

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS.

INSTITUTO DE QUÍMICA.

**"SÍNTESE DE PIRROLIZIDINAS ARILADAS. ESTUDO DA
REGIOSSELETIVIDADE DA REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER
DAS 7-(ALQUIL)-2-AZABICICLO[3.2.0]-PENTAN-6-ONA."**

**UNICAMP / IQ
BIBLIOTECA**

Aluno: Antonio de la Caridad Batista Montes de Oca.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.

Dissertação de Mestrado apresentada ao instituto de Química como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de Mestre em Química.

Campinas- São Paulo

Agosto de 2001

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

RESUMO

"SÍNTESE DE PIRROLIZIDINAS ARLADAS. ESTUDO DA REGIOSSELETIVIDADE DA REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER DAS 7-(ALQUIL)-2-AZABICICLO[3.2.0]-PENTAN-6-ONA."

Aluno: Antonio de la Caridad Batista Montes de Oca.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

A pirrolizidina arilada 133 foi obtida em 4 etapas a partir do enecarbamato 119, com rendimento global de 54%. As etapas chaves desta síntese foram a reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato 119 com o cloreto de 4-clorobutirila e a etapa subsequente, a reação de Baeyer-Villiger com *m*-CPBA.

O estudo da reação de Baeyer-Villiger nas ciclobutanonas 120, 121, 122 e 123 mostrou elevada regiosseletividade para as endo-alquil ciclobutanonas 120 e 121, formando em ambos casos só um produto e baixa regiosseletividade para as exo-alquil ciclobutanonas 122 e 123. Para a exo-alquil ciclobutanona 122 a reação levou à formação de duas lactonas regioisoméricas em uma relação 1,5:1 (CG), separáveis por cromatografia.

A exo-alquil ciclobutanona 123 forneceu uma mistura das lactonas regioisoméricas. A remoção do grupo protetor 128 promoveu uma ciclização *in situ*, levando à respectiva lactona tricíclica 132, a qual com posterior redução com LiAlH_4 , forneceu a pirrolizidina arilada 133.

Palavras-chaves: Enecarbamatos endocíclicos, Reação de Heck, Metátese.

SUMMARY

"SYNTHESIS OF ARYLPYRROLIZIDINES. STUDY OF THE BAEYER-VILLIGER REACTION REGIOSELECTIVITY IN 7-(ALKYL)-2-AZABICICLY[3.2.0]-PENTAN-6-ONE."

Student: Antonio de la Caridad Batista Montes de Oca.

Advisor: Carlos Roque Duarte Correia.

The arylpyrrolizidine **133** was obtained in four stages starting from the endocyclic enecarbamate **119**, with 54% global yield. The key stages of this synthesis were the [2+2] cycloaddition reaction between the enecarbamate **119** and the ketene generated from the chloride of 4-chlorobutirile and the Baeyer-Villiger reaction of cyclobutanones **120**, **121** and **122** with *m*-CPBA.

Endo alkyl cyclobutanones **120** and **121** showed high regioselectivity under Baeyer-Villiger conditions; however the *exo* alkyl cyclobutanones **122** and **123** gave two regioisomeric lactones (1,5:1 (CG) regioisomeric lactones mixture from *exo* alkyl cyclobutanone **122**).

The protecting group removal of compound **128** promoted an *in situ* cyclization giving the respective tricyclic lactone **132**, which led, after reduction under LiAlH₄ to arylpyrrolizidine **133**.

keyword: Endocyclic enecarbamate; Heck reaction, methathesis

Curriculum Vitae

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Licenciado em Química.

Faculdade de Química e Farmácia. Universidade Central das Villas. Cuba.

Setembro 1991-julho 1996.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

Centro de Bioativos Químicos,

Universidade Central das Villas, Cuba.

Setembro 1996- novembro de 1998.

Função: Desenvolver pesquisas no campo da síntese de novos princípios ativos obtidos por via sintética, também como, desenho e funcionalização de novos princípios ativos por métodos computacionais.

ESTÁGIOS

Cromatografia de Gases em análise de medicamentos, Centro de Bioativos Químicos, Universidade Central das Villas, Setembro de 1993 até Dezembro de 1993.

Ressonância Magnética Nuclear. (Métodos uni e Bidimensionais). Centro Nacional de Investigações Científicas (CNIC). Habana. Junho 1996 - Março 1997.

Espectrometria de Massas. Aplicações em Química Orgânica. Centro Nacional de Investigações Científicas (CNIC). Habana. Junho 1996 - Março 1997.

Cromatografia líquida de alta eficiência. Centro de Bioativos Químicos, Universidade Central das Villas. Fevereiro 1997-Março 1997.

Técnicas de Eletrospray em Espectrometria de Massas. Universidade Estadual de Campinas. Janeiro 2003 – até a presente data.

EVENTOS CIENTÍFICOS

CUBA

“XII Seminário Científico do Centro Nacional de Investigações Científica”. *Habana. 1995.*

“XV Conferência de Química. Universidade de Oriente”, *Maio de 1996.*

BRASIL

XXIV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. *Maio 2001.*

PATENTES DE INVENÇÃO

“Nitroperhidropiranos substituídos e seu procedimento de obtenção” Patente de invenção cubana No. 22463 del 14.10.1996

ATIVIDADE COMO DOCENTE.

Disciplina: Prática de Laboratório de Química Geral. Faculdade de Química e Farmácia. Universidade Central das Villas. *1992.*

Disciplina: Práticas de Laboratório de Química Geral. Faculdade de Química e Farmácia, Universidade Central das Villas. *1993.*

Disciplina: Práticas de Laboratório de Química Orgânica. Faculdade de Química e farmácia, Universidade Central das Villas. *1995.*

Disciplina: Práticas de laboratório de Química orgânica. Faculdade de Química e farmácia, Universidade Central das Villas. *1996.*

Disciplina: Práticas de laboratório de Química orgânica. Faculdade de Química e farmácia, Universidade Central das Villas. *1997.*

TRABALHOS DE ORIENTAÇÃO. Trabalhos de Diploma (Teses de Graduação)

Estudo Tecnológico para a obtenção de ácido Furoico com materias primas cubanas. Estudante: Judit Garcia González. *1997.*

Estudo de novas variantes tecnológicas na obtenção do Furoato de etila e furoilacetonitrila. Estudante: Yosbari Gruma. *1997.*

ABREVIATURAS

CBZ- Benziloxicarbonil

CBZ(*p*-NO₂)- 4-nitrobenziloxicarbonil

Coc- *t*-Butiloxicarbonil

m-CPBA- Ácido metacloroperbenz6ico

TFAA- Anidrido trifluoracetico

TFA- Ácido trifluoracetico

TEA- Trietilamina

CCD- cromatografia de camada delgada.

CG- cromatografia gasosa

HPLC- cromatografia liquida de alta eficiência

s- Singleto

d- Dubleto

t- Tripleto

m- Multipleto

J- constante de acoplamento

sl- Sinal largo.

INDICE

1. Introdução.	1
1.1. Definição e Estrutura Química.	1
1.2. Distribuição na natureza e Atividades Biológicas.	3
1.3. Biossíntese.	4
1.4. Síntese de Bases Necínicas.	6
1.5. Objetivos.	13
1.5.1. Estratégia sintética.	14
2. Resultados e discussão.	21
2.1. Preparação dos enecarbamatos.	21
2.1.1. Síntese do enecarbamato pelo protocolo de Kraus.	21
2.1.2. Síntese do enecarbamato utilizando o éster carbonilimidazólico do álcool de 4-nitrobenzila.	22
2.1.2.1. Pelo protocolo de Kraus.	22
2.1.2.2. Utilização da 2-pirrolidinona como material de partida.	24
2.1.2.3. Utilização da pirrolidina como material de partida.	25
2.1.3. Síntese de enecarbamato funcionalizado em C₄.	29
2.2. Reações de cicloadição [2+2] térmica.	33
2.3. Epimerização do carbono α à carbonila da ciclobutanona endo-alquila 121.	37
2.4. Reação de Baeyer-Villiger.	38
2.4.1. Reação de Baeyer-Villiger nas ciclobutanonas 120 e 122	38
2.4.2. Reação de Baeyer-Villiger nas ciclobutanonas 121 e 123	40
2.4.3. Modelação teórica para explicar o comportamento da reação de Baeyer-Villiger.	42
2.5. Abertura das lactonas por redução com NaBH₄.	47
2.6. Remoção do protetor.	48
2.7. Obtenção da pirrolizidina arilada..	49
2.8. Conclusão.	53

3. Experimental.	55
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	55
3.2. <i>Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolina 108.</i>	57
3.3. <i>Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolidinona 110</i>	60
3.4. <i>Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-hidróxi-pirrolidina 111</i>	63
3.5. <i>Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolina 103.</i>	65
3.6. <i>Síntese do N-(terc-butiloxicarbonil)- 3-pirrolina 116</i>	67
3.7. <i>Síntese do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-pirrolidina 118</i>	70
3.8. <i>Síntese do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 119.</i>	72
3.9. <i>Reação de cicloadição [2+2] térmica do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolina 103 com cloreto de 4-clorobutirila.</i>	74
3.10. <i>Reação de cicloadição [2+2] térmica do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 119 com cloreto de 4-clorobutirila.</i>	78
3.11. <i>Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 125.</i>	85
3.12. <i>Síntese das N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 126 e N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona 127.</i>	87
3.13. <i>Síntese da N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (endo-alquila) 128.</i>	90
3.14. <i>Síntese das (±)-N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 129 e (±)-N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona 130.</i>	94
3.15. <i>(±)-(2R,3R,4R)N-(terc-butiloxicarbonil)-2-((1S)-3-cloro-1-hidroxipropil)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-pirrolina 131.</i>	96
3.16. <i>(±)-2α-(4-clorofenil)-7β-hidroxil-8α-pirrolizidina-1β-hidroxicarbonil-lactona 132.</i>	98
3.17. <i>(±)-(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizínilmetanol 133.</i>	100
4. Referências Bibliográficas.	107

1. Introdução.

1.1. Definição e Estrutura Química.

Os Alcalóides Pirrolizidínicos (APs) são compostos naturais derivados do metabolismo secundário de plantas¹ e apresentam um núcleo pirrolizidínico 1 (figura 1).

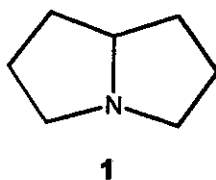


Figura 1. Núcleo básico dos alcalóides pirrolizidínicos.

Os Aps podem ser variados, embora, em sua maioria sejam ésteres de uma base necínica com um ou mais ácidos nécicos. As bases necínicas possuem como núcleo básico 1-hidroximetil-pirrolizidina (1-hidroximetil-1-aza-[3.3.0]-biciclo-octano), com diferentes combinações de insaturações e hidroxilas. A numeração dos átomos que compõem o núcleo pirrolizidínico não segue o padrão IUPAC (figura 2).

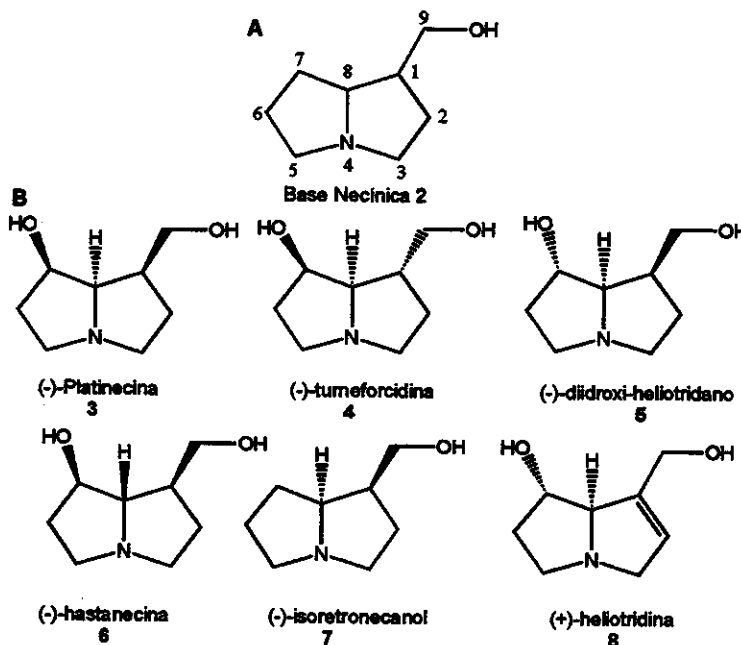


Figura 2. A: Esqueleto da base Necínica. B: Exemplos de bases necínicas.

Os ácidos néricos possuem várias estruturas (figura 3) e podem, junto a uma base necínica formar monoésteres, diésteres abertos, diésteres macrocíclicos e até mesmo triésteres. Um exemplo descrito na literatura é os APs isolados das *Ipomoeas* que apresenta como base necínica a platinecina e diferentes combinações de ácidos néricos dividindo-se em quatro sub-classes² (figura 4).

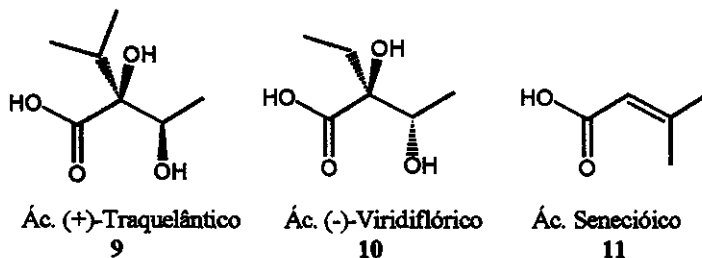


Figura 3. Exemplos de ácido néricos.

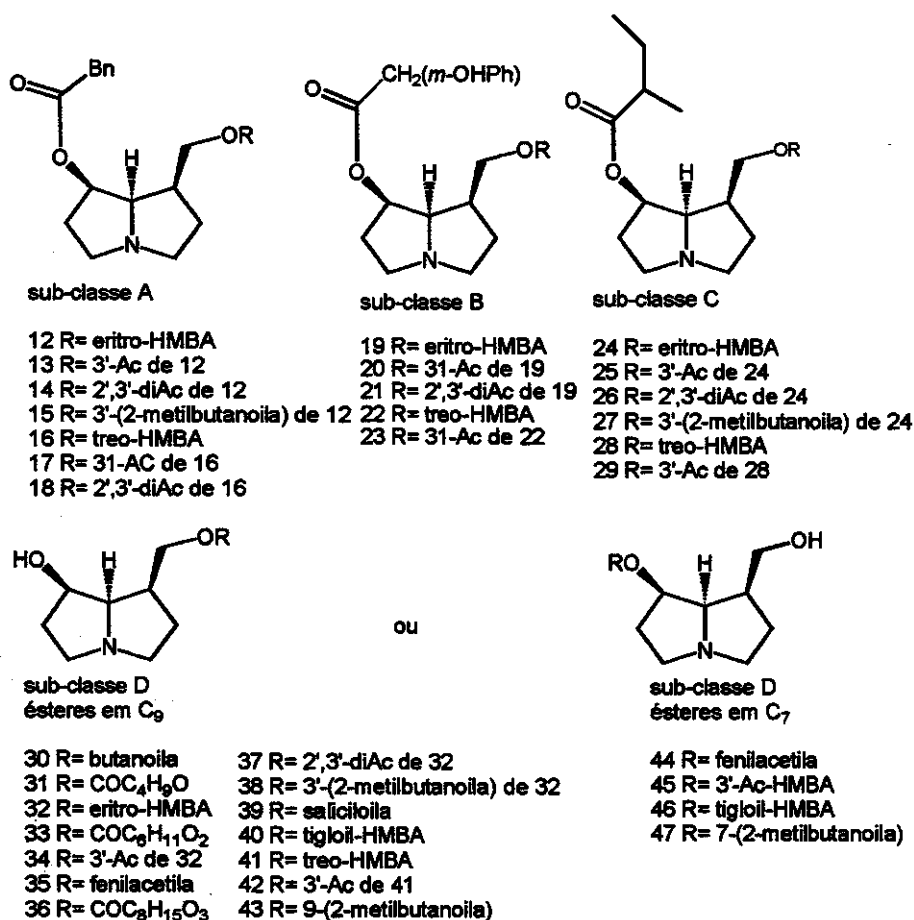


Figura 4. APs isolados da "ipomoea".

1.2. Distribuição na natureza e Atividades Biológicas.

Atualmente são conhecidas aproximadamente 370 estruturas diferentes de APs, isoladas de 560 espécies de plantas³, *Senecio* e *Eupatorium* (Asteraceae), *Crotalaria* (Fabaceae), *Heliotropium* (Boraginaceae). Eles são amplamente distribuídos no reino vegetal, e em menor quantidade no reino animal e fungos. Estes alcalóides possuem um papel importante como mediadores nas interações ecológicas entre as plantas, insetos e predadores. Alguns Lepidópteros seqüestram os APs por ingestão⁴, já quando larvas ou em seu estado adulto, utilizando-os como defesa química contra os predadores, acredita-se que neste caso a rejeição do predador está relacionada com sua impalatabilidade e não toxidez, ou seja, as borboletas que possuem Aps não possuem sabor agradável aos seus predadores, de modo que estes últimos evitam a ingestão das mesmas.

Os Aps participam como precursores biossintéticos dos feromônios de atração sexual das borboletas macho. Geralmente as borboletas macho que apresentam maior quantidade de Aps em seus tecidos tem mais chances de atrair uma fêmea. Entretanto, estas substâncias não são voláteis, assim o macho metaboliza parte de seus Aps em metabólitos voláteis que são um indício da quantidade de Aps que ele possuem.

Os Aps apresentam distintas atividades biológicas, quase todas relacionadas à sua citotoxicidade. Acredita-se que esta toxicidade está relacionada com a formação “*in vivo*” de metabólitos pirrólicos, conhecidos por serem potentes alquilantes de DNA⁵. Embora, Alguns APs possuem interessantes atividades biológicas (Exemplo, a N-óxido de Indicina 48 como anti-neoplásica, figura 5) e são, portanto, utilizados como base para a elaboração e aperfeiçoamento de novas substâncias clinicamente úteis. Outros elementos farmacofóricos específicos em sua estrutura molecular, não relacionados aos metabólitos pirrólicos, são também responsáveis por outras atividades farmacológicas de certos APs. Neste âmbito, pode-se citar as atuações de APs como anestésicos locais, bloqueadores neuromusculares, antimicrobianos moderados, etc⁶.

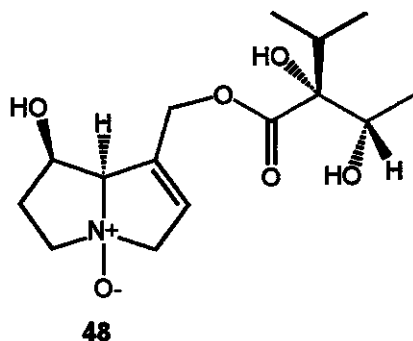


Figura 5. Alcalóide pirrolizidínico anti-cancerígeno.

Vários APs polihidróxi apresentam atividade inibidora de glicosidase⁷, o que os torna potenciais agentes de combate a várias doenças. Na figura 6 apresentamos alguns exemplos, dentre os quais, podemos destacar a 1-epi-australina 49, australina 51 e 7-epi-australina 52, que apresentam atividade anti-HIV.

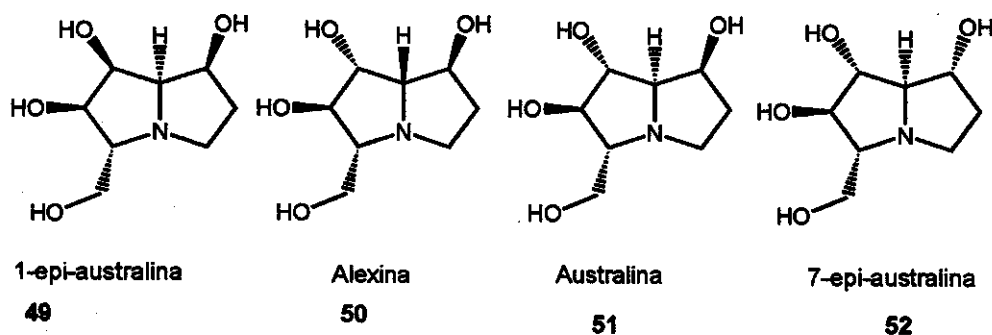


Figura 6. Alguns exemplos de AP com atividade inibidora de glicosidase e anti-HIV.

1.3. Biossíntese.

As plantas biossintetizam os APS a partir do metabolismo primário dos aminoácidos, a biossíntese das bases necínicas começa na transformação do L-glutamato até putrescina⁸, e estas em homoespermidina, intermediário final na biossíntese das bases necínicas (figura 7).

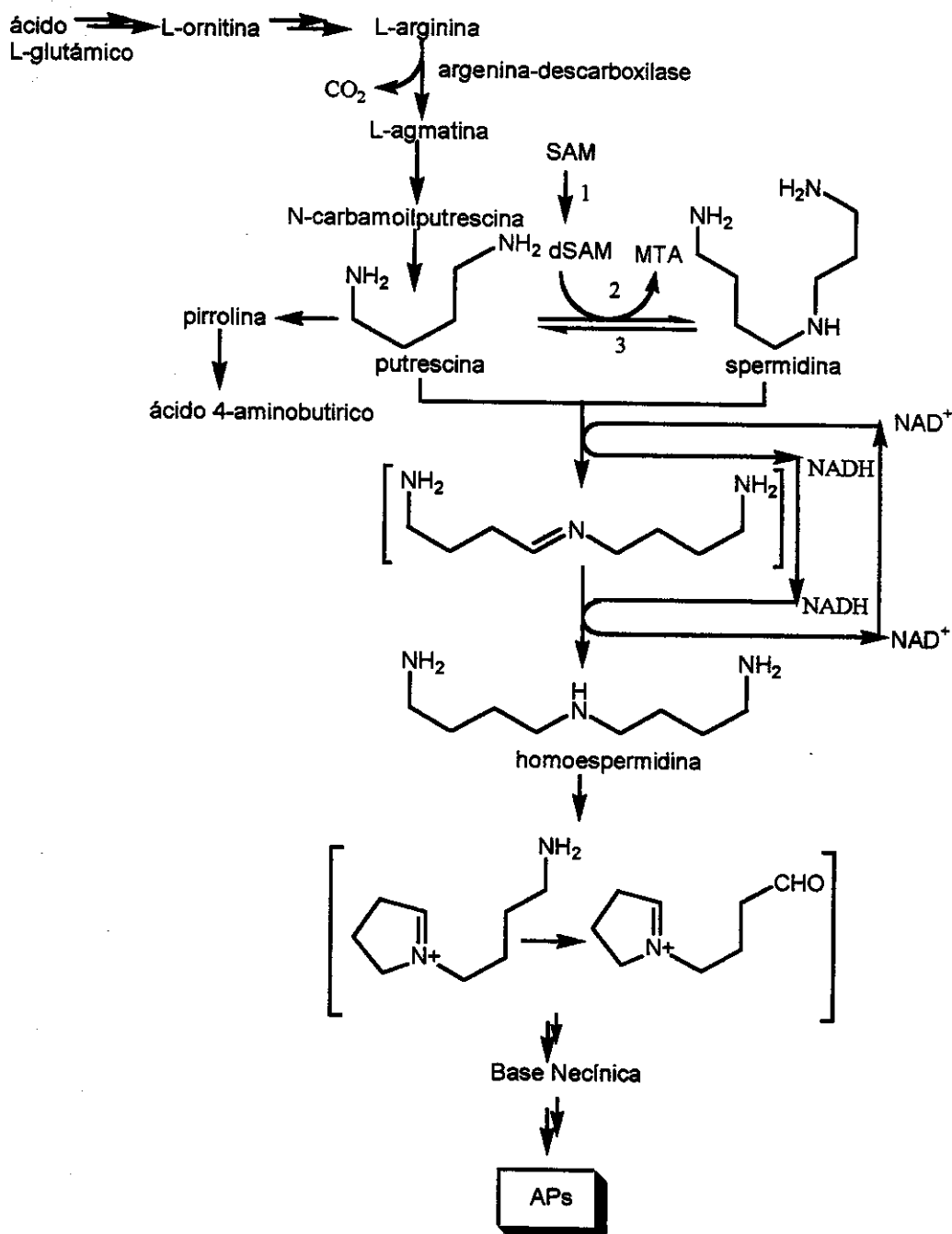


Figura 7: Integração do metabolismo primário e a biossíntese de Aps. 1: SAM-descarboxilase; 2: spermidina-sintetase; 3: HEH-insensitivo.

Os ácidos néricos também têm sua origem baseada nos metabolismos de aminoácidos. Um exemplo é a biossíntese do ácido (+)-traquelântico, presente nos Aps do tipo Licopsamina

isolados *Eupatorium cematideum* (Asteraceae). A biossíntese do ácido (+)-traquelântico está acoplada diretamente a um dos passos da biossíntese do aminoácido valina⁹ (figura 8).

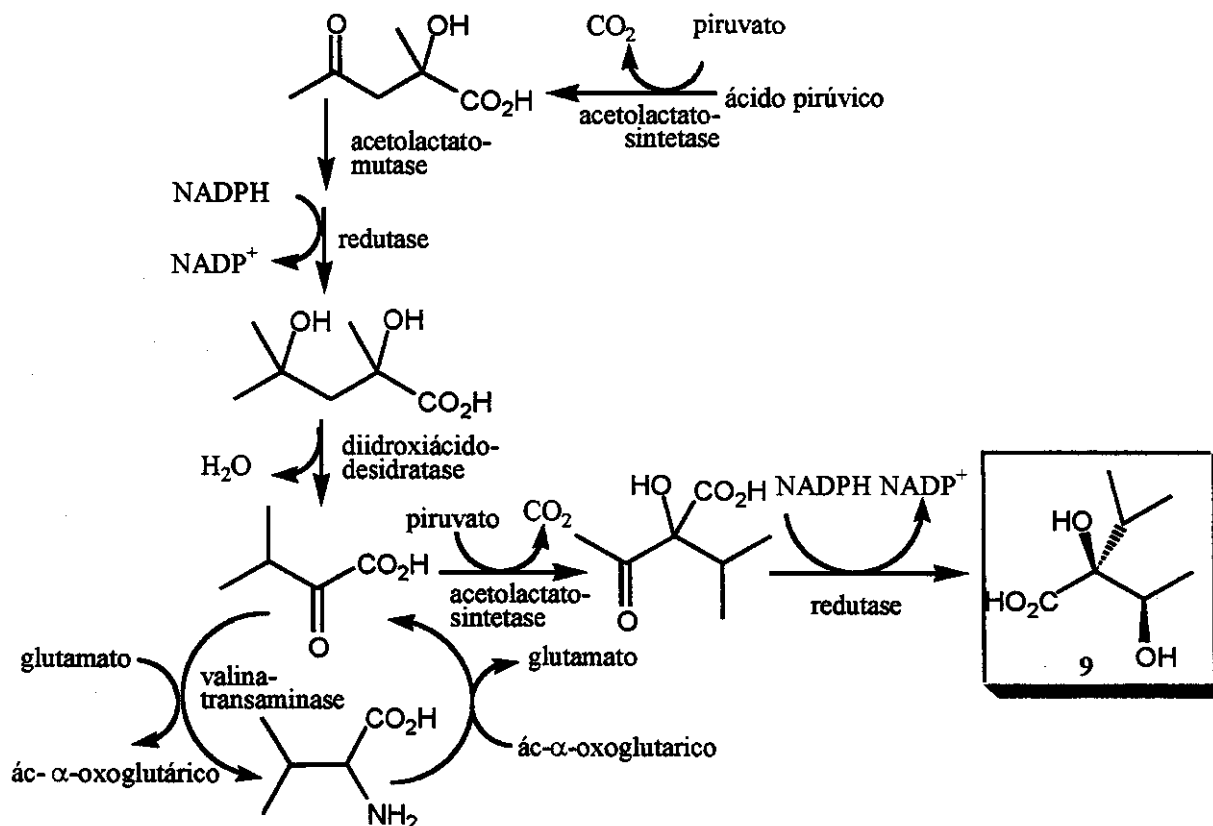


Figura 8: Biossíntese do ácido (+)-traquelântico.

1.4. Síntese de Bases Necínicas.

Os APs tem despertado muito interesse em síntese orgânica ao longo das duas últimas décadas, devido às atividades biológicas e farmacológicas já mencionadas anteriormente. Como consequência disto, novas metodologias foram desenvolvidas e aplicadas com sucessos na obtenção destas substâncias.

As maiores das sínteses descritas, principalmente as assimétricas, têm utilizado como material de partida carboidratos¹⁰, aminoácidos e seus derivados¹¹ e pirrolidinas 2,5-dissubstituídas ou 2-monosubstituídas¹². Alguns métodos são muito utilizados na preparação dos

sistemas cíclicos: aza-anelação com iminas cíclicas e vários derivados acrilatos¹³, metátesis de olefinas¹⁴, cicloadição 1,3-dipolar¹⁵ e muitos outros, onde o objetivo principal é a funcionalização da posição α ao átomo de nitrogênio. Um exemplo interessante é a síntese da (+)-retronecina **59**, realizada por Pandey et al¹⁶. Eles desenvolveram uma nova metodologia para preparar derivados pirrolizidínicos, a qual envolve uma cicloadição [3+2] de um íldeo de azometino não estabilizado **57** como etapa chave (figura 9).

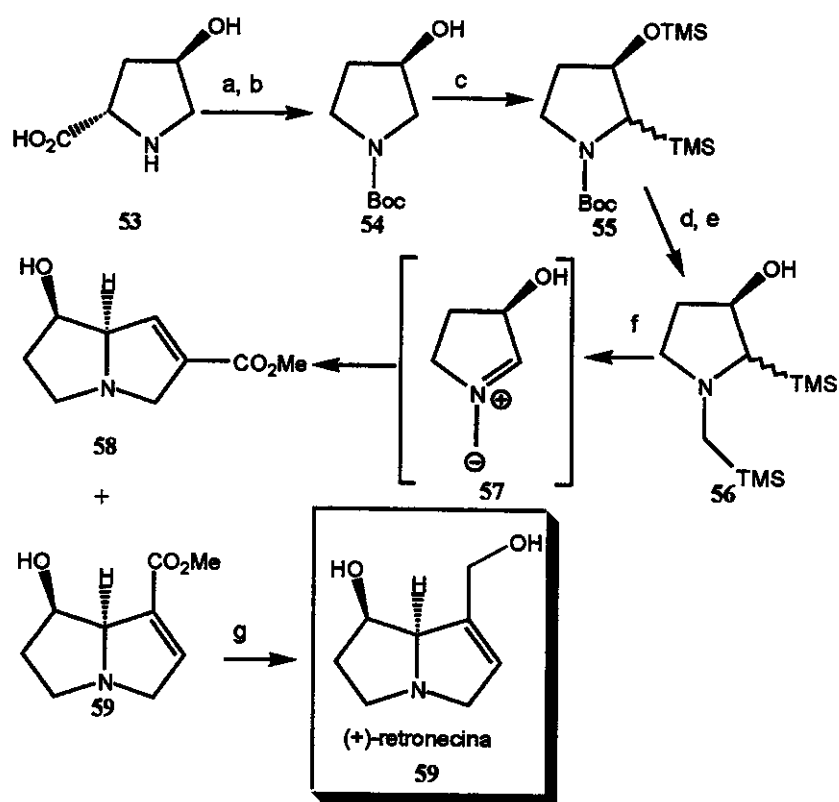


Figura 9: Síntese da (+)-retronecina. Reagentes e condições: a) ciclohexanol, ciclohexanona, 160 °C, 4h; b) dioxana, TEA, Boc₂O, 8h, 86%; c) THF, TMEDA, *sec*-BuLi, -78 °C, TMSCl, 3h; d) TFA, DCM, 5 °C, 30 min; e) MeCN, K₂CO₃, TMSCH₂Cl, refluxo, 3,5 h, 77%; f) MeCN, Ag(I)F, propionato de metila, ta, 20 min, 72%; g) DCM, DIBAL, -78 °C, 3h, 78%.

A primeira síntese assimétrica da (-)-platinecina, (+)-retronecina e (+)-croalbinecina foi descrita por Rüeger e Benn¹⁷. Estes autores prepararam a lactona de Geissman-Waiss **28** na forma enantiomericamente pura, a partir da (2S, 4R)-4-hidroxiprolina (figura 10).

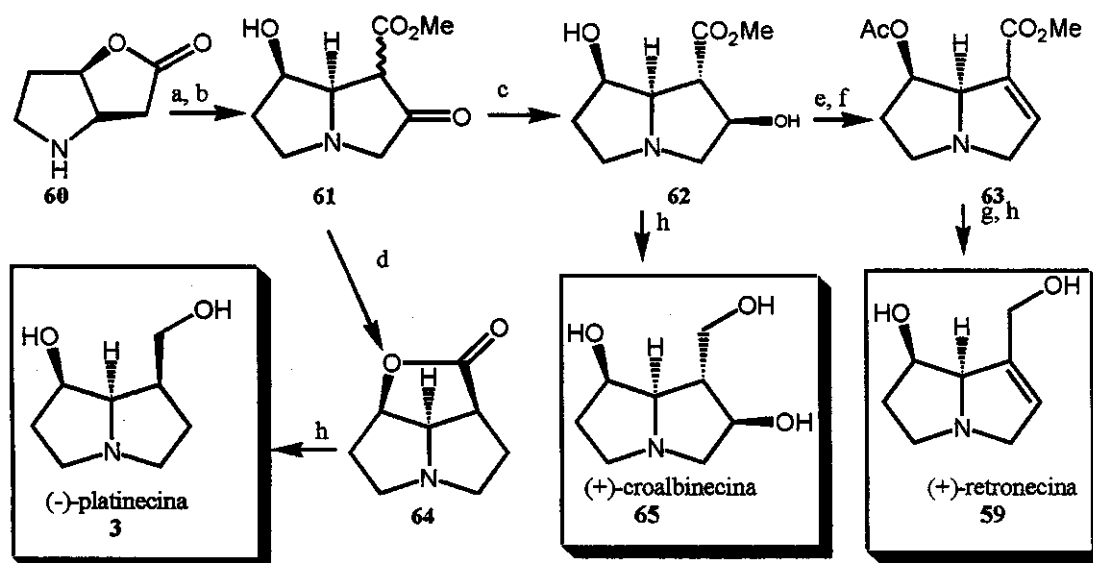


Figura 10. Síntese assimétrica da (-)-platinecina, (+)-retronecina e (+)-croalbinecina. Reagentes e condições: a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; b) KOEt , PhMe ; c) H_2 , PtO_2 , AcOH ; d) H_2 , $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$, AcOH ; e) Ac_2O , piridina, 4-DMAP; f) NaH ; g) HCl , EtOH ; h) LiAlH_4 .

A lactona de Geissman-Waiss **60** foi alquilada e o produto submetido a ciclização de Dieckmann, para fornecer o cetoéster **61**. Hidrogenação da cetona enolizável **61**, forneceu o diidroxiéster **62**, que após redução, produziu a (+)-croalbinecina **65**. Hidrogenação com um catalisador de $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ forneceu a lactona **64**, que após redução, forneceu a (-)-platinecina **3**. O diidroxiéster **62** foi protegido como acetato. Eliminação induzida por NaH , seguida da redução de **63**, produziu a (+)-retronecina **59**.

Em 1990 Erhard Röder e colaboradores relataram a síntese da platinecina partindo do (+/-)-cis-2,3-bis(etoxicarbonil)-pirrolidina¹⁸ **66** (figura 11). O composto **66** é protegido com acrilato de etila, obtendo-se (+/-)-cis-2,3-bis(etoxicarbonil)-1-(etroxicarboetil)-pirrolidina em 65% de rendimento, o qual é transformado na lactona tricíclica **64** por reações consecutivas como: ciclização de Dieckmann, descarboxilação e redução em meio básico. A platinecina racêmica é obtida por abertura reductiva da lactona tricíclica com um rendimento global de 12%.

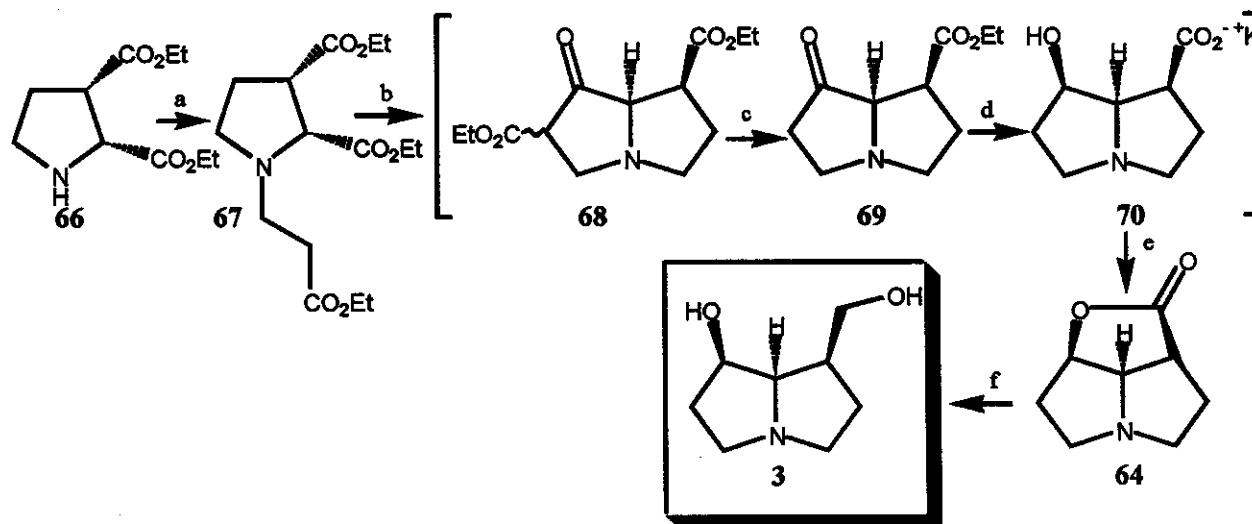


Figura 11. Síntese da platinecina partindo do (+/-)-cis-2,3-bis(etoxicarbonil)-pirrolizidina. Reagentes e condições: a) acrilato de etila, CH₂Cl₂, 24h; b) KOEt, xileno, 1h, 75 °C; após HCl (20%), éter etílico c) FeCl₃, 15'; d) KOH, KBH₄, H₂O, 24h; e) HCl pH=1, 2h; f) LiAlH₄.

Kang e seu grupo de pesquisa¹⁹ publicaram outra metodologia sintética da platinecina (figura 12). A análise retrossintética mostra que a platinecina pode ser obtida de um intermediário pirrolizidínico com uma dupla ligação exocíclica 82, e este pode ser obtido a partir do álcool alílico trissubstituído.

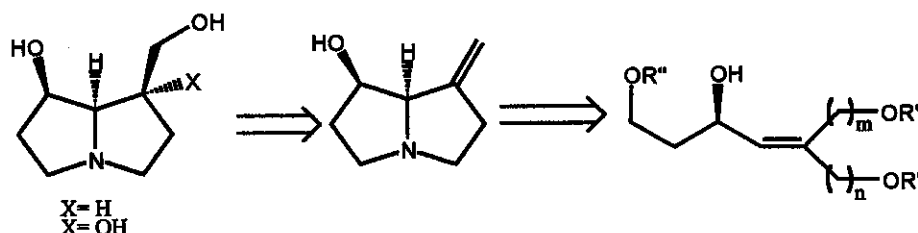


Figura 12. Retrossíntese da platinecina, segundo Kang..

O álcool alílico trissubstituído é obtido a partir do ácido maleico, através de várias transformações, obtendo-se dois álcoois alílicos trissubstituídos 78 e 79. A etapa chave desta metodologia é a transformação dos álcoois alílicos trissubstituídos 78 e 79 em único isômero: trans-oxazolina 80, via iodoaminação intramolecular do correspondente tricloroacetimidato²⁰ (figura 13).

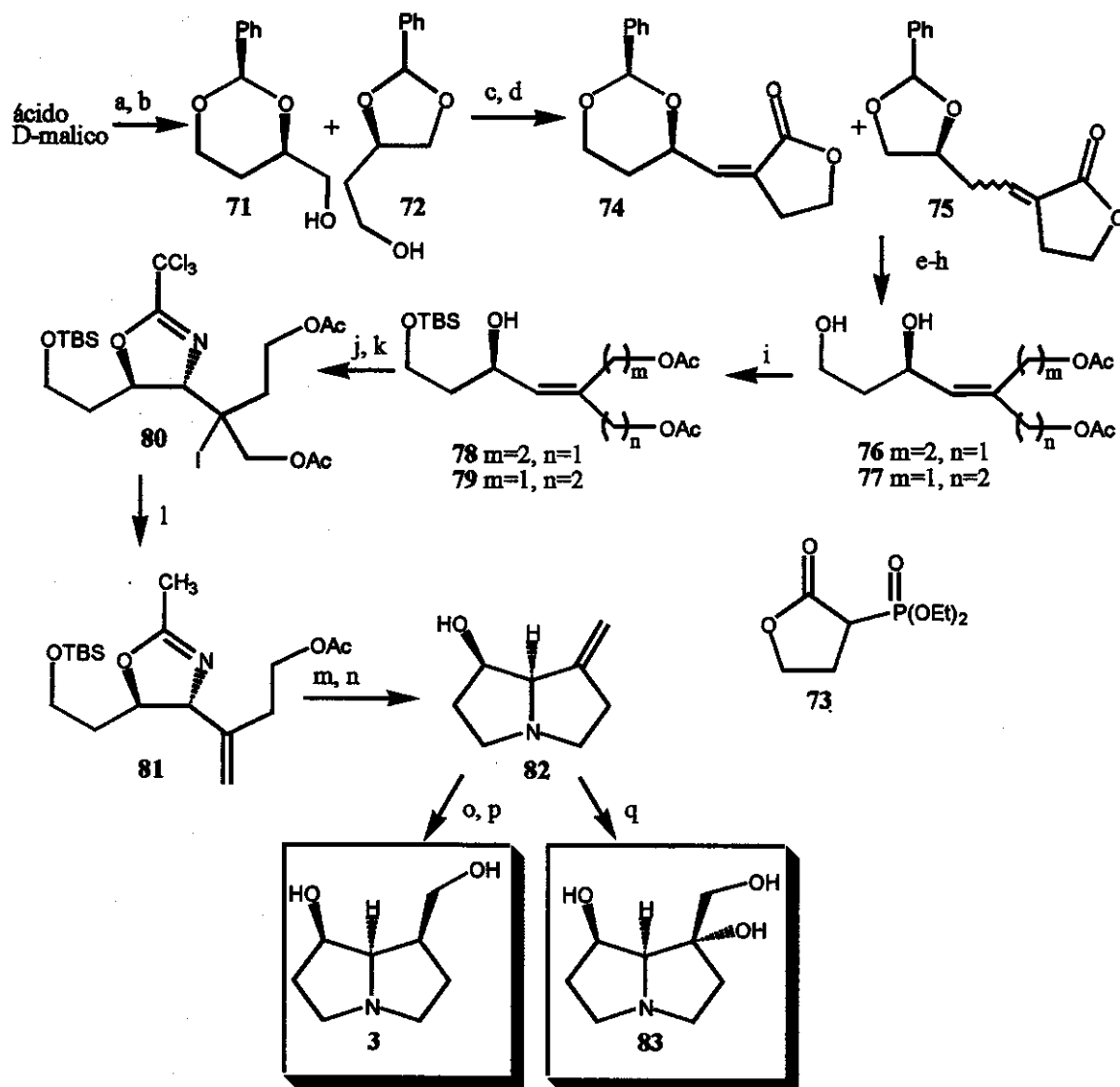


Figura 13. síntese da platinecina segundo Kang. Reagentes e condições: a. BH_3Sme_2 , B(OMe)_3 , THF, 0-20 °C. b. PhCHO , $p\text{-TsOH}$, PhMe , 140 °C. c. Oxidação de Swern. d. 73, DBU, LiCl , MeCN, 0 °C. e. DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, depois MeOH, NaBH_4 , 0 °C. f. Ac_2O , DMAP, TEA, CH_2Cl_2 , 0 °C. g. $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ (4:1), 20 °C. h. NaIO_4 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (4:1), 20 °C. i. TBSCl, imidazol, DMF, -40 °C. j. Cl_3CCN , DBU, MeCN, 0 °C. k. I_2 , K_2CO_3 , MeCN, 0-20 °C. l. Zn, NH_4Cl , $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ (4:1), 0-20 °C. m. 6N HCl-MeOH (1:5), 20 °C. n. CCl_4 , Ph_3P , TEA, DMF, 20 °C. o. BH_3 , THF, $\text{THF-CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1), 0 °C, depois H_2O_2 , EtOH, 50 °C. p. 6N HCl-MeOH (1:1), 50 °C. q. OsO_4 , NMO, acetona- H_2O (4:1), 0 °C.

A funcionalização na posição α ao átomo de nitrogênio é de fundamental importância como estratégia sintética na preparação de APs. Resultados preliminares referentes à preparação de APs utilizando enecarbamatos endocíclicos como material de partida, já foram publicados pelo grupo de pesquisas²¹ (figura 14).

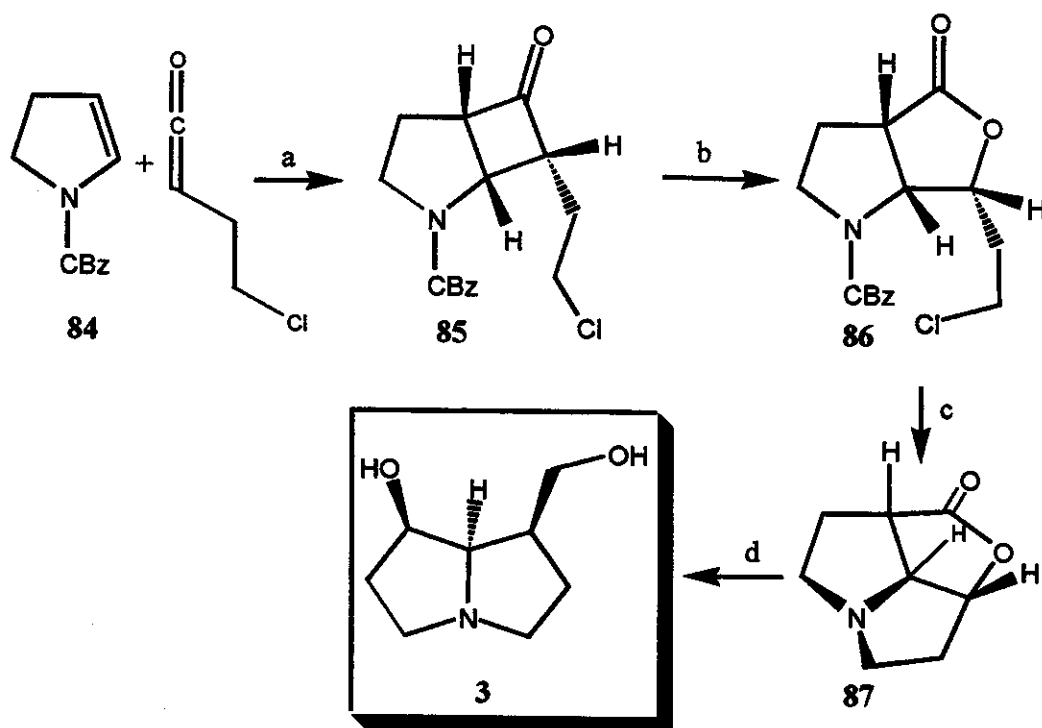


Figura 14: Metodologia desenvolvida pelo o grupo de pesquisas. Reagentes e condições: (a) TEA, Cicloexano, refluxo (45-55%); (b) MCPBA, CH₂Cl₂, NaHCO₃ (80%); (c) Pd(OH)₂MeOH, H₂ (50%); (d) LiAlH₄, Et₂O, refluxo (60%).

Nestas condições é obtido a ciclobutanona endo-alquila 85. A etapa de oxidação de Baeyer-Villiger forneceu um único composto o qual é transformado na Platinicina 3.

Quando a ciclobutanona endo-alquila 85 é submetida à condições de epimerização forma-se uma mistura de ciclobutanonas epiméricas 85 e 88 numa proporção de 1:1, as quais não pode ser separadas por nenhum método cromatográfico comum. Desse modo, para estudar o comportamento da reação de Baeyer-Villiger na ciclobutanona exo-alquila 88, a etapa seguinte era sempre executada com uma mistura das mesmas. (figura 15).

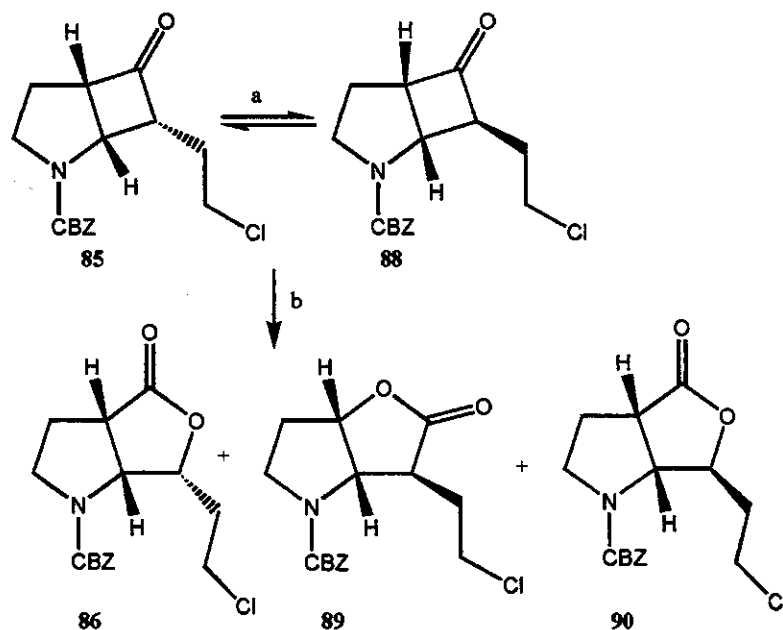


Figura 15. Reação de Baeyer-Villiger. Reagentes e condições: (a) $(C_2H_5)_3NH^+Cl^-$, THF, refluxo, 48h (45-55%); (b) MCPBA, CH_2Cl_2 , $NaHCO_3$ (80%).

A reação de oxidação executada com uma mistura das ciclobutanonas 85 e 88 forneceu uma mistura de lactonas, a qual foi isolada, obtendo-se duas frações, uma delas corresponde a lactona 86, a segunda fração corresponde a uma suposta mistura das lactonas 89 e 90, fazendo analogia com os dados obtidos da Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C ao homólogo com substituinte 7-(3-cloropropil) foi possível a presença de duas lactonas regioisoméricas.

1.5. Objetivos.

Baseados nestes resultados²² planejamos os seguintes objetivos para o trabalho de mestrado.

1. Purificação de 7-(2-cloroetil)-2-azabicyclo-[2.3.0]butan-6-ona com diferentes protetores no átomo de nitrogênio e/ou substituídas em posição 4, visando a separação cromatográfica das endo-alquila e exo-alquil ciclobutanonas.
2. Estudo da reação de Baeyer-Villiger das ciclobutanonas 7-(2-cloroetil) endo-alquila e exo-alquila separadas, visando confirmar ou determinar a regioseletividade do processo na ciclobutanona exo-alquila.
3. Aplicação das ciclobutanonas endo e exo-alquila na síntese de pirrolizidinas ariladas.

1.5.1. Estratégia sintética.

Nossa estratégia sintética consiste, como primeira etapa, na purificação de 7-(2-cloroetil)-2-azabicyclo-[2.3.0]butan-6-ona com diferentes protetores no átomo de nitrogênio e/ou substituídas em posição 4, visando a separação cromatográfica das endo e exo-alquil ciclobutanonas. O grupo protetor no nitrogênio dos enecarbamatos endocíclicos terá um elemento que permita a separação cromatográfica dos produtos de cicloadição [2+2]. Outra possibilidade é o uso de enecarbamatos endocíclicos, funcionalizado em C₄, que permita também a separação cromatográfica dos produtos de cicloadição [2+2] (figura 16).

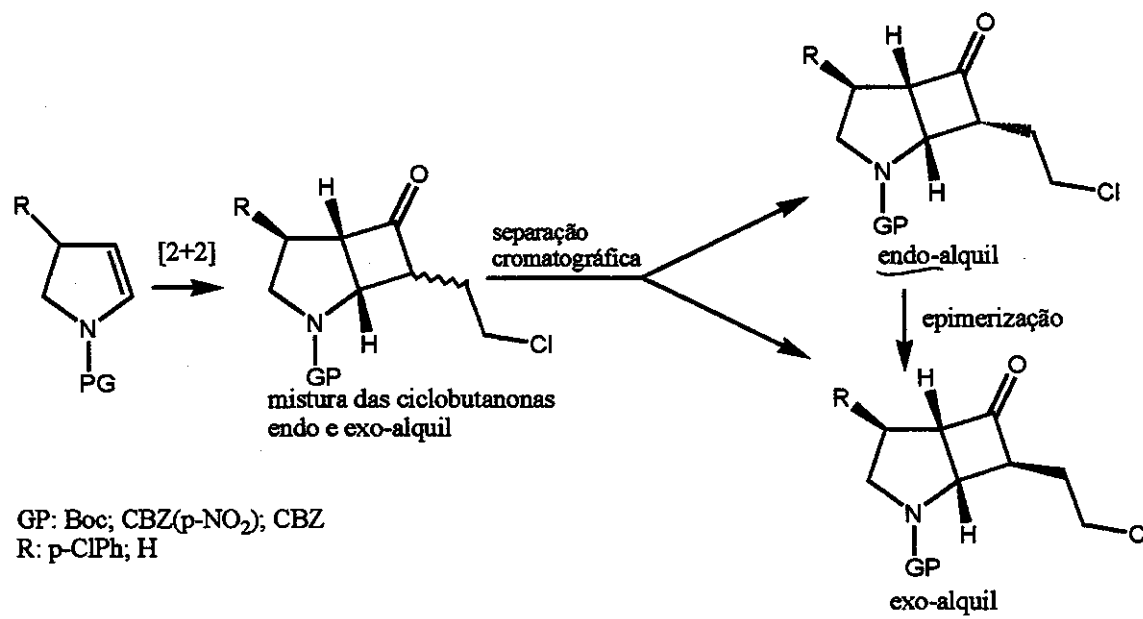


Figura 16. Esquema sintético da cicloadição [2+2] térmica

Após separação cromatográfica estudaremos a reação de oxidação de Baeyer-Villiger dos cicloadutos endo e exo-alquila separadamente (figura 17). Até o presente momento, acredita-se que a regioquímica observada na reação de Baeyer-Villiger em sistemas azabíciclos seja controlada por fatores estéricos. Essa hipótese está amparada nos resultados experimentais preliminares já obtidos no grupo de pesquisa para o cicloaduto endo-alquila¹.

¹ Ver referencia 21.

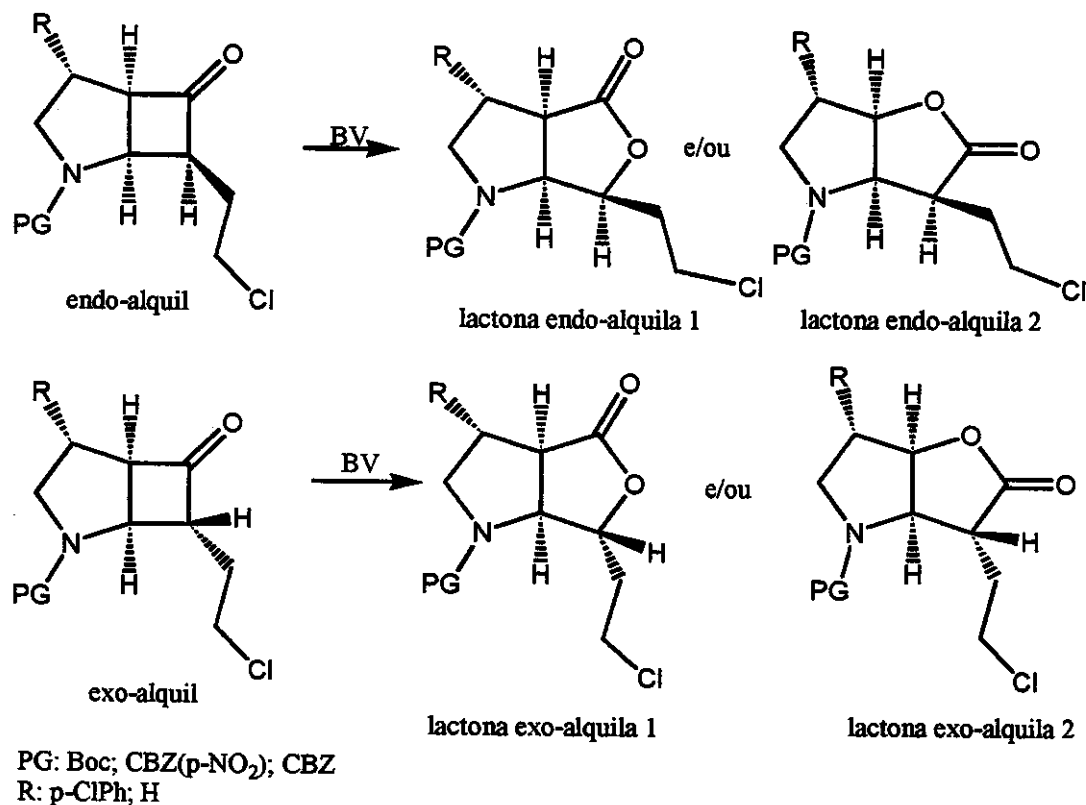


Figura 17. Esquema sintético da Oxidação de Baeyer-villiger

Para alcançar o terceiro objetivo de nosso projeto, obter pirrolizidinas ariladas, os produtos obtidos da oxidação de Baeyer-Villiger serão transformado em suas respectivas pirrolizidinas ariladas, para isto temos três metodologias diferentes:

1. A primeira metodologia envolve a formação das lactonas azatricíclicas, por remoção do grupo protetor e ciclização²³.

Alguns exemplos descritos na literatura utilizam a remoção do grupo protetor de carbamatos pirrolidínicos, para formar o bicyclo pirrolizidínico, após o ataque da amina resultante a um centro eletrofílico. Por exemplo, a preparação do éster pirrolizidínico²⁴ **92**, intermediário na preparação da (±)-traquelantimidina **93** e (±)-iso-retronecanol **94**, foi efetuada através da hidrogenólise do respectivo carbamato pirrolidínico **91**, tendo como consequência, o ataque nucleofílico da amina ao éster, formando assim, o núcleo pirrolizidínico (figura 18).

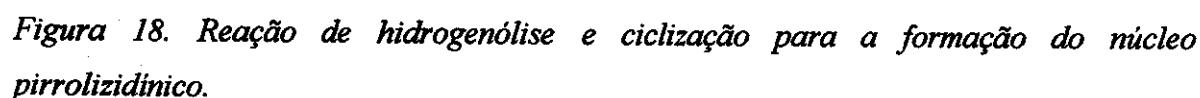


Figura 19. Reação de hidrogenólise e ciclização.

ii Ver referencia 22.

Este resultado se deve a que a lactona endo-alquila **87** tem uma conformação que permite uma melhor aproximação do nitrogênio livre ao C₂ do grupo 2-cloroetil, permitindo a ciclização, contrário das lactonas exo-alquilas **88** e **89** que existe impedimento conformacional que não permite a aproximação (figura 20).

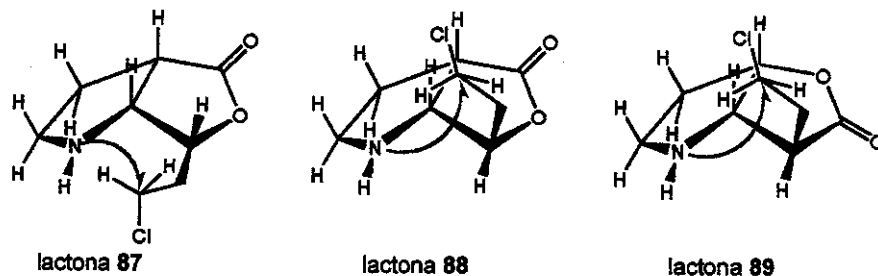


Figura 20. Representação esquemática do ataque do nitrogênio ao C₂ do grupo 2-cloroetil.

2. A segunda metodologia consiste na abertura das lactonas por transesterificação com MeOH em meio levemente alcalino, e transformações sucessivas até pirrolizidinas ariladas (figura 21).

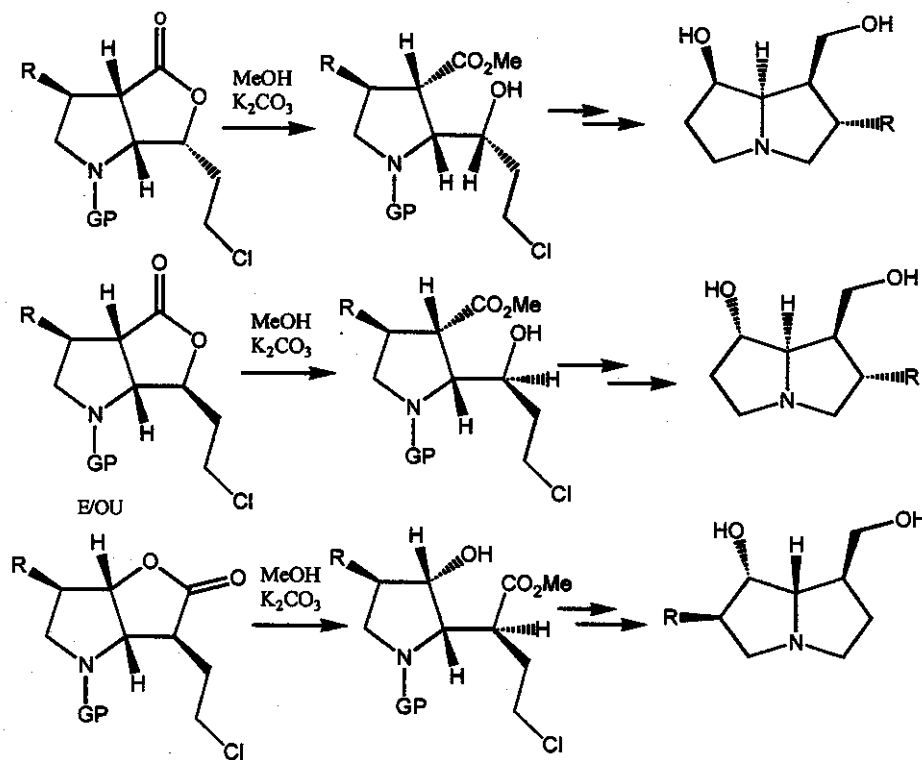


Figura 21. Abertura das lactonas por transesterificação com MeOH/K₂CO₃(cat).

Estudos anteriores²⁵ com a lactona **87** (GP= CBZ e R= H) (figura 22) mostraram-se de difícil reprodução e, aparentemente ocorre epimerização no carbono onde se liga o grupo CO₂Me, dependendo das condições de reação.

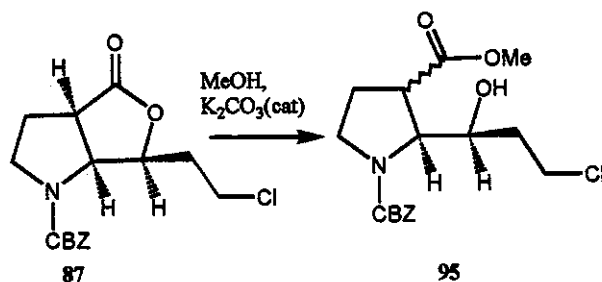


Figura 22. Abertura das lactona **87** por transesterificação com MeOH/K₂CO₃(cat).

3. A terceira metodologia consiste na abertura redutiva das lactonas com NaBH₄ (figura 23).

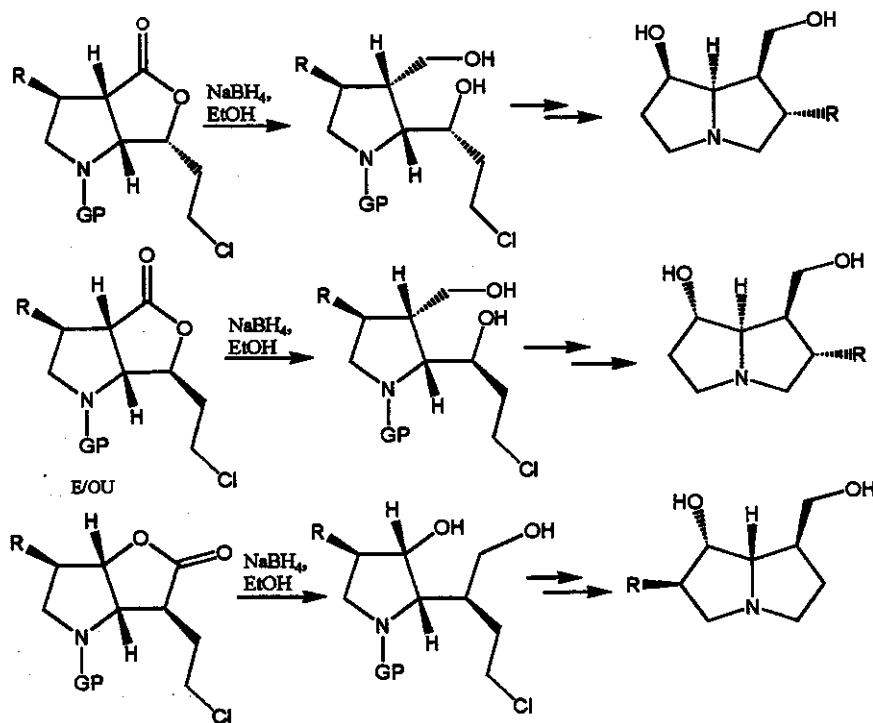


Figura 23. Abertura redutiva das lactonas com NaBH₄.

Embora o NaBH₄ não seja um reagente normalmente utilizado para a redução de ésteres ou lactonas, Knight e seu grupo²⁶ relatam a redução de um composto derivado da lactona de Geissman-Weiss com NaBH₄ em etanol (figura 24).

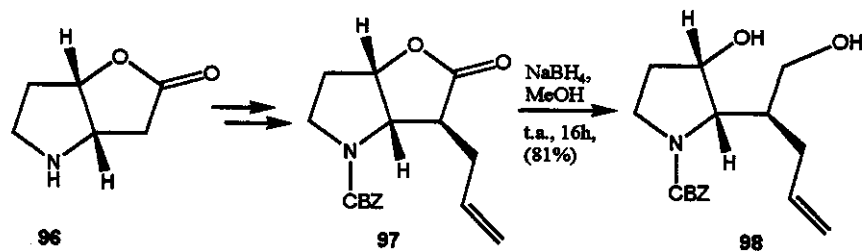


Figura 24. Redução do derivado da lactona de Geissman-Weiss 97 com NaBH_4 .

Precedentes no grupoⁱⁱⁱ de pesquisas são animadores. Redução da lactona 87 (GP= CBZ e R= H) com NaBH_4 mostrou que a reação é bastante limpa, havendo consumo de todo material de partida e formação de um só produto, facilmente cristalizado, embora a reação tenha sido feita uma única ocasião em escala muito pequena (figura 25).

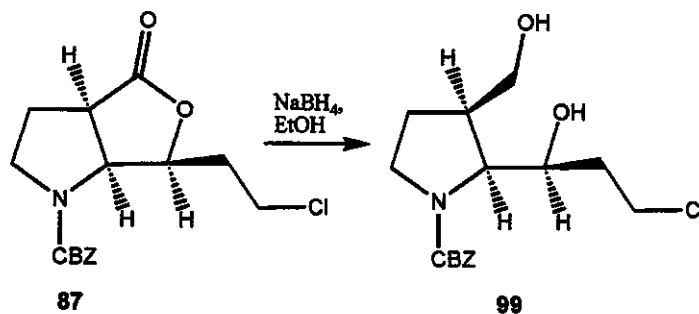


Figura 25. Redução da lactona 87 com NaBH_4 .

Expostas as três metodologias podemos ver que a primeira delas permite obter os pirrolizidinas ariladas derivados da platinecina, sem a necessidade de separar as duas ciclobutanonas, já que só a ciclobutanona endo-alquila formaria o produto tricíclico. A segunda metodologia foi em princípio, descartada pela possibilidade de epimerização, trazendo complicações no isolamento dos produtos finais. A terceira metodologia é a mais razoável permitindo estudar de forma indireta o comportamento da reação de Baeyer-Villiger com ciclobutanonas exo-alquila e também permitindo obter interessantes e inéditos pirrolizidinas ariladas.

ⁱⁱⁱ Ver referencia 25.

2. Resultados e discussão.

2.1. Preparação dos enecarbamatos.

2.1.1. Síntese do enecarbamato pelo protocolo de Kraus.

Nossa primeira abordagem para a síntese do enecarbamato envolveu o protocolo de Kraus²⁷. Este consiste na acilação da 1-pirrolina com cloroformatos seguida pela desprotonação na posição β do N-acilimônio para gerar o enecarbamatos. A 1-pirrolina **102** foi gerada pela oxidação da pirrolidina **100** com perssulfato de sódio, catalisada por nitrato de prata em meio básico. Obteve-se a 1-pirrolina na forma de seu trímero **101**, que quando destilado e recolhido à baixa temperatura, permaneceu na forma monomérica. Nesta forma, a 1-pirrolina **102** foi submetida à acilação (figura 26).

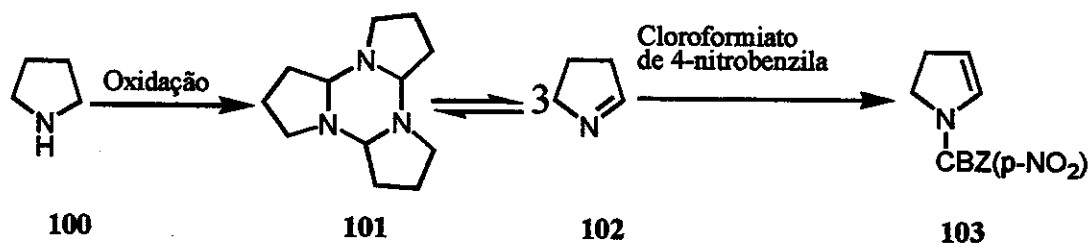


Figura 26. Síntese do enecarbamato pelo protocolo de Kraus

Esta abordagem exigia a preparação do cloroformato através da reação do álcool **104** com trifosgênio na presença de piridina²⁸. O trifosgênio libera lentamente o fosgênio o qual faz a cloroformilação (figura 27).

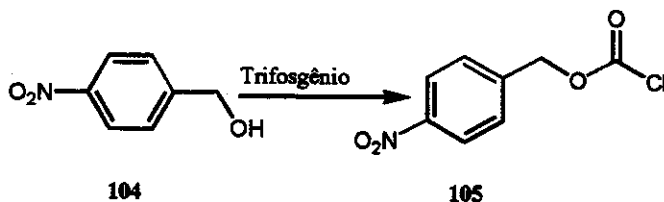


Figura 27. Síntese do cloroformato de 4-nitrobenzila.

Neste caso a reação não forneceu o cloroformato de 4-nitrobenzila **105**, isolando-se o cloreto de 4-nitrobenzila **106**, este é formado provavelmente pela decomposição do cloroformato no par iônico íntimo, com posterior ataque nucleofílico do cloreto gerado *in situ* ao carbono benzílico²⁹ (figura 28).

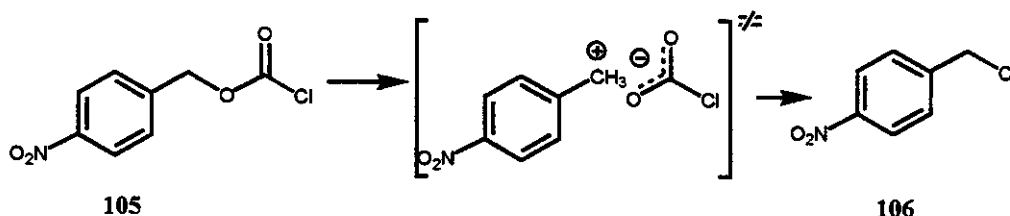


Figura 28. Possível mecanismo de decomposição do cloroformato de 4-nitrobenzila.

2.1.2. Síntese do enecarbamato utilizando o éster carbonilimidazólico do álcool de 4-nitrobenzila.

2.1.2.1. Pelo protocolo de Kraus.

Para contornar o problema da decomposição do cloroformato de 4-nitrobenzila **105** foi planejada outra rota sintética para o enecarbamato como é mostrado na figura 29.

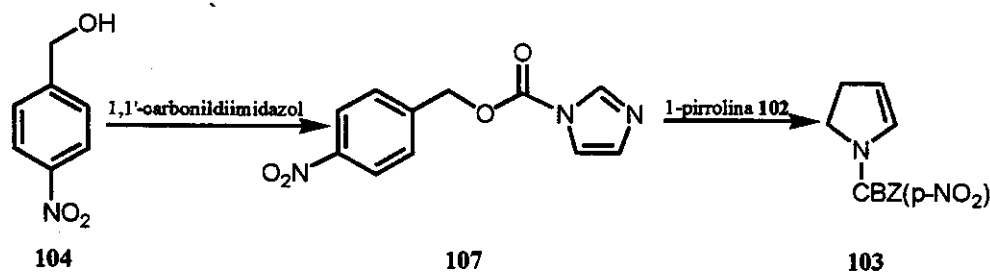


Figura 29. Síntese do enecarbamato utilizando o éster carbonilimidazólico pelo protocolo de Kraus

Os ésteres carbonilimidazólicos são citados na literatura como bons acilantes para compostos nitrogenados³⁰. Fizemos a reação segundo o procedimento descrito³¹ do 1,1'-carbonildimidazol com álcool 4-nitrobenzila **104** em diclorometano e à temperatura ambiente (figura 30). Após aproximadamente 4 horas de agitação, obteve-se o produto **107** isolado com bom rendimento (81%).

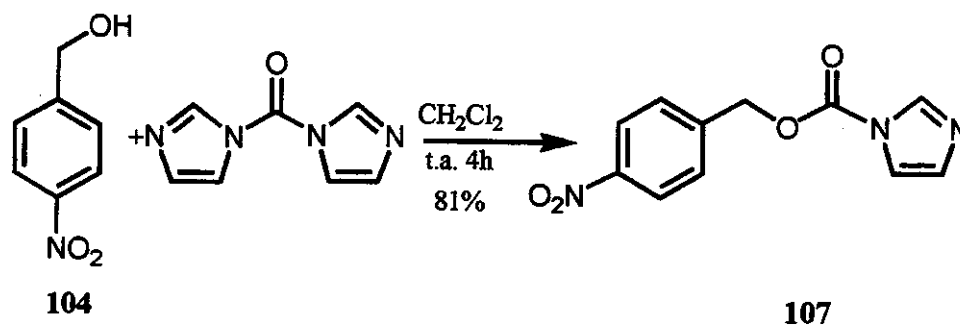


Figura 30. Síntese do éster carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila.

Tanto a execução, quanto o isolamento desta reação são muito simples e ainda existe a vantagem da não geração de fosgênio, o que acontece com o uso do trifosgênio. A estrutura do produto foi confirmada através da comparação dos dados espectroscópicos com aqueles já relatadosⁱ.

O outro passo foi submeter o éster carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila às condições de Kraus, mas este composto mostrou-se inadequado a esta metodologia, obtendo-se sempre como produto o 1-pirrolidinocarboxilato de 4-nitrobenzila (figura 31).

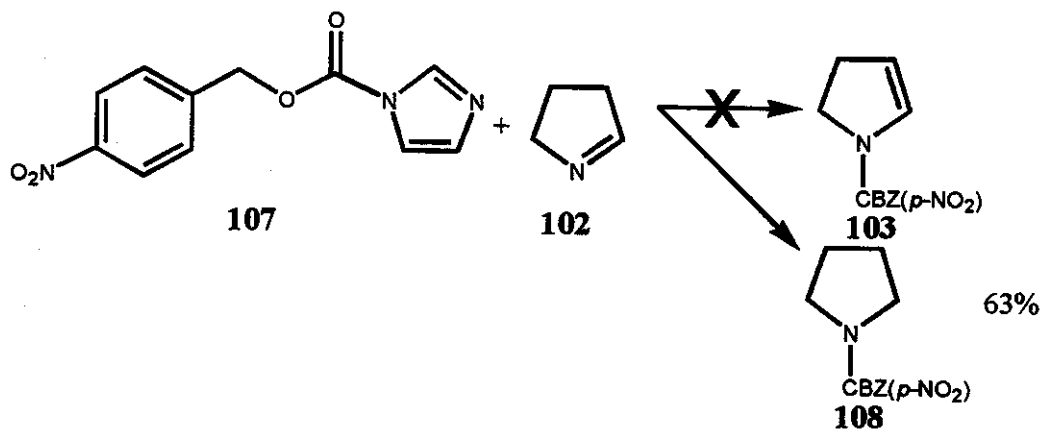


Figura 31. Tentativa de síntese do enecarbamato 103.

O produto **108** foi isolado e sua estrutura confirmada pela análise dos espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C e infravermelho. Não se observando no espectro de RMN-¹H a sinal

ⁱ Ver referencias 31.

correspondentes ao deslocamento químico dos prótons H^2 e H^3 (na faixa de 5,00-7,00 ppm), com o aparecimento dos sinais que correspondem aos CH_2 da pirrolidina protegida (pág 56).

2.1.2.2. Utilização da 2-pirrolidinona como material de partida.

Para contornar o problema, resolvemos utilizar uma rota sintética alternativa, que consistiu na acilação da 2-pirrolidinona, posterior redução e eliminação para fornecer o enecarbamato³² 103 (figura32).

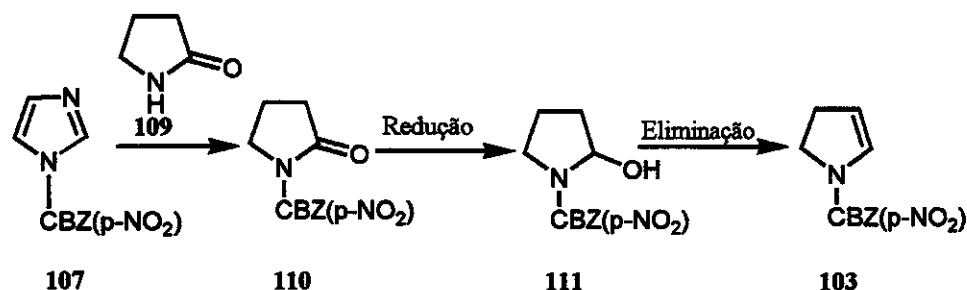


Figura 32. Proposta de síntese do enecarbamato utilizando a 2-pirrolidinona.

Tentamos sintetizar o composto 110 pela reação do éster carbonilimidazólico 107 com a 2-pirrolidinona 109. Não entanto, o rendimento máximo obtido foi de 53 %, recuperando-se também o álcool 4-nitrobenzila 105. Suspeitamos que estivesse havendo uma competição entre a O-acilação e a N-acilação da 2-pirrolidinona (figura 33). Durante o isolamento o produto O-acilado seria hidrolisado regenerando o álcool 4-nitrobenzila 105.

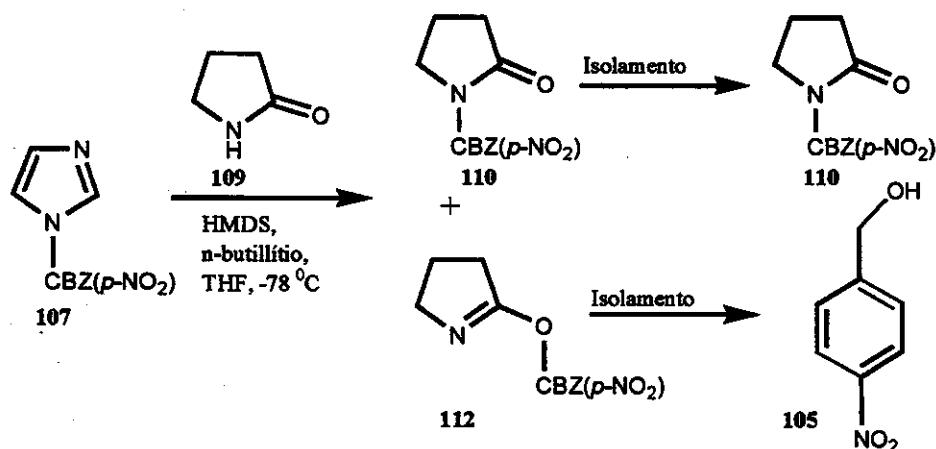


Figura 33. Competição entre a O-acilação e a N-acilação.

A estrutura do produto 110 foi confirmada pela análise dos espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e infravermelho. No espectro de infravermelho nota-se o aparecimento de uma nova banda de absorção em 1749 cm^{-1} indicando a presença da carbonila correspondente a 2- pirrolidinona protegida (pág 59).

Analizando o espectro de RMN- ^1H do éster carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila com o produto 110 obtido nota-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo imidazol e aparecimento de três novos sinais em 3,86; 2,58 e 2,10 ppm que corresponde aos CH_2 da pirrolidinona protegida (pág 60) e conseqüentemente, na análise do espectro de RMN- ^{13}C observa-se a presença do 3 CH_2 novos (pág 60).

2.1.2.3. Utilização da pirrolidina como material de partida.

Em virtude dos baixos rendimentos, optamos por planejar uma nova metodologia que envolve a utilização da pirrolidina 100 na obtenção do enecarbamato 103 (figura 34).

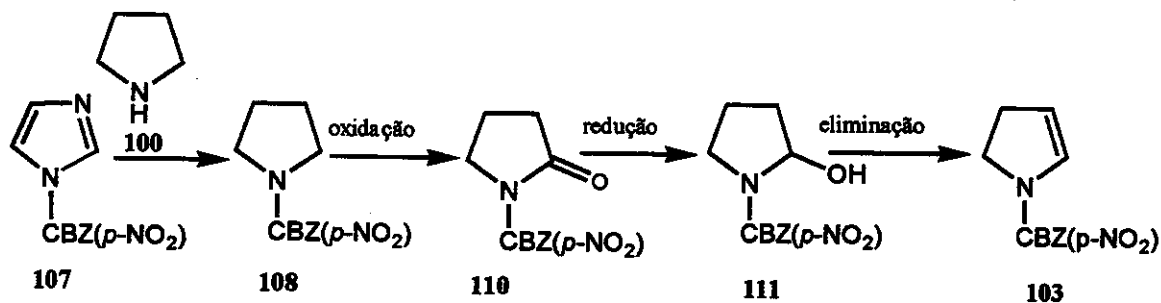


Figura 34. Estratégia sintética utilizando a pirrolidina na obtenção do enecarbamato 103.

Na reação do éster carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila 107 com pirrolidina 100 em excesso à temperatura ambiente (figura 35), sob agitação por 4 horas, obteve-se o produto, sólido branco, com 96% de rendimento.

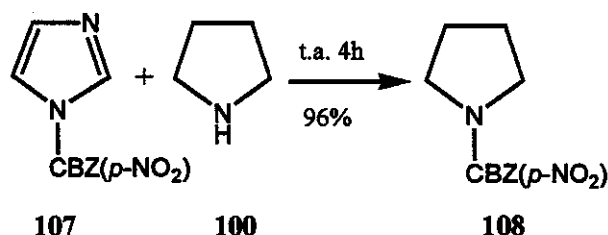


Figura 35. Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina 108.

A comparação dos espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C e Infravermelho do produto 108, com o produto obtido a partir do éster carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila, nas condições de Kraus, corresponde com N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina 108.

Como o processo de obtenção do éster carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila 107 e N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina 108 são simples, podemos economizar tempo e recurso, utilizando um processo que envolve reações consecutivas (figura 36).

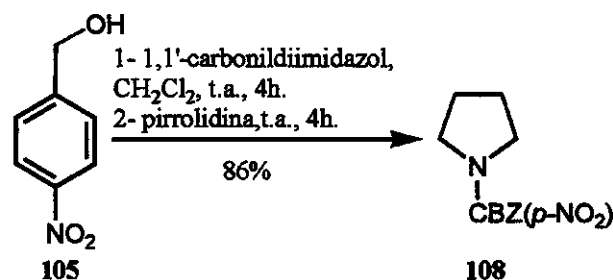


Figura 36. Reações consecutivas para a síntese da pirrolina 108.

O N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolina 108 foi oxidado usando a metodologia de Yoshifuji³³ (figura 37).

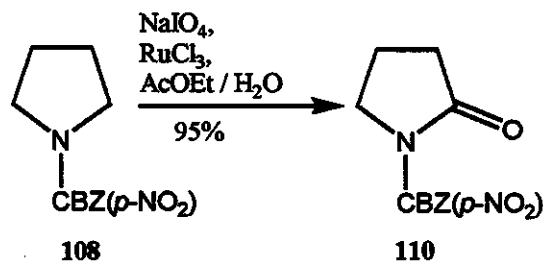


Figura 37. Reação de oxidação do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolina 108.

Uma das limitações desta oxidação é a presença de ligações CH benzílicas, pois estas são facilmente oxidáveis e fornecem produtos de degradação³⁴. Em nosso caso, o metileno benzílico está desativado pela presença do grupo nitro em posição para. O produto obtido foi confirmado pela comparação dos espectros infravermelho e RMN-¹H dos compostos 108 e 110 (epígrafe 2.1.2.2., pág 23), coincidindo com os espectros do produto da reação do éster carbonilimidazol com a 2-pirrolidinona.

A redução do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolidinona 110 foi feita com DIBAL-H à -72 °C. Após de 5 horas de reação obteve-se um óleo transparente, com 90% de rendimento (figura 38).

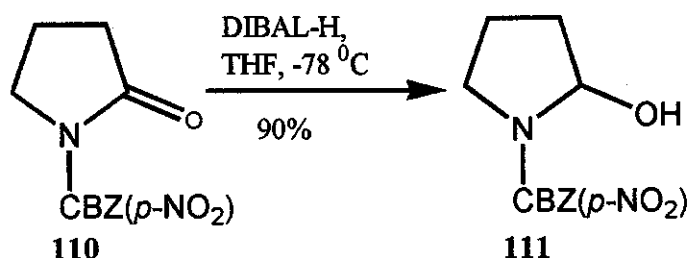


Figura 38. Reação de redução do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolidinona 110.

Comparando o espectro infravermelho da lactama 110 com N-(nitrobenziloxicarbonil)-2-hidróxi-pirrolidina 111, foi observado o aparecimento de uma absorção em 3424 cm⁻¹ e desaparecimento da absorção em 1749 cm⁻¹.

O espectro de RMN-¹H confirma que a redução forneceu o produto desejado (ver pág 62)

A última etapa desta rota sintética consistiu numa eliminação da hidroxila com anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina, condições desenvolvidas no nosso grupo de pesquisaⁱⁱ.

ⁱⁱ Ver referencia 32.

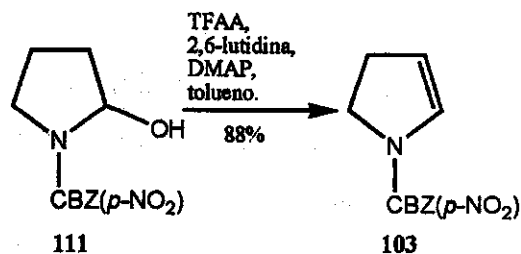


Figura 39. Reação de eliminação com TFAA.

Desta forma o lactamol, em tolueno a 0 °C, reagiu com anidrido trifluoracético em presença de 2,6-lutidina. Para garantir que todo o lactamol fosse convertido ao seu derivado trifluoracético, a temperatura do meio reacional é elevada lentamente até a temperatura ambiente e o meio permanece sob agitação por 12 horas, deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 3 horas para convertê-lo inteiramente no enecarbamato **103** ocorrendo com bom rendimento (88%). O espectro de RMN-¹H observa-se na região de 5,00 -7,00 ppm os sinais correspondentes aos prótons H² e H³ do enecarbamato **103** (figura 40)

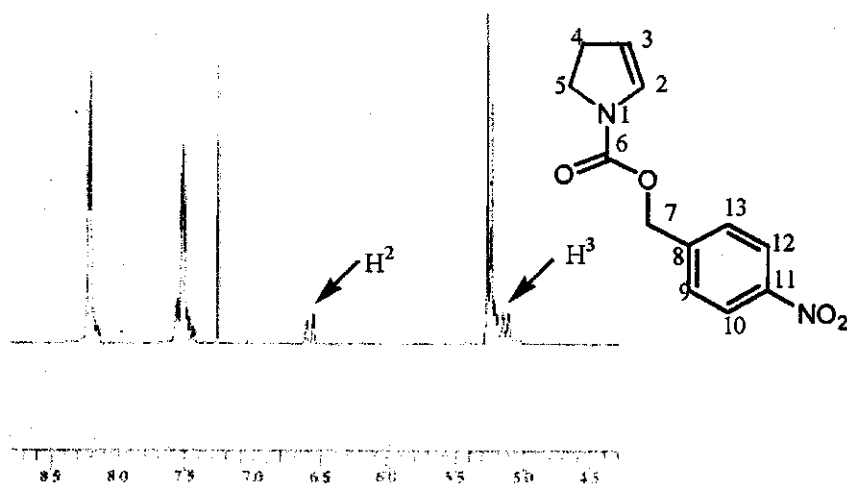


Figura 40. Trecho do RMN-¹H do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)2-pirrolina **103**.

Os produtos **108**, **110** e **111** não precisam ser purificados, podendo trabalhar com eles em suas formas brutas e só purificar o enecarbamato **103** desejado. O rendimento global desta rota sintética foi de 72%.

2.1.3. Síntese de enecarbamato funcionalizado em C₄

Os enecarbamatos funcionalizados em C₄ ainda são pouco estudados. A presença de um grupo funcional em C₄ poderia ajudar na separação cromatográfica dos produtos de cicloadição [2+2] e na obtenção de novas pirrolizidinas ariladas. Eles podem ser preparados em quatro etapas a partir da dialilamina 113 (figura 41).

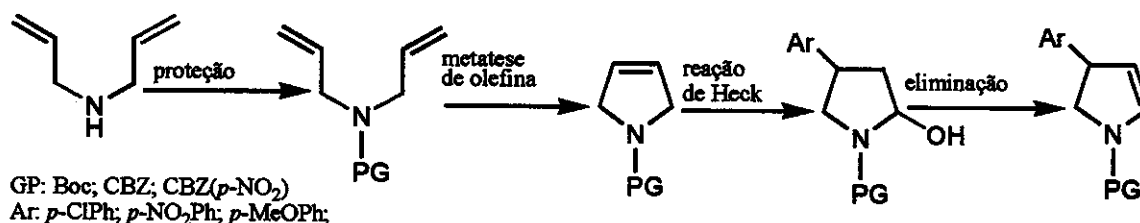


Figura 41. Metodologia para a síntese dos enecarbamatos funcionalizados em C₄.

Decidimos sintetizar o enecarbamato descrito por Carpes³⁵. A primeira etapa foi a proteção do nitrogênio da dialilamina³⁶ 113 com dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc)₂O, fornecendo a dialilamina protegida 114 com 90% de rendimento do bruto, a qual não precisa de ser purificada para a etapa seguinte (figura 42).

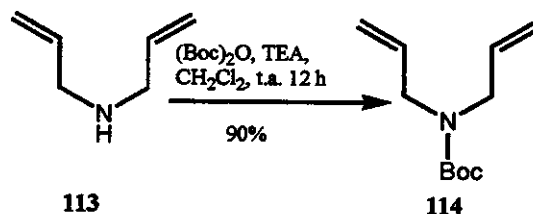


Figura 42. Proteção da dialilamina 113 com (Boc)₂O.

A segunda etapa foi o fechamento do anel seguindo a metodologia de Grubbs³⁷. A reação de metátese de olefina foi conduzida na presença do catalisador de rutênio 115 (1 mol%), em CH₂Cl₂, fornecendo a 3-pirrolina 116 com 96% de rendimento após purificação (figura 43).

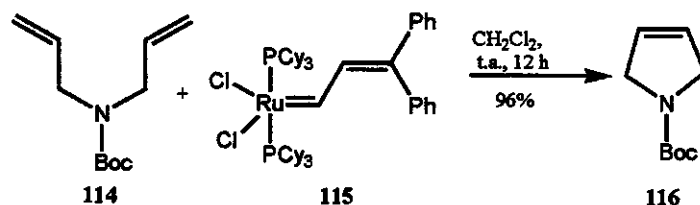


Figura 43. Metatesis de olefina.

Geralmente o mecanismo desta reação é considerado como um processo cíclico, que envolve uma reação de cicloadição [2+2] do catalisador de Grubbs com a olefina e retrocicloadição [2+2] para formar outra olefina (figura 44).

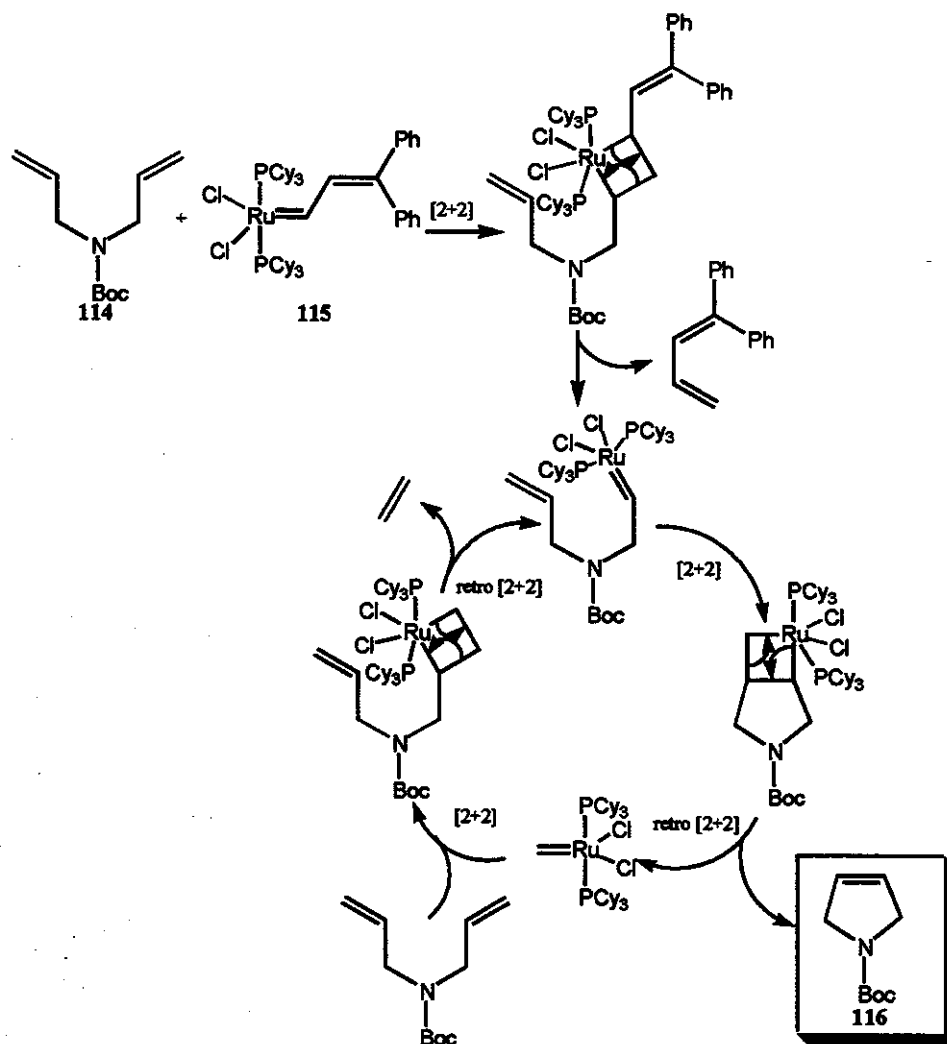


Figura 44. Mecanismo envolvido na formação da 3-pirrolina 116.

A formação do produto desejado é determinada por vários fatores, por exemplo, a concentração da olefina no meio racional e a formação de produtos voláteis. A remoção do etileno do meio reacional ajuda a formação da 3-pirrolina 116. Quando o etileno formado é acumulado no sistema pode favorecer o processo de abertura do anel com polimerização. A concentração da dialilamina protegida 114 não pode ser elevada no meio racional já que favoreceria a reações colaterais como a polimerização. A 3-pirrolina 116 teve confirmado sua estrutura por espectrometria de ressonância magnética nuclear (ver pág 66 e 67).

A 3-pirrolina 116 foi submetida às condições da reação de Heck, com a utilização do sal de diazônio³⁸ em substituição aos tradicionais haletos e triflatos de arila³⁹. Em nosso caso a reação de Heck foi realizada em duas condições: a primeira utilizando as condições descritas por Carpesⁱⁱⁱ, observando-se o consumo total da 3-pirrolina 116, após 4 horas de reação, formando o lactamol 118. A segunda variante utilizou como solvente uma mistura de acetronitrila-H₂O, diminuindo o tempo da reação (1 h), formando o lactamol 118 e evitando a formação de produtos laterais (figura 45).

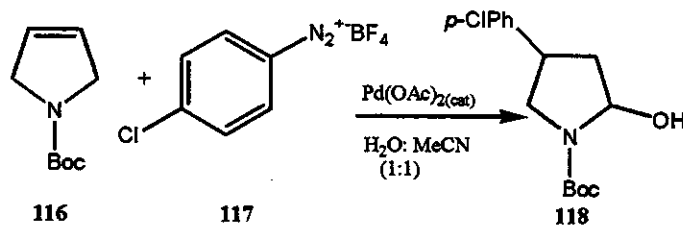


Figura 45. Reação de Heck

O produto primário desta reação de Heck é o enecarbamato, o qual sofre hidrólise devido à acidez do meio reacional (figura 46).

ⁱⁱⁱ Ver referencia 35.

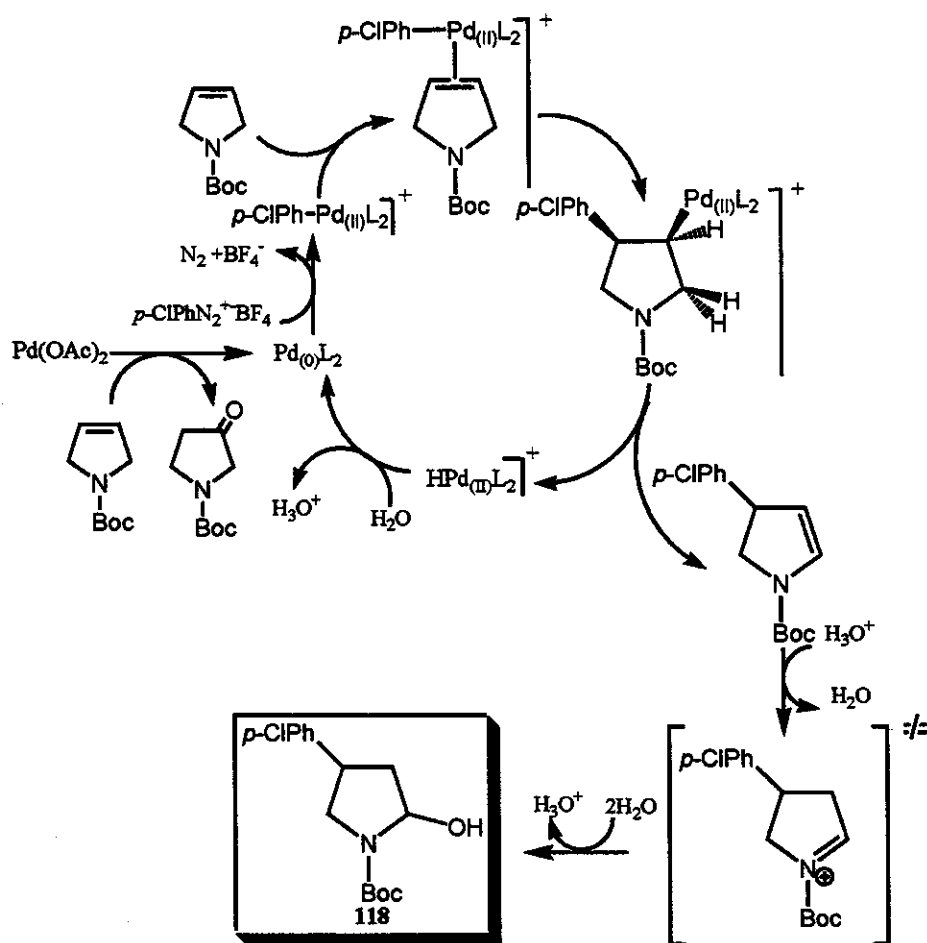


Figura 46. Possível mecanismo da reação de Heck e hidrólise do enecarbamato.

O lactamol 118 formado mostra-se instável em sílica gel, por enquanto só foi lavado com hexano e caracterizado por RMN- ^1H , apresentando na região de 7,00 ppm a presença de dois sinais correspondente aos prótons do grupo *p*-clorofenila e na região de 5,00-7,00 ppm não apresenta sinais características dos prótons H^2 e H^3 do enecarbamato (pág 69).

A N-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-hidróxi-pirrolidina 118 foi submetida à reação de eliminação já descrita (epígrafe 2.1.2.3. pág 24) sem purificação prévia, fornecendo o enecarbamato 119 com um rendimento de 76% (das duas etapas), após purificação em cromatografia "flash" (figura 48).

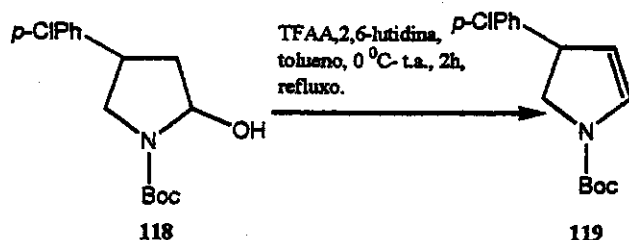


Figura 48. Síntese do enecarbamato 119.

O enecarbamato 119 foi caracterizado através das análises de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . No espectro de IV observa-se o estiramento $\text{C}=\text{C}$, característico dos enecarbamatos cíclicos de 5 membros, em 1616 cm^{-1} (pág 65). O espectro de RMN- ^1H apresenta os hidrogênios olefinicos como multipletos em 6,74-6,57 ppm para o hidrogênio α -nitrogênio (H^2) e 4,97-4,92 ppm para o hidrogênio- β (H^3) (figura 48).

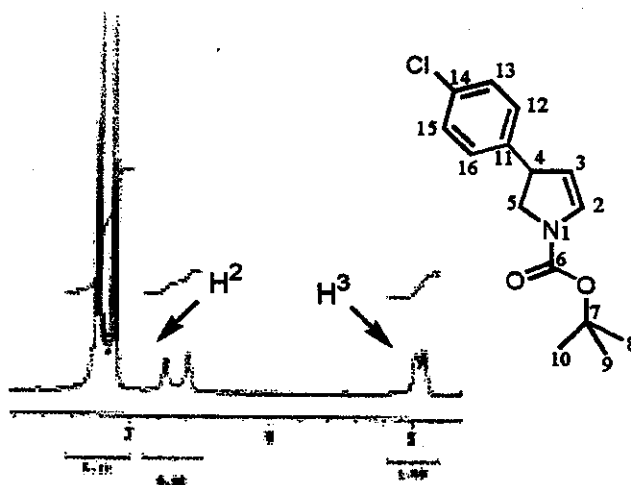
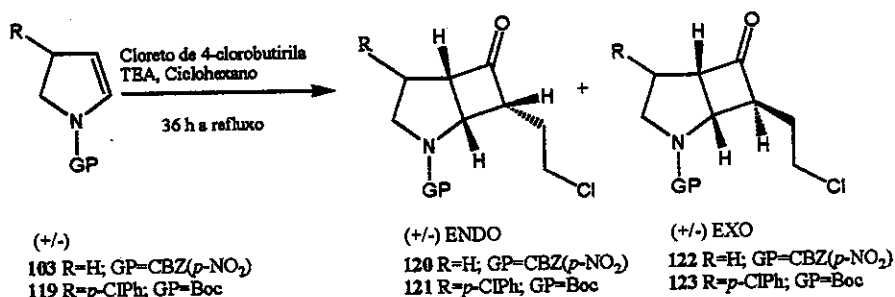


Figura 48. Trecho do RMN- ^1H do enecarbamato 119.

2.2. Reações de cicloadição [2+2] térmica.

Os enecarbamatos sintetizados foram submetidos a reação de cicloadição [2+2] térmica com o alquil-ceteno derivado do cloreto de 4-clorobutirila (figura 49). Este ceteno possui uma cadeia alquílica com tamanho suficiente para formar o outro anel de 5 membros na etapa final.



Ciclobutanonas			Rend. global
Endo/Exo	#	#	
12:1	120	122	95%
5:1	121	123	67%

Figura 50. Reações de cicloadição [2+2] térmica.

Devido à baixa reatividade do alquil-ceteno, a reação de cicloadição ocorre à temperatura de refluxo do ciclohexano, fornecendo dois produtos diastereoméricos. A proporção endo/exo-alquila dos produtos varia de acordo com as condições de reação, especialmente a concentração e o tempo de reação. Observa-se que com uma diminuição da concentração a relação de endo/exo-alquila aumenta; à medida que aumenta o tempo reacional a relação de endo/exo-alquila diminui. Um estudo cinético realizado em nosso grupo^{iv} forneceu fortes indícios de que as ciclobutanonas exo-alquilas são formadas a partir dos epímeros endo-alquilas.

Esse estudo cinético da reação de cicloadição [2+2] térmica, nos permitiu indicar que o mecanismo que envolve a reação de cicloadição [2+2] térmica de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros com alquil-cetenos passe por um processo assincronizado, do tipo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]^{40}$. Este modelo nos mostra um ataque nucleofílico pelo orbital HOMO do C₃ do alqueno ao orbital LUMO do C₁ do ceteno, simultaneamente com um ataque nucleofílico de um enolato (HOMO do C₂) ao C₂ do enecarbamato, gerando a formação exclusiva do endo-alquilisômero (figura 50). A proporção do epímero exo-alquila aumenta em relação ao epímero endo-alquila à medida que aumenta o tempo reacional, pois as condições empregadas propiciam a epimerização do carbono α à carbonila do epímero endo-alquila, permitindo um equilíbrio termodinâmico entre as duas espécies.

^{iv} Ver referência 22.

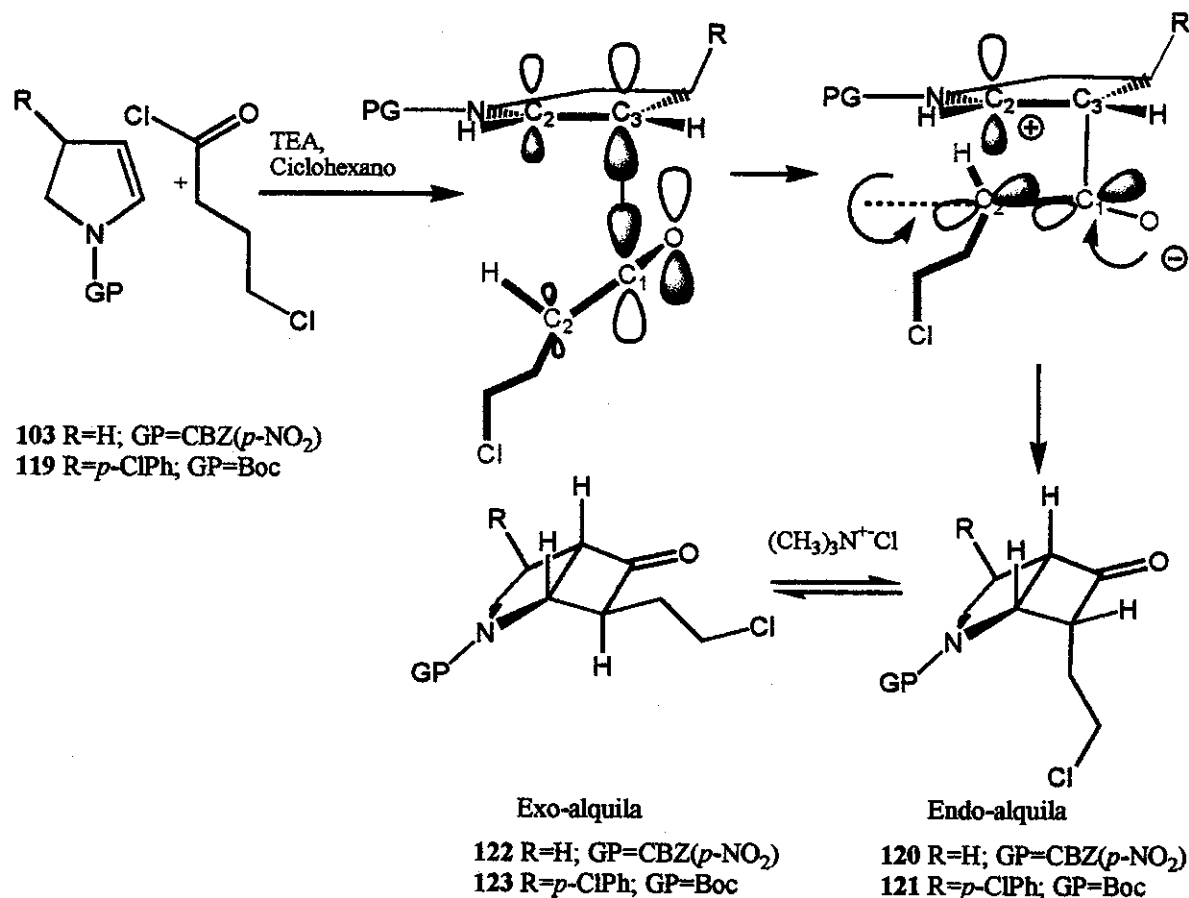


Figura 51. Representação simplificada do mecanismo de cicloadição [2+2].

Em nosso caso, as ciclobutanonas endo/exo-alkilas obtidas possuem um $\Delta\text{Rf} > 0$ (CCD sílica), o que tornou possível a separação cromatográfica em coluna. Ambas ciclobutanonas foram identificadas com auxílio da análise de RMN-¹H.

Para a ciclobutanona endo-alkila 120 e exo-alkila 122 foi feito o espectro de RMN-¹H a 100 °C em DMSO-d₆ em separado para comprovar a pureza que apresentava cada uma, já que na região de 5,5 a 4,4 ppm as ciclobutanonas apresentam uma sinal correspondente ao hidrogênio H_a que é característico para cada ciclobutanona (figura 51). Para a ciclobutanona endo-alkila 120 este próton apresenta-se como um tripleto em 4,78 ppm e para a ciclobutanona exo-alkila 122 um duplete em 4,49 ppm.

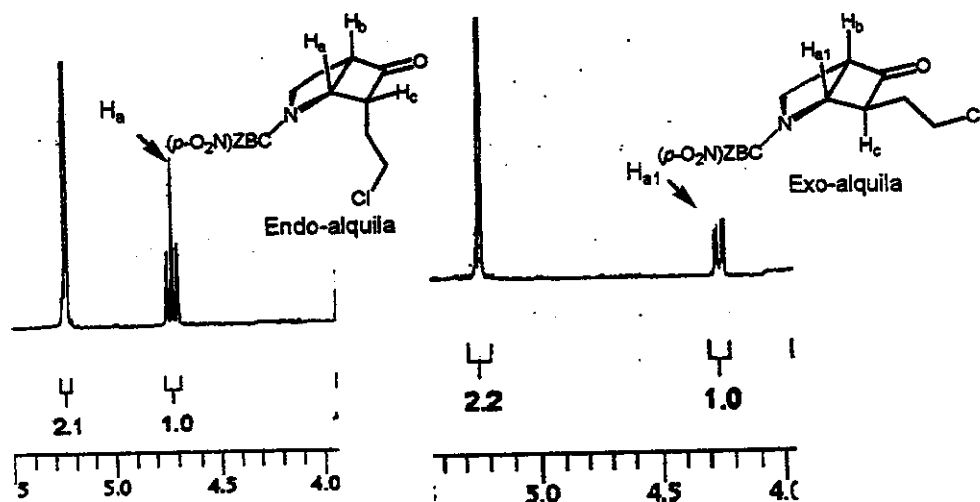


Figura 51. Trechos dos espectros de RMN- ^1H das ciclobutanonas 120 (100 $^\circ\text{C}$) e 122 (t.a.)

No caso das ciclobutanonas 121 e 123 o espectro de RMN- ^1H foi feito em CCl_4 à temperatura ambiente, mostrando para a ciclobutanona endo-alkila 121 o hidrogênio H_a como um tripleto desdobrado (por causa dos rotâmeros) em 4,73-4,93 ppm e para a ciclobutanona exo-alkila 123 um duplete desdobrado em 4,40-4,45 ppm (figura 52).

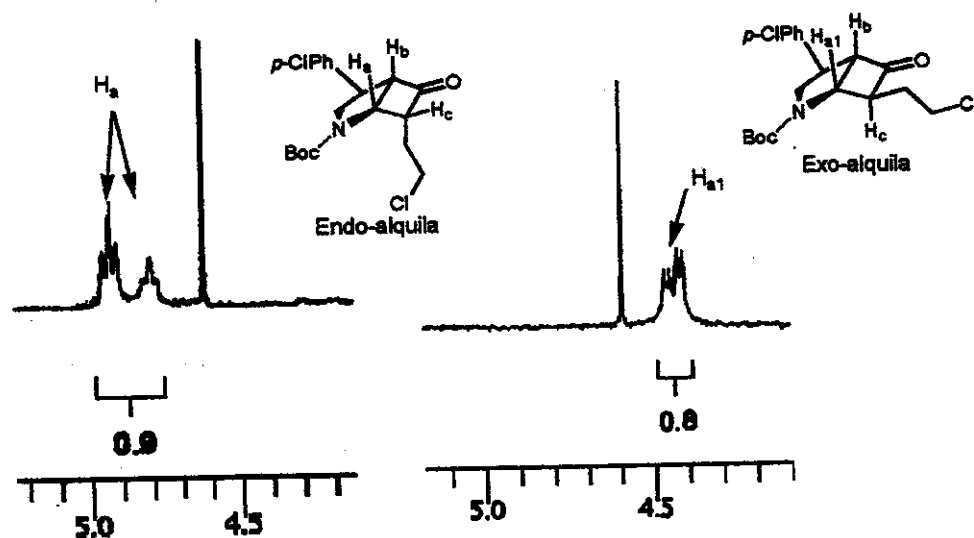


Figura 52. Trechos dos espectros de RMN- ^1H das ciclobutanonas 121 e 123.

2.3. Epimerização do carbono α à carbonila da ciclobutanona endo-alquila 121.

Para aumentar as quantidades da ciclobutanona exo-alquila 123, a ciclobutanona endo-alquila 121 foi submetida a epimerização (figura 53).

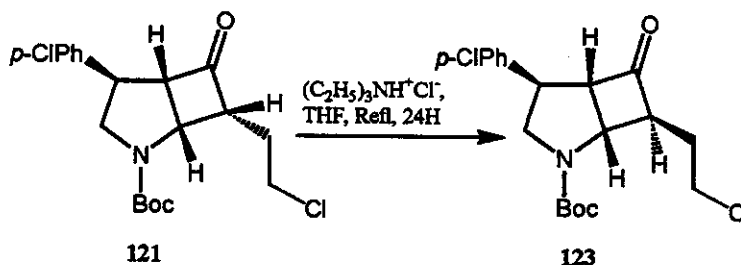


Figura 53. Reação de epimerização do produto endo.

Esta descrito que as ciclobutanonas endo-alquilas puras sofrem epimerização do carbono α à carbonila quando submetida a condições de equilíbrio ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$, THF, refluxo)^v, levando a uma mistura de ciclobutanonas epiméricas. Quando a ciclobutanona endo-alquila 121 foi tratada nestas condições, percebeu-se o aparecimento do epímero exo-alquila, juntamente com produtos de decomposição, sendo isolado uma mistura dos epimeros endo/exo-alquila na proporção de 12:1 em 43% de rendimento. Nestas condições acreditamos que o grupo protetor é removido provocando a decomposição.

Em vista deste resultado, decidimos analisar a possibilidade de trocar o grupo protetor. Para realizar esta troca é necessário que a ciclobutanona desprotegida seja estável. A reação foi feita usando ácido trifluoroacético (TFA) em CH_2Cl_2 e condições anidras⁴¹. Quando o produto foi isolado, observou-se no espectro de IV o desaparecimento do sinal correspondente à carbonila do agrupamento Boc e uma diminuição da intensidade correspondente à carbonila da ciclobutanona. Esta diminuição aumenta com o tempo. Tudo indica que em presença de O_2 o produto formado se decompõe. Cogitamos a possibilidade do anel da ciclobutanona estar abrindo nas condições empregadas, levando a formação do imínio, que se decompõe, formando outros produtos (figura 54).

^v Ver referencia 22.

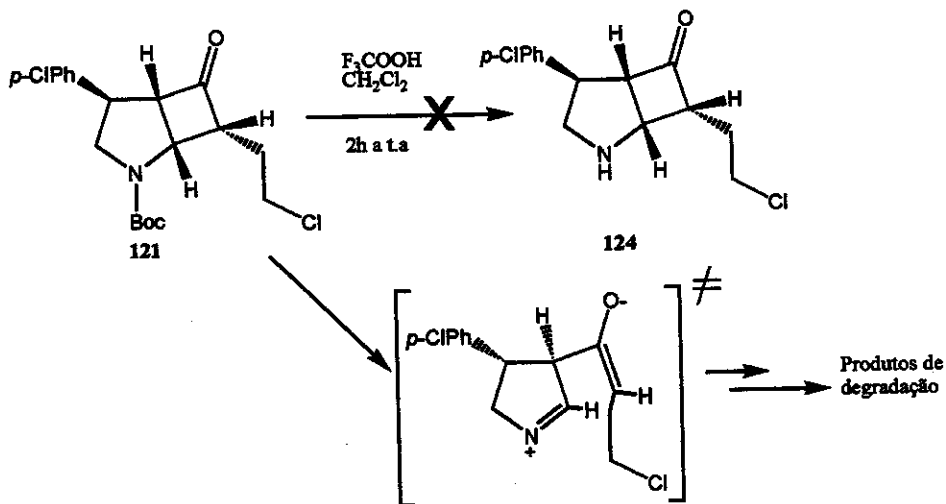


Figura 54. Possível via de degradação.

2.4. Reação de Baeyer-Villiger.

Logrado o isolamento das ciclobutanonas, o próximo passo foi o estudo da reação de Baeyer-Villiger. Sabemos que a reação de Baeyer-Villiger executada sobre a ciclobutanona endo-alquila 85 mostrou que somente um regioisômero foi formado e que a ciclobutanona exo-alquila 86, de forma preliminar, dois regioisômeros^{vi}, não sendo possível a separação dos dois regioisômeros.

Em nosso caso decidimos utilizar as mesmas condições descritas na literatura⁴² e utilizada na oxidação das ciclobutanonas 85 e 86, para ver o efeito que tem o grupo protetor e o substituinte *p*-clorofenila.

2.4.1. Reação de Baeyer-Villiger nas ciclobutanonas 120 e 122.

Na reação de oxidação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona endo-alquila 120 observou-se, por CCD, a formação de um único produto, o que está em concordância com o descrito para a ciclobutanona endo-alquila (figura 55).

^{vi} Ver referencia 22

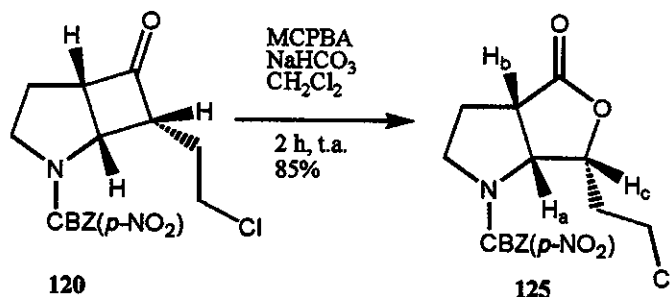


Figura 55. Reação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona endo-alkila 120.

O análise do espectro de RMN-¹H nos levou a confirmar a estrutura da lactona 125. O sinal do próton H^c aparece como um multipeto em 4,82 ppm acoplando com o próton H^a (J=5,4 Hz). O próton H^a (4,65-4,74 ppm) acopla também com o próton H^b (J=7,0 Hz). Fazendo analogia ao espectro da lactona 87^{vii} observamos uma coerência do resultado obtido na reação de Baeyer-Villiger para nossa ciclobutanona endo-alkila 120.

A reação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona exo-alkila 122 pura foi monitorada por CCD. Após 2 horas de reação observou-se consumo total da ciclobutanona 122 e a formação de dois novos produtos (figura 56). Por CCD estes dois produtos apresentam um ΔRf quase igual a 0, depois de várias corrida em placa preparativa de sílica, conseguiu-se separar uma pequena quantidade de ambas as lactonas. A análise da mistura por CG apresenta uma relação aproximada de 1,7:1 da exo-alkil lactona 126 com respeito à exo-alkil lactona 127.

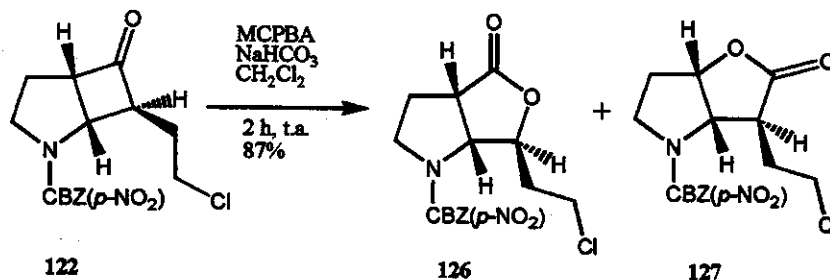


Figura 56. Reação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona exo-alkila 122.

As análises dos espectros de RMN-¹H (DMSO-d₆) das exo-alkil lactonas 126 e 127 mostraram uma diferença em relação ao deslocamento químico dos prótons H_b, H_{b1} e H_c, H_{c1} para

ambas as exo-alkil lactonas (figura 57). Esta diferença indica que o próton H_c para a exo-alkil-aza-lactona 126 tem um deslocamento químico de 4,65 ppm, enquanto a exo-alkil lactona 127 o deslocamento químico do H_{b1} é de 5,23 ppm (sobreposto com o sinal do CH_2 do grupo protetor).

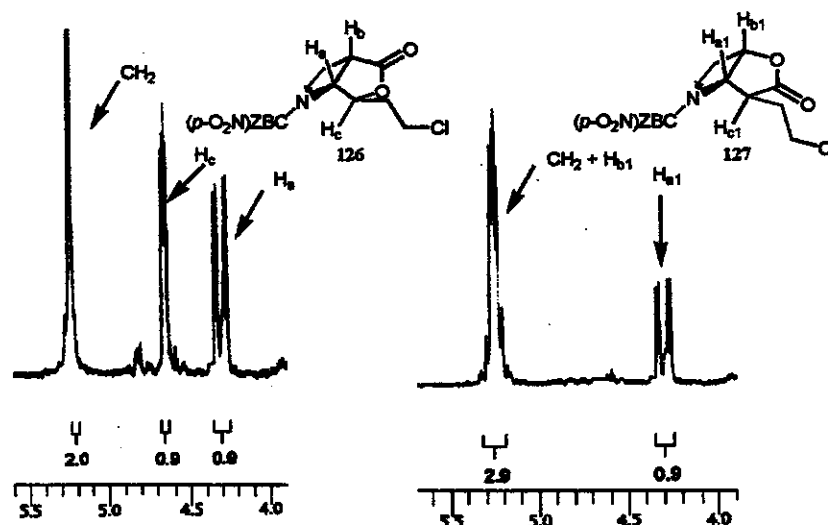


Figura 57. Deslocamento químico dos prótons H_a , H_b e H_c .

Este resultado confirmou a baixa regioseletividade que apresenta as ciclobutanonas exo-alkilas frente a reação de oxidação de Baeyer-Villiger conforme referência 22, indicando que, provavelmente, nos adutos exo-alkilas o fator estereoeletrônico seja quem predomine, favorecendo a formação das duas lactonas, enquanto que, nos adutos endo-alkilas há provavelmente uma ligação α -carbonila muito mais favorecida do que a outra, havendo formação de um regioisômero apenas.

2.4.2. Reação de Baeyer-Villiger nas ciclobutanonas 121 e 123.

A presença do grupo 4-clorofenila nas ciclobutanonas 121 e 123 poderia influir na regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger. As reações foram feitas utilizando as mesmas condições descritas para as ciclobutanonas 120 e 122. Para a ciclobutanona 121 o comportamento foi o esperado, dando só um produto com mais de 96 % de rendimento (figura 58).

^{vii} Ver referencia 22 e 25.

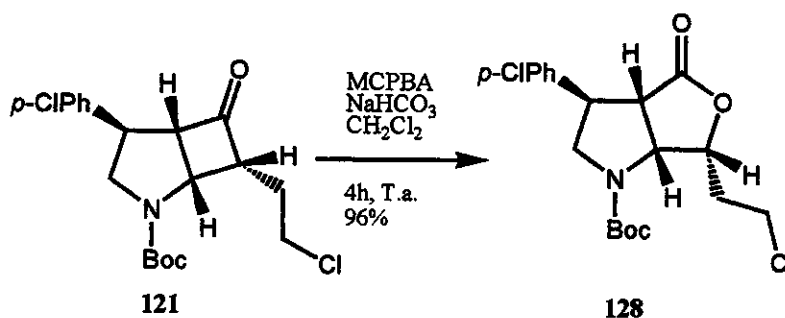


Figura 58. Reação de Baeyer-Villiger do produto endo-alquil 121.

Observou-se no espectro de RMN- ^1H em 4,85 ppm um sinal correspondente a dois prótons, os quais nos indicam que são os prótons H_a e H_c sobrepostos (figura 59).

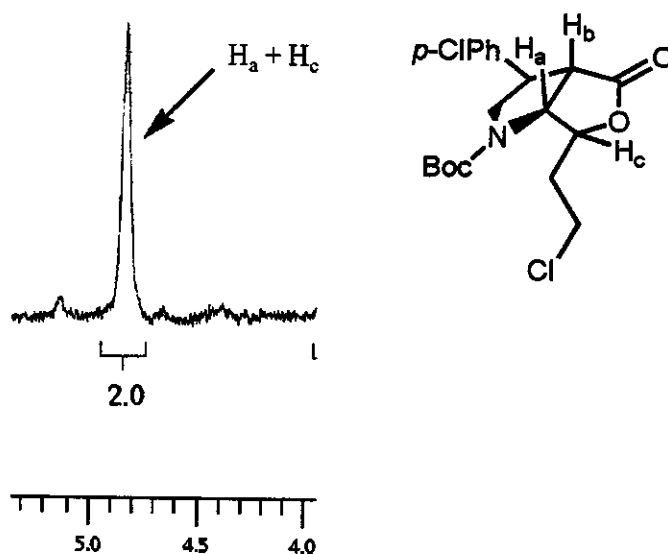


Figura 59. Trecho do espectro de RMN- ^1H (DMSO- D_6) da lactona 128.

A reação de oxidação de Baeyer-Villiger para a ciclobutanona exo-alquil 123 foi realizada nas mesmas condições. No trabalho de doutorado de Antônio Rodolfo de Faria, onde se sugeriu que a oxidação da ciclobutanona exo-alquil fornecia mistura de dois regioisômeros, estava descrito que estes dois regioisômeros possuíam o mesmo Rf. Isso indica que apesar de que por CCD apresentar apenas uma mancha, existe a possibilidade de formação das duas lactonas (figura 60).

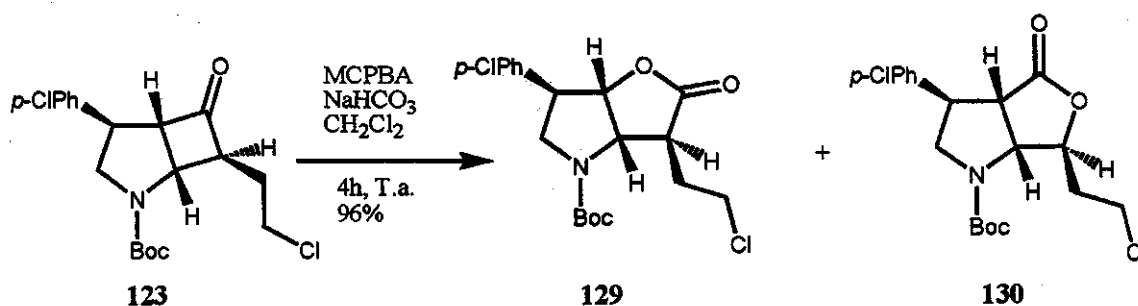


Figura 60. Reação de Baeyer-Villiger do produto *exo*-alquil 123.

O produto obtido da reação foi analisado por HPLC, observando-se uma mistura de *exo*-alquilactonas numa proporção aproximada das lactonas 129 e 130 (não foi possível a resolução total) de ~1,5:1. No espectro de RMN-¹H observa-se na região de 5,00 ppm um sinal que indica a presença do próton H_{b1} (5,28 ppm), o próton H_c em 4,75 ppm e em 4,45-4,55 ppm os prótons H_a e H_{a1} (figura 61).

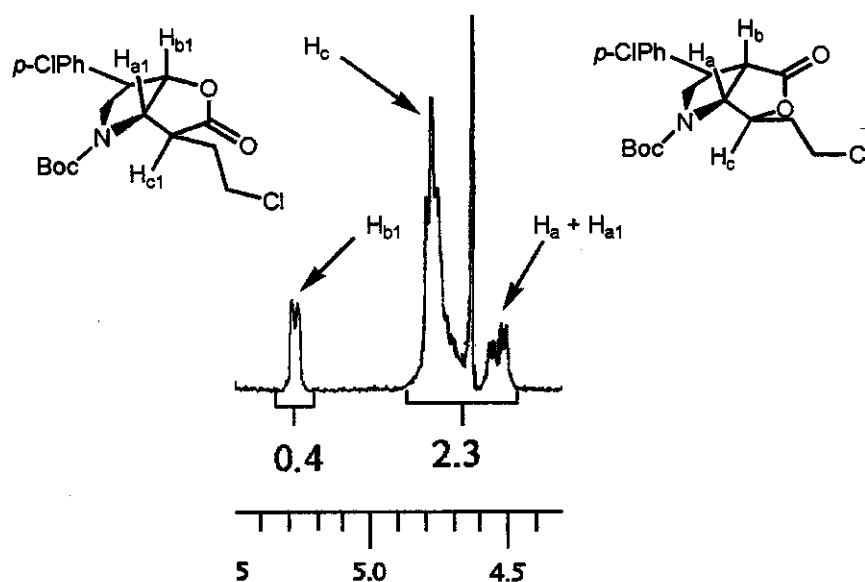


Figura 61. Trecho do espectro de RMN-¹H da mistura de *exo*-alquilactonas 129 e 130.

2.4.3. Modelação teórica para explicar o comportamento da reação de Baeyer-Villiger.

O mecanismo descrito para a reação de Baeyer-Villiger, proposto por Criegee, ocorre em duas etapas⁴³. A primeira etapa consiste a adição do perácido ao carbono da carbonila, formando

um intermediário tetraédrico⁴⁴. Na segunda etapa, onde ocorre a migração da ligação, deve haver um arranjo conformacional em que a ligação que vai migrar esteja antiperiplanar à ligação O-O (figura 62).

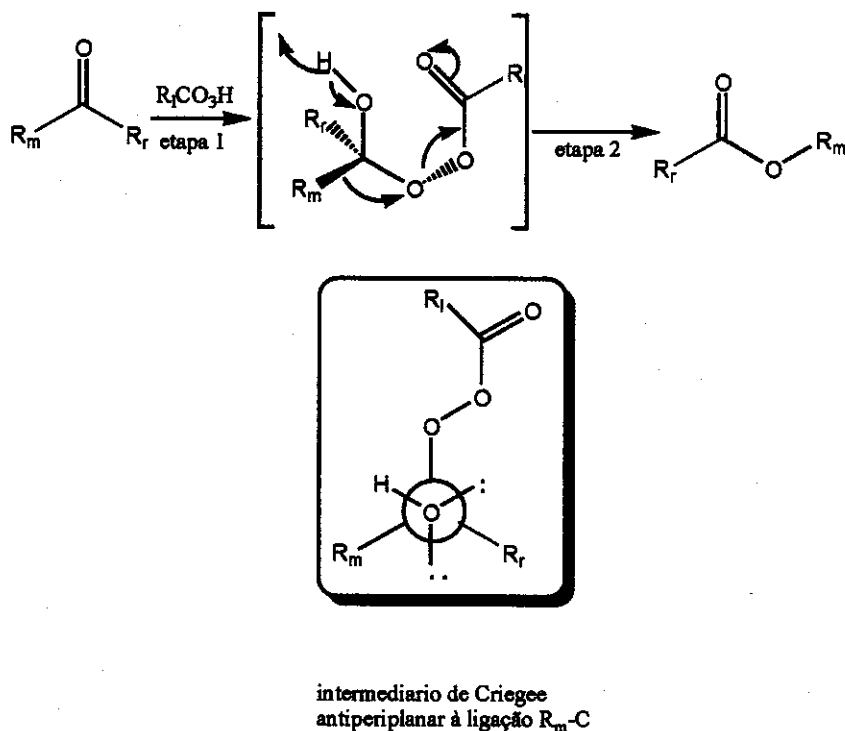


Figura 62. Mecanismo geral da reação de Baeyer-Villiger.

Quando os grupos α -carbonílicos não são iguais, existe a possibilidade de formar dois produtos. A migração dependerá de fatores estereo-eletrônicos⁴⁵ como:

1. A densidade eletrônica dos grupos ligados à carbonila, cumprindo-se a seguinte regra: a prioridade decresce neste ordem: terciário > secundário > primário > CH_3 e benzila > primário > CH_3 . O efeito estérico pode influir na imigração do grupo α -carbonílico.
2. Ângulo diedro entre a ligação O-O e a ligação do grupo que migra. O grupo que migra deve estar antiperiplanar com a ligação O-O.
3. Ângulo diedro entre a ligação do grupo que migra com um dos pares de elétrons livre da hidroxila. No estado de transição, o grupo que migra fica antiperiplanar a um dos pares de

elétrons livres da hidroxila, esta disposição favorece uma estabilização da carga parcialmente positiva que é formada no carbono acetálico.

A presença de efeitos estéricos no intermediário de Criegee afeta a disposição antiperiplanar que adota o intermediário.

Baseado nestas regras, trataremos de responder e entender por que as ciclobutanonas endo-alkilas **85**, **120** e **121** apresenta uma alta regioseletividade na reação de Baeyer-Villiger, enquanto que as ciclobutanonas exo-alkilas **86**, **122** e **123** não apresentam. Para explicar este resultado experimental, formulamos a seguinte hipótese :

Para o estados de transição da ciclobutanonas endo-alkilas **85**, **120** e **121** a ligação C₆-C₇ é mais comprida que a ligação C₆-C₃, provavelmente, devido ao congestionamento estérico provocado por os grupos OH, grupo protetor e 2-cloroetila, que favorece o alongamento e debilitando a ligação C₆-C₇ (figura 63).

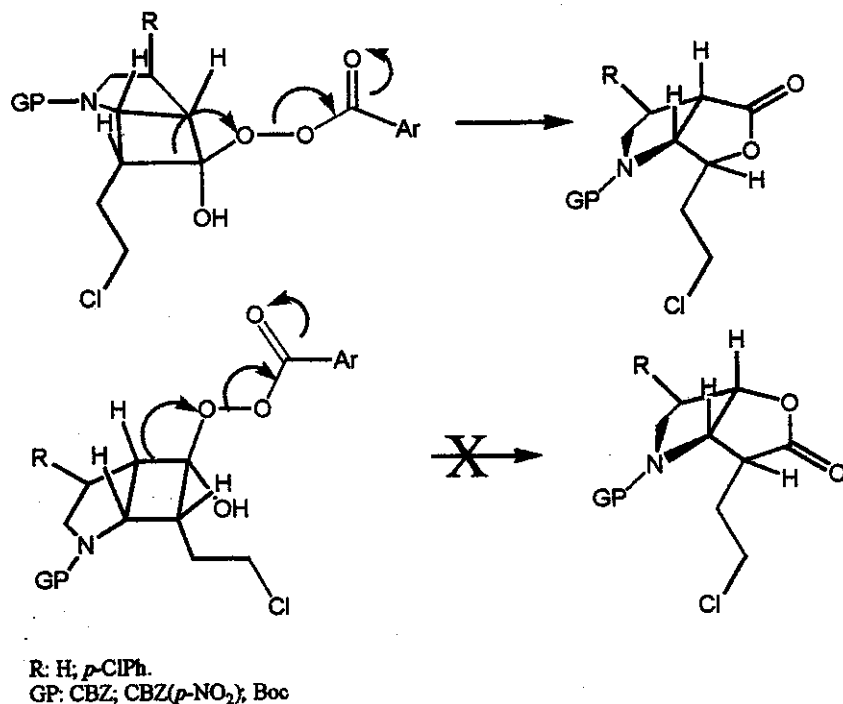


Figura 63. Estado de transição para as ciclobutanonas endo-alkilas **85**, **120** e **121**.

Para o estado de transição das ciclobutanonas *exo*-alquilas 86, 122 e 123 o congestionamento estérico provocado pelos grupos OH, grupo protetor e 2-cloroetila é menor, dominando, em princípio, o fator estereoeletrônico (figura 64).

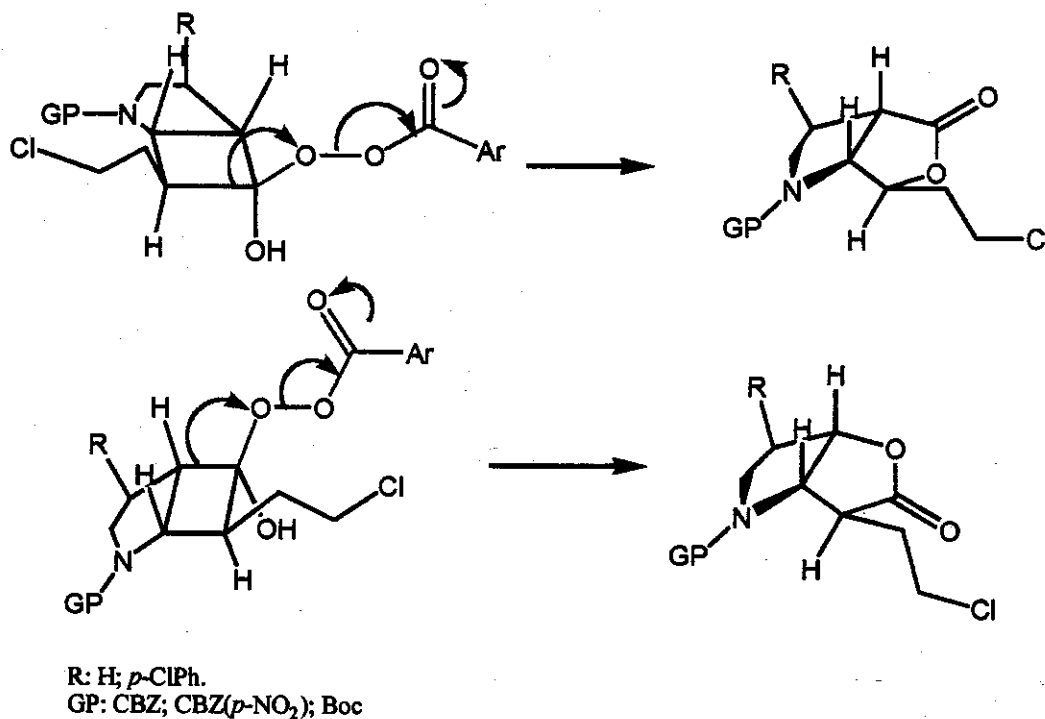
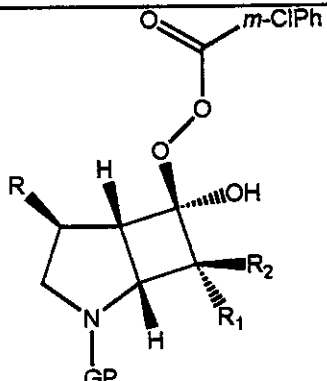


Figura 64. Estado de transição para as ciclobutanonas *exo*-alquilas 86, 122 e 123.

A partir dos resultados obtidos por D' El-Rey, desenhamos vários intermediários de Criegee com diferentes graus de substituição e calculamos as distancia de ligação C₆-C₃ e C₆-C₇ utilizando-se o programa PC-SPARTAN Pro para os cálculos semi-impíricos AM1 e PM3 (tabela 1).

Tabela 1. Valores calculados por AM1 e PM3 das comprimentos das ligações C₆-C₁ e C₆-C₇ em Å

									
Substituintes				AM1			PM3		
GP	R	R ₁	R ₂	C ₆ -C ₃	C ₆ -C ₇	diferença	C ₆ -C ₃	C ₆ -C ₇	diferença
Boc	H	H	H	1,558	1,549	0,009	1,579	1,563	0,016
Boc	H	CH ₃	H	1,554	1,558	-0,004	1,575	1,578	-0,003
Boc	H	CH ₂ Cl	H	1,554	1,559	-0,005	1,574	1,580	-0,006
Boc	H	C ₂ H ₄ Cl	H	1,556	1,559	-0,003	1,576	1,577	-0,001
Boc	p-ClPh	C ₂ H ₄ Cl	H	1,555	1,559	-0,004	1,577	1,580	-0,003
Boc	H	H	CH ₃	1,556	1,558	-0,002	1,579	1,578	0,001
Boc	H	H	CH ₂ Cl	1,555	1,559	-0,004	1,577	1,580	-0,003
Boc	H	H	C ₂ H ₄ Cl	1,556	1,560	-0,004	1,578	1,580	-0,002
Boc	p-ClPh	H	C ₂ H ₄ Cl	1,557	1,560	-0,003	1,579	1,580	-0,001
CBZ	H	H	H	1,557	1,546	0,011	1,579	1,564	0,015
CBZ	H	CH ₃	H	1,555	1,558	-0,003	1,576	1,578	-0,002
CBZ	H	CH ₂ Cl	H	1,554	1,559	-0,005	1,575	1,580	-0,005
CBZ	H	C ₂ H ₄ Cl	H	1,554	1,560	-0,006	1,576	1,580	-0,004
CBZ	p-ClPh	C ₂ H ₄ Cl	H	1,556	1,560	-0,004	1,577	1,580	-0,003
CBZ	H	H	CH ₃	1,556	1,559	-0,003	1,578	1,578	0,000
CBZ	H	H	CH ₂ Cl	1,557	1,559	-0,002	1,578	1,579	-0,001
CBZ	H	H	C ₂ H ₄ Cl	1,556	1,560	-0,004	1,578	1,580	-0,002
CBZ	p-ClPh	H	C ₂ H ₄ Cl	1,557	1,560	-0,003	1,579	1,580	-0,001

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CBZ(p-NO ₂)	H	H	H	1,557	1,544	0,013	1,580	1,563	0,017
CBZ(p-NO ₂)	H	CH ₃	H	1,556	1,558	-0,002	1,576	1,578	-0,002
CBZ(p-NO ₂)	H	CH ₂ Cl	H	1,554	1,560	-0,006	1,572	1,579	-0,007
CBZ(p-NO ₂)	H	C ₂ H ₄ Cl	H	1,556	1,560	-0,004	1,577	1,580	-0,003
CBZ(p-NO ₂)	p-ClPh	C ₂ H ₄ Cl	H	1,557	1,560	-0,003	1,578	1,580	-0,002
CBZ(p-NO ₂)	H	H	CH ₃	1,557	1,559	-0,002	1,579	1,578	0,001
CBZ(p-NO ₂)	H	H	CH ₂ Cl	1,557	1,560	-0,003	1,578	1,579	-0,001
CBZ(p-NO ₂)	H	H	C ₂ H ₄ Cl	1,556	1,560	-0,004	1,578	1,580	-0,002
CBZ(p-NO ₂)	p-ClPh	H	C ₂ H ₄ Cl	1,557	1,560	-0,003	1,580	1,580	0,000

O comprimento das ligações C₆-C₃ e C₆-C₇ calculadas por AM1 e PM3 não proporcionam dados conclusivos para correlacionar com os dados experimentais. Analisando os valores obtidos por PM3 observa-se uma tendência de um aumento no comprimento da ligação C₆-C₇ nas ciclobutanonas endo-alquilas.

Este resultado mostra que precisamos utilizar outros métodos de cálculos, que aproximem do modelo teórico aos dados experimentais.

2.5. Abertura das lactonas por redução com NaBH₄

Para facilitar os análises da regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger e ver a possibilidade de separar os produtos provenientes da redução das exo-alquilactonas 129 e 130, decidiu-se realizar os experimentos de redução com NaBH₄ em etanol^{viii}.

A reação de redução do composto 128, nestas condições, é bastante limpa; havendo consumo de todo material de partida, obtendo-se um só produto com um rendimento de 87%. Como o meio reacional é acidificado com HCl, poderia ocorrer a eliminação do grupo protetor

^{viii} Ver referencia 25.

do nitrogênio. Uma vez tratado com NaHCO_3 , permitiria o ataque nucleofílico do nitrogênio livre ao carbono 2 do grupo 2-cloroetila, no entanto, o grupo protetor não foi removido, obtendo-se o diol protegido **131** (figura 65).

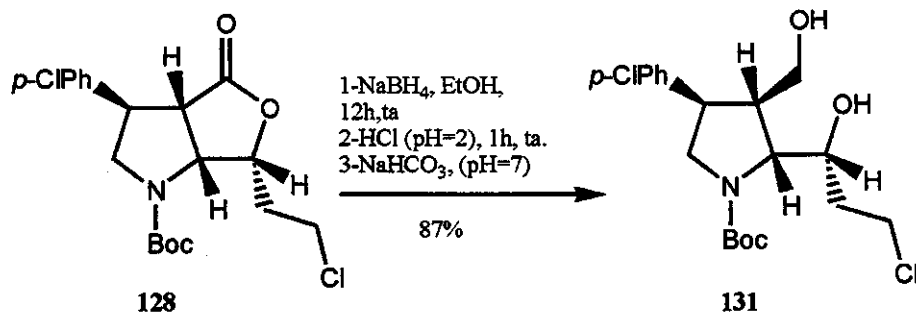


Figura 65. Reação de redução da endo-alkyl lactona **128**.

O análise do espectro IV (pág 95) mostra a presença de um sinal em 1670 cm^{-1} característico de carbonila do *tert*-butoxicarbonila, a qual deve estar formando ligações de hidrogênio intramolecular diminuindo a frequência vibracional. O espectro RMN- ^1H (pág 95) observa-se em 1,46 ppm uma sinal característico dos hidrogênios metílicos do grupo *tert*-butila.

Para a mistura de lactonas **129** e **130** utilizou-se as mesmas condições descrita para endo-alkyl lactona **128**, observando-se total consumo do material de partida e produtos de degradação.

2.6. Remoção do protetor.

Para obter as pirrolizidinas ariladas é necessária a remoção do grupo protetor, para obter a amina livre, a qual por uma reação de substituição nucleofílica intermolecular levaria ao fechamento do anel de 5 membros, formando as pirrolizidinas ariladas. A reação para o composto **131** foi efetuada utilizando 13 eq TFA em CH_2Cl_2 . Após 6 horas, a reação foi tratada com NaHCO_3 . Nestas condições recuperou-se o material de partida. (figura 66).

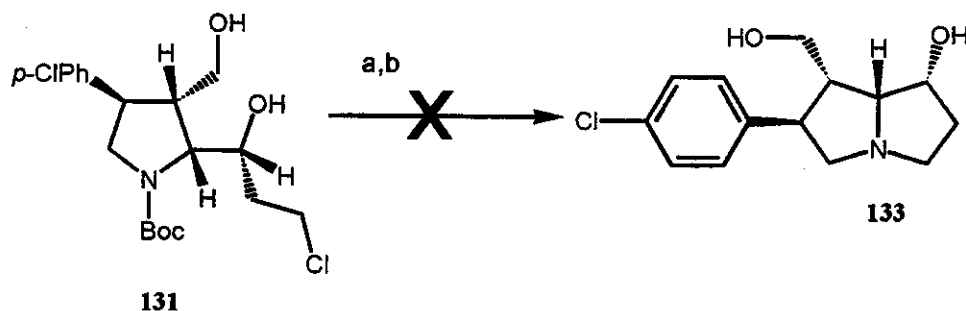


Figura 66. Tentativas de remoção do grupo protetor e formação da pirrolizidina arilada. Reagentes e condições: a) TFA 13 equiv., CH_2Cl_2 30 equiv, 6 horas, t.a; b) NaHCO_3 , 1 hora, t.a.

2.7. Obtenção da pirrolizidinas ariladas.

A não remoção do grupo protetor no composto 131 impossibilitou a obtenção das pirrolizidinas ariladas. Para contornar este problema, planejamos desproteger a endo-alquilactona 128, permitindo a formação de um triciclo e posterior redução do mesmos com LiAlH_4 .

Utilizando a mesma condição descrita na epígrafe anterior, observamos por CCD, após 2 horas, o desaparecimento do material de partida e a presença de uma mancha na base. Depois de tratado com NaHCO_3 sólido por 2h, o meio reacional foi filtrado. Após remoção do CH_2Cl_2 , obteve-se um óleo espumoso que lentamente se solidificava, mas ficando sempre parte de óleo. O espectro de IV do produto bruto apresentou desaparecimento do sinal correspondente à carbonila do grupo de proteção (pág 97). O bruto da reação foi submetido à reação de redução com LiAlH_4 , em THF sob refluxo. Após 2 horas de reação todo o material foi reduzido, obtendo-se um óleo incolor com 85% de rendimento (figura 67).

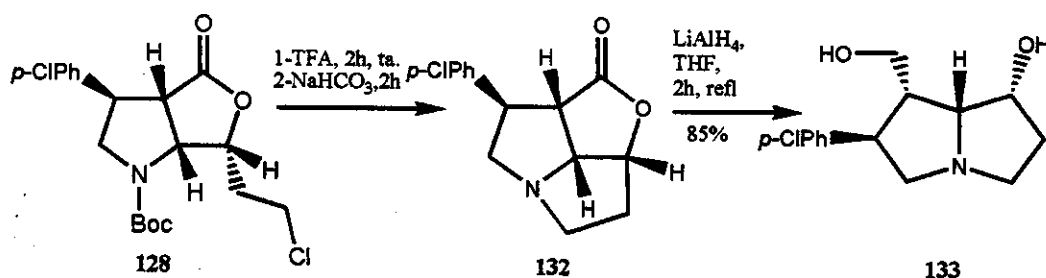


Figura 67. Obtenção da pirrolizidina arilada 133.

Analisando o espectro COSY do composto 133 observamos que o próton que está em 4,41 ppm corresponde com H¹, já que ele acopla-se com H⁸ (3,30 ppm) e com os dois prótons do CH₂ do grupo hidróximetila em C-1; o próton H⁸ acopla-se com H⁷ (4,15 ppm). O próton H² (3,28 ppm) acopla-se com os prótons unidos ao C-3 (2,94 ppm). Também existe acoplamento entre os prótons dos carbonos C-5 e C-6, como também do próton H⁷ com os prótons do C-6 (figura 68).

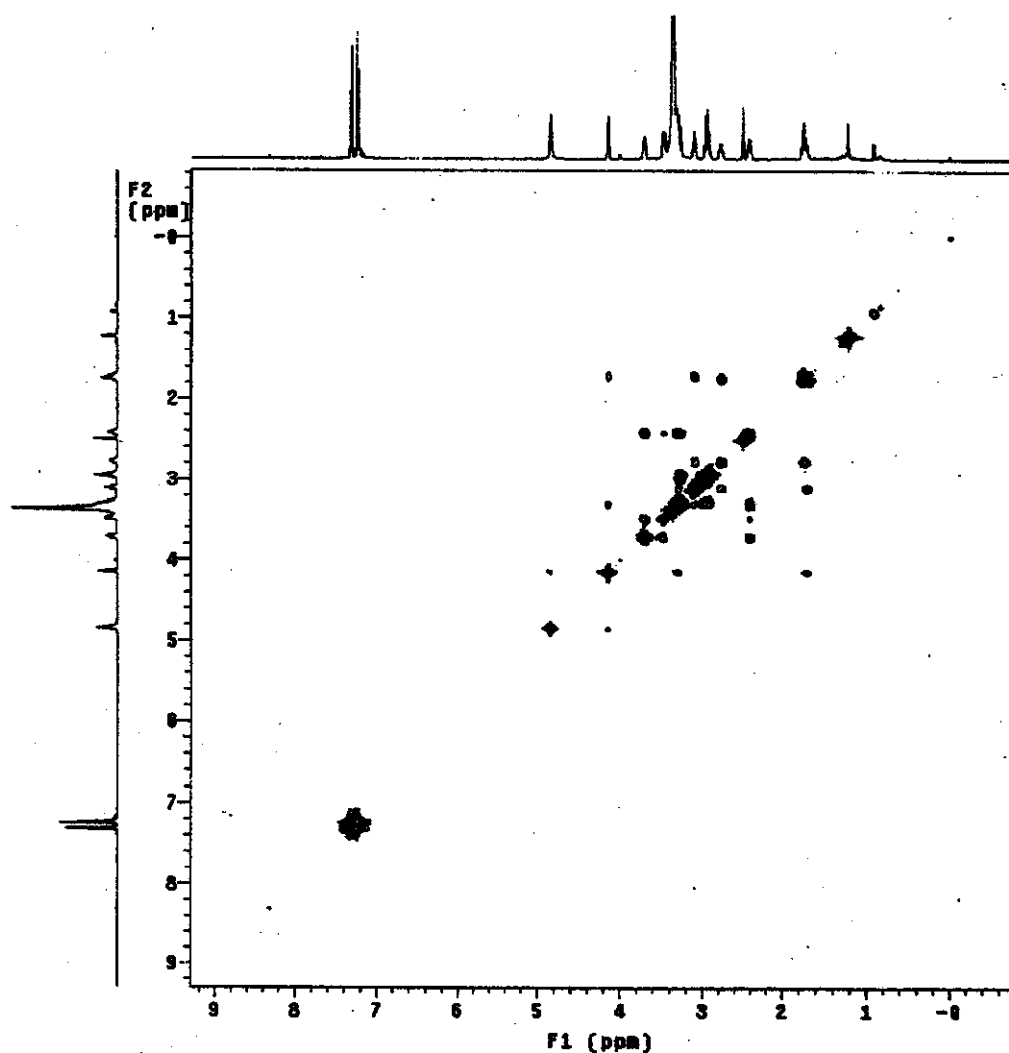


Figura 68. COSY da pirrolizidina arilada 133.

Os análise do HSQC corrobora que estamos em presença da pirrolizidina arilada 133 (figura 69).

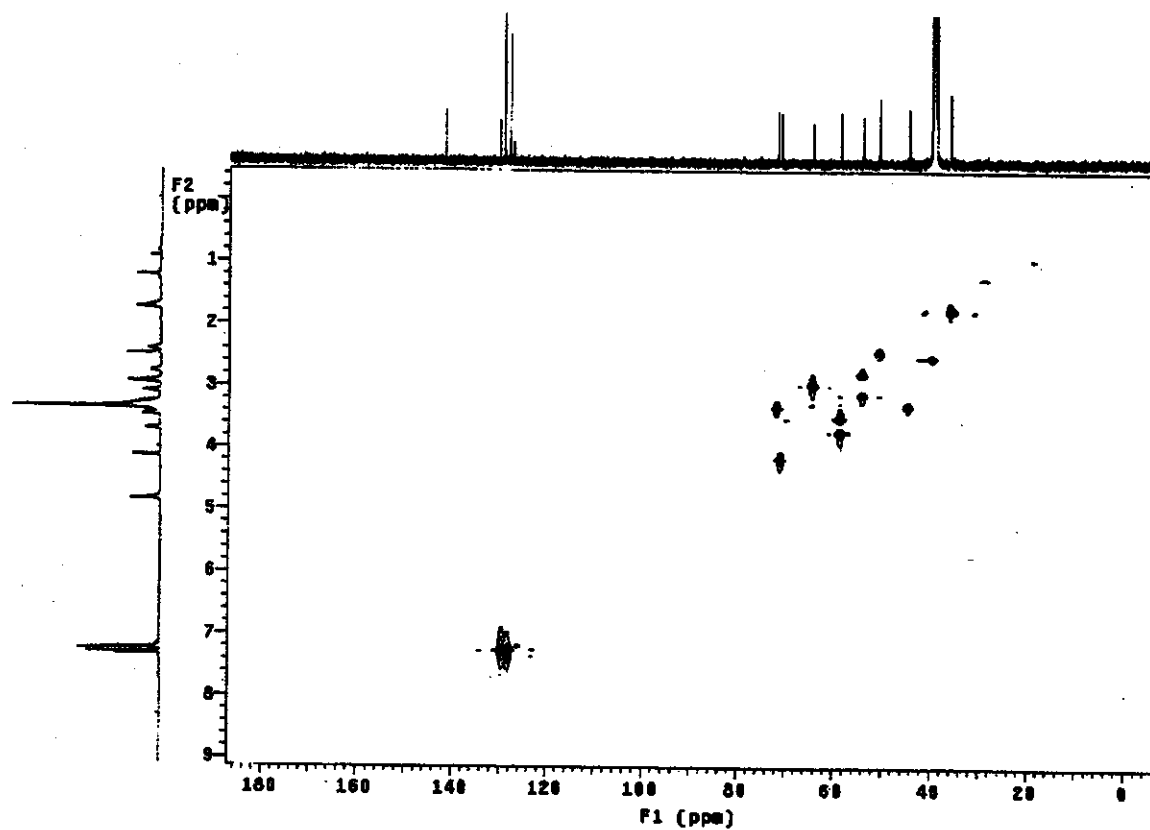
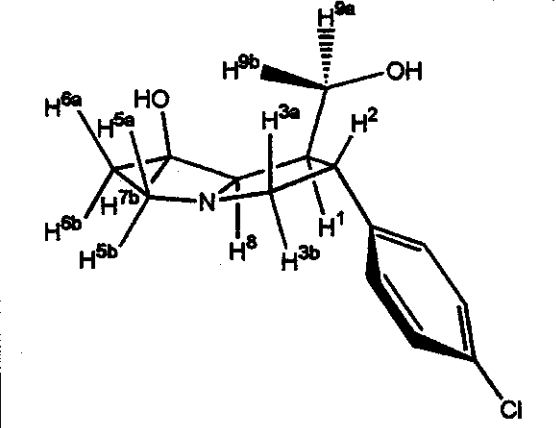


Figura 69. HSQC da pirrolizidina arilada 133.

Na tabela 2 mostramos algumas das constantes de acoplamento que foram obtidos do espectro.

Tabela 2. Valores de algumas constantes de acoplamento do composto 133.

	Constantes de acoplamento
	$J_{19a} = 7,9 \text{ Hz}$
	$J_{19b} = 3,9 \text{ Hz}$
	$J_{18} = 7,6 \text{ Hz}$
	$J_{23a} = 8,8 \text{ Hz}$
	$J_{76b} = 8,5 \text{ Hz}$
	$J_{5a6a} = 8,2 \text{ Hz}$
	$J_{5b6b} = 7,9 \text{ Hz}$

O espectro de massa de alta resolução coincide o pico do íon molecular com a massa molecular calculada do composto. Nosso composto por ter uma molécula de cloro, apresenta um padrão característico de composto halogenado com aumento de $\frac{1}{2}$ do pico $M+2$ com respeito ao pico do íon molecular. Ademais observa-se no que os picos 223,07553 e 192,05873 apresentam a duas unidades de massa um pico que corresponde com $\frac{1}{2}$ da intensidade (figura 70).

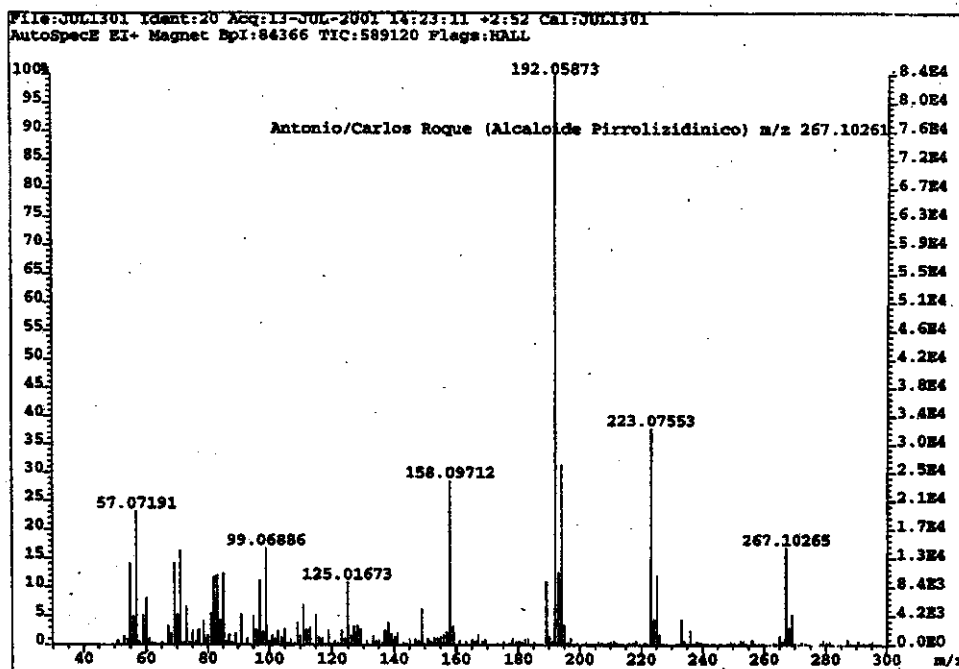


Figura 70. E.M. de alta resolução da pirrolizidina arilada 133.

2.8. Conclusão.

Pode-se concluir com este trabalho que:

1. A utilização do CBZ(p-NO₂), como grupo protetor ao nitrogênio do enecarbamato **103**, na reação de cicloadição [2+2] térmica proporciona a separação das ciclobutanonas endo e exo-alquila, permitindo o isolamento por cromatografia *flash*.
2. A utilização do grupo arila em C₄ do enecarbamato **119** proporciona também a separação das ciclobutanonas endo e exo-alquila nas reações de cicloadição [2+2].
3. A relação entre as ciclobutanonas endo/exo-alquila varia com as condições de reação, uma diminuição da concentração aumenta a diferença entre endo/exo-alquila.
4. A reação de Baeyer-Villiger da exo-alquila ciclobutanona **122** forneceu duas lactonas em uma relação ~1,5:1 da lactona **126** com respeito à lactona **127** (CG).
5. O Estudo de regiosselectividade da reação de Baeyer-Villiger da endo-alquila ciclobutanona **121** apresenta de fato alta regiosselectividade, concordando com resultados anteriores obtido pelo nosso grupo de pesquisa.
6. Podemos afirmar que a exo-alquil ciclobutanona **123** leva à formação de uma mistura de duas lactonas, impossível de separar por cromatografia.
7. A modelagem teórica, utilizando como base de calculo métodos semi-empírico AM1 e PM3, para explicar os dados experimentais, não permitiu correlacionar os comprimentos das ligações C₆-C₃ e C₆-C₇ com os resultados experimentais.
8. A redução da lactona **128** com NaBH₄ forneceu um só produto com bom rendimento.
9. A tentativas de remoção do grupo protetor do nitrogênio (Boc) no composto **131** não foram eficientes, recuperando-se o material de partida **131**.
10. A de remoção do grupo protetor do nitrogênio (Boc) no composto **128** forneceu o composto tricíclico **132**, o qual foi reduzido para obter a pirrolizidina arilada **133**.
11. A pirrolizidina arilada **133** foi obtido em 4 etapas a partir do enecarbamato **119** com rendimento global de 54%.

3. Experimental.

3.1. *Materiais e Métodos*

Cicloexano, diclorometano e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano (THF) e tolueno foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Pirrolidina, dialilamina e cloreto de 4-clorobutirila foram destilados antes do uso. Os demais reagentes e solventes foram obtidos de fornecedores especializados (Aldrich, Acros, Merck, etc.) e utilizados sem prévia purificação.

As reações de cicloadição [2+2] e outras sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio e argônio, em aparato previamente seco em estufa por 4 h (140°C).

A análise por cromatografia em camada fina (CCD) foi efetuada em cromatofolhas de alumínio (gel de sílica 60), com espessura de 0,2 mm, contendo indicador para 254 nm. A visualização das manchas foi efetuada com lâmpada de U.V., ácido fosfomolibdico 7% em etanol, seguido de aquecimento ou por absorção de iodo.

As colunas cromatográficas foram empacotadas com gel de sílica 60 (230-400 mesh) e eluídas sob pressão.

Os espectros de infravermelho (I.V.) foram obtidos em aparelhos Perkin-Elmer 1600 (série FTIR) e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr e filme em celas de NaCl.

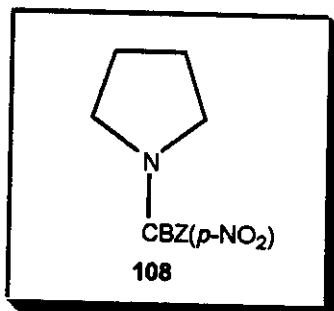
Os espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN foram obtidos em aparelhos Varian Gemini, Bruker e Inova. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo como padrão interno o tetrametilsilano para ^1H RMN e clorofórmio deuterado ou tetracloreto de carbono para ^{13}C RMN. Os sinais dos espectros de ^1H RMN são designados da seguinte forma: deslocamento químico

(ppm), número de prótons e multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, m = multiplete, sl = sinal largo).

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho MSD HP 5970B, 70eV por impacto de elétrons e designados por m/z

Cromatografias líquidas de alta eficiência (HPLC) foram realizadas em aparelho HP série 1100, com detector UV/V. Cromatografias gasosas (CG) foram efetuadas em aparelho HP 6890.

3.2. Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolina 108.



Em um balão de 25mL, sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 0,392g (2,42 mmol) de carboxidiimidazol e 6 mL de CH₂Cl₂. Após homogeneização foi adicionada uma solução de álcool *p*-nitrobenílico (0,3366 g; 2,2 mmol) em 6 mL de CH₂Cl₂ e agitou-se o meio reacional à temperatura ambiente por 4 h. Após este período adicionaram-se 2,0 mL (2,4 mmol) de pirrolidina seca e agitou-se o meio reacional à temperatura ambiente por mais 4 h. No final deste período a solução lava-se com ácido cítrico 5% e água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelo com 86% rendimento.

Fórmula molecular: C₁₂H₁₄N₂O₄

Massa molecular: 250,25 g/mol

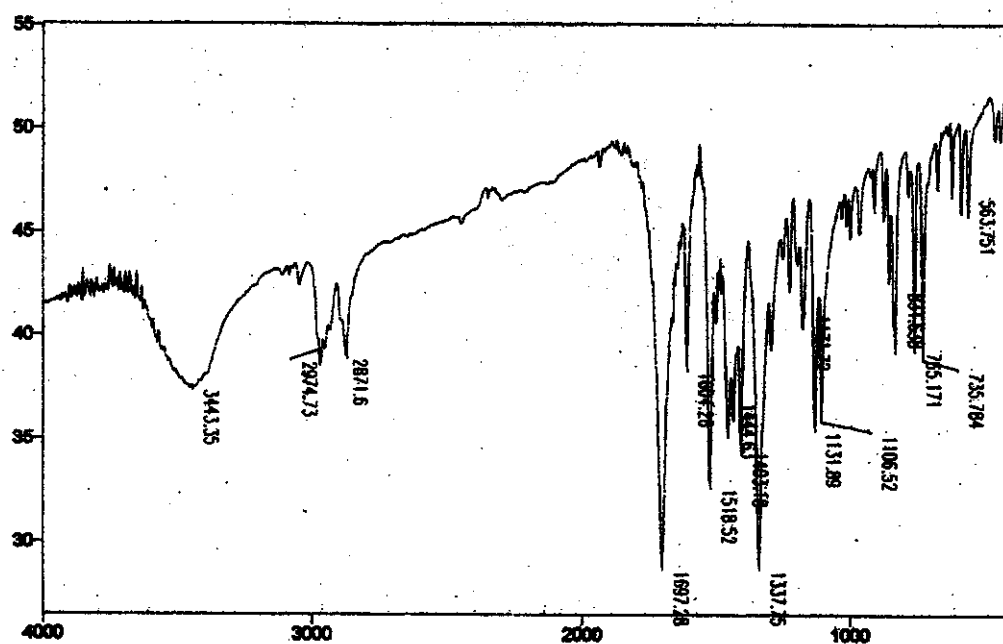
Ponto de fusão: 85-87 °C

Dados espectrométricos.

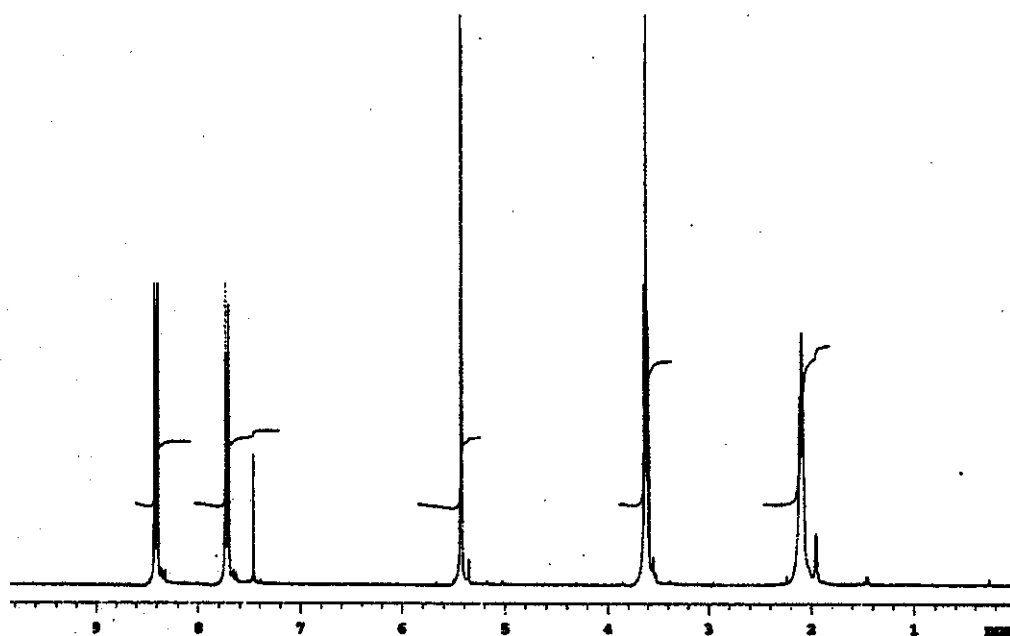
I.V. (pastilha KBr, cm⁻¹), principais sinais: 2974; 2871; 1697; 1604; 1518; 1444; 1403; 1337; 1106; 831; 765.

RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 2,09(4H, m); 3,59(4H, m); 5,42(2H, s); 7,72(2H, d₆₁); 8,40(2H, d₆₁)

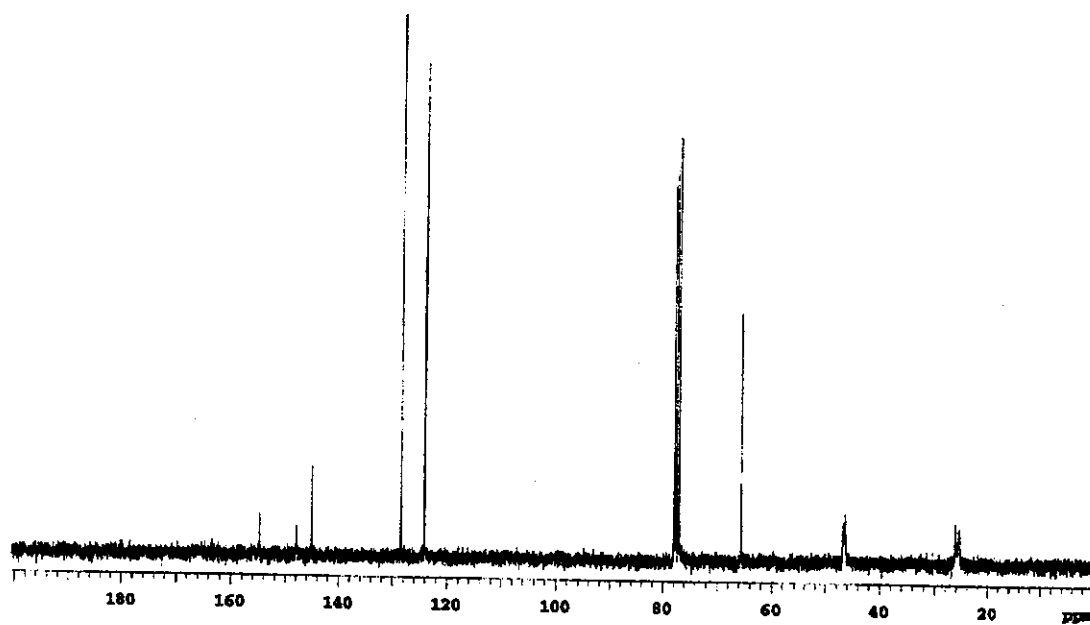
RMN-¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 25,4(CH₂); 26,1(CH₂); 46,3(2CH₂); 65,5(CH₂); 124,1(2CH); 128,4(2CH); 145,0(C); 147,9(C); 154,7(C)



I.V. (pastilha KBr) do *N*-(4-nitrobenziloxy)pirrolina 108.

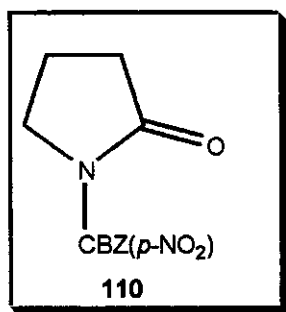


RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenziloxy)pirrolina 108.



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do N-(4-nitrobenzylloxycarbonyl)-pirrolina 108.

3.3. Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolidinona 110.



Técnica A:

Em um balão de 25 mL sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 2,27mL (10,8 mmol) de HMDS, 1,0 mL (10,8 mmol) de n-butillitum e 10 mL de THF a -78°C . Após 15 de agitação a -78°C , foram adicionados 0,6 mL (9,0 mmol) de 2-pirrolidinona em 5 mL de THF e 4,469g (18,02 mmol) do ester carbonilimidazólico de 4-nitrobenzila. Agitou-se o meio reacional por aproximadamente 8h, sempre controlando o progresso da reação com CCD. No final deste período, evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila: hexano (2:1). Obteve-se um sólido branco com um rendimento de 53 %.

Técnica B:

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 0,125 g (0,482mmol) do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina 108 e 1,5 ml de acetato de etila. Esta solução foi agitada e resfriada em banho de gelo e água. Em seguida, adicionaram-se 3,0 mL (2,3mmol) de uma solução aquosa de periodato de sódio, e 12,1mg (0,0583 mmol, 12mol%) de cloreto de rutênio(III). O banho refrigerante foi retirado após 15min. Agitou-se vigorosamente a mistura bifásica por aproximadamente duas horas, sempre controlando o progresso da reação com CCD. No final deste período, separou-se a fase orgânica e lavou-se com solução aquosa saturada de sulfito de sódio (2x5mL). Em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido branco com um rendimento de 95 %.

Fórmula molecular: $C_{12}H_{12}N_2O_5$

Massa molecular: 264,24 g/mol

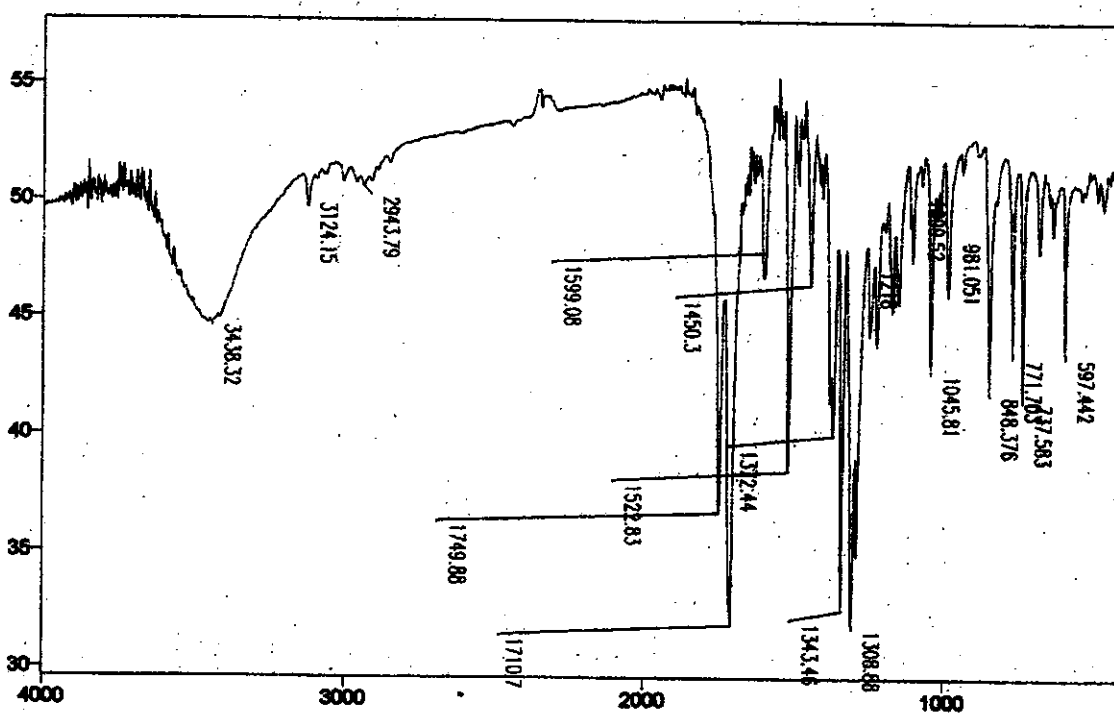
Ponto de fusão: 123-125 °C

Dados espectrométricos.

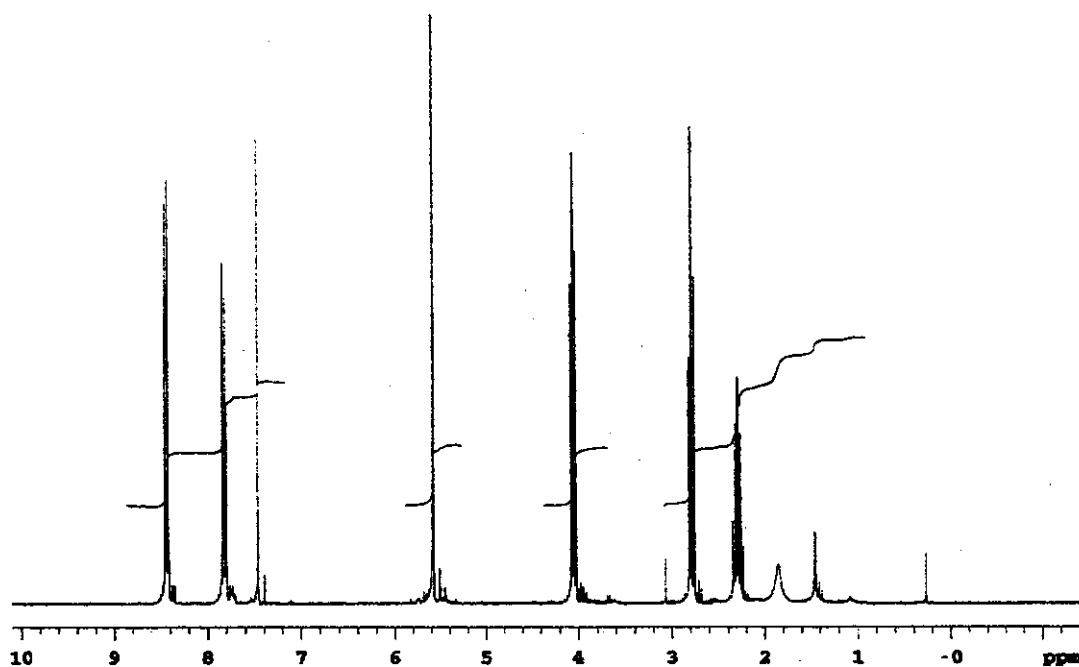
I.V. (pastilha KBr, cm^{-1}), principais sinais: 3124; 2943; 1749; 1710; 1599; 1522; 1450; 1372; 1343; 1045; 849; 771.

RMN- 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 2,10(2H, m); 2,58(2H, m); 3,86(2H, m); 5,38(2H, s); 7,62(2H, d₁₁); 8,24(2H, d₁₁)

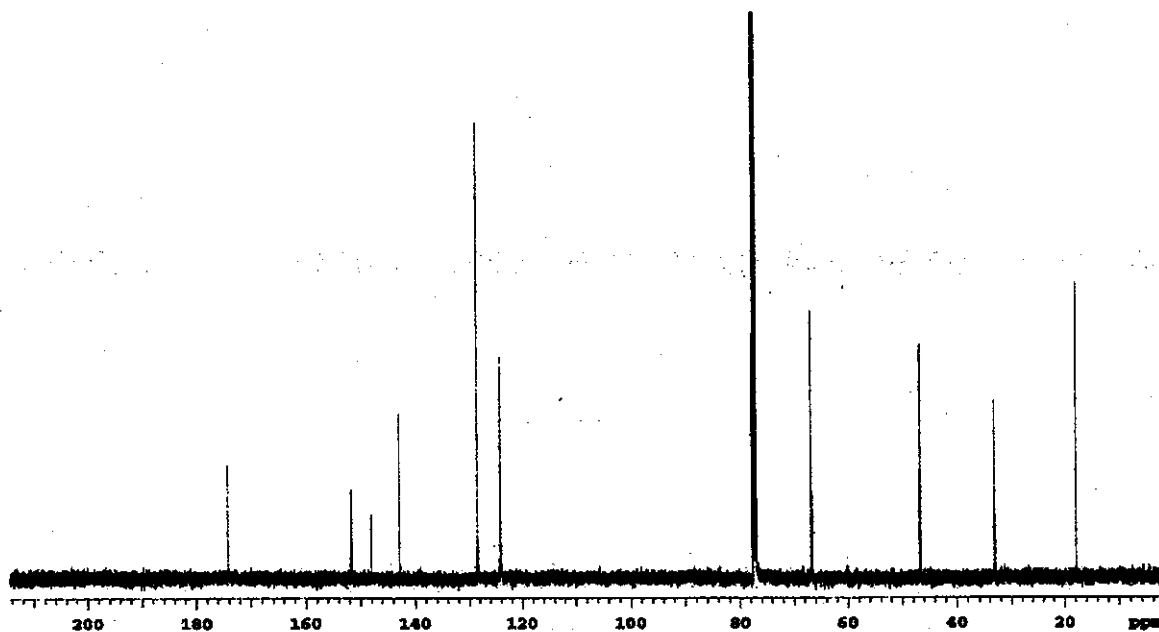
RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 17,8(CH_2); 33,0(CH_2); 46,6(2 CH_2); 66,7(CH_2); 124,1(2CH); 128,4(2CH); 142,8(C); 148,0(C); 151,9(C); 174,1(C)



I.V. (pastilha KBr) do N-(4-nitrobenzilocarbonil)-2-pirrolidinona 110.

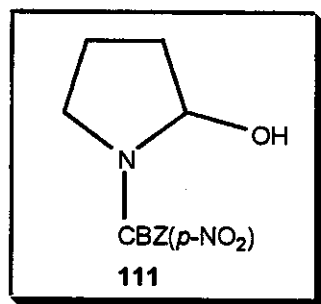


$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenziloxy)carboxyl-2-pyrrolidinone 110.



$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenziloxy)carboxyl-2-pyrrolidinone 110.

3.4. Síntese do N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-hidróxi-pirrolidina 111.



Em um balão de 25 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, adicionaram-se 0,1826 g (0,692 mmol) da N-acil-lactama 110 e 2,0 mL de THF seco. A solução foi então agitada e refrigerada a -72°C . Adicionou-se, lentamente, 1,05 mL (0,95 mmol) de uma solução de DIBAL-H 0,9 M em tolueno. O meio reacional foi agitado a -72°C por 4h. No final deste período, foram adicionados em sequência: 1,60 mL de solução aquosa saturada de acetato de acetato de sódio, 3,30 mL de solução aquosa de cloreto de amônio e 5,0 mL de éter etílico. Manteve-se a agitação da mistura bifásica por aproximadamente mais 1h. Separou-se as fases no final deste período, e a fase aquosa, que continha uma suspensão branca foi filtrada. Em seguida, tanto a fase aquosa como o sólido branco foi extraído com éter etílico (3x 5,0 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas por sulfato de magnésio anidro, e evaporados em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila: hexano (2:1). Óleo incolor com rendimento de 90 %.

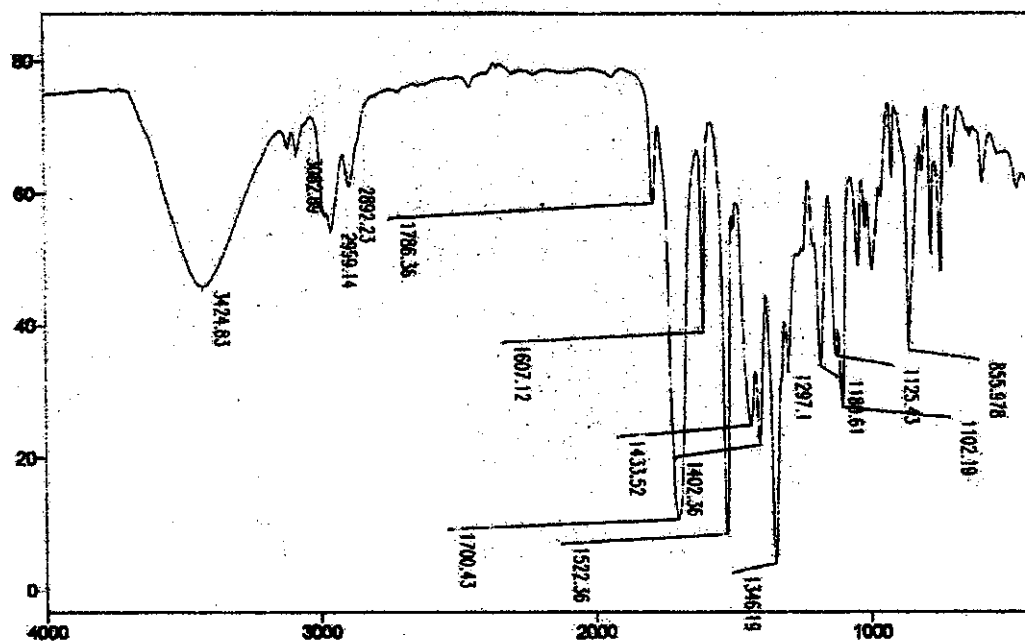
Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$

Massa molecular: 266,25 g/mol

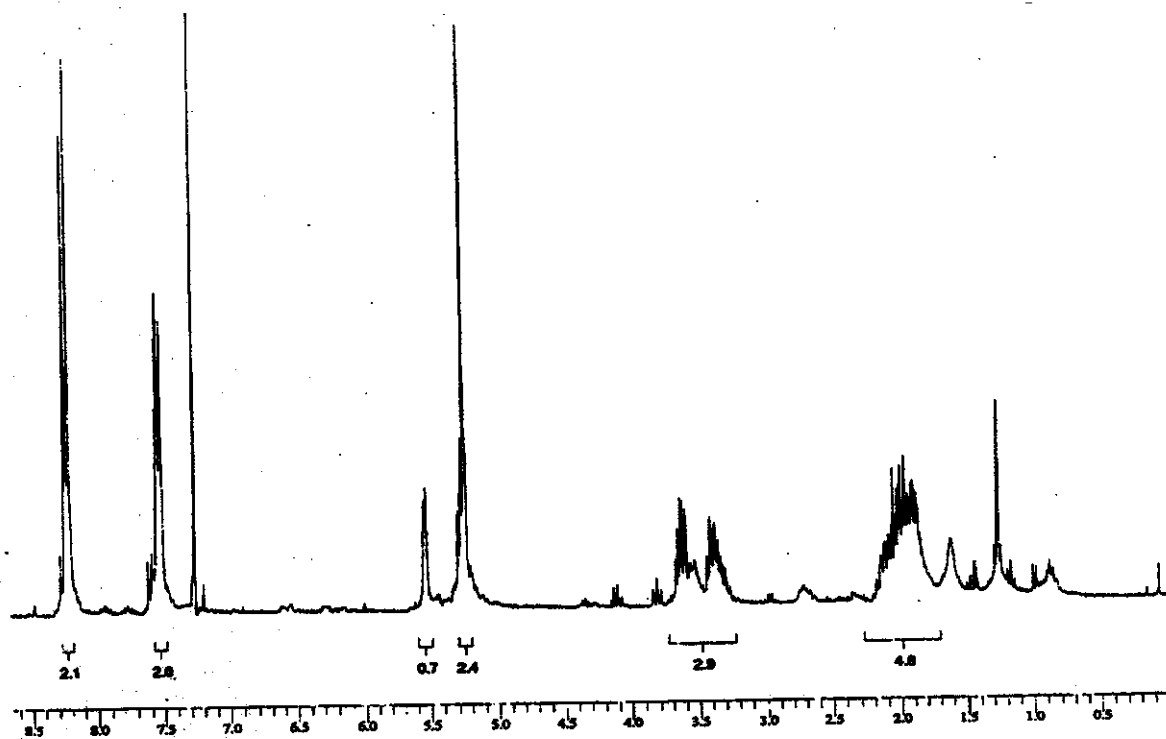
Dados espectrométricos.

I.V. (pastilha KBr, cm^{-1}), principais sinais: 3422; 3082; 2959; 1700; 1607; 1522; 1433; 1346; 1125; 855.

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 2,15(5H, m); 3,59-3,87(2H, m); 5,43(2H, s); 5,72(1H, m); 7,75(2H, d_{sl}); 8,42(2H, d_{sl})

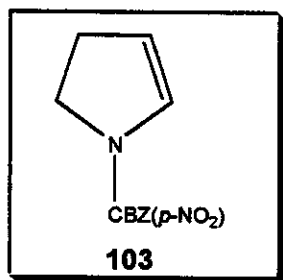


I.V. (pastilha KBr) do *N*-(4-nitrobenzylloxycarbonyl)-2-hidróxi-pirrolidina 111.



RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenzylloxycarbonyl)-2-hidróxi-pirrolidina 111.

3.5. Síntese do N-(4-nitrobenziloxycarbonil)-2-pirrolina 103.



Em um balão, de 15 mL e duas bocas, com condensador, foram adicionados 0,137 g (0,517 mmol) de hemiaminal **111**, 4 mL de tolueno seco e 1,20 mL (10,3 mmol) de 2,6-lutidina seca sob atmosfera de nitrogênio seco. Após 15 minutos de agitação a 0 °C, foi adicionado 1 mL (0,531 mmol) de uma solução de anidrido trifluoracético a 0,5 M em tolueno anidro. O meio reacional foi mantido em agitação por 12 h. Após este período, refluxou-se a solução por 3 h. Tornou-se a baixar a temperatura mergulhando o balão em gelo e água. Adicionaram-se 2,0 mL de solução aquosa saturada de carbonato de sódio, e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com mais duas porções de 2,0 mL de tolueno. As fases orgânicas foram unidas e secas com sulfato de magnésio anidro. Após filtração e evaporados em evaporador rotatório o resíduo foi purificado com cromatografia *flash* com acetato de etila: hexano (1,5 : 1) obteve-se um sólido amarelo com rendimento de 87,8 %.

Fórmula molecular: C₁₂H₁₂N₂O₄

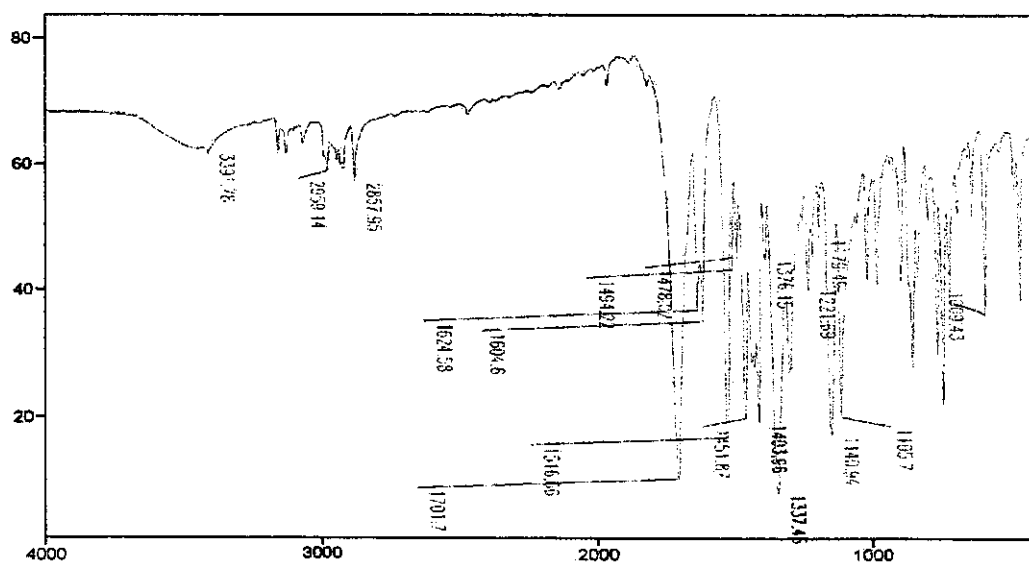
Massa molecular: 248,24 g/mol

Ponto de fusão: 116-117 °C

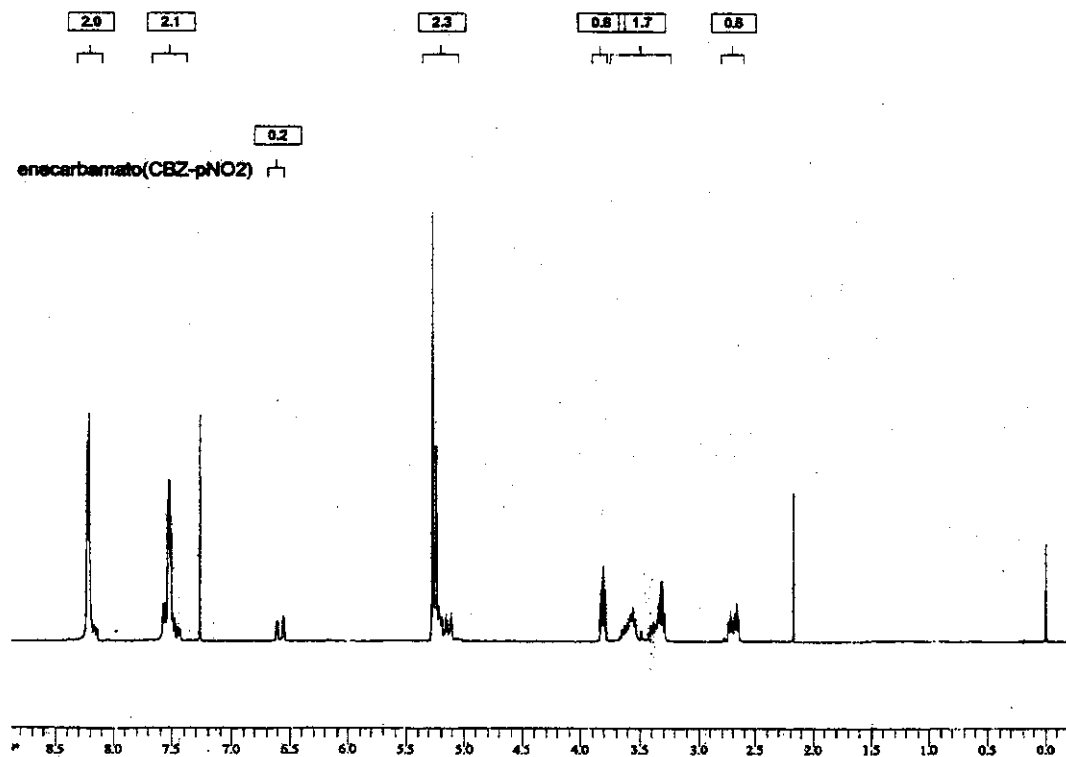
Dados espectrométricos.

I.V. (pastilha KBr, cm⁻¹), principais sinais: 2974; 2871; 1697; 1604; 1518; 1444; 1337; 1105.

RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 2,70(2H,m); 2,84(2H,m); 5,15(1H, m); 5,32(2H, s); 6,62(1H, d_{sl}); 7,42(2H,d); 8,24(2H, d_{sl}).

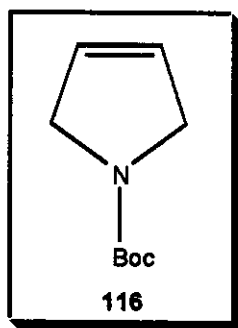


I.V. (pastilha KBr) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolina 103.



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolina 103.

3.6. Síntese do N-(*terc*-butiloxycarbonil)- 3-pirrolina 116.



Em um balão 100 mL contendo 0,193 g (1,5 mol%) do catalisador de Grubbs 115 em 10 mL de CH_2Cl_2 sob. Atmosfera de Argônio, adicionou-se uma solução de 3,0 g (15,2 mmol) da olefina protegida 114 em 60 mL de CH_2Cl_2 . O meio reacional foi mantido em agitação por 12 h, após este período elimina-se a atmosfera de Argônio, agitou-se por mais 3h. Após este período, evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado com cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano obteve-se um óleo incolor com rendimento de 96 %.

Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$

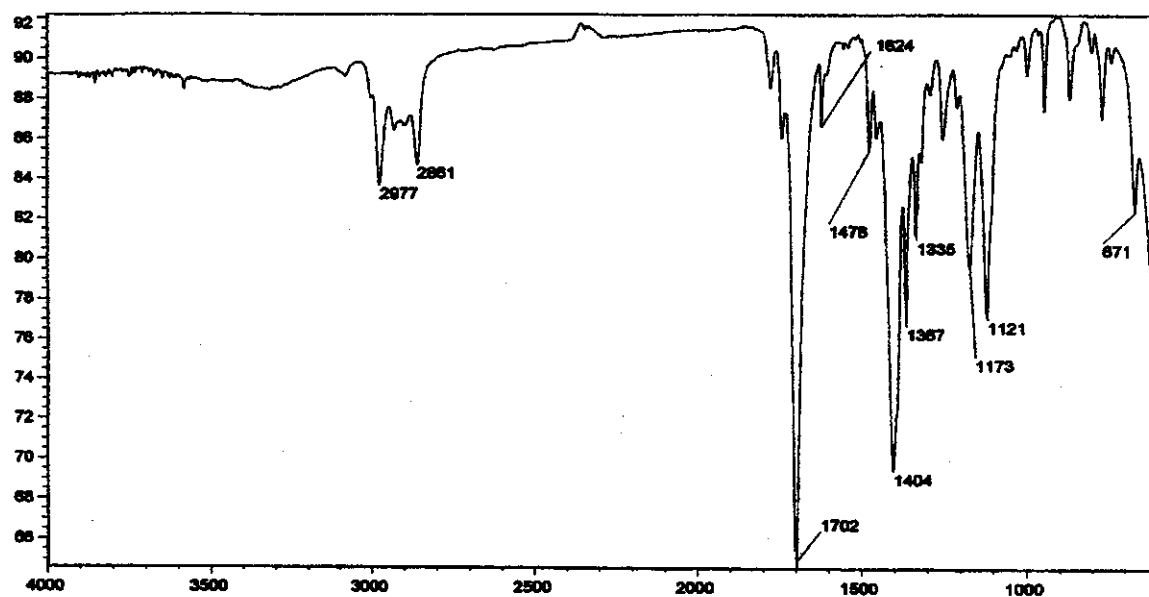
Massa molecular: 169.22 g/mol

Dados espectrométricos.

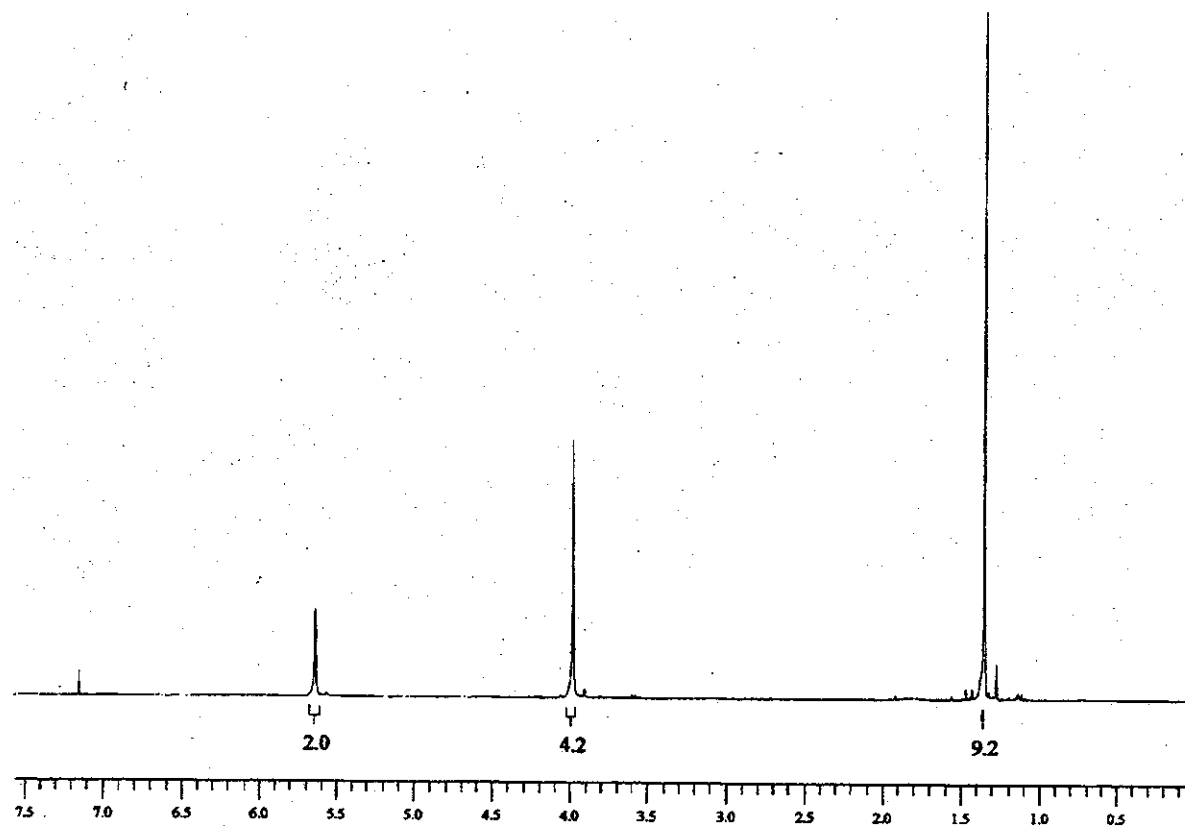
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2977; 2861; 1702; 1624; 1478; 1404; 1367; 1121.

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,46(9H, s); 4,09(4H, s); 5,75(2H, s).

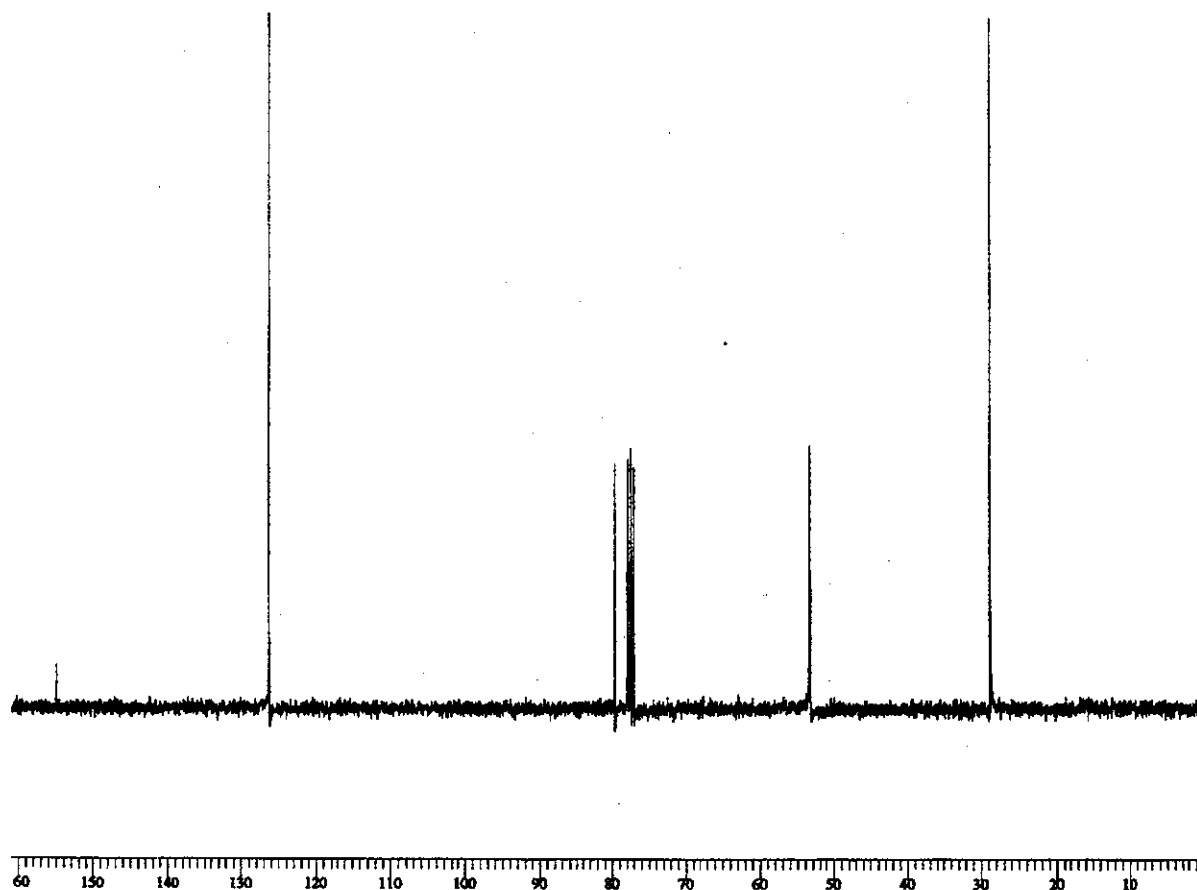
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,9(CH_3); 352,8(2 CH_2); 79,2(C); 125,8(2CH); 154,5(C).



I.V. (filme) do *N*-(*tert*-butiloxycarbonil)- 3-pirrolina 116.

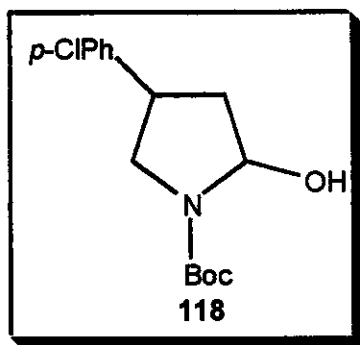


RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butiloxycarbonil)- 3-pirrolina 116.



$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-pyrrolina 116.

3.7. Síntese do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-pirrolidina **118**.



Em um balão de 100 mL contendo 1,0 g (5,92 mmol) da 3-pirrolina **116** em 40 mL de uma mistura de MeCN/H₂O (1:1), adicionou-se 2,0 g (8,88 mmol) da sal de diazonio **117** e 0,016 g (1,5 mol %) de Pd(OAc)₂. O meio reacional foi mantido em agitação por 30 min. Após este período, adicionaram-se 50 mL de acetato de etila e separaram-se as fases. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, e seca com sulfato de sódio anidro. Após a filtração e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório e o resíduo obtido é lavado com hexano.

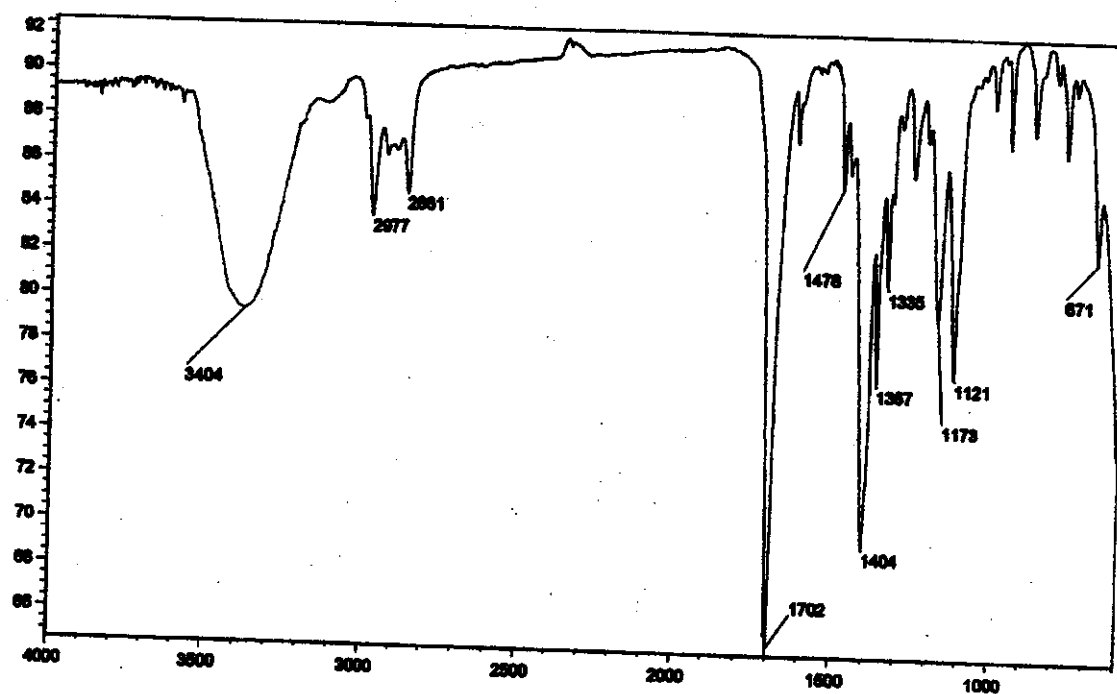
Fórmula molecular: C₁₅H₂₀ClNO₃

Massa molecular: 297.78 g/mol

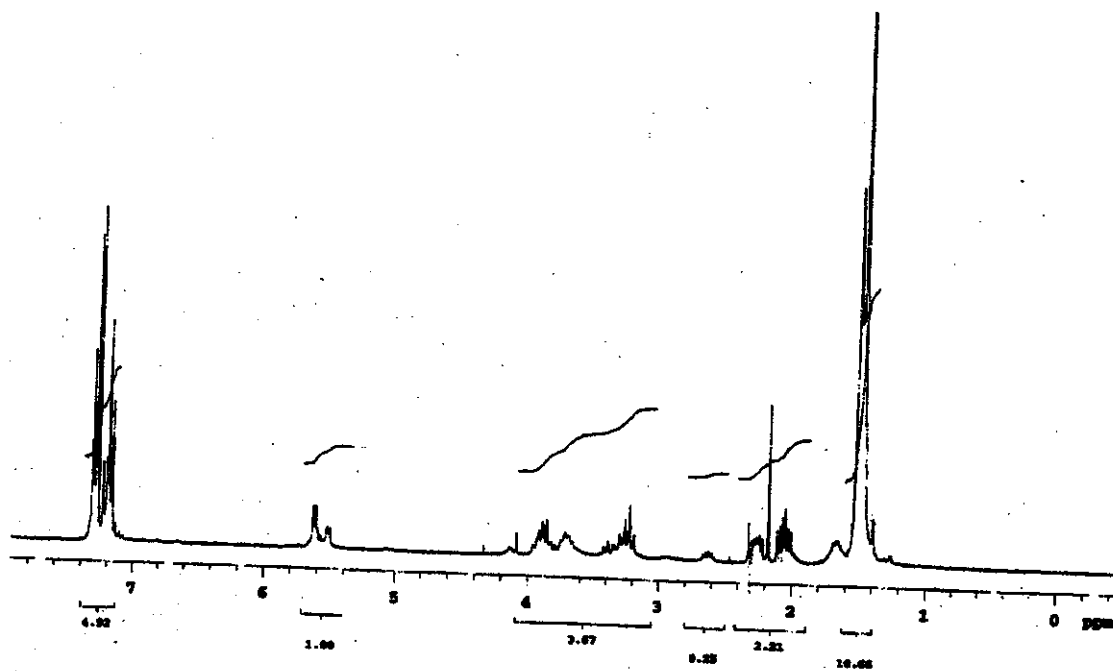
Dados espectrométricos.

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 3404; 2977; 2861; 1702; 1478; 1404; 1367; 1121.

¹H-RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 1,48(10H,s); 2,07-2,26(2H,m); 3,26-3,38(1H,m); 3,72-3,87(2H,m); 5,52-5,62(1H,d); 7,18(2H,d_{sl}); 7,29(2H,d_{sl}).

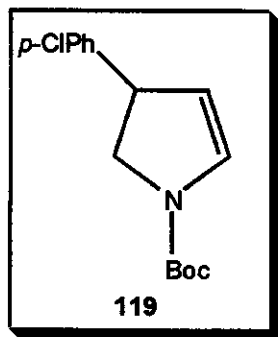


I.V. (filme) do *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-pirrolidina 118.



RMN-¹H (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-pirrolidina 118.

3.8. Síntese do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 119.



Em um balão, de 50 mL e duas bocas, com condensador, foram adicionados 1,75 g (5,9 mmol) de hemiaminal 118, 10 mL de tolueno seco e 3,36 mL (29,5 mmol) de 2,6-lutidina seca sob. Atmosfera de nitrogênio seco. Após 15 min de agitação a 0 °C, foi adicionado 14 mL de uma solução de anidrido trifluoracético a 0,5 M em tolueno anidro. O meio reacional foi mantido em agitação por 3h. Após este período, refluxou-se a solução por 40 min. Tornou-se a baixar a temperatura mergulhando o balão em gelo e água. Adicionaram-se 20 ml de solução saturada de carbonato de sódio, e separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com mais duas porções de 5 mL de tolueno. As fases orgânicas foram unidas e secas com sulfato de sódio anidro. Após a filtração e evaporados em evaporador rotatório o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, 10% de acetato de etila em hexano) obteve-se um óleo incolor com rendimento de 76 %.(das duas etapas).

Fórmula molecular: C₁₅H₁₈ClNO₂

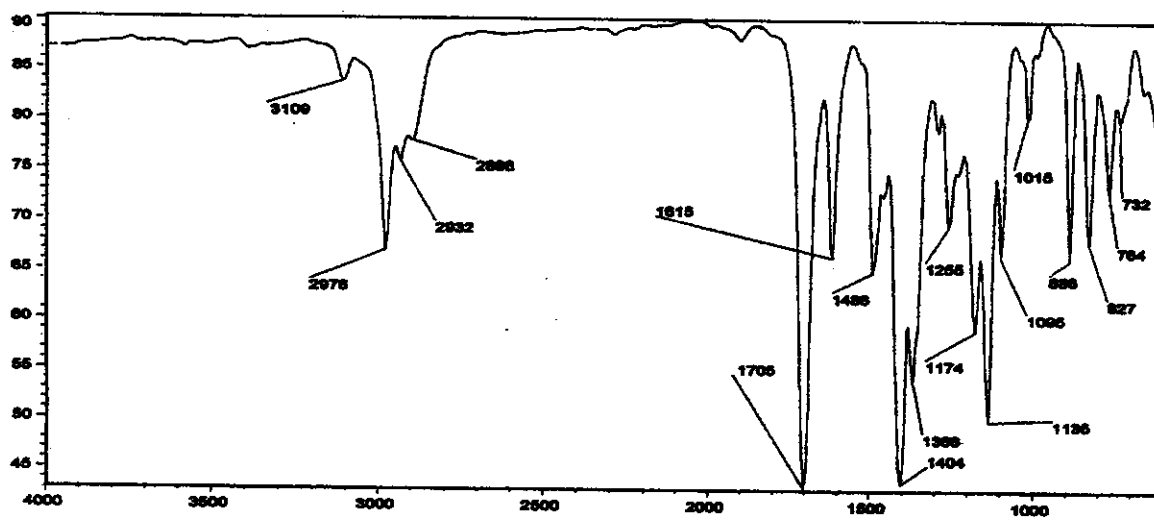
Massa molecular: 279,76 g/mol

Dados espectrométricos.

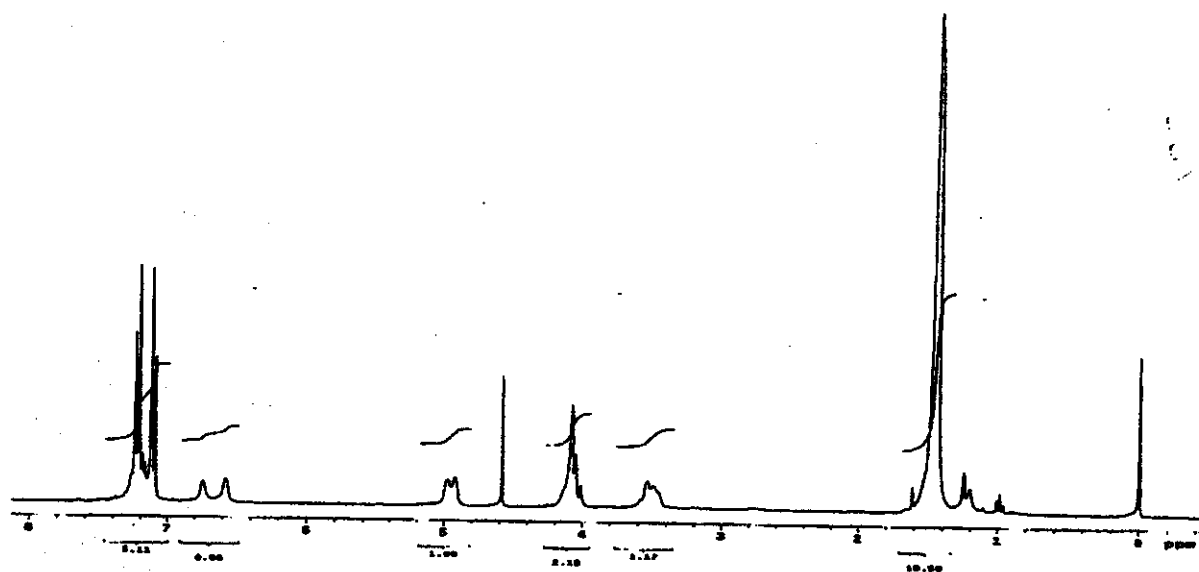
I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 3111; 2979; 2939; 1705; 1616; 1135; 1095; 827.

$RMN-^1H$ (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,46 (9H, s); 3,53 (1H, m); 4,08 (2H, m); 4,92-4,97 (1H, m) (sinal duplicada por os rotameros); 6,54-6,74 (1H, d) (sinal duplicada por os rotameros); 7,10 (2H, d_{sl}); 7,22 (2H, d_{sl})

$RMN-^{13}C$ (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,3 (3CH₃); 46,4 (CH); 53,5 (CH₂); 79,3 (C); 109,5 (CH); 128,2 (2CH); 128,5 (2CH); 130,7 (CH); 132,5 (C); 142,3 (C); 149,8 (C)

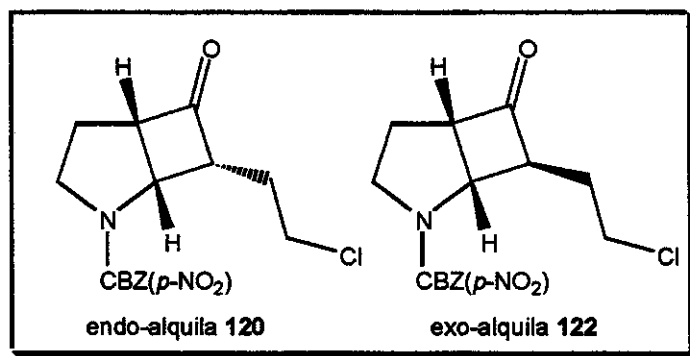


I.V. (filme) do *N*-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 119.



$RMN-^1H$ (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 119.

3.9. Reação de cicloadição [2+2] térmica do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-2-pirrolina 103 com cloreto de 4-clorobutirila



Em um balão, de 25 mL e duas bocas, contendo 0,244 g (0,98 mmol) do enecarbamato 103, 0,42 mL (2,96 mmol) de trietilamina em 5 mL de ciclohexano seco, sob refluxo e atmosfera de N₂, adicionou-se lentamente durante 2h, uma solução de cloreto de 4-clorobutirila (0,28 mL; 2,46 mmoles, 10 mL de ciclohexano). Deixou-se a suspensão amarelada resultante em agitação sob refluxo por mais 48 h. Filtrou-se a suspensão pastosa, lavando-se o precipitado com solução de AcOEt / hexano (1:2). Em seguida lavou-se a fase orgânica com solução de NaHCO₃ 10% e secou-se com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido a cromatografia em coluna *flash* (gel de sílica, 40% de AcOEt em hexano), fornecendo as duas ciclobutanonas epiméricas na proporção de 12:1, correspondendo a um rendimento de 95% total.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₇ClN₂O₄

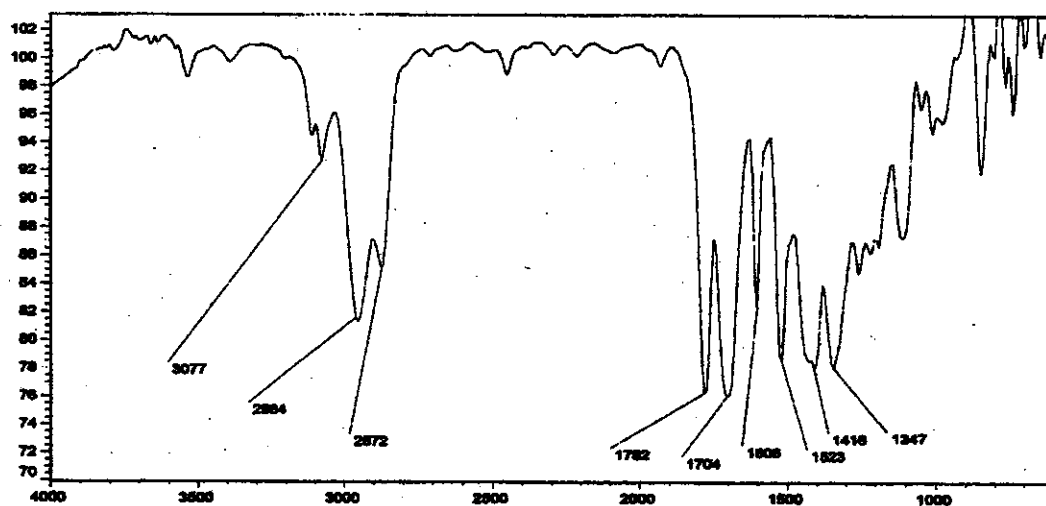
Massa molecular: 352,77 g/mol

Dados espectrométricos.

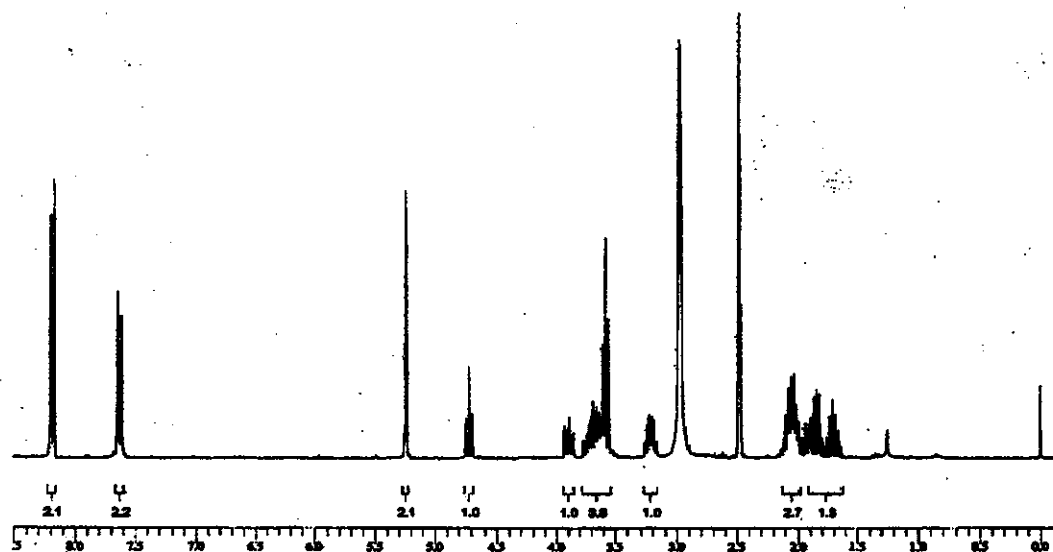
N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alkil) 120.

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 3077; 2964; 2872; 1782; 1704; 1605; 1523; 1416

$RMN-^1H$ (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, 100 °C): 1,70 (1H,m); 1,83 (1H,m); 2,04 (2H,m); 3,21 (1H,m); 3,65 (4H,m); 3,89 (1H,m); 4,72 (1H,t, $J=6,8$ Hz, $J=7,3$ Hz); 5,24 (2H,s); 7,64 (2H,d); 8,19 (2H,d)



I.V. (filme) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 120.

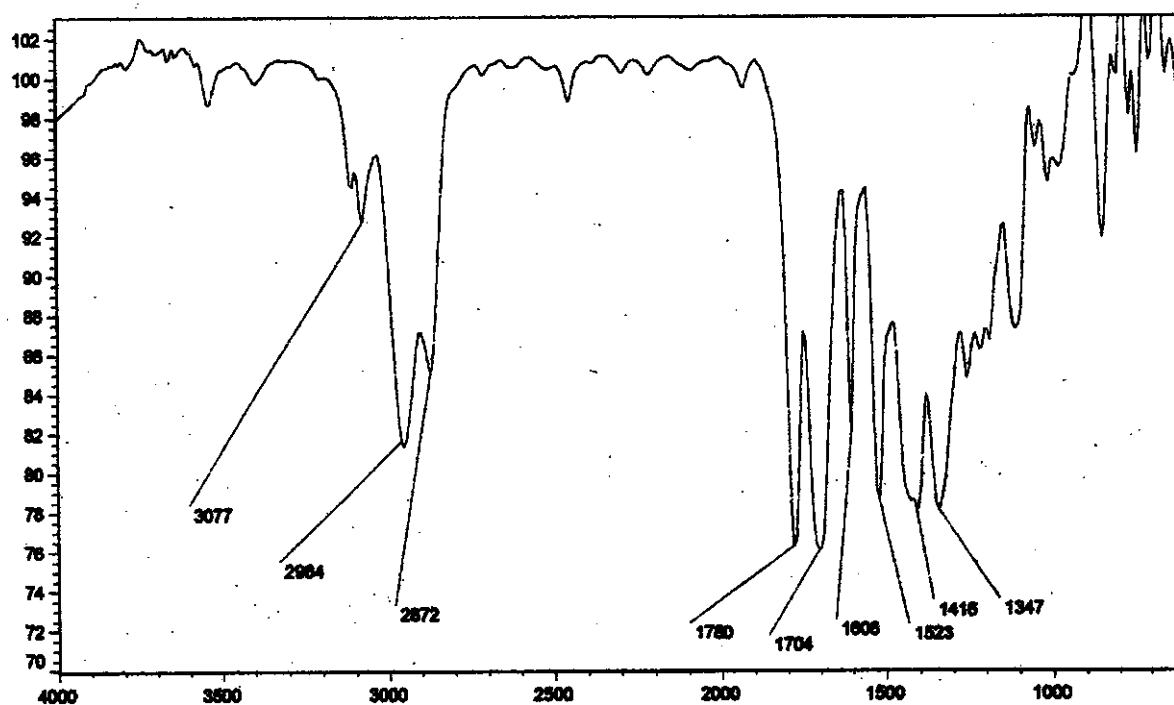


$RMN-^1H$ (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, 100 °C) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 120.

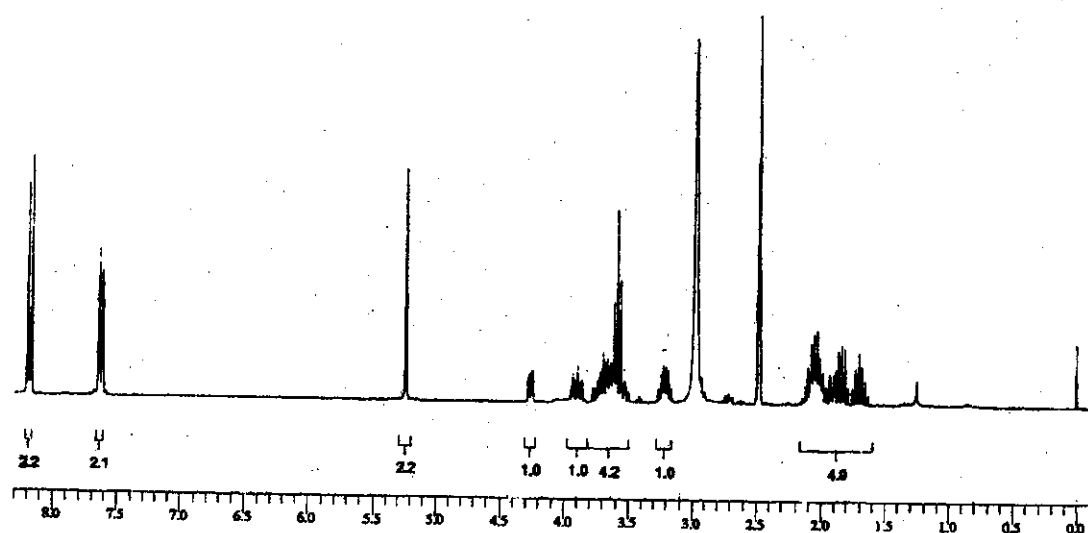
N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (exo-alquil) 122.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3082; 2959; 2872; 1780; 1704; 1606; 1523; 1416.

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-D_6$, δ , ppm, 300 MHz, 100 $^\circ\text{C}$): 1,71 (1H,m); 1,83 (1H,m); 2,04 (2H,m); 3,20 (1H,m); 3,65 (4H,m); 3,89 (1H,m); 4,24 (1H,d, $J=7,3$ Hz); 5,24 (2H,s); 7,65 (2H,d); 8,20 (2H,d).

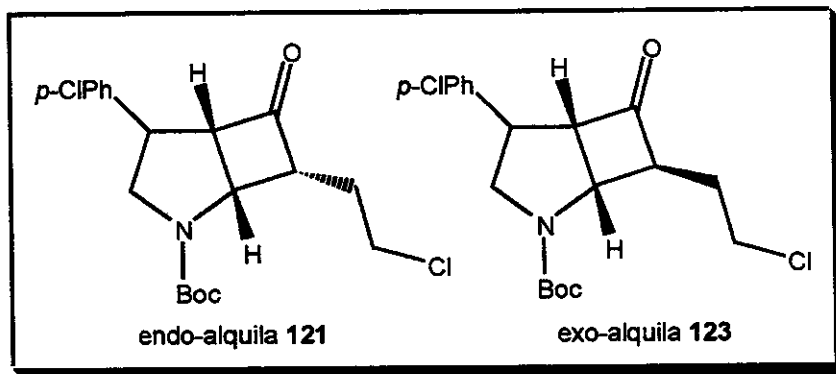


I.V. (filme) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (exo-alquil) 122.



$\text{RMN-}^1\text{H}$ (DMSO-D_6 , δ , ppm, 300 MHz, 100 $^\circ\text{C}$) do *N*-(4-nitrobenziloxy-carbonil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (exo-alquil) **122**.

3.10. Reação de cicloadição [2+2] térmica do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 119 com cloreto de 4-clorobutirila.



Em um balão, de 25 mL e duas bocas, contendo 0,203 g (0,73 mmol) do enecarbamato 119 e 0,29 mL (2,2 mmol) de trietilamina em 4 mL de ciclohexano seco, sob refluxo e atmosfera de N_2 , adicionou-se lentamente durante 2h, uma solução de cloreto de 4-clorobutirila (0,22 mL; 1,8 mmol, 5 mL de ciclohexano). Deixou-se a suspensão amarelada resultante em agitação sob refluxo por mais 48 h. Filtrou-se a suspensão pastosa, lavando-se o precipitado com solução de AcOEt / hexano (1:2). Em seguida lavou-se a fase orgânica com solução de $NaHCO_3$ 10% e secou-se com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido a cromatografia em coluna *flash* (gel de sílica, 40% de éter etílico em hexano), fornecendo as duas ciclobutanonas epiméricas na proporção de 5:1, correspondendo a um rendimento de 67% total.

Fórmula molecular: $C_{19}H_{23}Cl_2NO_3$

Massa molecular: 384,30 g/mol

Dados espectrométricos.

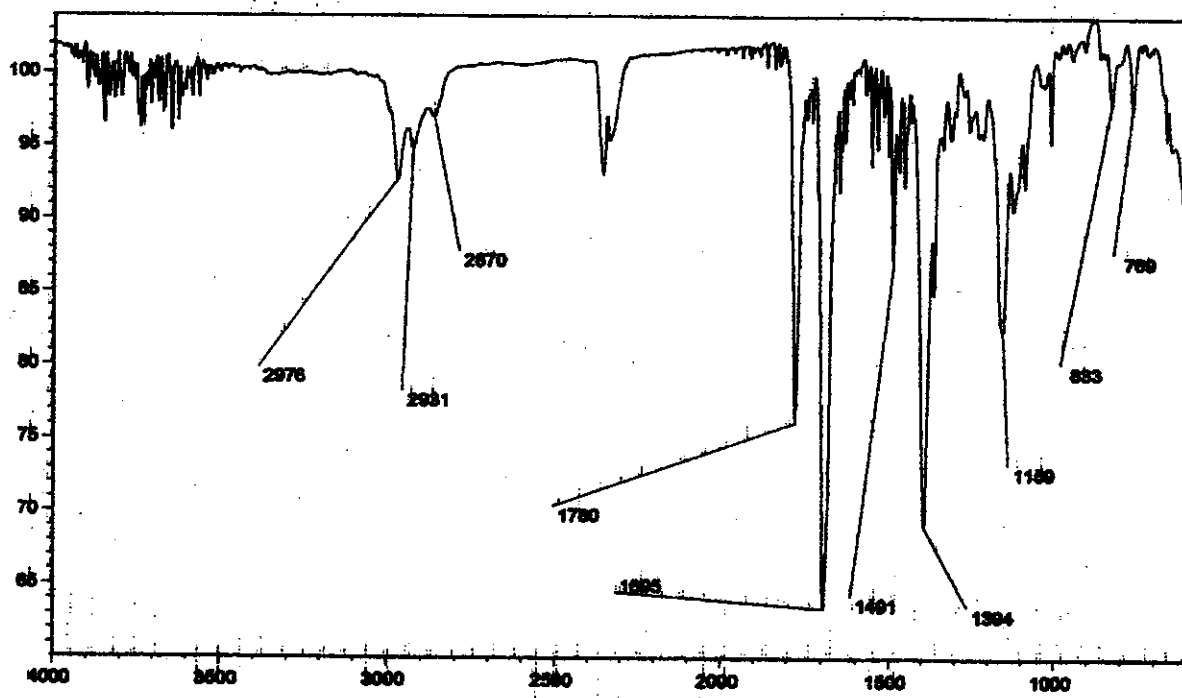
N-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alkil) 121.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2976; 2831; 2870; 1780; 1695; 1491; 1394; 1159; 833.

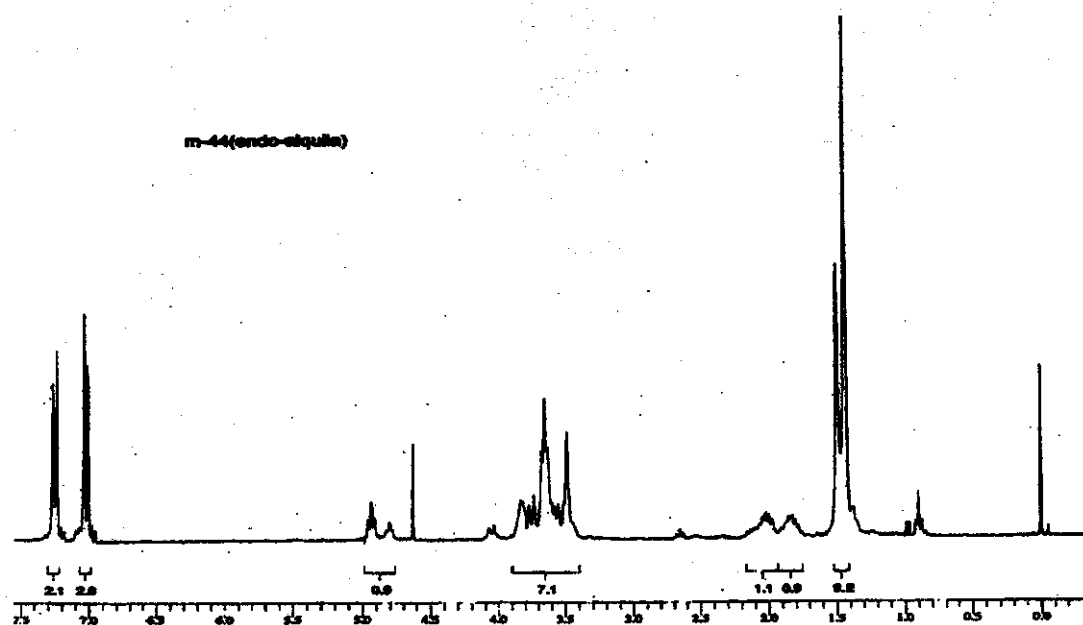
RMN-¹H (CCl₄, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,47 (9H,s); 1,96 (2H,m); 3,67 (7H,m); 4,79-4,93 (1H,t, J=7,3 Hz) (sinal duplicada por os rotameros); 7,03 (2H,d_{al}); 7,26 (2H,d_{al})

RMN-¹³C (CCl₄, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,4 (3CH₃); 29,2 (CH₂); 32,0 (CH₂); 39,1 (CH); 41,9 (CH₂); 43,1 (CH); 43,5 (CH); 54,6 (CH); 80,9 (C); 127,0 (2CH); 129,0 (2CH); 141,0 (C); 143,0 (C); 170,0 (C); 205,5 (C).

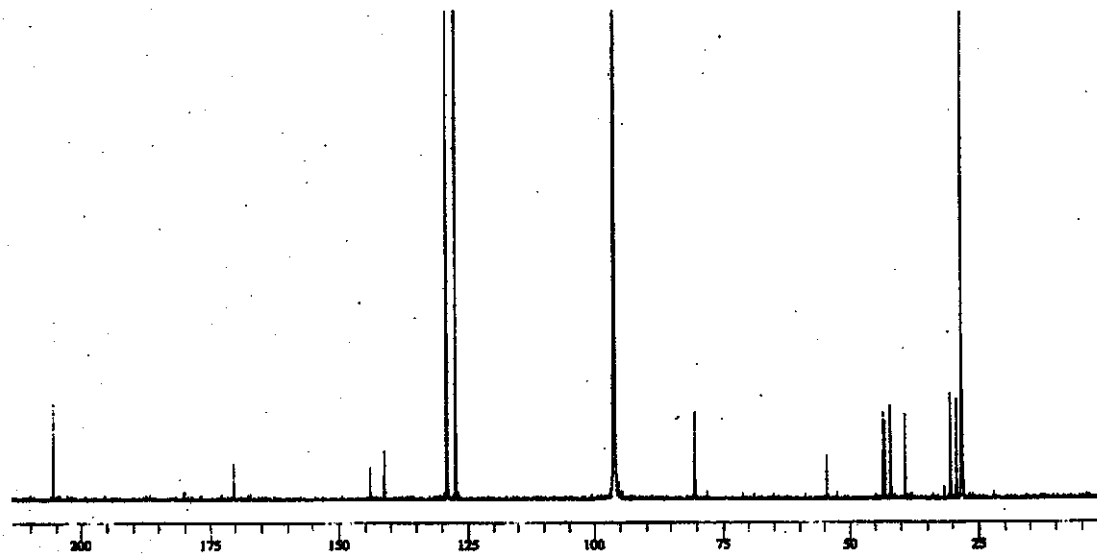
E.M. de alta resolução, principais sinais: 57,07563; 179,05667; 223,04525; 283,05972; 327,04790; 383,10773.



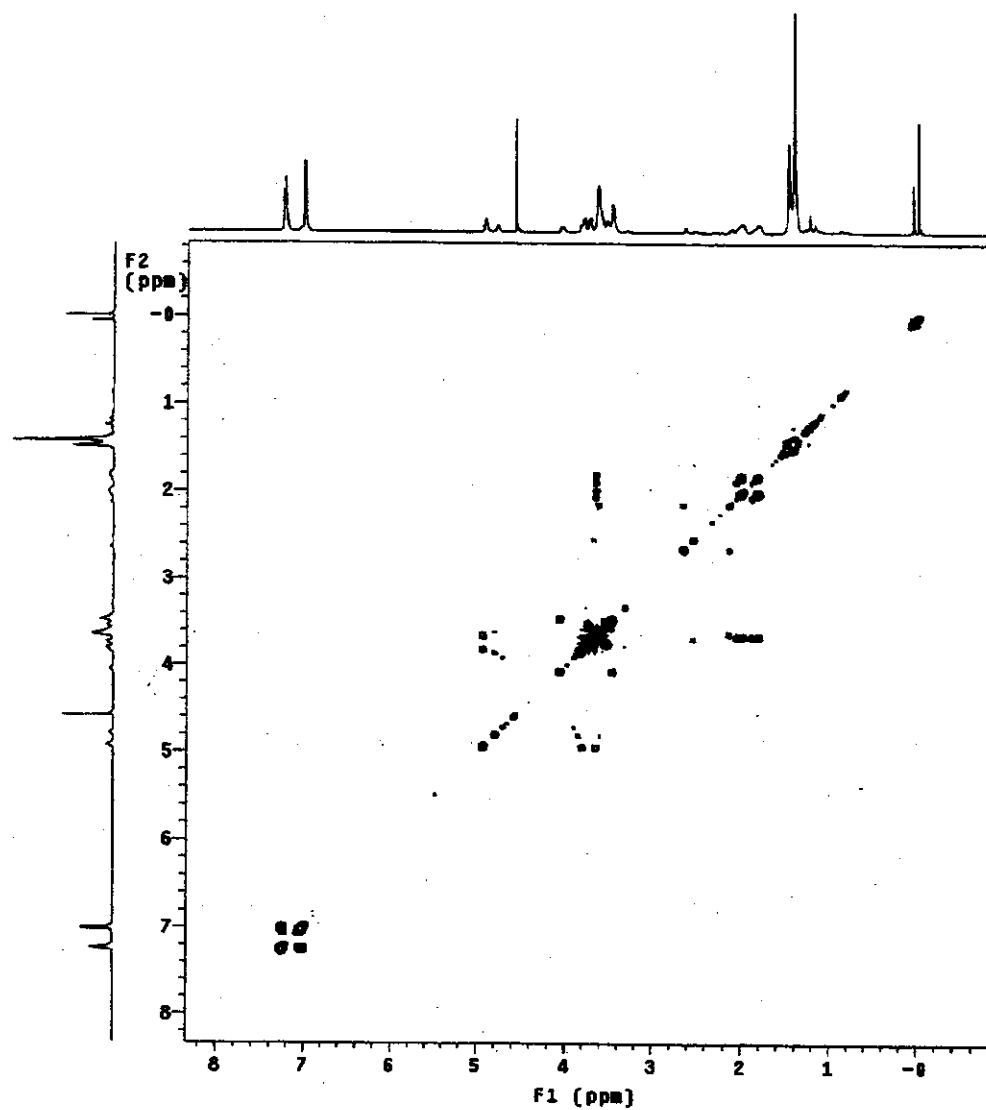
I.V. (filme) do N-(terc-butiloxycarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 121.



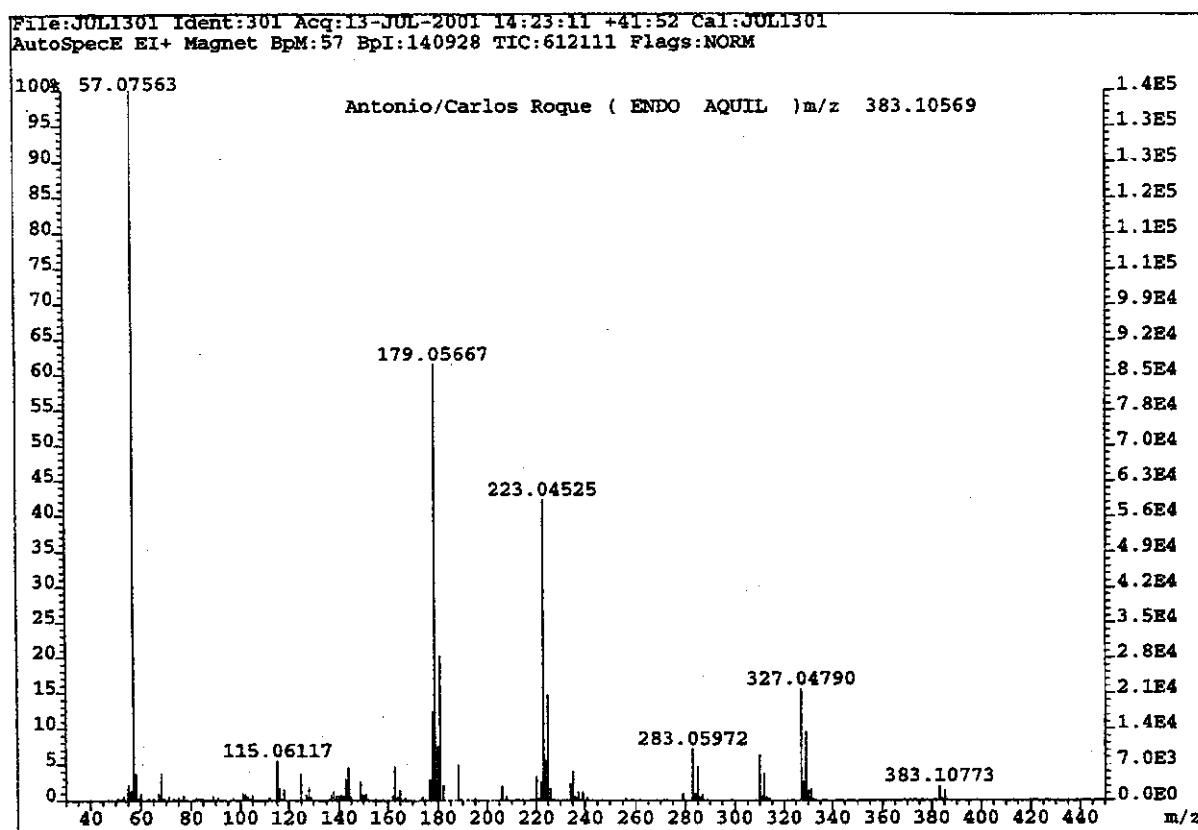
RMN- ^1H (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 121.



RMN- ^{13}C (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 121.



COSY do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) 121.



E.M. de alta resolução do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 121.

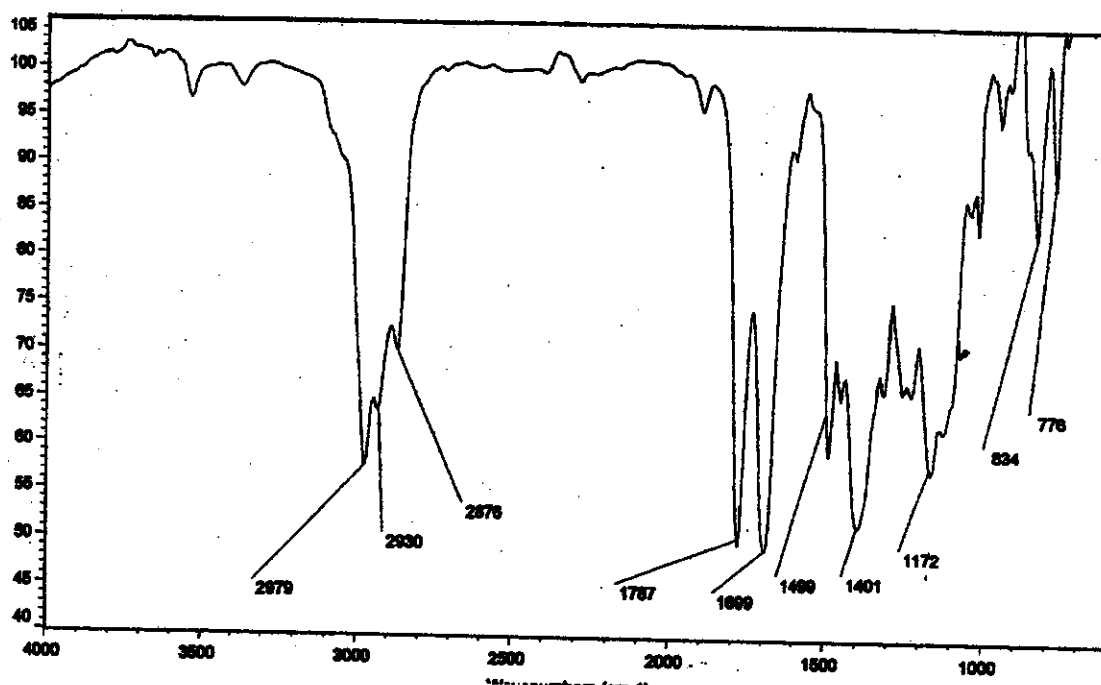
N-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*exo*-alquil) 123.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2979; 2930; 2876; 1787; 1699; 1499; 1401; 1172; 834.

RMN- ^1H (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,47 (9H,s); 1,96 (2H,m); 3,67 (7H,m); 4,40-4,45 (1H,d, $J=7,2$ Hz) (sinal duplicada por os rotameros); 7,03 (2H,d); 7,26 (2H,d)

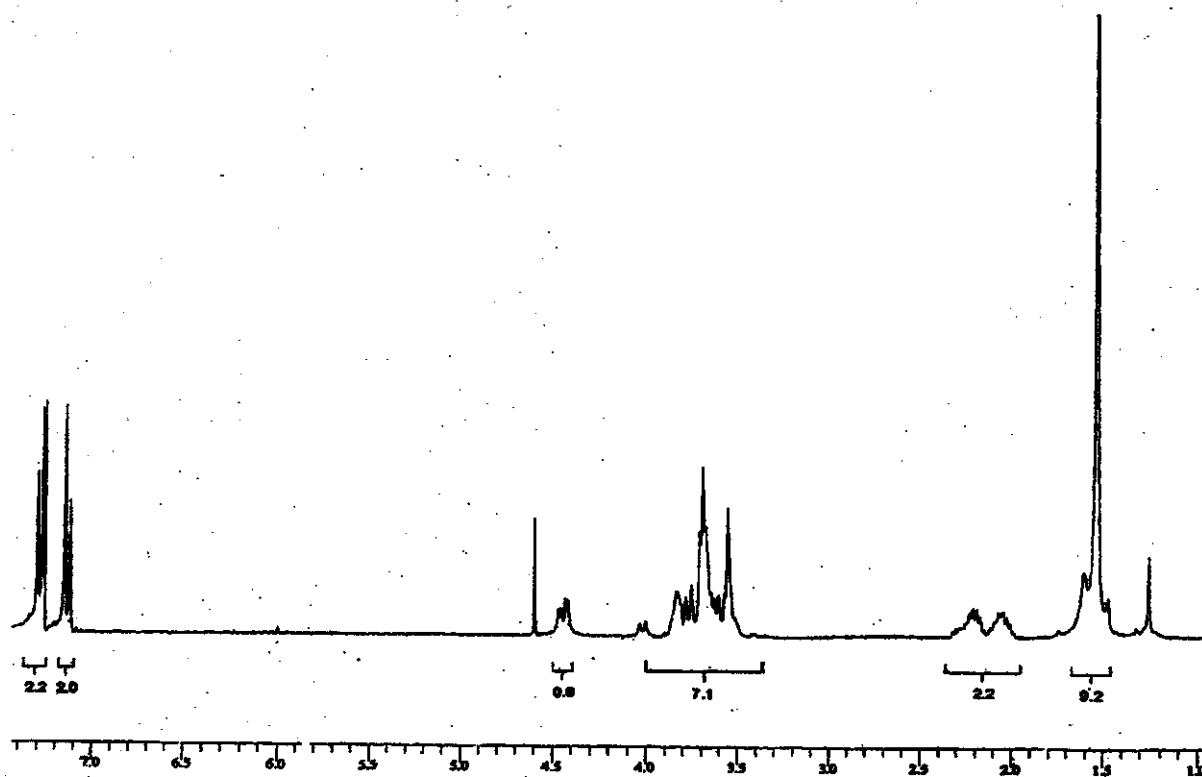
RMN- ^{13}C (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.)

28,4 (3 CH_3); 29,2 (CH_2); 32,0 (CH_2); 39,0 (CH); 41,5 (CH_2); 42,8 (CH); 43,7 (CH); 54,7 (CH); 79,8 (C); 127,0 (2CH); 129,0 (2CH); 141,0 (C); 142,9 (C); 169,5 (C); 204,7 (C)

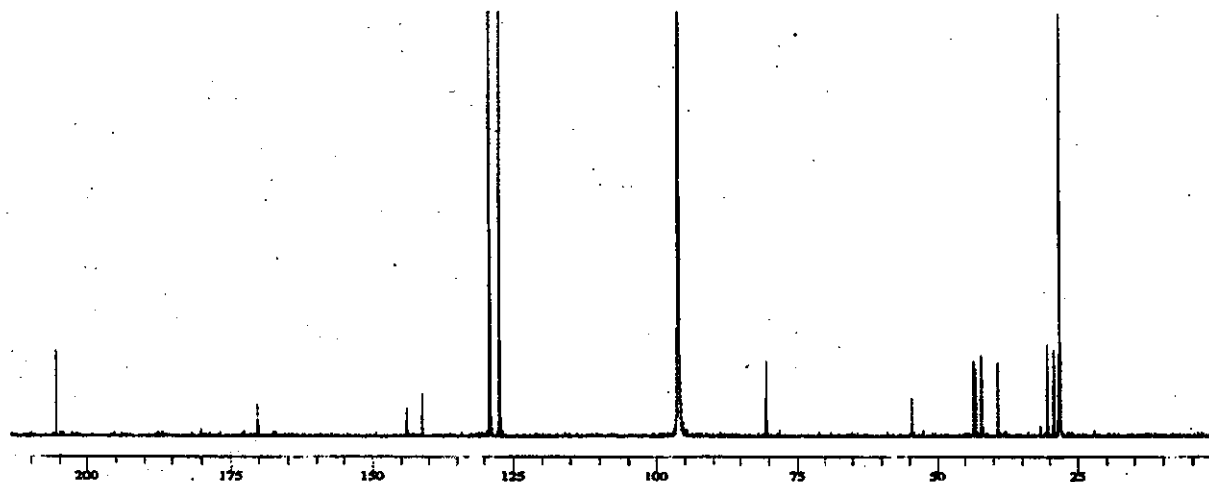


I.V. (filme) do *N*-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*exo*-alquil) 123.

EXPERIMENTAL

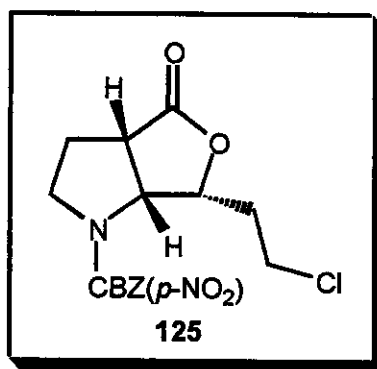


RMN-¹H (CCl₄, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*exo*-alquil) 123.



RMN-¹³C (CCl₄, δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*exo*-alquil) 123.

3.11. Síntese do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 125.



Em um balão de 10 mL, contendo 0,028 g (0,08 mmol) da ciclobutanona endo-alquila **120** e 0,013 g (0,16 mmol) de NaHCO_3 em 1,5 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se lentamente uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,039 g, 0,23 mmol, 1 mL de CH_2Cl_2) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 2 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 ml) e em seguida foi secada com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo espumoso que foi submetido a cromatografia em placa preparativa (gel de sílica, 40% de AcOEt em hexano), obtendo-se um líquido oleoso incolor, com um rendimento de 85%.

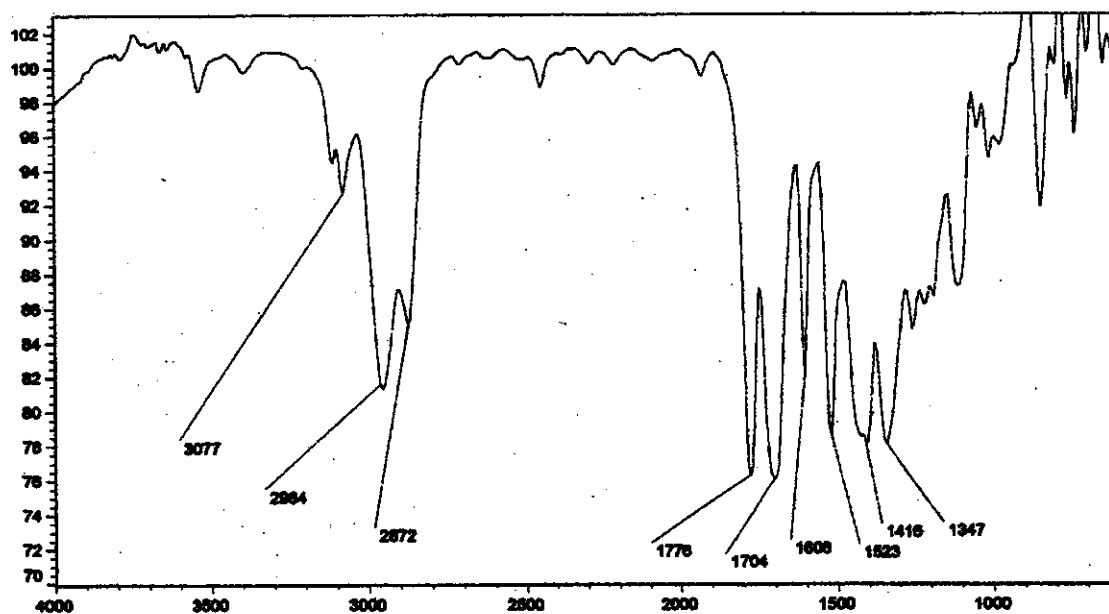
Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_6$

Massa molecular: 368,77 g/mol

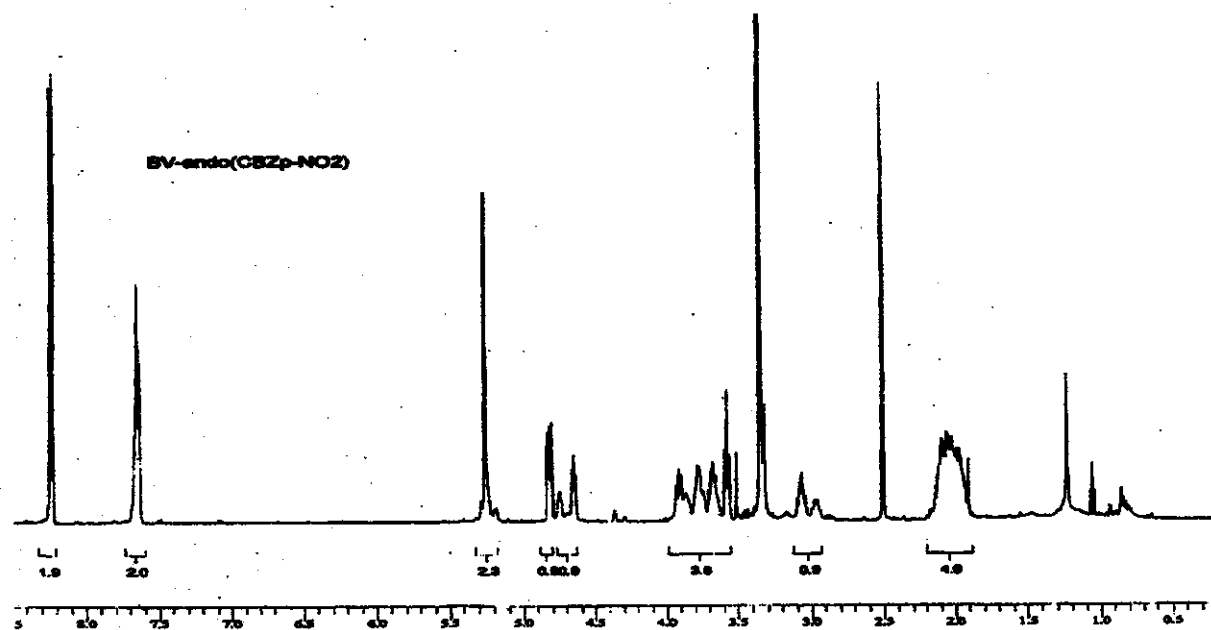
Dados espectrométricos.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3077; 2964; 2872; 1776; 1704; 1605; 1523; 1416; 1347.

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, 300 MHz, *t.a.*): 2,01 (4H,m); 2,96-3,05 (1H,m); 3,58-3,89 (4H,m); 4,65-4,74 (1H,t, $J=7,0$ Hz, $J=5,5$ Hz) (sinal duplicada por os rotameros); 4,82 (1H,m); 5,25(2H,s); 7,65 (2H,d); 8,24(2H,d).

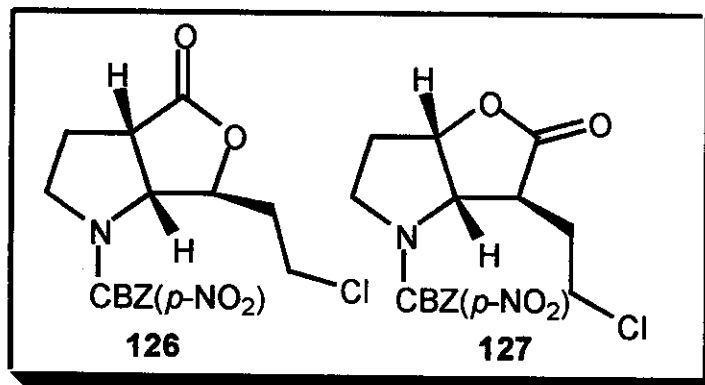


I.V. (filme) do *N*-(4-nitrobenzylloxycarbonyl)-8-(cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 125.



RMN-¹H (DMSO-D₆, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenzylloxycarbonyl)-8-(cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 125.

3.12. Síntese das *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona **126** e *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona **127**.



Em um balão de 10 mL, contendo 0,028 g (0,08 mmol) da ciclobutanona endo-alquila **122** e 0,013 g (0,16 mmol) de NaHCO_3 em 1,5 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se lentamente uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,039 g, 0,23 mmol, 1 mL de CH_2Cl_2) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 2 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e em seguida foi secada com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo espumoso que foi submetido a cromatografia em placa preparativa (gel de sílica, 20% de AcOEt em hexano), obtendo-se dos produtos na relação (1,7:1) com um rendimento de 90%.

Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_6$

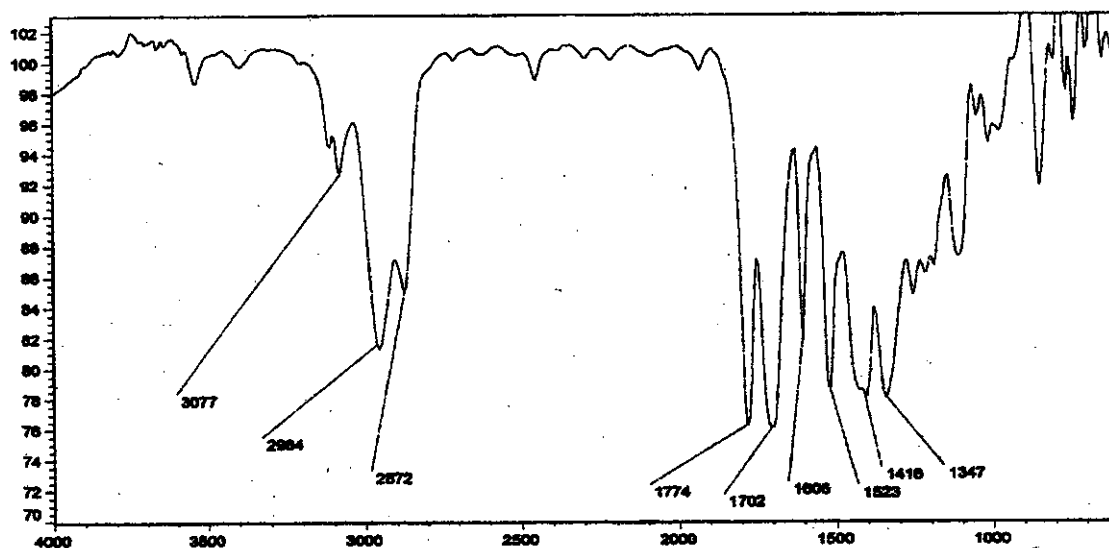
Massa molecular: 368,77 g/mol

Dados espectrométricos.

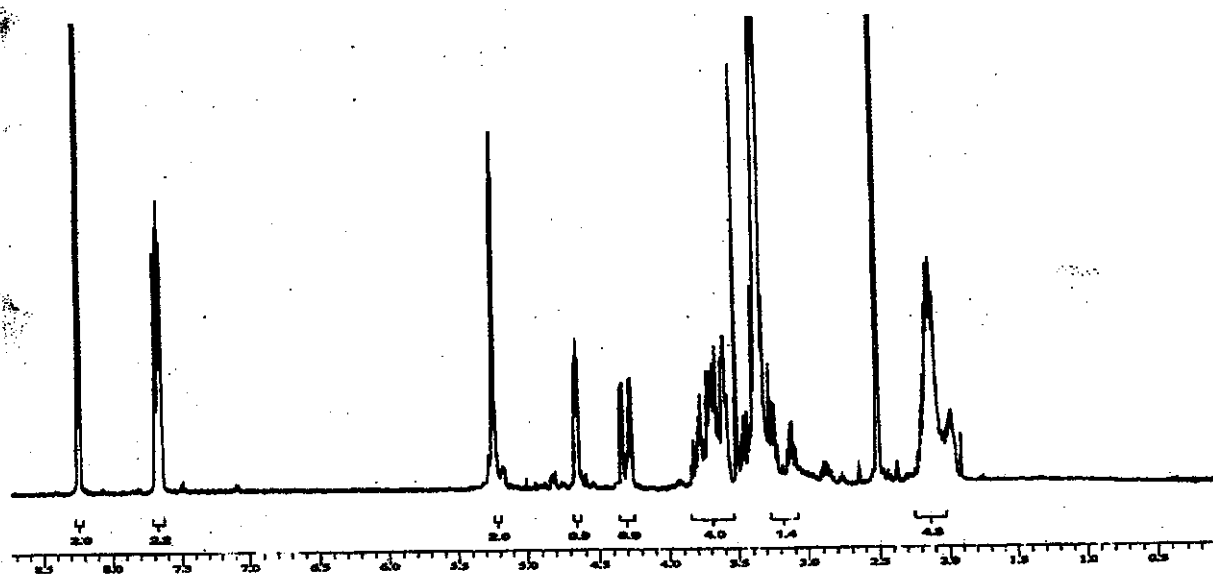
N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona **126**

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3077; 2964; 2872; 1774; 1702; 1605; 1523; 1416; 1347.

RMN- ^1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 2,16 (4H,m); 3,11-3,25 (1H,m); 3,58-3,78 (4H,m); 4,26-4,35 (1H,d, $J=7,0$ Hz) (sinal duplicada por os rotameros); 4,65 (1H,m); 5,24(2H,s); 7,67 (2H,d_{al}); 8,24(2H,d_{al}).



I.V. (filme) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 126.

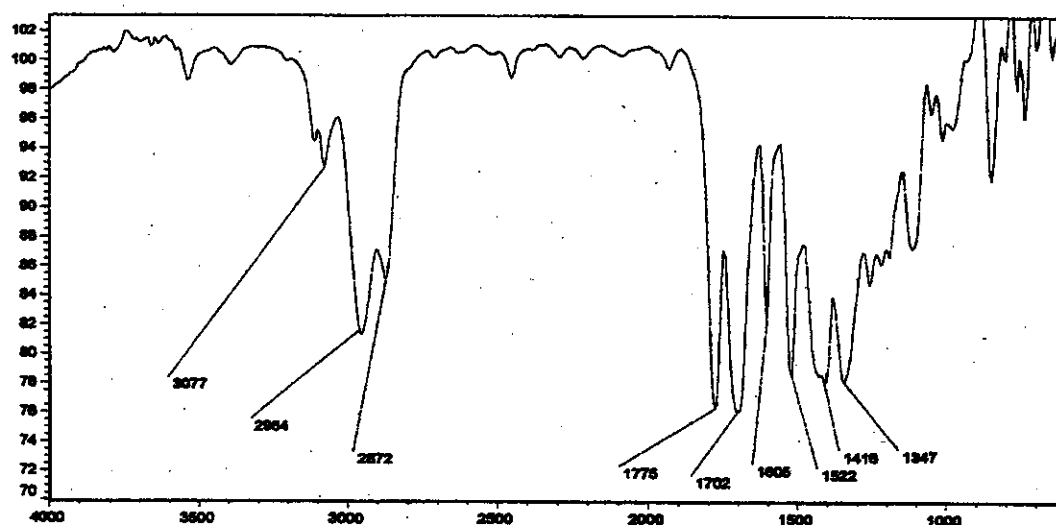


RMN- ^1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 126.

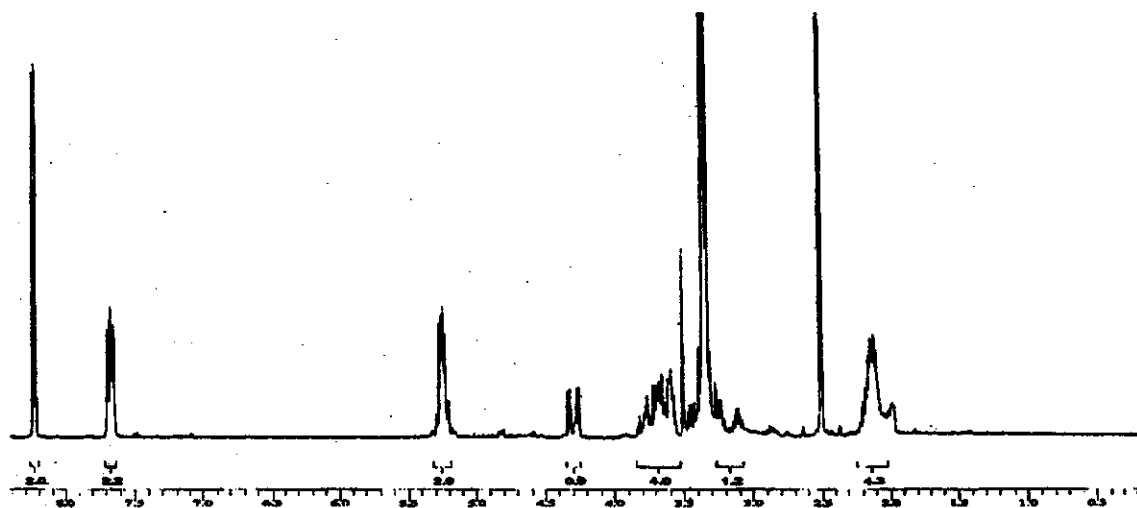
N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona 127.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3077; 2964; 2872; 1775; 1702; 1605; 1522; 1416; 1347.

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-D_6$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 2,12 (4H,m); 3,11-3,24 (1H,m); 3,60-3,78 (4H,m); 4,25-4,31 (1H,d, $J=7,3$ Hz) (sinal duplicada por os rotameros); 5,24(3H,m); 7,66 (2H,d); 8,24 (2H,d).

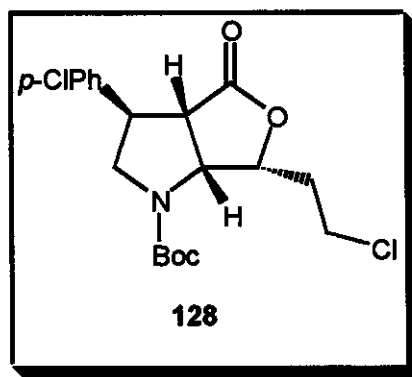


I.V. (filme) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona 127.



RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(4-nitrobenziloxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona 127.

3.13. Síntese da *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) 128.



Em um balão de 25 mL, contendo 0,106 g (0,27 mmol) da ciclobutanona *endo*-alquila 121 e 0,045 g (0,54 mmol) de NaHCO₃ em 10 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se lentamente uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,133 g, 0,77 mmol, 8 mL de CH₂Cl₂) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 4 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido a cromatografia em coluna *flash* (gel de sílica, 40% de éter etílico em hexano), obtendo-se um líquido espumoso branco que em frio solidificou, com um rendimento de 96%.

Fórmula molecular: C₁₉H₂₃Cl₂NO₄

Massa molecular: 400,30 g/mol

Ponto de fusão: 108-109 °C

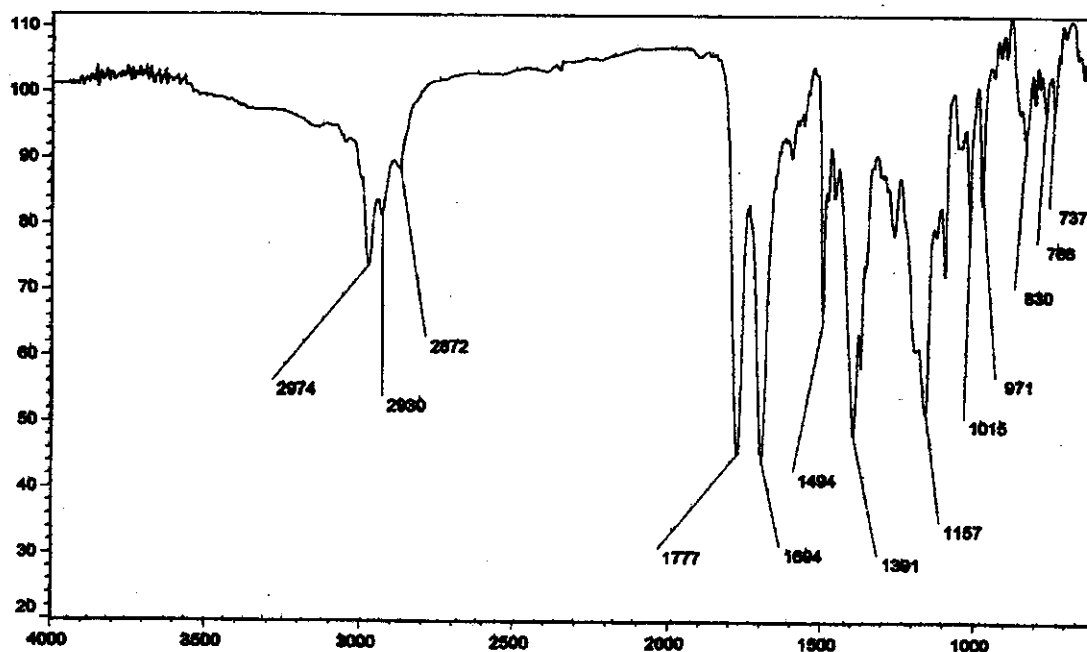
Dados espectrométricos.

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 2974; 2930; 1772; 1694; 1489; 1391; 1157; 1015; 830.

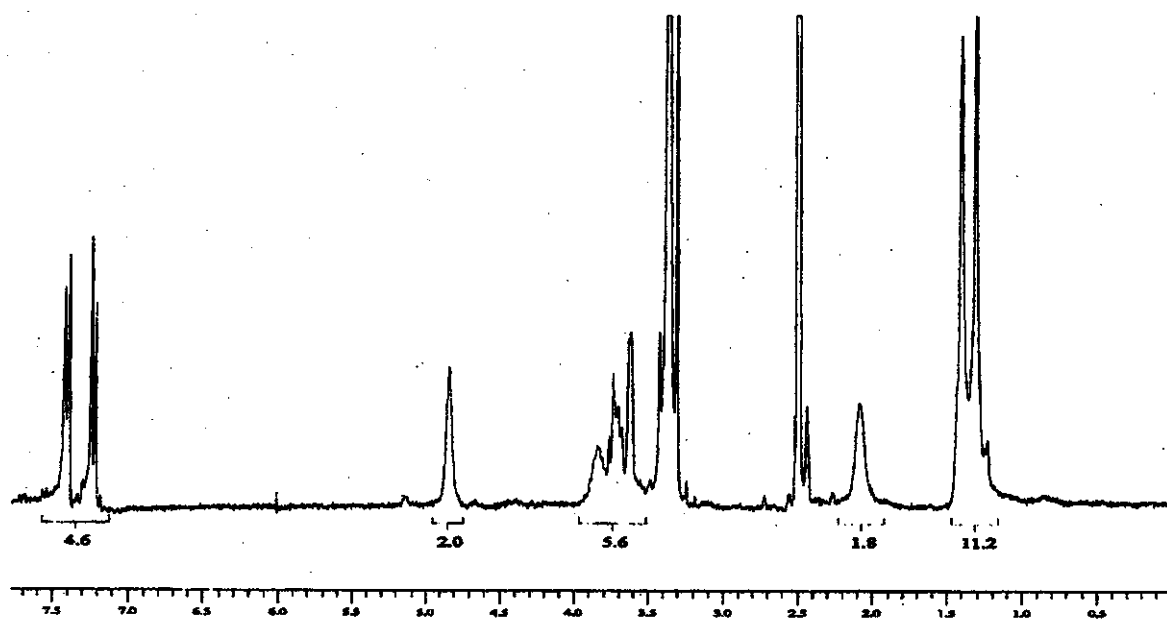
RMN-¹H (DMSO-*D*₆, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 1,42 (9H,s); 2,16 (2H,m); 3,39-3,95 (6H,m) (sinal duplicada por os rotâmeros); 4,85 (2H,s); 7,18 (2H,d_{sl}); 7,35 (2H, d_{sl})

RMN-13C ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,1 (3CH_3); 33,0 (CH_2); 40,6 (CH_2); 45,4 (CH); 42,2 (CH); 52,6 (CH); 79,2 (CH); 80,2 (C); 127,2 (2CH); 129,0 (2CH); 133,2 (C); 136,0 (C); 168,0 (C); 173,6 (C)

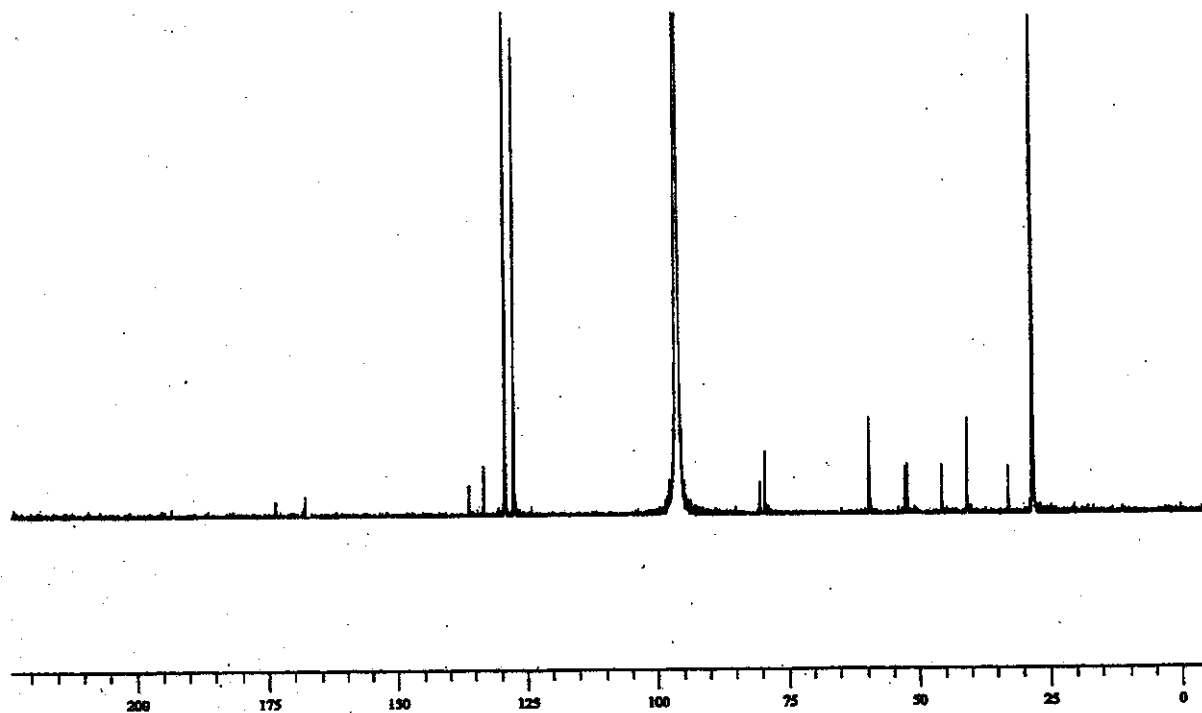
E.M. de alta resolução, principais sinais: 57,06947; 84,04202; 117,03076; 179,04563; 223,03535; 299,04095; 343,03465; 399,09908.



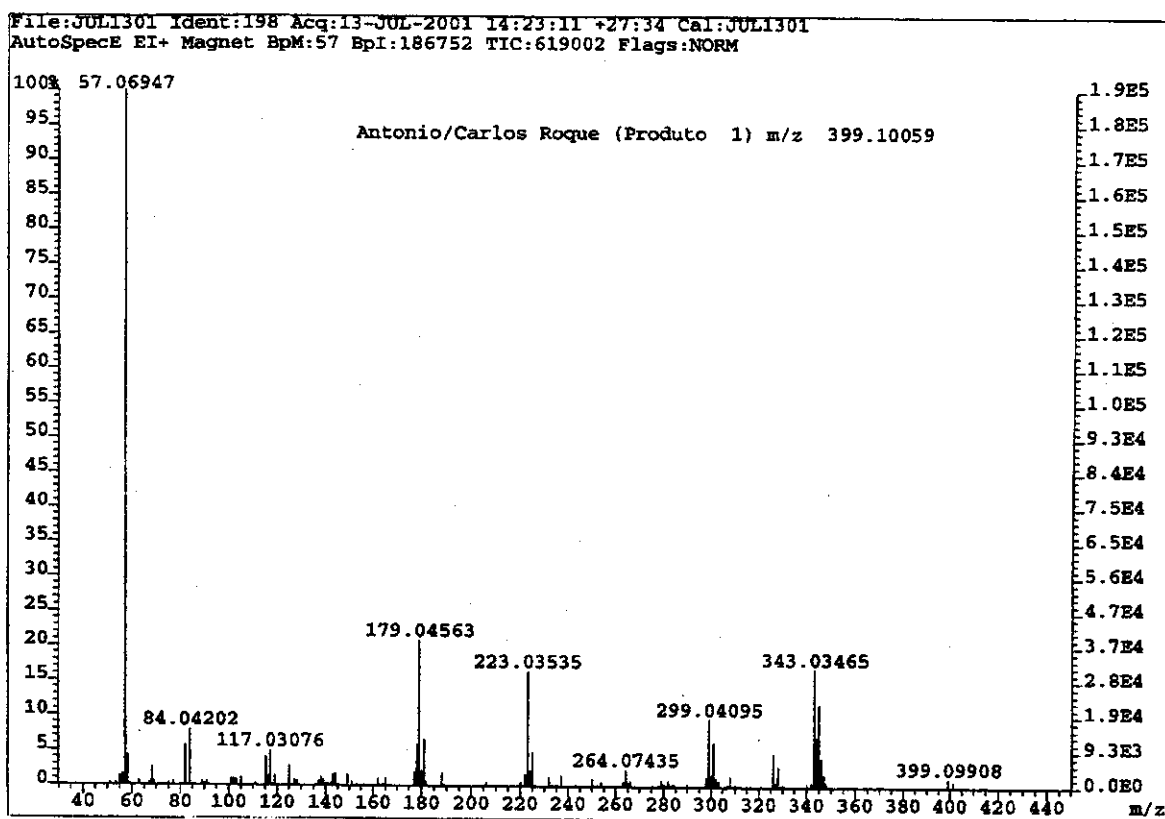
I.V. (filme) do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (endo-alquila) 128.



RMN- ^1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) 128.

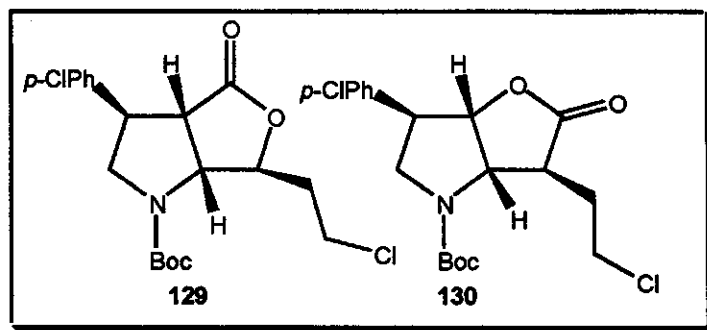


RMN- ^{13}C ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) 128.



E.M. de alta resolução do N-(terc-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (endo-alquila) 128.

3.14. Síntese das ($\pm$)-N-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona 129 e ($\pm$)-N-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona 130.



Em um balão de 25 mL, contendo 0,10 g (0,26 mmol) da ciclobutanona endo-alquila 123 e 0,043 g (0,52 mmol) de NaHCO_3 em 10 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se lentamente uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,128 g, 0,74 mmol, 8 mL de CH_2Cl_2) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 4 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido a cromatografia em coluna *flash* (gel de sílica, 40% de éter etílico em hexano), obtendo-se um líquido oleoso incolor, com um rendimento de 96%.

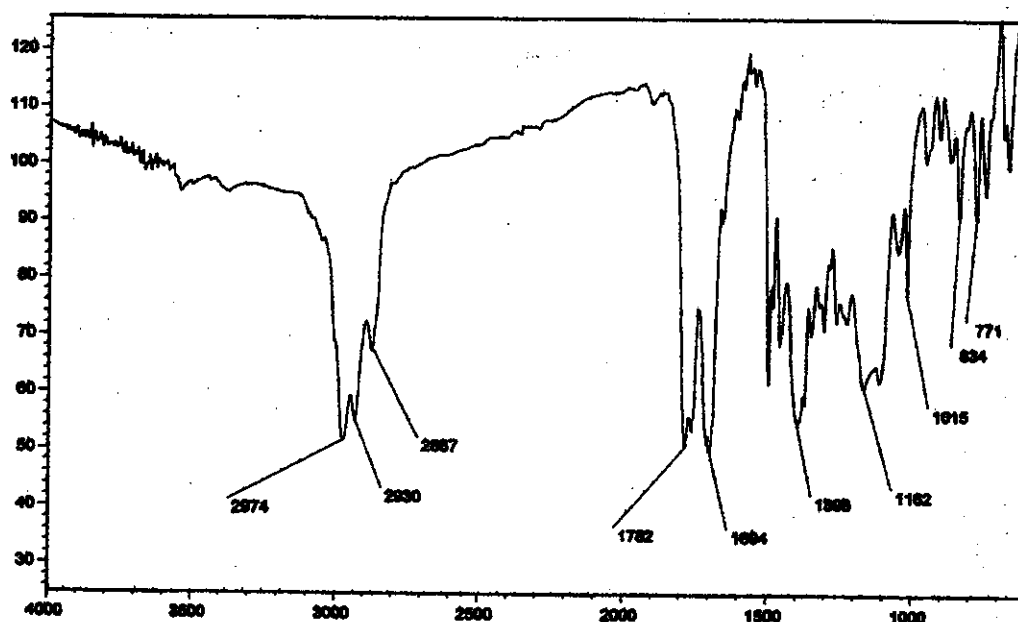
Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$

Massa molecular: 400,30 g/mol

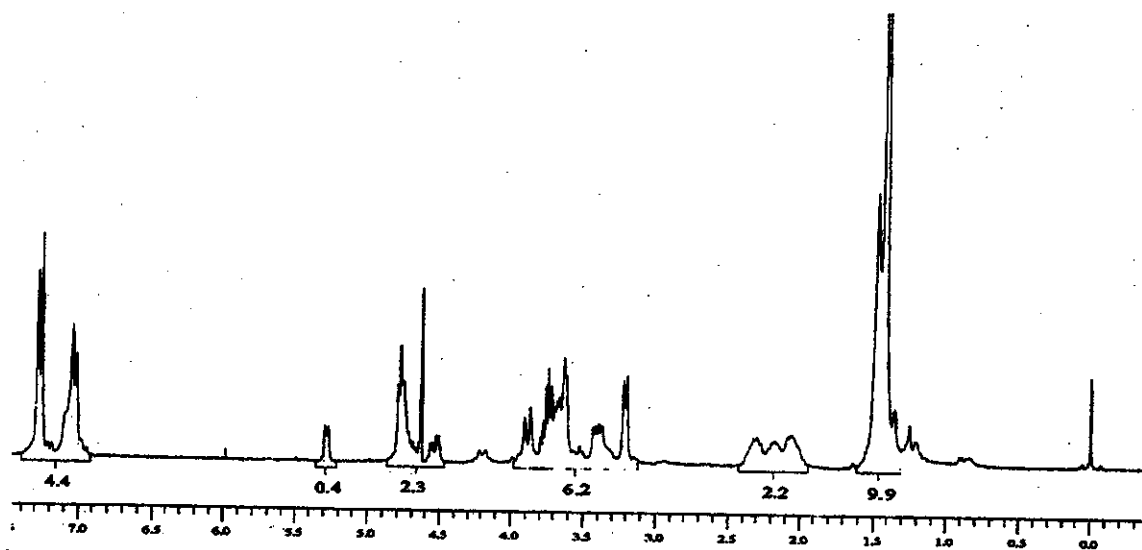
Dados espectrométricos.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2974; 2930; 2867; 1782; 1694; 1396; 1015; 771.

RMN^1H ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 300MHz, t.a.) principais sinais: 4,45-4,55 (2H,m) (sinal duplicada por os rotameros); 4,75(H da lactona 129) 5,28 (H da lactona 130)

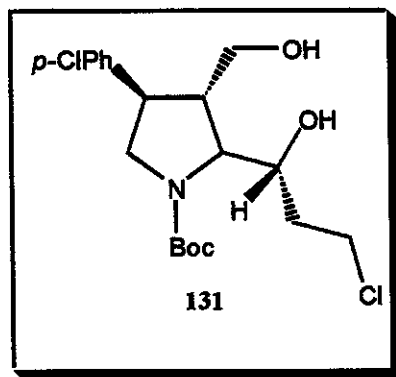


I.V. (filme) da mistura de ($\pm$)-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona **129** e ($\pm$)-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona **130**.



RMN- ^1H (CCl_4 / D_2O , δ , ppm, 300MHz, t.a.) da mistura de ($\pm$)-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona **129** e ($\pm$)-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-7-ona **130**.

3.15. $(\pm)$ -(2R,3R,4R)-N-(*tert*-butiloxicarbonil)-2-((1S)-3-cloro-1-hidroxipropil)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-pirrolina 131.



Em um balão de 25 mL, contendo 50mg (0,12 mmol) da lactona 128 em 1,5 mL de etanol, adicionou-se uma solução de 36 mg (0,94 mmol) de NaBH₄ em 1,5 mL de etanol. Deixou-se o meio reacional em agitação por 16 h. Adicionou-se HCl 2,4M lentamente até o pH $\approx$ 2. Neutralizou-se a suspensão formada com solução aquosa de Na₂CO₃. Evaporou-se o etanol e fez-se extração da fase aquosa com éter etílico. Secou-se com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um sólido branco com um rendimento de 87%.

Fórmula molecular: C₁₉H₂₇Cl₂NO₄

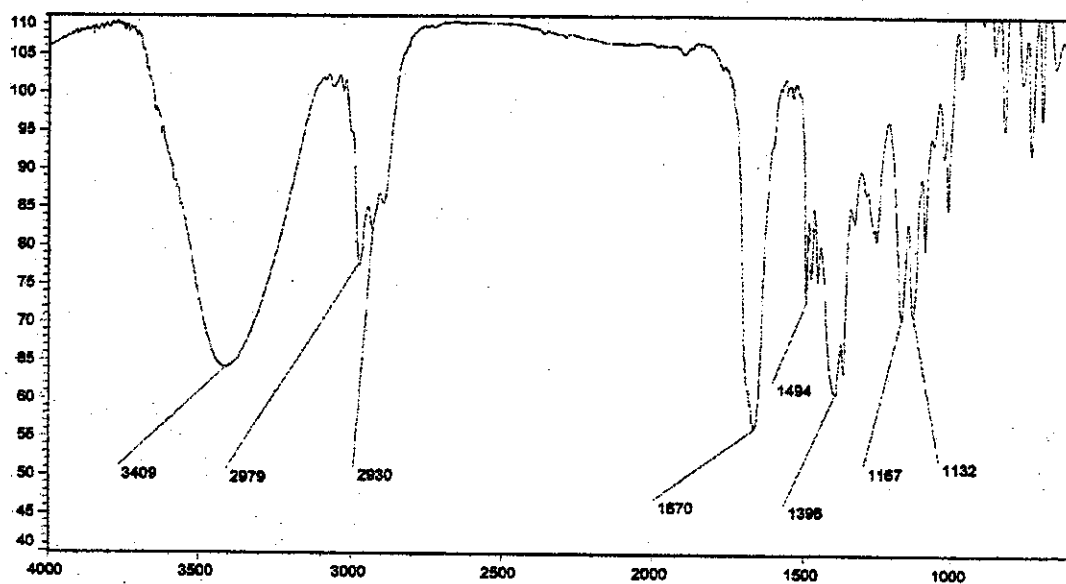
Massa molecular: 404,33 g/mol

Ponto de fusão: 138-139 °C

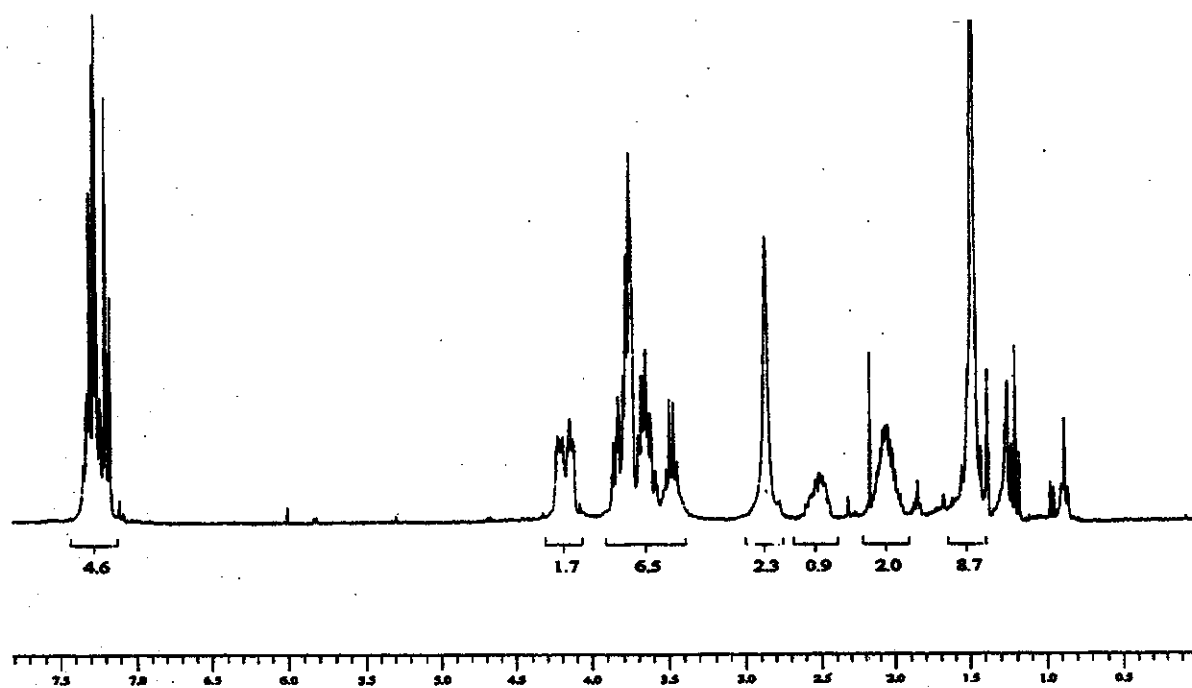
Dados espectrométricos.

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 3409; 2979; 2930; 1670; 1494; 1396; 1167; 1132.

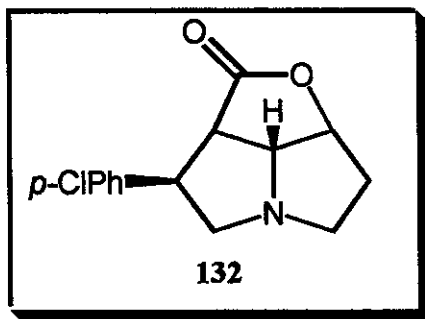
RMN-¹H (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,46 (9H,s); 2,06 (2H,m); 2,50 (1H,m); 2,89 (2H,s); 3,48-3,81 (6H,m) (sinal duplicada por os rotameros); 4,13-4,20 (2H,m) (sinal duplicada por os rotameros); 7,19(2H,d_{sl}); 7,27 (2H, d_{sl})



I.V. (filme) do $(\pm)$ -(2R,3R,4R)*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-2-((1*S*)-3-cloro-1-hidroxiopropil)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-pirrolina 131.



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do $(\pm)$ -(2R,3R,4R)*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-2-((1*S*)-3-cloro-1-hidroxiopropil)-4-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-pirrolina 131.

3.16. ($\pm$)-2 α -(4-clorofenil)-7 β -hidroxil-8 α -pirrolizidina-1 β -hidroxicarbonil-lactona 132.

Em um balão de 25 mL, dissolveu-se 0,022 g; (0,055 mmol) a lactona bicíclica 128 em 1,5 ml de CH_2Cl_2 e em seguida adicionou-se lentamente 0,05 mL (0,72 mmol) de ácido trifluoracético, deixou-se o meio reacional em agitação por 2 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. Adicionou-se NaHCO_3 ao meio reacional e deixou-se em agitação por 2 h. Após evaporação do solvente, obteve-se um sólido branco recoberto de óleo correspondendo a um rendimento de 83%.

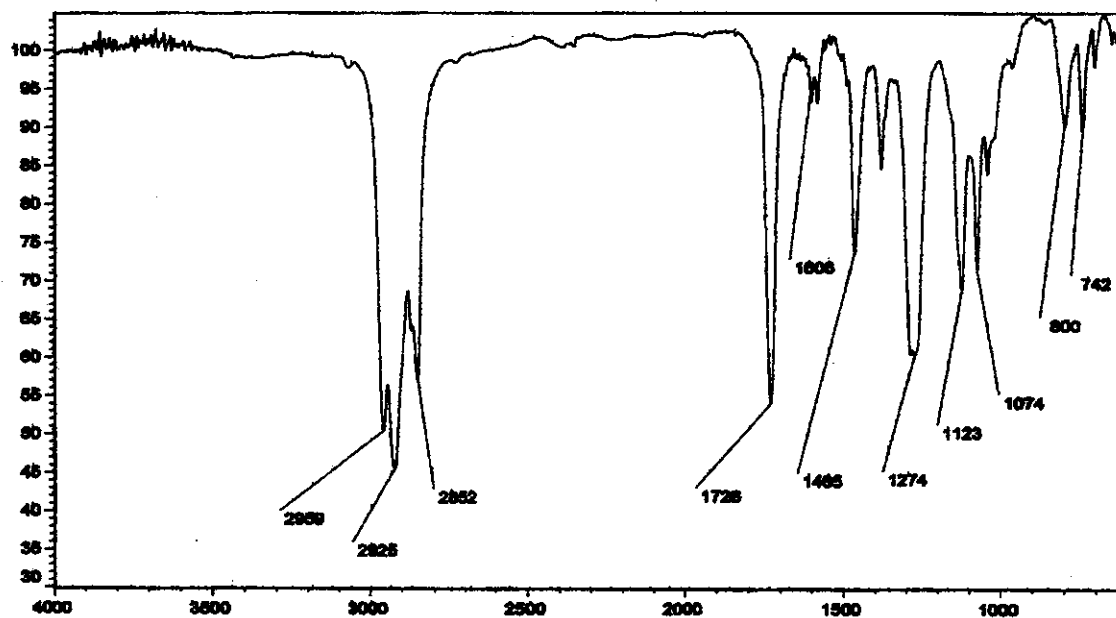
Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$

Massa molecular: 263,07 g/mol

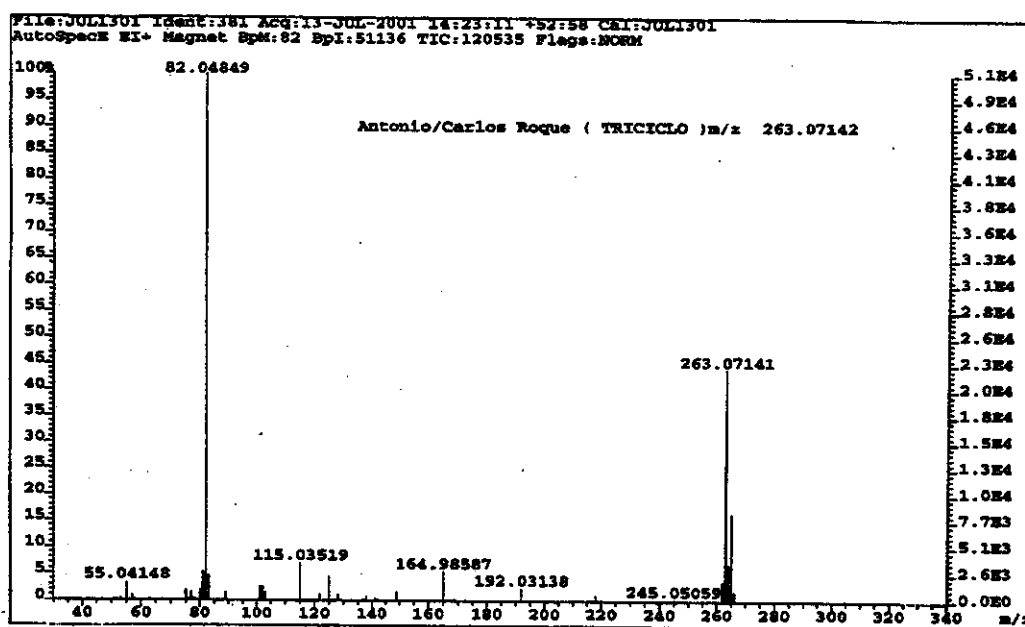
Dados espectrométricos.

I.V. (pastilha KBr, cm^{-1}), principais sinais: 2959; 2925; 2852; 1728; 1606; 1465; 1274; 1123; 1024; 800.

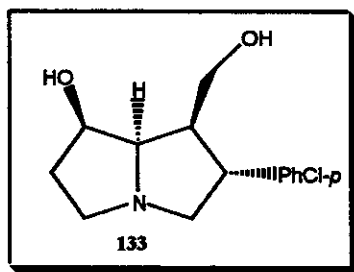
E.M. de alta resolução, principais sinais: 82,04849; 115,03519; 164,98587; 192,03138; 245,05059; 263,07141.



I.V. (pastilha KBr) do $(\pm)$ -2 α -(4-clorofenil)-7 β -hidroxil-8 α -pirrolizidina-1 β -hidroxicarbonil-lactona.132.



E.M. de alta resolução do $(\pm)$ -2 α -(4-clorofenil)-7 β -hidroxil-8 α -pirrolizidina-1 β -hidroxicarbonil-lactona.132.

3.17. $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizidinmetanol 133.

Em um balão contendo 0,014 g (0,053 mmol) da lactona tricíclica 132 em 1 ml de THF seco adicionou-se lentamente, à temperatura ambiente, uma solução de LiAlH_4 (0,1 ml de uma solução 1M em éter etílico, dissolvida em 1,5 ml de THF seco). Terminada a adição, deixou-se em refluxo por 2 h. A solução límpida resultante foi tratada com 0,1 ml de água, 0,1 ml de NaOH 15 % e 0,3 ml de água^{vi}. Filtrou-se em seguida a suspensão em Celite e após remoção do solvente, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e secou-se sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido a cromatografia em coluna *flash* (gel de sílica, CHCl_3 / metanol / NH_4OH 2 : 7 : 1). Obtendo-se um líquido oleoso incolor, correspondendo a um rendimento de 85 % das duas etapas.

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$

Massa molecular: 267,75 g/mol

Dados espectrométricos.

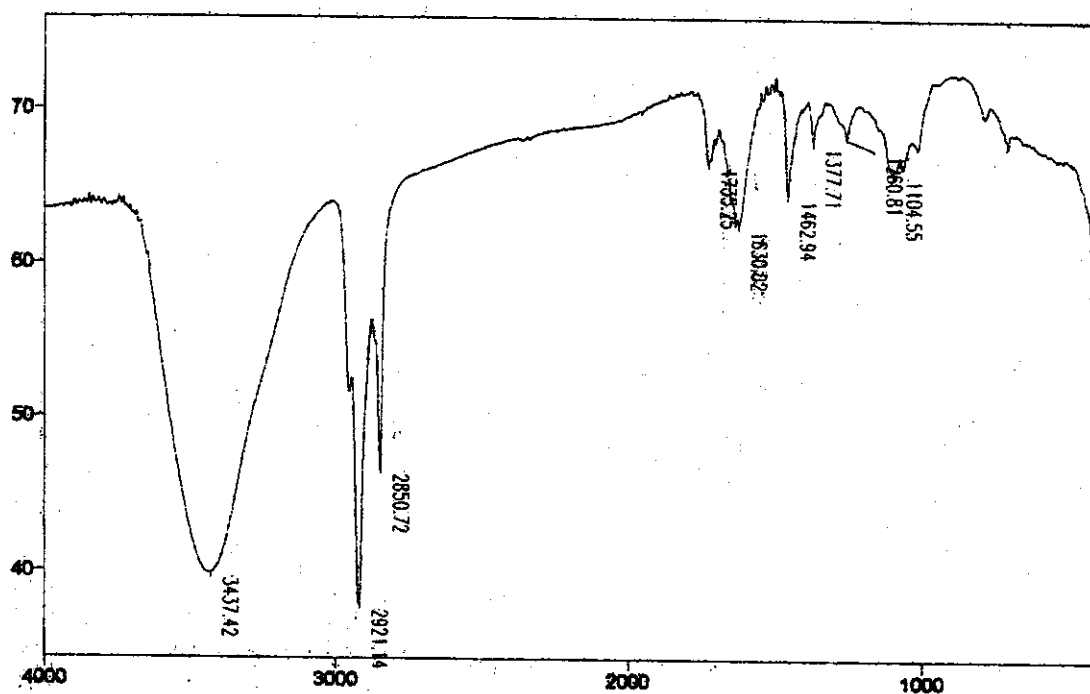
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3437; 2921; 2850; 1630; 1462; 1104.

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm, 500 MHz, t.a.): 1,72 (2H,m, J=8,2 Hz, J=7,9 Hz); 2,41 (1H,m, J=7,9 Hz, J=3,9 Hz, J=7,6 Hz); 2,78 (1H,q, J=7,9 Hz); 2,95 (2H,m, J=8,8 Hz); 3,10 (1H,t, J=8,2 Hz); 3,30 (2H,m); 3,49 (1H,dd, J=3,9 Hz, J=10,3 Hz); 3,70 (1H,t, J=7,9 Hz); 4,15 (1H,t, J=8,5 Hz); 4,81 (2H,s); 7,21 (2H,d); 7,32 (2H,d).

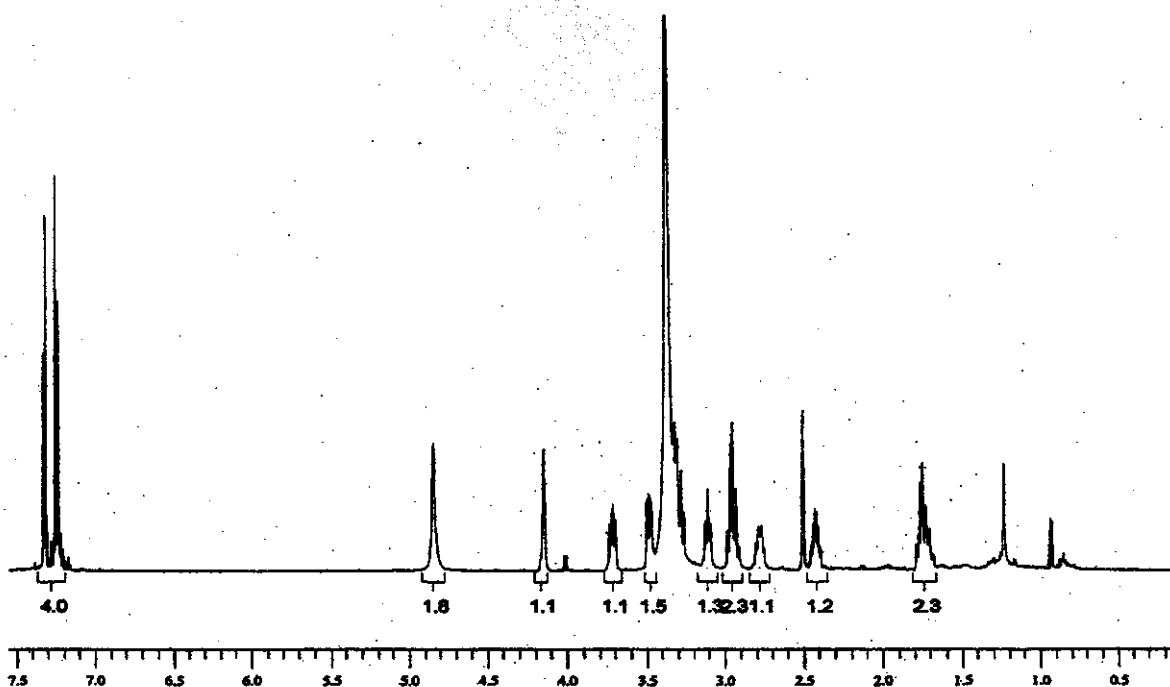
^{vi} para destruir o excesso de hidreto e aglutinar o hidróxido de alumínio e de lítio formados, evitando-se perdas na filtração.

RMN-¹³C (DMSO-D₆, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 35,8 (CH₂); 44,9 (CH); 50,4 (CH); 54,0 (CH₂); 59,3 (CH₂); 64,4 (CH₂); 71,1 (CH); 72,0 (CH); 128,2 (CH); 129,4 (CH); 130,6 (C); 142,0 (C).

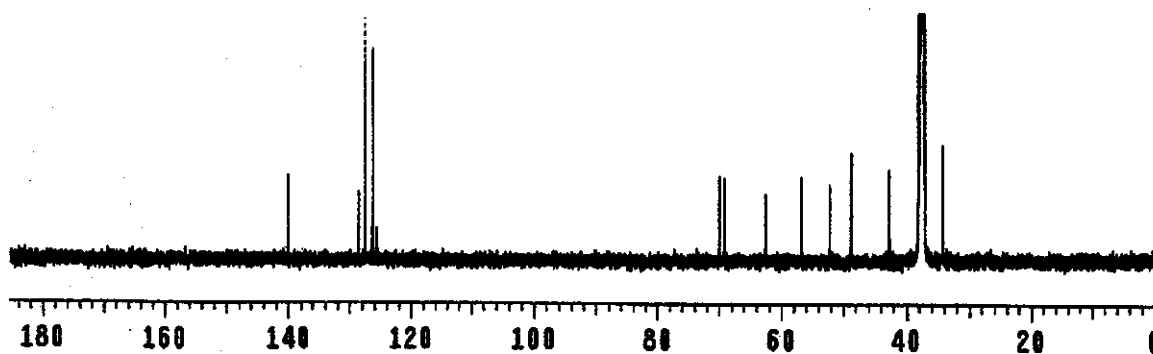
E.M. de alta resolução, principais sinais: 57,07191; 99,06886; 125,01673; 158,09712; 192,05873; 223,07553; 267,10265.



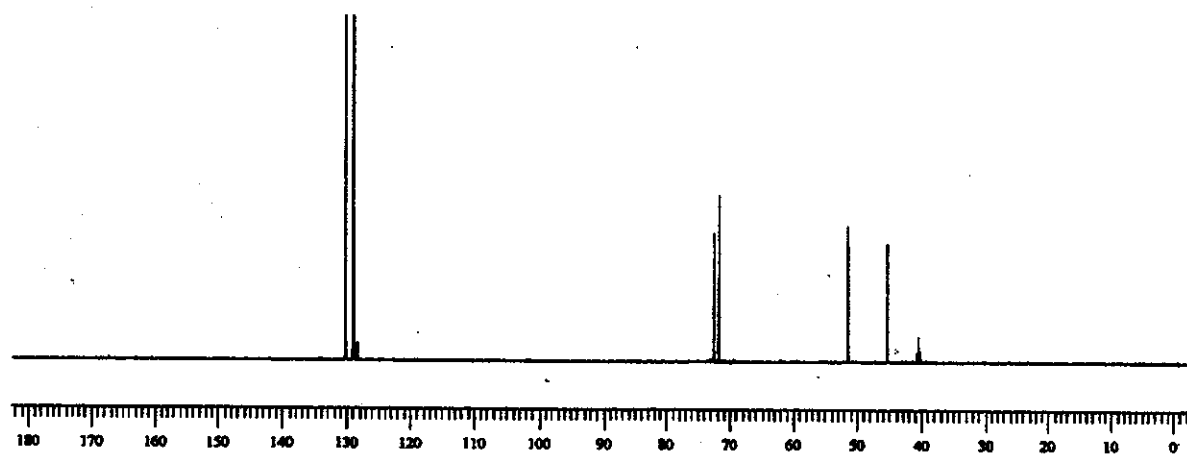
I.V. (filme) do (±)-(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizidinmetanol 133.



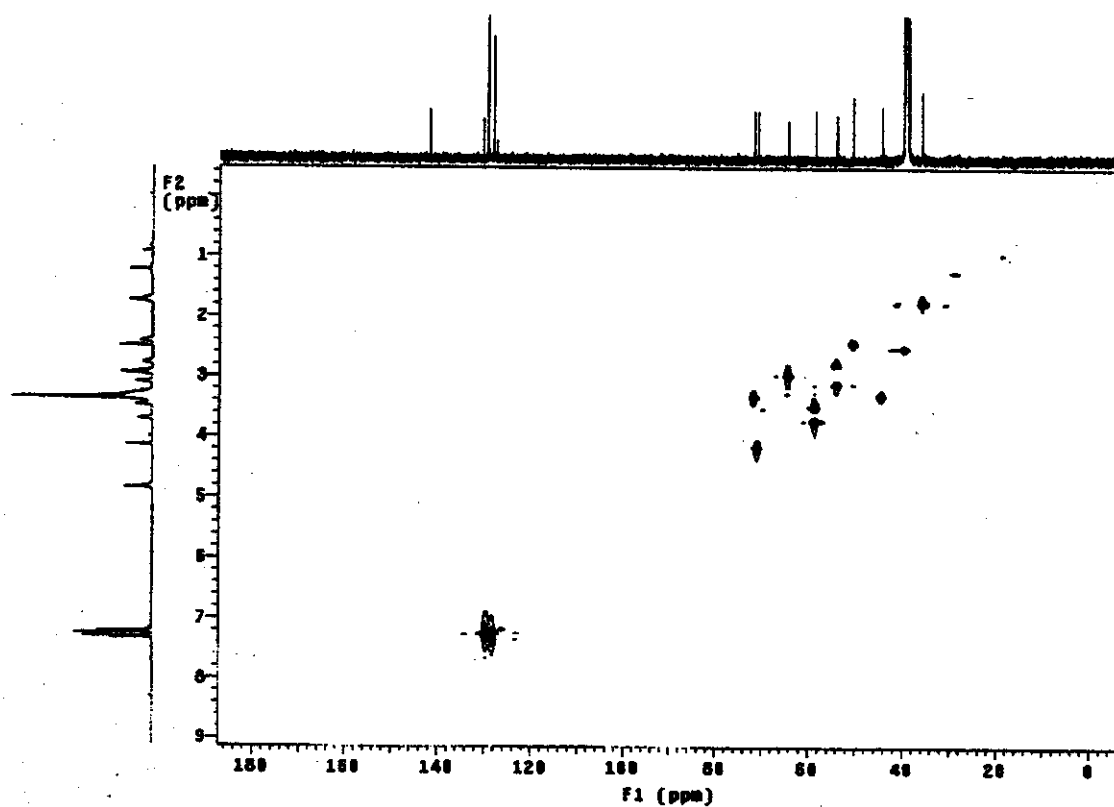
RMN- ^1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 500 MHz, t.a.) do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 133.



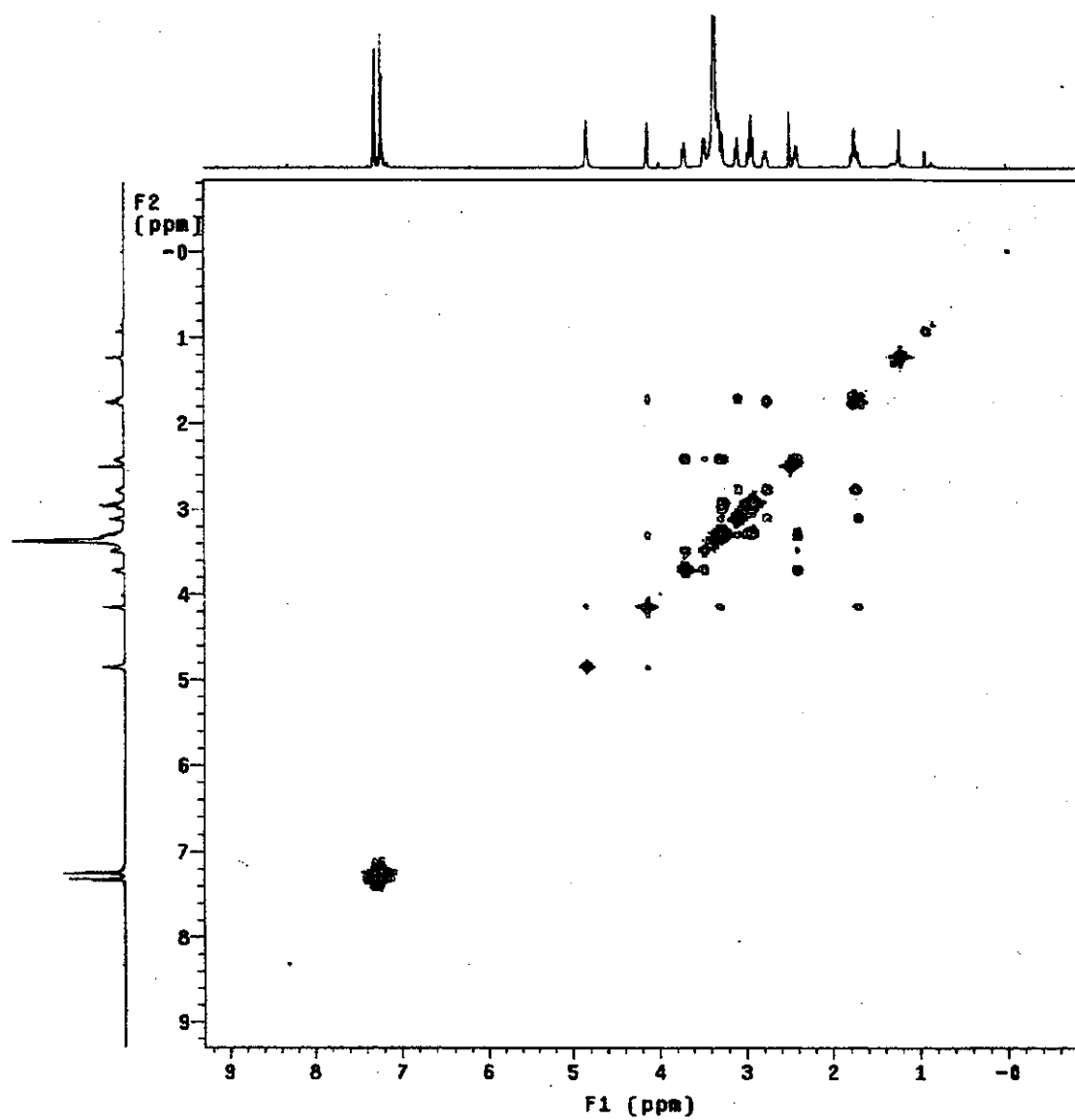
RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 133.



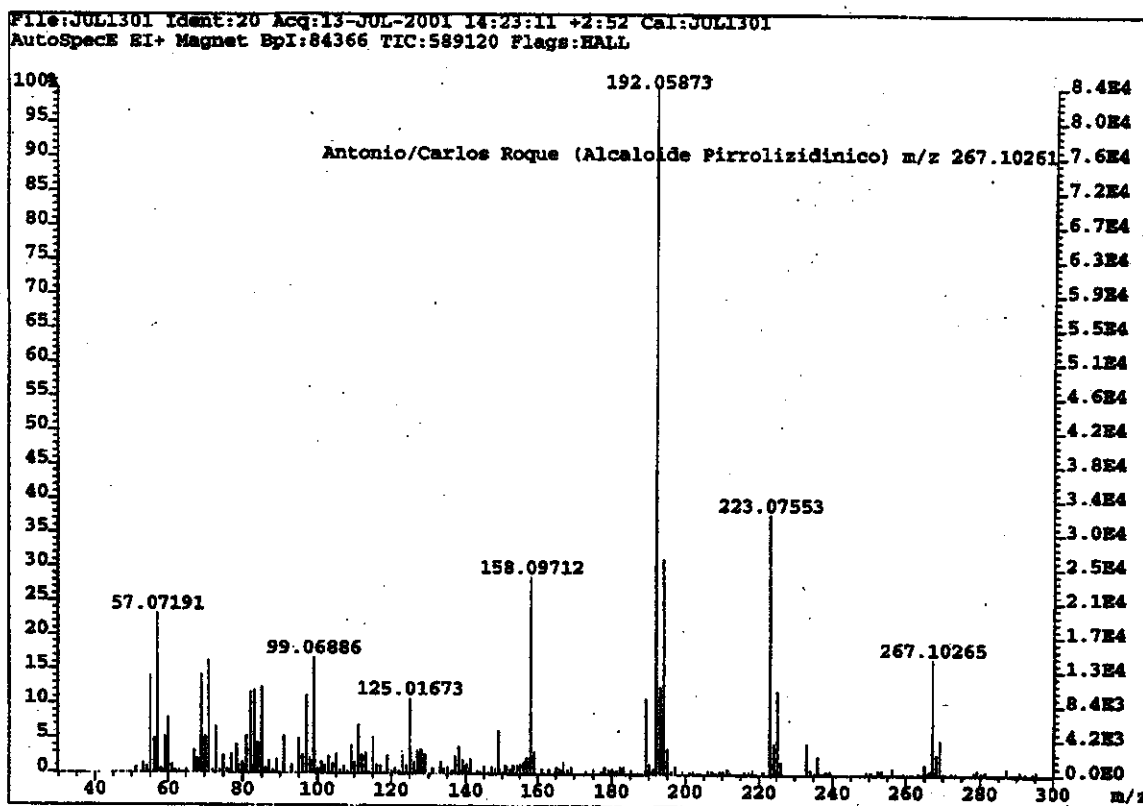
DEPT do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 133.



HSQC do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 133.



COSY do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 133.



E.M. de alta resolução do ($\pm$)-(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 133.

4. Referências Bibliográficas.

1. a) Liddel, J. R. *Nat. Prod. Rep.* 2000, 17, 455. b) Robins, D. *Chem. Soc. Rev.* 1989, 18, 375.
2. Jenett-Siems, K.; Schimming, T.; Kaloga, M.; Eich, E.; Siems, K.; Gupta, M. P.; Witte, L.; Hartmann, T. *Phytochem.* 1998, 47, 1551.
3. Hartmann, T. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, vol. 9, S. V. Pelletier Ed. 1993.
4. Weller, S. J. *Biological Journal of the Linnean Society.* 1999, 68: 557.
5. a) Mattoc, A. R. *"Chemistry and toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids"*, Academic Press, Londo, 1986. b) Cooper, R. A.; Huxtable, R. *Toxicon*, 1996, 34, 604. c) Couet, C. E.; Hopley, J.; Hanley, A. B. *Toxicon*. 1996, 34, 1058. d) Ober, D.; Hartmann, T. *J. Bio. Chem.* 1999, 274, 32040. e) Gordon, G. J.; Coleman, W. B.; Grisham, J. W. *Experimental and Molecular Pathology.* 2000, 69,17.
6. a)Atal, C. K. *Lloydia*, 1978, 41, 312. b) Reina, M.; Gonzalez-Coloma, Guitierre, C.; Cabrera, R.; Henriquez, J.; Villarroel, L. *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 1418.
7. a) Winchester, B.; Daher, S. A.; Carpenter, N. C.; Bello, I. C.; Choi, S. S.; Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. *J. Biochem. J.*, 1993, 290: 743-749. b) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W.; Giadhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofields, A. M. *Phytochemistry*, 1990, 29(1): 111-114. c) Tropea, J. E.; Molyneux, R. J.; Kaushal, G. P.; Pan, Y. T.; Michell, M.; Elbein, A. D. *Biochemmistry*, 1989, 28(5): 2027-2034. d) Pearson, W. H.; Hines, J. V. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32(40): 5513-5516.
8. Graser, G.; Hartmann, T. *Phytochem.* 1997, 45, 1591.
9. Weber, S.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Hartmann, T. *Phytochem.* 1999, 50, 1005.
10. Grassberger, V.; Berger, A.; Dax, k.; Fechter, m.; Gradnig, G.; Stütz, A. E. *liebig's Ann. Chem.*, 1993: 379.
11. Coz, S. L.; Mann, A.; Thareau, F.; Taddei, M. *Hetefocycles*, 1993, 36: 2073.
12. Takahata, H.; Banba, H.; Momose, T. *Heterocycles*,1993, 36: 2777.
13. Paulvannan, K.; Stille, J. *J. Org. Chem.*, 1992, 57:5319.
14. Overkleeft, H. S.; Pandil, U. K. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 547.

15. Hassner, A.; Singh, S.; Sharma, R.; Maurya, R, *Tetrahedron*, **1993**, *49*: 2317.
16. Pandey, G.; Lakshmaiah, G. *Synlett*, **1994**: 277.
17. Rüeger, H.; Benn, M. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 1331.
18. Röder, E.; Bourauel, T.; Wiedenfelf, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 607.
19. Kang, S. H.; Kim, G. T.; Yoo, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*: 603.
20. Kang, S. H.; Kim, G. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*: 5049.
21. a)Faria, A.R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*: 27. b)Faria, A.R.; Carvalho, E. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*: 5109.
22. Faria, A. R. *tese de doutorado*, UNICAMP, **1996**, Campinas.
23. a) H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron:Asymmetry*, **1991**, *2*, 445. b) M. Itoh, D. Hagiwara, T. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 718. c) J. Meinhofer, K. Kuromizu, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3259.
24. T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, K. Tsubata, A. Makino, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 300.
25. D' El-Rey, R. *Tese de Mestrado*, UNICAMP, **1997**, Campinas.
26. Knight, D. W.; Sibley, A. W. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*: 6607.
27. Kraus, G. A.; Neuenschwander, K., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791.
28. a) Eckert, H.;Forster, B., *Angew. Chem.* **1987**, *26*, 894. B) Cotarca, L.; et al., *Synthesis*, **1996**, *5*, 553.
29. Wiberg, k. B.; Shryne, T. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2774.
30. a) Staab, H. A., *Angew. Chem.* **1962**, *1*, 351. b) Fife, F. H., *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 325. c) Mattern, R. H.; Gunasekera, S. P.; McCannell, O. J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2196.
31. Sugisaki, C. H., *Tese de doutorado*, UNICAMP, **2000**, Campinas.
32. Oliverira, D. F.; Miranda, P. C. m. L.; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6646.
33. Yoshifuji, S.; Tanak, K. L.; Kawai, T.; Nitta, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3873.
34. Sharpless, K. B.; et al., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3939.
35. Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D., *Synlett.* **2000**, *07*, 1037.
36. Joullié, M. M.; Kelly, K. S.; Jianjun, J., *Tetrahedron Asymetry.* **1998**, *9*: 47.

37. a) Shumalz, H. G., *Angew. Chem.* **1995**, *34*, 1983. b) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. c) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8985. d) Undheim, K.; Efskind, J., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4847.
38. a) Sengupta, S.; Goverdham, M., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8625. b) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. c) ver também referencia 8
39. a) Cabri, W.; Candiani, I., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28(1)*, 2-7. b) Hallberg, A.; Clas, S.; Larbed, M.; Nyqvist, C., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4756.
40. a) Freire de Lima, M. E.; Coelho, F. A. S., *Química Nova*. **1997**, *20*, 279. b) Bachrach, S. M.; Salzner, U., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 237.
41. Campanini, L.; Durèult, A.; Depezay, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8015.
42. Krow, G. R., *Comprehensive Organic Synthesis*, S. V. ed. Pergamom Press: Oxford, **1993**, *7*, 671.
43. Krow, G. R., *Organic Reactions*, Wiley, New, York, **1993**, *43*, 251.
44. Knight, D. W. ; Sibley, A. W., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6607.
45. a) Krow, G. R., *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2697. b) Chandrasekhar, S.; Roy, C. O., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 6371. c) Noyori, R.; Sato, T.; Hobayashi, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 2661.