 2h, 80%.

*Esquema 34- Obtenção do pirolutamato de metila (**88**) a partir do ácido L-glutâmico (**65**) ou do ácido L-pirolutâmico (**8**).*

No segundo caminho, o éster metílico **88** foi obtido diretamente a partir do ácido L-pirolutâmico (**8**)^{84,85}. As condições de reação são semelhantes às descritas anteriormente, exceto pela relação estequiométrica do SOCl₂, que é utilizado em 90 mol%. O rendimento, por este método, foi de 80%. A desvantagem, com relação ao outro método, é o maior custo do material de partida.

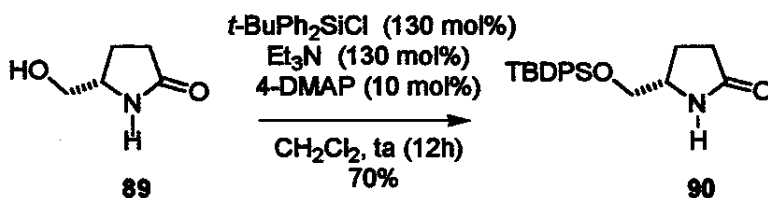
As carbonilas do éster e da lactama do L-pirolutamato de metila (**88**) são reduzidas de modo seletivo em etapas diferentes. A primeira, é reduzida por NaBH₄ e, a seguir, protegida. A segunda, é reduzida com DIBAL e submetida à eliminação para formar o enecarbamato. O esquema 35 mostra a primeira redução com formação do álcool **89**^{84,86}.



Esquema 35 - Obtenção da 5-(S)-hidroximetil-2-pirrolidona (89**): redução do L-pirolutamato de metila (**88**) com NaBH_4 .**

O redutor foi adicionado sobre a solução do éster em etanol em banho de gelo e a mistura foi deixada reagir durante 12 h. O produto foi isolado do meio reacional e purificado por cromatografia em coluna. O álcool **89** foi obtido na forma de um sólido branco com um rendimento de aproximadamente 80%. A atividade ótica de uma amostra analítica foi determinada ($[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$, c 5,33 g/100 mL em EtOH) e está de acordo com a literatura, mostrando a conservação da integridade do estereocentro do composto^{84,86}.

A etapa seguinte consiste na proteção da hidroxila, mostrada no esquema 36. O grupo *tert*-butoxidifenilsilila (TBDPS) foi escolhido em razão da facilidade de proteção e desproteção mas principalmente pelo seu volume, de forma a atuar como estereodirigente em etapas posteriores.

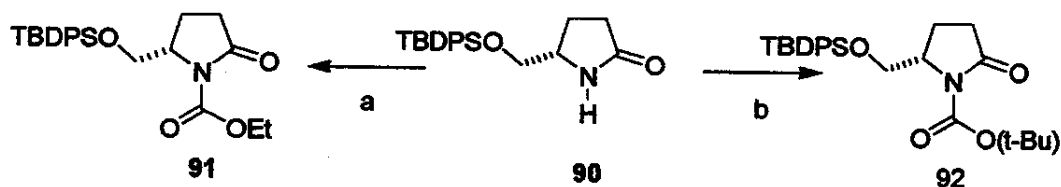


Esquema 36 - Obtenção da (S)-5-*tert*-butoxicarbonilsililoximetil-2-pirrolidona (90**): proteção da hidroxila da 5-(S)-hidroximetil-2-pirrolidona (**89**).**

O álcool **89**, esquema 36, foi colocado a reagir em CH_2Cl_2 com pequeno excesso de cloreto de *t*-butildifenilsilano e trietilamina^{84,86,87}, na temperatura ambiente. DMAP foi usado em quantidade catalítica. A reação foi conduzida a temperatura ambiente por 12 h. A lactama **90** foi obtida na forma de um sólido branco com 70% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna.

A seguir, duas alternativas de proteção do nitrogênio foram aplicadas, procedendo-se a *N*-acilação com cloroformato de etila ou com dicarbonato de di-*t*-butila (Boc_2O). As reações são apresentadas no esquema 37.

No primeiro caso, a lactama foi desprotonada em presença de LDA preparado *in situ*, nas condições usuais^{4,88}, e, a seguir, colocada a reagir com o agente acilante. O carbamato **91**, após isolamento, foi purificado por cromatografia em coluna, tendo sido obtido em baixo rendimento.



a - (i) LDA (105 mol%), THF, -72°C (50 min), (ii) EtOCOCl (90 mol%), THF, -72°C , ta (12h), 30%
 b - Boc_2O (130 mol%), Et_3N (160 mol%), 4-DMAP (10 mol%), CH_2Cl_2 , ta (12h), 90%

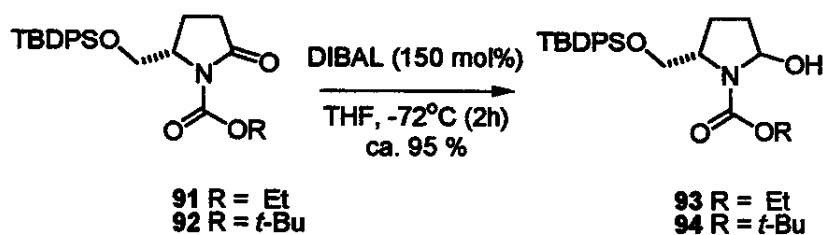
Esquema 37 - Proteção do nitrogênio da (S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-2-pirrolidona (90**): obtenção de (S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolidona (**91**) e (S)-5-(terc-butildifenilsililoximetil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidona (**92**).**

Alternativamente, a lactama **90** foi *N*-protegida com o grupo *t*-butoxicarbonil⁸⁶. A lactama **90** foi colocada a reagir o Boc_2O em CH_2Cl_2

a temperatura ambiente, na presença de trietilamina e de uma quantidade catalítica de 4-DMAP. Após 12h, o produto foi isolado e purificado por cromatografia em coluna. O carbamato **92**, um sólido branco, foi obtido com rendimento de 90%.

A proteção do nitrogênio com o grupo Boc, além de fornecer o produto com um rendimento mais alto do que na reação com cloroformato de etila, oferece as vantagens de utilizar reagentes mais triviais e operações de muito mais fácil execução.

Na sequência, esquema 38, as lactamas *N*-protegidas **91** e **92** foram submetidas à redução com DIBAL.



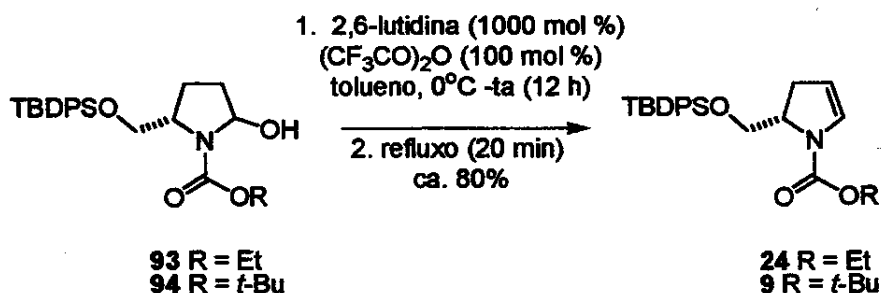
Esquema 38 - Obtenção de lactamóis: redução de lactamas com DIBAL.

A reação foi conduzida em THF a -72 °C e o redutor foi utilizado em 150 mol%. A redução é rápida e limpa. Os lactamóis **93** e **94** são líquidos incolores e foram obtidos com rendimentos de 90 % ou superiores.

Os dados espectroscópicos confirmam as estruturas dos compostos **91** a **94**. Os espectros no infravermelho de **91** e **92** apresentam três bandas na região de 1710 a 1790 cm⁻¹. Duas dessas bandas são resultado do acoplamento vibracional simétrico e assimétrico das carbonilas⁹⁰. A terceira pode ser o *overtone* de uma banda de menor frequência. Os espectros dos lactamóis **93** e **94**, por outro lado, apresentam apenas duas bandas nesta

região, as quais são deslocadas para uma faixa de menor energia, entre 1680 e 1740 cm^{-1} . Os espectros de RMN- ^{13}C desses compostos também trazem informações importantes. Os espectros dos dois primeiros, lactamas **91** e **92**, apresentam dois sinais de pequena intensidade próximos a 150 e 174 ppm, atribuídos às carbonilas. Com a redução da lactama a lactamol, os espectros de **93** e **94** apresentam apenas o sinal de menor deslocamento químico, que é atribuído à carbonila do carbamato, portanto.

A etapa seguinte consiste na desidratação dos lactamóis por ação do anidrido trifluoracético em presença da 2,6-lutidina⁴. A hidroxila é esterificada a frio em tolueno, já na presença da base.



Esquema 39 - Obtenção de enecarbamatos: desidratação de lactamóis com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ em presença de 2,6-lutidina.

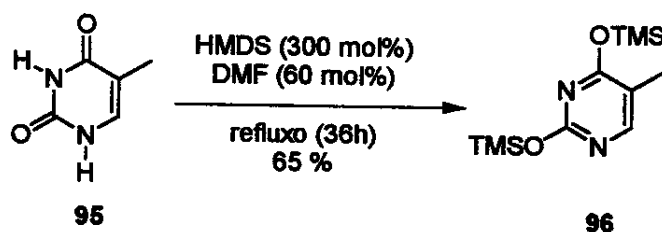
O anidrido é utilizado em quantidade equimolar. Se colocado em excesso, pode reagir com o enecarbamato que se forma. Os reagentes são misturados em banho de gelo e a mistura é deixada em agitação por 12 h, a fim de garantir que a esterificação se complete e que o anidrido é totalmente consumido. Somente após este tempo a mistura é levada a refluxo, para que se promova a eliminação. A reação é acompanhada por CCD e depois de 20 min a reação é considerada encerrada. Os enecarbamatos **9** e **24** foram obtidos, após isolamento e purificação por cromatografia em coluna, na forma de líquidos incolores, com rendimentos de aproximadamente 80%.

Os espectros no infravermelho de **9** e **24** apresentam bandas a 1624 e 1622 cm^{-1} respectivamente, confirmando a eliminação e a formação da ligação dupla. Os espectros de RMN- ^1H em C_6D_6 apresentam sinais dobrados em algumas regiões, indicando o equilíbrio de rotâmeros na proporção de 1/1,3. Os sinais dos hidrogênios olefínicos aparecem na faixa de 6,3 a 6,8 (H-C2) e 4,2 a 4,7 (H-C3).

2.2.2 Obtenção de azarribonucleosídeos

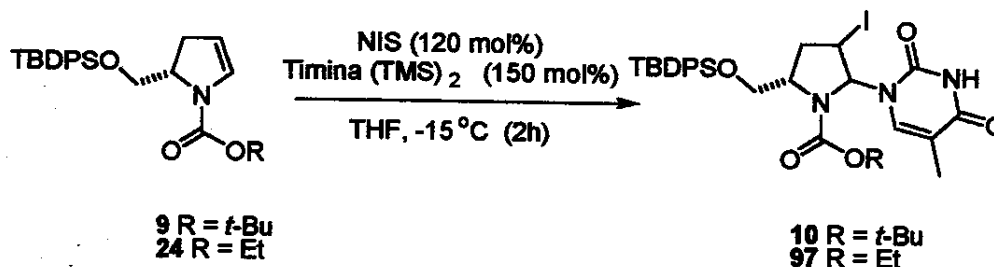
A construção da estrutura básica do azanucleosídeo consiste na adição eletrofílica de iodo e da base nitrogenada sobre a ligação dupla do enecarbamato.

A base nitrogenada entra em reação na sua forma sililada, de modo a tornar-se mais nucleofílica⁶⁹. A sililação é alcançada por refluxo da timina em HMDS na presença de DMF⁹¹.



Esquema 40 - Obtenção da O,O'-bis(trimetilsilil)timina (96).

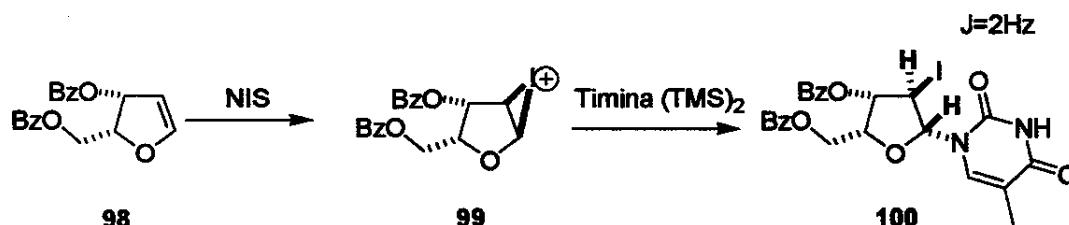
A adição eletrofílica é promovida pela NIS, a qual é dissolvida em diclorometano ou THF e vertida sobre a mistura do enecarbamato (9 ou 24) e da base sililada (96) no mesmo solvente a -15 °C.



Esquema 41 - Adição eletrofílica sobre o enecarbamato.

A análise por CCD mostrou o consumo total e imediato do enecarbamato e uma única mancha de produto. Após 2h, a mistura foi tratada e o produto bruto foi obtido na forma de sólido amarelo com rendimento bruto estimado em 70 a 80 %.

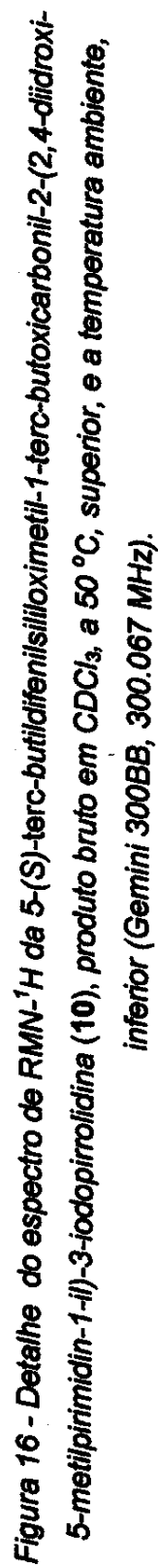
Robles e colaboradores⁷² obtiveram idonucleosídeos por adição eletrofílica semelhante sobre diferentes diidrofuranos substituídos. Um exemplo, o idonucleosídeo **100**, é mostrado no esquema 42, no qual a constante de acoplamento entre os hidrogênios em C1' e C2' é 2,1Hz.



Esquema 42- Adição eletrofílica sobre o diidrofurano **98**: estereoquímica do produto.

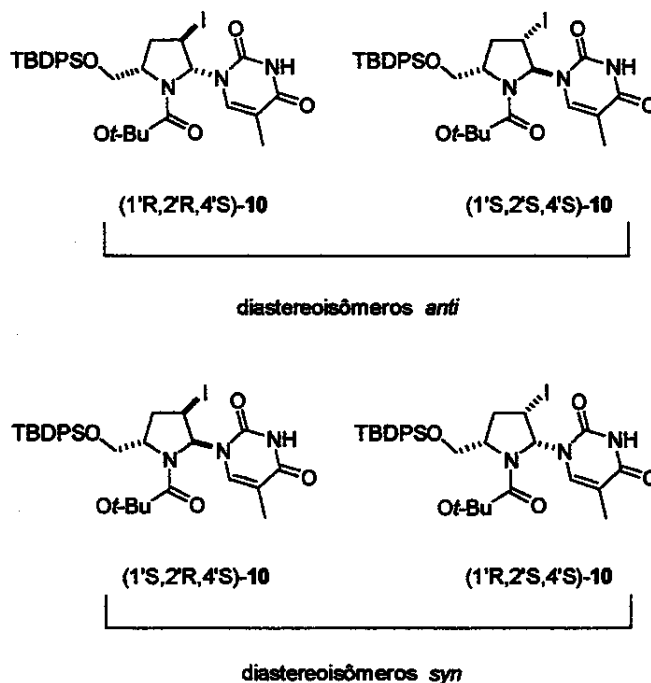
A baixa constante de acoplamento leva à conclusão de uma configuração *anti* entre os núcleos. O resultado, segundo os autores, está de acordo com a proposta de mecanismo de Kim e Misco⁷¹, que sugerem um intermediário iodônio para a reação.

Pickering e colaboradores⁷⁷ em estudo de 2'-acetoxi-3'-desoxiazarribonucleosídeos citam acoplamentos de 4 a 5 Hz para hidrogênios em C1' e C2' com estereoquímica *syn*. Uma relação *anti* entre esses núcleos, por outro lado, causa acoplamento muito reduzidos, com constantes próximas a zero.



Os espectros no infravermelho de **10** e **97** apresentam a banda de NH a 3195 cm^{-1} indicando a condensação com a timina.

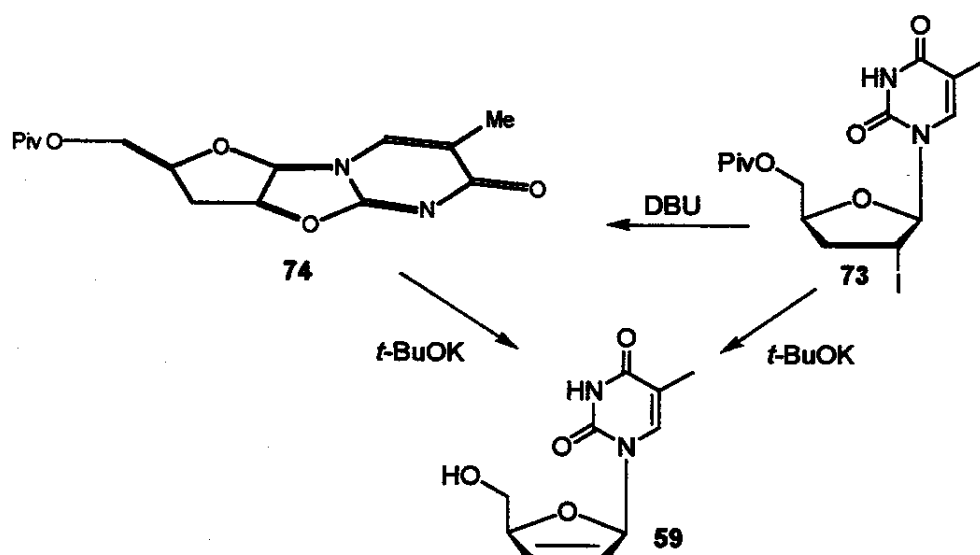
O espectro de RMN- ^1H de **10** foi obtido em CDCl_3 . É esperado que o sinal do hidrogênio em C1' apareça na região entre 6 e 7 ppm. O espectro do composto, nesta região apresenta dois pares de sinais. A 50°C (figura 16, p. 106), o sinal a 6,81 ppm apresenta resolução suficiente para que a constante de acoplamento seja medida. O baixo valor da constante, 1Hz, indica uma estereoquímica relativa *anti* entre os hidrogênios em C1' e C2'. O par de sinais a 6,75 e 6,81 ppm não coalesce com o aumento da temperatura, não devendo, portanto, ser atribuído a rotâmeros. É possível que o produto *anti* tenha se formado nas duas formas anoméricas, α e β . Os dubletos a 6,23 e 6,35, por sua vez, mostram constantes de acoplamento de aproximadamente 7 Hz e podem corresponder ao par de anômeros com estereoquímica *syn*.



Esquema 43 - Mistura de diastereoisômeros do azanucleosídeo **10.**

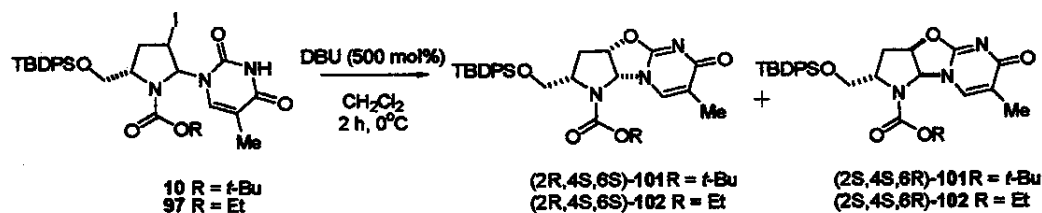
Embora os resultados não sejam conclusivos, é provável que a reação tenha levado à mistura de produtos mostrada no esquema 43, o que somente é possível se um mecanismo de adição via cátion acilimínio esteja competindo com o intermediário iodônio proposto por Kim e Misco⁷¹ (esquema 42, p. 105).

O *d4T* (59) foi obtido por Kim e Misco⁷¹ por duas alternativas diferentes (esquema 44). De uma forma, o idonucleosídeo 73 foi submetido à eliminação por ação direta de *t*-BuOK. De outra, o mesmo idonucleosídeo foi ciclizado em presença de DBU e o produto obtido (74), na sequência, foi submetido à eliminação.



Esquema 44 - Obtenção do *d4T* (59) por Kim e Misco⁷¹.

Com o objetivo de estudar a obtenção do azarribonucleosídeo análogo ao *d4T* (59) pelos dois caminhos, os iodoazanucleosídeos 10 e 97 foram ciclizados nas condições utilizadas por aqueles autores⁷¹. A reação é mostrada no esquema 45, a seguir.



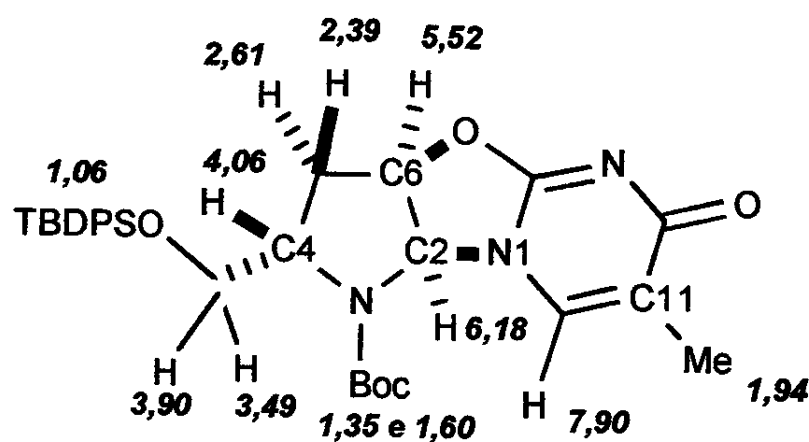
Esquema 45 - Ciclização dos iodoazanucleosídeos **10 e **97** na presença de DBU.**

A base foi adicionada diretamente sobre a solução do iodoazanucleosídeo **10** ou **97** em CH_2Cl_2 a 0°C . A análise do meio reacional por CCD indicou o consumo direto do substrato, com formação de dois produtos, um deles aparentemente majoritário. Na ciclização de **10**, ambos os produtos foram isolados e separados por cromatografia em coluna. Os líquidos incolores foram caracterizados como os triciclos diastereoisoméricos **2R,4S,6S-101** e **2S,4R,6S-101**, na proporção de 3:1 respectivamente e com um rendimento total de 66%. Na ciclização de **97**, por outro lado, embora a CCD também mostrasse dois produtos, apenas **2R,4S,6S-102**, o majoritário, foi isolado e caracterizado.

Os espectros dos triciclos no infravermelho não mais apresentam a banda de NH da timina, como no de seu precursor. Os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C foram interpretados com o auxílio das técnicas complementares COSY e HSQC. Os dados são fornecidos nas tabelas 30 e 31 e a atribuição dos sinais é mostrada nas figura 17 e 18 (p. 110 e 111).

Tabela 30 - Dados de RMN do diastereoisômero (2S,4S,6R)-**101** em CDCl₃: RMN-¹H (300 MHz), COSY (500 MHz), RMN-¹³C (125,7 MHz) e HSQC (125,7 MHz).

RMN- ¹ H	COSY	HSQC
1,06 (s; 9H)		26,84
1,35 (s; 7,9H)		28,03
1,60 (s; 1,1H)		28,03
1,94 (s; 3H)	7,90	14,00
2,39 (ddd; J=14, J=8 e J=8 Hz; 1H)	2,61, 4,06 e 5,52	35,91
2,61 (dd; J=14 e J=8 Hz; 1H)	2,39 e 5,52	35,91
3,49 (d; J=10 Hz; 1H)	3,90	64,92
3,90 (d; J=10 Hz; 1H)	3,49	64,92
4,06 (d; J=8Hz; 1H)	2,39	59,08
5,52 (ddd; J=7, J=7 e J=7 Hz; 1H)	2,39, 2,61 e 6,18	79,02
6,18 (d; J=7 Hz; 1H)	5,52	74,79
7,35-7,46 (m; 6H)		127,94; 130,11; 130,12;
7,55-7,59 (m; 4H)		135,26 e 135,34
7,90 (s; 1H)	1,94	133,31

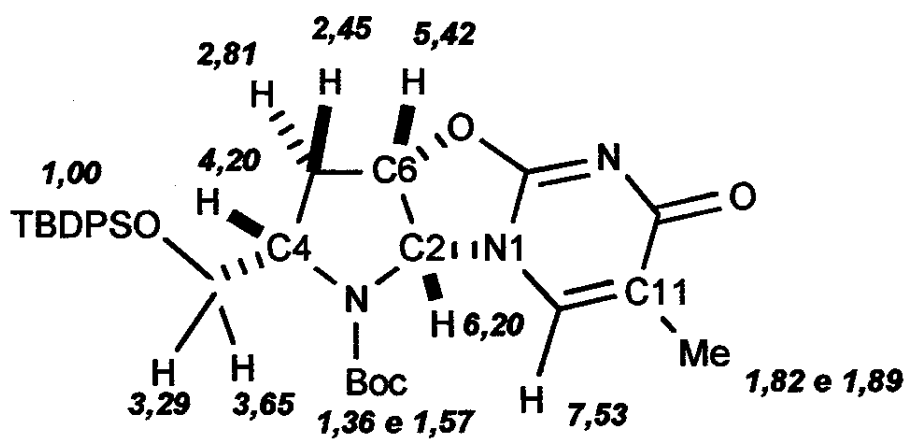


(2S,4S,6R) - **101**

Figura 17 - Atribuição de sinais de RMN-¹H (ppm) do triciclo (2S,4S,6R)-**101** (dados do espectro de RMN-¹H em CDCl₃ a 300 MHz).

Tabela 31 - Dados de RMN do diastereoisômero (2R,4S,6S)-101 em CDCl₃: RMN-¹H (300 MHz), COSY (500 MHz), RMN-¹³C (125,7 MHz) e HSQC (125,7 MHz).

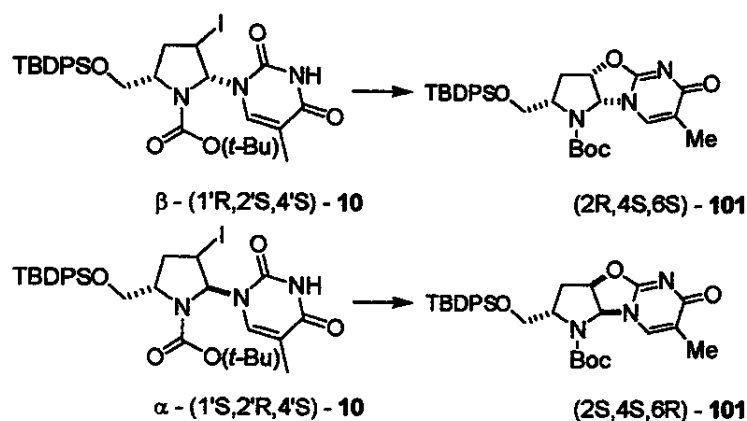
RMN- ¹ H	COSY	HSQC
1,00 (s; 9H)		26,64
1,36 (s; 8H)		28,04
1,57 (s; 1H)		28,04
1,82 (s; 0,5 H)		14,00
1,89 (s; 2,5 H)	7,53	14,00
2,45 (ddd; J=15, J=8 e J=8 Hz; 1H)	2,81, 4,20 e 5,42	32,31
2,81 (d; J=15; 1H)	2,45	32,31
3,29 (dd; J=10 e J=10 Hz; 1H)	3,65 e 4,16	64,48
3,65 (dd; J=10 e J=5 Hz; 1H)	3,29 e 4,16	64,48
4,13-4,30 (m; 0,7H)	3,29 e 2,45	59,10
4,44 (t; 0,3H)		59,10
5,42 (dd; J=7 e J=7 Hz; 1H)	2,45 e 6,20	81,79
6,20 (d; J=7 Hz; 1H)	5,42	74,88
7,31-7,48 (m; 6H)		127,79; 127,94; 128,03; 129,84 e 129,96
7,53 (s; 1H)	1,89	131,76
7,59-7,69 (m; 4H)		135,12; 135,20 e 135,30



(2R,4S,6S) - 101

Figura 18 - Atribuição de sinais de RMN-¹H (ppm) do triciclo (2R,4S,6S)-101 (dados do espectro de RMN-¹H em CDCl₃ a 300 MHz).

A estereoquímica dos dois diastereoisômeros do triciclo **101** pode ser comprovada através dos acoplamentos dos hidrogênios vicinais. Nos dois compostos, os hidrogênios de fusão de anel em C2 e C6 apresentam-se com configuração *syn* e acoplam com constante de 7 Hz. O espectro de 2D-RMN COSY do diastereoisômero (2R,4S,6S)-**101** (tabela 31, figura 18) mostra o acoplamento do sinal em 5,42 (H-C6) com 2,45 (H-C5) e deste último com aquele em 4,20 ppm (H-C4), mostrando a relação *syn* entre os três. Esta observação está de acordo com a estrutura proposta, indicando que o triciclo resultou da reação sobre o iodoazanucleosídeo β (esquema 46).

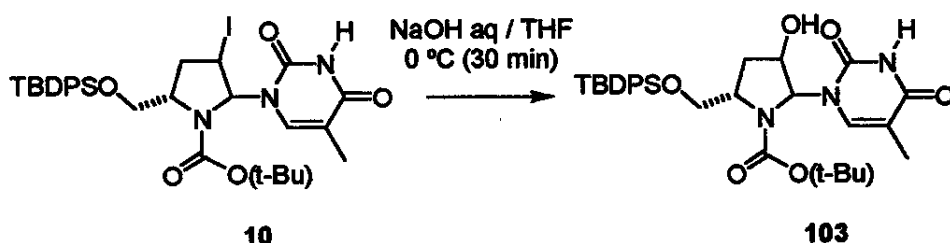


Esquema 46 - Formação do par de diastereoisômeros **101 a partir dos iodoazanucleosídeos **10**: relação de estereoquímica.**

O espectro COSY do diastereoisômero (2S,4S,6R)-**101** (tabela 30, figura 17) é menos esclarecedor, já que o hidrogênio em C6 acopla com ambos os núcleos em C5 com constantes de 7 Hz, impedindo a sua correlação inequívoca com o estereocentro C4. De toda forma, os dados de RMN são coerentes com a estrutura do composto, que somente pode ser o resultado da ciclização do iodoazanucleosídeo α .

O espectro de RMN-¹H da mistura de diastereoisômeros, na forma como são isolados da mistura reacional, foi obtido com o objetivo de determinar, por outro meio, a razão entre eles. O espectro do bruto, entretanto, não apresenta sinais bem resolvidos, de modo que não permite a integração e a comparação das áreas.

Além da ciclização, o iodoazanucleosídeo **10** foi transformado em seu 2'-hidroxiderivado **103** por hidrólise alcalina.



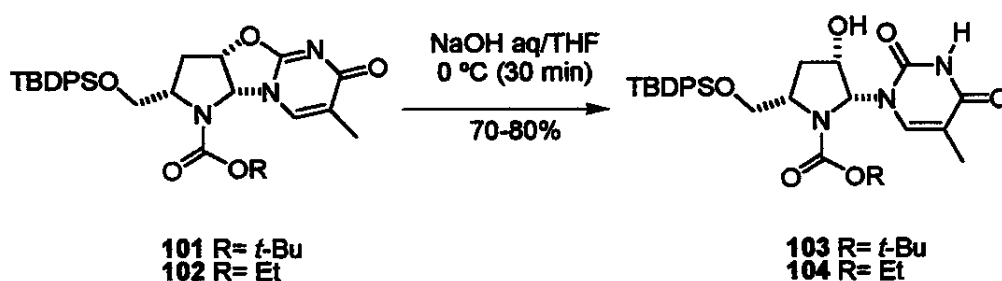
*Esquema 47 - Hidrólise do iodoazanucleosídeo **10**: obtenção do 2'-hidroxiazannucleosídeo **103**.*

A mistura bruta de diastereoisômeros de **10** foi dissolvida em THF, resfriada em banho de gelo e misturada com NaOH aq. Após ½ h de reação, a análise por CCD mostrou o consumo total do material de partida e, ao contrário da reação de ciclização (esquema 44, p. 108), apenas uma mancha de produto. O produto foi isolado e purificado por cromatografia em coluna.

O espectro no infravermelho do produto isolado apresenta bandas em 3400 e 3207, atribuídas à hidroxila e ao grupo NH, confirmando, portanto, a hidrólise. O espectro de RMN-¹H em CDCl₃, entretanto, é complexo e mal resolvido, provavelmente devido à presença de

uma mistura de diastereoisômeros, agravado pela contaminação com material de partida e não forneceu qualquer informação útil.

Embora a mistura de diastereoisômeros do iodoazanucleosídeo **10** ou **97** seja de difícil separação, o contrário ocorre com os triciclos derivados **101** ou **102**. Sendo assim, os 2'-hidroxiazanucleosídeos **103** e **104** foram obtidos pela hidrólise dos triciclos (2S,4S,6R)-**101** e (2S,4S,6R)-**102** respectivamente.



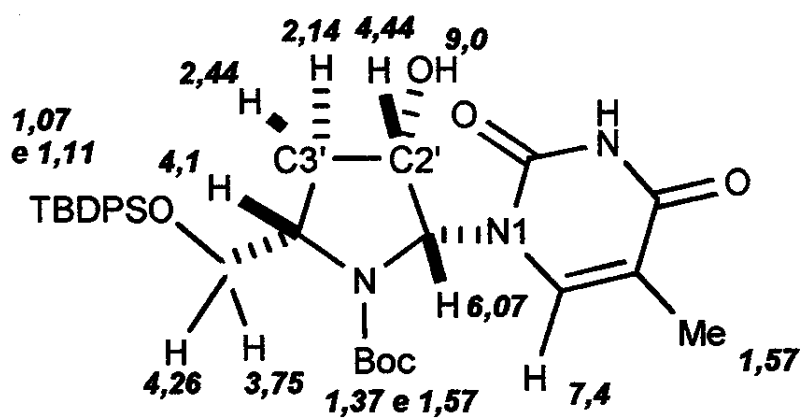
*Esquema 48 - Obtenção de 2'-hidroxiazanucleosídeos **103** e **104**: hidrólise dos triciclos **101** e **102**.*

A hidrólise foi alcançada por agitação de uma mistura bifásica da solução de (2R,4S,6S)-**101** em THF e NaOH aq. O acompanhamento da reação por CCD mostrou o rápido consumo do material de partida, com formação de um único produto, o qual, após isolamento e purificação foi caracterizado como (1'R,2'S,4'S)-**103**. Resultado semelhante foi obtido como triciclo (2R,4S,6S)-**102**.

O espectro de **103** no infravermelho é idêntico àquele obtido na reação anterior, confirmando a hidrólise tanto a partir do iodoazanucleosídeo **10** (esquema 47), quanto do triciclo **101** (esquema 48).

Tabela 32 - Dados de RMN do 2'-hidróxi-3'-desoxiazanucleosídeo 103 em CDCl_3 : RMN- ^1H (300 MHz), COSY (500 MHz), RMN- ^{13}C (125,7 MHz) e HSQC (125,7 MHz).

RMN- ^1H	COSY	HSQC
1,07 (s; 3H)		26,52
1,11 (s; 6H)		26,82
1,37 (s; 9H)		28,03; 28,13
1,57 (s; 3H)	7,35	11,91
2,14 (d; J=14 Hz; 1H)	2,44	33,94
2,44 (ddd; J=14, J=9 e J=5 Hz; 1H)	2,14, 4,09 e 4,44	33,94
3,59 (d; J=10 Hz; 0,2H)		
3,75 (d; J=10 Hz; 0,8H)	4,26	65,52
4,09-4,14 (m; 1H)	2,44	58,73
4,26 (L, 1H)	3,75	65,52
4,44 (L; 1H)	6,07 e 2,44	70,05
6,07 (d; J=4 Hz; 1H)	4,44	73,22
7,35-7,47 (m; 7H)	7,65	127,80; 127,98; 129,84 e 129,56, 130,17 e 130,10
7,65-7,72 (m; 4H)	1,57	134,76; 135,27 e 135,46
9,0 (L, 1H)		



(1'R,2'S,4'S)-103

Figura 19 - Atribuição de sinais de RMN- ^1H (ppm) do 2'-hidróxi-3'-desoxiazanucleosídeo 103 (dados do espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 a 300 MHz).

Os 2'-hidroxiderivados **103** e **104** foram plenamente caracterizados pelo conjunto de dados de RMN. Os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C foram interpretados com o auxílio das técnicas complementares COSY e HSQC. Os dados são fornecidos na tabela 32 e a atribuição dos sinais é mostrada na figura 19.

A mesma argumentação utilizada na discussão da estereoquímica do triciclo (2R,4S,6S)-**101** confirma também as configurações propostas para os estereocentros de **103**. É interessante observar a constante de acoplamento dos hidrogênios em C1' e C2', 4 Hz, em concordância com o observado por Pickering e colaboradores⁷⁷ para a configuração *syn* desses núcleos em azanucleosídeos de estrutura semelhante a **103**.

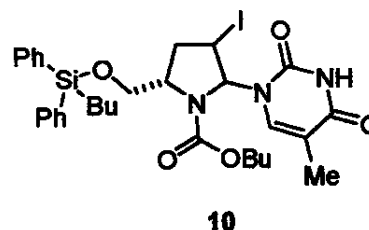
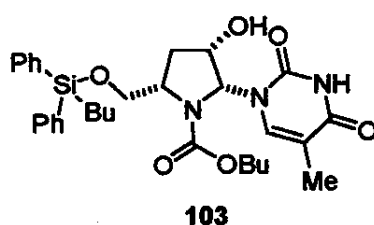
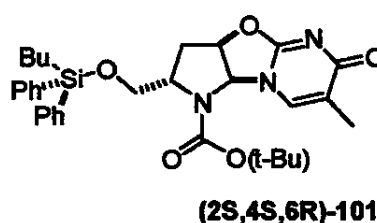
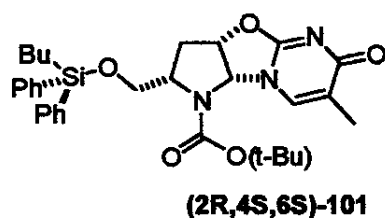
A tabela 33 apresenta os dados dos espectros de massas do iodoazanucleosídeo **10**, do seu hidroxí-derivado **103** e dos triciclos diastereoisoméricos (2S,4S,6R)-**101** e (2R,4S,6S)-**101**. Com exceção deste último, os espectros não apresentam o íon molecular.

Os espectros dos dois primeiros são bastante semelhantes. O sinal com m/z 126 é indicativo do fragmento da timina.

Da mesma forma, os espectros dos diastereoisômeros **101** também são semelhantes. O intenso sinal a m/z 404 corresponde à perda dos grupos protetores do nitrogênio do grupo hidroximetil em C4.

Tabela 33 - Dados dos espectros de massa (m/z), VG-Autospec via injeção direta e ionização por feixe de elétrons de 70 eV.

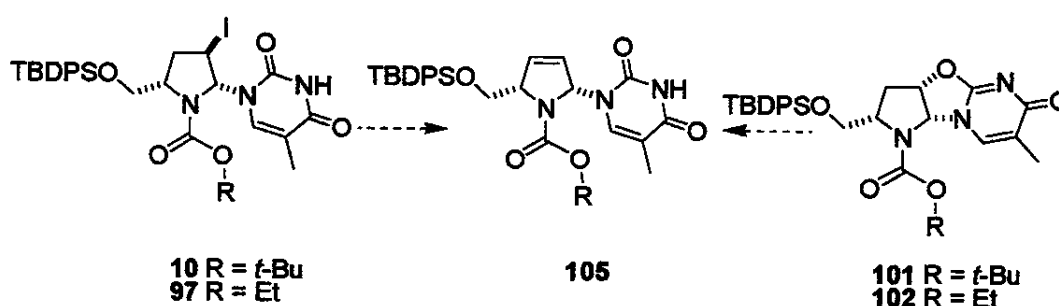
10	103	(2R,4S,6S)-101	(2S,4S,6R)-101
689 M^+ (ausente)	579 M^+ (ausente)	561 M^+ (baixo)	561 M^+ (ausente)
-	340	448	448
324	324	404 (100 %)	404
-	296	326	326
280	280	307	307
254	-	-	280 (100 %)
199	199 (100 %)	192	192
147 (100 %)	-	-	-
126	126	-	-



Alguns testes de eliminação foram conduzidos sobre os iodoazanucleosídeos **10** e **97** ou sobre os triciclos **101** e **102**. As reações foram acompanhadas por CCD e os produtos brutos foram analisados por infravermelho. O esquema 49 apresenta os substratos e o objetivo dos testes. A tabela 35 resume as condições de reação e os resultados encontrados.

Tabela 34 - Testes de obtenção do aza-d4T protegido (105): substratos, condições de reação e resultados.

exp.	substrato	base	mol%	solvente	temperatura	resultado
i	97	DBU	500	DMF	90	cicização
ii	97	DBU	1000	tolueno	refluxo	cicização
iii	102	t-BuOK	1000	THF	0	hidrólise
iv	10	MeONa	3000	MeOH	ta	hidrólise
v	10	MeONa	13500	MeOH	ta	mistura
vi	101	MeONa	6000	MeOH	ta	não reage



Esquema 49 - Proposta de obtenção do aza-d4T protegido (105) por reação de eliminação.

Basicamente, foram três os métodos usados. Primeiro, a eliminação do triciclo em presença de DBU. Townsend e colaboradores⁹² obtiveram um análogo do d4T (59) com a base nitrogenada modificada por reação de um 2'-iodo-3'-desoxinucleosídeo com DBU em DMF a 90 °C. As mesmas condições, quando aplicadas sobre 97 (tabela 34, experiência i) levaram ao triciclo 102. Alternativamente, um maior excesso de DBU foi utilizado em refluxo de tolueno, porém com os mesmos resultados (tabela 32, experiência ii).

A seguir, t-BuOK foi utilizado como agente de eliminação⁷¹. A base foi preparada *in situ*, por reação de potássio com t-BuOH

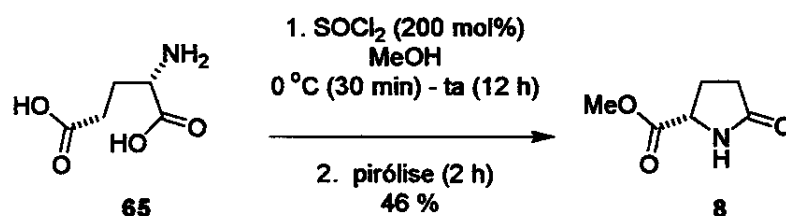
seco sob atmosfera inerte. O excesso de álcool foi destilado a pressão reduzida. Na sequência, uma solução do tríciclo **102** em THF foi adicionada sobre a base, em banho de gelo. O acompanhamento da reação por CCD mostrou a formação rápida de um produto de R_f muito semelhante ao do material de partida. Após isolado, o composto foi caracterizado por seu espectro no infravermelho (3390, 3196 e 1700 cm^{-1}), surpreendentemente, como o produto da hidrólise do tríciclo (tabela 35, experiência *iii*).

Na quarta experiência, a tentativa de eliminação foi conduzida a temperatura ambiente em metanol, por ação de $\text{MeONa}^{68,71}$. A base é obtida *in situ* por reação de Na com MeOH seco. A solução da base foi adicionada sobre **10**. A mistura foi deixada em agitação por 12 h. Ao final, o produto isolado foi também caracterizado como **104** (esquema 49), resultado da reação de hidrólise (tabela 35, experiência *iv*). O aumento do excesso da base conduziu a uma mistura de produtos, que não foi analisada (tabela 35, experiência *v*). O mesmo método foi testado sobre o tríciclo **102**. A mistura foi deixada em agitação a temperatura ambiente por 12 h. O material de partida, entretanto, foi isolado sem alteração (tabela 35, experiência *vi*).

2.3 Parte Experimental

Reagentes e solventes foram usados como recebidos, exceto quando condições anidras foram necessárias. Nestes casos, a purificação e secagem foram realizadas conforme descrito na literatura^{92,93}. As reações conduzidas em condições anidras foram realizadas em vidraria seca e sob atmosfera inerte (N₂). As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada em cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 (Merck). Os produtos, quando indicado, foram purificados por cromatografia flash em colunas de sílica⁹⁴. Os eluentes e sistemas de revelação são citados no texto. Análises por cromatografia gasosa foram realizadas em cromatógrafo HP 6890 com coluna HP5 e arraste de hidrogênio nas seguintes condições: temperatura inicial do forno, 100 °C; tempo inicial a 100 °C, 1 min; taxa de elevação da temperatura, 10 °C/min; temperatura final, 250 °C; tempo final, 10 min; detector, FID. Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FTIR da marca Nicolet Impact 410, na forma de filme líquido ou filme sólido, entre placas de NaCl. Os espectros de RMN foram obtidos no espectrômetro Varian Gemini 300BB, Varian Inova 500 ou Bruker AC300/P. Os valores de rotação ótica foram medidos em polarímetro Carl Zeiss Polamat A, com lâmpada de mercúrio. A seguir, serão detalhados os procedimentos experimentais.

2.3.1. Obtenção de (S)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidona (8): esterificação e pirólise do ácido L-glutâmico (65).



Os reagentes foram usados sem tratamento prévio.

Em um balão de 500 mL contendo 50 g (0,34 mol) de ácido L-glutâmico (65) foram introduzidos 150 mL de metanol. O balão foi mergulhado em banho de gelo e o sólido branco insolúvel foi colocado em suspensão por agitação magnética. Ao balão, foi conectado um adicionador de líquidos com equalizador de pressão com um tubo contendo cloreto de cálcio no topo. Ao adicionador, foram introduzidos 60 mL (0,82 mol) de SOCl₂. O reagente foi adicionado gota-à-gota sobre a suspensão no interior do balão por um período de aproximadamente 30 min. Durante a adição foi observada a completa dissolução do material de partida. Ao final da adição, o banho de resfriamento foi retirado e a solução límpida e incolor foi deixada em agitação durante a noite. Após 12 h, um condensador de Liebig foi conectado ao balão e a solução foi levada a refluxo por 1 h. A seguir, o balão foi levado ao rotavapor para eliminação do solvente. Após a redução do volume, a massa líquida obtida foi submetida à pirólise a pressão reduzida. No mesmo rotavapor, o banho-maria foi substituído por um banho de óleo a 120-130 °C. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa. A alíquota para análise foi retirada e tratada da seguinte forma: pequena quantidade de amostra foi dissolvida em acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio aq. saturada; a fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada.; 1 µL da solução foi injetada no cromatógrafo. Foram observados sinais a 5,9 e 7,1 min.

Após 2 h, o sinal de menor tempo de retenção não foi mais observado e a pirólise foi encerrada. Ao final da pirólise, 51,0 g de um líquido viscoso e amarelado foram obtidos. O produto bruto foi destilado a vácuo fornecendo 22,6 g de um líquido incolor (rendimento de 46 %)⁷⁹.

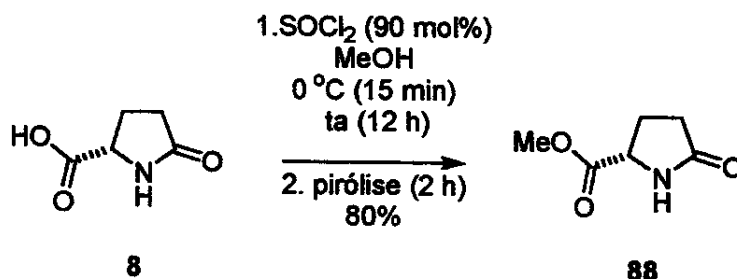
Tempo de retenção: 7,1 min.

$$[\alpha]_D^{20} = +3,1^\circ (c\ 27,01\ \text{g}/100\ \text{mL},\ \text{H}_2\text{O})^\vee$$

Infravermelho $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3350, 3249, 2956, 1741, 1697, 1437, 1381, 1215, 1153, 1115, 1043.

[∨] Lit. $[\alpha]_D^{26} = +0,9^\circ (c\ 2,8\ \text{g}/100\ \text{mL},\ \text{H}_2\text{O})^{84}$

2.3.2. Obtenção de (S)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidona (88): esterificação do ácido L-pirotglutâmico (8).

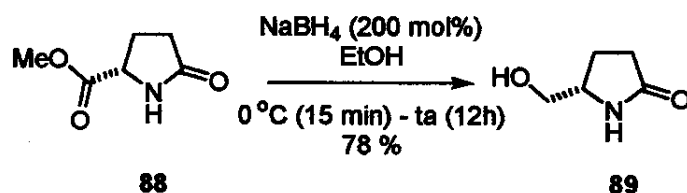


Reação conduzida em condições anidras. Em um balão contendo 13,0 g (0,10 mol) de ácido L-pirotglutâmico (8) foram introduzidos 100 mL de metanol (seco e recém-destilado). O balão foi colado sobre banho de gelo e a mistura insolúvel foi submetida à agitação magnética. Ao balão, foi conectado um adicionador de líquidos com equalizador de pressão com um tubo contendo cloreto de cálcio na extremidade superior. No adicionador, foram introduzidos 6,5 mL (0,089 mol) de SOCl₂. O reagente foi adicionado sobre a suspensão no balão gota-à-gota, durante um período de aproximadamente 15 min. Durante esta operação, foi observada a total dissolução do material de partida. O banho de gelo foi retirado e a solução límpida e incolor foi deixada em agitação durante a noite. Após 16 h, um condensador de Liebig foi conectado ao balão e a solução foi levada a refluxo por 1 h. A seguir, o solvente foi eliminado em rotavapor. O líquido amarelado obtido foi submetido a condições de pirólise por aquecimento a 150 °C sob uma pressão reduzida aproximada de 300 mmHg por 2 h. O aquecimento foi desligado e uma alíquota foi retirada para análise por CG (a amostra foi coletada e tratada conforme procedimento descrito no item anterior (2.3.1). Após o cromatograma apresentar um único sinal, o balão foi novamente levado a um banho de aquecimento brando e 20 mL de CHCl₃ foram adicionados seguidos de duas espátulas pequenas de bicarbonato de sódio. Efervescência foi observada. A mistura foi mantida em aquecimento brando, sob condensador de refluxo e

com agitação por 1 h. Na sequência, a mistura branca e pastosa foi filtrada através de celite em funil de vidro sinterizado. O filtrado amarelado e límpido obtido foi levado ao rotavapor para eliminação do solvente. A seguir, o produto bruto foi conectado à bomba de alto vácuo por 1 h. Desta forma, 11,44 g de um líquido amarelo-claro extremamente viscoso foram obtidos (rendimento de 80 %)^{84,85}.

Os dados de caracterização do produto são idênticos aos fornecidos pela análise da amostra obtida em 2.3.1.

2.3.3. Obtenção de (S)-5-hidroximetil-2-pirrolidona (89): redução de (S)-5-metoxycarbonil-2-pirrolidona (88):



Os reagentes foram usados sem tratamento prévio. Em um balão de 250 mL contendo 11,6 g (81,0 mmol) do éster **88** foram adicionados 100 mL de etanol absoluto. O balão contendo a solução límpida e incolor foi mergulhado em banho de gelo. A seguir, 6,13 g (162 mmol) de NaBH_4 foram carregados em um adicionador de sólidos. O sólido branco foi, então, adicionado lenta e continuamente durante um período de aproximadamente 15 min. Durante a adição, o meio reacional sofreu lenta turvação apresentando moderada evolução de gás. A mistura foi mantida em agitação sobre o banho de gelo durante a noite, de tal forma que a temperatura deve ter-se elevado gradativamente até o equilíbrio com o ambiente. Após 12 h, a mistura levemente turva foi resfriada novamente sobre banho de gelo e acidificada a pH 2 por adição de HCl concentrado. A mistura fortemente turva foi deixada em agitação sobre o banho de gelo por mais $\frac{1}{2}$ h. Após, NaHCO_3 foi adicionado em porções até a neutralização da mistura, que foi, a seguir, filtrada através de celite. A solução límpida e incolor obtida foi levada ao rotavapor para eliminação do solvente. O produto bruto foi purificado por filtração em coluna de sílica ($\phi = 4$ cm, $h = 4$ cm) com MeOH 20% em CHCl_3 . Ao final, 7,23 g de um sólido branco foram obtidos (rendimento de 78 %)⁸⁴.

R_f : 0,55 (MeOH 20 % em CHCl_3 , revelado em ácido fosfomolibdico).

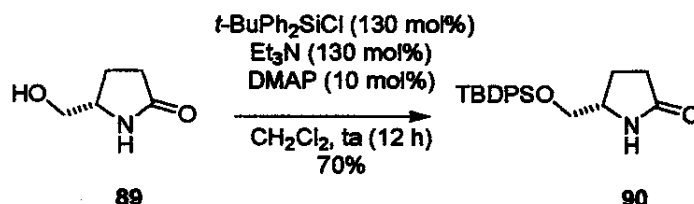
Tempo de retenção: 7,5 min.

$$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \text{ (c 5,33 g/100 mL, EtOH)}^{\text{vi}}.$$

Infravermelho $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3369, 2939, 1674, 1464, 1423, 1323, 1284, 1092, 1057, 974.

$$\begin{aligned}^{\text{vi}} \quad [\alpha]_D^{23} &= +32,4^\circ \text{ (c 1,76 g/100 mL, EtOH)}^{84}; \quad [\alpha]_D^{20} = +29^\circ \text{ (c 5 g/100 mL, EtOH)}^{86}; \\ [\alpha]_D^{26} &= +30^\circ \text{ (c 2 g/100 mL, EtOH)}^{90}.\end{aligned}$$

**2.3.4. Obtenção da (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-2-pirrolidona (90):
proteção da hidroxila da (S)-5-hidroximetil-2-pirrolidona (89).**



Reação conduzida em condições anidras. A um balão contendo 4,25 g (36,9 mmol) do álcool **89** foram introduzidos 40 mL de (seco e recém-distilado), seguidos de 7,0 mL (50 mmol) de Et₃N (seca e recém-distilada). O sólido branco foi dissolvido por agitação. Uma solução de 0,4950 mg (4,051 mmol) de 4-DMAP em 10 mL de CH₂Cl₂ foi transferida para o balão de reação via cânula seguida por uma solução de 14,69 g (53,4 mmol) de *tert*-BuPh₂SiCl em 20 mL do mesmo solvente. A solução foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após, a análise do meio reacional por CCD indicou o consumo total do material de partida. A solução turva amarelada foi filtrada através de celite, e o filtrado límpido, levado ao rotavapor para eliminação do solvente. O gel amarelo-esverdeado obtido foi submetido a cromatografia em coluna flash (AcOEt 40 % em hexano). Ao final, 9,13 g de um sólido branco forma obtidos (rendimento de 70 %)^{80,82,83}.

R_f: 0,20 (AcOEt 40% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

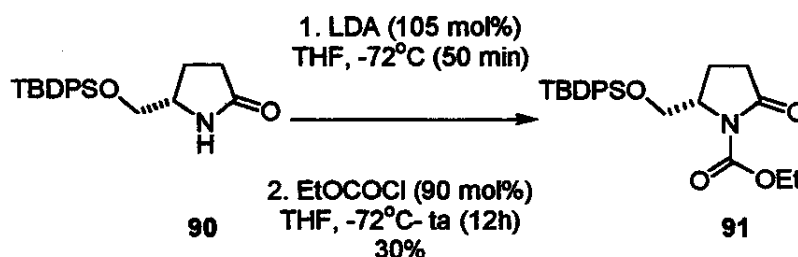
Tempo de retenção: 25,8 min

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c 2,59 g/100mL, EtOH)^{vii}.

$[\alpha]_D^{26} = +10,1^\circ$ (c 1,6 g/100mL, EtOH)¹⁰

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) : 3209, 3070, 3049, 2954, 2856, 1699, 1601, 1471, 1427, 1113, 823, 741, 702.

2.3.5. Obtenção da (S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-1-etoxycar-bonil-2-pirrolidona (91): proteção do nitrogênio da da (S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-2-pirrolidona (90).



Reação conduzida em condições anidras. Em um balão de 250 mL foram introduzidos 35 mL de THF (seco e recém-destillado) e 2,9 mL (20,4 mmol) de DIPA (seca e recém-destillada). A solução incolor foi resfriada em banho de gelo. Após tempo suficiente para o resfriamento, 12 mL (19,2 mmol) de *n*-BuLi (1,6M em hexano) foram adicionados lentamente sobre a solução de DIPA durante um período de 15 min. A mistura levemente turva amarelada foi mantida em agitação a 0 °C por 10 min adicionais. A seguir, o balão foi mergulhado em banho de gelo-seco/etanol e a solução, resfriada a -72 °C. Separadamente, em dois balões cônicos, 6,52 g (18,4 mmol) da pirrolidona **90** foram dissolvidos em 10 mL de THF (seco e recém-destillado) e 1,65 mL (17,3 mmol) de cloroformato de etila (usado como recebido), em 5 mL do mesmo solvente. A solução da pirrolidona **90** foi, então, transferida via cânula para o balão de reação. Durante a adição, o meio reacional tornou-se límpido e ganhou coloração intensamente amarelada. A solução foi mantida em agitação a -72 °C por 50 min, quando, finalmente, a solução do cloroformato de etila foi transferida, também via cânula, para o balão de reação. A mistura foi deixada em agitação sobre o banho de resfriamento durante a noite, de tal forma que a temperatura deve ter-se elevado gradativamente. Após 12 h, à temperatura ambiente, a solução foi encontrada límpida e com coloração

alaranjada. Ao meio reacional foram adicionados 25 mL de NH_4Cl aq. sat. A mistura bifásica foi mantida em forte agitação por 5 min. As fases, ambas amareladas, foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reunida, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. A solução amarela foi levada ao rotavapor para eliminação do solvente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (AcOEt 40 % em hexano). Desta forma, 2,20 g de um líquido levemente amarelado foram obtidos (rendimento de 30%).

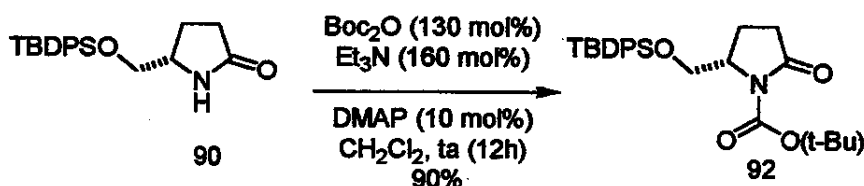
R_f : 0,15 (AcOEt 40% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2958, 2931, 2858, 1790, 1749, 1720, 1599, 1464, 1369, 1292, 1113, 1074, 1036, 704.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,04 (s, 9H); 1,23 (t, $J=7$ Hz, 3H); 2,06-2,23 (m, 2H); 2,45 (ddd, $J=18, 8$ e 4 Hz, 1H); 2,81 (ddd, $J=18, 11$ e 11 Hz, 1H); 3,73 (dd, $J=11$ e 3 Hz, 1H); 3,91 (dd, $J=10$ e 4 Hz, 1H); 4,20 e 4,22-4,32 (q, $J=7$ Hz + m; 3H); 7,32-7,50 (m, 6H); 7,56-7,70 (m, 4H).

RMN- ^{13}C – (125 MHz, CDCl_3), δ : 14,15; 19,10; 21,14; 26,72; 32,26; 58,75; 62,50; 64,81; 127,96; 130,01; 130,03; 132,80; 133,17; 135,66; 135,73; 151,52; 174,90.

2.3.6. Obtenção da da (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicar-bonil-2-pirrolidona (92): proteção do nitrogênio da da (S)-5-*tert*-butildife-nilsililoximetil-2-pirrolidinona (90).



Reação conduzida em condições anidras. A um balão de 250 mL contendo 7,86 g (22,2 mmol) da lactama **5**, um sólido branco, foram introduzidos 70 mL de CH_2Cl_2 (seco e recém-destilado) seguidos de 5,2 mL (37 mmol) de Et_3N (seca e recém-destilada), formando uma solução límpida e incolor. Uma solução de 0,271 g (2,21 mmol) de 4-DMAP em 10 mL de CH_2Cl_2 foi transferida para o balão de reação via cânula seguida, lentamente, por uma solução de 6,30 g (6,6 mL, 28,9 mmol) de Boc_2O em 20 mL do mesmo solvente. Durante a adição desta última, foi observado o aparecimento de uma coloração amarelada na solução, com moderada evolução de gás. A solução foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após este tempo, a análise do meio reacional por CCD indicou o consumo total do material de partida. A seguir, 20 mL de NH_4Cl aq. saturado foram adicionados à solução. A mistura bifásica foi agitada por 20 min. A fase aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado límpido e amarelo foi levado ao rotavapor para eliminação do solvente. Assim, 11,12 g de um sólido amarelo foram obtidos. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (AcOEt 15 % em hexano). Ao final, 8,36 g de um sólido branco foram obtidos (rendimento de 82%).

R_f 0,4 (AcOEt 15% em *n*-hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

Tempo de retenção: 25,0 min

$[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c 5,17 g/100 mL, AcOEt)

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3072, 3049, 2958, 2931, 2858, 1961, 1894, 1790, 1755, 1712, 1589, 1471, 1462, 1392, 1338, 1311, 1288, 1257, 1230, 1159, 1113, 1093, 1032, 966, 899, 862, 704.

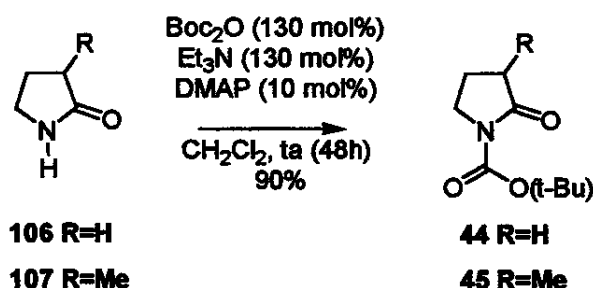
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,04 (s, 9H); 1,43 (s, 9H); 2,0-2,17 (m, 2H); 2,38-2,48 (m, 1H); 2,78 (ddd, $J=18, 10$ e 10 Hz, 1H); 3,70 (dd, $J=10$ e 3 Hz, 1H); 3,89 (dd, $J=10$ e 4 Hz, 1H); 4,17-4,23 (m, 1H); 7,34-7,45 (m, 6H); 7,59-7,66 (m, 4H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ : 19,15; 21,06; 26,76; 27,96; 32,28; 58,77; 64,92; 82,65; 127,78; 127,82; 129,82; 129,85; 132,62; 133,03; 135,46; 135,50; 149,75; 174,94.

EM - m/z (%): 135,08869 (7,99); 181,07143 (10,17); 218,08473 (100); 265,10725 (3,67); 296,12097 (17,73); 340,10138 (24,29); 380,16326 (2,90).

2.3.7. Obtenção de 1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolidona (44): proteção do nitrogênio da 2-pirrolidona (106).

2.3.8. Obtenção de 1-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolidona (45): proteção do nitrogênio da 3-metil-2-pirrolidona (107).



Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. A um balão contendo 24 mmol da lactama **106** (2,0 g, líquido incolor recém-destillado) ou **107** (2,4 g, sólido branco, seco no vácuo por 3 h imediatamente antes do uso) foram introduzidos 60 mL de CH_2Cl_2 (seco e recém-destillado) seguidos de 5,5 mL (31 mmol) de Et_3N (seca e recém-destillada), à temperatura ambiente, formando uma solução límpida e incolor. Uma solução de 1 g (8 mmol) de 4-DMAP (usado sem tratamento prévio) em 10 mL de CH_2Cl_2 foi transferida para o balão de reação via cânula, seguida por uma solução de 6,8 g (31 mmol) de Boc_2O em 10 mL do mesmo solvente. Durante a lenta adição desta última, foi observada moderada evolução de gás e o aparecimento de uma coloração amarelada. A solução límpida e amarela foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 72 h. Após este tempo, 30 mL de ácido cítrico aq. 10% foram adicionados sobre o meio reacional. A mistura bifásica foi agitada por 15 min. A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico (3 x 30 mL). A fase orgânica foi reunida, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado límpido e amarelo foi levado ao rotavapor para eliminação do solvente. O líquido laranja obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt

20% em hexano). Ao final um líquido levemente amarelado foi obtido (rendimento de 90 %).

1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidona (44)

R_f 0,4 (AcOEt 30 % em hexano, revelado em câmara de iodo).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 2979, 2935, 2906, 1790, 1755, 1732, 1456, 1367, 1317, 1317, 1255, 1153, 1045, 1018, 847, 779.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,47 (s, 9H); 1,95 (dddd, $J=8, 8, 7$ e 7 Hz, 2H); 2,45 (dd, $J=7$ e 7 Hz, 2H); 3,69 (dd, $J=7$ e 7 Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ : 17,22; 27,84; 32,78; 46,32; 82,55; 150,05; 174,20.

1-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolidona (45)

R_f 0,4 (AcOEt 30 % em hexano, revelado em câmara de iodo).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) : 2978, 2933, 2877, 1784, 1749, 1712, 1456, 1367, 1317, 1248, 1153, 974, 918, 779.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,20 (d, $J=7$ Hz, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,50-1,65 (m, 1H); 2,18 (dddd, $J=13, 8, 7$, e 3 Hz, 1H); 2,54 (ddd, $J=10, 8$ e 7 Hz, 1H); 3,55 (ddd, 11, 10 e 7 Hz, 1H); 3,74 (ddd, 11, 8 e 3 Hz, 1H).

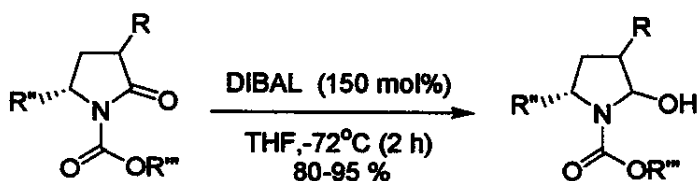
RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ : 15,21; 26,26; 27,87; 28,23; 38,49; 44,20; 82,66; 204,56.

2.3.9. Obtenção de (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (93): redução da (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolidinona (91).

2.3.10. Obtenção de (S)-5-(*tert*-butildifenilsililoximetil)-1-*tert*-butoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (94): redução da (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxycarbonil-2-pirrolidinona (92).

2.3.11. Obtenção de 1-*tert*-butoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (47): redução da 1-*tert*-butoxycarbonil-2-pirrolidinona (44).

2.3.12. Obtenção de 1-*tert*-butoxycarbonil-2-hidroxi-3-metilpirrolidina (48): redução da 1-*tert*-butoxycarbonil-3-metil-2-pirrolidinona (45).



44 R = H, R' = H, R'' = *t*-Bu

45 R = Me, R' = H, R'' = *t*-Bu

91 R = H, R' = TBDPSOCH₂, R'' = Et

92 R = H, R' = TBDPSOCH₂, R'' = *t*-Bu

47 R = H, R' = H, R'' = *t*-Bu

48 R = Me, R' = H, R'' = *t*-Bu

93 R = H, R' = TBDPSOCH₂, R'' = Et

94 R = H, R' = TBDPSOCH₂, R'' = *t*-Bu

Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. Em um balão de 100 mL, 5 mmol da lactama (**44**, **45**, **91** ou **92**) foram dissolvidos em 18 mL de THF (seco e recém-destilado). O balão contendo a solução límpida e incolor foi mergulhado em banho de gelo-seco/etanol. Após 30 min no banho de resfriamento, 7,5 mL (7,5 mmol) de DIBAL (1,0 M em tolueno) foram introduzidos gota-à-gota sobre a solução da lactama, durante um período de poucos minutos. Alíquotas do meio reacional foram retiradas imediatamente antes e após a adição do redutor para análise por CCD, indicando o consumo

imediatamente do material de partida. A solução foi deixada em agitação por 2 h. O banho de resfriamento foi retirado e 20 mL de NH_4Cl aq. sat. foram adicionados sobre o meio, com moderada evolução de gás. A mistura heterogênea foi agitada por 1h. Durante este período foi observada a formação de um gel branco e espesso. A mistura foi filtrada através de Celite em funil de vidro sinterizado. A solução límpida e incolor obtida foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada novamente e levada ao rotavapor para eliminação do solvente. O líquido muito viscoso e levemente amarelado obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt 20 % em hexano).

(S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (93)

rendimento: 90 %, líquido incolor

R_f: 0,4 (AcOEt 40% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3452, 3070, 3049, 2958, 2931, 2858, 1739, 1697, 1427, 1379, 1331, 1113, 823, 702.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,04 + 1,06 + 1,08-1,12 (s + s + m, 10,6H); 1,26 (m + t, $J=7$ Hz, 1,3H); 1,7 e 1,8-2,4 (l + m, 5H); 3,5-3,8 e 3,85-4,30 (m + m, 5H); 5,45-5,56 (m, 1H); 7,33-7,52 (m, 6H); 7,55-7,75 (m, 4H).

RMN-¹³C - (75 MHz, CDCl_3), δ : 14,4; 19,2; 25,2; 25,8; 26,8; 30,6; 31,2; 58,4; 58,7; 60,4; 61,2; 64,3; 82,9; 83,3; 127,8; 129,9; 133,4; 133,5; 135,6; 155,7.

**(S)-5-(*terc*-butildifenilsililoximetil)-1-*terc*-butoxicarbonil-2-hidroxi-pirrolidina
(94)**

rendimento: 95 %, líquido incolor

R_f: 0,4 (AcOEt 40% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

Tempo de retenção: 18,3 + 24,7 min.

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) 3458, 3070, 3049, 2972, 2931, 2858, 1961, 1888, 1834, 1739, 1682, 1589, 1427, 1392, 1367, 1338, 1308, 1244, 1167, 1111, 1049, 1028, 997, 968, 937, 903, 852, 823, 739.

RMN-¹H (300MHz, C₆D₆), δ : 1,11+ 1,12 (s + s, 3H); 1,15 (s, 6H); 1,29 + 1,30 + 1,32 (s + s + s, 6,5H); 1,43 (s, 2,5 H); 1,70-2,33 (m, 3H); 3,07 (m, 0,1H); 3,24 (m, 0,3H); 3,48 (dd, J=10 e 7 Hz, 0,3H); 3,60-4,06 (m, 3H); 4,20 (l, 0,6H); 5,31 (l, 0,2 H); 5,45 + 5,53 (l + l, 0,9H); 7,18-7,32 (m, 6H); 7,68-7,81 (m, 4H).

RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆), δ : 9,38; 19,48; 25,75; 26,06; 27,00; 27,08; 28,33; 30,76; 31,29; 32,07; 33,16; 58,77; 59,10; 59,32; 63,94; 63,98; 64,43; 64,73; 65,22; 79,67; 79,81; 82,48; 82,62; 83,02; 83,45; 128,08; 128,11; 130,00; 133,70; 135,62; 135,90; 135,97; 155,05.

EM: m/z (%): 86,08068 (16,70); 135,08537 (13,88); 220,09717 (38,36); 280,12490 (100,00); 324,10810 (13,79); 382,17717 (3,03).

1-*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxipirrolidina (47)

rendimento: 72 %, líquido incolor

R_f: 0,5 (AcOEt 30% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3435, 2976, 2883, 1682, 1479, 1456, 1392, 1367, 1334, 1298, 1255, 1165, 1126, 1101, 1034, 987, 957, 916, 876, 845, 775.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃), δ : 1,44 + 1,46 (s + s, 9H); 1,70-2,10 (m, 4H); 2,85 (l, 1H); 3,10-3,35 (m, 1H); 3,35-3,60 (m, 1H); 5,24-5,50 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ : 22,63; 28,36; 28,42; 32,64; 45,84; 79,92; 81,55; 87,86; 155,05.

1-*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxi-3-metilpirrolidina (48)

rendimento: 80 %, líquido incolor

R_f: 0,5 (AcOEt 30% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

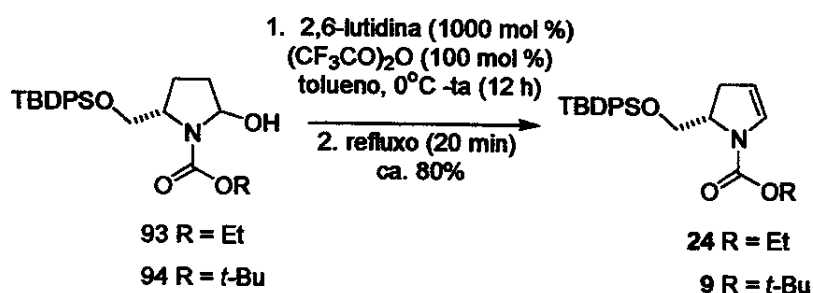
Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3438, 2972, 2885, 1682, 1402, 1255, 1169, 1120, 889, 775.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃), δ : 1,00-1,08 (m, 3H); 1,45-1,47 (s + l, 9H); 1,64-1,92 (m, 1H); 1,99-2,26 (m, 1H); 3,06-3,57 (m, 2,5H); 3,90 (l, 0,5H); 4,92 (l, 0,2H); 5,01 (l, 0,3H); 5,16 (l, 0,2H); 5,26 (l, 0,3H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 12,62; 16,27; 28,14; 28,21; 28,29; 29,12; 29,26;
29,76; 30,20; 37,54; 38,39; 39,60; 40,33; 44,25; 44,56; 45,02; 45,30; 79,99;
82,53; 87,63; 87,82; 155,60.

2.3.13. Obtenção de (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (24): desidratação da (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-hidroxi-pirrolidina (93).

2.3.14. Obtenção de (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina (9): desidratação da (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxi-pirrolidina (94).



Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. Em um balão de 50 mL, 4 mmol do lactamol (93 ou 94) foram dissolvidos em 15 mL de tolueno (seco e recém-destilado). A mistura foi agitada até completa dissolução do material de partida. O balão contendo a solução incolor foi mergulhado em banho de gelo. A seguir, 4,6 mL (40 mmol) de 2,6-lutidina (seca e recém-destilada) foram adicionados sobre a solução do lactamol. Após tempo suficiente para o resfriamento da solução, 0,55 mL (4 mmol) de anidrido trifluoacético (recém-destilado) foram adicionados gota-à-gota sobre o meio reacional. A solução límpida foi deixada em agitação sobre o banho de resfriamento durante a noite, de tal forma que a temperatura deve ter-se elevado gradativamente durante a noite. Após 16 h, um condensador de Liebig foi conectado ao balão e a solução foi levada a refluxo, onde permaneceu por 20 min. A análise do meio por CCD (AcOEt 20 % em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico), antes do refluxo, mostrou três manchas. A da 2,6-lutidina, amarela e de menor R_f, a do material de partida, intermediária, e a do produto, menos polar. As duas últimas revelam-se escuras. Após o refluxo, a mancha

intermediária desapareceu, indicando o final da reação. À temperatura ambiente, 10 mL de NaHCO₃ aq. sat. foram adicionados sobre o meio reacional. A mistura bifásica foi agitada por alguns minutos. A fase aquosa foi separada e extraída com CHCl₃ (3 x 5 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada ligeiramente com NaCl aq. sat., seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. A solução foi levada ao rotavapor, quando, então, um líquido amarelado foi obtido. O material foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt 10 % em hexano).

(S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24)

rendimento: 83 %, líquido incolor.

R_f: 0,75 (AcOEt 10% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

$[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ (c 2,551 g/100mL, hexano).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3070, 3049, 2966, 2936, 2853, 1712, 1622, 1589, 1471, 1427, 1381, 1336, 1286, 1261, 1215, 1126, 1113, 1061, 1022, 1007, 980, 937, 899, 823, 702.

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆), δ : 0,74-1,03 (m, 3H); 1,14 (s, 9H); 2,31-2,78 (m, 2H); 3,69 + 3,77-4,12 + 4,28 (l + m + l, 5H); 4,67 (l, 1H); 6,46 + 6,79 (l + l, 1H); 7,18-7,30 (m, 6H); 7,73 (l, 4H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ : 14,3; 19,2; 26,8; 32,2; 58,8; 61,0; 63,9; 107,5; 127,7; 129,7; 133,8; 135,6.

(S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-1-tert-butoxicarbonil-2-pirrolina (9)

rendimento: 82 %, sólido branco

R_f: 0,7 (AcOEt 10% em hexano, revelado em ácido fosfomolibdico).

tempo de retenção: 18,3 + 24,7 min.

$[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$ (c 5,15 g/100mL, AcOEt)

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3070, 3049, 2966, 2936, 2853, 1957, 1888, 1822, 1770, 1699, 1622, 1589, 1579, 1336, 1257, 1126, 1061, 1007, 980, 702.

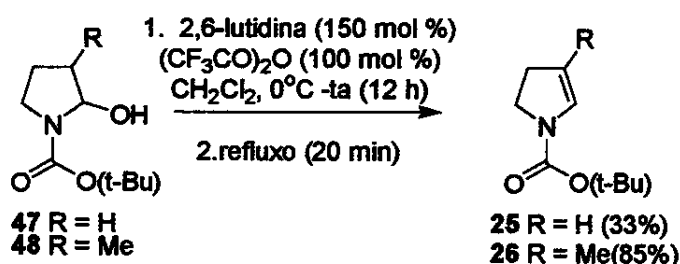
RMN-¹H – Gemini 300, C_6D_6 (δ): 1,15 (s, 9H); 1,39 + 1,28 (s + s, 9H); 2,36-2,84 (m, 2H); 3,80 (m, 1,4H); 4,09 (l, 1H); 4,30 (l, 0,6H); 4,68 (l, 1H); 6,49 + 6,80 (l + l, 1H); 7,19-7,34 (m, 6H); 7,74 (l, 4H).

RMN-¹³C – Inova 500, CDCl_3 (δ): 19,6; 27,1; 28,4; 32,7; 33,8; 58,4; 64,3; 79,6; 106,3; 129,9; 130,4; 130,5; 134,1; 135,9; 151,6.

EM: *m/z* (%): 80,07367 (6,42); 105,04296 (12,70); 213,10292 (46,05); 280,13843 (37,10); 324,12396 (78,84); 364,18775 (5,49); 437,23878.

2.3.15. Obtenção da 1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina (25): desidratação da 1-*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxipirrolidina (47).

2.3.16. Obtenção da 1-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26): desidratação da 1-*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxi-3-metilpirrolidina (48).



Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. Em um balão de 25 mL contendo 1,5 mmol da hidroxipirrolidina (**47** ou **48**) foram adicionados 6 mL de CH_2Cl_2 (seco e recém-destilado). O balão contendo a solução incolor foi mergulhado em banho de gelo-seco/etanol. Após o tempo necessário para resfriar a solução (20-30 min), 0,27 mL (2,3 mmol) de 2,6-lutidina (seca e recém-destilada) foram adicionados. Em um segundo balão, 0,21 mL (1,5 mmol) de anidrido trifluoracético (recém-destilado) foram dissolvidos em 2 mL de CH_2Cl_2 . A seguir, esta última solução foi transferida via cânula para o balão contendo os demais reagentes. A solução foi deixada em agitação durante a noite de forma que a temperatura deve ter-se elevado gradativamente até o equilíbrio com o ambiente. Após 12 h, 3 mL de NaHCO_3 aq. saturada foram adicionados sobre a solução levemente amarelada. A mistura bifásica foi agitada por 15 min. A fase aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada ligeiramente com NaCl aq. saturado, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. A solução límpida e amarelada foi levada ao rotavapor para eliminação do solvente. O líquido levemente amarelado obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt 10 % em hexano).

1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (25)

rendimento: 33 %, líquido incolor.

R_f: 0,6 (AcOEt 20% em hexano, revelado em câmara de iodo ou ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3114, 2976, 2931, 2864, 1705, 1618, 1479, 1454, 1410, 1365, 1352, 1255, 1225, 1180, 1134, 1092, 985, 883, 810, 762, 704.

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆), δ : 1,42 (s, 9H); 1,9-2,2 (m, 2H); 3,32 (t, J=9 Hz, 1H); 3,58 (t, J=9 Hz, 1H); 4,61 (l, 1H); 6,46 (l, 0,5H); 6,81 (l, 0,4H).

1-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26)

rendimento: 85 %, líquido incolor.

R_f: 0,6 (AcOEt 20% em hexano, revelado em câmara de iodo ou ácido fosfomolibdico).

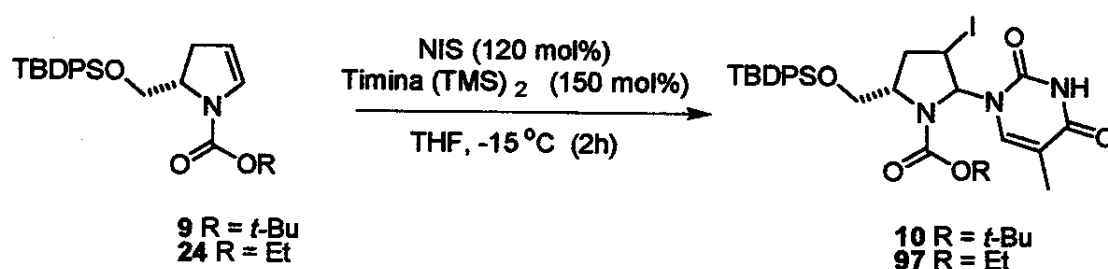
Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3109, 2974, 2929, 2856, 1697, 1670, 1419, 1419, 1377, 1365, 1344, 1302, 1255, 1240, 1171, 1095, 1009, 897, 760.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ : 1,45 (s, 9H); 1,67 (d, J=1 Hz, 3H); 2,4-2,5 (m, 2H); 3,61-3,77 (m, 2H); 6,14 (l, 0,5H); 6,27 (l, 0,4H).

RMN-¹³C - CDCl₃(δ): 13,35; 28,25; 32,97; 32,98; 45,11; 45,58; 79,64; 118,38; 124,30;

2.3.17. Obtenção de 5-(S)-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97): adição eletrofílica à (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (24).

2.3.18. Obtenção de 5-(S)-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxycarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10): adição eletrofílica à (S)-5-*tert*-butildifenil-sililoximetil-1'-*tert*-butoxycarbonil-2-pirrolina (9).



Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. Em um balão contendo 0,5 mmol de enecarbamato (9 ou 24) foram adicionados 5 mL de THF (seco e recém-destilado). A solução límpida e incolor foi transferida para um segundo balão, contendo 202,8 mg (0,75 mmol) de bis-O,O'-trimetilsililtimina. O sólido branco é pouco solúvel em THF e foi colocado em suspensão por vigorosa agitação magnética. O balão contendo a mistura foi mergulhado em banho de gelo e sal (-17 °C). Em um terceiro balão foram dissolvidos 135,0 mg (0,6 mmol) de N-iodossuccinimida (NIS, usada sem tratamento prévio) em 15 mL do mesmo solvente. O balão foi coberto com papel alumínio para evitar a ação da luz. A solução límpida e amarelada foi, a seguir, transferida para o balão contendo os demais reagentes via cânula. Alíquotas do meio reacional para CCD foram retiradas imediatamente antes e após a adição da solução de NIS. Observou-se o consumo imediato e total do enecarbamato. A mistura turva e amarelada foi deixada em agitação sobre o banho de resfriamento por 2 h. Foi observada a intensificação da coloração durante este período. A seguir, a reação foi interrompida pela adição de 10 mL

de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. saturada. Houve imediato descoramento da solução e desaparecimento da turvação. A mistura bifásica incolor foi mantida em agitação vigorosa por 15 min. A fase aquosa foi separada e extraída com éter etílico (3 x 5 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada ligeiramente com NaCl aq. sat. e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e a solução límpida e incolor foi levada ao rotavapor para eliminação do solvente. Ao final, foi obtido um sólido amarelo-claro. Uma amostra bruta de **10** foi fracionada por cromatografia em coluna *flash* (MeOH 5% em CHCl_3).

5-(S)-terc-butildifenilsililoximetil-1-terc-butoxicarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il) -3-iodopirrolidina (10):

rendimento bruto: 75%, sólido amarelo

R_f: 0,7 (MeOH 10% em CHCl_3 , revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3195, 3070, 3012, 2960, 2931, 2858, 1699, 1589, 1556, 1471, 1427, 1367, 1259, 1211, 1165, 1113, 1009, 999, 937, 845, 823, 756, 702.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : *produto bruto, t.a.*, 0,06 (s); 1,00 (s); 1,05 (s); 1,07 (s); 1,08 (s); 1,10 (s); 1,27 (l); 1,31 (l); 1,34 (l); 1,36 (s); 1,37 (l); 1,39 (s); 1,78(l); 1,83-1,87 (m); 1,92 (l); 1,95 (s); 2,33-2,52 (m); 2,56-2,71 (m); 2,76 (s); 3,63 (d, J=11 Hz); 3,75 (dd, J=7 e 7 Hz); 3,86 (d, J=11 Hz); 4,00-4,54 (m); 5,96 (l); 6,10 (l); 6,23 (d, J= 6 Hz); 6,35 (d, J=7 Hz); 6,76 (s); 6,81 (s); 7,35-7,45 (m); 7,57-7,70 (m); 8,47 (l); 8,60 (l); 8,65 (l); 8,70 (l); 8,76 (l).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3), δ : *produto bruto, 50 °C.*, 0,07 (s); 1,09 (s); 1,10 (s); 1,12 (s); 1,30 (s); 1,35 (s); 1,40 (s); 1,45 (s); 1,46 (d, J=1Hz); 1,85 (ddd, J =7, 3 e 3 Hz); 1,92 (d, J=1 Hz); 1,95 (d, J=1 Hz); 2,2-2,7 (m); 2,75 (s); 3,74 (m); 3,91

(dd, J=11 e 3 Hz); 4,00-4,54 (m); 4,84 (l); 6,05 (d, J=4 Hz); 6,21 (d, J=5 Hz); 6,36 (d, J=7 Hz); 6,75 (l); 6,81 (d, J=1 Hz); 7,31-7,50 (m); 7,54-7,72 (m); 8,34 (l); 8,41 (l).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ : produto fracionado por cc, t.a, 1,07 (s); 1,08 (s); 1,10 (s); 1,27 (l); 1,31 (l); 1,36 (l); 1,39 (s); 1,7 (l); 1,92 (l); 1,95 (l); 2,35-2,95 (m); 3,64 (d, J=11 Hz); 3,86 (d, 11 Hz); 4,0-4,6 (m); 4,78-4,90 (m); 5,3 (s); 5,96 (l); 6,09 (l); 6,23 (d, 6 Hz); 6,35 (d, 7 Hz); 6,76 (d, 1 Hz); 6,81 (d, 1 Hz); 7,34-7,50 (m); 7,59-7,71 (m); 8,56 (l); 8,61 (l); 8,64 (l); 8,73 (l).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ : produto bruto, t.a., 1,9; 11,8; 12,5; 12,8; 19,2; 19,3; 19,5; 20,3; 25,6; 26,9; 27,1; 28,1; 29,5; 37,6; 60,7; 64,7; 67,9; 69,8; 82,1; 115,0; 127,8; 128,0; 128,1; 129,8; 130,0; 130,1; 130,2; 132,5; 133,1; 133,2; 135,1; 135,4; 135,4; 135,5; 135,7; 177,3; 150,5; 163,5.

EM: m/z (%): 324, 0772 (8,26); 280,0837 (54,94); 253,7786 (45,43); 199,0224 (28,95); 183,0253 (7,66); 147,0333 (100,00); 127,8665 (13,30); 127,0239 (15,39); 126,8712 (32,99); 126,0112 (83,31); 104,9913 (7,94); 83,0147 (9,21); 82,0062 (10,18).

5-(S)-terc-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il) -3-iodopirrolidina (97):

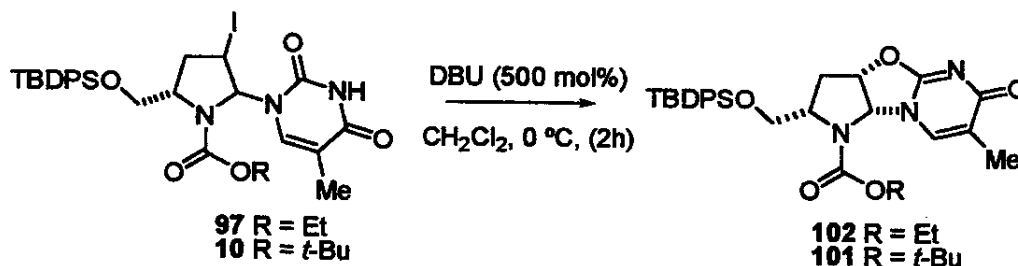
rendimento bruto: 83%, sólido amarelo.

R_f: 0,50 (MeOH 5% em CHCl₃, revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3195, 3070, 3049, 2958, 2929, 2856, 1712, 1589, 1556, 1471, 1427, 1377, 1338, 1261, 1174, 1113, 1016, 822, 702.

2.3.19. Obtenção de (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-etoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102): ciclização 5-(*S*)-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97).

2.3.20. Obtenção de (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101): ciclização da 5-(*S*)-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10).



Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. A 0,5 mmol da azatimidina (**10** ou **97**) bruta foram adicionados 10 mL de CH₂Cl₂ (seco e recém-destilado). O sólido foi solubilizado prontamente. O balão contendo a solução amarelo-clara foi mergulhado em banho de gelo. A seguir, 0,15 mL (1 mmol) de DBU (usado como recebido) foi adicionado gota-à-gota. De imediato foi observado o descoramento da solução. Alíquotas para CCD foram retiradas antes e depois da adição da base. Observou-se o consumo instantâneo do material de partida e a formação de dois produtos sendo o mais polar deles, majoritário. A solução foi deixada em agitação por 2h. Durante este período houve o reaparecimento da coloração amarelada do meio reacional. O balão foi retirado do banho de resfriamento e 5 mL de NH₄Cl aq. sat. foram adicionados sobre a solução. Foi observada a perda da intensidade da cor da

solução enquanto a mistura bifásica foi agitada por 15 min. A fase aquosa foi separada e extraída com CHCl_3 . A fase orgânica foi reunida e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e o solvente, evaporado. Desta forma, um líquido amarelado foi obtido. O material foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (MeOH 10 % em CHCl_3).

Na ciclização de **97**, apesar de dois produtos terem sido detectados por TLC, apenas o produto (**102**) foi isolado por cromatografia em coluna e caracterizado.

Na reação de **10**, os dois [(2S,4S,6R)-**101** e (2R,4S,6S)-**101**] foram separados e caracterizados.

(2S,4S,6R)-4-terc-butildifenilsililoximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2S,4S,6R)-101]:

rendimento: 16%, nas duas etapas a partir de **9**; líquido incolor.

R_f: 0,6 (MeOH 10 % em CHCl_3 , revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3072, 2960, 2931, 2858, 1700, 1657, 1562, 1471, 1392, 1367, 1427, 1257, 1167, 1115, 1024, 989, 823, 752, 702.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3), δ : 1,06 (s, 9H); 1,35 (s, 7,9 H); 1,60 (s, 1,1H); 1,94 (s, 3H); 2,39 (ddd, J=14, 8 e 8 Hz, 1H); 2,61 (dd, J=14 e 8 Hz, 1H); 3,49 (d, J=10 Hz, 1H); 3,49 (d, J=10 Hz, 1H); 3,90 (d, J=10 Hz, 1H); 4,06 (d, J=8 Hz, 1H); 5,52 (ddd, J=7, 7 e 7 Hz); 6,18 (d, J=7 Hz, 1H); 7,35-7,46 (m, 6H); 7,55-7,59 (m, 4H); 7,90 (s, 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, *CDCl*₃), δ : 14,00; 18,96; 26,84; 28,03; 35,91; 59,06; 64,92; 74,79; 79,02; 118,30; 127,94; 130,10; 130,12; 132,00; 132,19; 133,31; 135,25; 135,34; 154,49; 159,31; 172,29.

EM: m/z (%): 448,1213 (13,78); 406,0178 (20,41); 405,1266 (26,85); 404,1259 (87,27); 327,0809 (21,02); 326,0775 (88,77); 325,0824 (17,22); 324,0881 (15,95); 307,0711 (19,27); 296,0866 (13,52); 281,0972 (24,55); 280,0940 (100,00); 279,0876 (27,30); 278,0807 (38,41); 248,0656 (18,00); 247,0337 (14,37); 213,0533 (32,79); 200,0371 (21,84); 199,0376 (81,10); 197,0471 (18,06); 192,0545 (91,91); 183,0410 (30,60); 181,0263 (24,45); 135,0448 (25,91); 126,0249 (18,75); 105,0008 (18,55); 80,0348 (33,21); 77,0245 (14,00); 68,0363 (30,30).

(2R,4S,6S)-4-terc-butildifenilsililoximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2R,4S,6S)-101]:

rendimento: 50%, nas duas etapas a partir de 9; sólido branco.

R_f: 0,5 (MeOH 10 % em *CHCl*₃, revelado em ácido fosfomolibdico).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3072, 2960, 2929, 2858, 1961, 1900, 1822, 1699, 1660, 1651, 1645, 1633, 1589, 1556, 1479, 1471, 1429, 1385, 1367, 1308, 1281, 1250, 1217, 1165, 1115, 1028, 999, 985, 939, 887, 856, 756, 701.

RMN-¹H (300 MHz, *CDCl*₃), δ : 1,00 (s, 9H); 1,36 + 1,39 (s + s, 8H); 1,57 (s, 1H); 1,82 (s, 0,5H); 1,89 (s, 2,5H); 2,45 (ddd, J=15, 8 e 8 Hz, 1H); 2,81 (d, J=15 Hz, 1H); 3,29 (dd, J=10 e 10 Hz, 1H); 3,65 (dd, J=10 e 5 Hz, 1H); 4,13-4,30 (m, 0,7H); 4,44 (l, 0,3H); 5,42 (dd, J=7 e 7 Hz, 1H); 6,20 (d, J=7 Hz, 1H); 7,31-7,48 (m, 6H); 7,49-7,69 (m, 5H).

RMN-¹³C (125 MHz, *CDCl*₃), δ : 14,00; 19,15; 26,64; 27,15; 28,04; 28,52; 28,04; 28,52; 32,31; 59,10; 64,48; 74,88; 81,79; 82,51; 118,71; 127,79; 127,94; 128,03; 129,84; 129,96; 131,76; 132,40; 133,01; 135,12; 135,26; 135,30; 154,15; 159,30, 172,32.

EM: m/z (%): 406,1375 (11,62); 405,1387 (41,72); 404,1377 (100,00); 327,0859 (23,04); 326,0850 (82,65); 307,0748 (18,76); 278,0901 (11,54); 247,0399 (14,03); 199,0440 (34,52); 192,0620 (66,72); 183,04454 (13,01); 181,0308 (12,91); 163,5393 (12,34); 135,0485 (15,26); 80,0375 (19,93); 68,0384 (18,41).

(2R,4S,6S)-4-terc-butildifenilsililoximetil-3-etoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102):

rendimento: 60 %, nas duas etapas a partir de 97; líquido incolor.

R_f: 0,40 (MeOH 10 % em *CHCl*₃, revelado em ácido fosfomolibdico).

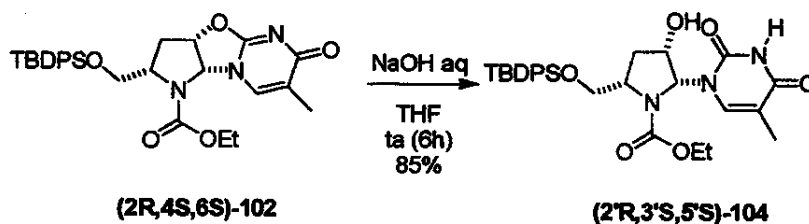
$[\alpha]_D^{20} = +113^\circ$ (c 1,06 g/100mL, MeOH).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3070, 2956, 2929, 2856, 1711, 1647, 1556, 1479, 1427, 1410, 1381, 1340, 1279, 1246, 1186, 1115, 1028, 1016, 937, 891, 704.

RMN-¹H (300 MHz, *CDCl*₃), δ : 0,99 (s, 9H); 1,14 (t, J=7 Hz, 3H); 1,89 (s, 3H); 1,94 (l, 1H); 2,42 (ddd, J=15, 7 e 7 Hz, 1H); 2,72 + 2,73 (d, J=15 Hz + s, 1,3H); 3,37 (dd, J=10 e 10 Hz, 1H); 3,61 (dd, J=10 e 6 Hz, 1H); 3,97-4,19 (m, 2H); 4,25 (ddd, J=7, 7 e 7 Hz, 1H); 5,44 (dd, J=6 e 6 Hz, 1H); 6,24 (d, J=7 Hz, 1H); 7,32-7,45 (m, 6H); 7,52-7,62 (m, 5H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ : 13,84; 14,13; 19,01; 26,50; 29,46; 32,29; 58,87; 62,68; 64,59; 75,02; 81,86; 118,79; 127,86; 127,93; 129,98; 131,88; 132,67; 132,99; 135,39; 155,41; 159,43; 172,48; 177,44.

**2.3.21. Obtenção de (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbo-
nil-3-hidroxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104):** hidrólise
alcalina do (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-11-metil-3-etoxicarbo-
nil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatrici-clo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102).



Em um balão de 5 mL, 12,8 mg (0,0255 mmol) do triciclo **102** foram dissolvidos em 0,5 mL de THF (usado sem tratamento prévio). O balão contendo a solução incolor foi mergulhado em banho de gelo. A seguir, 0,5 mL (0,5 mmol) de NaOH aq. 1,0 M foi adicionado. A mistura bifásica foi deixada em agitação sobre o banho de gelo, e a reação foi monitorada por CCD. Material de partida e produto possuem R_f bastante próximos e o acompanhamento é difícil. O primeiro é revelado com uma coloração mais clara do que o último. O triciclo foi totalmente consumido em 6 h. Não houve, em qualquer momento, modificação na aparência do sistema. A fase aquosa foi separada e extraída com CHCl_3 (3 x 1 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada ligeiramente com NaCl aq. sat. e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura foi filtrada e o solvente, evaporado. Desta forma, 13,9 mg de um líquido incolor foram obtidos. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (MeOH 10 % em CHCl_3). Ao final do processo, 11,2 mg de um líquido incolor foram obtidos (rendimento 85%).

R_f : 0,5 (MeOH 10 % em CHCl_3 , revelado em ácido fosfomolibdico).

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c 3,79 g/100 mL, MeOH).

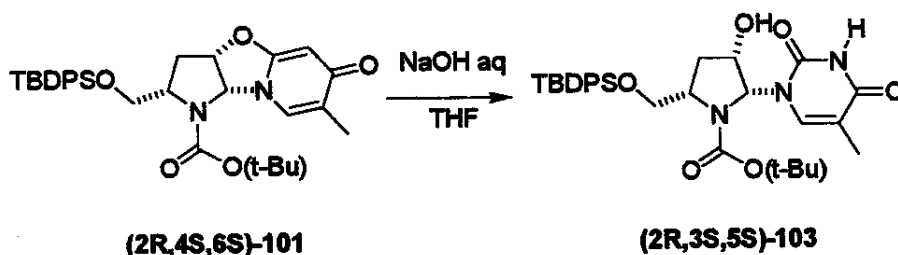
Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3400, 3176, 3070, 2929, 2856, 1961, 1894, 1828, 1714, 1693, 1682, 1651, 1633, 1589, 1556, 1471, 1427, 1379, 1338, 1306, 1263, 1188, 1111, 1030, 822, 702.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ : 1,07 (s, 3H); 1,11 (s, 6H); 1,16 (t, $J=8$ Hz, 3H); 1,43 (s, 0,2H); 1,60 (d, $J=1$ Hz, 2,8H); 2,16 (d, $J=14$ Hz, 1H); 2,39-2,48 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H); 4,02-4,28 (m, 3H); 4,52 (l, 1H); 6,12 (d, $J=5$ Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,36-7,48 (m, 6H); 7,66-7,73 (m, 4H); 8,93 (l, 1H).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 45 °C), δ : 1,08 (s, 3H); 1,12 (s, 6H); 1,16 (t, 7 Hz, 3H); 1,61 (s, 3H); 2,14 (ddd, $J=14$, 3 e 3 Hz, 1H); 2,45 (ddd, $J=14$, 9 e 6 Hz, 1H); 3,84 (dd, $J=11$ e 3 Hz, 1H); 4,0-4,2 (m, 3H); 4,46 (ddd, $J=5$, 5 e 3 Hz, 1H); 6,10 (d, 5 Hz, 1H); 7,34 (d, 1Hz, 1H); 7,37-7,49 (m, 6H); 7,65-7,73 (m, 6H); 8,36 (l).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 12,13; 14,39; 19,00; 19,29; 26,56; 26,90; 30,33; 34,04; 58,97; 62,24; 65,52; 70,14; 73,21; 109,13; 127,69; 127,99; 129,61; 130,19; 130,22; 132,18; 132,34; 134,78; 135,37; 135,49; 137,10; 151,03; 155,90; 163,96.

2.3.22. Obtenção de (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxi-carbonil-3-hidroxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina [(2R,3S,5S)-103]: hidrólise alcalina do (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-tri-aza-tri-clo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2R,4S,6S)-101].



Em um balão de 10 mL, contendo 192,8 mg (0,343 mmol) do triciclo **(2R,4S,6S)-101** foram adicionados 2 mL de THF (usado como recebido). O balão contendo a solução incolor foi mergulhado em banho de gelo. A seguir, 1 mL de NaOH aq. 1,7 M foi adicionado à solução. A mistura bifásica foi deixada em agitação sobre o banho de gelo durante a noite, de tal forma que a temperatura deve ter-se elevado gradativamente até o equilíbrio com o ambiente. No dia seguinte, após 12 h, já a temperatura ambiente, as fases foram separadas. A fase aquosa foi levada ao rotavapor por poucos minutos para eliminação de alguma quantidade de solvente orgânico possivelmente dissolvido. Após, foi extraída com AcOEt (3 x 1 mL). A fase orgânica foi reunida, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado levemente amarelado foi levado ao rotavapor. Desta forma, 170,5 mg de um líquido amarelado foram obtidos. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (MeOH 10 % em CHCl₃). Ao final, 148,7 mg de um líquido incolor foram obtidos (rendimento de 75 %).

R_f: 0,4 (MeOH 10 % em CHCl₃, revelado em 2,4-dinitrofenilidrazina ou ácido fosfomolibdico).

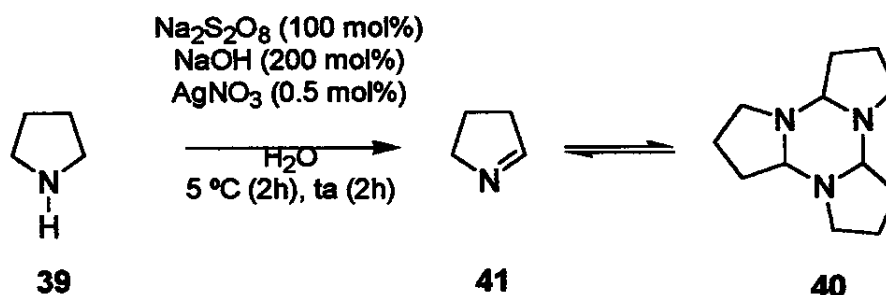
Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3400, 3207, 3070, 3051, 2960, 2931, 1961, 1888, 1822, 1693, 1589, 1556, 1479, 1377, 1265, 1165, 1111, 783, 737, 702.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ : 1,07 (s, 4 H); 1,11 (s, 5 H); 1,37 (s, 6 H); 1,57 (d, J=1 Hz, 2H); 2,14 (d, J=14 Hz, 1H); 2,44 (ddd, J=14, 9 e 5 Hz, 1H); 3,59 (d, J=10 Hz, 0,2 H); 3,75 (d, J=10 Hz, 0,8H); 4,09-4,14 (m, 1H); 4,26 (l, 1H); 4,44 (l, 1H); 6,07 (d, J=4 Hz, 1H); 7,35-7,47 (m, 6H); 7,65-7,72 (m, 4H); 9,0 (l, 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ : 11,91; 18,98; 19,23; 26,52; 26,82; 28,03; 28,13; 29,67; 33,94; 58,73; 65,52; 70,05; 73,22; 81,59; 108,84; 127,80; 127,98; 129,56; 130,17; 130,20; 130,17; 130,20; 132,01; 132,19; 134,76; 135,22; 135,27; 135,46; 137,38; 151,01; 154,75; 164,17.

EM: m/z (%): 340,0650 (31,84); 324,0719 (12,97); 296,0753 (39,57); 280,0805 (19,95); 218,0345 (11,07); 200,0276 (30,03); 199,0282 (100,00); 197,0247 (12,45); 183,0277 (11,32); 181,0135 (14,18); 135,0355 (12,90); 126,0147 (29,07); 104,9915 (10,63); 85,0791 (10,31); 84,0227 (11,01); 77,0179 (16,02); 71,0661 (15,12); 69,0501 (11,64); 68,0318 (12,32).

2.3.23 Obtenção do trímero da 1-pirrolina (40): oxidação da pirrolidina (39).



Os reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Em um balão de 300 mL foram introduzidos 7 mL (83,8 mmol) de pirrolidina (39). O balão foi mergulhado em banho de gelo. A seguir, uma solução de 6,70 g (0,168 mol) de NaOH em 100 mL de água foi vertida sobre a pirrolidina. A mistura foi deixada em agitação até que a temperatura alcançasse valor inferior a 5 °C. A seguir, uma solução 70 mg (0,41 mmol) de AgNO_3 em 25 mL do mesmo solvente foi adicionada. Mais uma vez a temperatura foi monitorada e, a mistura resfriada àquela mesma temperatura. Por fim, uma solução de 20 g (83,8 mmol) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ em 125 mL de água foi introduzida em um funil de adição e vertida gota-à-gota sobre os demais reagentes por um período de 15 min. A solução foi mantida em agitação sobre o banho de gelo por um período de 2 h. Durante este período a solução tomou coloração amarelada. A seguir, o banho de resfriamento foi retirado e a solução foi deixada em agitação a temperatura ambiente por 2 h adicionais. Houve deposição de Ag^0 nas paredes do balão e escurecimento da solução. A mistura foi extraída com CHCl_3 (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado amarelo límpido obtido foi levado ao rotavapor para eliminação do solvente. Desta forma, 3,20 g de um líquido amarelo^{viii} foram obtidos.

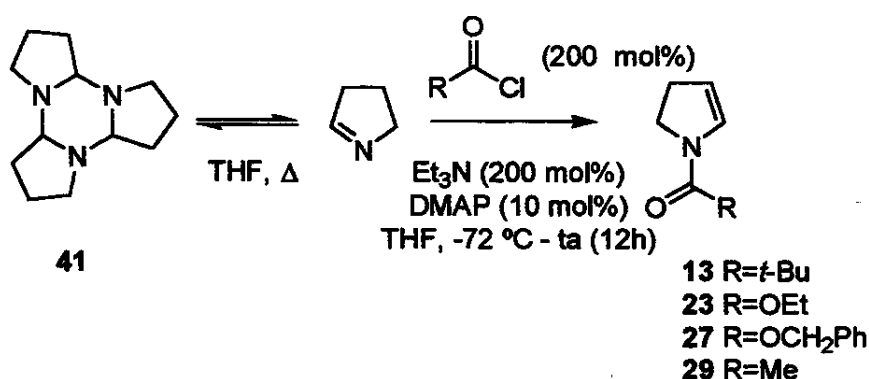
^{viii} O produto bruto deve ser utilizado imediatamente; havendo necessidade, deve ser armazenado em refrigerador sob atmosfera inerte.

2.3.24. Obtenção da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23): acilação da 1-pirrolina por reação com cloroformato de etila.

2.3.25. Obtenção da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27): acilação da 1-pirrolina por reação com cloroformato de benzila.

2.3.26. Obtenção da 1-pivaloil-2-pirrolina (13): acilação da 1-pirrolina por reação com cloreto de pivaloíla.

2.3.27. Obtenção da 1-acetil-2-pirrolina (29): obtenção da 1-pirrolina por reação com cloreto de acetila.



Método genérico. Reação conduzida em condições anidras. A uma massa de 1 g (4,8 mmol) de trímero da 1-pirrolina (41) contido em um balão foram adicionados 40 mL de THF (seco e recém-destilado). O balão foi conectado a uma aparelhagem de microdestilação. A solução amarelada e límpida foi destilada e recolhida em um balão mergulhado em banho de gelo-seco/etanol. Ao final da destilação, o balão receptor contendo a solução incolor de 1-pirrolina foi desconectado do restante da aparelhagem. Ainda sobre o banho de resfriamento, 1,4 mL (9,6 mmol) de Et₃N (seca e recém-destilada) foi adicionados à 1-pirrolina. A seguir, uma solução de 58,6 mg (0,48 mmol) de 4-DMAP em 2 mL de THF foi preparada e transferida para o balão de reação via

cânula. Por fim, a solução de 9,6 mmol de agente acilante apropriado^{ix} (usado sem tratamento prévio) em 5 mL de THF foi lentamente introduzida no balão de reação, com o auxílio do adicionador automático (*serynge pump*) por um período de 60 min. A solução foi deixada em agitação durante a noite sobre o banho de resfriamento de tal forma que a temperatura deve ter-se elevado gradativamente até o equilíbrio com o ambiente. Após 12h, já a temperatura ambiente, o meio reacional foi encontrado amarelado e fortemente turva. A mistura foi filtrada e a solução amarela e límpida foi levada ao rotavapor para eliminação do solvente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (AcOEt 20% em hexano).

1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23)

rendimento: 12 %, líquido levemente amarelado.

R_f 0,5 (AcOEt 20 % em hexano, revelado em câmara de iodo).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3113, 2979, 2933, 2864, 1712, 1620, 1469, 1427, 1392, 1336, 1282, 1221, 1173, 1132, 1095, 1022, 984, 885, 858, 762.

RMN-¹H (300 MHz, C_6D_6), δ : 0,99 (t, $J=7$ Hz, 3H); 2,07 (m, 2H); 3,32 (dd, $J=9$ e 9 Hz, 1H); 3,57 (dd, $J=9$ e 9 Hz, 1H); 4,03 (q, $J=7$ Hz, 2H); 4,62 (l, 1H); 6,44 (l, 0,5H); 6,78 (l, 0,5H).

^{ix} O método tem sido utilizado para obtenção de diversas pirrolinas *N*-protegidas. Neste caso os agentes acilantes utilizados foram os seguintes: 0,98 mL de cloroformato de etila para a obtenção de 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23), 1,4 mL de cloroformato de benzila para a obtenção de 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27), 1,18 mL de cloreto de pivaloila para a obtenção de 1-pivaloil-2-pirrolina (13) e 0,68 mL de cloreto de acetila para a obtenção de 1-acetil-2-pirrolina (29).

RMN-¹H (500 MHz, $C_6D_5NO_2$) δ : 0,76-0,99 (m, 3H); 2,05-2,20 (m, 2H); 3,13 + 3,26 [(dd, J=9 e 9 Hz) + (dd, J=9 e 9 Hz); 2H]; 3,77 (q, J=7 Hz, 2H); 4,60 + 4,55 (I + I, 1H); 6,01 (I, 0,5H); 6,21 (I, 0,5H).

1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27):

rendimento: 14 %, líquido levemente amarelado.

R_f 0,4 (AcOEt 20 % em hexano, revelado em câmara de iodo).

RMN-¹H (500 MHz, C_6D_6) δ : 1,99 + 2,04 [(dd, J=9 e 9 Hz) + (dd, J=9 e 9 Hz); 2H]; 3,26 (dd, J=9 e 9 Hz, 1H); 3,54 (dd, J=9 e 9 Hz, 1H); 4,56 + 4,62 (I + I, 1H); 5,10 (s, 2H); 6,41 (I, 0,5H); 6,76 (I, 0,5H); 7,01-7,13 (m, 3H); 7,20-7,26 (m, 2H).

RMN-¹H (300 MHz, $C_6D_5NO_2$) δ : 2,51 (dd, J=9 e 9 Hz, 2H); 3,56 + 3,65 [(dd, J=9 e 9 Hz) + (dd, J=9 e 9 Hz), 2H]; 4,94 + 5,00 [(I, 0,5H) + (I, 0,4H), 1H]; 5,21 (s, 2H); 6,44 (I, 0,5H); 6,60 (I, 0,5H); 7,26-7,47 (m, 5H).

1-pivaloil-2-pirrolina (13):

rendimento: 7,1 %, líquido levemente amarelado.

R_f 0,4 (AcOEt 20 % em hexano, revelado em câmara de iodo).

Infravermelho $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3120, 2972, 2933, 2875, 1630, 1610, 1477, 1412, 1388, 1363, 1300, 1282, 1223, 1200, 1155, 1113, 1009, 928, 845, 704.

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆), δ : 1,12 (s, 9H); 1,98 (dd, J=9 e 9 Hz, 2H) 3,72 (l, 2H); 4,69 (ddd, J=4, 3 e 3 Hz, 1H); 6,52 (l, 1H).

1-acetil-2-pirrolina (29):

rendimento: 3,3 %, líquido levemente amarelado.

R_f 0,1 (AcOEt 20 % em hexano, revelado em câmara de iodo).

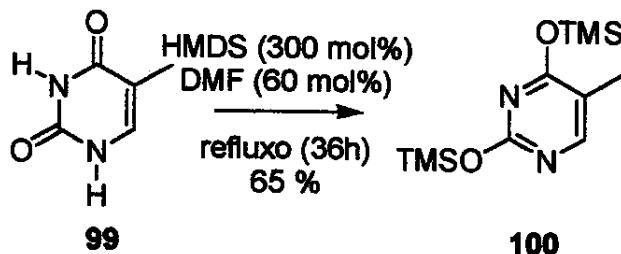
Infravermelho $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3103, 2956, 2925, 2862, 1651, 1614, 1423, 1373, 1356, 1215, 1182, 1034, 999, 924, 845, 714.

RMN-¹H (500 MHz, C₆D₆) δ : 1,53 (s, 1H); 1,61 (s, 2H); 1,96-2,12 (m, 2H); 2,77 (dd, J=9 e 9 Hz 0,7H); 3,63 (dd, J=9 e 9 Hz, 1,3H); 4,60 (ddd, J=4, 3 e 3 Hz, 0,6H); 4,68 (ddd, J=4, 3 e 3 Hz, 0,3H); 5,73 (ddd, J=4, 2 e Hz, 0,6H).

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₅NO₂), δ : 2,09 (s, 1H); 2,17 (s, 2H); 2,55 (dddd, J=9, 9, 2 e 2 Hz, 1,3H); 2,70 (dddd, J=9, 9, 2 e 2 Hz, 0,7H); 3,73 (dd, J=9 e 9 Hz, 0,7H); 3,82 (dd, J=9 e 9 Hz, 1,3H); 5,14 (ddd, J=4, 3 e 3 Hz, 0,6H); 5,19 (ddd, J=4, 3 e 3 Hz, 0,3H); 6,50 (ddd, J=4, 2 e 2 Hz, 0,6H); 7,03 (ddd, J=4, 2 e 2 Hz, 0,3H).

RMN-¹³C (125 MHz, C₆D₆), δ : 21,32; 21,84; 28,27; 30,14; 30,46; 32,37; 44,90; 45,55; 108,72; 109,60; 129,79; 129,84.

2.3.28 Obtenção de *O,O'*-bis(trimetilsilil)timina (100):



Em um balão de 100 mL contendo 5,0 g (40 mmol) de timina (sólido seco no vácuo por 1 h) foram adicionados 25 mL (120 mmol) de HMDS (seco e recém-destilado) e 2,0 mL (26 mmol) de DMF (destilado). O sólido foi colocado em suspensão por agitação magnética e a mistura foi levada a refluxo por 36 h. A seguir, o condensador de refluxo foi substituído por um microdestilador e o solvente foi retirado a pressão normal. O resíduo foi destilado a pressão reduzida. No final do processo, 7,1 g de um sólido branco foram obtidos (rendimento de 65 %).

Infravermelho $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3170, 3028, 2812, 1747, 1691, 1674, 1454, 1421, 1244, 1207, 1024, 935, 837, 814, 760.

2.4 Conclusões

1. A (S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (**24**) foi obtida por desidratação da (S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-hidroxipirrolidina (**93**), por ação de anidrido trifluoracético em presença de 2,6-lutidina com rendimento de 83%.
2. A (S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-*terc*-butoxicarbonil-2-pirrolina (**9**) foi obtida por desidratação da (S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-*terc*-butoxicarbonil-2-hidroxipirrolidina (**94**), por ação de anidrido trifluoracético em presença de 2,6-lutidina com rendimento de 82%.
3. A 1-*terc*-butoxicarbonil-2-pirrolina (**25**) foi obtida por desidratação da 1-*terc*-butoxicarbonil-2-hidroxipirrolidina (**47**), por ação de anidrido trifluoracético em presença de 2,6-lutidina com rendimento de 33%.
4. A 1-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (**26**) foi obtida por desidratação da 1-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-2-hidroxipirrolidina (**48**), por ação de anidrido trifluoracético em presença de 2,6-lutidina com rendimento de 85%.
5. A (2R,3S,5S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (**97**) foi obtida por adição eletrofílica de iodo e timina(TMS)₂ sobre a (S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (**24**) iniciada por NIS com um rendimento bruto de 83 %.
6. A (2R,3S,5S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-*terc*-butoxicarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (**10**) foi obtida por adição eletrofílica de iodo e timina(TMS)₂ sobre a (S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-*terc*-butoxiicarbonil-2-pirrolina (**9**) iniciada por NIS com um rendimento bruto de 75 %.
7. O (2R,4S,6S)-4-*terc*-butildifenilsililoximetil-3-etoxycarbonil-11-metil -7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (**102**) foi obtido por cicilização da (2R,3S,5S)-5-*terc*-butildifenilsililoximetil-1-etoxycarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (**97**) em presença de DBU. com rendimento de 60 %.

8. O (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2R,4S,6S)-(101)] e seu diastereoisômero (2S,4S,6R)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2S,4S,6R)-(101)] foram obtidos por ciclização da (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (10) em presença de DBU, na proporção de 3:1, com um rendimento de 66 %.
9. A (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-3-hidroxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104) foi obtida por hidrólise alcalina do (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-11-metil-3-etoxicarbonil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102) com rendimento de 85 %.
10. A (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) foi obtida por hidrólise alcalina do (2R,4S,6S)-4-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-tri-aza-tri-ciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno [(2R,4S,6S)-101] com rendimento de 75 %.
11. A (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina (9) e a (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24) foram obtidas a partir do ácido L-piroglutâmico (65) em seis etapas com rendimentos de 17 e 7 % respectivamente. A etapa-chave desta rota sintética consistiu na desidratação das respectivas 2-hidroxipirrolidinas 94 e 93 por ação de anidrido trifluoracético em presença de lutidina.
12. A (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-di-idróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104) e a (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-di-idróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) foram obtidas a partir dos enecarbamatos (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (24) e (S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina (9) em três etapas, com rendimentos

globais de 51 e 38 % respectivamente. A etapa de construção da estrutura do azanucleosídeo consistiu na adição eletrofílica de iodo, gerado *in situ* por NIS, na presença de O,O'-bis(trimetilsilil)timina (**100**).

Referências:

1. Kraus, G.A. & Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791.
2. Dieter, R.K. & Sharma, R.R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180.
3. Cossy, J., Cases, M. & Pardo, D.G. *Synth. Commun.* **1997**, *27(16)*, 2769.
4. Oliveira, D.F., Miranda, P.C.M.L. & Correia, C.R.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.
5. Faria, A.R., Matos, C.R.R. & Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34(1)*, 27.
6. Carpes, M.J.S., Miranda, P.C.M.L. & Correia, C.R.D.C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38(11)*, 1869.
7. Pohlit, A.M. & Correia, C.R.D. *Heterocycles* **1997**, *45(12)*, 2321.
8. Sugisaki, C.H., Carrol, P.J. & Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413.
9. Oliveira, D.F., Severino, E. & Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083.
10. Oliveira, D.F. *Tese de Doutorado*, UNICAMP, Campinas, **1998**.
11. Miranda, P.C.M.L. *Tese de Doutorado*, UNICAMP, Campinas, **1999**.
12. Souza, W.F., Kambe, N. e Sonoda, N. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 179.
13. Faria, A.R. *Tese de Doutorado*, UNICAMP, Campinas, **1996**.
14. Eliel, E.L. e Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, Nova Iorque, **1994**.
15. Pawar, D.M., Khalil, A.A., Hooks, D.R., Collins, K., Elliott, T., Stafford, J., Smith, L. e Noe, E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2108.
16. Riveros, J.M. e Wilson Jr, E.B. *J. Chem. Phys.* **1967**, *46(12)*, 4605.
17. Wiberg, K.B. e Breneman, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 831.
18. Drakenberg, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1743.
19. Drakenberg, T., Dahlqvist, K. e Forsén, S. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76(15)*, 2178.

20. Vassilev, N.G. e Dimitrov, V.S. *J.Mol.Struct.* **1999**, 484, 39.
21. Lauvergnat, D. e Hiberty, P.C. *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, 119, 9478.
22. Fischer, G. *Chem.Soc.Rev.* **2000**, 119.
23. Wiberg, K.B. e Rablen, P.R. *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, 115, 9234.
24. Wiberg, K.B. e Rablen, P.R. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 2201.
25. Wiberg, K.B., Rablen, P.R., Rush, D.J. e Keith, T.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 4261.
26. Rauk, A. *Orbital interaction theory of organic chemistry*, Wiley, Nova Iorque **1994**.
27. Woodbrey, J.C. e Rogers, M.T. *J.Am.Chem.Soc.* **1962**, 84, 13.
28. Cox, C. e Lectka, T. *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 2426.
29. Rablen, P., Miller, D., Bullock, V., Hutchinson, P e Gormann, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, 121, 218.
30. Duffy, E.M., Severance, D.L. e Jorgensen, W.L. *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 7535.
31. Gutowsky, H.S. e Holm, C.H. *J.Chem.Phys.* **1956**, 25(6), 1228.
32. Phillips, W.D. *J.Chem.Phys.* **1955**, 23, 1363.
33. Hatton, J.V. e Richards, R.E. *Mol.Phys.* **1962**, 5, 139.
34. Stewart, W.E. e Siddall, T.H. *Chem.Rev.* **1970**, 70(5), 520.
35. Jeener, J., Meier, B.H., Bachmann, P. e Ernst, R.R. *J.Chem.Phys.* **1979**, 71(11), 4546.
36. Binsch, G. e Kessler, H. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1980**, 19(6), 411.
37. Lambert, J.B., Nienhuis, R.J. e Keepers, J. W. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl* **1981**, 20(6/7), 487.
38. Shanan-Atidi, H. e Bar-Eli, K.H. *J.Phys.Chem.* **1970**, 74(4), 961.
39. Bonaccorso, H.G., Caro, M.S.B., Zanatta, N. e Martins, M.A.P. *Quím.Nova* **1992**, 15(3), 208.

40. Breitmaier, E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry, a practical guide*, Wiley, Chichester, **1993**.
41. Abraham, R.J., Fischer, J. e Loftus, P. *Introductionn to NMR Spectroscopy*, Wiley, Chichester, **1988**.
42. *Mest Re-C 2.0.2*, **1999**, Universidade de Santiago de Compustela, Santiago de Compustela.
43. *Pc Spartan Plus 1.5*, **1998**, Wavefunction, Irvine.
44. *Pc Spartan Plus, Tutorial and users guide*, **1997**, Wavefunction, Irvine.
45. Atkins, P.W. *The elements of physical chemistry*, Oxford, Oxford, **1994**.
46. *Handbook of Chemistry and Physics*, editado por Lide, D.R., 74 ed, CRC Press, Boca Raton, **1993**.
47. March, J. *Advanced Organic Chemistry, reactions, mecanisms and structures*, 4 ed., Wiley, Nova Iorque, **1992**.
48. Wang, Q.P., Bennet, A.J., Brown, R.S. e Santarsiero, B.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5757.
49. Bennet, A.J., Somayaji, V., Brown, R.S. e Santarsiero, B.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7563.
50. Eberhardt, E.S., Loh, S.N., Hinck, A.P. e Raines, R.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5437.
51. Ozawa, T., Isoda, Y., Watanabe, H., Yuzuri, T., Suezawa, H., Shakakibara, K. e Hirota, M. *Mag. Res. in Chemistry* **1997**, *35*, 323.
52. Gilchrist, T.L. *Química Heterocíclica*, 2 ed., Addison-Wesley, Wilmington, **1995**.
53. Cordell, G.A. *Introduction to Alkaloids, a biogenetic Approach*, Wiley, Nova Iorque, **1981**.
54. Dostál, J. *J. Chem. Ed.* **2000**, *77(8)*, 993.
55. Lipshutz, B.H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
56. Nomura, Y., Ogawa, K., Takeuchi, Y e Tomoda, S. *Chem. Lett.* **1977**, 693.
57. Shono, T., Matsumura, Y., Tsubata, K., Sugihara, Y., Yamane, S., Kanazawa, T. & Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697.

58. Wagner, R.W. *Nature* **1994**, 372, 333.
59. Knapp, S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1859.
60. Bartlett, J.G. & Moore, R.D. *Scientific Am.* **1998**, julho, 64.
61. Huryn, D.M. & Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92(8), 1745.
62. Dueholm, K.L. & Pedersen, E.B. *Synthesis* **1992**, 1.
63. Gurjar, M.K. e Lalitha, S.V.S. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, 70(2), 303.
64. Izawa, K. e Shiragami, H. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, 70(2), 313.
65. Volker, E.J. *J. Chem. Ed.* **1993**, 70(1), 3.
66. Ciuffo, G.M., Santillan, M.B., Estrada, M.R., Yamim, L.J. e Jaúregui, E.A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, 428, 155.
67. Nelson, L.D. e Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3 ed., Worth, Nova Iorque, **2000**.
68. McDonald, F.E. e Gleason, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6648.
69. Vorbrüggen, H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 509.
70. Okabe, M., Sun, R., Tam, S.Y., Todaro, L.J. e Coffen, D.L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4780.
71. Kim, C.U. e Misco, P.F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(39), 5733.
72. Robles, R., Rodríguez, C., Izquierdo, I., Plaza, M.T. e Mota, A. *Tetrahedron: Asym.* **1997**, 8(17), 2959.
73. Díaz, Y., El-Laghdach, A., Matheu, M.I. e Castellón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(5), 1501.
74. Yokoyama, M. e Momotake, A. *Synthesis* **1999**, 1541.
75. Varaprasad, C.V., Averett, D. e Ramasamy, K.S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13345.
76. Westwood, N.B. e Walker, R.T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13391.
77. Pickering, L., Malhi, B.S., Coe, P.L. e Walker, R.T. *Tetrahedron* **1995**, 51(9), 2719.

78. Rassu, G., Pinna, L., Spanu, P., Ulgheri, F. e Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(23), 4019.
79. Huang, B., Chen, B. e Hui, Y. *Synthesis* **1993**, 769.
80. Altmann, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(48), 7721.
81. Huwe, C.M. e Blechert, S. *Synthesis* **1997**, 61.
82. Deng, L., Scharer, O.D. e Verdine, G.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7865.
83. Huang, S., Nelson, J.S. e Weller, D.D. *Synthetic Commun.* **1989**, 19(20), 3485.
84. Saijo, S., Wada, M., Himmizu, J. e Ishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28(5), 1449.
85. Doyle, M.P., Winchester, W.R., Protopopova, M.N., Kazala, A.P. e Westrum, L.J. *Org. Synth.* **1995**, 73, 13.
86. Ackermann, J., Matthes, M. e Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 122.
87. Paquette, L.A., Earle, M.J. e Smith, G.F. *Org. Synth.* **1995**, 73, 36.
88. Paquette, L.A., Heidelbaugh, T.M. *Org. Synth.* **1995**, 73, 44.
89. Danheiser, R., Nowick, J.S., Lee, J.H., Miller, R.F. e Huboux, A.H. *Org. Synth.* **1995**, 73, 61.
90. Silverstein, R.M., Bassler, G.C. e Morrill, T.C. *Spectrometric Identifications of Organic Compounds*, 5 ed., Wiley, Singapura, **1991**.
91. Gudmundsson, K.S., Drach, J.C. e Townsend, L.B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 984.
92. Armarego, W.L.F. e Perrin, D.D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4 ed., Butterworth-Heinemann, Bath, **1997**.
93. Casey, M., Leonard, J., Lygo, B. e Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*, Blackie, Glasgow, **1990**.
94. *Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment 2000-2001*, Sigma-Aldrich Co., **2000**.

Anexo A - Tabelas dos Resultados Computacionais

Tabela 34 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5),
1-pivaloil-2-pirrolina (13).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-25,200	3,3040	108,61	129,00	122,40	360,01	1,2493	1,3857	1,4194	1,3568
10	-24,834	3,3068	108,35	128,58	121,88	358,81	1,2482	1,3878	1,4209	1,3565
20	-24,780	3,3302	108,33	127,87	121,51	357,71	1,2477	1,3899	1,4211	1,3564
30	-23,936	3,3590	108,01	126,97	120,67	355,65	1,2470	1,3940	1,4226	1,3562
40	-22,677	3,3862	107,77	126,24	120,02	354,03	1,2458	1,3987	1,4231	1,3562
50	-21,097	3,4041	107,60	125,48	119,49	352,57	1,2443	1,4038	1,4231	1,3563
60	-19,408	3,4099	107,56	124,64	119,07	351,27	1,2423	1,4098	1,4224	1,3567
70	-17,884	3,4064	107,52	123,63	118,65	349,80	1,2401	1,4165	1,4220	1,3569
80	-16,631	3,3960	107,49	122,41	118,31	348,21	1,2381	1,4229	1,4216	1,3572
90	-16,226	3,2776	107,89	120,07	119,21	347,17	1,2364	1,4259	1,4179	1,3583
100	-15,918	3,2868	107,77	120,50	119,03	347,30	1,2353	1,4305	1,4185	1,3584
110	-15,854	3,2820	107,71	119,09	119,44	346,24	1,2346	1,4327	1,4185	1,3586
120	-15,946	3,2295	107,84	118,39	120,59	346,82	1,2348	1,4310	1,4167	1,3590
130										
140										
150										
160										
170										
180	-25,447	2,9065	108,62	120,46	130,92	360,00	1,2483	1,3842	1,4096	1,3594
190	-25,447	2,8901	108,48	120,18	130,27	358,93	1,2480	1,3861	1,4105	1,3592
200	-25,392	2,8391	108,18	119,62	128,71	356,51	1,2476	1,3902	1,4129	1,3586
210	-25,216	2,7413	107,79	118,99	126,75	353,53	1,2468	1,3958	1,4158	1,3582
220	-24,864	2,6017	107,43	118,51	124,51	350,45	1,2457	1,4025	1,4191	1,3574
230	-24,319	2,4238	107,08	118,03	122,23	347,34	1,2442	1,4100	1,4221	1,3570
240	-23,588	2,2252	106,81	117,60	120,08	344,49	1,2427	1,4177	1,4251	1,3564
250	-22,689	2,0207	106,55	117,06	118,16	341,77	1,2413	1,4253	1,4278	1,3559
260	-21,659	1,8251	106,34	116,45	116,65	339,44	1,2402	1,4324	1,4300	1,3554
270	-20,582	1,6570	106,18	115,81	115,71	337,70	1,2393	1,4384	1,4316	1,3551
280	-20,173	1,6821	106,12	115,27	115,56	336,95	1,2374	1,4441	1,4320	1,3551
290	-19,493	1,6510	106,16	115,01	115,47	336,64	1,2367	1,4465	1,4322	1,3551
300	-19,140	1,7296	106,46	115,30	116,38	338,14	1,2365	1,4448	1,4302	1,3555
310	-19,312	1,9082	106,91	116,30	117,55	340,76	1,2368	1,4397	1,4271	1,3562
320	-19,981	2,1649	107,44	118,44	118,64	344,52	1,2380	1,4305	1,4243	1,3565
330	-20,961	2,4428	108,08	122,80	119,99	350,87	1,2411	1,4144	1,4209	1,3569
340										
350										
360	-25,199	3,3042	108,61	129,01	122,38	360,00	1,2483	1,3858	1,4194	1,3568
sp (-5)	-25,144	3,3053	108,62	128,89	122,36	359,87	1,2482	1,3860	1,4194	1,3568
ap (180)	-25,455	2,9048	108,62	120,44	130,93	359,99	1,2482	1,3842	1,4094	1,3594

Tabela 35 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5),
1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-60,627	2,1642	109,90	125,32	124,76	359,98	1,2424	1,3748	1,4141	1,3577
10	-60,779	2,1531	109,51	124,32	123,32	357,15	1,2422	1,3796	1,4172	1,3571
20	-60,959	2,1975	108,86	122,68	121,33	352,87	1,2417	1,3870	1,4220	1,3563
30	-60,907	2,2801	108,27	121,43	119,71	349,41	1,2411	1,3934	1,4257	1,3557
40	-60,528	2,3763	107,76	120,53	118,39	346,68	1,2405	1,3992	1,4287	1,3552
50	-59,827	2,4716	107,34	119,90	117,33	344,57	1,2397	1,4047	1,4310	1,3548
60	-58,883	2,5527	107,02	119,37	116,50	342,89	1,2386	1,4102	1,4326	1,3546
70	-57,828	2,6211	106,78	118,74	115,83	341,35	1,2373	1,4159	1,4338	1,3545
80	-56,800	2,6791	106,60	117,94	115,34	339,88	1,2358	1,4216	1,4346	1,3545
90	-55,894	2,7271	106,47	116,97	115,07	338,51	1,2344	1,4266	1,4352	1,3545
100	-55,156	2,7566	106,41	116,04	115,04	337,49	1,2333	1,4305	1,4354	1,3546
110	-54,620	2,7608	106,43	115,31	115,36	337,10	1,2326	1,4325	1,4349	1,3547
120	-54,354	2,7233	106,58	115,12	115,90	337,60	1,2324	1,4322	1,4338	1,3549
130	-54,504	2,6071	107,04	116,01	117,17	340,22	1,2330	1,4269	1,4307	1,3554
140	-55,302	2,3339	108,20	119,13	120,05	347,38	1,2347	1,4116	1,4235	1,3566
150										
160										
170										
180	-60,643	1,7973	109,77	122,95	126,61	359,33	1,2423	1,3760	1,4133	1,3578
190	-60,962	1,9095	108,92	120,62	123,65	353,19	1,2416	1,3864	1,4196	1,3568
200	-61,075	1,8610	108,38	119,15	122,11	349,64	1,2414	1,3925	1,4231	1,3561
210	-60,849	1,7746	107,89	118,02	120,55	346,46	1,2413	1,3984	1,4261	1,3556
220	-60,275	1,6403	107,52	117,20	119,25	343,97	1,2410	1,4040	1,4283	1,3552
230	-59,397	1,4779	107,19	116,51	118,01	341,71	1,2405	1,4098	1,4303	1,3548
240	-58,292	1,2939	106,90	115,87	116,91	339,68	1,2399	1,4159	1,4320	1,3546
250	-57,064	1,0957	106,66	115,26	115,95	337,87	1,2393	1,4222	1,4334	1,3544
260	-55,825	0,8826	106,48	114,70	115,21	336,39	1,2388	1,4281	1,4344	1,3544
270	-54,686	0,6652	106,37	114,23	114,76	335,36	1,2382	1,4330	1,4349	1,3544
280	-53,742	0,4660	106,34	113,90	114,52	334,76	1,2377	1,4364	1,4354	1,3544
290	-53,072	0,3380	106,42	113,85	114,58	334,85	1,2374	1,4380	1,4349	1,3545
300	-52,756	0,4110	106,67	114,28	115,11	336,06	1,2371	1,4366	1,4335	1,3549
310	-52,879	0,6504	107,17	115,51	116,16	338,84	1,2370	1,4312	1,4304	1,3554
320										
330										
340										
350										
360	-60,623	2,1655	109,91	125,38	124,68	359,97	1,2426	1,3750	1,4144	1,3576
sp (23)	-60,976	2,2204	108,62	122,13	120,66	351,41	1,2415	1,3896	1,4235	1,3561
ap (198)	-60,963	2,02	108,38	119,15	122,01	349,54	1,2416	1,3923	1,4233	1,3561

Tabela 36 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5)
1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (25)

diedro (graus)	ΔH (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	τ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-65,233	2,1689	109,88	125,50	124,61	359,99	1,2422	1,3784	1,4137	1,3578
10	-65,369	2,1685	109,51	124,47	123,35	357,33	1,2420	1,3829	1,4164	1,3574
20	-65,544	2,2093	108,84	122,79	121,33	352,96	1,2414	1,3903	1,422	1,3565
30	-65,481	2,2922	108,23	121,55	119,64	349,42	1,2408	1,3970	1,4253	1,3558
40	-65,090	2,4009	107,72	120,70	118,31	346,73	1,2402	1,4027	1,4283	1,3553
50	-64,384	2,5160	107,32	120,08	117,29	344,69	1,2394	1,4080	1,4302	1,3550
60	-63,439	2,6113	107,01	119,61	116,43	343,05	1,2382	1,4136	1,4320	1,3547
70	-62,404	2,7073	106,79	118,95	115,78	341,52	1,2369	1,4193	1,4329	1,3547
80	-61,404	2,7849	106,63	118,14	115,36	340,13	1,2354	1,4247	1,4335	1,3548
90	-60,531	2,8442	106,51	117,22	115,10	338,83	1,2340	1,4297	1,4342	1,3547
100	-59,829	2,8805	106,45	116,26	115,17	337,88	1,2329	1,4334	1,4342	1,3548
110	-59,321	2,8829	106,46	115,55	115,45	337,46	1,2322	1,4354	1,4338	1,3550
120	-59,079	2,8449	106,59	115,20	116,07	337,86	1,2320	1,4352	1,4327	1,3555
130	-59,221	2,7169	107,02	115,98	117,26	340,26	1,2325	1,4304	1,4300	1,3555
140	-59,969	2,4336	108,03	118,65	119,81	346,49	1,2339	1,4168	1,4236	1,3567
150										
160										
170										
180	-65,256	1,7223	109,84	123,04	127,13	360,01	1,2421	1,3781	1,4117	1,3581
190	-65,591	1,8178	108,81	120,31	123,06	352,18	1,2412	1,3906	1,4191	1,3570
200	-65,722	1,7631	108,30	119,02	122,05	349,37	1,2411	1,3964	1,4227	1,3562
210	-65,512	1,6494	107,88	118,01	120,65	346,54	1,2409	1,4019	1,4254	1,3557
220	-64,948	1,5028	107,50	117,22	119,34	344,06	1,2406	1,4074	1,4276	1,3553
230	-64,078	1,3342	107,17	116,54	118,06	341,77	1,2401	1,4134	1,4296	1,3550
240	-62,976	1,1612	106,88	115,90	116,97	339,75	1,2395	1,4195	1,4314	1,3547
250	-61,745	0,9424	106,65	115,32	115,99	337,96	1,2390	1,4257	1,4327	1,3545
260	-60,505	0,7677	106,46	114,76	115,22	336,44	1,2383	1,4313	1,4339	1,3544
270	-59,363	0,5836	106,36	114,26	114,75	335,37	1,2378	1,4364	1,4344	1,3545
280	-58,414	0,4464	106,36	113,94	114,59	334,89	1,2374	1,4398	1,4343	1,3548
290	-57,737	0,4298	106,43	113,86	114,68	334,97	1,2370	1,4413	1,4340	1,3548
300	-57,407	0,5691	106,65	114,22	115,06	335,93	1,2367	1,4405	1,4329	1,3550
310	-57,519	0,8126	107,15	115,47	116,13	338,75	1,2367	1,4350	1,4295	1,3556
320										
330										
340										
350										
360	-65,232	2,1698	109,88	125,45	124,67	360,00	1,2423	1,3783	1,4137	1,3578
sp (23)	-65,559	2,2308	108,62	122,30	120,70	351,62	1,2412	1,3928	1,4226	1,3562
ap (199)	-65,727	1,7640	108,36	119,16	122,25	349,77	1,2411	1,3957	1,4223	1,3563

Tabela 37 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5),
1-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-73,708	2,1832	109,45	125,47	124,58	359,50	1,2422	1,3783	1,4125	1,3614
10	-73,857	2,1810	109,57	124,39	123,25	357,21	1,2419	1,3830	1,4153	1,3609
20	-74,056	2,2295	108,87	122,64	121,15	352,66	1,2414	1,3908	1,4202	1,3601
30	-74,013	2,3265	108,87	121,45	119,53	349,85	1,2408	1,3973	1,4240	1,3595
40	-73,641	2,4546	107,76	120,56	118,19	346,51	1,2402	1,4033	1,4269	1,3589
50	-72,943	2,5768	107,36	119,99	117,16	344,51	1,2393	1,4085	1,4290	1,3586
60	-72,012	2,6929	107,06	119,48	116,32	342,86	1,2382	1,4141	1,4306	1,3584
70	-70,982	2,7966	106,83	118,88	115,66	341,37	1,2369	1,4197	1,4315	1,3583
80	-69,990	2,8890	106,66	118,06	115,23	339,95	1,2354	1,4253	1,4323	1,3584
90	-69,123	2,9660	106,53	117,10	114,99	338,62	1,2341	1,4304	1,4329	1,3584
100	-68,420	3,0151	106,47	116,14	115,06	337,67	1,2330	1,4341	1,4329	1,3585
110	-67,907	3,0235	106,49	115,36	115,37	337,22	1,2322	1,4361	1,4325	1,3586
120	-67,653	2,9884	106,64	115,13	115,93	337,70	1,2321	1,4359	1,4314	1,3588
130	-67,779	2,8623	107,05	115,86	117,11	340,02	1,2325	1,4312	1,4289	1,3592
140	-68,497	2,5646	108,06	118,47	119,63	346,16	1,2341	1,4178	1,4227	1,3602
150										
160										
170										
180	-73,732	1,8962	109,72	122,55	126,28	358,55	1,2418	1,3809	1,4210	1,3615
190	-74,119	1,9668	108,93	120,41	123,69	353,03	1,2413	1,3903	1,4177	1,3605
200	-74,264	1,9173	108,37	118,94	122,04	349,35	1,2412	1,3966	1,4215	1,3599
210	-74,059	1,8176	107,89	117,86	120,45	346,20	1,2410	1,4025	1,4244	1,3593
220	-73,499	1,6656	107,51	117,04	119,15	343,70	1,2406	1,4084	1,4265	1,3591
230	-72,632	1,4912	107,18	116,43	117,89	341,50	1,2402	1,4141	1,4286	1,3586
240	-71,538	1,2946	106,92	115,80	116,82	339,54	1,2396	1,4203	1,4300	1,3584
250	-70,310	1,0811	106,66	115,19	115,80	337,65	1,2390	1,4265	1,4317	1,3581
260	-69,075	0,8666	106,49	114,61	115,08	336,18	1,2383	1,4321	1,4327	1,3580
270	-67,939	0,6448	106,39	114,12	114,60	335,11	1,2379	1,4373	1,4331	1,3582
280	-66,988	0,4313	106,36	113,78	114,37	334,51	1,2374	1,4407	1,4335	1,3582
290	-66,307	0,3087	106,45	113,72	114,46	334,63	1,2371	1,4424	1,4330	1,3584
300	-65,971	0,4138	106,66	114,08	114,88	335,62	1,2369	1,4414	1,4317	1,3586
310	-66,064	0,6823	107,14	115,26	115,90	338,30	1,2367	1,4361	1,4291	1,3591
320										
330										
340										
350										
360	-73,694	2,1816	105,95	125,46	124,58	355,99	1,2422	1,3783	1,4125	1,3614
sp (24)	-74,078	1,2624	108,61	122,08	120,41	351,10	1,2412	1,3938	1,4220	1,3598
ap (199)	-74,267	1,9349	108,37	118,96	122,00	349,33	1,2412	1,3966	1,4215	1,3599

Tabela 38 - Resultados computacionais: AM1 (PcSpartan Plus 1.5),
1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal/mol ^o)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-25,747	2,4100	109,93	125,40	124,67	360,00	1,2425	1,3738	1,4147	1,3573
10	-25,911	2,4113	109,50	124,22	123,20	356,92	1,2422	1,3790	1,4179	1,3569
20	-26,104	2,4561	108,81	122,50	121,07	352,38	1,2418	1,3869	1,4229	1,3561
30	-26,068	2,5489	108,19	121,20	119,38	348,77	1,2412	1,3936	1,4268	1,3554
40	-25,696	2,6423	107,72	120,42	118,21	346,35	1,2406	1,3988	1,4295	1,3550
50	-25,012	2,7425	107,32	119,78	117,16	344,26	1,2399	1,4041	1,4317	1,3546
60	-24,099	2,8194	106,99	119,26	116,30	342,55	1,2387	1,4096	1,4334	1,3544
70	-23,094	2,8630	106,77	118,68	115,67	341,12	1,2374	1,4150	1,4345	1,3543
80	-22,092	2,9037	106,58	117,87	115,24	339,69	1,2359	1,4206	1,4353	1,3543
90	-21,086	2,9357	106,46	116,94	115,04	338,44	1,2345	1,4254	1,4358	1,3544
100	-20,426	2,9567	106,39	115,98	115,04	337,41	1,2332	1,4293	1,4360	1,3544
110	-19,850	2,9573	106,39	115,22	115,34	336,95	1,2326	1,4314	1,4355	1,3545
120	-19,575	2,9287	106,58	115,13	115,92	337,63	1,2325	1,4309	1,4341	1,3548
130	-19,770	2,8079	107,09	116,16	117,14	340,39	1,2329	1,4256	1,4310	1,3554
140	-20,612	2,4748	108,48	119,86	120,69	349,03	1,2350	1,4073	1,4224	1,3568
150										
160										
170										
180	-25,295	1,9251	109,75	122,80	126,53	359,08	1,2416	1,3759	1,4142	1,3576
190	-25,751	1,9770	108,86	120,43	123,60	352,89	1,2403	1,3866	1,4202	1,3566
200	-26,402	1,9674	108,27	118,86	121,77	348,90	1,2403	1,3938	1,4238	1,3559
210	-26,176	1,8530	107,88	117,93	120,56	346,37	1,2402	1,3987	1,4261	1,3555
220	-25,605	1,7233	107,52	117,16	119,30	343,98	1,2399	1,4040	1,4284	1,3551
230	-24,741	1,5752	107,21	116,50	118,06	341,77	1,2395	1,4100	1,4302	1,3548
240	-23,662	1,4092	106,92	115,89	116,95	339,76	1,2388	1,4159	1,4319	1,3545
250	-22,469	1,2333	106,68	115,28	115,96	337,92	1,2383	1,4222	1,4333	1,3544
260	-21,276	1,0373	106,50	114,74	115,22	336,46	1,2377	1,4279	1,4345	1,3544
270	-20,183	0,8478	106,40	114,30	114,72	335,42	1,2372	1,4326	1,4351	1,3543
280	-19,274	0,6285	106,37	113,99	114,52	334,88	1,2368	1,4361	1,4355	1,3544
290	-18,626	0,4621	106,42	113,88	114,49	334,79	1,2362	1,4380	1,4353	1,3545
300	-18,324	0,4544	106,68	114,33	114,95	335,96	1,2360	1,4368	1,4338	1,3548
310	-18,444	0,6410	107,15	115,48	115,96	338,59	1,2360	1,4317	1,4310	1,3553
320										
330										
340										
350										
360	-25,979	2,1980	109,91	125,39	124,68	359,98	1,2415	1,3747	1,4146	1,3575
sp (24)	-26,132	2,5034	108,57	121,96	120,40	350,93	1,2415	1,3895	1,4244	1,3559
ap (198)	-26,439	1,9768	108,39	119,15	122,17	349,71	1,2406	1,3924	1,4230	1,3561
315	-18,700	0,7977	107,51	116,53	116,79	340,83	1,2362	1,4267	1,4290	1,3556

**Tabela 39 - Resultados computacionais AM1 (PcSpartan Plus 1.5),
1-acetil-2-pirrolina (29).**

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-15,386	3,4847	109,32	125,25	125,43	360,00	1,2459	1,3852	1,4138	1,3578
10	-15,317	3,4865	109,15	124,76	124,89	358,80	1,2456	1,3873	1,4149	1,3577
20	-15,039	3,5027	108,72	123,68	123,61	356,01	1,2453	1,3916	1,4175	1,3571
30	-14,437	3,5325	108,25	122,62	122,21	353,08	1,2447	1,3969	1,4203	1,3567
40	-13,449	3,5678	107,79	121,77	120,90	350,46	1,2440	1,4024	1,4226	1,3562
50	-12,108	3,5954	107,43	121,14	119,75	348,32	1,2430	1,4081	1,4241	1,3560
60	-10,533	3,6062	107,17	120,60	118,79	346,56	1,2417	1,4142	1,4250	1,3559
70	-8,907	3,6023	107,01	119,98	117,98	344,97	1,2401	1,4208	1,4255	1,3560
80	-7,410	3,5912	106,89	119,03	117,31	343,23	1,2382	1,4277	1,4258	1,3562
90	-6,106	3,5858	106,79	117,88	116,73	341,40	1,2366	1,4343	1,4262	1,3564
100	-5,205	3,5833	106,71	116,73	116,35	339,79	1,2352	1,4397	1,4267	1,3565
110	-4,597	3,5595	106,82	116,31	116,49	339,62	1,2341	1,4420	1,4261	1,3567
120	-4,593	3,4818	107,29	117,07	117,47	341,83	1,2337	1,4397	1,4229	1,3575
130										
140										
150										
160										
170										
180	-15,265	3,1294	109,23	123,48	127,25	360,00	1,2459	1,3842	1,4105	1,3586
190	-15,276	3,1219	109,00	122,81	126,37	358,18	1,2459	1,3866	1,4124	1,3583
200	-15,212	3,0662	108,55	121,68	124,62	354,85	1,2453	1,3925	1,4157	1,3577
210	-14,908	2,9622	108,03	120,43	122,73	351,19	1,2447	1,3990	1,4193	1,3570
220	-14,291	2,8079	107,57	119,49	121,01	348,07	1,2439	1,4058	1,4224	1,3564
230	-13,387	2,6167	107,15	118,65	119,43	345,23	1,2429	1,4133	1,4252	1,3560
240	-12,304	2,3984	106,82	117,91	118,26	342,99	1,2418	1,4205	1,4275	1,3557
250	-11,166	2,1709	106,55	117,21	117,12	340,88	1,2407	1,4279	1,4293	1,3554
260	-10,015	1,9635	106,34	116,49	116,10	338,93	1,2396	1,4349	1,4308	1,3552
270	-8,930	1,7893	106,19	115,85	115,48	337,52	1,2387	1,4410	1,4320	1,3551
280	-8,005	1,6676	106,13	115,28	115,30	336,71	1,2381	1,4452	1,4323	1,3551
290	-7,352	1,6283	106,19	114,95	115,56	336,70	1,2376	1,4472	1,4319	1,3552
300	-7,059	1,6971	106,41	115,12	116,22	337,75	1,2374	1,4462	1,4305	1,3555
310	-7,224	1,8971	106,92	116,21	117,52	340,65	1,2375	1,4406	1,4274	1,3560
320										
330										
340										
350										
360	-15,386	3,4846	109,33	125,23	125,44	360,00	1,2458	1,3853	1,4138	1,3578
sp (0)	-15,386	3,4847	109,32	125,25	125,43	360,00	1,2459	1,3852	1,4138	1,3578
ap (181)	-15,267	3,1314	109,23	123,50	127,25	359,98	1,2461	1,3841	1,4106	1,3587
125	-4,790	3,4148	107,62	117,76	118,36	343,74	1,2339	1,4362	1,4208	1,3578

**Tabela 40 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5),
1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23).**

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-75,299	2,0538	108,51	122,31	120,69	351,51	1,2199	1,4231	1,4444	1,3424
10	-75,753	2,1548	108,18	121,94	120,03	350,15	1,2203	1,4239	1,4460	1,3421
20	-75,888	2,2538	107,92	121,87	119,45	349,24	1,2204	1,4250	1,4464	1,3419
30	-75,698	2,3384	107,65	121,77	118,73	348,15	1,2201	1,4273	1,4485	1,3417
40	-75,211	2,4114	107,43	121,68	117,95	347,06	1,2193	1,4309	1,4493	1,3416
50	-74,500	2,4726	107,29	121,59	117,19	346,07	1,2183	1,4357	1,4498	1,3416
60	-73,676	2,5240	107,22	121,33	116,47	345,02	1,2168	1,4413	1,4499	1,3416
70	-72,875	2,5693	107,21	120,86	115,85	343,92	1,2151	1,4477	1,4499	1,3417
80	-72,199	2,6082	107,27	120,18	115,49	342,94	1,2133	1,4550	1,4497	1,3418
90	-71,686	2,6456	107,27	119,15	115,35	341,77	1,2118	1,4590	1,4495	1,3419
100	-71,330	2,6701	107,30	118,07	115,49	340,86	1,2108	1,4628	1,4494	1,3420
110	-71,126	2,6683	107,36	117,11	116,04	340,51	1,2101	1,4647	1,4489	1,3421
120	-71,096	2,6348	107,48	116,52	116,87	340,87	1,2100	1,4643	1,4483	1,3422
130	-71,298	2,5636	107,66	116,52	117,91	342,09	1,2106	1,4609	1,4473	1,3423
140	-71,802	2,4404	107,97	117,27	119,41	344,65	1,2120	1,4535	1,4459	1,3426
150	-72,616	2,2919	108,32	118,50	121,13	347,95	1,2142	1,4428	1,4441	1,3428
160	-73,623	2,1532	108,64	119,74	122,96	351,34	1,2170	1,4310	1,4423	1,3431
170	-74,589	2,0948	108,67	120,10	123,75	352,52	1,2190	1,4239	1,4425	1,3431
180	-75,335	2,0608	108,50	119,87	123,71	352,08	1,2202	1,4218	1,4430	1,3430
190	-75,829	2,0241	108,16	119,21	122,86	350,23	1,2205	1,4232	1,4460	1,3425
200	-76,055	1,9468	107,89	118,84	122,00	348,73	1,2207	1,4255	1,4474	1,3422
210	-76,016	1,8355	107,65	118,52	120,99	347,16	1,2204	1,4287	1,4487	1,3419
220	-75,743	1,6969	107,45	118,24	119,82	345,51	1,2197	1,4331	1,4498	1,3418
230	-75,284	1,5383	107,28	118,01	118,58	343,87	1,2189	1,4383	1,4505	1,3416
240	-74,693	1,3599	107,15	117,69	117,35	342,19	1,2180	1,4439	1,4513	1,3415
250	-74,030	1,1706	107,06	117,03	116,31	340,40	1,2170	1,4496	1,4518	1,3414
260	-73,354	0,9748	107,02	116,91	115,56	339,49	1,2162	1,4549	1,4519	1,3414
270	-72,724	0,7892	106,99	116,43	115,08	338,50	1,2155	1,4595	1,4521	1,3415
280	-72,200	0,6369	107,01	115,98	114,90	337,89	1,2150	1,4631	1,4520	1,3415
290	-71,842	0,5788	107,09	115,70	115,12	337,91	1,2146	1,4649	1,4515	1,3415
300	-71,709	0,6615	107,24	115,69	115,64	338,57	1,2144	1,4646	1,4505	1,3417
310	-71,837	0,8459	107,43	115,98	116,34	339,75	1,2145	1,4618	1,4495	1,3418
320	-72,232	1,0828	107,67	116,73	117,19	341,59	1,2150	1,4564	1,4485	1,3420
330	-72,869	1,3449	107,96	118,03	118,18	344,17	1,2158	1,4486	1,4469	1,3422
340	-73,690	1,6232	108,29	119,85	119,3	347,44	1,2172	1,4384	1,4454	1,3424
350	-74,570	1,8559	108,55	121,65	120,44	350,64	1,2189	1,4281	1,4440	1,3425
360	-75,299	2,0393	108,42	121,98	120,42	350,82	1,2198	1,4246	1,4448	1,3424
sp (19)	-75,269	2,4569	107,95	121,86	119,45	349,26	1,2207	1,4244	1,4474	1,3419
ap (203)	-76,096	1,827	107,8	118,75	121,76	348,34	1,221	1,426	1,447	1,3422

Tabela 41 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5),
1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-84,297	2,1459	108,46	122,45	120,71	351,62	1,2207	1,4261	1,4439	1,3426
10	-84,725	2,2383	108,17	122,33	120,17	350,67	1,2203	1,4261	1,4456	1,3422
20	-84,839	2,3317	107,90	122,21	119,60	349,71	1,2204	1,4274	1,4468	1,3421
30	-84,636	2,4189	107,61	122,07	118,85	348,53	1,2201	1,4302	1,4481	1,3418
40	-84,144	2,5025	107,39	121,98	118,03	347,40	1,2194	1,4338	1,4489	1,3417
50	-83,438	2,5786	107,26	121,90	117,21	346,37	1,2183	1,4387	1,4492	1,3417
60	-82,631	2,6434	107,22	121,68	116,51	345,41	1,2167	1,4444	1,4493	1,3417
70	-81,859	2,7044	107,22	121,21	115,88	344,31	1,2150	1,4507	1,4493	1,3418
80	-81,215	2,7592	107,25	120,46	115,51	343,22	1,2133	1,4567	1,4490	1,3419
90	-80,733	2,8012	107,29	119,47	115,49	342,25	1,2118	1,4617	1,4488	1,3421
100	-80,406	2,8240	107,35	118,40	115,76	341,51	1,2107	1,4655	1,4484	1,3422
110	-80,227	2,8201	107,39	117,42	116,33	341,14	1,2101	1,4667	1,4481	1,3422
120	-80,214	2,7814	107,50	116,77	117,16	341,43	1,2100	1,4664	1,4475	1,3423
130	-80,421	2,6877	107,69	116,78	117,16	341,63	1,2107	1,4627	1,4466	1,3424
140	-80,910	2,5241	108,03	117,59	119,86	345,48	1,2121	1,4553	1,4448	1,3428
150	-81,692	2,3640	108,30	118,50	121,39	348,19	1,2143	1,4454	1,4434	1,3429
160	-82,664	2,1662	108,63	119,79	123,19	351,61	1,2170	1,4334	1,4420	1,3433
170	-83,593	2,0705	108,65	120,14	124,14	348,93	1,2191	1,4264	1,4420	1,3432
180	-83,879	1,8660	109,47	122,27	127,71	359,45	1,2227	1,4079	1,4365	1,3440
190	-84,788	1,9810	108,16	119,28	123,31	350,75	1,2207	1,4255	1,4452	1,3427
200	-85,005	1,8970	107,87	118,88	122,37	349,12	1,2207	1,4281	1,4469	1,3423
210	-84,968	1,7809	107,61	118,56	121,29	347,46	1,2204	1,4316	1,4483	1,3421
220	-84,711	1,6522	107,42	118,31	120,16	345,89	1,2198	1,4357	1,4493	1,3419
230	-84,281	1,5039	107,26	118,07	118,89	344,22	1,2189	1,4410	1,4501	1,3418
240	-83,729	1,3473	107,14	117,79	117,67	342,60	1,2180	1,4465	1,4508	1,3416
250	-83,111	1,1845	107,06	117,43	116,60	341,09	1,2171	1,4520	1,4513	1,3415
260	-82,481	1,0263	107,02	116,98	115,73	339,73	1,2163	1,4573	1,4515	1,3415
270	-81,891	0,8807	107,00	116,51	115,29	338,80	1,2156	1,4620	1,4513	1,3415
280	-81,402	0,7983	107,02	116,04	115,11	338,17	1,2151	1,4653	1,4516	1,3416
290	-81,064	0,7999	107,11	115,74	115,31	338,16	1,2148	1,4671	1,4510	1,3416
300	-80,934	0,9062	107,23	115,70	115,82	c	1,2146	1,4665	1,4502	1,3417
310	-81,052	1,0792	107,41	116,01	116,45	339,87	1,2146	1,4642	1,4491	1,3419
320	-81,420	1,3062	107,64	116,74	117,29	341,67	1,2151	1,4588	1,4479	1,3421
330	-82,014	1,5419	107,90	117,96	118,17	344,03	1,2160	1,4515	1,4466	1,3423
340	-82,782	1,7787	108,21	119,76	119,30	347,27	1,2172	1,4417	1,4451	1,3424
350	-83,605	1,9847	108,40	121,31	120,16	349,87	1,2187	1,4328	1,4443	1,3425
360	-84,298	2,1338	108,35	122,04	120,37	350,76	1,2198	1,4278	1,4445	1,3425
sp (19)	-84,845	2,3248	107,92	122,15	119,59	349,66	1,2204	1,4274	1,4469	1,3420
ap (203)	-85,020	1,8608	107,78	118,73	122,04	348,55	1,2207	1,4291	1,4473	1,3423

Tabela 42 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus, versão 1.5),
1-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-93,852	2,3786	109,59	126,30	124,10	359,99	1,2250	1,4078	1,4358	1,3473
10	-94,686	2,2363	108,24	122,17	120,03	350,44	1,2204	1,4264	1,4447	1,3461
20	-94,808	2,3498	107,92	121,93	119,27	349,12	1,2204	1,4284	1,4462	1,3457
30	-94,613	2,4465	107,68	121,91	118,60	348,19	1,2201	1,4307	1,4471	1,3455
40	-94,126	2,5414	107,47	121,87	117,79	347,13	1,2194	1,4343	1,4479	1,3454
50	-93,423	2,6269	107,33	121,80	116,98	346,11	1,2184	1,4390	1,4482	1,3453
60	-92,618	2,7026	107,28	121,58	116,22	345,08	1,2168	1,4450	1,4483	1,3454
70	-91,851	2,7656	107,30	121,15	115,66	344,11	1,2151	1,4511	1,4481	1,3456
80	-91,210	2,8099	107,32	120,36	115,44	343,12	1,2134	1,4569	1,4478	1,3457
90	-90,728	2,8698	107,35	119,37	115,29	342,01	1,2111	1,4620	1,4477	1,3458
100	-90,399	2,9025	107,42	118,39	115,60	341,41	1,2107	1,4657	1,4474	1,3458
110	-90,217	2,8972	107,51	117,42	116,21	341,14	1,2101	1,4671	1,4468	1,3461
120	-90,198	2,8671	107,58	116,70	117,02	341,30	1,2101	1,4670	1,4464	1,3461
130	-90,398	2,7825	107,77	116,66	118,11	342,54	1,2107	1,4636	1,4455	1,3462
140	-90,880	2,6425	108,03	117,24	119,51	344,78	1,2122	1,4566	1,4442	1,3464
150	-91,660	2,4416	108,44	118,58	121,43	348,45	1,2145	1,4451	1,4420	1,3467
160	-92,630	2,2896	108,67	119,58	122,99	351,24	1,2172	1,4342	1,4411	1,3468
170	-93,564	2,2161	108,66	119,78	123,73	352,17	1,2190	1,4279	1,4415	1,3468
180	-94,290	2,1449	108,54	119,83	123,91	352,28	1,2204	1,4243	1,4423	1,3466
190	-94,781	2,1145	108,21	119,11	122,99	350,31	1,2207	1,4265	1,4445	1,3463
200	-95,002	2,0268	107,94	118,75	122,21	348,90	1,2208	1,4283	1,4460	1,3460
210	-94,968	1,9227	107,68	118,39	121,13	347,20	1,2206	1,4319	1,4472	1,3459
220	-94,711	1,7808	107,49	118,21	119,93	345,63	1,2199	1,4364	1,4483	1,3457
230	-94,279	1,6114	107,35	118,00	118,75	344,10	1,2190	1,4414	1,4489	1,3455
240	-93,727	1,4416	107,22	117,69	117,45	342,36	1,2181	1,4470	1,4498	1,3454
250	-93,107	1,1514	107,13	117,32	116,37	340,82	1,2172	1,4525	1,4503	1,3453
260	-92,478	1,0589	107,09	116,88	115,58	339,55	1,2163	1,4580	1,4504	1,3454
270	-91,889	0,8767	107,08	116,42	115,16	338,66	1,2157	1,4624	1,4504	1,3453
280	-91,397	0,7351	107,10	115,96	114,93	337,99	1,2152	1,4659	1,4506	1,3454
290	-91,053	0,6940	107,19	115,66	115,21	338,06	1,2146	1,4674	1,4499	1,3455
300	-90,917	0,7855	107,32	115,63	115,69	338,64	1,2146	1,4670	1,4491	1,3455
310	-91,027	0,9684	107,49	115,87	116,32	339,68	1,2147	1,4645	1,4482	1,3456
320	-91,388	1,2111	107,71	116,58	117,16	341,45	1,2151	1,4594	1,4470	1,3457
330	-91,974	1,4653	107,95	117,73	118,02	343,70	1,2159	1,4522	1,4458	1,3459
340	-92,734	1,7266	108,26	119,54	119,09	346,89	1,2172	1,4424	1,4444	1,3460
350	-93,554	1,9548	108,45	121,07	119,93	349,45	1,2187	1,4335	1,4436	1,3462
360	-94,251	2,1202	108,41	121,84	120,19	350,44	1,2198	1,4284	1,4437	1,3461
sp (19)	-94,813	2,3336	107,99	122,07	119,49	349,55	1,2204	1,4275	1,4458	1,3458
ap (203)	-95,019	1,9980	107,86	118,64	121,89	348,39	1,2208	1,4293	1,4463	1,3460

Tabela 43 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5),
1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (27).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-40,380	2,4092	108,53	122,20	120,60	351,33	1,2205	1,4229	1,4445	1,3424
10	-40,854	2,4924	108,23	121,96	119,99	350,18	1,2208	1,4233	1,4461	1,3421
20	-40,996	2,5875	107,99	121,97	119,53	349,49	1,2207	1,4239	1,4474	1,3419
30	-40,841	2,6861	107,69	121,75	118,72	348,16	1,2207	1,4267	1,4486	1,3417
40	-40,375	2,7677	107,45	121,66	117,91	347,02	1,2199	1,4304	1,4494	1,3416
50	-39,672	2,8329	107,29	121,52	117,11	345,92	1,2189	1,4351	1,4500	1,3415
60	-38,846	2,8891	107,21	121,29	116,37	344,87	1,2175	1,4409	1,4501	1,3416
70	-38,031	2,9367	107,20	120,85	115,76	343,81	1,2158	1,4470	1,4501	1,3417
80	-37,335	2,9786	107,22	120,15	115,31	342,68	1,2140	1,4532	1,4500	1,3418
90	-36,800	3,0026	107,28	119,20	115,29	341,77	1,2124	1,4582	1,4496	1,3419
100	-36,427	3,0158	107,30	118,16	115,45	340,91	1,2114	1,4620	1,4497	1,3420
110	-36,204	3,0054	107,35	117,18	116,03	340,56	1,2107	1,4639	1,4491	1,3420
120	-36,164	2,9587	107,47	116,62	116,83	340,92	1,2106	1,4635	1,4486	1,3421
130	-36,370	2,8685	107,69	117,96	117,96	343,61	1,2112	1,4600	1,4476	1,3423
140	-36,889	2,7353	107,99	117,37	119,41	344,77	1,2127	1,4527	1,4461	1,3425
150	-37,723	2,5609	108,42	118,79	121,41	348,62	1,2150	1,4408	1,4438	1,3428
160	-38,754	2,4225	108,76	119,98	123,18	351,92	1,2178	1,4290	1,4423	1,3431
170	-39,723	2,3701	108,71	120,19	123,86	352,76	1,2196	1,4228	1,4426	1,3430
180	-40,477	2,3430	108,47	119,72	123,53	351,72	1,2206	1,4217	1,4443	1,3427
190	-40,976	2,2927	108,19	119,21	122,87	350,27	1,2211	1,4226	1,4461	1,3424
200	-41,197	2,2081	107,92	118,78	122,01	348,71	1,2212	1,4248	1,4476	1,3422
210	-41,151	2,0894	107,67	118,44	120,97	347,08	1,2210	1,4282	1,4490	1,3419
220	-40,862	1,9523	107,46	118,17	119,75	345,38	1,2203	1,4327	1,4501	1,3417
230	-40,382	1,7830	107,28	117,86	118,56	343,70	1,2195	1,4377	1,4509	1,3416
240	-39,765	1,5973	107,15	117,53	117,42	342,10	1,2187	1,4432	1,4517	1,3415
250	-39,078	1,4104	107,06	117,21	116,33	340,60	1,2176	1,4489	1,4520	1,3414
260	-38,390	1,2196	107,01	116,77	115,57	339,35	1,2169	1,4542	1,4524	1,3414
270	-37,740	1,0547	106,99	116,30	115,10	338,39	1,2162	1,4589	1,4524	1,3414
280	-37,206	0,9410	107,02	115,89	114,96	337,87	1,2157	1,4623	1,4522	1,3415
290	-36,849	0,9164	107,11	115,65	115,14	337,90	1,2153	1,4641	1,4515	1,3416
300	-36,713	1,0005	107,24	115,61	115,62	338,47	1,2152	1,4640	1,4507	1,3417
310	-36,848	1,1761	107,45	115,95	116,30	339,70	1,2152	1,4611	1,4497	1,3418
320	-37,253	1,4114	107,70	116,72	117,19	341,61	1,2157	1,4558	1,4484	1,3420
330	-37,902	1,6779	108,01	118,07	118,10	344,18	1,2165	1,4477	1,4468	1,3422
340	-38,735	1,9509	108,30	119,71	119,27	347,28	1,2178	1,4382	1,4456	1,3424
350	-39,630	2,2185	108,59	121,60	120,39	350,58	1,2194	1,4276	1,4438	1,3425
360	-40,380	2,3895	108,53	122,22	120,57	351,32	1,2205	1,4230	1,4444	1,3425
sp (20)	-41,014	1,6064	107,98	121,93	119,46	349,37	1,2209	1,4240	1,4474	1,3419
ap (203)	-41,216	1,1672	107,85	118,68	121,69	348,22	1,2211	1,4258	1,4480	1,3421

Tabela 44 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5),
1-acetil-2-pirrolina (29).

diedro (graus)	ΔH (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-31,498	3,1710	108,73	122,77	124,00	355,50	1,2213	1,4250	1,4400	1,3433
10	-31,894	3,2118	108,30	121,91	122,96	353,17	1,2213	1,4276	1,4426	1,3428
20	-31,968	3,2700	107,95	121,38	122,03	351,36	1,2212	1,4300	1,4446	1,3424
30	-31,708	3,3220	107,62	120,97	121,03	349,62	1,2208	1,4334	1,4460	1,3422
40	-31,127	3,3643	107,35	120,75	119,94	348,04	1,2201	1,4378	1,4470	1,3421
50	-30,294	3,3992	107,19	120,60	118,92	346,71	1,2189	1,4430	1,4473	1,3422
60	-29,323	3,4078	107,08	120,35	117,80	345,23	1,2173	1,4498	1,4474	1,3422
70	-28,355	3,4197	107,03	119,86	116,67	343,56	1,2156	1,4573	1,4477	1,3422
80	-27,492	3,4198	107,04	119,10	115,92	342,06	1,2134	1,4643	1,4476	1,3423
90	-26,782	3,4258	107,03	118,07	115,39	340,49	1,2118	1,4709	1,4474	1,3425
100	-26,243	3,4255	107,04	117,04	115,24	339,32	1,2104	1,4755	1,4474	1,3425
110	-25,972	3,4077	107,21	116,77	115,54	339,52	1,2095	1,4780	1,4464	1,3453
120	-25,992	3,3722	107,35	116,47	116,06	339,88	1,2092	1,4777	1,4456	1,3429
130	-26,241	3,3254	107,48	116,33	116,92	340,73	1,2098	1,4748	1,4449	1,3430
140	-26,745	3,2295	107,83	117,39	118,52	343,74	1,2115	1,4668	1,4432	1,3432
150										
160										
170										
180	-31,721	2,9599	109,23	124,94	125,05	359,22	1,2234	1,4140	1,4354	1,3433
190	-32,166	2,9497	108,52	122,95	122,95	354,42	1,2225	1,4225	1,4400	1,3427
200	-32,413	2,8696	108,04	121,98	121,37	351,39	1,2219	1,4279	1,4432	1,3421
210	-32,365	2,7432	107,70	121,45	119,82	348,97	1,2209	1,4334	1,4453	1,3417
220	-31,994	2,5859	107,39	121,04	118,16	346,59	1,2196	1,4402	1,4475	1,3413
230	-31,319	2,4006	107,16	120,62	116,54	344,32	1,2182	1,4474	1,4492	1,3411
240	-30,490	2,1931	106,97	119,67	116,78	343,42	1,2173	1,4544	1,4497	1,3416
250	-29,807	1,9929	106,88	119,11	115,89	341,88	1,2161	1,4621	1,4502	1,3417
260	-29,108	1,8033	106,84	118,55	115,06	340,45	1,2148	1,4689	1,4507	1,3416
270	-28,411	1,6494	106,81	117,86	114,59	339,26	1,2138	1,4747	1,4511	1,3415
280	-27,808	1,5476	106,84	117,12	114,71	338,67	1,2132	1,4792	1,4509	1,3416
290	-27,407	1,5224	106,92	116,43	115,32	338,67	1,2128	1,4814	1,4504	1,3416
300	-27,270	1,5882	107,08	116,06	116,18	339,32	1,2127	1,4810	1,4493	1,3418
310	-27,433	1,7486	107,33	116,19	117,38	340,90	1,2129	1,4769	1,4481	1,3420
320	-27,912	1,9756	107,66	116,74	118,74	343,14	1,2135	1,4702	1,4460	1,3424
330	-28,687	2,2584	108,00	117,85	120,12	345,97	1,2149	1,4600	1,4442	1,3426
340	-29,679	2,6252	108,44	120,15	121,80	350,39	1,2172	1,4454	1,4419	1,3430
350										
360	-31,497	3,2434	108,96	123,65	124,81	357,4200	1,2219	1,4207	1,4385	1,3435
sp (17)	-31,983	3,2531	108,05	121,5	122,30	351,8200	1,2213	1,4293	1,4441	1,3426
ap (204)	-32,434	2,8315	107,93	121,8	120,90	350,6400	1,2217	1,4295	1,4439	1,3420

Tabela 45 - Resultados computacionais: PM3 (PcSpartan Plus 1.5),
1-(3,5-dinitrobenzoi)-2-pirrolina (30).

diedro (graus)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0	-8,116	4,6393	108,78	122,96	123,43	355,17	1,2194	1,4176	1,4445	1,3422
10	-8,561	4,6597	108,24	121,58	122,09	351,91	1,2188	1,4226	1,4475	1,3417
20	-8,653	4,6489	107,91	121,11	121,22	350,24	1,2188	1,4248	1,4490	1,3416
30	-8,400	4,6045	107,64	120,79	120,37	348,80	1,2185	1,4277	1,4502	1,3414
40	-7,829	4,5155	107,40	120,52	119,43	347,35	1,2177	1,4317	1,4510	1,3413
50	-7,003	4,3917	107,23	120,19	118,51	345,93	1,2164	1,4369	1,4513	1,3413
60	-6,026	4,2074	107,12	119,82	117,55	344,49	1,2148	1,4432	1,3513	1,3414
70	-5,022	3,9947	107,05	119,22	116,61	342,88	1,2128	1,4508	1,4514	1,3415
80	-4,104	3,7697	107,05	118,48	115,96	341,49	1,2109	1,4581	1,4511	1,3417
90	-3,352	3,5439	107,10	117,59	115,56	340,25	1,2091	1,4645	1,4505	1,3420
100	-2,810	3,4131	107,15	116,74	115,48	339,37	1,2078	1,4694	1,4500	1,3423
110	-2,450	3,3429	107,19	116,01	115,79	338,99	1,2071	1,4729	1,4499	1,3424
120	-2,325	3,3385	107,35	115,91	116,33	339,59	1,2064	1,4732	1,4485	1,3424
130	-2,539	3,4926	107,65	116,66	117,44	341,75	1,2071	1,4687	1,4469	1,3425
140	-3,180	3,7282	108,02	117,92	118,87	344,81	1,2090	1,4592	1,4452	1,3427
150										
160										
170										
180	-8,472	5,0798	109,19	123,98	125,76	358,93	1,2217	1,4065	1,4393	1,3431
190	-8,929	5,0661	108,54	122,24	123,52	354,30	1,2206	1,4153	1,4433	1,3424
200	-9,166	5,0638	108,10	121,37	121,95	351,42	1,2199	1,4206	1,4462	1,3420
210	-9,088	5,0296	107,71	120,70	120,47	348,88	1,2191	1,4265	1,4484	1,3416
220	-8,726	4,9808	107,43	120,22	119,03	346,68	1,2181	1,4331	1,4503	1,3414
230	-8,145	4,9169	107,19	119,84	117,70	344,73	1,2167	1,4403	1,4517	1,3411
240	-7,426	4,8582	107,03	119,41	116,44	342,88	1,2155	1,4483	1,3528	1,3410
250	-6,648	4,8083	106,93	118,89	115,42	341,24	1,2142	1,4564	1,4537	1,3410
260	-5,886	4,7704	106,84	118,24	114,63	339,71	1,2132	1,4635	1,4545	1,3409
270	-5,194	4,7180	106,81	117,56	114,29	338,66	1,2125	1,4699	1,4547	1,3409
280	-4,634	4,6751	106,87	116,87	114,55	338,29	1,2120	1,4743	1,4543	1,3409
290	-4,256	4,6144	106,99	116,31	115,17	338,47	1,2116	1,4765	1,4533	1,3411
300	-4,131	4,5489	107,11	115,94	115,97	339,02	1,2115	1,4762	1,4524	1,3412
310	-4,186	4,5106	107,13	115,83	116,43	339,39	1,2121	1,4742	1,4523	1,3212
320	-4,868	4,3417	107,89	117,28	119,79	344,96	1,2129	1,4613	1,4470	1,3422
330	-5,477	4,4070	107,54	117,65	119,23	344,42	1,2147	1,4573	1,4494	1,3417
340	-5,968	4,4161	107,70	119,40	119,80	346,90	1,2175	1,4472	1,4494	1,3416
350										
360										
sp (18)	-8,664	4,6540	108,02	121,33	121,51	350,86	1,2189	1,4236	1,4486	1,3416
ap (203)	-9,177	5,0561	107,99	121,16	121,56	350,71	1,2198	1,4221	1,4468	1,3419

**Tabela 46 - Resultados computacionais: HF/3-21G(*) (Pc Spartan Plus 1.5),
1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23).**

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-473,023302	2,4694	110,50	125,86	123,63	359,99	1,2162	1,3432	1,4100	1,3156
100	-472,990704	2,7792	106,85	117,42	119,33	343,46	1,2011	1,4026	1,4292	1,3151
110 (TS ₁)	-472,989625	2,7667	106,96	117,05	119,19	343,20	1,2003	1,4039	1,4272	1,3153
120										
180 (ap)	-473,022492	2,0777	110,52	122,20	127,28	360,00	1,2132	1,3431	1,4096	1,3159
290	-472,987079	0,7969	106,54	115,83	118,49	340,86	1,2060	1,4100	1,4306	1,3152
300										

**Tabela 47 - Resultados computacionais: HF/3-21G(*) (Pc Spartan Plus 1.5),
1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).**

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-550,671886	2,5694	110,50	125,91	123,59	360,00	1,2188	1,3459	1,4097	1,3157
100	-550,638935	2,9422	106,77	117,45	119,06	343,29	1,2028	1,4065	1,4295	1,3154
110 (TS ₁)	-550,637834	2,9366	106,83	116,92	118,85	342,60	1,2019	1,4084	1,4277	1,3155
120										
180 (ap)	-550,672130	1,9765	110,50	122,07	127,43	360,00	1,2173	1,3450	1,4094	1,3160
290	-550,635729	0,7851	106,38	115,49	118,06	339,93	1,2086	1,4151	1,4311	1,3153
300										

Tabela 48 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5),
1-pivaloil-2-pirrolina (13).

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-478,847618	3,6574	107,70	131,84	120,11	359,65	1,2038	1,3683	1,4101	1,3164
105 (TS ₁)	-478,819578	3,0242	107,86	122,62	123,09	353,57	1,1869	1,4267	1,3960	1,3199
110	-									
180 (ap)	-478,849328	3,2275	108,77	118,57	132,65	359,99	1,2042	1,3632	1,4036	1,3169
290	-478,832322	2,0175	104,63	114,66	115,55	334,84	1,1879	1,4373	1,4185	1,3168
300 (TS ₂)	-478,832117	2,0668	104,82	114,87	115,60	335,29	1,1880	1,4369	1,4168	1,3168
310	-478,832710	2,1779	105,09	115,67	115,86	336,62	1,1889	1,4322	1,4152	1,3168

Tabela 49 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5),
1-etoxicarbonil-2-pirrolina (23).

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-475,665738	2,74	110,17	126,56	123,27	360,00	1,1976	1,3494	1,4014	1,3164
100	-475,637236	2,87	105,54	117,83	116,38	339,75	1,1848	1,4107	1,4162	1,3163
110 (TS ₁)	-475,636157	2,85	105,78	117,08	116,85	339,71	1,1841	1,4120	1,4145	1,3166
120	-475,636246	2,78	106,24	116,93	118,01	341,18	1,1839	1,4103	1,4111	1,3170
180 (ap)	-475,665638	2,22	110,15	121,79	128,05	359,99	1,1971	1,3483	1,4023	1,3166
290	-475,638423	1,03	104,93	114,39	114,87	334,19	1,1883	1,4158	1,4192	1,3159
300 (TS ₂)	-475,637944	1,18	105,57	115,07	116,14	336,78	1,1884	1,4139	1,4150	1,3165
307	-475,638096	1,31	107,11	117,80	118,82	343,73	1,1895	1,4040	1,4068	1,3175

Tabela 50 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5),
1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (25).

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-553,737806	2,58	110,12	126,66	123,23	360,01	1,1991	1,3518	1,4012	1,3165
100	-553,709807	2,99	105,52	118,02	116,12	339,66	1,1855	1,4142	1,4154	1,3166
110 (TS ₁)	-553,708717	2,97	105,70	117,19	116,63	339,52	1,1846	1,4160	1,4136	1,3168
120	-553,708773	2,90	106,07	116,78	117,76	340,61	1,1846	1,4142	1,4111	1,3171
180 (ap)	-553,737702	2,05	110,11	121,69	128,20	360,00	1,1986	1,3506	1,4020	1,3167
290	-553,709970	1,07	104,89	114,38	114,80	334,07	1,1892	1,4195	1,4183	1,3161
300 (TS ₂)	-553,709468	1,21	105,53	115,00	116,04	336,57	1,1894	1,4176	1,4142	1,3167
307	-553,710377	1,45	106,77	117,11	118,22	342,10	1,1899	1,4093	1,4075	1,3175

Tabela 51 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5),
1-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (26).

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-592,777743	2,61	110,06	126,65	123,29	360,00	1,1997	1,3497	1,4039	1,3176
100	-592,749647	3,07	105,32	117,88	115,81	339,01	1,1857	1,4137	1,4193	1,3176
110 (TS ₁)	-592,748545	3,07	105,53	116,99	116,25	338,77	1,1849	1,4157	1,4178	1,3178
120	-592,748569	3,02	105,81	116,43	117,31	339,55	1,1847	1,4140	1,4153	1,3182
180 (ap)	-592,777638	2,29	110,06	121,66	128,29	360,01	1,1994	1,3485	1,4048	1,3180
290	-592,749927	0,89	104,69	114,13	114,38	333,20	1,1895	1,4193	1,4222	1,3172
300 (TS ₂)	-592,749347	0,98	105,27	114,62	115,54	335,43	1,1896	1,4178	1,4184	1,3176
307	-592,750143	1,21	106,24	116,11	117,23	339,58	1,1901	1,4112	1,4133	1,3182

Tabela 52 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5),
1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (27).

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-666,1738763	2,94	110,18	126,50	123,31	359,99	1,1979	1,3486	1,4017	1,3163
100	-666,1464794	2,76	105,61	117,74	116,42	339,77	1,1850	1,4100	1,4160	1,3165
110 (TS ₁)	-666,1454633	2,77	105,88	116,93	116,83	339,64	1,1840	1,4114	1,4143	1,3166
120	-666,1455899	2,72	106,22	116,62	117,90	340,74	1,1841	1,4097	1,4121	1,3170
180 (ap)	-666,1739080	2,41	110,18	121,87	127,92	359,97	1,1973	1,3474	1,4030	1,3166
290	-666,1461702	0,92	104,95	114,37	114,90	334,22	1,1875	1,4144	1,4202	1,3158
300 (TS ₂)	-666,1457761	1,15	105,64	115,16	116,23	337,03	1,1881	1,4125	1,4153	1,3164
307	-666,1467833	1,51	107,17	117,95	118,93	344,05	1,1888	1,4028	1,4070	1,3175

Tabela 53 - Resultados computacionais: HF/6-31G* (Pc Spartan Plus 1.5),
1-acetil-2-pirrolina (29).

diedro (graus)	E (Hartree)	μ (debye)	α (graus)	β (graus)	γ (graus)	Σ (graus)	d(C-O) (Å)	d(C-N) (Å)	d(N-C) (Å)	d(C-C) (Å)
0 (sp)	-361,755012	4,023	109,54	127,57	122,87	359,98	1,2013	1,3595	1,4035	1,3163
100	-361,725123	3,637	105,47	118,26	116,50	340,23	1,1852	1,4275	1,4127	1,3181
110 (TS ₁)	-361,723934	3,595	105,71	117,57	117,08	340,36	1,1843	1,4302	1,4108	1,3185
120	-361,724199	3,411	107,15	118,95	120,20	346,30	1,1846	1,4253	1,4034	1,3190
180 (ap)	-361,755353	3,592	109,55	121,33	129,12	360,00	1,2014	1,3561	1,4014	1,3169
290	-361,729451	2,017	104,61	114,74	115,06	334,41	1,1866	1,4347	1,4188	1,3165
300 (TS ₂)	-361,729068	2,104	105,12	115,16	116,21	336,49	1,1869	1,4331	1,4154	1,3170
310	-361,730472	2,388	106,41	117,63	118,53	342,57	1,1882	1,4219	1,4086	1,3178

Anexo B - RMN Dinâmica: Experimentos de Temperatura de Coalescência

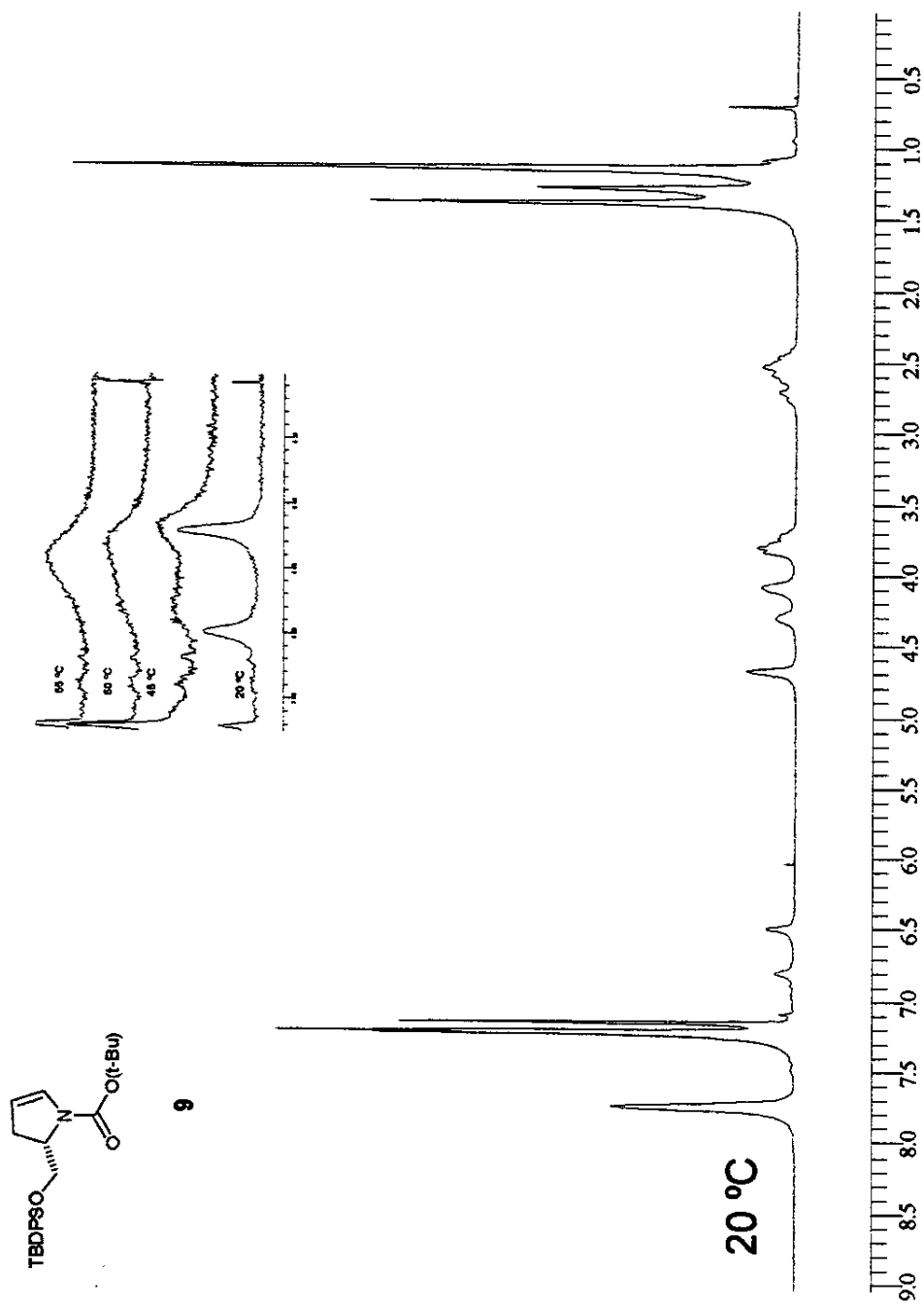


Figura 20 - Espectro de RMN-¹H da (S)-5-*tert*-butildifenilsiloximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina (**9**) em C₆D₆ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

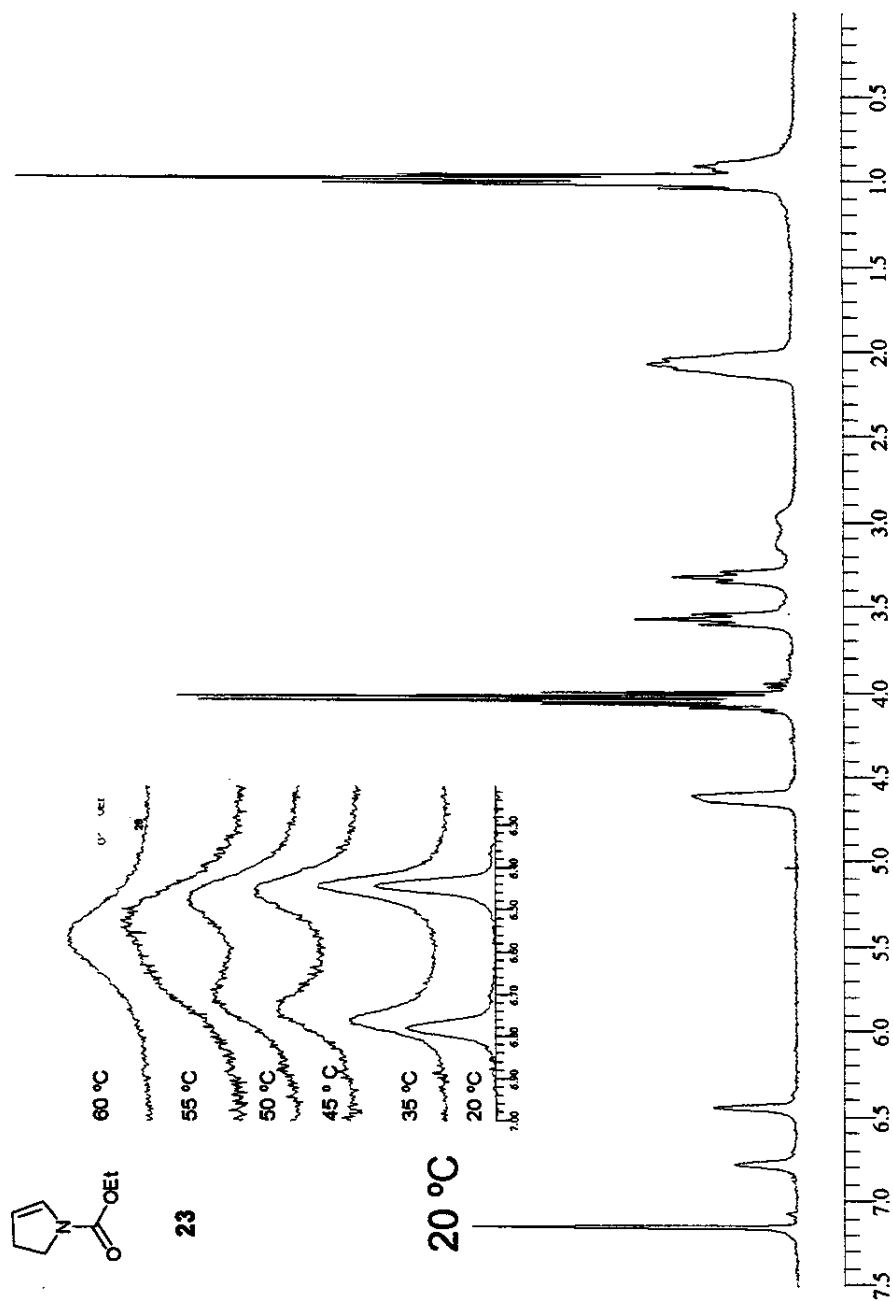


Figura 21 - Espectro de RMN-¹H da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**) em C₆D₆ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

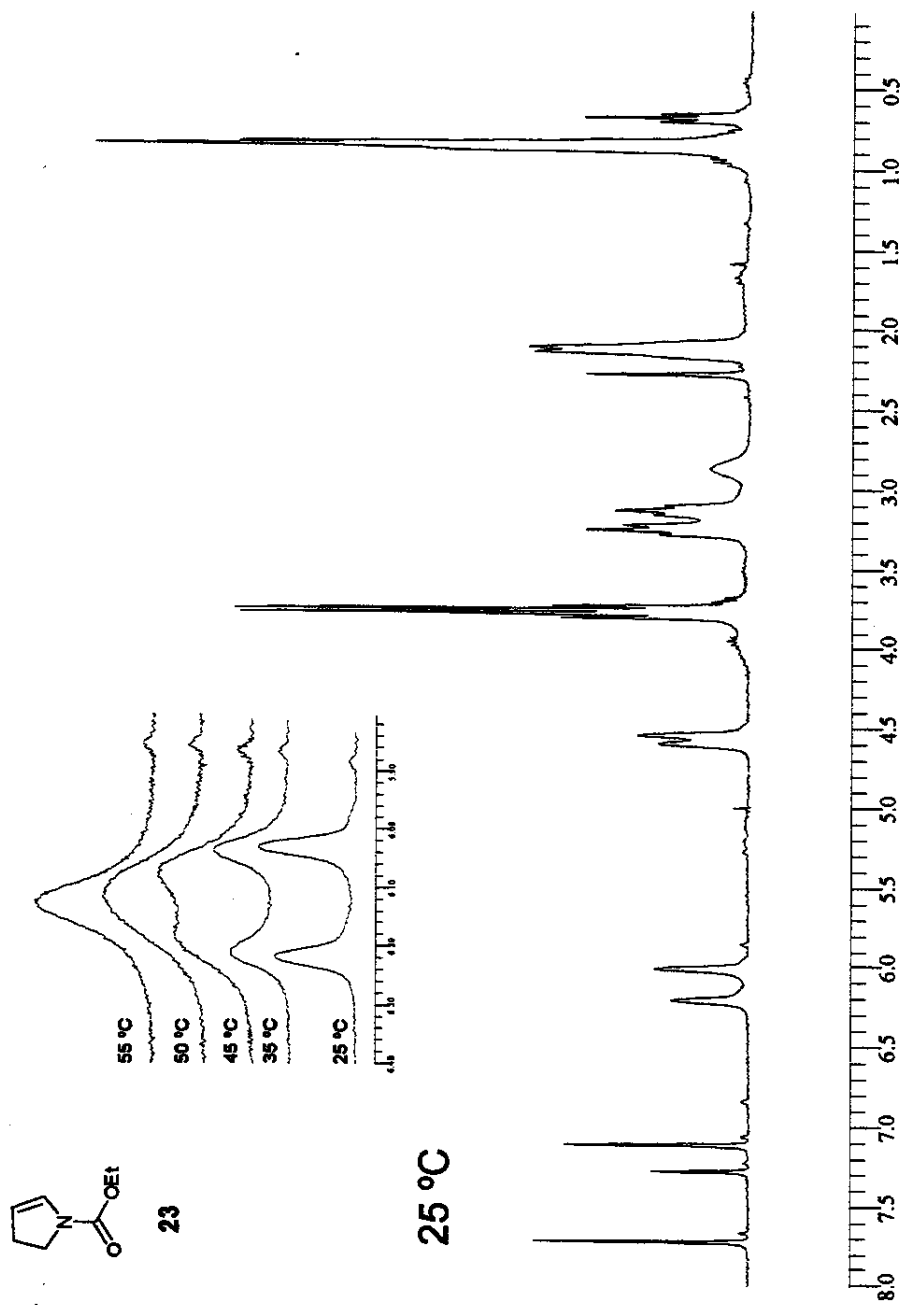


Figura 22 - Espectro de RMN-¹H da 1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**23**) em C₆D₅NO₂ a 25 °C
(Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

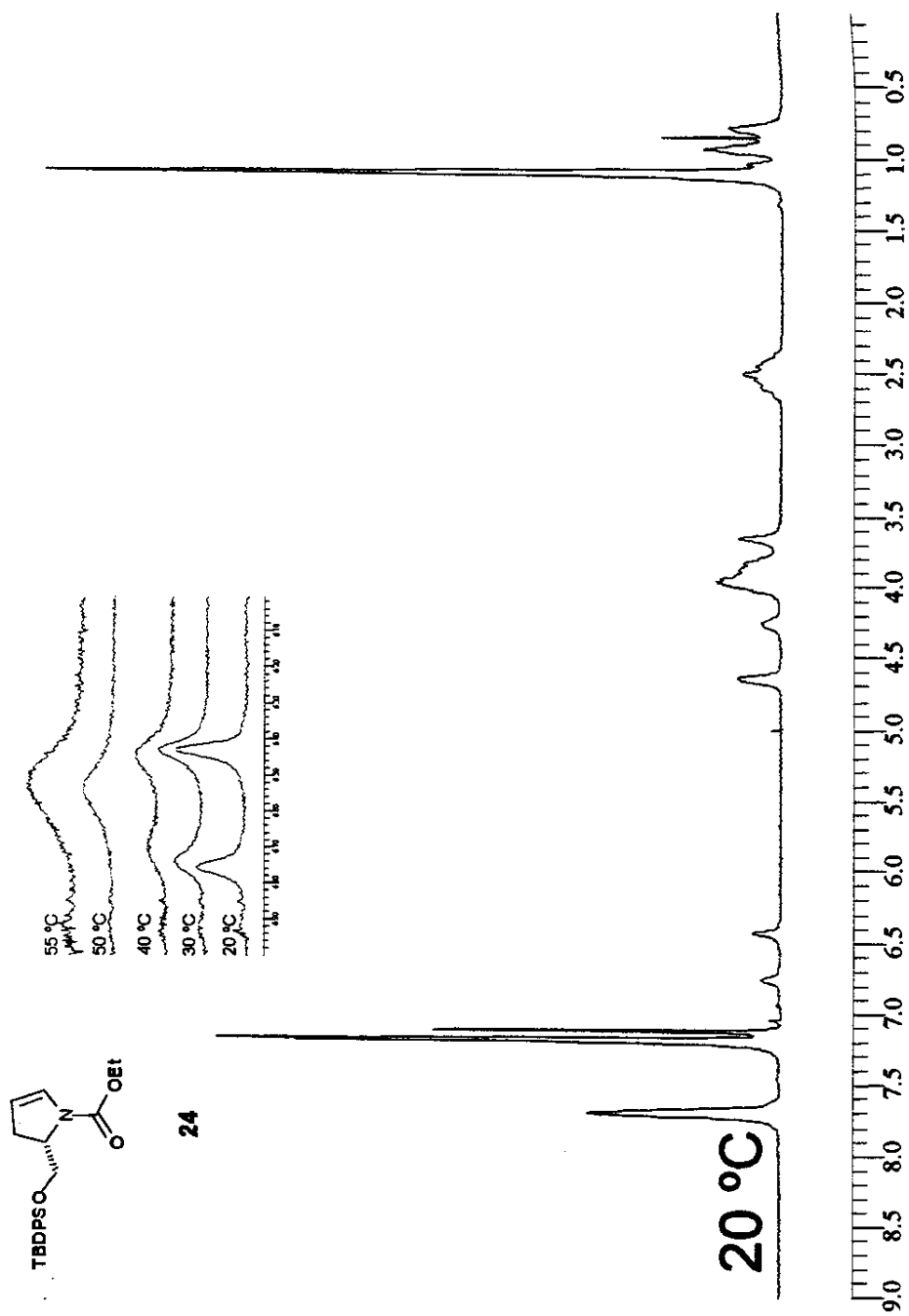


Figura 23 - Espectro de RMN-¹H da (S)-5-terc-butildifenilsiloximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**24**) em C₆D₆ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

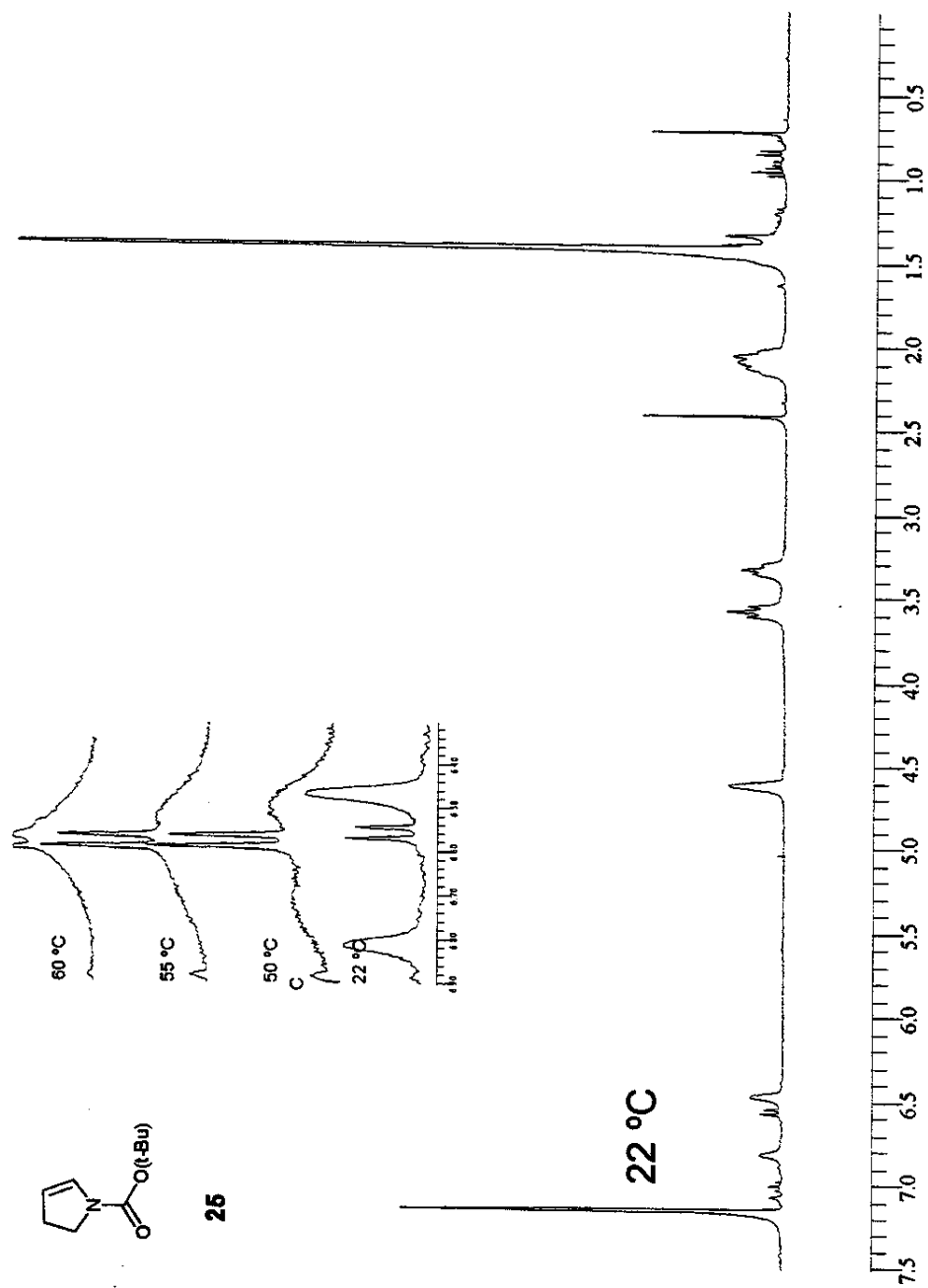


Figura 24 - Espectro de RMN- ^1H da 1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (**25**) em C_6D_6 a 22 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

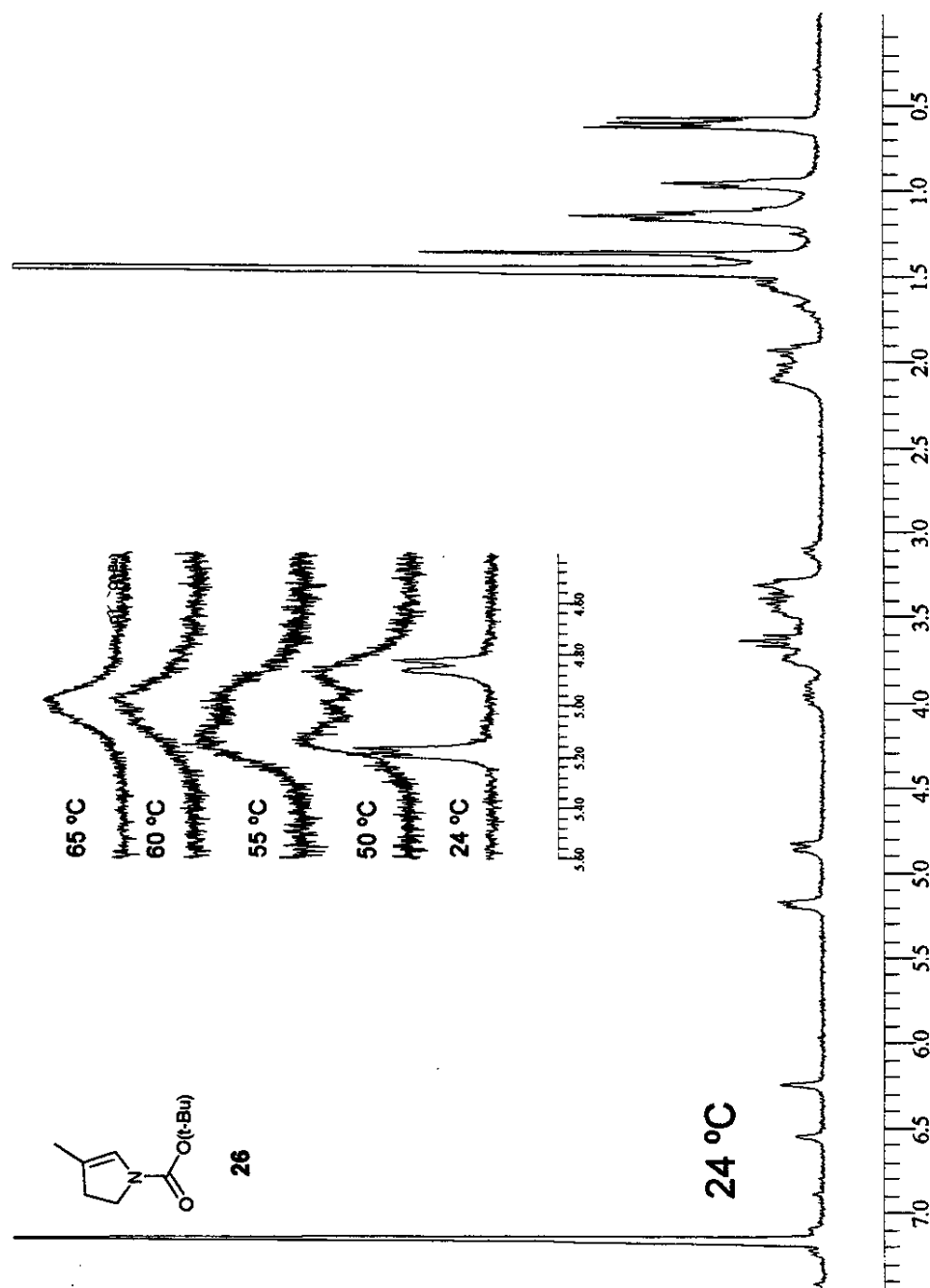


Figura 25 - Espectro de RMN-¹H da 1-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-pirrolina (**26**) em C₆D₆ a 24 °C (Bruker AC300/P, 300.133 MHz).

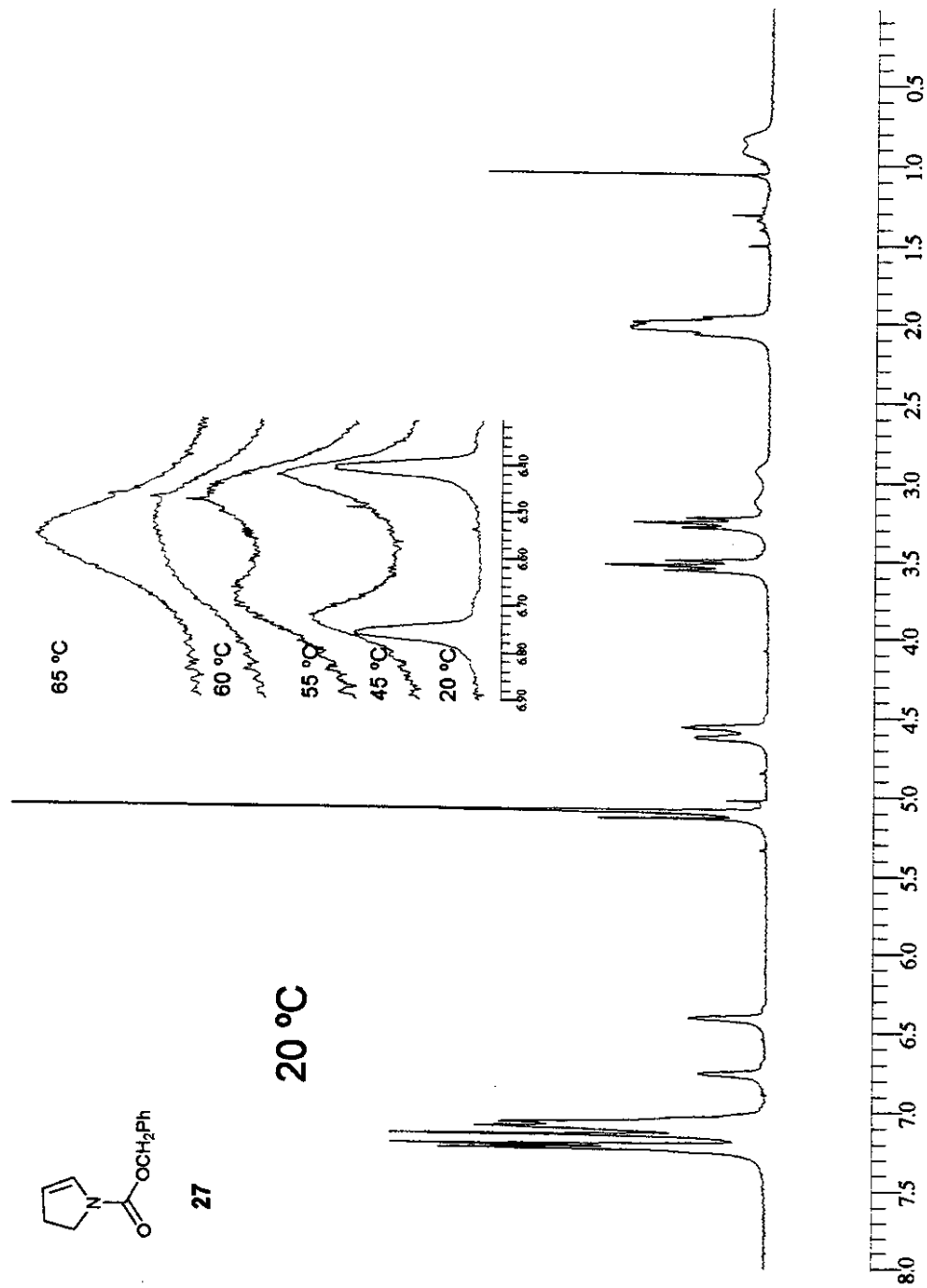


Figura 26 - Espectro de RMN-¹H da 1-benziloxycarbonil-2-pirrolina (**27**) em C₆D₆ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 360.067 MHz).

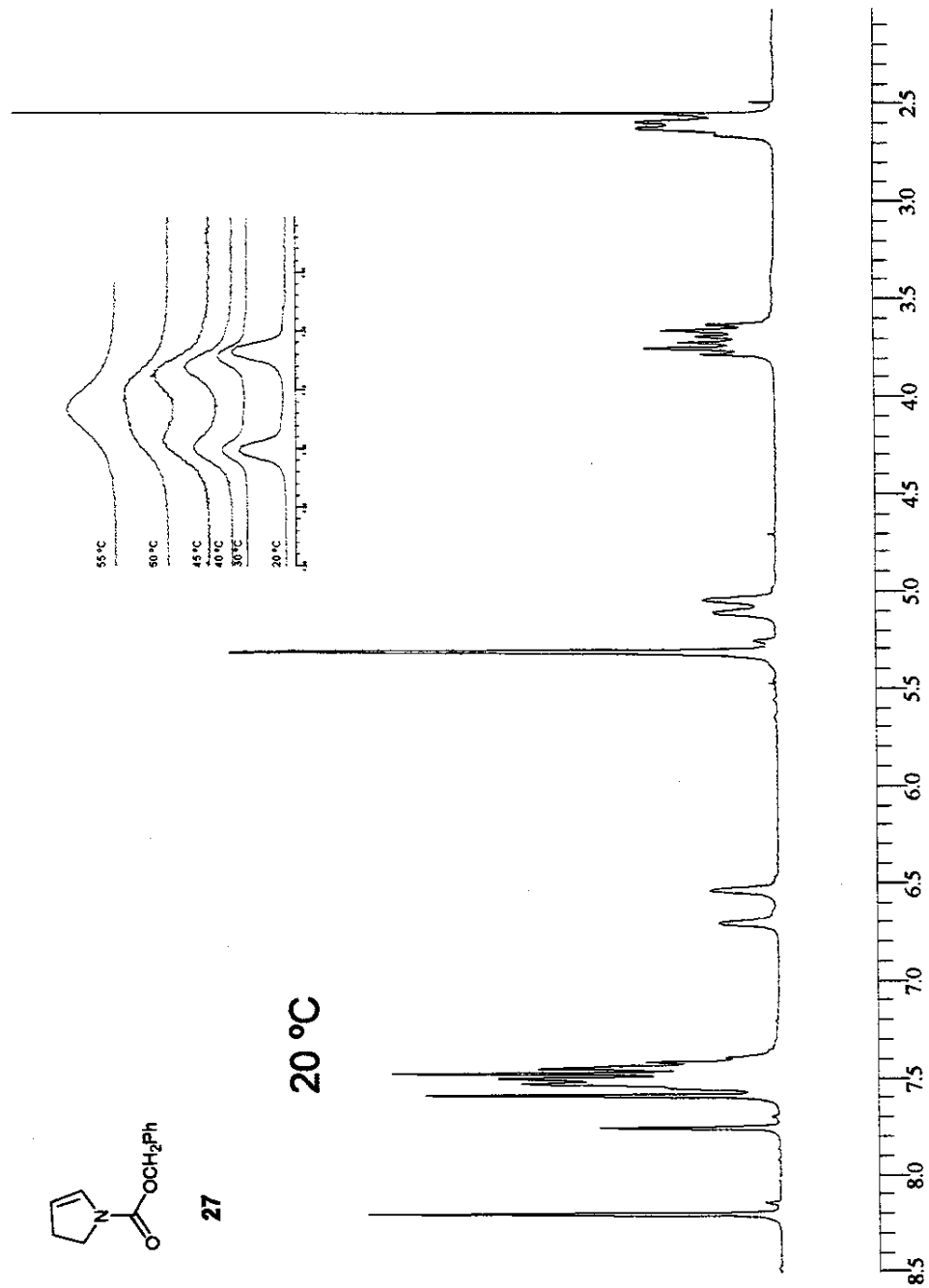


Figura 27 - Espectro de RMN-¹H da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (**27**) em C₆D₅NO₂ a 20 °C
(Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

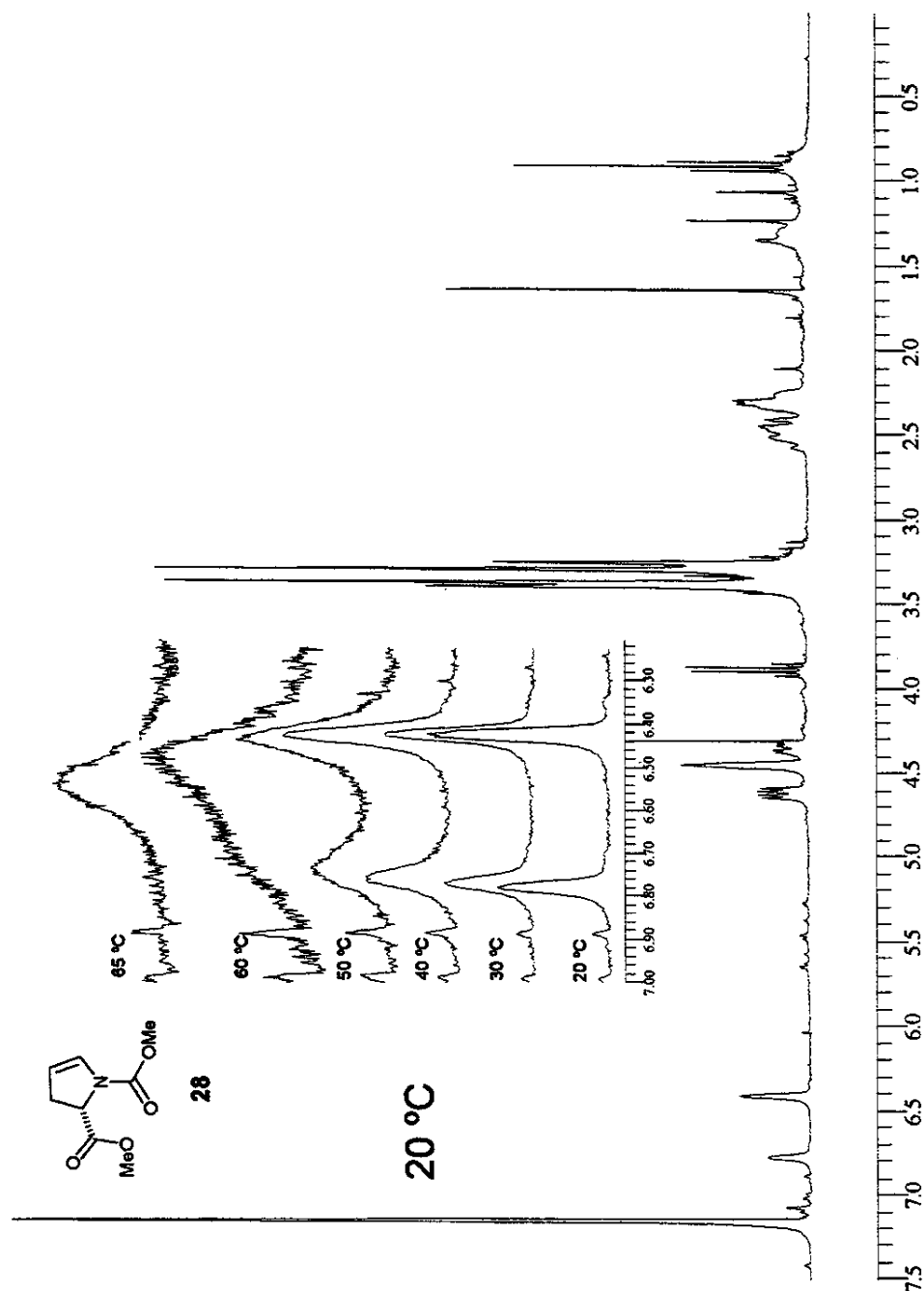


Figura 28 - Espectro de RMN- ^1H da 1,5-di(metoxycarbonil)-2-pirrolina (**28**) em C_6D_6 a 20 $^{\circ}\text{C}$
(Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

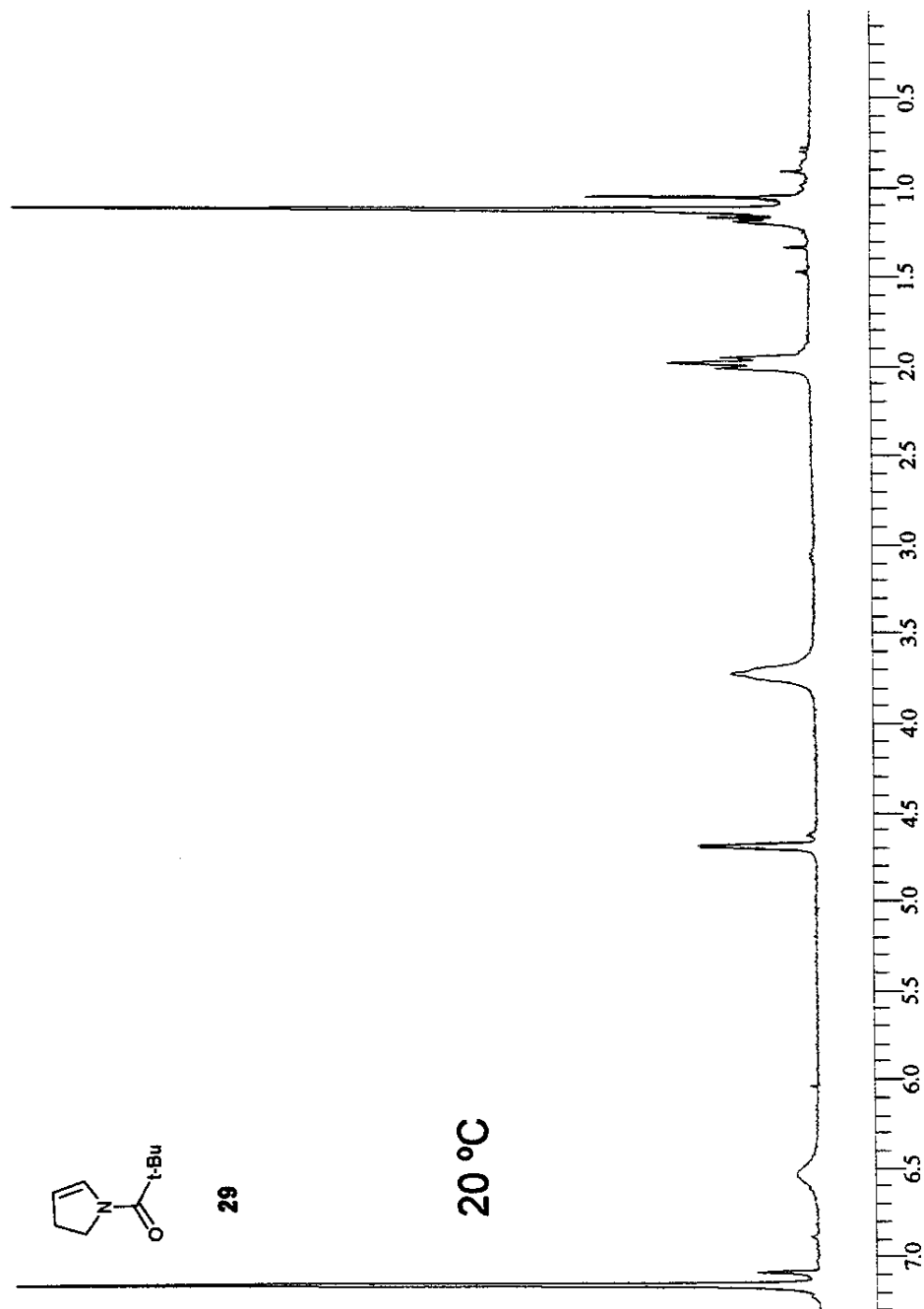


Figura 29 - Espectro de RMN-¹H da 1-pivaloil-2-pirrolina (**29**) em C₆D₆ a 20 °C
(Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

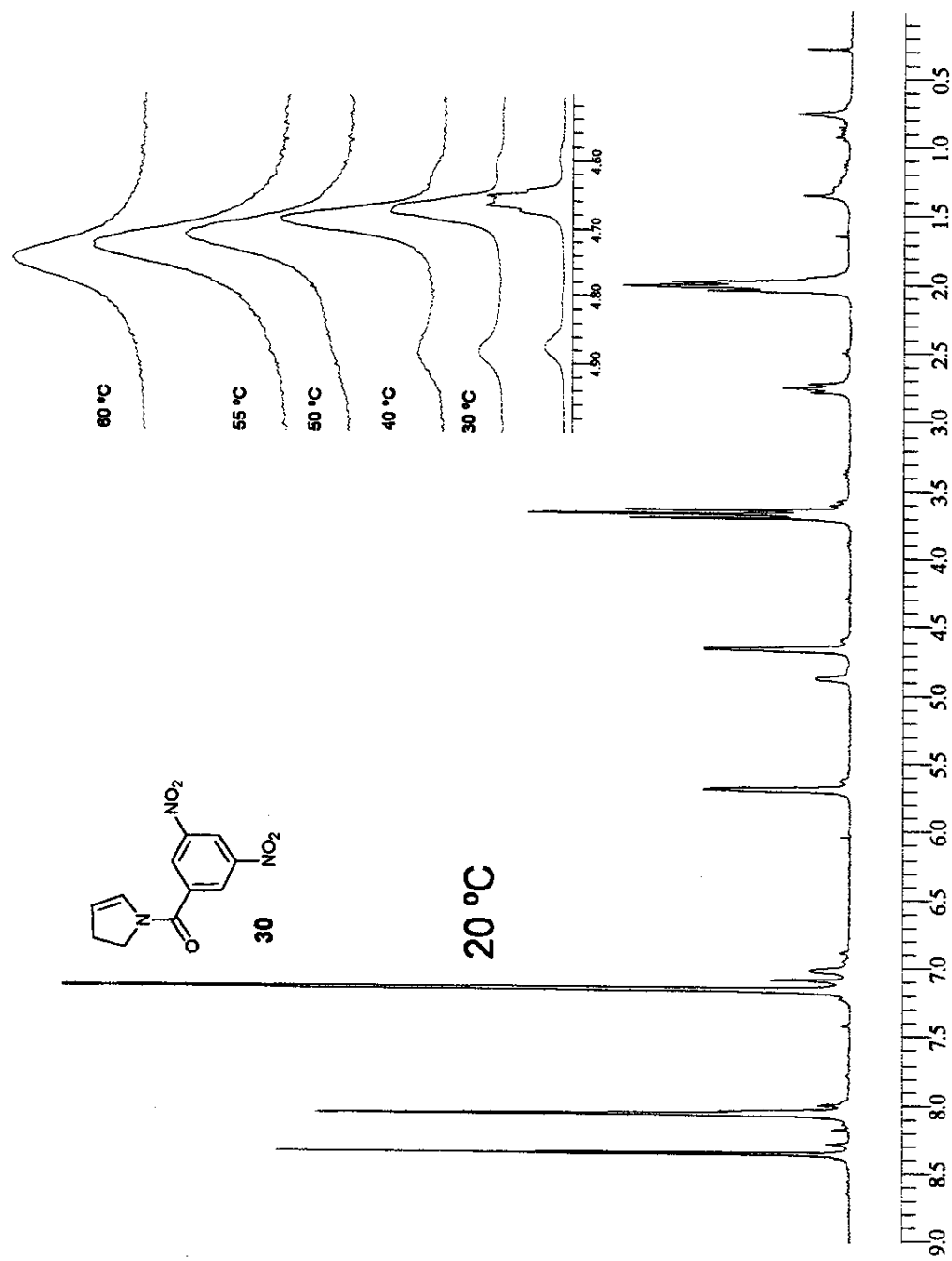


Figura 30 -Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ da 1-(3,5-dinitrobenzoi)-2-pirrolina (**30**) em C_6D_6 a 20°C
(Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

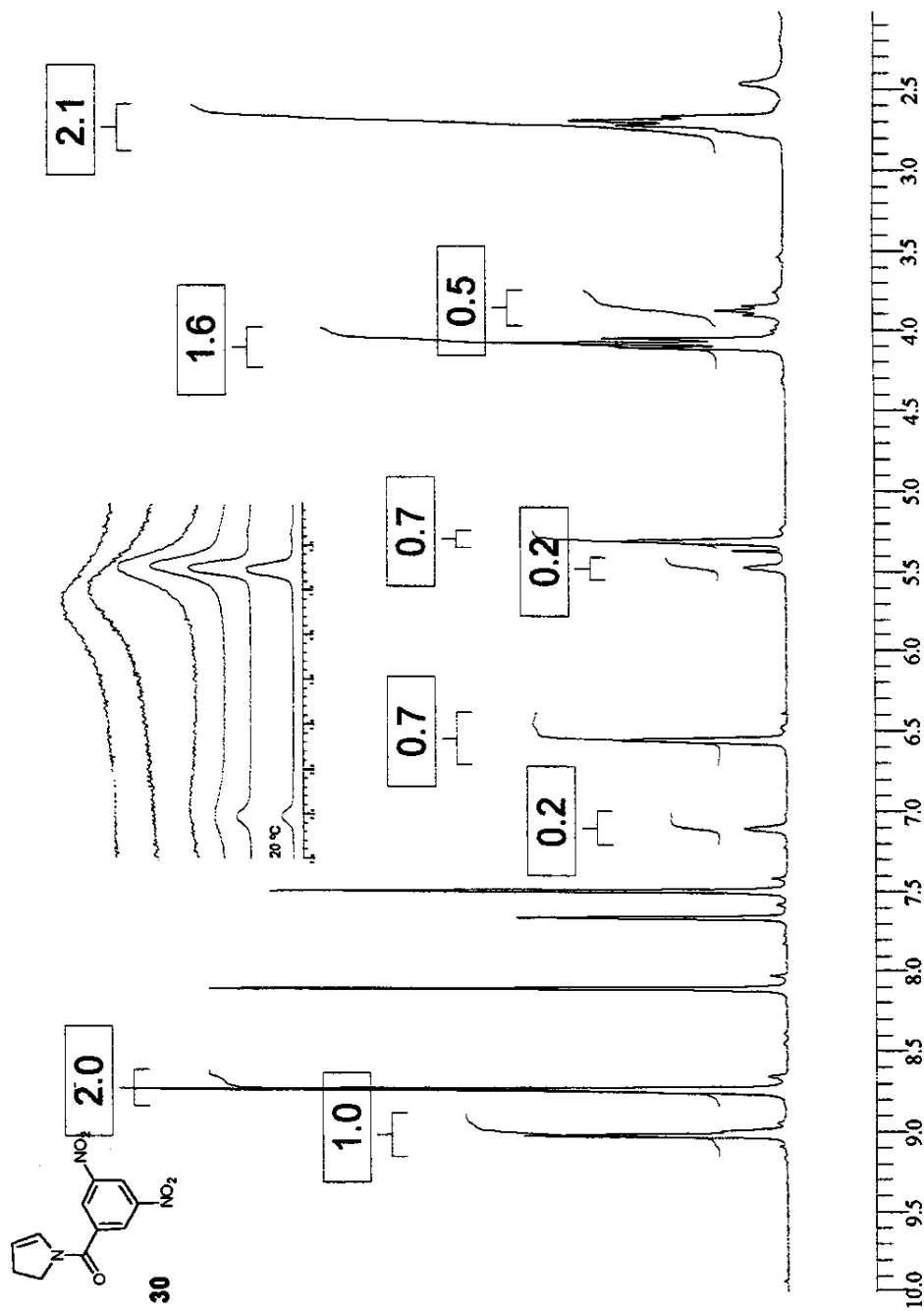
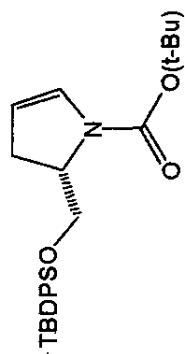


Figura 31 - Espectro de RMN-¹H da 1-(3,5-dinitrobenzoyl)-2-pirrolina (**30**) em C₆D₅NO₂ a 20 °C (Varian Gemini 300BB, 300.067 MHz).

Anexo C - Espectros



9

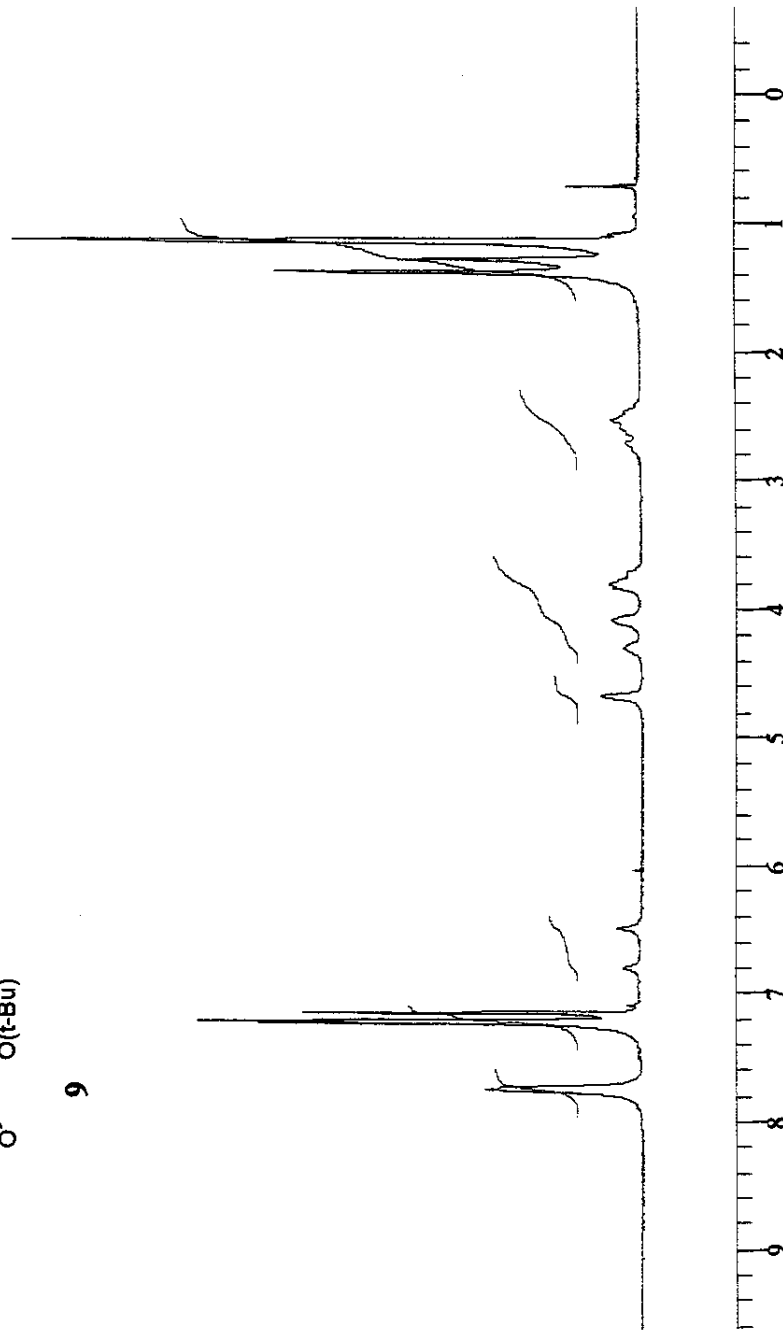


Figura 32 -Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ da (S)-5-terc-butildifenilsiloximetil-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (9) em C_6D_6 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).

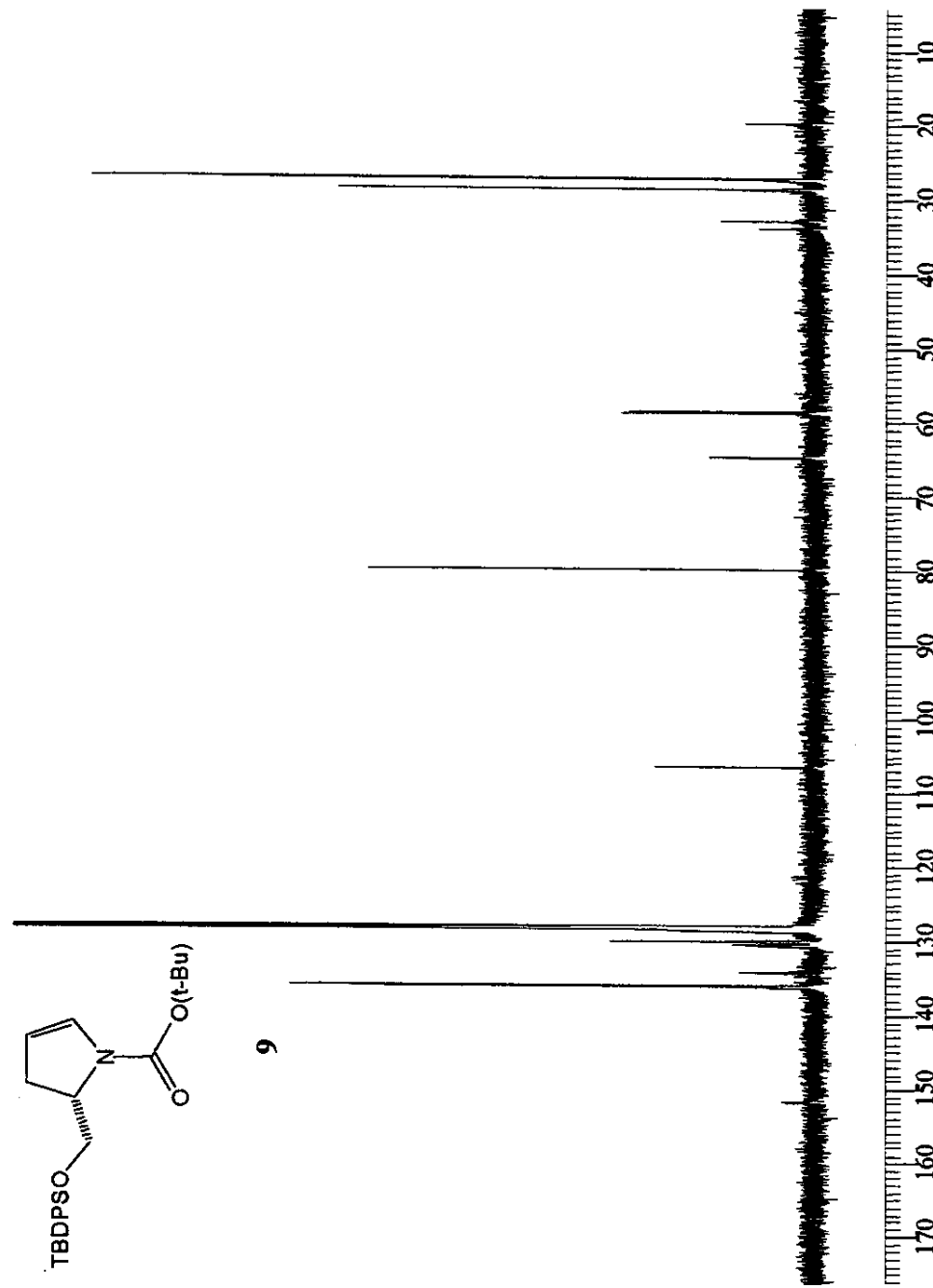
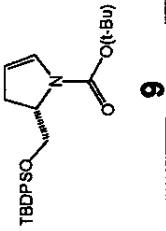


Figura 33 - Espectro de RMN-¹³C da (S)-5-tert-butildifenilsiloximetil-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolina (**9**) em C₆D₆ (Varian Inova 500, 125.710 MHz).



filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).

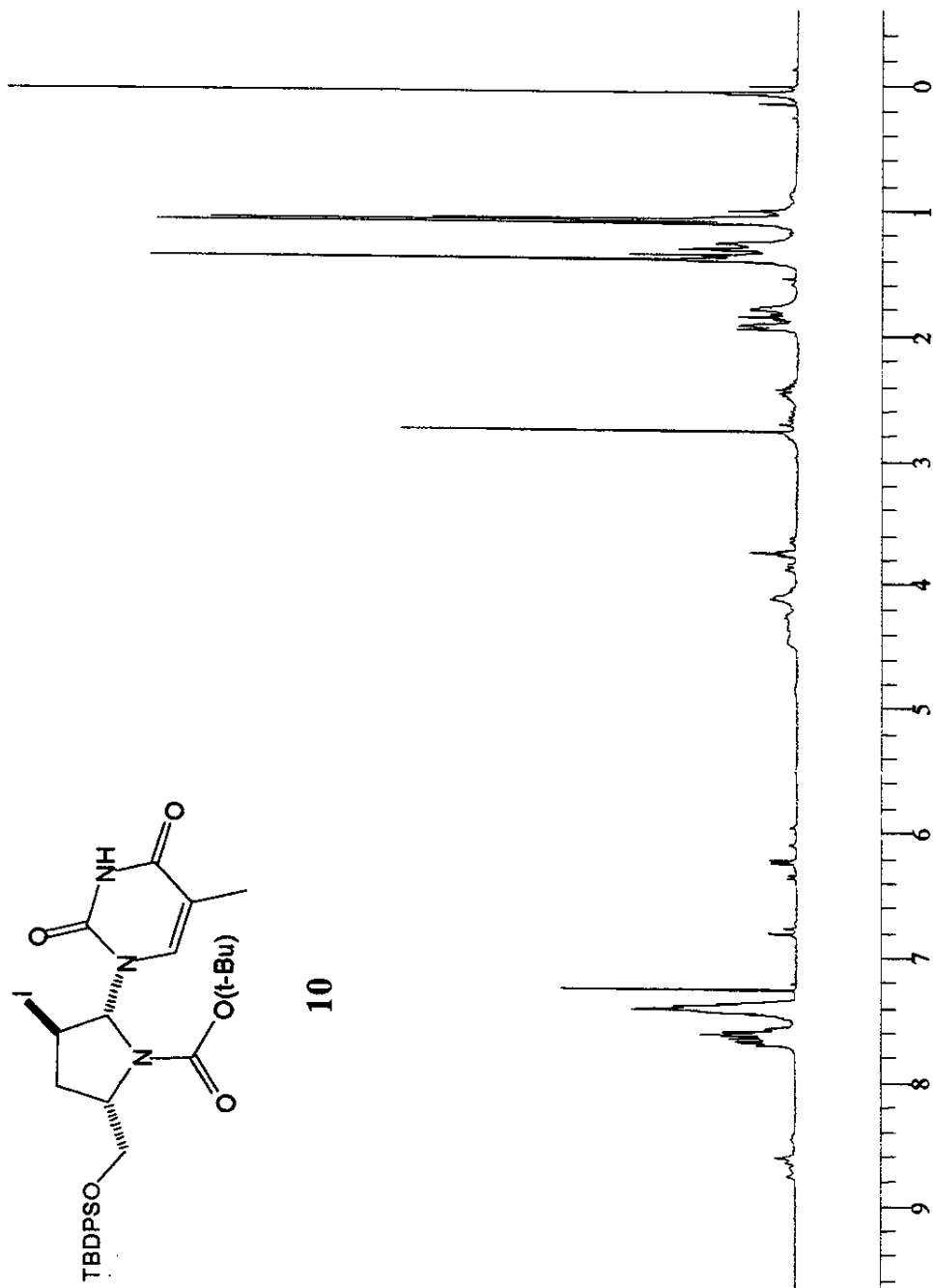


Figura 35 - Espectro de RMN- ^1H da 5-(S)-tert-butildifenilsililoximetil-1-terc-butoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (**10**), bruto, em CDCl_3 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).

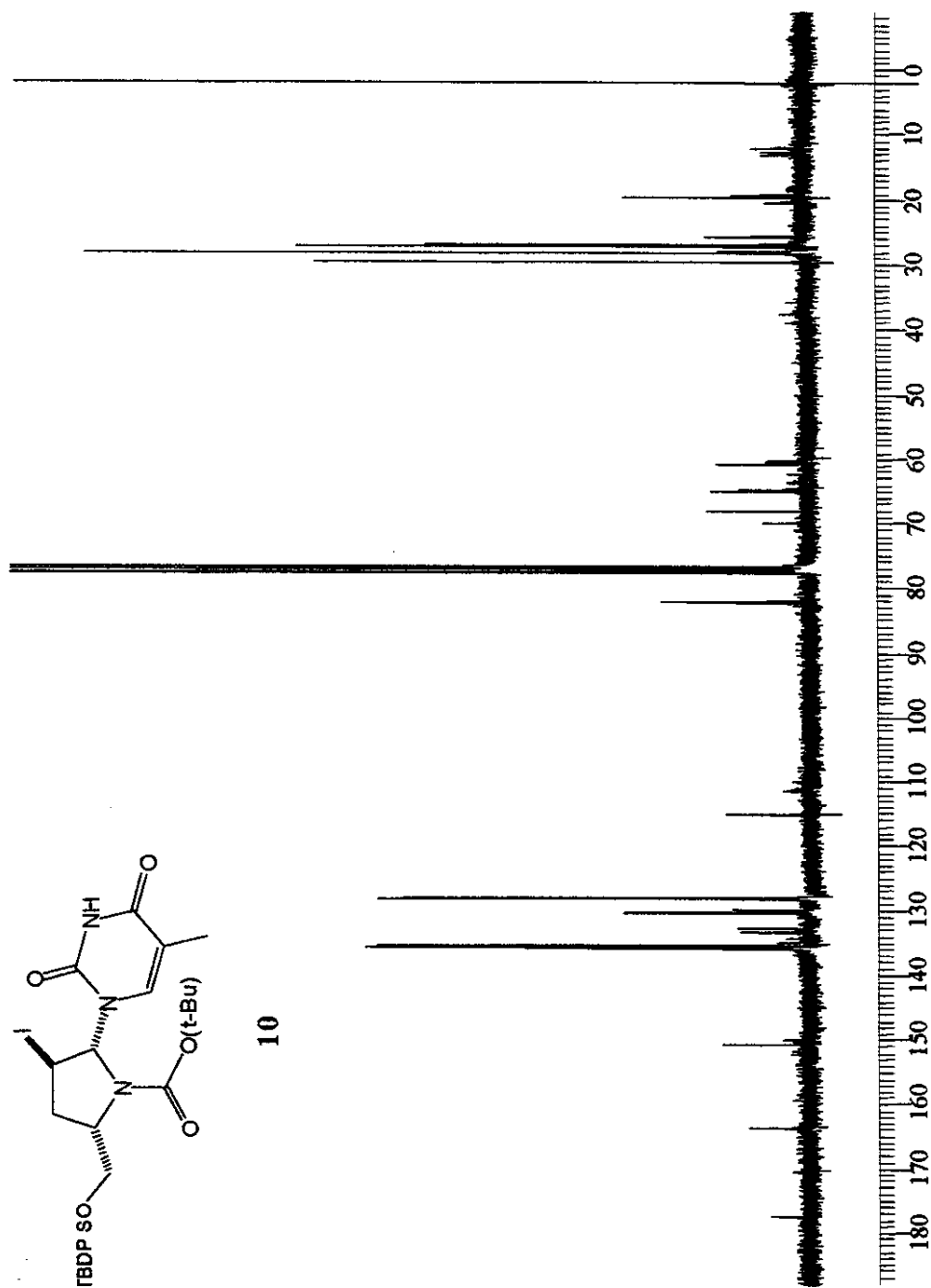
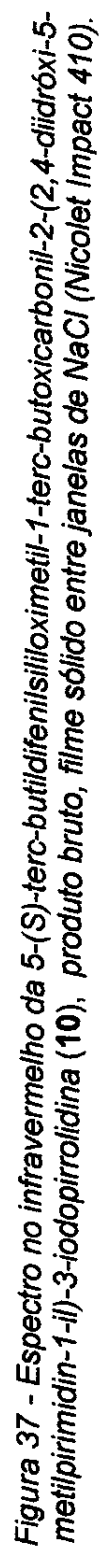
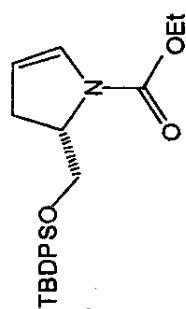


Figura 36 - Espectro de RMN- ^{13}C da da 5-(S)-tert-butildifenilsiloximetil-1-tert-butoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (**10**), produto bruto, em CDCl_3 (Gemini 300BB, 75.452 MHz).





24

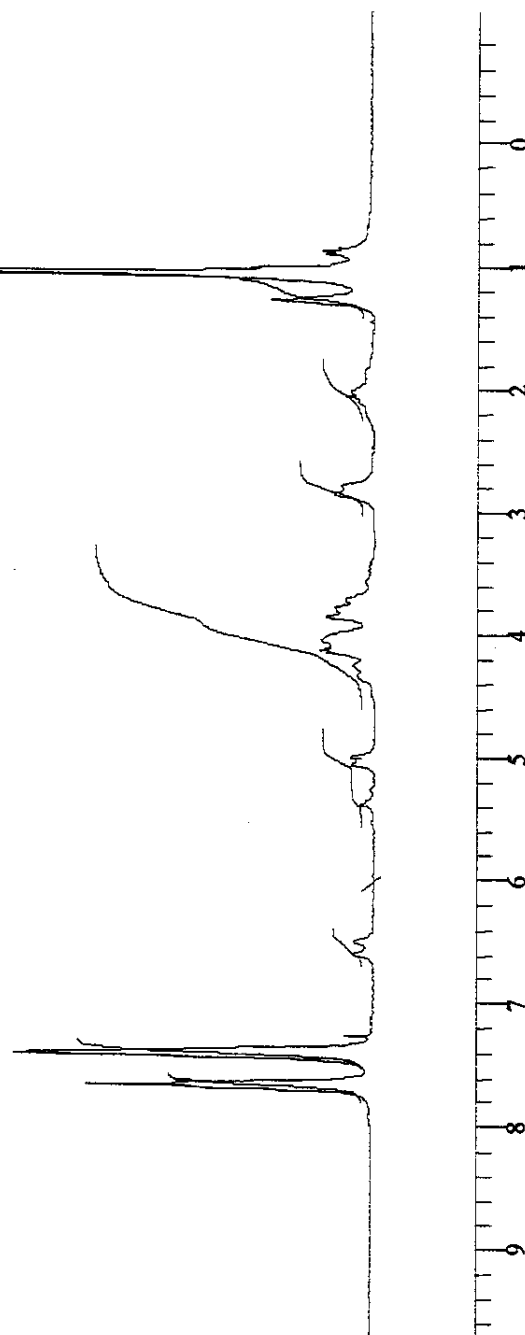


Figura 39 - Espectro de RMN- ^1H da (S)-5-*tert*-butildifenilsiloximetil-1-etoxycarbonil-2-pirrolina (**24**) em CDCl_3 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).

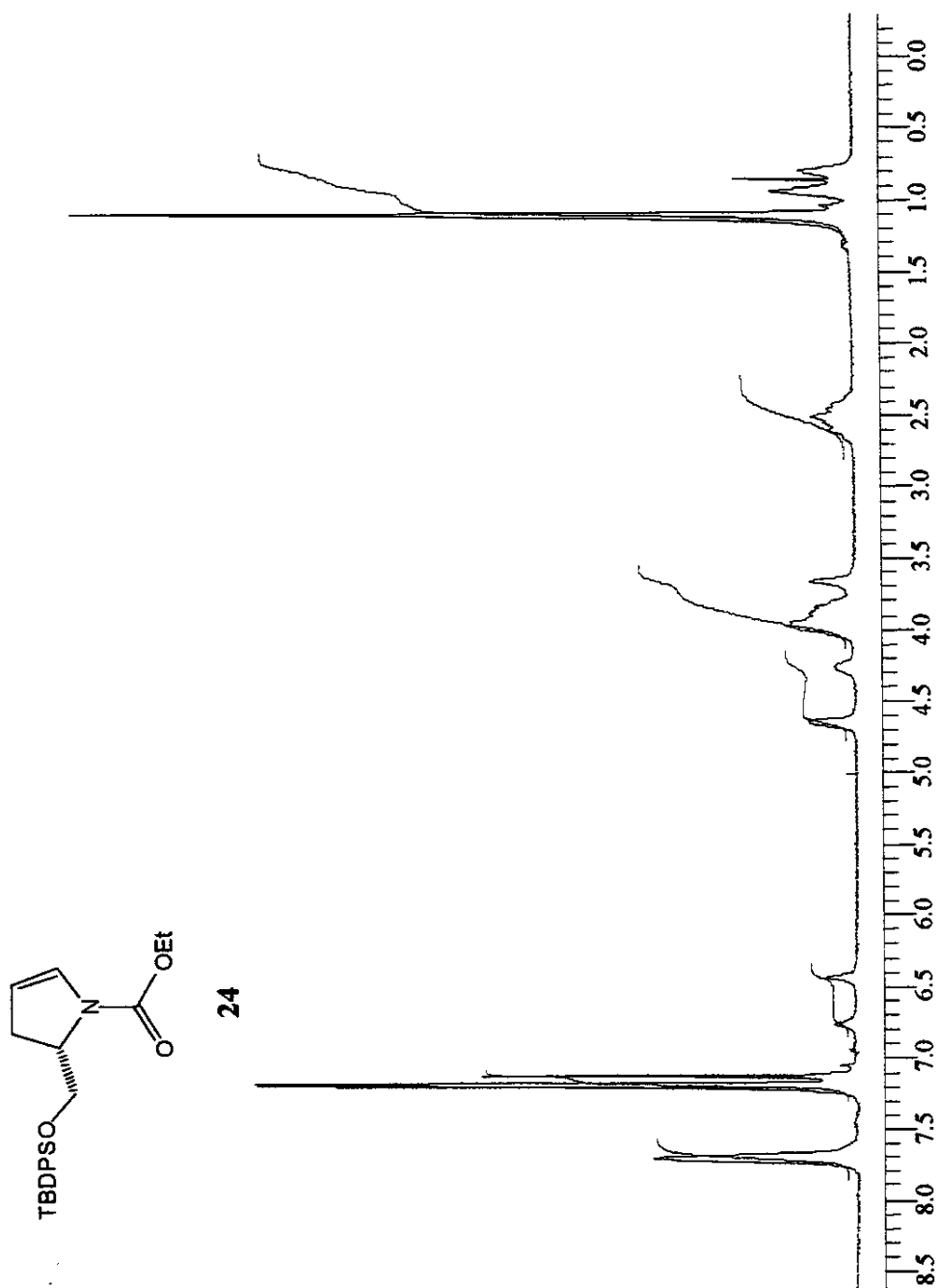


Figura 40 - Espectro de RMN- ^1H da (S)-5-*tert*-butilidifenilsiloximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**24**) em C_6D_6 (Gemini 300BB, 300.067 MHz).

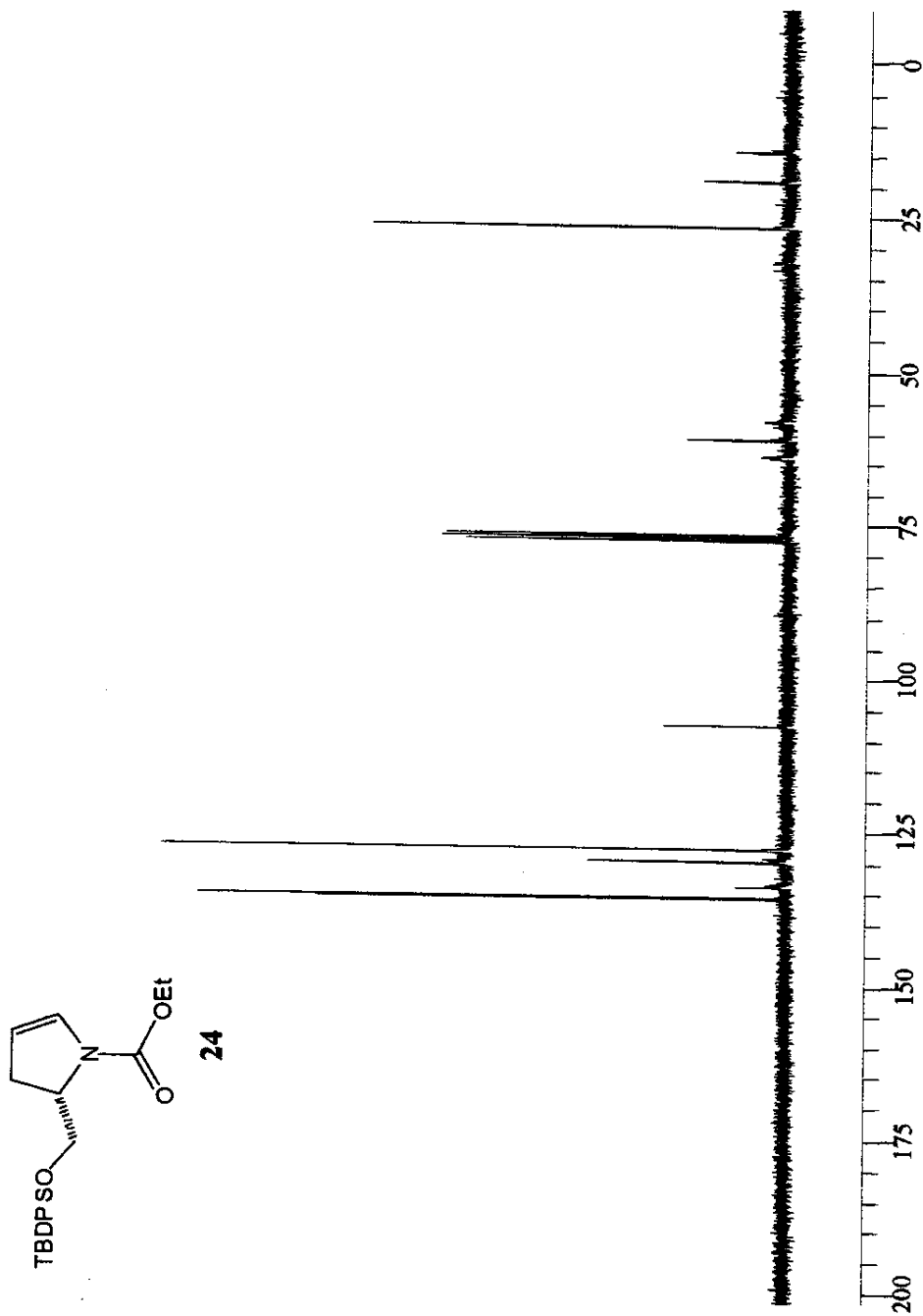


Figura 41 - Espectro de RMN- ^{13}C da (S)-5-terc-butildifenilsiloximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**24**) em CDCl_3 (Gemini 300BB, 75.452 MHz).

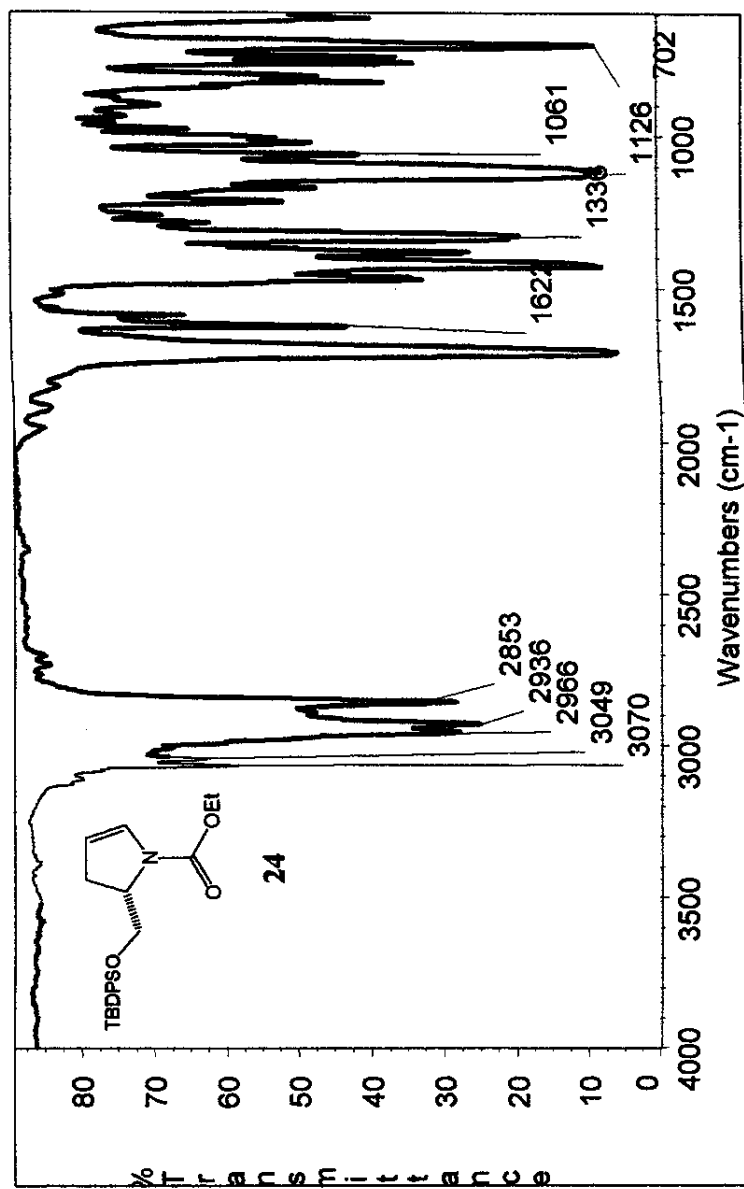


Figura 42 - Espectro no infravermelho da (S)-5-*tert*-butildifenilsiloximetil-1-etoxicarbonil-2-pirrolina (**24**), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).

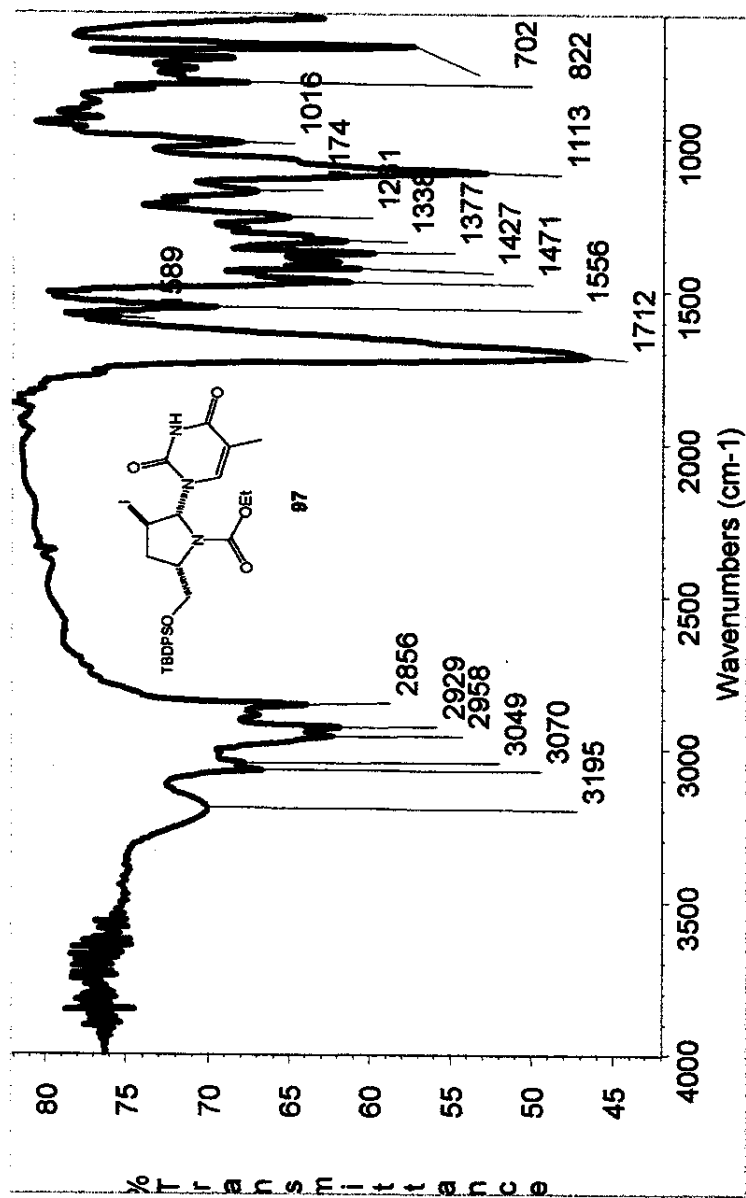


Figura 43 - Espectro no infravermelho da 5-(S)-terc-butilidifenilsiloximetil-1-etoxicarbonil-2-(2,4-diidróxi-5-metilpirimidin-1-il)-3-iodopirrolidina (97), filme sólido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).

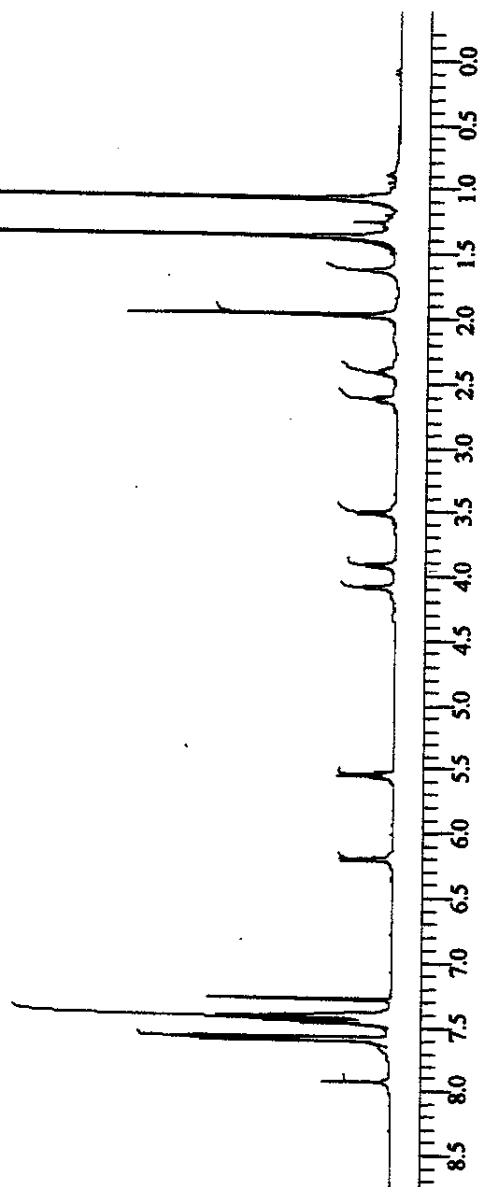
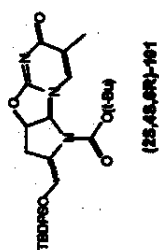
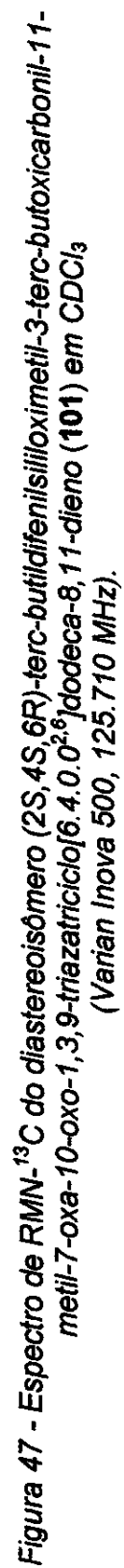


Figura 45 - Espectro de RMN- ^1H do (2S,4S,6R)-4-terc-butilfenilsiloximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 499.886 MHz).





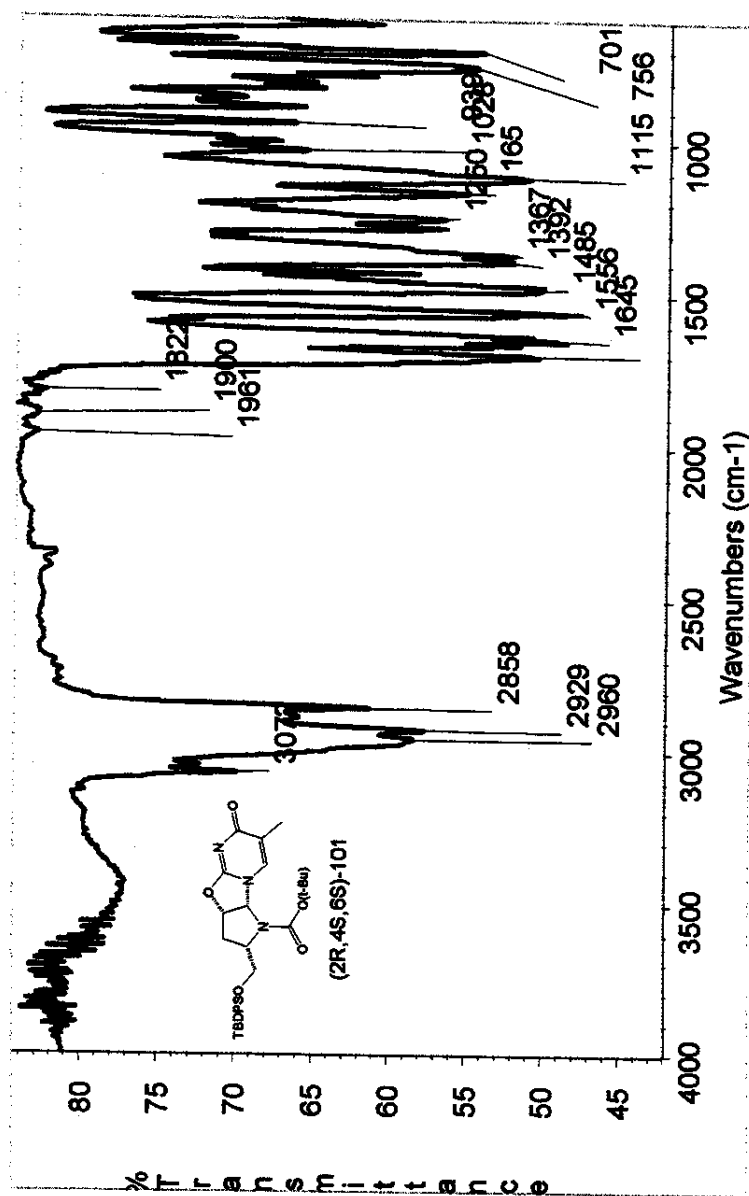


Figura 48 - Espectro no infravermelho do diastereoisômero (2R,4S,6S)-terc-butildifenilsiloximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).

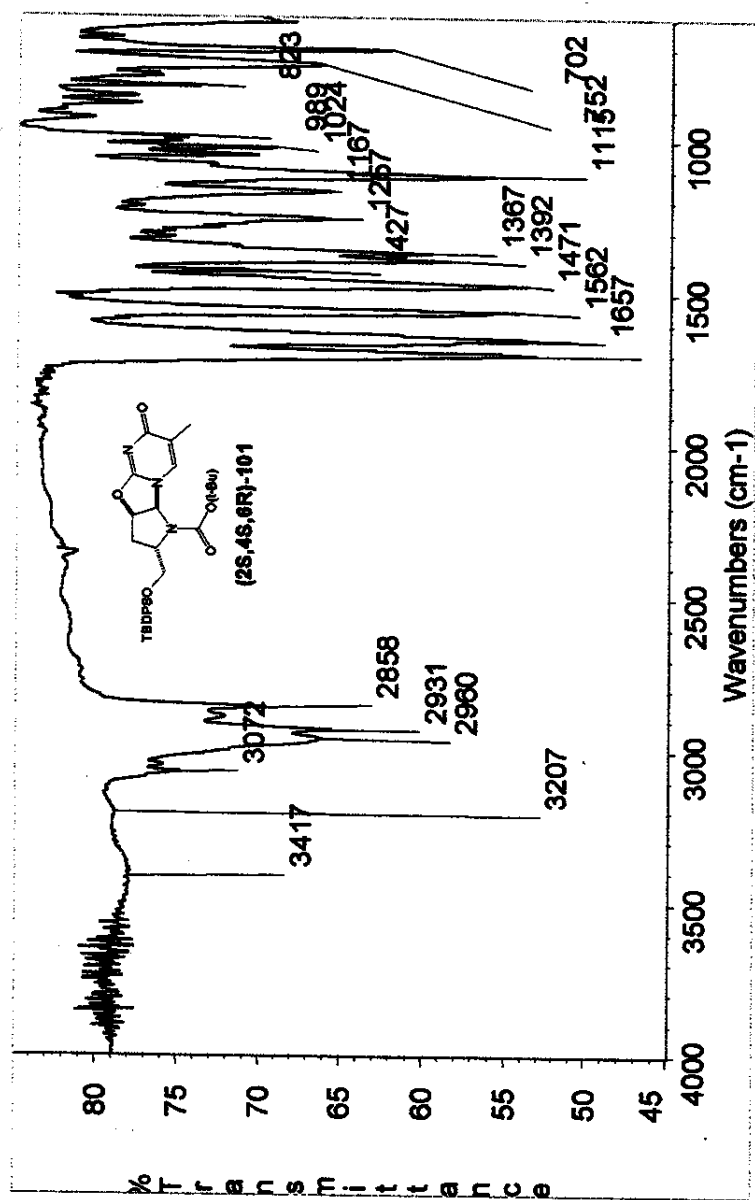


Figura 49 - Espectro no infravermelho do diastereoisômero (2S,4S,6R)-tert-butylphenylsilyloxymetil-3-tert-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,9}]dodeca-8,11-dieno (101), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).



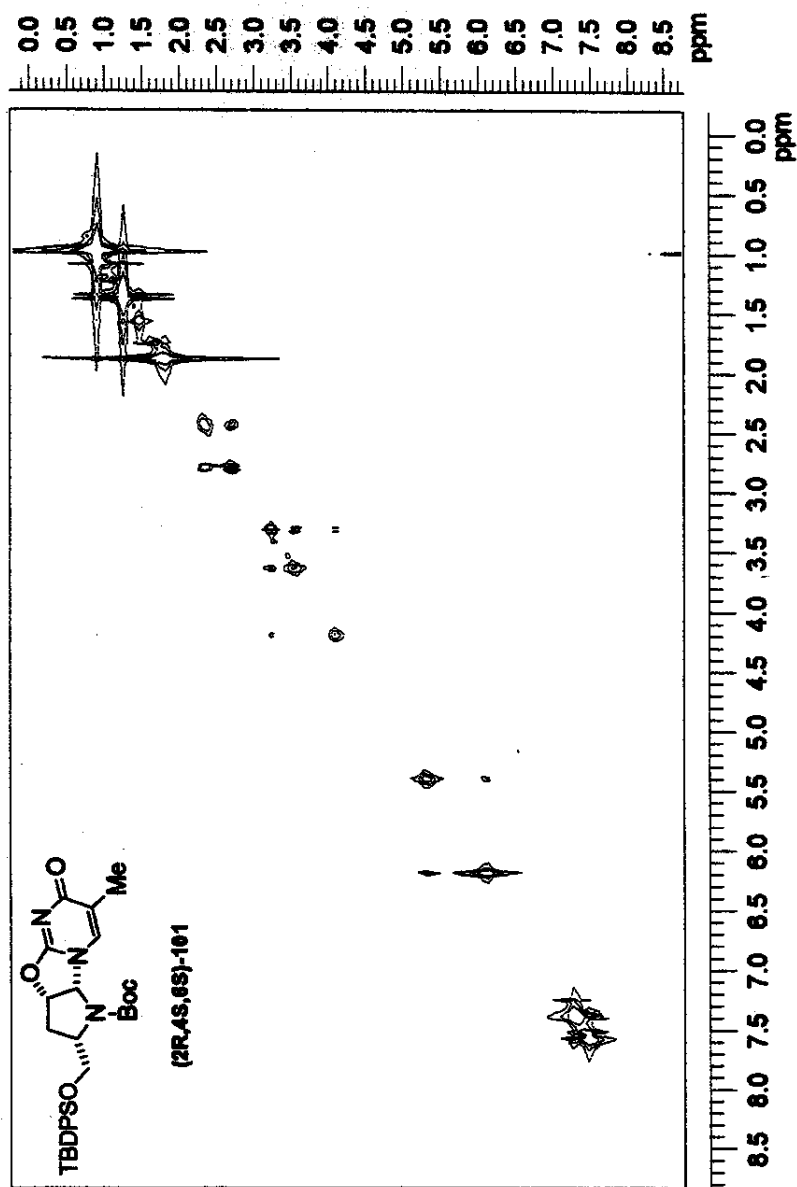


Figura 52 - gCOSY do diastereoisômero (2R,4S,6S)-terc-butildifenilsiloximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 499.8826753 MHz).

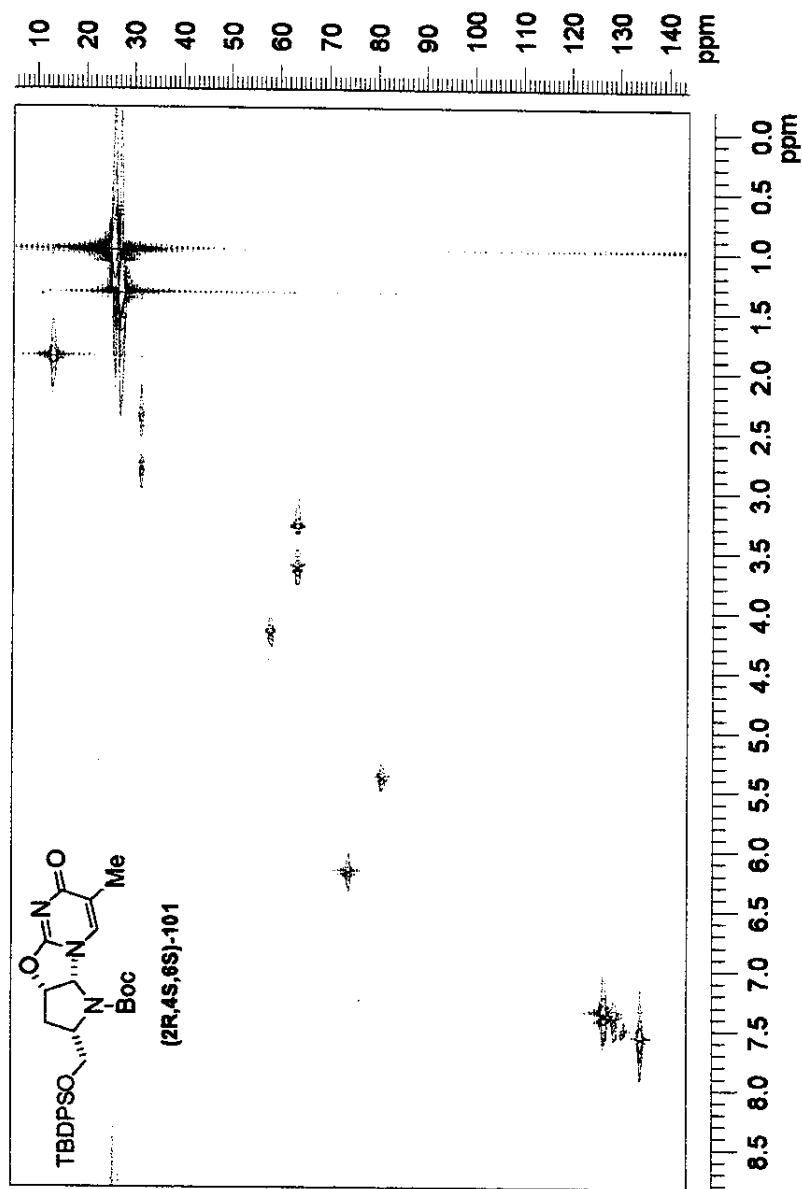


Figura 53 - HSQC do diastereoisômero (2R,4S,6S)-terc-butildifenilsiloximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (101) em CDCl₃ (Varian Inova 500 125 705 MHz).

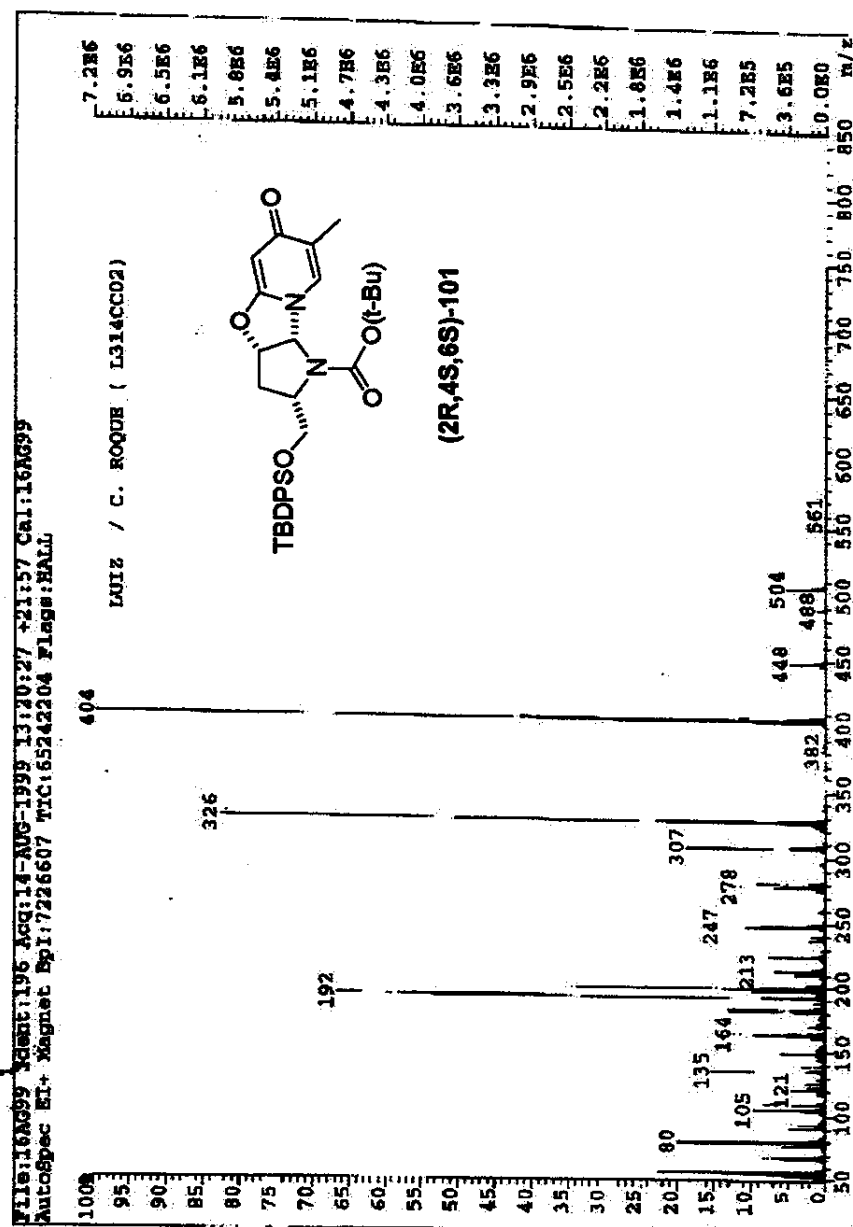
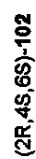


Figura 55 - Espectro de massas do diastereoisômero (2R,4S,6S)-terc-butildifenilsiloximetil-3-terc-butoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (**101**) (VG Autospec, injeção direta, 70 eV).



225

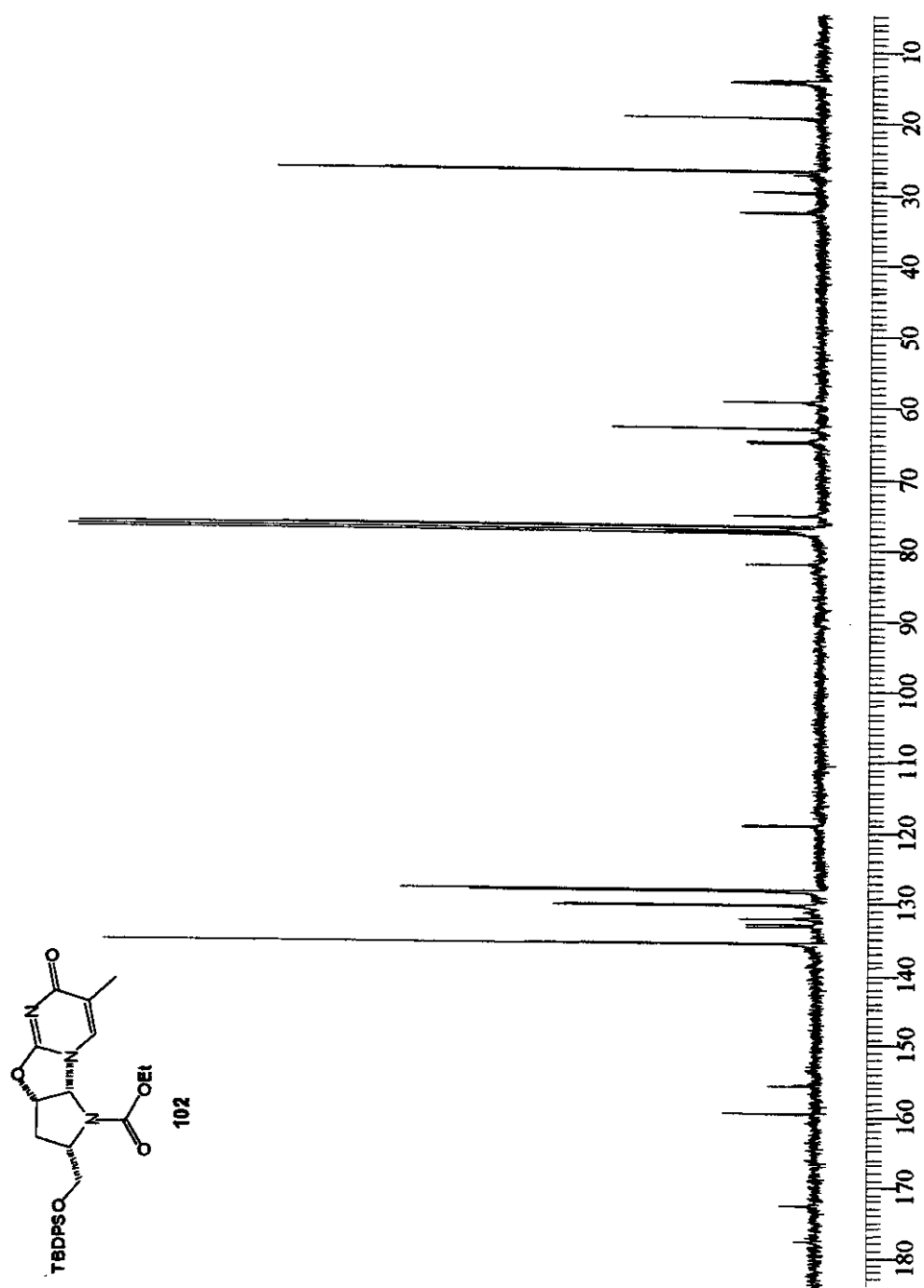


Figura 57 - Espectro de RMN-¹³C do (2*R*,4*S*,6*S*)-4-*tert*-butildifenilsiloximetil-3-etoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (**102**) em CDCl₃ (Gemini 300BB, 75.452 MHz).

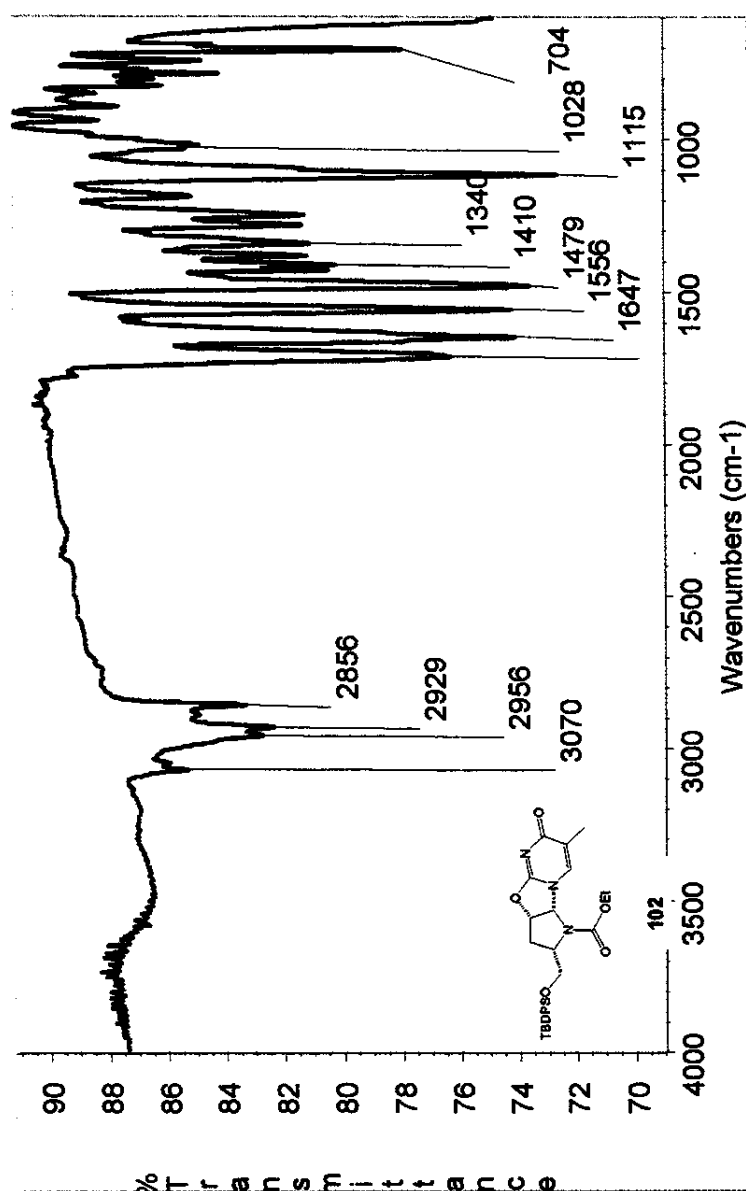
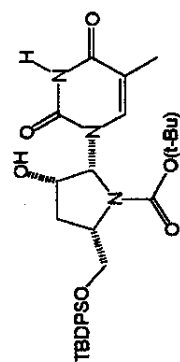


Figura 58 - Espectro no infravermelho do (2R,4S,6S)-4-terc-butildifenilsiloximetil-3-etoxicarbonil-11-metil-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (102), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).





103

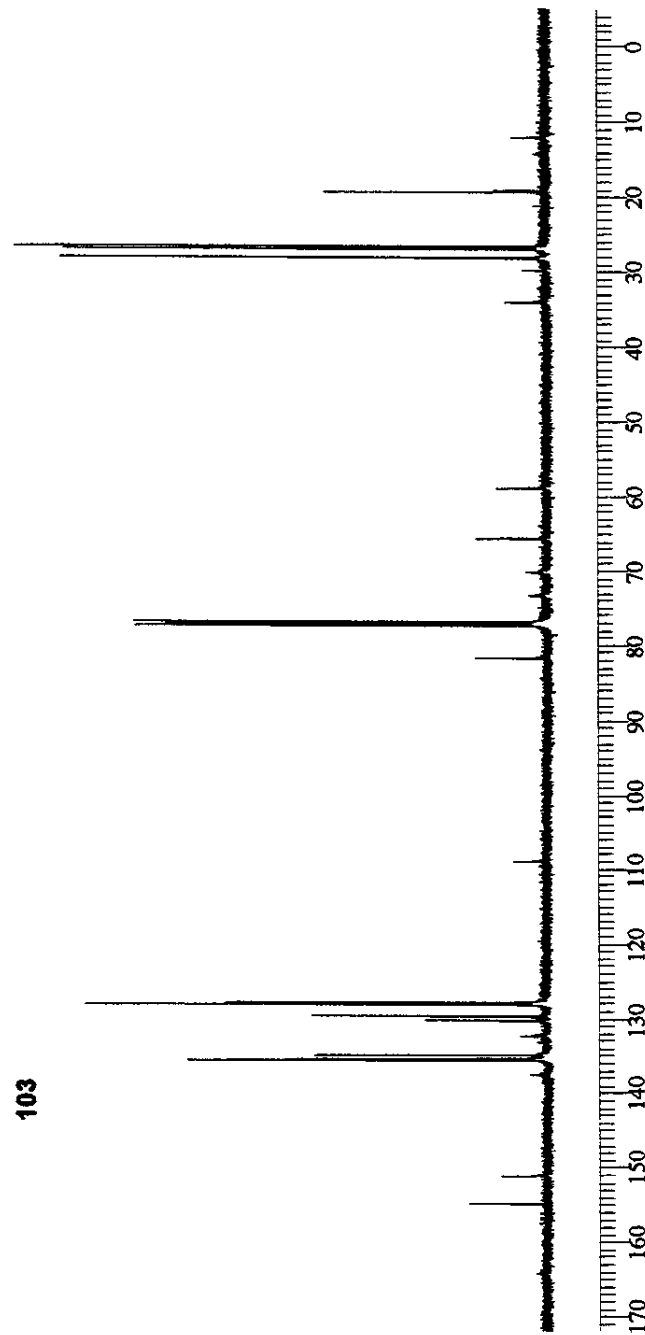


Figura 60 - Espectro de RMN- ^{13}C da (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsiloximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-dihidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (**103**) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 125.710 MHz).

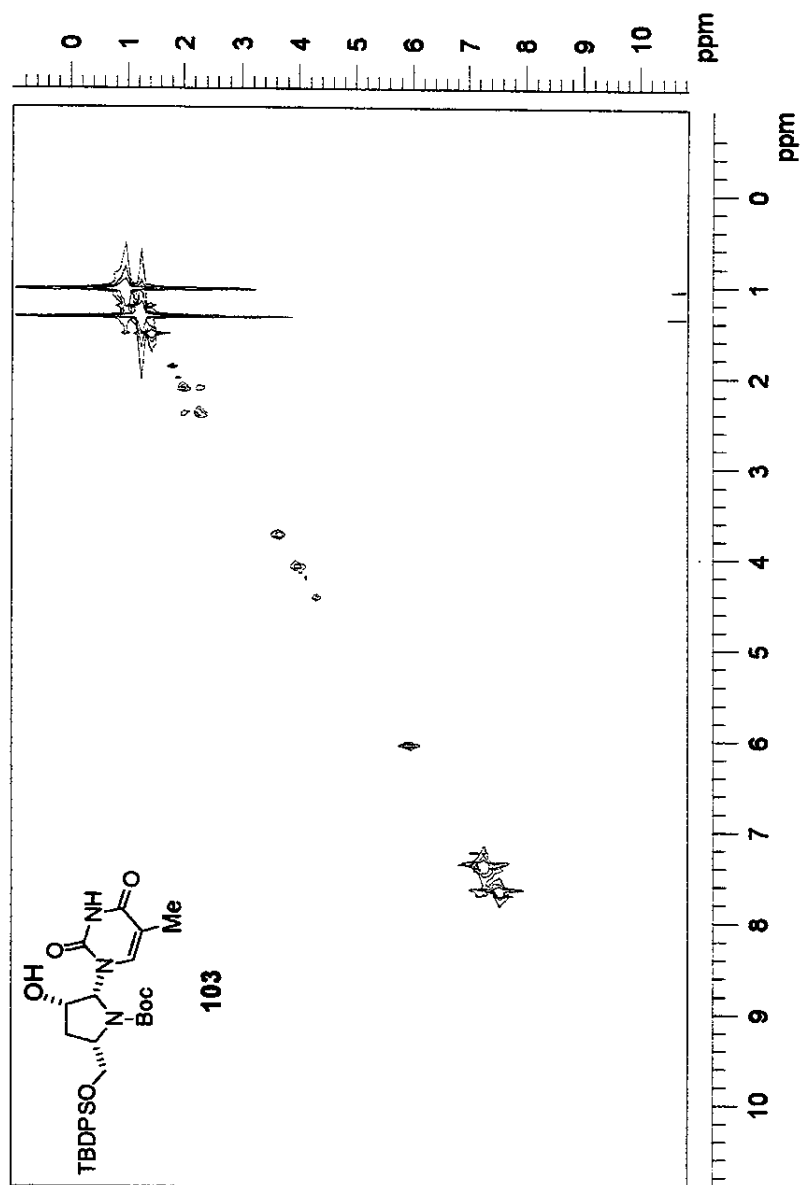


Figura 61 - COSY da (2R,3S,5S)-5-terc-butildifenilsililoximetil-1-terc-butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-dihidróxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (**103**) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 499.883 MHz).

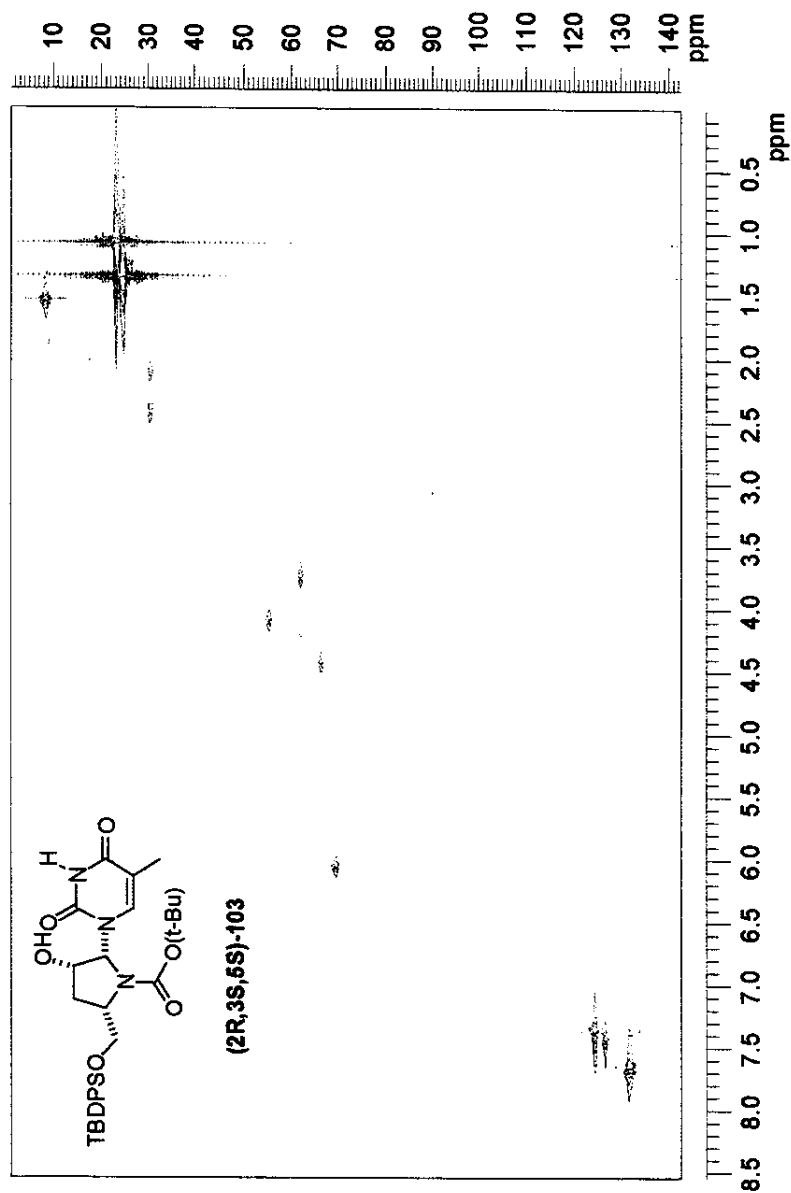


Figura 62 - HSQC da (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 125.705 MHz).

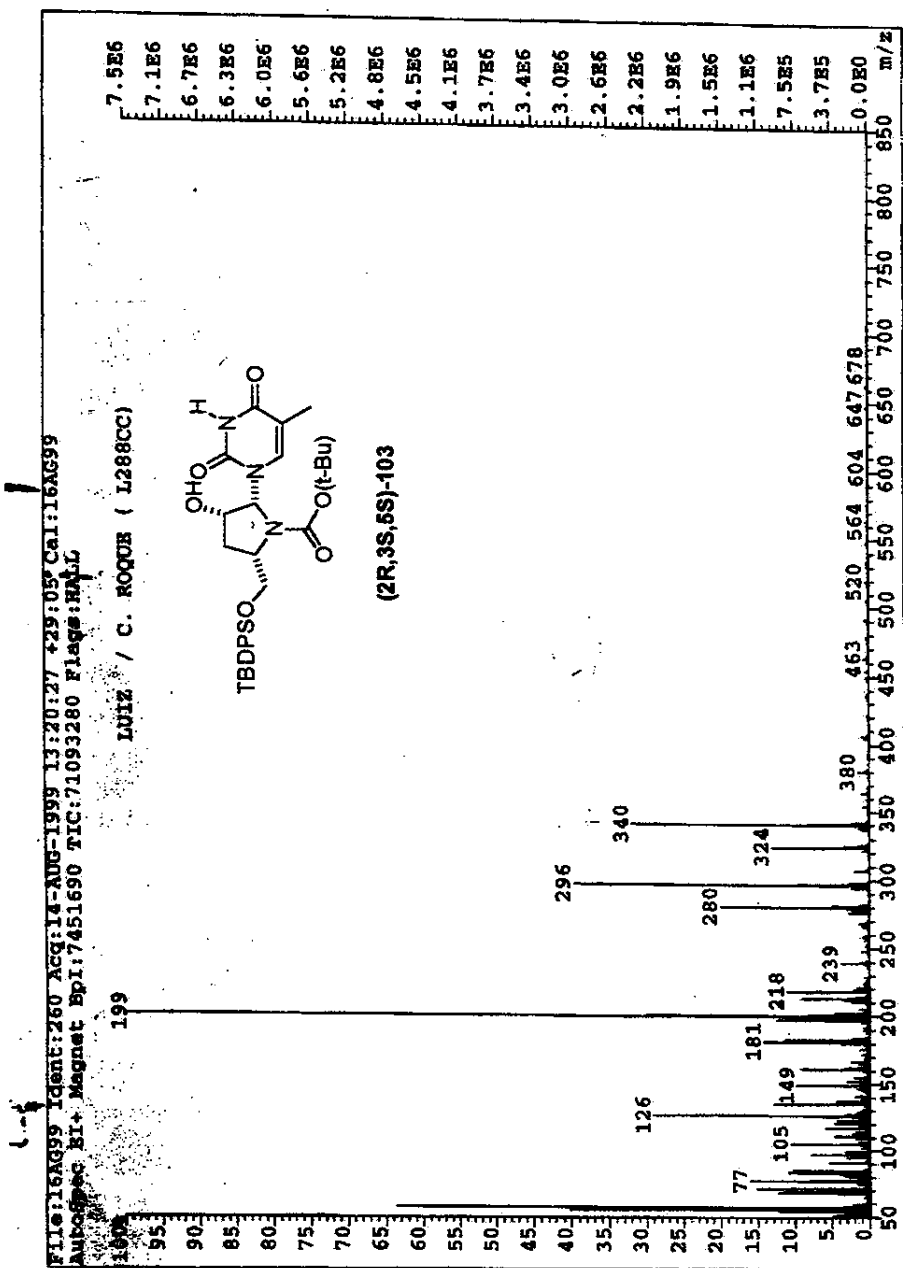
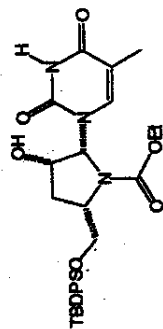


Figura 64 - Espectro de massas da (2R,3S,5S)-5-terc-butildifenilsiloximetil-1-terc-butoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (103), VG Autospec, injeção direta, 70 eV).



104

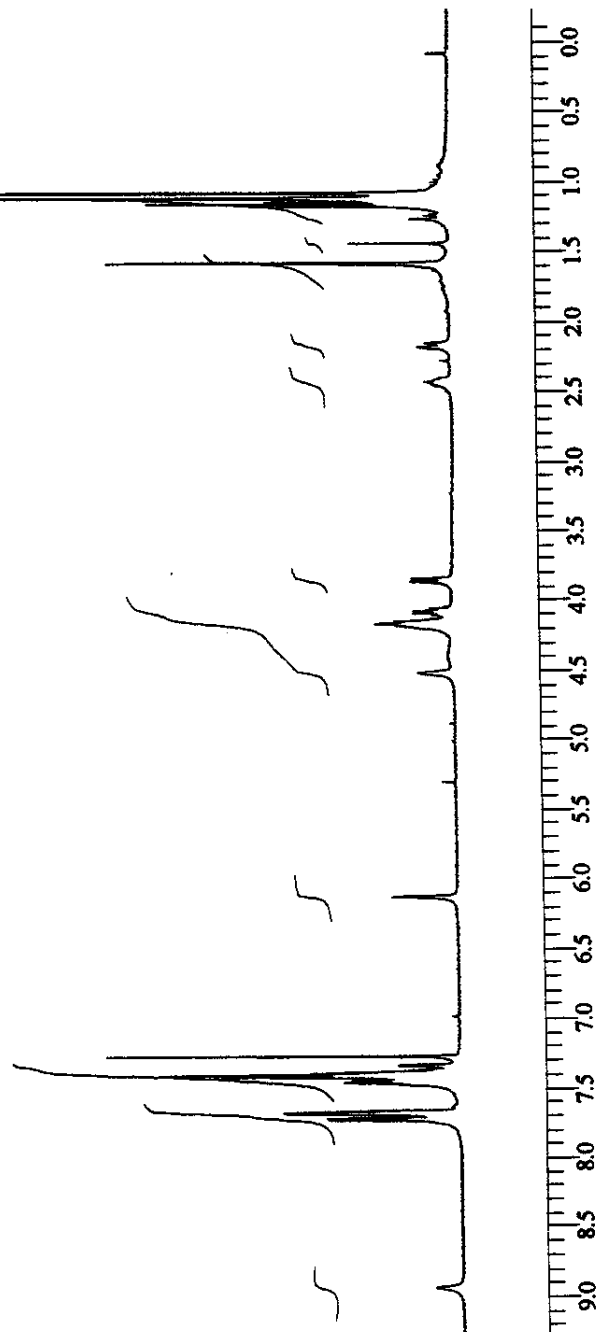


Figura 65 - Espectro de RMN- ^1H da (2R,3S,5S)-5-*tert*-butildiphenilsiloxi-1-etoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-dihidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104) em CDCl_3 (Varian Inova 500, 499.883 MHz).



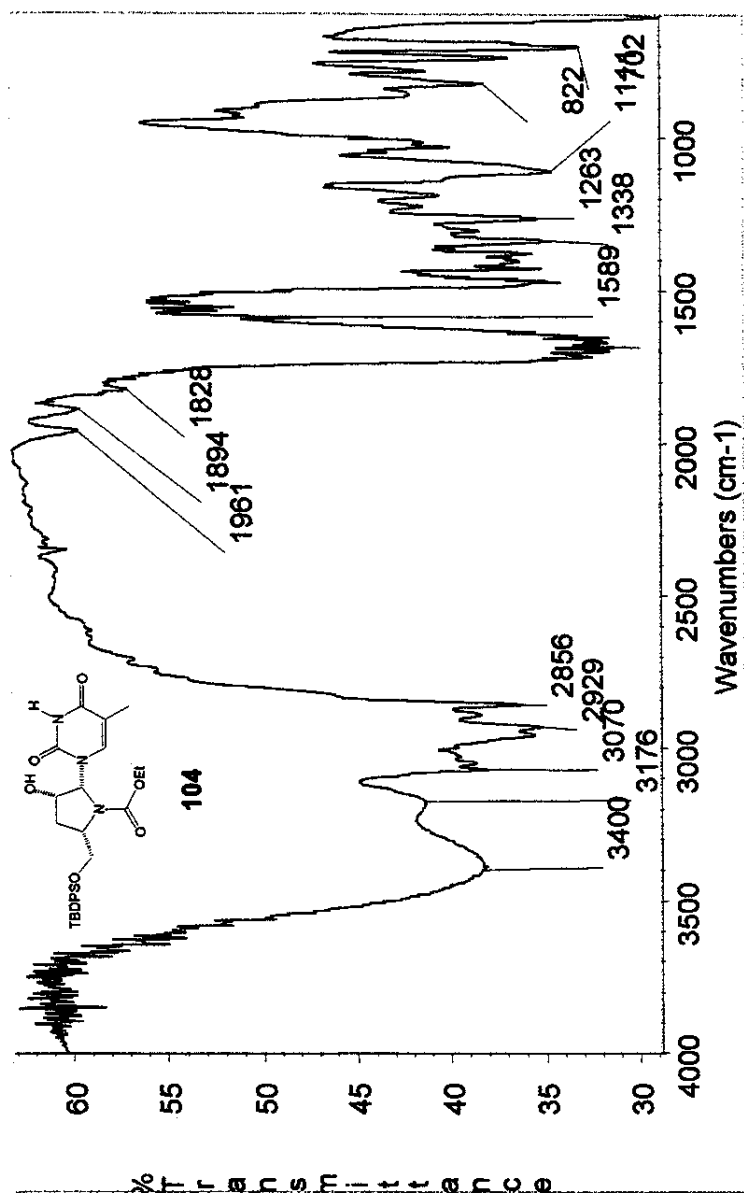


Figura 67 - Espectro no infravermelho da (2R,3S,5S)-5-terc-butilidifenilsiloximetil-1-etoxicarbonil-3-hidróxi-2-(2,4-diidroxi-5-metilpirimidin-1-il)pirrolidina (104), filme líquido entre janelas de NaCl (Nicolet Impact 410).