

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



“ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS QUIRAIS. ESTUDO, SÍNTESE E
APLICAÇÕES DA DIASTEREOSSELETIVIDADE FACIAL EM REAÇÕES
DE CICLOADIÇÃO TÉRMICA [2+2] COM O DICLOROCETENO.”

PAULO CESAR MUNIZ DE LACERDA MIRANDA
TESE DE DOUTORADO

PROF. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA
ORIENTADOR

JANEIRO DE 1999.



Sumário

	Página
Índice de Esquemas.	iii
Índice de Figuras.	vi
Índice de Tabelas.	vii
Símbolos e Abreviações.	viii
Resumo.	x
<i>Abstract.</i>	xi
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 - A cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas.	1
1.1.1 - A cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e alcenos nucleofílicos.	6
1.2 - A abordagem assimétrica para a cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas.	8
1.3 - A Neuroexcitação e a implicação da restrição conformacional na atividade biológica.	12
1.4 - A lactona de Geissman-Waiss como intermediário sintético de bases necínicas.	17
1.5 – Objetivos.	24
2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
2.1 – Síntese estereosseletiva de análogos dos aminoácidos neuroexcitatórios aspártico e glutâmico com restrições conformacionais.	26
2.1.1 – Síntese do enecarbamato 84 e a determinação de sua pureza óptica.	29
2.1.2 – Síntese da diclorociclobutanona 85 e a determinação de sua estereoquímica.	35
2.1.3 – Síntese dos análogos conformacionalmente restritos dos aminoácidos aspártico e glutâmico.	42
2.2 – Síntese enantiosseletiva da lactona de Geissman-Waiss.	49
2.2.1 – Síntese dos enecarbamatos quirais.	52

2.2.2 – Cicloadição [2+2] entre os enecarbamatos quirais e o dicloroceteno.	64
2.2.3 – Síntese da lactona de Geissman-Waiss.	73
3 – CONCLUSÕES	78
4 – PARTE EXPERIMENTAL	80
4.1 – Índice de substâncias e espectros	80
4.2 – Materiais e métodos	87
4.3 – Protocolo experimental	91
5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	332

Índice de Esquemas

	Página
1 - A cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas.	1
2 - Algumas reações de cetenos com alcenos nucleofílicos.	7
3 - O uso de auxiliares quirais na cicloadição [2+2] térmica.	9
4 - A cicloadição entre dicloroceteno (<u>2</u>) e o limoneno.	10
5 - A cicloadição entre o dicloroceteno (<u>2</u>) e derivados de carboidratos.	11
6 - A cicloadição entre o dicloroceteno (<u>2</u>) e esteróides.	11
7 - Os aminoácidos neuroexcitatórios glutâmico (<u>43</u>) e aspártico (<u>44</u>).	12
8 - Agonistas do ácido glutâmico para receptores específicos.	13
9 - Restrição conformacional pela ciclização da cadeia principal.	15
10 - A 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (<u>49</u>).	17
11 - A síntese da 3-pirrolona <u>53</u> .	17
12 - A primeira síntese do cloridrato da lactona de Geissman-Waiss (<u>58</u>).	18
13 - A síntese da retronecina (<u>62</u>).	18
14 - A estrutura de algumas bases necínicas.	19
15 - Numeração das ligações de <u>49</u> para a classificação das abordagens sintéticas.	19
16 - A análise retrossintética de Murahashi para a lactona de Geissman-Waiss.	20
17 - A análise retrossintética de Wistrand para a lactona de Geissman-Waiss.	21
18 - A abordagem retrossintética de Paolucci para a lactona <u>49A</u> .	22
19 - A abordagem retrossintética de Fukumoto para a lactona <u>49A</u> .	22
20 - A abordagem retrossintética de Kunieda para a lactona <u>49A</u> .	23
21 - Estratégia para a indução assimétrica na cicloadição [2+2].	24
22 - A abordagem sintética para a lactona de Geissman-Waiss e para os aminoácidos tricarboxílicos com restrição conformacional.	25
23 - Análogos conformacionalmente restritos do ácido glutâmico (<u>43</u>).	26
24 - Análise retrossintética dos aminoácidos com restrição conformacional.	27
25 - Unidades quiméricas presentes no aminoácido tricarboxílico <u>86</u> .	28
26 - O (2 <i>S</i>)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila (<u>84</u>).	28
27 - O (2 <i>S</i>)-1-metoxicarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de <i>terc</i> -butila (<u>91</u>).	29

28 - Síntese do enecarbamato <u>84</u> segundo Shono.	30
29 - Síntese alternativa do (2 <i>S</i>)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (<u>89</u>).	31
30 - Metodologia alternativa para a síntese de encarbamatos endocíclicos.	32
31 - Metodologia alternativa para a síntese do enecarbamato <u>84</u> .	32
32 - Avaliação da taxa de racemização das abordagens sintéticas empregadas.	34
33 - Esboço mecanístico da tentativa de síntese de <u>84</u> a partir de <u>93</u> .	35
34 - Regioquímica na cicloadição [2+2] de <u>84</u> com o dicloroceteno.	35
35 - Síntese da diclorociclobutanona <u>85</u> .	36
36 - As diferenças de nOe em <u>85</u> para as irradiações em δ 4,26 e 4,50 (H^{IV} e H^{II}).	37
37 - As diferenças de nOe em <u>85</u> para as irradiações em δ 2,23; 2,63 e 4,95 (H^{IIIA} , H^{IIIB} , H^V).	38
38 - Equilíbrio entre os confôrmeros de carbamatos.	38
39 - Estado de transição para a cicloadição [2+2].	40
40 - Equilíbrio dinâmico entre os confôrmeros de um enecarbamato endocíclico.	41
41 - Estado de transição com a participação do substituinte metoxycarbonil.	41
42 - Síntese de ácidos aspárticos e glutâmicos segundo Greene.	42
43 - Síntese de <u>86</u> a partir da diclorociclobutanona <u>85</u> .	43
44 - Síntese de <u>107</u> a partir da diclorociclobutanona <u>85</u> .	44
45 - A lactona de Geissman-Waiss (<u>49</u>).	49
46 - Síntese da lactona de Geissman-Waiss (<u>49</u>).	50
47 - A abordagem assimétrica de Greene para a cicloadição [2+2] térmica.	50
48 - Análise retrossintética para a lactona de Geissman-Waiss.	51
49 - Protocolo de Kraus para a síntese de enecarbamatos.	52
50 - Síntese dos enecarbamatos <u>115</u> , <u>116</u> e <u>117</u> .	52
51 - Tentativa de síntese da enamida derivada da prolina.	53
52 - Tentativa de síntese do enecarbamato <u>125</u> .	54
53 - Tentativa de síntese do cloroformiato <u>128</u> .	55
54 - Decomposição de cloroformiato de α -fenetila <u>131</u> .	55
55 - Síntese dos ésteres carbonilimidazólicos <u>132</u> e <u>133</u> .	56
56 - Tentativa de síntese do enecarbamato <u>134</u> .	56

57 - Solvólise do éster carbonilimidazólico <u>135</u> .	57
58 - Competição entre a C-acilação e a N-acilação para o composto <u>135</u> .	57
59 - O uso de N-trimetilsilil lactamas como nucleófilos.	58
60 - Abordagem sintética alternativa para as N-acil lactamas.	58
61 - Síntese de <u>138</u> pela solvólise de <u>133</u> com a 2-pirrolidinona.	59
62 - Síntese do enecarbamato <u>117</u> a partir do hemiaminal <u>139</u> .	59
63 - Comparação das duas abordagens sintéticas para o enecarbamato <u>117</u> .	60
64 - Síntese do enecarbamato <u>140</u> .	61
65 - Síntese do enecarbamato <u>141</u> .	61
66 - Numeração das posições nos enecarbamatos <u>115</u> , <u>116</u> , <u>117</u> , <u>140</u> e <u>141</u> .	62
67 - Síntese das diclorociclobutanonas <u>146</u> , <u>147</u> , <u>148</u> , <u>149</u> e <u>150</u> .	64
68 - A diclorociclobutanona <u>149</u> .	66
69 - Numeração das diclorociclobutanonas <u>146</u> , <u>147</u> , <u>148</u> , <u>149</u> , <u>150A</u> e <u>150B</u> .	71
70 - As diclorociclobutanonas diastereoméricas <u>150A</u> e <u>150B</u> .	71
71 - A síntese do cloridrato da (-)-(1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (<u>58</u>).	74
72 - A discriminação facial na cicloadição [2+2] entre <u>141</u> e o dicloroceteno.	75
73 - Resumo das abordagens sintéticas desenvolvidas.	79

Índice de Figuras

	Página
1 - Orbitais moleculares π do ceteno e do eteno.	1
2 - Interpretação mecanística da cicloadição [2+2] segundo Woodward.	2
3 - A cicloadição [2+2] vista como um processo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$.	3
4 - Fluxo de elétrons associado ao mecanismo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$.	4
5 - As interações orbitales na cicloadição $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$ vistas separadamente.	4
6 - A geometria do ET calculado para a cicloadição [2+2] entre o ceteno e o eteno.	5
7 - A) Receptor NMDA Ionotrópico.	
B) Receptor não-NMDA Ionotrópico	14
8 - Espectros de RMN- ^1H da dicloroclobutanona 85 em CDCl_3 .	
A) Seção do espectro, obtido a 25°C, que mostra os hidrogênios H^{II} , H^{IV} e H^{V} .	
B) A mesma janela espectral em um outro experimento realizado a 50°C.	39
9 - Espectros de RMN- ^1H do enecarbamato 140 em CCl_4 :	
A) Seção do espectro obtido a 25°C, que mostra os hidrogênios H^{IV} , H^{V} e H^{VI} .	
B) A mesma janela espectral em um outro experimento realizado a 65°C.	64
10 - Seção dos espectros de RMN- ^1H de 149 , relativos ao H^{V} , obtidos em CDCl_3 .	
Caso A , obtido a 25°C. Caso B , obtido a 50°C.	66
11 - As seções A e B são dos espectros de RMN- ^1H de 149 em CDCl_3 obtidos a 25°C e a 50°C respectivamente. As seções C a H são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 1:1 e de rotâmeros 1:4. Seções de I a N são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 1:4 e rotâmeros 1:1.	68
12 - As seções A e B são dos espectros de RMN- ^1H de 149 em CDCl_3 obtidos a 25°C e a 50°C respectivamente. As seções O a T são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 1:5 e de rotâmeros 1:1,5. As seções de U a Z são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 4:5 e rotâmeros 1:9.	69

Índice de Tabelas

	Página
1 – Atribuição e acoplamentos observados dos hidrogênios de <u>85</u> .	37
2 – Resumo dos valores de diferença de nOe em <u>85</u> .	38
3 – Comparação da proporção de rotâmeros dos compostos <u>84</u> , <u>85</u> , <u>86</u> , <u>89</u> e <u>107</u> .	45
4 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos <u>84</u> , <u>85</u> , <u>86</u> , <u>89</u> e <u>107</u> .	47
5 – Comparação entre as principais fragmentações da família dos aminoácidos tricarboxílicos.	48
6 – Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para os compostos <u>115</u> , <u>116</u> , <u>117</u> , <u>140</u> e <u>141</u> .	63
7 – Resultados teóricos obtidos para as diclorociclobutanonas <u>146</u> , <u>147</u> , <u>148</u> , <u>149</u> e <u>150</u> .	65
8 – Estudo teórico da proporção de rotâmeros nos compostos <u>146</u> , <u>147</u> , <u>149</u> , <u>150</u> e <u>151B</u> .	70
9 – Atribuições para o anel 7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano das diclorociclobutanonas compostos <u>146</u> , <u>147</u> , <u>148</u> , <u>149</u> e <u>150</u> .	72
10 – Deslocamentos químicos da lactona de Geissman-Waiss <u>58</u> e seus intermediários sintéticos <u>150A</u> e <u>153</u> .	76
11 – Correlação entre a proporção de rotâmeros dos enecarbamatos e e.d. na cicloadição [2+2] com o dicloroceteno.	77

Símbolos e abreviações.

AAE	amino ácidos neuroexcitatórios
<i>trans</i> -ACPD	ácido <i>trans</i> -1-aminociclopentil-1,3-dicarboxílico
AMPA	ácido 2-amino-3-[4-(3-hidróxi-S-metiltiazolil)]propiónico
CCF	cromatografia em camada fina
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência.
CG	cromatografia gasosa
CG/EM	espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
dddd	duplo duplo duplo dubleto
dt	duplo tripleto
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
e.d.	excesso diastereomérico
e.e.	excesso enantiomérico
EM	espectrometria de massas
ET	estado de transição
ETCVR	estado de transição controlador da velocidade da reação
f	fraco
F	forte
HOMO	orbital molecular ocupado de maior energia
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
KA	ácido cáinico
LTD	depressão de longa duração
LTP	estímulo de longa duração
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energia

m	multiplete
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
M	médio
NMDA	ácido N-metil-(D)-aspártico
nOe	efeito Overhauser nuclear
PCP	fenciclidina
PPTS	<i>p</i> -toluenossulfonato de piridínio
R _f	razão de frente
RMN	ressonância magnética nuclear
s	singleto
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TEA	trietilamina
THF	tetraidrofurano
[α] _D	rotação específica
δ	deslocamento químico
$\Delta\delta$	variação no deslocamento químico

Resumo

Título: ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS QUIRAIS. ESTUDO, SÍNTESE E APLICAÇÕES DA DIASTEREOSSELETIVIDADE FACIAL EM REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO TÉRMICA [2+2] COM O DICLOROCETENO.

Avaliaram-se três metodologias sintéticas distintas para a preparação dos enecarbamatos endocíclicos, dependendo da estrutura/reactividade e da disponibilidade do material.

Buscando-se aplicações sintéticas, estudou-se a diastereosseletividade facial da cicloadição térmica [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e o dicloroceteno. As estratégias de estereoindução empregadas foram o uso de um enecarbamato endocíclico quiral derivado da (-)-(L)-prolina e o uso de auxiliares quirais fixados à molécula do ceténófilo pela funcionalização carbamato.

Na primeira abordagem, o enecarbamato quiral utilizado foi a (S)-2,3-diidro-1H-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila e forneceu preferencialmente o cicloaduto *anti* com um excesso diastereomérico de 90%. Associando esta metodologia à metodologia de clivagem oxidativa de acetatos de vinila de Greene, sintetizaram-se análogos tricarboxílicos conformacionalmente restritos dos α -aminoácidos neuroexcitatórios glutâmico e aspártico.

Na segunda abordagem, foram utilizados cinco álcoois assimétricos como auxiliares quirais: o (+)-(R)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol, o (-)-mentol, o (-)-*endo*-borneol, o ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol e o (-)-8-fenilmentol. As razões entre os cicloadutos diastereoméricos encontradas variaram de 1:1 para o caso do *endo*-borneol a 4:1 para o (R)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol e para o (-)-8-fenilmentol. O par de diclorociclobutanonas diastereoméricas formadas com o auxiliar quiral 8-fenilmentol foi separado e, do produto majoritário, sintetizou-se a (-)-(1S,5S)-2-oxa-6-azabi-ciclo[3.3.0]octan-3-ona (lactona de Geissman-Waiss). A racionalização de alguns resultados obtidos também foi apresentada.

Abstract

Title: CHIRAL ENDOCYCLIC ENECARBAMATES. STUDY, SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF FACIAL DIASTEREOSELECTIVITY IN THERMAL [2+2] CYCLOADDITION REACTIONS WITH DICHLOROKETENE.

Three different methodologies for the preparation of endocyclic enecarbamates were evaluated, based on the material structure/reactivity or its availability.

In search for synthetic applications for the developed methodology, facial diastereoselectivity of the thermal [2+2] cycloaddition between endocyclic enecarbamates and dichloroketene was studied. Two stereoinduction strategies were applied in this work: i) the use of a chiral endocyclic enecarbamate synthesized from (-)-(L)-proline, and ii) the use of chiral auxiliaries bonded to the ketenophile through the carbamate moiety.

Our first approach was based on the use of the chiral enecarbamate dimethyl-(*S*)-2,3-dihydro-1H-1,2-pyrrolodicarboxylate. Cycloaddition of this compound with dichloroketene furnished the *anti* cycloadduct with a 90% diastereomeric excess. Conformationally restricted tricarboxylic analogues of the neuroexcitatory glutamic and aspartic aminoacids were synthesized through the combination of the aforementioned methodology and the vinyl acetate oxidative cleavage described by Greene.

In our second approach five asymmetric alcohols were used as chiral auxiliaries: (+)-(*R*)-1-(2,4,6-triisopropyl)phenyl-1-ethanol, (-)-menthol, (-)-*endo*-borneol, (±)-*trans*-2-phenylcyclohexanol, and (-)-8-phenylmenthol. The determined diastereomeric ratios varied from 1:1 when the chiral auxiliary was *endo*-borneol to 4:1 when (*R*)-1-(2,4,6-triisopropyl)phenyl-1-ethanol or (-)-8-phenylmenthol were used as the chiral auxiliary. The two diastereomeric dichlorocyclobutanones formed when using 8-phenylmenthol as chiral auxiliary were separated and the major product was used in the synthesis of (-)-(1*S*,5*S*)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-one (the Geissman-Waiss lactone). Rationalisation of some results is also presented.

Agradecimentos

Ao prof. Carlos Roque pela orientação e apoio na execução projeto e pela ótima troca de idéias no cotidiano.

Ao prof. Pilli pelo ótimo exemplo de comportamento no laboratório e na sala de aula e, é claro, pelo apoio “logístico”.

Ao prof. Fernando pela presteza e simpatia.

Ao prof. Kascheres pelas dicas sobre a química e a vida.

Ao prof. Luis Carlos pela acolhida, amizade, e boas trocas de idéias.

Ao prof. Hans Viertler pela “iniciação” à eletroquímica orgânica, e presteza única.

Ao apoio direto e indireto dos técnicos e funcionários que ajudaram neste trabalho: Cida, Chicão, Vanda, Cláudia, Sonia, Soninha, Paula, Cidão, Zelinda, Márcia, Raquel, dona Iara, dona Paula, Bel, Nelson, Toninho e tantos outros.

À CAPES e à FAPESP pelo apoio financeiro.

Aos amigos Luiz, Italo, Marcos e Rafa pelo apoio, troca de idéias e grande amizade.

Aos amigos Adrian e Denilson pela troca de idéias e experiências.

Aos amigos Cláudia, Paulo de Tarso, Edson, Dani, Mary, Nunes, Elias 1 e Elias 2 pela boa convivência e companheirismo.

Aos amigos do andar Adriano, Marcelo, Sílvio, Alice, Maurício, Val, Clécio, Adão, Leo, Conceição, Cris, Davi, Wanda pela agradável convivência e “apoio logístico”.

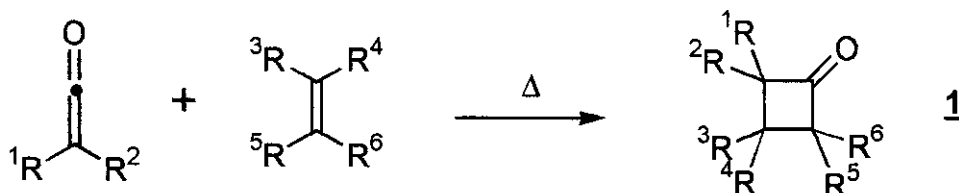
Aos amigos Rosana, Paulo, Edilson, Márcio, Aninha, Helena, Andréia, Sal, André, Lucília e Gélson.

E, por último, os mais importantes, aos meus pais e à Ana por todo apoio e carinho.

1 - INTRODUÇÃO.

1.1 - A cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas.

A síntese orgânica utiliza as ciclobutanonas **1** como intermediários sintéticos, dado o grande número de transformações conhecido envolvendo esta estrutura^[1-2]. A importância deste anel é ainda maior quando se considera que ele pode entrar em uma síntese não só como o meio, mas também como fim, pois se conhecem vários produtos naturais que contêm esta unidade com as mais diversas propriedades biológicas^[2]. Um dos métodos de escolha para a formação de ciclobutanonas é a cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas, também conhecida como reação de Staudinger^[3] (esquema 1).



Esquema 1: A cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas.

Todas as interpretações mecanísticas para esta reação levam em consideração a manutenção da simetria dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e dos mais próximos a eles em energia (LUMO+1, por exemplo). As formas desses orbitais, segundo Bottoni e Houk^[4], estão descritas na figura 1 e eles são orbitais moleculares π ligantes e antiligantes.

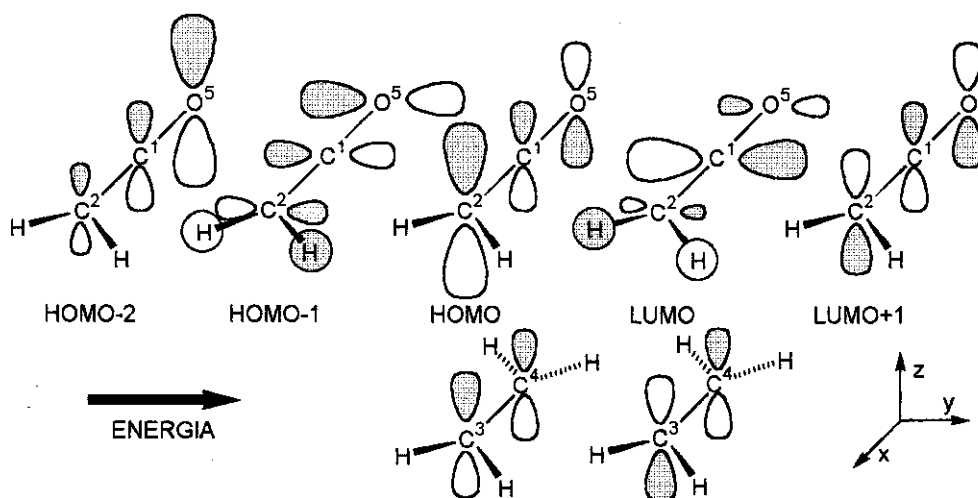


Figura 1: Orbitais moleculares π do ceteno e do eteno^[4].

A primeira interpretação mecanística amplamente aceita para a cicloadição entre cetenos e olefinas foi descrita por Woodward e Hoffmann^[5]. Esta teoria leva em consideração o controle da reação pelos orbitais de fronteira envolvidos no processo, neste caso o HOMO da olefina e o LUMO do ceteno (figura 2). Assim, esta reação é descrita como uma cicloadição $[\pi 2_s + \pi 2_s]$, sendo suprafacial no alceno e antarafacial no ceteno. Por este modelo, a reação deve ser vista como uma reação concertada, com pouca ou nenhuma separação de cargas.

Nota-se que o coeficiente do orbital de fronteira LUMO é muito pequeno no carbono C₂ do ceteno. Assim, segundo este modelo, interpreta-se como se o orbital molecular LUMO+1 estivesse participando na formação da ligação química (apesar deste ser de energia bem superior ao LUMO, $\Delta E \approx 60\text{Kcal}$ segundo Bachrarat^[6]), pois o coeficiente deste orbital de fronteira no C₂ é grande.

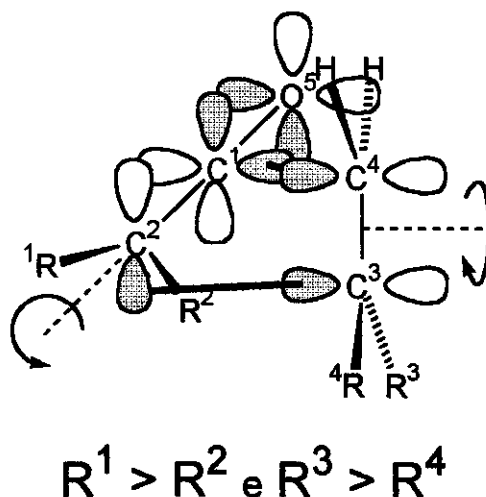


Figura 2: Interpretação mecanística da cicloadição [2+2] segundo Woodward.

A teoria de Woodward e Hoffmann aplicada a este caso ajuda a compreender alguns aspectos importantes como a estereoespecificidade (a adição *syn* é a observada), a estereosseletividade (padrão de substituição *cis* para os substituintes mais volumosos) e a quimiosseletividade (alcenos reagem termicamente com cetenos, mas não com outros alcenos). Além disto, e talvez pelo grande impacto e abrangência deste modelo quando aplicado a outras reações, todas as demais interpretações nunca foram muito consideradas, apesar de algumas evidências experimentais contra o modelo terem sido descritas:

- 1) O efeito do solvente observado quando se utilizam solventes mais polares. A reação chega a ficar 163 vezes mais rápida em acetonitrila quando comparada com cicloexano^[7].
- 2) O efeito isotópico cinético k_H/k_D secundário observado para a reação do difenilceteno com o estireno a 65 °C é de 0,91 quando o deutério está na posição β do estireno e de 1,23 quando está na posição α ^[8].
- 3) Os gráficos de Hammett mostram uma relação linear entre energias livres para a reação do difenilceteno com estirenos substituídos na posição 4 com um ρ de -0,73^[9].

Estes resultados apontam para uma separação de cargas e assincronia na formação das ligações no estado de transição controlador da velocidade da reação (ETCVR).

Com o acúmulo de evidências experimentais e os resultados de alguns cálculos teóricos, os modelos alternativos foram evoluindo e ganhando um reconhecimento maior. A reação deixou de ser vista como uma $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ e passou a ser vista como um processo com alguma assincronia, do tipo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$ ^[10]. Este pode ser observado na figura 3 e nos mostra o processo como se estivesse subdividido em dois outros: um ataque eletrofílico do ceteno ao alceno (em coloração azul na figura 3, LUMO do ceteno X HOMO do alceno) ocorrendo simultaneamente com um ataque nucleofílico do ceteno ao alceno (em coloração vermelha na figura 3).

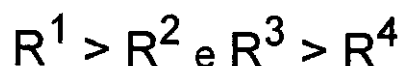
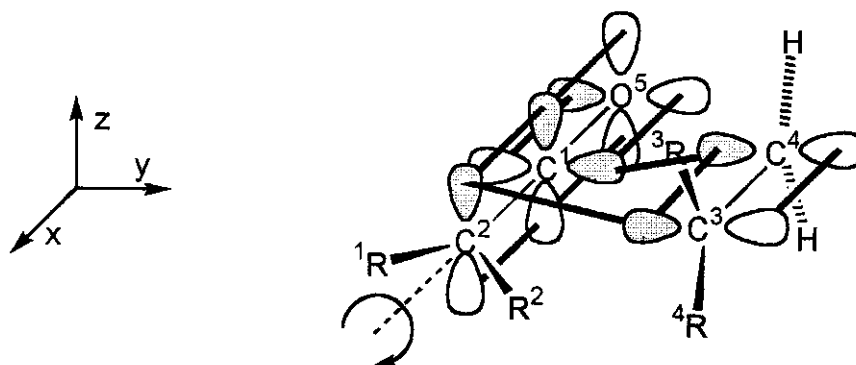


Figura 3: A cicloadição [2+2] vista como um processo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$.

Este modelo permite explicar os resultados experimentais e teóricos que apontam para uma separação de cargas e assincronia na formação das ligações no ETCVR. E, o

mais importante, é possível imaginar várias situações intermediárias onde poderia haver uma maior, ou menor assincronia em função da evolução da formação das ligações no ETCVR. Uma reação onde as ligações se formem simultaneamente levaria a um ET com nenhuma, ou muito pouca, separação de cargas. Em um outro caso extremo, onde exista a antecipação muito grande da formação de uma das ligações em detrimento da outra (geralmente a ligação C₁-C₄ se forma antes, p.e. nas reações com cetenimínios^[11]) poderíamos chegar a observar intermediários iônicos dipolares. Moyano, Pericàs e Valenti^[10a] chegaram a explicitar o movimento eletrônico envolvido nestes dois processos, simultâneos, como pode ser observado na figura 4.

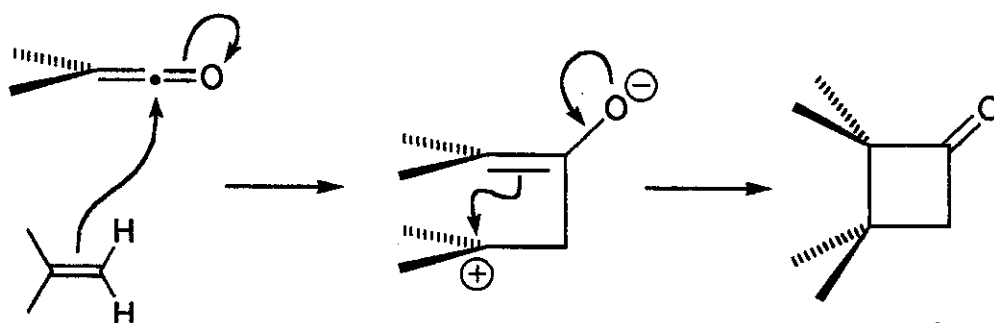


Figura 4: Fluxo de elétrons associado ao mecanismo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$ ^[10a].

Na figura 5 tem-se uma visualização dos orbitais de fronteira envolvidos nos dois processos da cicloadição $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$. Apesar de ocorrerem simultaneamente, como visto na figura 3, ambos são mostrados separadamente aqui.

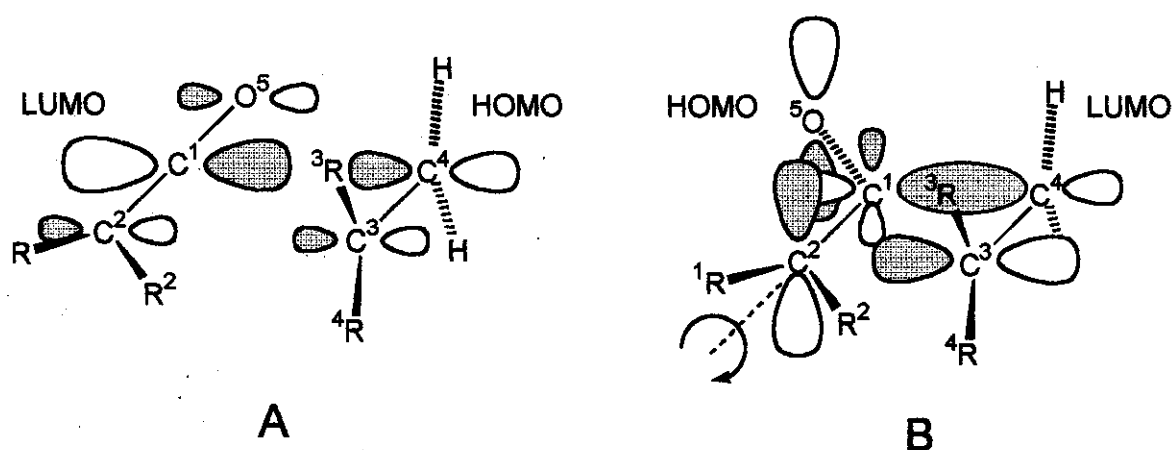


Figura 5: As interações orbitais na cicloadição $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$ vistas separadamente.

No caso **A** observa-se o ataque nucleofílico do alceno (pelo seu HOMO, no C₄) no carbono C₁ do ceteno (LUMO), fornecendo, em um caso extremo de assincronia, a estrutura mostrada no caso **B**. Nesta estrutura haveria o ataque nucleofílico de um enolato (pelo HOMO, no carbono C₂) a um carbênio (LUMO, no C₃), gerando a ciclobutanona. O que se observa na grande maioria das cicloadições [2+2] entre cetenos e olefinas é a ocorrência simultânea destes dois eventos, porém sempre com alguma separação de carga e assincronia na formação das ligações. São raros os casos onde a cicloadição [2+2] com cetenos não é considerada uma reação concertada, podendo-se observar um intermediário iônico dipolar com uma estrutura análoga à descrita pelo caso **B**. Estes casos correspondem àqueles onde há alguma forma de estabilização das cargas que começam a se separar no ET. Em um caso de extrema estabilização, observamos os *zwitterions*: reações de cetenos com iminas^[12], reação do dicloroceteno com 1,1-dialcoxialcanos^[13] e a reação de alguns enecarbamatos com o dicloroceteno^[14].

Na figura 6 observa-se a geometria do ET calculado por Bottoni^[4a] e colaboradores para a reação do ceteno com o eteno. Os autores usaram o método *ab initio* com um conjunto de bases 4-31G. As distâncias encontradas foram de 1,281-Å para a ligação C₁-O₅, 1,340-Å para a ligação C₁-C₂, 3,053-Å para a ligação C₂-C₃, 1,420-Å para a ligação C₃-C₄ e 1,776-Å para a ligação C₄-C₁. O ângulo de diedro para as ligações C₂-C₁-C₄-C₃ foi de 59,4°. O ângulo para as ligações C₂-C₁-C₄ foi de 116,3° e o ângulo para as ligações C₁-C₄-C₃ foi de 106,5°.

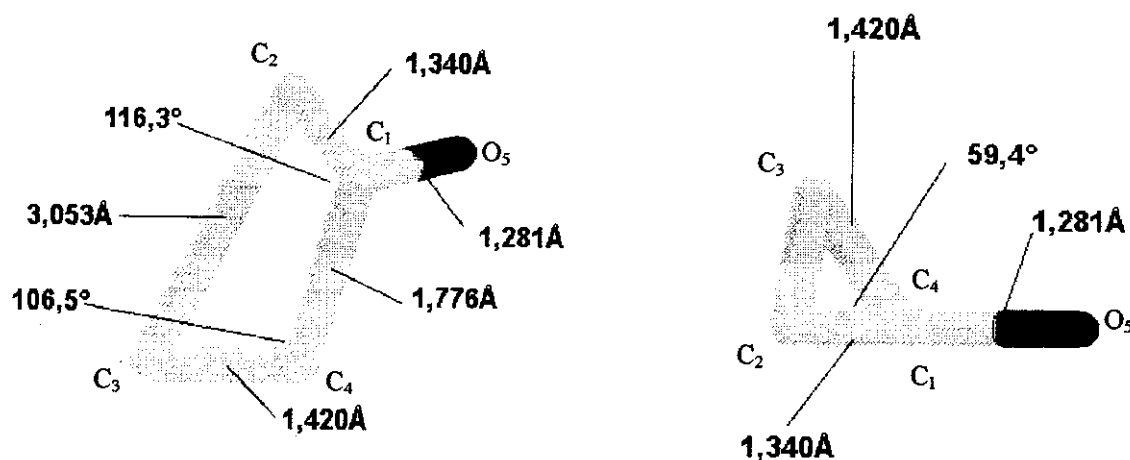


Figura 6: A geometria do ET calculado para a cicloadição [2+2] entre o ceteno e o eteno.

1.1.1- A cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e alcenos nucleofílicos.

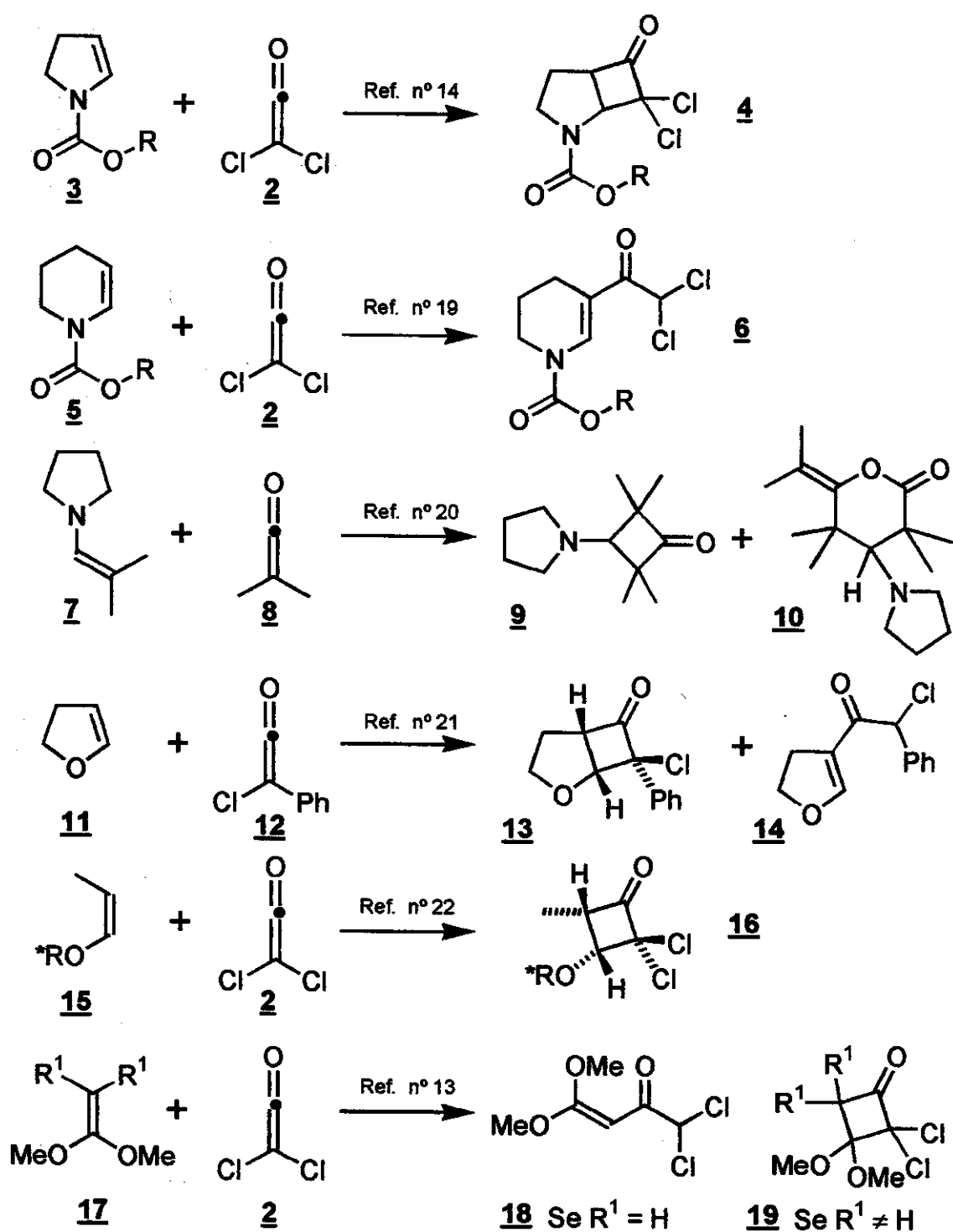
Na reação entre cetenos e cetenófilos ricos em elétrons, espera-se uma separação ainda maior de cargas no ET. Com isso seria normal esperar que os efeitos de solvente^[15], isotópico cinético secundário^[18] e as correlações de energia livre^[15,16] fornecessem resultados ainda mais distintos a de um processo pericíclico síncrono. Na realidade, em alguns casos, observa-se a formação de intermediários iônicos dipolares que podem ciclizar ou participar de reações concorrentes à ciclização^[17].

As densidades eletrônicas no cetenos e no cetenófilo são fatores determinantes na definição por qual mecanismo a reação seguirá, mas não são os únicos. Cetenos com alta eletrofilicidade (cetenimínios), cetenófilos nucleofílicos (enaminas, enoléteres), iminas ou derivados atuando como cetenófilos, e algumas restrições estéricas favorecem o mecanismo em etapas^[18]. No esquema 2 vemos que, embora haja semelhança nas estruturas dos cetenófilos, os mecanismos podem variar para um homólogo de uma série ou para pequenas variações nas condições empregadas.

O enecarbamato endocíclico de cinco membros **3** reage com o dicloroceteno (**2**) em hexano ou ciclohexano para fornecer a diclorociclobutanona **4** em rendimentos que variam de 80 a 95%^[14]. Entretanto, seu homólogo superior **5** forma apenas o produto de acilação de Friedel-Crafts **6**^[19]. Este produto deve ter sido originado de um intermediário iônico dipolar que foi desprotonado no meio, que contém excesso de trietilamina.

A enamina **7** pode fornecer tanto o produto de cicloadição [2+2] **9** (em 92% de rendimento), quando se utilizam solventes apolares como o hexano ou o ciclohexano, quanto o aduto de proporção 2:1 **10**, originado de um intermediário zwitteriônico, em solventes polares como a dimetilformamida ou a acetonitrila^[20].

Mesmo em condições semelhantes, os enoléteres **11** e **15** reagem fornecendo intermediários (ou estados de transição) com separação de cargas distintas. O diidrofurano **11** reage com o dicloroceteno em tetraidrofurano fornecendo uma mistura de 5:1 do produto de cicloadição [2+2] **13** em relação ao produto de acilação de



Esquema 2: Algumas reações de cetenos com alcenos nucleofílicos.

Friedel-Crafts $\text{14}^{[21]}$. Já o enoléter quiral 15 reage com o mesmo ceteno em éter para fornecer, exclusivamente, o produto de cicloadição [2+2] $\text{16}^{[22]}$.

O cetal de ceteno 17 reage com o dicloroceteno sempre com formação de um intermediário iônico dipolar^[13]. O caminho que este intermediário toma depende da estrutura do cetal de ceteno. Se houver algum hidrogênio vinílico em 17, seu intermediário será desprotonado fornecendo o produto de acilação de Friedel-Crafts 18, caso contrário haverá a formação do cicloaduto de quatro membros 19.

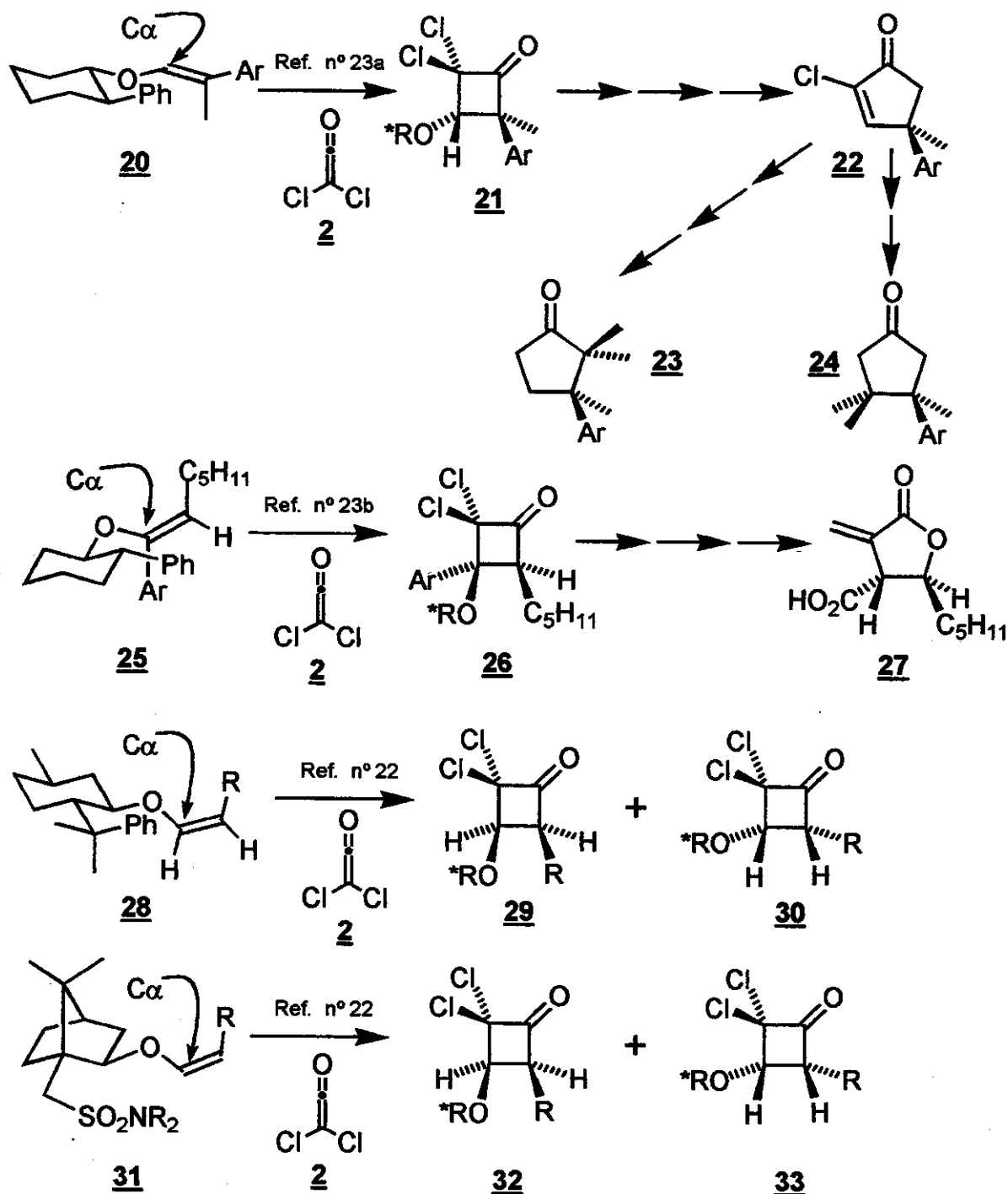
1.2 - A abordagem assimétrica para a cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas.

A abordagem assimétrica para a cicloadição [2+2] pode envolver duas estratégias: o uso de cetenos quirais, ou o uso de cetenófilos quirais. Aqui abordaremos apenas o uso dos cetenófilos quirais.

Esta estratégia, por sua vez, pode ser subdividida em duas outras: o uso de um material de partida (substrato) quiral, ou o uso de um auxiliar quiral como o promotor da transferência de quiralidade.

O uso de auxiliares quirais na cicloadição [2+2], amplamente feito por Greene e colaboradores^[22,23], tem grande aplicação na síntese de produtos naturais. Como podemos observar no esquema 3, sintetiza-se um enol éter a partir de um álcool quiral, e a discriminação facial ocorre pelo bloqueio de uma das faces do enol éter durante a cicloadição. Esta abordagem foi utilizada na síntese dos sesquiterpenos (-)- α -cuparenona (23) e (+)- β -cuparenona (24)^[23a]. Utilizou-se o (+)-*trans*-2-fenilcicloexanol como auxiliar quiral na preparação do enol éter 20. A cicloadição com o dicloroceteno gerou a diclorociclobutanona 21, com 92% de rendimento e 97% de e.d., que foi facilmente transformada no intermediário chave 22. Nota-se que, com este auxiliar quiral, a face *Si* do C $_{\alpha}$ do enol éter 20 foi bloqueada, assim a cicloadição ocorreu pela face *Re* do C $_{\alpha}$. Um outro exemplo muito semelhante do uso de auxiliares quirais na cicloadição [2+2] é a síntese do antibiótico antitumoral metilenolactocina (27)^[23b] (esquema 3). Desta vez, utilizando-se o (-)-*trans*-2-fenilcicloexanol como auxiliar quiral, preparou-se o enol éter 25. A cicloadição com o dicloroceteno gerou a diclorociclobutanona 26, desta vez com 65% de

rendimento e 98% de e.d. O intermediário sintético **26** foi facilmente transformado na metilenolactocina (**27**). Com o uso deste auxiliar quiral, nota-se que a face *Si* do C_α do enol éter **25** foi bloqueada, assim a cicloadição ocorreu pela face *Re* do C_α .

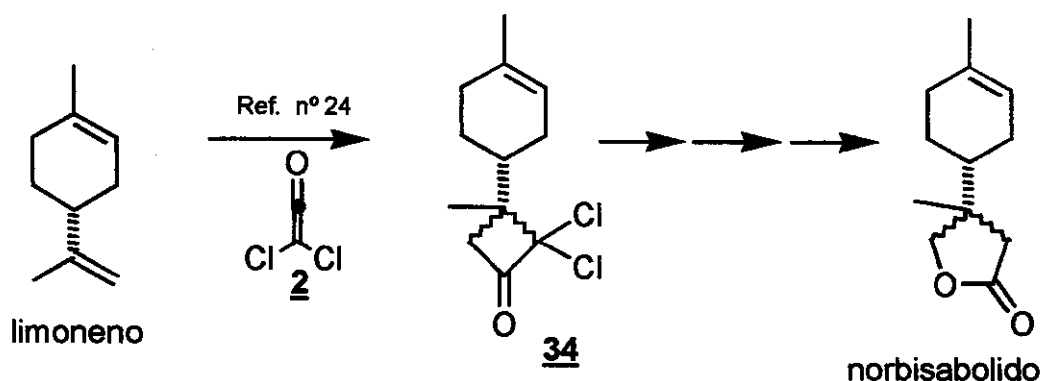


Esquema 3: O uso de auxiliares quirais na cicloadição [2+2] térmica.

Outros auxiliares quirais também foram usados em cicloadições [2+2] térmicas^[22]. O (-)-fenilmentol foi transformado no enol éter 28, e este foi submetido à reação com o dicloroceteno. Observou-se que a face *Re* do C $_{\alpha}$ do enol éter 28 estava mais impedida do que a face *Si* do C $_{\alpha}$, assim, obteve-se uma mistura de diastereômeros de 75:25 (29:30). Também no caso do enol éter da sulfonamida do ácido canforsulfônico (31), a face *Re* do C $_{\alpha}$ encontrava-se mais impedida do que a face *Si*; desta forma, obteve-se uma mistura de diastereômeros de 90:10 (32:33).

O uso de materias de partida quirais na cicloadição [2+2] térmica é bem mais difundido do que o uso de auxiliares quirais. São conhecidos exemplos desta abordagem. Citaremos aqui apenas alguns exemplos que utilizam derivados de produtos naturais: terpenos, carboidratos e esteróides.

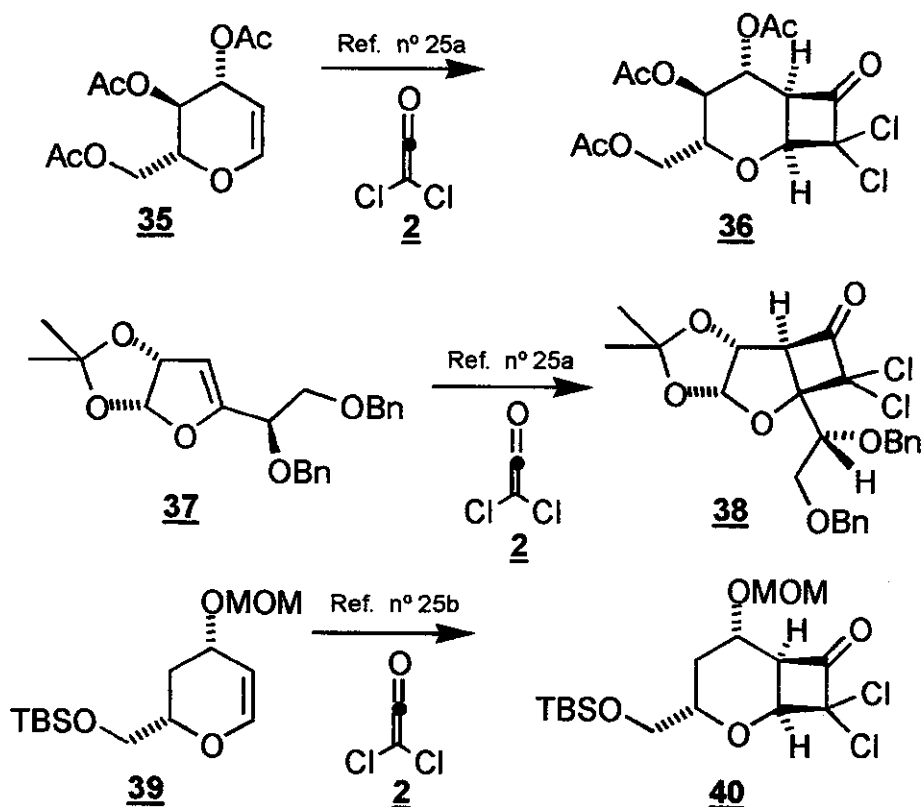
A reação do dicloroceteno (2) com o limoneno forneceu a diclorociclobutanona 34 em 56% de rendimento com controle regioquímico total, porém, em uma mistura de 1:1 dos dois diastereômeros (esquema 4). O composto 34 foi utilizado na preparação do análogo do norbisabolido^[24].



Esquema 4: A cicloadição entre o dicloroceteno (2) e o limoneno.

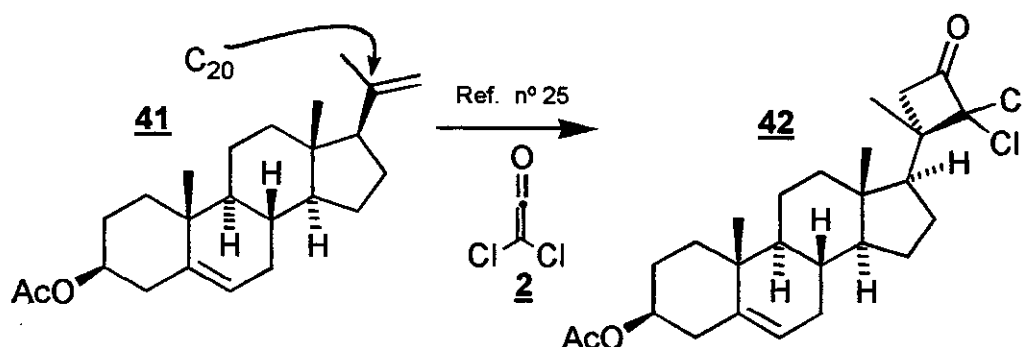
Os cetenófilos derivados de carboidratos são utilizados tanto na forma piranosídica como na furanosídica. Quando a insaturação está na ligação C $_2$ -C $_3$ eles são enol éteres e fornecem melhores rendimentos. O controle estereoquímico varia de bom a excelente, dependendo dos grupos protetores utilizados. No esquema 5 descrevem-se alguns resultados destes enoléteres com o dicloroceteno^[25]. Os rendimentos químicos são de 95%

para **35**, 42% para **37** e 80% para **39**. Os excessos diastereoméricos são de 100% para **35**, 60% para **37** e 100% para **39**.



Esquema 5: A cicloadição entre o dicloroceteno (**2**) e derivados de carboidratos.

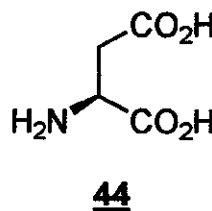
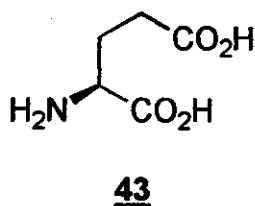
A cicloadição [2+2] do dicloroceteno (**2**) com o esteróide **41** mostrou 100% de regioseletividade e 100% de diastereosseletividade, fornecendo apenas a diclorociclobutanona **42**^[26]. A face da olefina atacada pelo dicloroceteno (**2**) foi a *Si* (C_{20}).



Esquema 6: A cicloadição entre o dicloroceteno (**2**) e esteróides.

1.3 - A Neuroexcitação e a implicação da restrição conformacional na atividade biológica.

Alguns aminoácidos podem atuar no sistema nervoso como neurotransmissores excitatórios ou inibitórios. Os aminoácidos neuroexcitatórios (AAE) causam excitação do neurônio pós-sináptico. Os ácidos glutâmico (43) e aspártico (44) são tidos como os principais AAE no sistema nervoso central de mamíferos^[27] (esquema 7).



Esquema 7: Os aminoácidos neuroexcitatórios glutâmico (43) e aspártico (44).

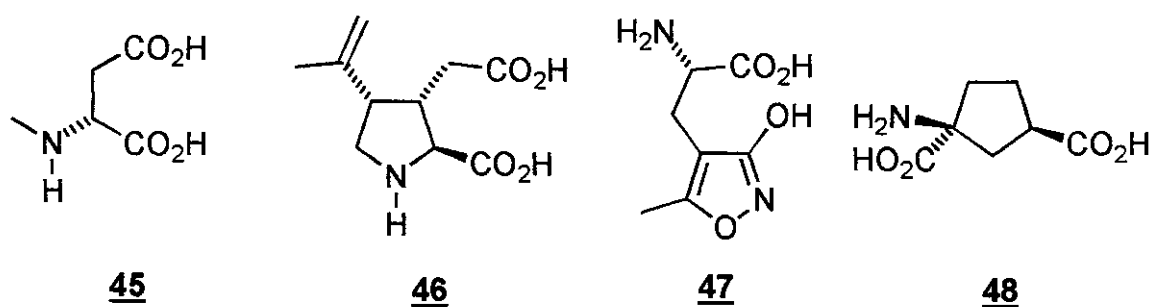
A excitação e a depressão neuronal estão relacionadas com a polarização da membrana do neurônio: a despolarização excita o neurônio, a polarização deprime-o. Por sua vez, a polarização da membrana neuronal está relacionada com a concentração intracelular de íons[§], principalmente K⁺, Na⁺, Ca²⁺ e Cl⁻: um aumento nas concentrações intracelulares de K⁺ e Cl⁻ polariza o neurônio, um aumento na concentração de Na⁺, ou diminuição na concentração de K⁺, despolariza-o^[28]. A concentração intracelular destes íons é regulada pela passagem deles por canais iônicos que são controlados pelos receptores de AAE. Estes receptores são complexos protéicos que atravessam a membrana do neurônio e são modulados pelos neurotransmissores^[28].

A interação entre os receptores e o canal iônico pode ser direta (receptores ionotrópicos, figura 7) ou mediada por uma gama de proteínas G (receptores metabotrópicos). Os receptores ionotrópicos são cruciais para a neurotransmissão excitatória rápida e estão envolvidos em uma grande variedade de doenças e processos fisiológicos que podem causar neurodegeneração como epilepsia^[29] (quando associada a lesões cerebrais expansivas^[30]), Alzheimer^[31], Huntington^[32] e a isquemia cerebral^[33]. Eles

[§] Na realidade o potencial da membrana está associado é com a razão entre as concentrações intracelular e extracelular destes íons.

estão presentes no processo de "estímulo de longa duração" (long-term potentiation; LTP) e na "depressão de longa duração" (long-term depression; LTD) que, desconfia-se, participam no mecanismo de aprendizagem e memória^[34].

A classificação dos receptores com base nos perfis farmacológicos e fisiológicos leva em consideração a afinidade mais intensa e mais seletiva que alguns agonistas do ácido glutâmico têm com eles. São quatro os agonistas mais usados para este tipo de classificação^[35]: o ácido N-metil-D-aspartico (NMDA, **45**), o ácido cáinico (KA, **46**), o ácido 2-amino-3-[4-(3-hidróxi-5-metilisoxazolil)]propiónico (AMPA, **47**) e o ácido 1-aminociclopentil-1,3-dicarboxílico (*trans*-ACPD, **48**), como podem ser observados no esquema 8.



Esquema 8: Agonistas do ácido glutâmico para receptores específicos.

Baseado nas diferenças de afinidades entre estes agonista e os receptores, classificam-se três tipos principais de receptores de AAE^[27,35].

1) Quisqualato metabotrópico: também conhecido por *trans*-ACPD: são receptores acoplados à proteína G e estão associados ao metabolismo de mensageiros secundários (como o adenilato ciclase ou o inositol fosfolípídeo).

2) NMDA ionotrópico: envolvidos com a permeabilidade intrínseca do canal iônico de Na⁺, K⁺ e Ca²⁺, são sujeitos a modulação alostérica por uma variedade de processos distintos e específicos. Existem vários sítios de ligação para a glicina, zinco, PCP e magnésio. O magnésio, por exemplo, bloqueia o canal, já o cálcio pode passar por este canal e ativar enzimas Ca²⁺-dependentes. A glicina modula o efeito do glutamato, sendo que o canal somente funciona na presença da glicina (figura 7A).

3) não-NMDA ionotrópicos: subdivididos em dois tipos, AMPA (ácido 2-amino-3-[4-(3-hidroxi-5-metilisoxazolil)]propionico e cainato. Todos estão envolvidos com a permeabilidade de Na^+ e K^+ (figura 7B).

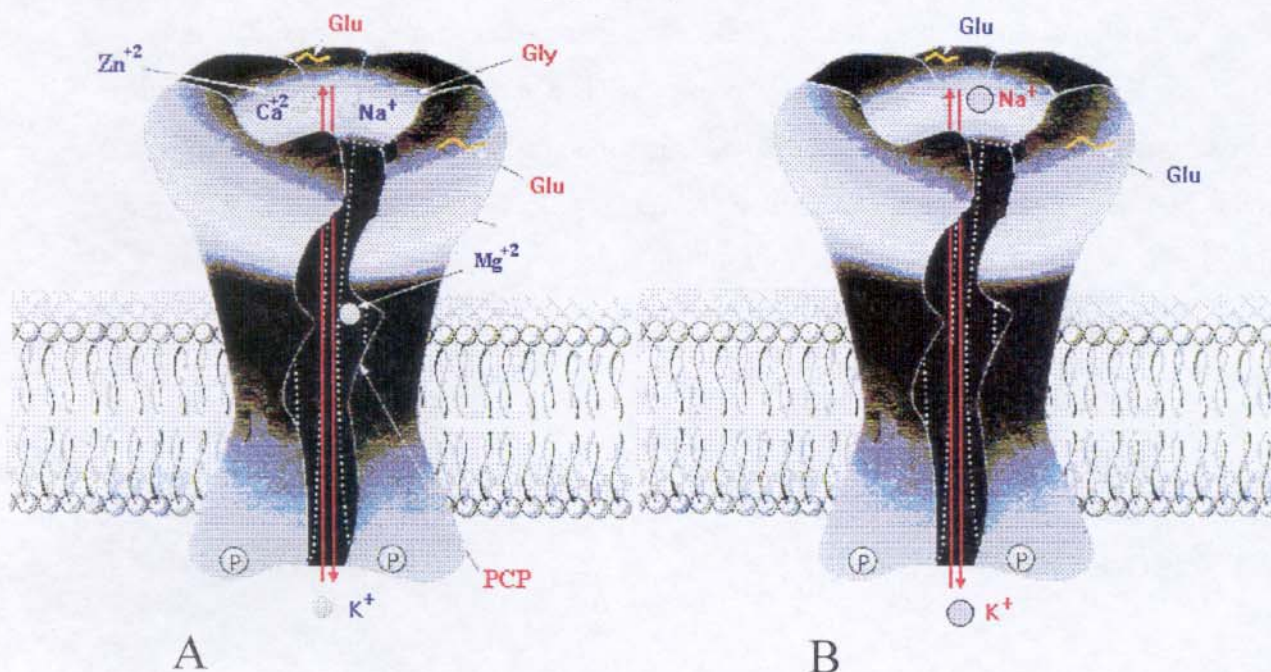
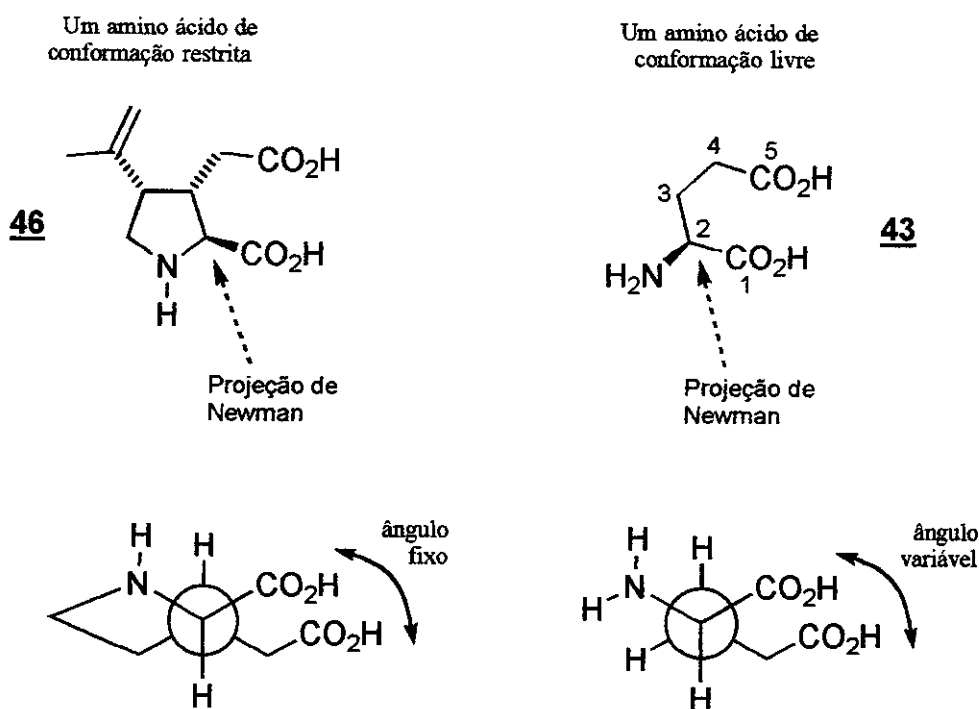


Figura 7: A) Receptor NMDA Ionotrópico. B) Receptor não-NMDA Ionotrópico.

Substratos com restrição conformacional análogos a um determinado metabólito, às vezes, podem ter sua atividade potencializada justamente por esta restrição^[36]. Esta pode ser obtida por uma grande variedade de possibilidades, entre elas, a introdução de um grupo volumoso para restringir estericamente a rotação de uma ligação. A fixação de uma conformação por pontes de hidrogênio, a ciclização da cadeia ou a introdução de uma ligação dupla são outras possibilidades.

Dentro do grupo de agonistas do ácido glutâmico que classificam seus receptores encontramos dois substratos que possuem restrição conformacional pela ciclização da cadeia principal. O ácido caínico (**46**), que impõe restrição rotacional à ligação $\text{C}_2\text{-C}_3$ (numeração baseada no ácido glutâmico, **43**) devido a um anel pirrolidínico em sua estrutura (esquema 9), é um potente agonista do neurotransmissor ácido glutâmico^[37]. O *trans*-ACPD (**48**) possui as ligações $\text{C}_2\text{-C}_3$ e $\text{C}_3\text{-C}_4$ (numeração baseada no ácido glutâmico, **43**) pertencentes a um anel de cinco membros que lhe causa grande restrição conformacional.



Esquema 9: Restrição conformacional pela ciclização da cadeia principal.

A síntese de vários análogos destes aminoácidos neurotransmissores excitatórios que possuam diferentes restrições na sua conformação pode viabilizar estudos mais detalhados da topologia dos respectivos receptores, permitindo, inclusive, uma classificação mais minuciosa dos tipos e subtipos envolvidos na sinapse neuroexcitatória^[36]. No futuro, seria possível imaginar sinalamentos seletivos minimizando distúrbios neurológicos causados pela ausência (distúrbios na memória e no aprendizado; através da administração de agonistas) ou pelo excesso (doenças ou lesões neurodegenerativas como o mal de Alzheimer ou a isquemia; através da administração de antagonistas) dos mesmos.

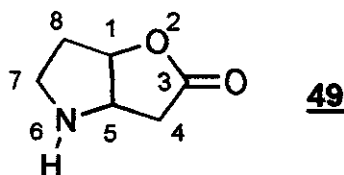
Para citar um exemplo apenas, a isquemia cerebral ocorre quando o fluxo sanguíneo normal é interrompido e as células nervosas precisam usar suas reservas energéticas, as quais se esgotam em poucos minutos. As células, então, passam a não ter como manter o potencial de repouso da membrana. Como resultado, elas permitem que seus reservatórios de amino ácidos excitatórios, incluindo o potente glutamato, se abram inundando as fendas sinápticas com estes neurotransmissores. A alta concentração do glutamato ativa os respectivos receptores pós-sinápticos, abrindo os canais de cálcio e sódio do neurônio pós-sináptico. O aumento da concentração intracelular de cálcio aumenta,

forçosamente, o metabolismo das enzimas Ca^{2+} -dependente, entre elas algumas que utilizam energia como fosfoquinases, óxido nítrico-sintase, endonuclease e proteína-quinases. Quando este neurônio esgota a sua reserva de energia, ele libera mais glutamato propagando o efeito neurodegenerativo. Neste caso o uso de um potente antagonista do glutamato, inibindo ou reduzindo a entrada de cálcio no neurônio, ajudaria a diminuir as seqüelas provocadas por uma isquemia^[33].

Recentemente a literatura tem descrito novas abordagens sintéticas para amino ácidos neuroexcitatórios conformacionalmente restritos como o ácido caínico^[38a,38b] e análogos^[38b,38c]. A restrição conformacional em aminoácidos também é importante para a imposição de conformações a peptídeos e a peptídomiméticos, causando mudanças significativas nas suas propriedades, e também tem despertado o interesse de vários grupos que trabalham com síntese orgânica^[38d-38f].

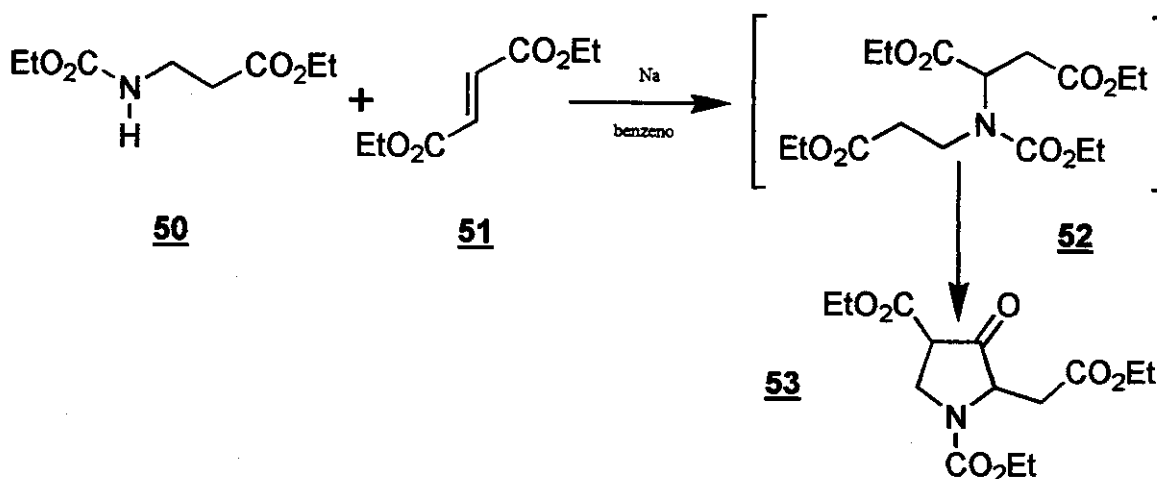
1.4 - A lactona de Geissman-Waiss como intermediário sintético de bases necínicas.

A 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (**49**, esquema 10), também conhecida por lactona de Geissman-Waiss, foi sintetizada pela primeira vez em 1962 por estes autores^[39] como um dos intermediários sintéticos para a síntese da retronecina (**62**).



Esquema 10: A 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (**49**).

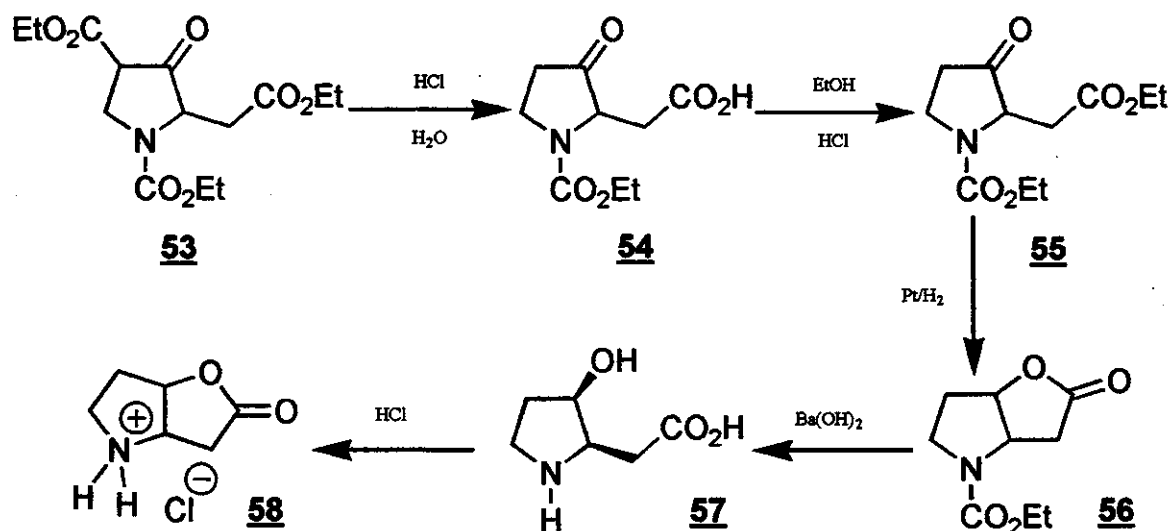
A síntese estava baseada em materiais e reagentes simples e começou com a adição do carbamato de etila da β -alanina (**50**) ao fumarato de dietila (**51**) em benzeno na presença de areia de sódio. Nestas condições o produto de adição do tipo Michael (**52**) sofre uma ciclização de Dieckmann para formar a 3-pirrolona **53** (esquema 11) em detrimento das duas 4-piperidonas possíveis.



Esquema 11: A síntese da 3-pirrolona **53**^[39].

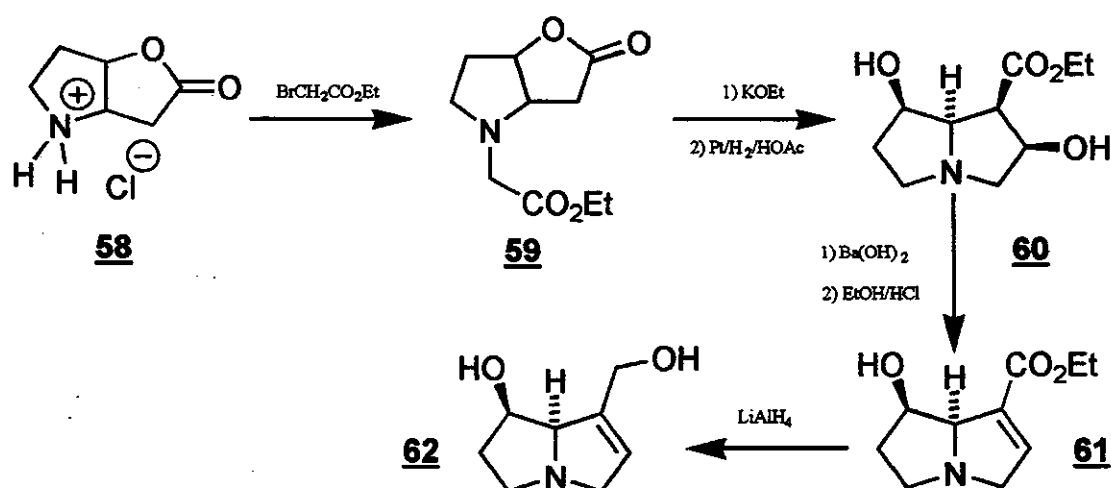
A 3-pirrolona **53** foi hidrolisada em uma solução aquosa de ácido clorídrico gerando o ácido carboxílico **54** que foi novamente esterificado pelo etanol na presença de HCl seco fornecendo a 3-pirrolona **55** (esquema 12). Esta foi reduzida cataliticamente por

hidrogênio na presença de platina fornecendo a lactona protegida **56**. A hidrólise de **56** por hidróxido de bário e subsequente acidificação do meio reacional forneceu o cloridrato da lactona de Geissman-Waiss (**58**). A síntese teve 22% de rendimento global em seis etapas (média de 78% em cada etapa).



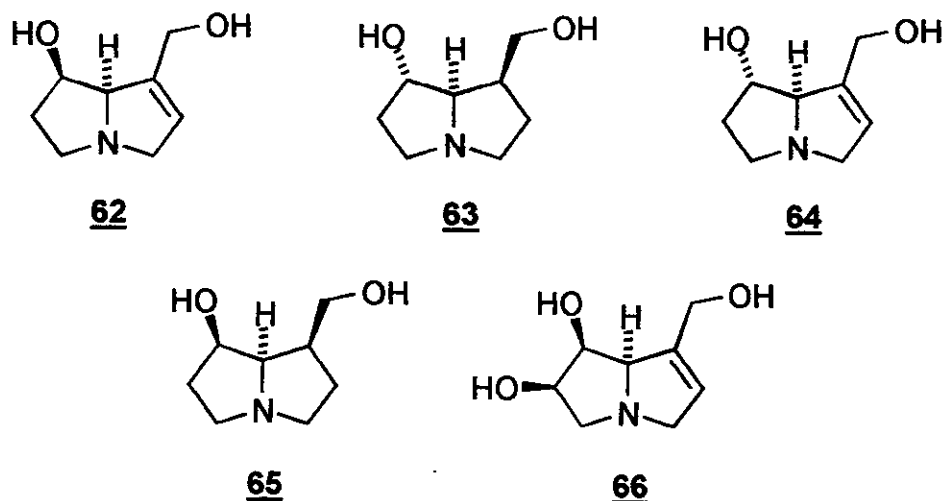
Esquema 12: A primeira síntese do cloridrato da lactona de Geissman-Waiss (**58**)^[39].

A sequência sintética prosseguiu com a alquilação de **58** pelo bromoacetato de etila para formar **59**. A clivagem da lactona, ciclização de Dieckmann e redução catalítica de **59** forneceu **60**, que já possui o núcleo pirrolizidínico das bases necínicas. A desidratação e redução da carboxila de **60** produziu a retronecina (**62**, esquema 13).



Esquema 13: A síntese da retronecina (**62**)^[39].

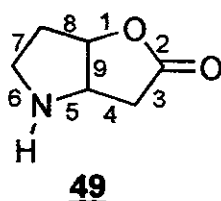
A lactona de Geissman-Waiss também foi utilizada na síntese de várias bases necínicas como a retronecina (**62**)^[40], a turneforcidina (**63**)^[41], a croalbinecina (**64**)^[42], a platinecina (**65**)^[43] e a crotanecina (**66**)^[44] (esquema 14).



Esquema 14: Estrutura de algumas bases necínicas.

A partir deste trabalho vários outros grupos buscaram rotas diferentes para a lactona de Geissman-Waiss (**49**). O interesse era aumentar o rendimento do processo, buscar alternativas para a síntese assimétrica de **49**, preparar análogos à **49** com o padrão de substituição diferente, sínteses formais das bases necínicas descritas acima, etc.

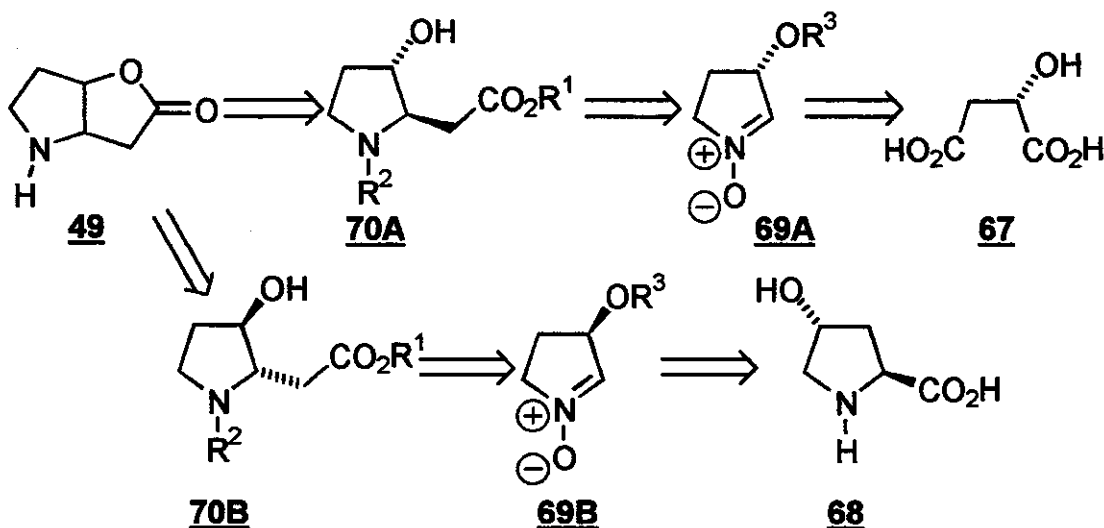
Tendo sido caracterizada como um importante *synthon* para a preparação do núcleo pirrolizidínico de vários alcalóides, várias estratégias acabaram sendo desenvolvidas para a síntese da lactona de Geissman-Waiss e análogos. Dividimos estas abordagens de acordo com o padrão de formação das ligações do anel pirrolizidínico, que numeramos de acordo com o que é mostrado no esquema 15.



Esquema 15: Numeração das ligações de **49** para a classificação das abordagens sintéticas.

Uma das estratégias mais empregadas é a que envolve as desconexões das ligações 1 e 4 ou 2 e 4. Elas partem do anel pirrolínico pronto, quase sempre de um aminoácido

cíclico como a 3-hidroxirolina ou a 4-hidroxirolina, e fornecem os melhores rendimentos globais. Recentemente Murahashi^[45] descreveu a síntese dos dois enantiômeros da lactona de Geissman-Waiss a partir do ácido (-)-málico (**67**) ou da 4-hidroxirolina (**68**), como pode ser visto no esquema 16.

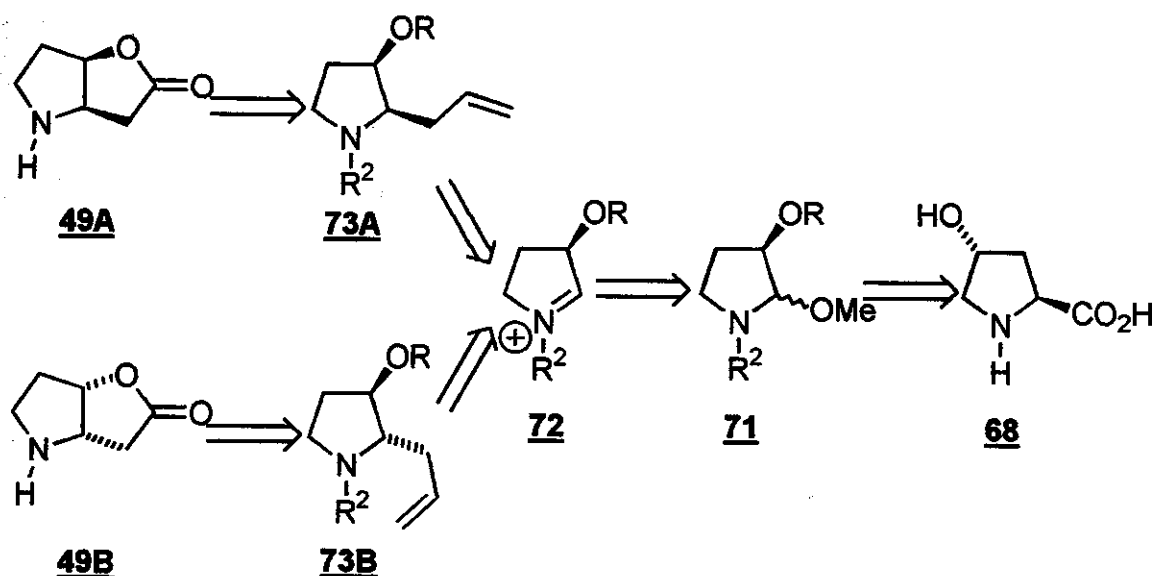


Esquema 16: A análise retrossintética de Murahashi para a lactona de Geissman-Waiss^[45].

A etapa chave foi a formação da ligação 4 (segundo a definição mostrada no esquema 15) por um ataque nucleofílico às nitronas **69A** e **69B** por um silicetenocetal. O ataque possui uma diastereosseleção na ordem de 9:1 para o diastereômero *trans* (**70A** ou **70B**), desta maneira a ciclização (formação da ligação 1) precisou ser feita com a inversão da configuração da hidroxila por uma reação de Mitsunobu intramolecular.

A síntese dos dois isômeros foi realizada com ótimos rendimentos. Para o isômero levógiro a sequência sintética envolveu 12 etapas com um rendimento global de 42%, o que fornece um rendimento médio de 93% por etapa.

Um outro grupo que usou este tipo de abordagem foi o de Wistrand^[46] (esquema 17). Também partindo da 4-hidroxirolina (**68**), foram realizadas na sequência a descarboxilação do amino ácido, oxidação anódica do anel pirrolidínico formado a um hemiaminal, geração do íon acilimônio, alquilação deste por alilsilanos e interconversão de grupos funcionais até a lactona de Geissman -Waiss (**49**).



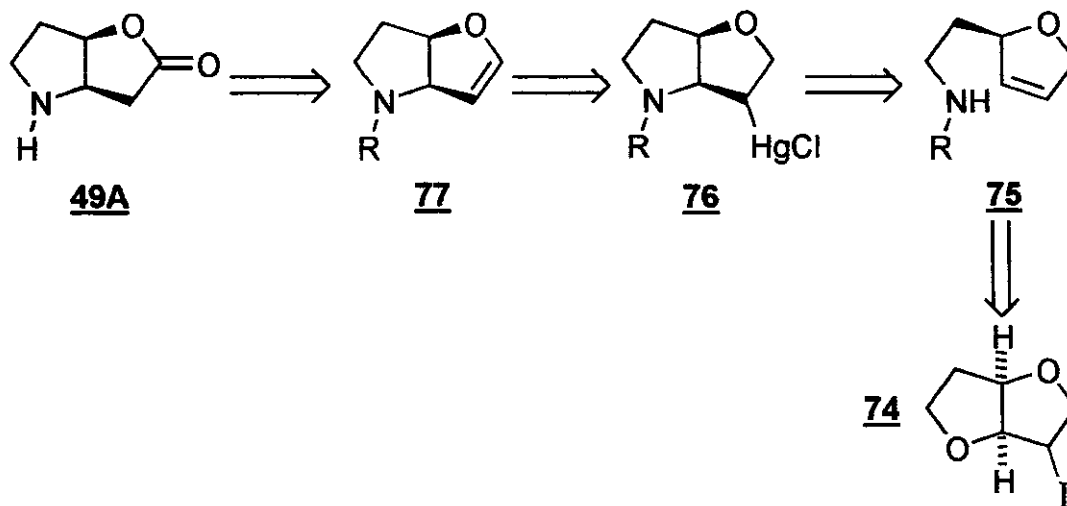
Esquema 17: A análise retrossintética de Wistrand para a lactona de Geissman-Waiss^[46].

A etapa chave deste trabalho foi a adição de alilsilanos ao íon acilimônio **72**. Variando o ácido de Lewis empregado na ionização do hemiaminal **71** o autor consegue variar a diastereosseletividade da adição da alilsilano de 20:80 para 77:23 (de *syn:anti*). Assim, foi possível obter os dois enantiômeros da lactona de Geissman-Waiss (1R,5R **49A** e 1S,5S **49B**). Para a síntese de **49A** (desconexões 2 e 4), a ciclização pode ser feita diretamente; já para a síntese de **49B** (desconexões 1 e 4), a ciclização precisou ser feita com a inversão de configuração da hidroxila por uma reação de Mitsunobu intramolecular. O rendimento global obtido para a síntese de **49A** foi de 15% (média de 76%). O rendimento global obtido para a síntese de **49B** foi de 11% (média de 73%).

Outros grupos que utilizaram abordagens de desconexões das ligações semelhante foram Bloch (1 e 4)^[47], Yamada (2 e 4)^[48], Benn (1 e 3)^[49] e Knight (2 e 3)^[50].

Uma outra abordagem bastante utilizada é a que faz as desconexões das ligações 2, 5 e 6. Elas partem de polióis como 1,4:3,6-dianidroexitóis^[51], glicose^[52], ribose^[53] ou eritrose^[54]. Recentemente, Paolucci utilizou o 1,4:3,6-dianidroexitol **74** para a síntese de **49A**^[51]. A síntese envolveu a abertura do 2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octano por alquilítio, interconversões de grupos funcionais para inserir a ligação 6, ciclização de **75** para o 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octano **76** com sais de mercúrio (formação da ligação 5) e novas

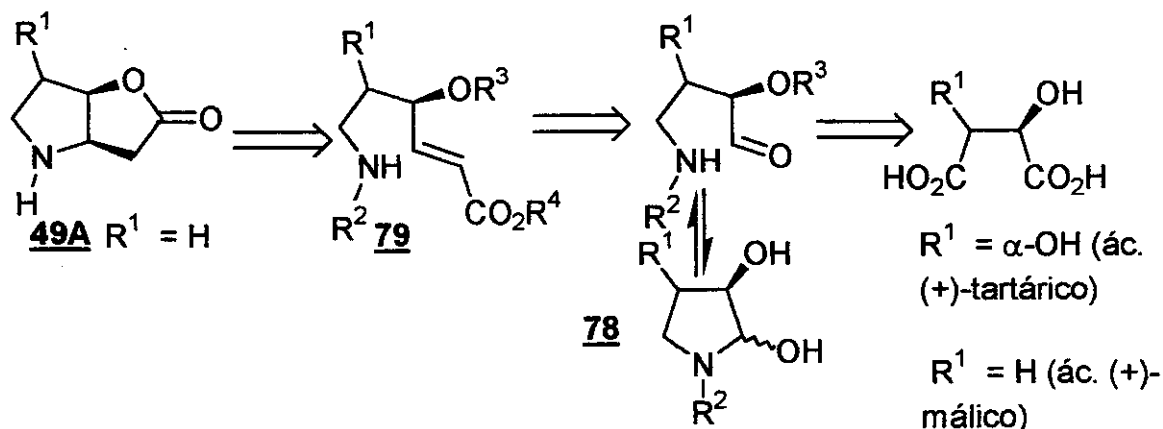
interconversões de grupos funcionais de **76** gerando a lactona de Geissman-Waiss **49A** como pode ser visto no esquema 18.



Esquema 18: A abordagem retrossintética de Paolucci para a lactona **49A**^[51].

Outras abordagens sintéticas que envolveram esta estratégia (formação das ligações 2, 5 e 6) foram feitas por Gurjar^[52] e Buchanan^[53 e 54].

A abordagem que envolve a formação das ligações 2(1), 4, 5 e 6 de Fukumoto^[55] é semelhante a uma outra descrita anteriormente (formação das ligações 2 e 4). Esta por utilizar hidroxiácidos como o (+)-tartárico e o (+)-málico tem a necessidade de se formar também as ligações 5 e 6 (esquema 19).

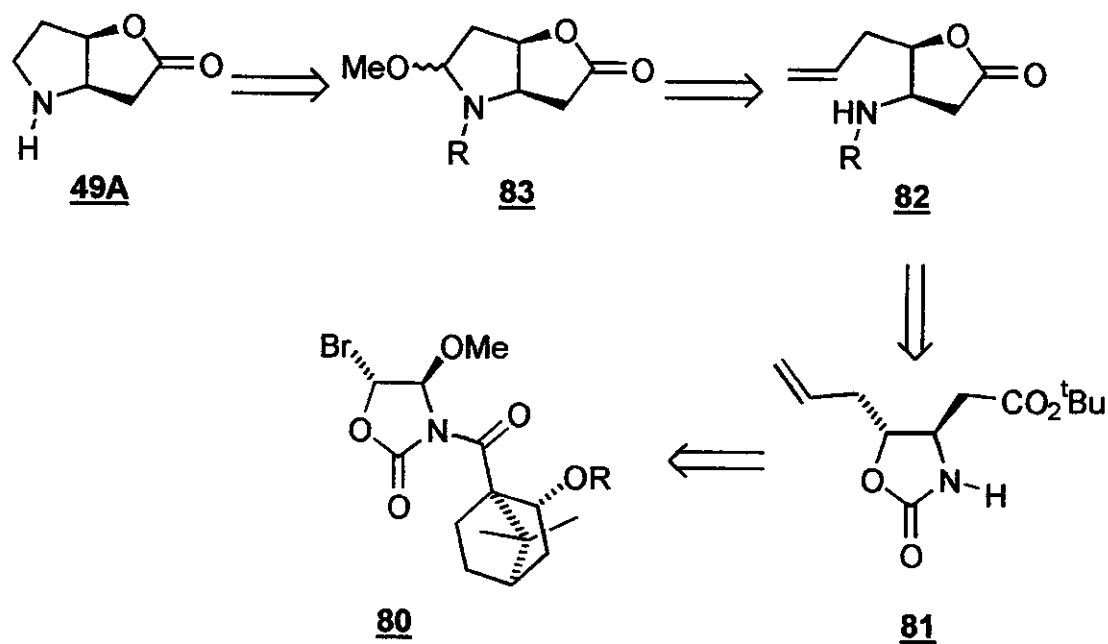


Esquema 19: A abordagem retrossintética de Fukumoto para a lactona **49A**^[55].

O maior problema com esta abordagem foi a baixa diastereosseletividade na adição de Michael do composto **79** para a formação da ligação 5, pois o diastêromero desejado foi

formado na extensão de 1:1,6. Na realidade, a adição de Michael foi feita em uma abordagem *tandem* (seqüencial) a uma olefinação de Horner-Emmons do composto **78**. A face do aceptor de Michael atacada preferencialmente foi a C_β *Si*, enquanto os autores desejavam o ataque na face C_β *Re*. Esta dificuldade foi contornada, em parte, pela inversão da configuração da hidroxila na ciclização (formação da ligação 1 ao invés da formação da ligação 2, como era o desejo dos autores). Com 13 etapas seqüenciais o rendimento global foi de 4,5% (um rendimento médio de 79%).

Kunieda utilizou a abordagem que envolve a formação das ligações 2, 4, 6 e 8 a partir de um intermediário sintético avançado **80** (esquema 20)^[56]. Esta abordagem envolveu como etapa chave a adição de um fragmento nucleofílico de dois átomos de carbono a um acilimônio (de forma análoga ao mostrado nos esquemas 16 e 17), sendo que o produto desejado (o precursor de **81**) foi obtido em uma proporção de 5:1. O composto **81** após uma série de interconversões de grupos funcionais, forneceu a lactona de Geissman-Waiss (**49A**) com um rendimento global, a partir de **80**, de 46%,.



Esquema 20: A abordagem retrossintética de Kunieda para a lactona **49A**^[56].

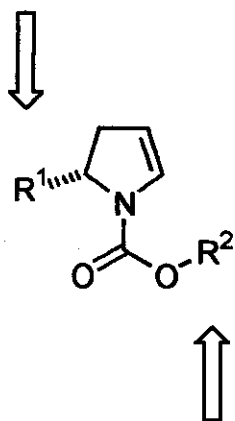
1.5 - Objetivos.

Dada a grande versatilidade sintética apresentada pelos enecarbamatos endocíclicos, principalmente os de cinco membros^[14,57-59], tentamos explorar alternativas assimétricas para formação de ligações carbono-carbono no anel pirrolidínico. O método de escolha para a formação das ligações foi a cicloadição térmica [2+2] entre o enecarbamato endocíclico e o dicloroceteno.

Como estratégia, a tentativa de estereoindução foi feita por duas abordagens. Em uma delas usamos um substrato quiral abundante, a (-)-(L)-prolina, para fornecer um enecarbamato endocíclico quiral. Avaliamos a diastereosseletividade facial na cicloadição do dicloroceteno com este enecarbamato endocíclico quiral.

Na segunda abordagem, fixamos alguns indutores quirais no grupo carbamato, gerando um segundo tipo de enecarbamato endocíclico quiral, e novamente avaliamos a diastereosseletividade facial na cicloadição do dicloroceteno com estes enecarbamatos endocíclicos quirais.

Indução "1,3" (residente no anel)



R¹ = metil ou hidrogênio.

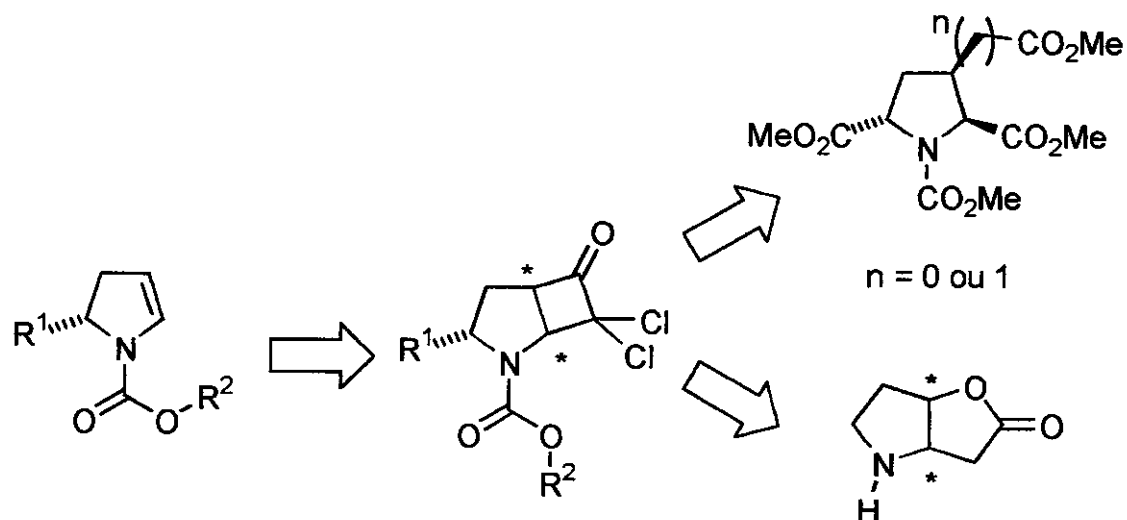
R² = metil, borneil, mentil, trans-2-fenilcicloex
8-fenilmentil e 1-(2,4,6-triisopropilfenil)eti

Indução "1,5" (residente no anel)

Esquema 21: Estratégia para a indução assimétrica na cicloadição [2+2].

Dependendo do resultado obtido para cada uma das abordagens, sintetizamos substratos que possuíam alguma relevância sintética como é o caso dos aminoácidos

tricarboxílicos com restrição conformacional e da lactona de Geissman-Waiss 49. Utilizamos como intermediários sintéticos para estas transformações as diclorociclobutanonas geradas na cicloadição [2+2].



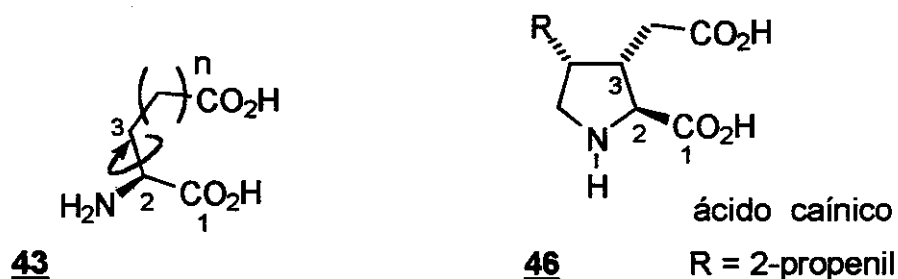
Esquema 22: Abordagem sintética para a lactona de Geissman-Waiss e para os aminoácidos tricarboxílicos com restrição conformacional.

2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Tendo em vista que um dos nossos objetivos de estudo era a diastereosseletividade facial (d.f.) nas reações de cicloadição [2+2], definimos duas linhas de abordagem para o tema. Em ambas as linhas avaliou-se a d.f. entre o dicloroceteno e enecarbamatos endocíclicos quirais. Na primeira, porém, o centro quiral encontrava-se residente no anel do enecarbamato. Aqui foram encontradas as maiores razões de d.f., na ordem de 20:1. Já na segunda, a transferência de quiralidade baseava-se em um auxiliar quiral fixado no nitrogênio do enecarbamato (fora do anel do enecarbamato). Neste caso os excessos diastereoméricos (e.d.) para a cicloadição variaram de um pouco mais modestos (60%; 4:1) até inexistente (0%; 1:1).

2.1 - Síntese estereosseletiva de análogos dos aminoácidos neuroexcitatórios aspártico e glutâmico com restrições conformacionais.

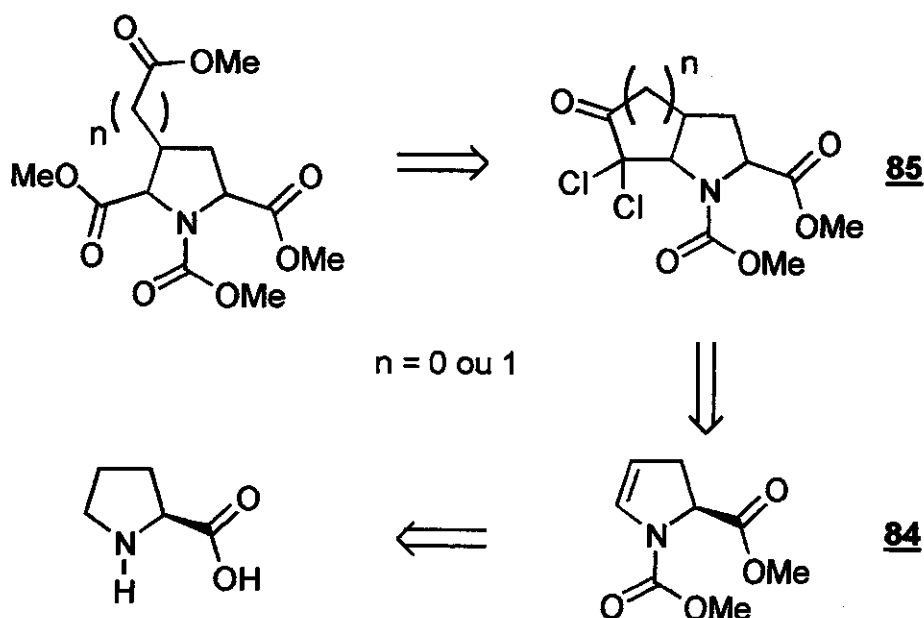
Optamos por sintetizar os análogos conformacionalmente restritos dos ácidos aspártico e glutâmico com a sua restrição conformacional na ligação C₂-C₃, como pode ser visto no esquema 23. O conhecimento de que alguns produtos naturais, tais como os membros da família do ácido caínico **46**, possuem restrição conformacional justamente nesta ligação e são potentes neuroexcitatórios^[37,38b], induziu-nos a sintetizá-los.



Esquema 23: Análogos conformacionalmente restritos do ácido glutâmico **43**.

Definimos o planejamento retrosintético mostrado no esquema 24 como o norteador desta parte do projeto. Ele tinha como sua etapa chave a cicloadição [2+2] entre

dicloroceteno e um enecarbamato quiral (**84**) derivado da prolina. Uma vantagem nesta abordagem é a possibilidade de se obter tanto o derivado de conformação restrita do ácido aspártico ($n=0$), quanto o do ácido glutâmico ($n=1$) com um mesmo intermediário sintético (a diclorociclobutanona **85**, $n=0$)^[60].



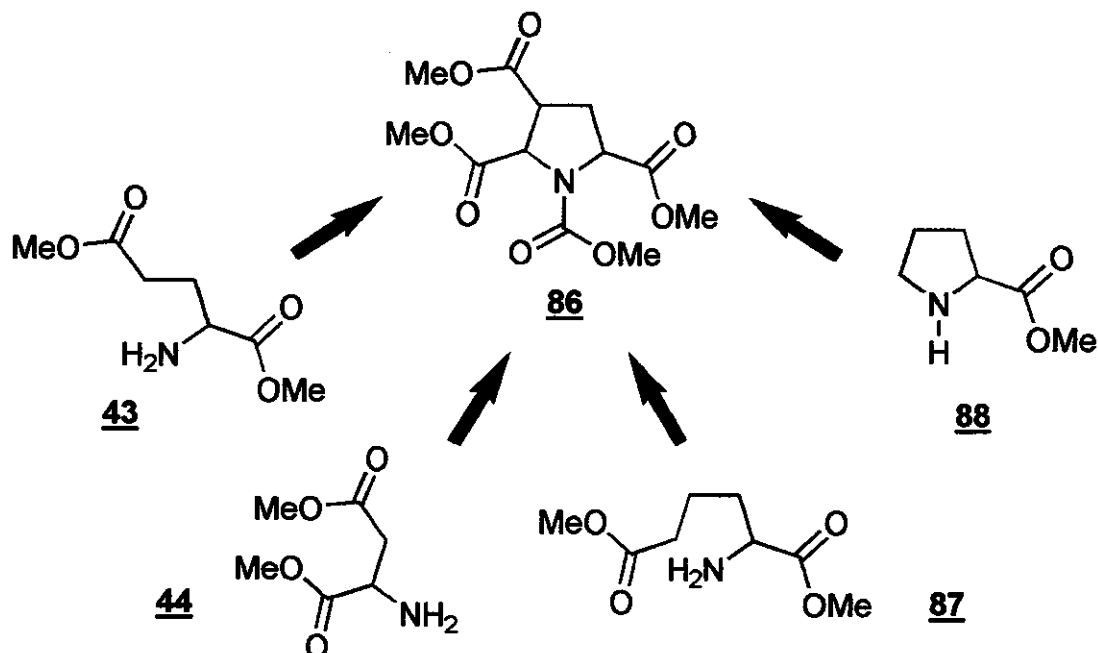
Esquema 24: Análise retrossintética dos aminoácidos com restrição conformacional.

Os substratos que foram preparados estão de acordo com a definição de quimeras na literatura^[61] e seu uso na definição da topologia dos receptores de macromoléculas biológicas^[36]. A capacidade do substrato em mimetizar um ou mais ligantes pode aumentar a afinidade do receptor por este substrato. Podemos notar que os dois substratos preparados possuem várias “unidades quiméricas”. Estas dependem do valor de n (no esquema 24) e podem ser a prolina, o ácido α -aminoadípico, o ácido glutâmico e o ácido aspártico.

As quimeras associam, em função da estrutura, as propriedades das “unidades quiméricas”. Assim, como podemos observar no esquema 25, a quimera **86** possui na sua estrutura o α -aminoácido neurotransmissor excitatório glutâmico **43**, seu homólogo inferior aspártico **44** (igualmente neurotransmissor excitatório) e seu homólogo superior ácido

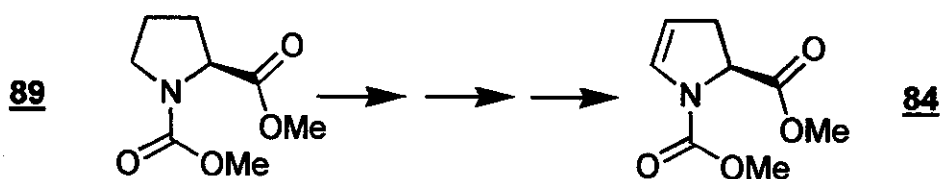
⁵ O nome foi tomado emprestado da mitologia. Neste caso refere-se a um composto que é formado por partes de outros compostos.

α -aminoadípico 87. Associado a estes, temos a restrição conformacional da ligação C₂-C₃ imposta pela presença do α -aminoácido cíclico prolina 88



Esquema 25: Unidades químéricas presentes no aminoácido tricarboxílico 86.

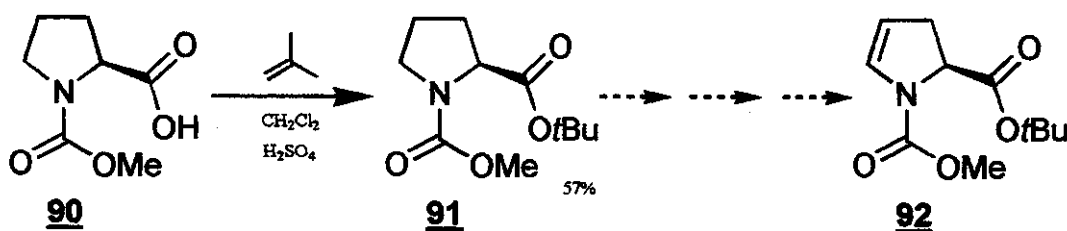
O levantamento bibliográfico mostrou que o enecarbamato endocíclico 84 (o (2*S*)-2,3-diidro-1*H*-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila), que era o ponto inicial de nosso trabalho, já fora sintetizado por Shono e colaboradores a partir da prolina, passando pelo carbamato 89^[62] (esquema 26). O enecarbamato 84 foi, inclusive, utilizado na síntese da (2*S*,4*R*)-4-hidroxiprolina^[63].



Esquema 26: O (2*S*)-2,3-diidro-1*H*-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila 84.

Todavia, como não tínhamos conhecimento prévio sobre a razão de transferência de quiralidade na cicloadição com o substituinte metoxycarbonil na posição 2, resolvemos também sintetizar um análogo a 84. Este, porém, deveria possuir um grupo mais volumoso protegendo a função carboxila. Nossa intenção, neste momento, era a de

maximizar o e.d. da reação. Imaginamos logo o enecarbamato *terc*-butilico **92** como uma possível solução para o caso. Seu intermediário sintético **91** foi prontamente preparado por nós, de acordo com procedimento relatado por Anderson^[64], a partir da prolina *N*-protegida **90**. A reação envolveu isobutileno e meio ácido sob pressão (em um tubo vedado) como pode ser observado no esquema 27.



Esquema 27: O (2*S*)-1-metoxycarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de *terc*-butila **91**.

2.1.1- Síntese do enecarbamato **84** e a determinação de sua pureza óptica.

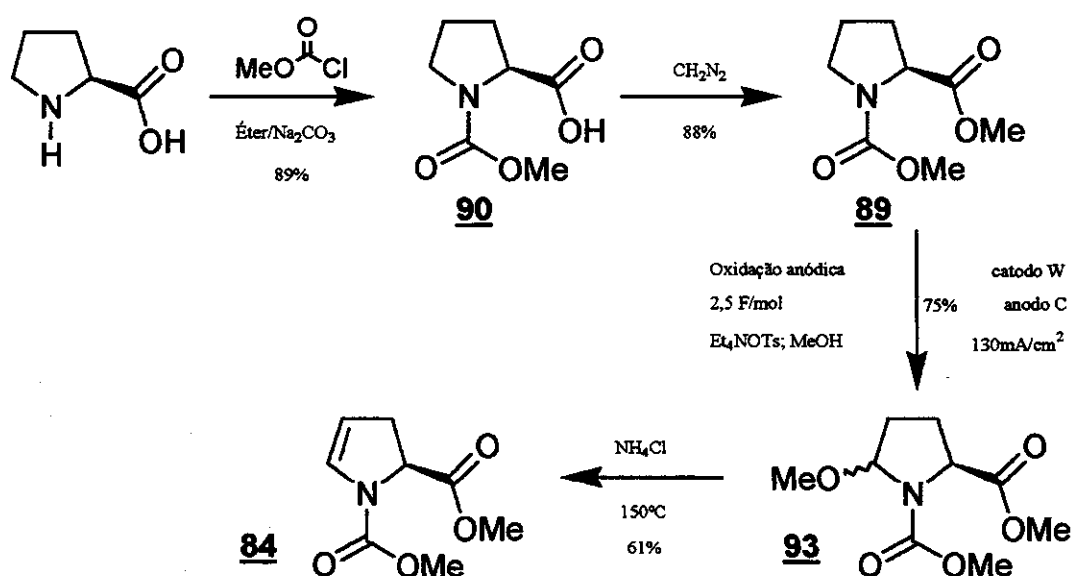
Com a estratégia definida, seguimos o mesmo protocolo sintético de Shono (esquema 28). Esta consistia na dupla proteção da prolina para fornecer o carbamato **89**. Em seguida, este carbamato foi submetido à oxidação anódica, em metanol, com o *p*-toluenossulfonato de tetraetilamônio como eletrólito^[62].

Em nossas primeiras tentativas para a obtenção de **93**, fez-se o controle da reação pelo do número de Faradays passados pelo sistema, 2,5 F/mol como descrito pelo autor^[62]. Posteriormente, preferimos controlar pelo aparecimento (desaparecimento) do produto **93** (reagente **89**) por cromatografia em fase gasosa⁵, desta maneira otimizamos o rendimento de material purificado em 75%. A reação era interrompida com aproximadamente 85% de conversão (≈ 7 h). Neste ponto observamos o aparecimento de outros subprodutos, muito provavelmente materiais de sobreoxidação, como é descrito em outros casos^[65].

Observamos a formação dos dois diastereômeros possíveis na proporção de 1,0:1,1, constante dentro da pequena variação de condições empregada no laboratório. Variamos a

⁵ Coluna HP-5 de 25 m, temperatura inicial 100 °C, temperatura final 250 °C, gradiente de aquecimento 10 °C/min, tempos de retenção de 6,11 e 6,28 min para cada um dos dois epímeros formados.

concentração do eletrólito, a temperatura (entre 0 e 15 °C), os eletrodos (ambos de platina ou catodo de tungstênio e anodo de grafite) e a área do eletrodo (entre 2 e 4 cm²). Notamos também que a razão dos diastereômeros era invariável no tempo, e que o pH do meio permanecia aproximadamente constante. Este fato está de acordo com a redução do íon "H⁺" no catodo (notávamos intensa liberação de gás neste eletrodo). A sequência sintética realizada pode ser vista no esquema 28 e ela foi completada, com um rendimento global de 36%. Um desenho detalhado do reator eletroquímico utilizado nesta etapa encontra-se na referência [66].

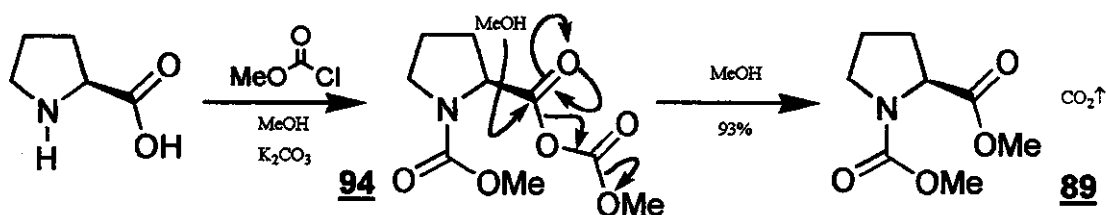


Esquema 28: Síntese do enecarbamato **84** segundo Shono^[62].

A primeira abordagem sintética foi baseada na proteção da prolina em condições suaves. A reação era realizada em um sistema bifásico com uma solução alcalina, o cloroformiato de metila e a prolina^[67]. O ácido **90** gerado era, logo em seguida, esterificado por diazometano fornecendo **89**.

Logo depois, a metodologia foi aperfeiçoada pelo uso de um protocolo tão suave quanto o primeiro e ainda mais simples e direto, que faz a dupla proteção em apenas uma etapa^[68], como pode ser visto no esquema 29. Apesar de não ter sido especificado pelo autor, acreditamos que esta transformação passe pela formação quase que imediata de um anidrido misto (**94**) intermediário que é solvolisado pelo metanol durante as nove horas

restantes. Assim, o rendimento global da sequência sintética, até o composto **84**, acabou sendo elevado para 43%.



Esquema 29: Síntese alternativa do (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila **89**.

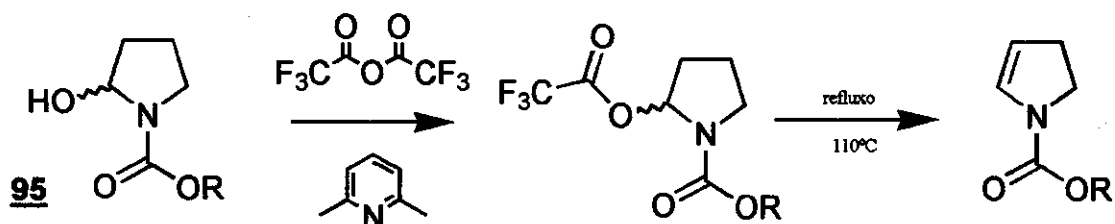
Na etapa de desidrometoxilação tentamos repetir o procedimento como Shono e colaboradores^[62] descreveram e, em nossas mãos, este procedimento precisou ser um pouco modificado para maximizar o rendimento. Os autores definiram trinta minutos como tempo de aquecimento suficiente para fornecer 70% de rendimento. Precisamos de até duas horas de aquecimento para atingir 60% de rendimento.

Utilizamos ainda outros catalisadores ácidos como o NH_4Br ^[69], o PPTS e o ácido *p*-toluenossulfônico, mas o melhor resultado foi mesmo com o NH_4Cl anidro^[62]. O uso daqueles catalisadores, que são mais ácidos, ao invés do cloreto de amônio, causaram invariavelmente grande taxa de polimerização no enecarbamato gerado.

Esta reação teve uma reprodutibilidade maior quando realizada em um tubo de Schlenk com um dedo frio. Acreditamos que a entrada de oxigênio no sistema, quando utilizamos um sistema de refluxo normal, tenha causado esta variação no rendimento.

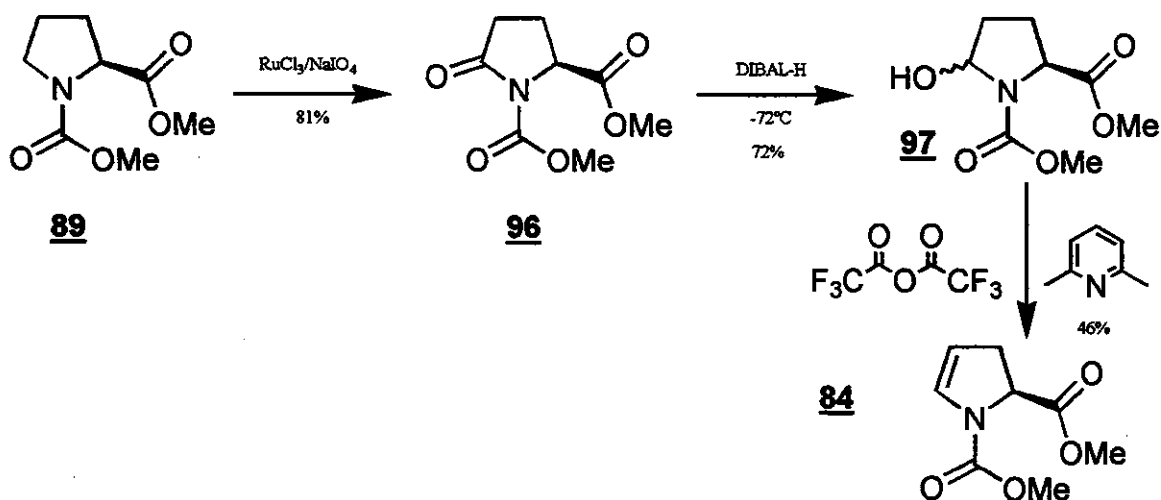
Infelizmente não encontramos na literatura os dados sobre a pureza óptica do enecarbamato **84**. Portanto, precisávamos avaliá-la para prosseguirmos com o nosso estudo sintético. Tentamos duas abordagens para determinarmos o fato. Na primeira, submetemos o enecarbamato à hidrogenação catalítica com Pd/C e reobtivemos o carbamato **89**. Comparamos a rotação específica do material hidrogenado com o carbamato preparado diretamente da prolina. Na segunda, submetemos o enecarbamato **84** à CLAE quiral com a fase estacionária Chiracel OD (isopropanol 1% em hexano). Em ambos os casos verificamos que estava ocorrendo racemização em uma extensão de até 11%. Restava-nos apenas determinar se tal fato estava ocorrendo na oxidação anódica ou na desidrometoxilação.

Simultaneamente a este estudo, estávamos desenvolvendo um outro método de síntese de enecarbamatos a partir de hemiaminais^[70]. A sequência de transformações pode ser observada no esquema 30. Este método consiste na acilação de um hemiaminal (**95**) pelo anidrido trifluoracético em quantidade estequiométrica, na presença de excesso de uma base impedida, em temperaturas que variam de -78 a 0 °C. Após a completa acilação do hemiaminal, submete-se o meio a refluxo em tolueno por um tempo que varia de 20 a 45 min.



Esquema 30: Metodologia alternativa para a síntese de enecarbamatos endocíclicos.

Resolvemos, então, aplicar esta metodologia na síntese do enecarbamato **84** e averiguar se por esta via também ocorria a racemização (esquema 31).



Esquema 31: Metodologia alternativa para a síntese do enecarbamato **84**.

Assim, submetemos a prolina protegida **89** às condições de oxidação descritas por Yoshifuji^{[71]x}. Em seguida, reduzimos o análogo do ácido piroglutâmico protegido **96** com

^x Uma alternativa seria proteger o ácido piroglutâmico diretamente mas, no nosso grupo, também encontramos problemas de racemização nesta etapa^[70].

1,15 equivalente de DIBAL-H, a -72 °C, obtendo o hemiaminal 97^[72]. Este foi submetido às condições de desidratação desenvolvidas em nosso grupo fornecendo o enecarbamato desejado. A rotação específica do material gerado nestas condições já era superior a do sintetizado anteriormente. Confirmamos a pureza óptica deste material da mesma forma que do anterior: pela CLAE quirál e pela redução de 84 ao carbamato 89 e comparação dos $[\alpha]_D$. Ambos os resultados comprovaram a total retenção da estereoquímica na posição 2 do enecarbamato. Assim, concluímos que, nas condições usadas, não há racemização do material, seja na oxidação por RuCl₃/NaIO₄, seja na redução pelo DIBAL-H ou seja na eliminação.

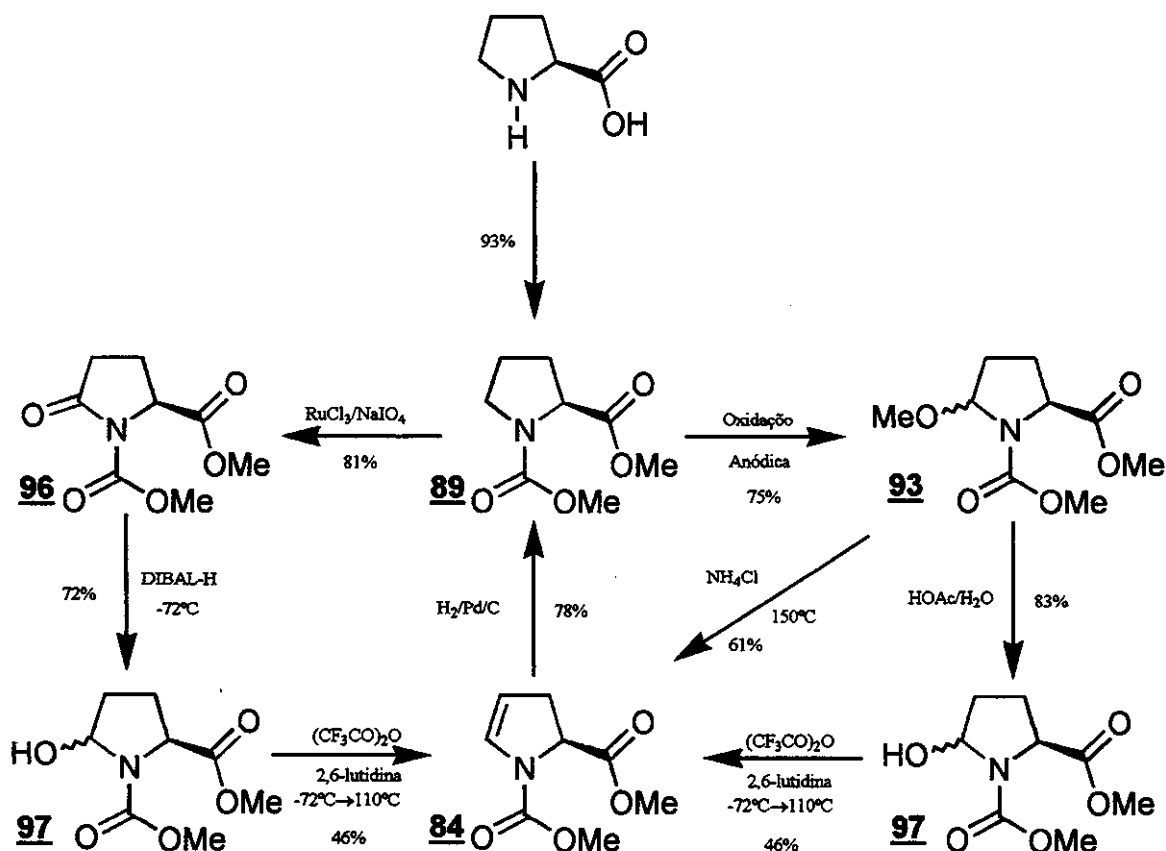
Um outro fato importante é a quimiosseletividade na redução com o DIBAL-H. Há três carboxilas presentes na molécula: uma é análoga a uma imida, a segunda é análoga a uma uretana e a terceira é de um éster. Detectamos apenas o produto de redução da carboxila mais deficiente em elétrons, a análoga a uma imida.

Retornamos à primeira metodologia para determinarmos onde estava ocorrendo a racemização. Para definirmos em qual etapa ela estava ocorrendo, decidimos sintetizar o hemiaminal 97 pela hidrólise da α -metoxila de 93 em ácido acético e água. Assim, conseguiríamos definir se a inversão de estereoquímica estava ocorrendo durante a oxidação anódica, durante a eliminação do metanol ou durante as duas etapas.

Submetemos o hemiaminal 97 à reação de eliminação com o anidrido trifluoracético em excesso de 2,6-lutidina a 0 °C. Em seguida, refluxamos o meio reacional por quarenta minutos e obtivemos o enecarbamato 84. Avaliamos a pureza óptica deste material com o mesmo protocolo usado para os anteriores (por CLAE quirál e pela redução de 84 ao carbamato 89 e comparação dos $[\alpha]_D$). Aqui notamos que a reação de eliminação de 97 para 84 forneceu um material cuja hidrogenação conduziu a 89 com o mesmo grau de pureza ótica do material de partida. Assim, concluímos que a racemização estava ocorrendo exclusivamente da etapa de formação de 84 a partir de 93 (eliminação) e não na oxidação anódica (síntese de 93).

Verificamos posteriormente que a taxa de racemização depende das condições empregadas na eliminação de metanol, principalmente o tempo de reação e temperatura do banho. Encontramos 11% de racemização quando refluxamos o meio reacional a 150 °C

por uma hora e meia. O esquema 32 mostra a sequência de transformações empregada para determinarmos o ponto no qual estava ocorrendo a inversão de estereoquímica.

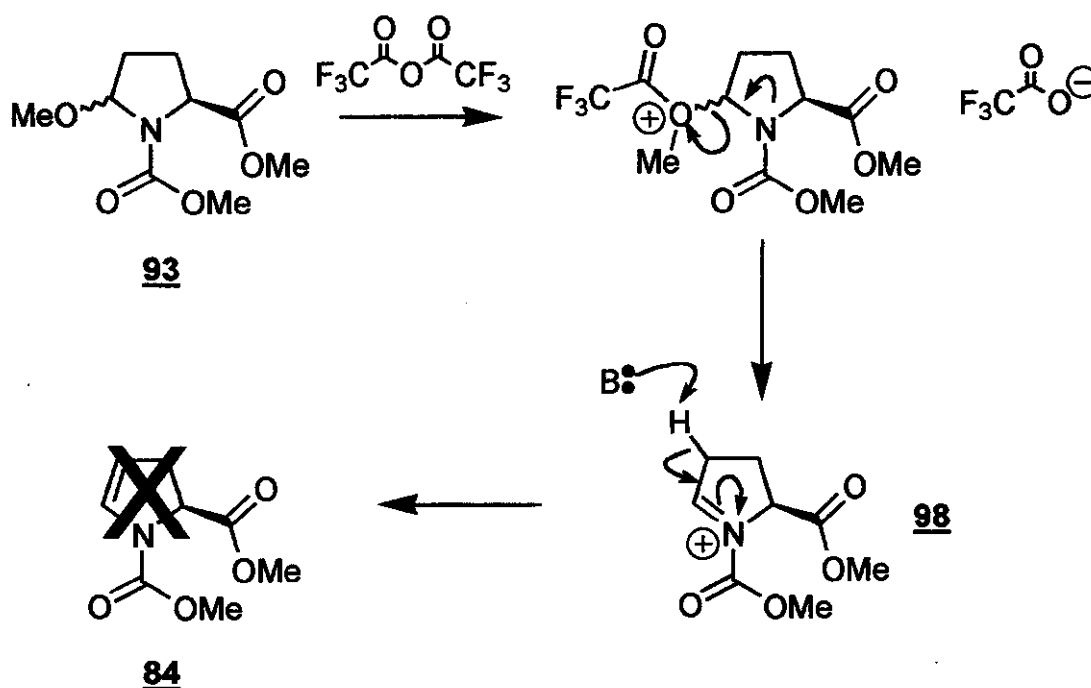


Esquema 32: Avaliação da taxa de racemização das abordagens sintéticas empregadas.

Conseguimos sintetizar o enecarbamato **84**, pela segunda via (esquema 31), com 25% de rendimento global a partir da prolina sem racemização. Em contrapartida, pela outra metodologia (esquemas 28 e 29), conseguimos obter o enecarbamato **84** em 43% de rendimento global com uma taxa de racemização de até 11%.

Tentamos ainda submeter o derivado metoxilado da prolina **93** à eliminação em condições análogas às do hemiaminal **97**. Tínhamos suposto que, ao reagir-lo com o anidrido trifluoracético, haveria a formação de um íon N-acilimônio **98**. Este poderia ser desprotonado na sua posição β , gerando o enecarbamato desejado (de forma análoga ao que, possivelmente, acontece com os hemiaminais). A reação não seguiu como desejado, sempre fornecendo uma mistura complexa de produtos. Não conseguimos otimizar a reação independente da ordem de adição dos reagentes ou da temperatura de trabalho

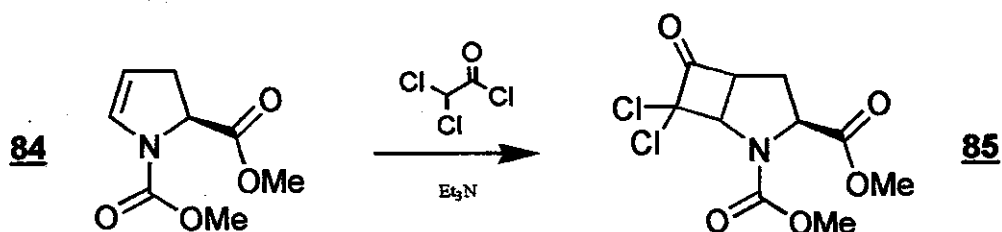
(-72 °C, 0 °C e t.a.), apesar de sempre haver algum indício de progresso da reação (padrão de separação em CCF e formação de intermediários coloridos). O esquema 33 mostra o que havíamos planejado.



Esquema 33: Esboço mecanístico da tentativa de síntese de **84** a partir de **93**.

2.1.2- Síntese da diclorociclobutanona **85** e a determinação de sua estereoquímica.

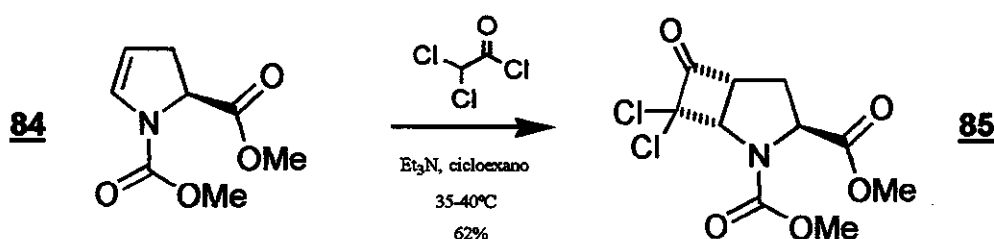
Como a regioquímica da cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos com o dicloroceteno já havia sido bem estabelecida pelo nosso grupo^[14,57], ficou fácil prever a estrutura da diclorociclobutanona que seria gerada na reação (esquema 34).



Esquema 34: Regioquímica na cicloadição [2+2] de **84** com o dicloroceteno.

O importante, então, era definir se estava havendo alguma discriminação entre cada uma das duas faces do enecarbamato durante a reação.

Conduzimos a cicloadição gerando o dicloroceteno *in situ* pela desprotonação do cloreto de dicloroacetila com trietilamina em cicloexano a 35-40 °C (esquema 35). A adição do cloreto de acila foi bem lenta (aproximadamente uma hora e cinquenta minutos) com o intuito de minimizarmos a dimerização do ceteno. O produto desejado, o (1*S*,3*S*,5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-2,3-dicarboxilato de dimetila (**85**), foi obtido com 62% de rendimento, sendo que a proporção dos dois diastereômeros possíveis foi de aproximadamente 20:1 (*anti:syn*, avaliado por CG e CG/EM, do meio reacional filtrado em Celite®). Após a purificação de **85** em coluna *flash*, o isômero *anti* foi obtido puro.



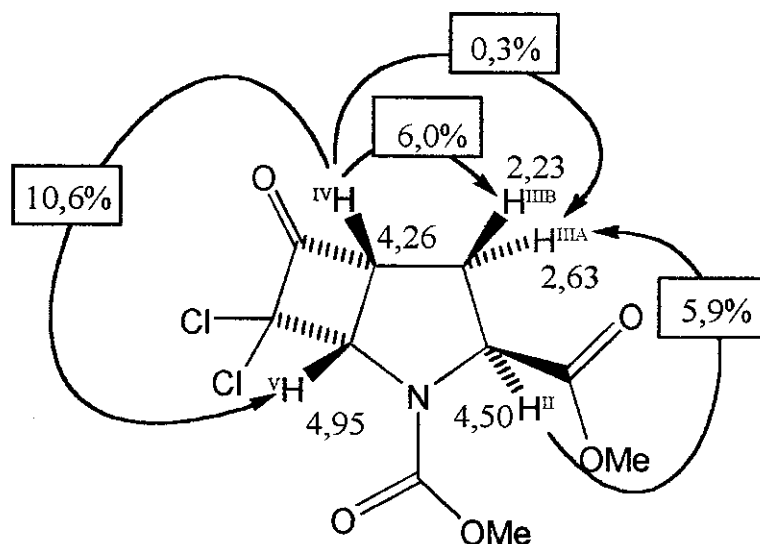
Esquema 35: Síntese da diclorociclobutanona **85**.

Determinamos a estereoquímica do produto majoritário através dos experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^1H (50 °C), ^{13}C (50 °C), DEPT, COSY e nOe diferencial (para os 5 hidrogênios do bicyclo). As atribuições e os valores da diferença do nOe podem ser vistos nos esquemas 36 e 37 e nas tabelas 1 e 2.

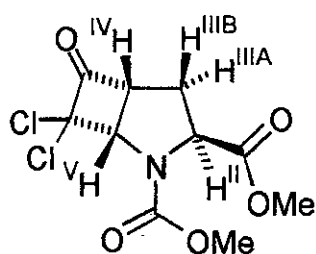
O hidrogênio em δ 4,49 (H^{II} , α -carbonílico e α -nitrogênio) é um tripleto e tem acoplamento $^3J = 7,7$ Hz tanto com o hidrogênio H^{IIIb} (observado como um multipeto em δ 2,42-2,22) como com o hidrogênio H^{IIIa} (observado como um multipeto em δ 2,76-2,60). Porém, apenas o hidrogênio H^{IIIb} possui acoplamento 3J com o hidrogênio H^{IV} α -carbonílico (observado como um multipeto em δ 4,31-4,23). Assim, é razoável esperarmos que estes estejam em posição relativa *cis*. Outro dado que confirmou este fato foi obtido quando realizamos o experimento de nOe diferencial. Um dos principais indícios do produto de estereoquímica de adição *anti* é que, quando o hidrogênio H^{II} é irradiado, observamos diferença de nOe de 5,9% no hidrogênio H^{IIIa} mas não no hidrogênio H^{IIIb} .

observamos diferença de nOe de 5,9% no hidrogênio $H^{III A}$ mas não no hidrogênio $H^{III B}$. Este, por outro lado, mostra uma diferença de nOe de 6,0% quando a irradiação ocorre sobre o hidrogênio H^{IV} . Já o sinal do hidrogênio $H^{III A}$ apresenta uma diferença de nOe de apenas 0,3% quando o hidrogênio H^{IV} é irradiado. Com irradiação do hidrogênio $H^{III B}$ o único hidrogênio vicinal que sofre nOe é o H^{IV} (1,2%), e com irradiação do hidrogênio $H^{III A}$ o único hidrogênio vicinal que sofre nOe significativo é o H^{II} (7,8%). Os valores dos nOe obtidos são mostrados nos esquemas 34 e 35 e na tabela 2.

Na tabela 1 podemos notar que alguns sinais referentes aos hidrogênios H^{II} , H^{IV} e H^V aparecem duplicados. Tal fato deve-se à presença de rotâmeros na ligação amídica do carbamato.

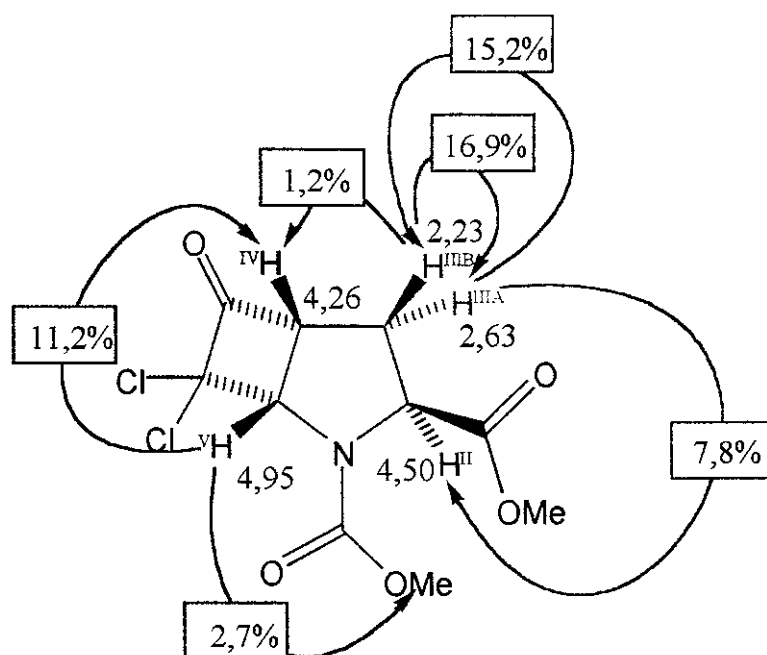


Esquema 36: As diferenças de nOe em **85** para as irradiações em δ 4,26 e 4,50 (H^{IV} e H^{II}).

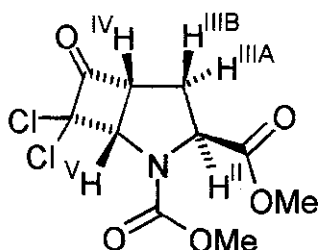


Deslocamento químico em δ e multiplicidade	Constante de acoplamento em Hz				
	H^{II}	$H^{III A}$	$H^{III B}$	H^{IV}	H^V
H^{II} (4,51; t) + (4,49; t)	-	7,7	7,7	-	-
$H^{III A}$ (2,76-2,60; m)	7,7	-	acopla	-	-
$H^{III B}$ (2,42-2,22; m)	7,7	acopla	-	acopla	-
H^{IV} (4,31-4,23; m) + (4,22-4,15; m)	-	-	acopla	-	8,0
H^V (5,02; d) + (4,90; d)	-	-	-	8,0	-

Acoplamentos observados no espectro de RMN- 1H e COSY.



Esquema 37: As diferenças de nOe observados em **85** para as irradiações em δ 2,23; 2,63 e 4,95 ($H^{III A}$, $H^{III B}$ e H^V).

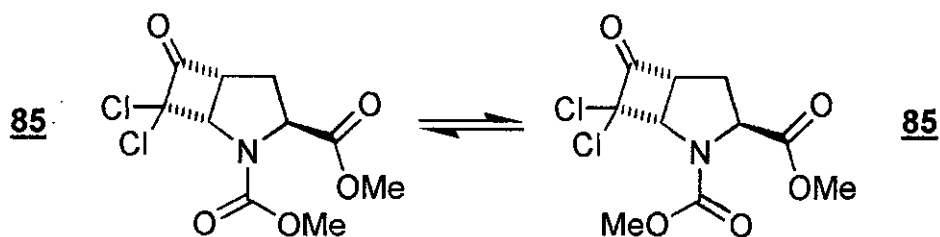


Observado irradiado	H^{II}	$H^{III A}$	$H^{III B}$	H^{IV}	H^V	OCH_3
H^{II}	-	5,9	0	0	0	0
$H^{III A}$	7,8	-	15,2	0	0	0
$H^{III B}$	0	16,9	-	1,2	0	0
H^{IV}	0	0,3	6,0	-	10,6	0
H^V	0	0	0	11,2	-	2,7

Efeitos Overhauser nuclear observados (em %).

Tabela 2: Resumo dos valores das diferenças de nOe em **85**.

A presença de rotâmeros, já mencionada anteriormente, complica um pouco a análise dos espectros. No esquema 38 podemos observar o equilíbrio conformacional para o composto **85**.



Esquema 38: Equilíbrio entre os confôrmeros de carbamatos.

Observamos rotâmeros não apenas na diclorociclobutanona **85**, mas em todos os compostos da família. Geralmente, os sinais mais afetados (no RMN- ^1H e ^{13}C) são os dos elementos mais próximos à ligação amídica, mas dependendo da estrutura (como veremos mais adiante) também observamos a duplicação dos sinais mais afastados. A proporção dos rotâmeros varia de composto para composto, geralmente observamos valores de 1,0:1,0 a 3,0:1,0 (o caso da diclorociclobutanona **85**) determinados por RMN- ^1H . A figura 8 mostra os espectros de RMN- ^1H do composto **85** a 25 °C e a 50 °C em clorofórmio deuterado.

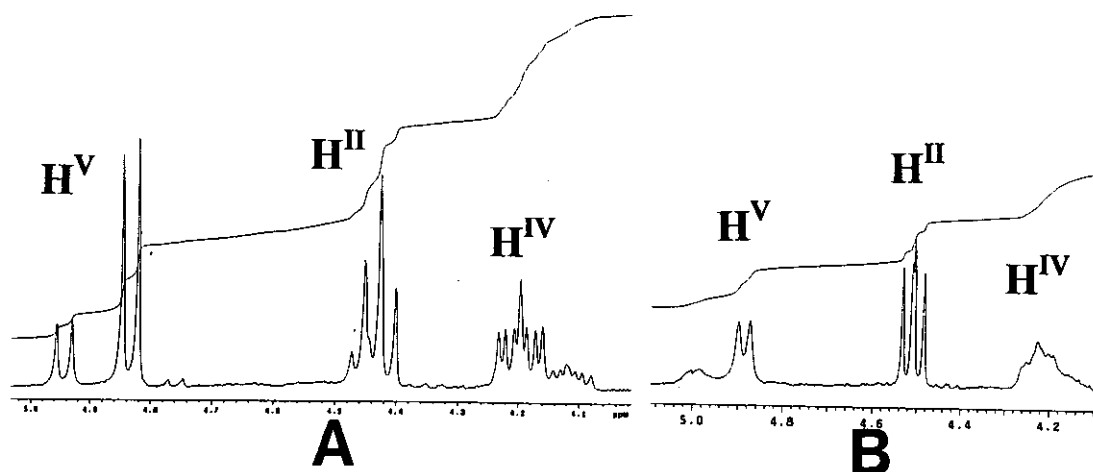


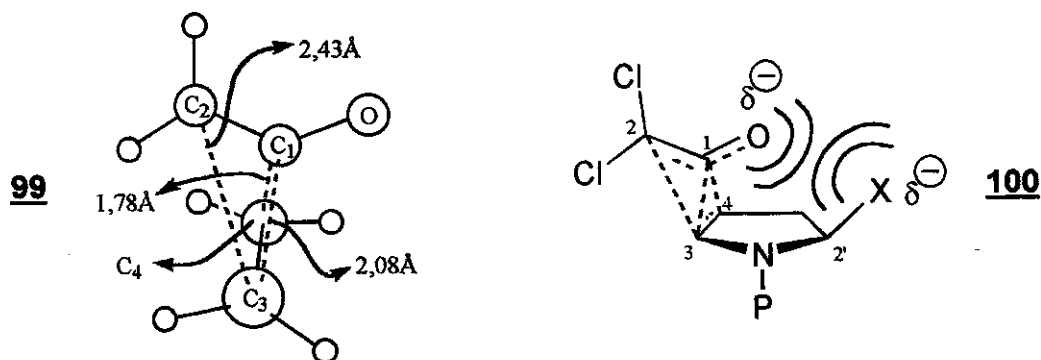
Figura 8: Espectros de RMN- ^1H da diclorociclobutanona **85** em CDCl_3 :

- A) Seção do espectro, obtido a 25 °C, que mostra os hidrogênios H^{II} , H^{IV} e H^{V} .
- B) A mesma janela espectral em um outro experimento realizado a 50 °C.

Apesar de não termos atingido a temperatura de coalescência, começamos a notar algumas mudanças significativas nos sinais. O sinal do hidrogênio H^{II} que se apresentava como dois tripletos (na proporção de 3,0:1,0) passou a se apresentar como um duplo dubleto. Os sinais respectivos aos hidrogênios H^{IV} e H^{V} estão apenas parcialmente coalescidos.

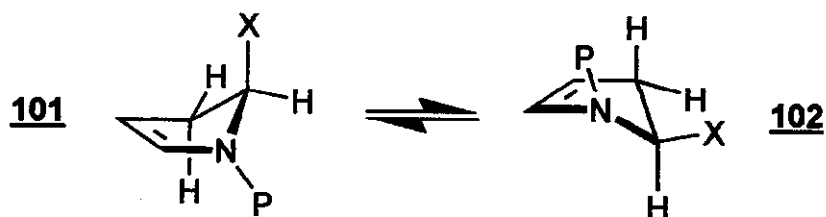
A boa diastereosseletividade facial encontrada para esta reação pode ser compreendida analisando-se o estado de transição (ET) para esta cicloadição. Separadamente, Houk^[10b], Moyano^[10a] e Bachrach^[6], mostraram que no ET a formação

das ligações é assíncrona e com grande separação de cargas (esquema 39, 99). O átomo de carbono sp do ceteno (C_1) está a 1,78 Å do carbono olefínico C_4 , aquele com o qual formará a ligação, e a 2,08 Å do átomo C_3 . O carbono sp^2 do ceteno (C_2), por sua vez, encontra-se a 2,43 Å de C_3 , aquele com quem deverá ligar-se. Observamos, assim, que no ET o átomo de carbono C_3 situa-se mais próximo do átomo de carbono C_1 do que de C_2 . Extrapolamos estes dados para o nosso caso. Assim, no caso de uma cicloadição *syn*, este arranjo rígido colocaria a carbonila do ceteno muito próxima a do substituinte na posição 2' do anel da pirrolidina (esquema 39, 100), desfavorecendo, seja por questões estéricas, seja por questões eletrônicas, este ET.



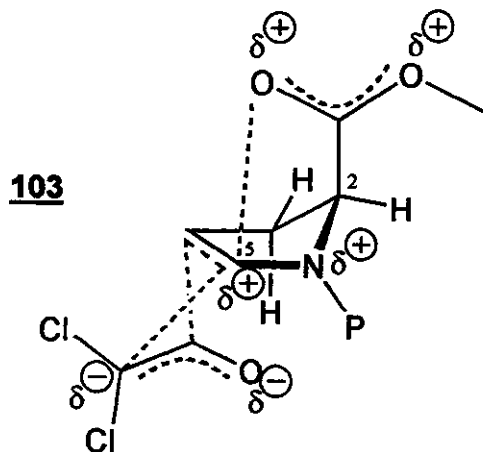
Esquema 39: Estado de transição para a cicloadição [2+2].

Segundo Meyers^[73], o grau de estereoindução é tanto maior quanto maior for a fixação de uma das conformações do anel de 5 membros. No esquema 40, podemos observar o equilíbrio entre duas das conformações do anel do enecarbamato. Este é um anel bem mais flexível que o de seis membros^[74,75]. Imaginamos que a fixação de uma das conformações, 101 e 102, seria proporcional ao volume do substituinte. Mas, talvez neste caso, o volume do substituinte não seja o único responsável pela diastereosseletividade apresentada pela reação. Também acreditamos que interações dipolo-dipolo, como a apresentada no ET 100 do esquema 39, ajudem na discriminação observada.



Esquema 40: Equilíbrio dinâmico entre conformêros de um enecarbamato endocíclico.

Uma outra possibilidade seria a participação do substituinte da posição 2 (o grupo metoxycarbonil) do enecarbamato na dissipação da carga gerada no ET desta reação (ajuda anquimérica). Como foi citado anteriormente, Houk^[10b], Moyano^[10a] e Bachrach^[6], mostraram que no ET de uma cicloadição do etileno com o ceteno a formação das ligações é assíncrona e existe separação de cargas (esquema 39). No nosso caso temos uma olefina mais rica em elétrons (o enecarbamato) e um ceteno mais eletrofilico (o dicloroceteno). Assim, acreditamos que há uma separação de cargas ainda maior no ET desta reação. No esquema 41 sugerimos como poderia ser o ET (**103**) da cicloadição com a participação do metoxycarbonil na dissipação da carga positiva que começaria a acumular na posição 5 do anel do enecarbamato.



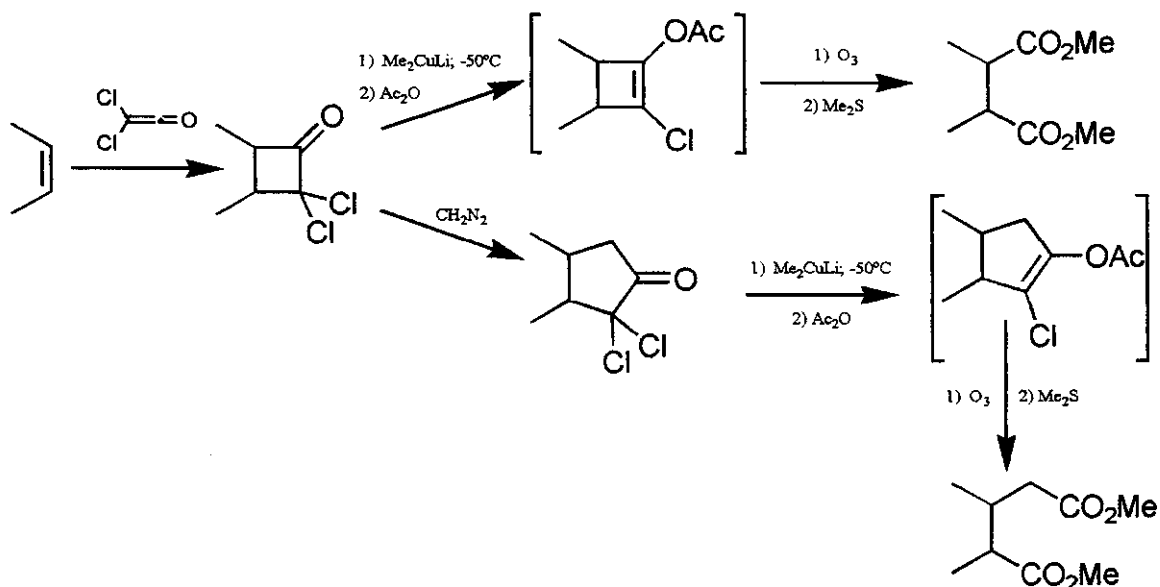
Esquema 41: Estado de transição com a participação do substituinte metoxycarbonil

A participação do grupo metoxycarbonil do enecarbamato na dissipação da carga não seria possível no caso do estado de transição da cicloadição *syn*.

Dada a boa diastereosseletividade facial apresentada na cicloadição do enecarbamato **34** com o dicloroceteno, não envolvemos mais esforços na síntese de outros enecarbamatos com a quiralidade residente no anel (como por exemplo o enecarbamato **92**).

2.1.3- Síntese dos análogos conformacionalmente restritos dos aminoácidos aspártico e glutâmico.

Greene e colaboradores desenvolveram uma metodologia de clivagem oxidativa de diclorociclobutanonas para a síntese de análogos dos ácidos glutâmico^[76] e aspártico^[77] a partir de olefinas. Esta metodologia pode ser observada no esquema 42. A síntese dos ácidos aspárticos está baseada na redução das diclorociclobutanonas por dimetilcuprato de lítio seguida pela captura do enolato intermediário por anidrido acético fornecendo um acetato de vinila. A clivagem oxidativa da ligação dupla C=C do acetato de vinila por ozônio fornece o material desejado.

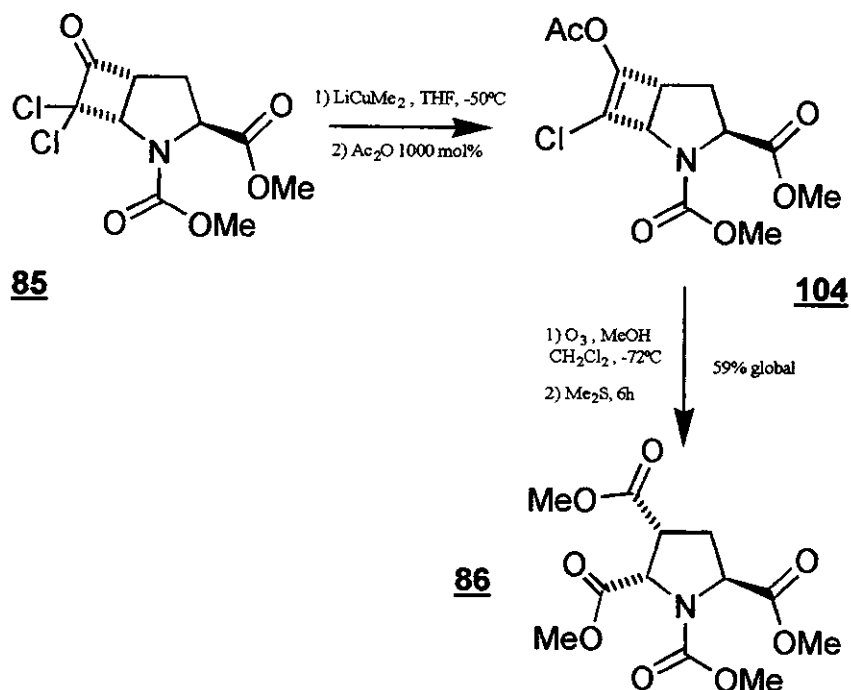


Esquema 42: Síntese de ácidos aspárticos e glutâmicos segundo Greene^[76,77].

Já a síntese dos ácidos glutâmicos também parte das diclorociclobutanonas, mas realiza-se antes uma homologação de Arndt-Eistert^[78] fornecendo uma diclorociclopentanona. Esta também é reduzida por dimetilcuprato de lítio e, em seguida, seu enolato intermediário é capturado por anidrido acético fornecendo um acetato de vinila (desta vez em um anel de cinco membros). A clivagem oxidativa da ligação dupla C=C do acetato de vinila por ozônio fornece o análogo do ácido glutâmico.

Não realizamos modificações no protocolo sugerido por Greene para nenhum dos dois casos. A sequência sintética para o análogo do ácido aspártico **86** (o

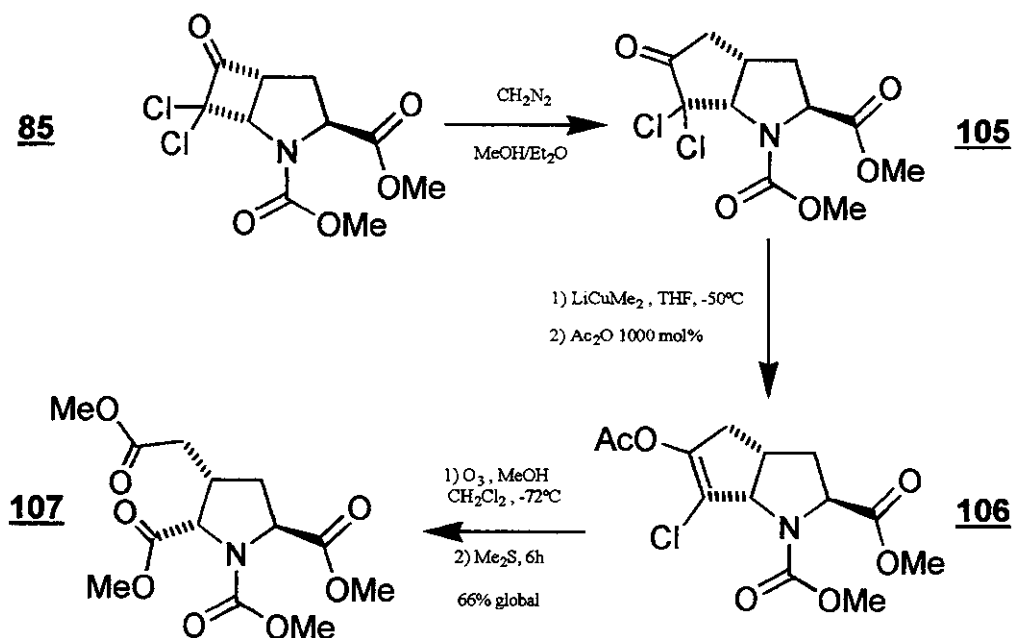
(2*S*,3*R*,5*S*)-1,2,3,5-pirrolidinotetracarboxilato de tetrametila) pode ser observada no esquema 43.



Esquema 43: Síntese de **86** a partir da diclorociclobutanona **85**.

Reduzimos a diclorociclobutanona **85** com o dimetilcuprato de lítio a -50°C em THF anidro. A extensão da remoção do cloro pôde ser observada pela mudança da coloração do meio reacional. Na formação do dimetilcuprato de lítio, a coloração vai mudando com o volume do organolítio adicionado, de amarelo (primeiras gotas), passando por laranja ($\pm 50\%$), amarelo e, finalmente, amarelo-pálido (100%). Uma mudança de cor no sentido inverso é observada quando se adiciona a diclorociclobutanona no meio para a remoção do cloro. Na ozonólise, utilizamos o acetato de vinila **104**, preparado pela captura do enolato pelo anidrido acético, sem purificação. Após o tratamento “reduativo” da reação de ozonólise pelo dimetilsulfeto, adicionamos diazometano para garantir que todo material isolado estaria na forma de éster. Assim obtivemos o aminoácido tricarboxílico protegido **86** com 59% de rendimento para estas três etapas. Terminamos a síntese do análogo conformacionalmente restrito do ácido aspártico **86** com um rendimento global de 9,1% a partir da prolina^[79]. A cromatografia gasosa (e o CG/EM) mostrou a presença de um único diastereômero.

A sequência sintética para o análogo conformacionalmente restrito do ácido glutâmico **107** ((2*S*,3*S*,5*S*)-3-metoxycarbonilmetil-1,2,5-pirrolidinotricarboxilato de trimetila) pode ser observada no esquema 44.



Esquema 44: Síntese de **107** a partir da diclorociclobutanona **85**.

De um modo geral o protocolo experimental foi idêntico ao anterior, com exceção da cicloexpansão feita com o diazometano. Realizamos a homologação de Arndt-Eistert da diclorociclobutanona **85** com uma solução etérea de diazometano recentemente preparada e contratitulada por ácido benzóico/hidróxido de sódio. O controle do número de equivalentes do diazometano adicionado tornou-se importante para se evitar reações colaterais, tais como uma nova homologação para uma diclorocicloexanona ou a produção de um espiro-epóxido (um 4,4-dicloro-2-oxaespíro[2.4]eptano)^[60]. Reduzimos a diclorociclopentanona obtida **105** com o dimetilcuprato de lítio e, em seguida, capturamos seu enolato intermediário com anidrido acético, obtendo o acetato de vinila **106**. A clivagem oxidativa da ligação dupla C=C do acetato de vinila por ozônio forneceu o análogo conformacionalmente restrito do ácido glutâmico **107**. Obtivemos **107** com um rendimento global de 10% a partir da prolina. Novamente a cromatografia gasosa (e o CG/EM) mostrou a presença de um único diastereômero.

Nestes compostos também notamos a duplicação de vários sinais do anel devido à presença de rotâmeros. Neste caso a separação entre sinais atinge até $\Delta\delta$ 0,13 no espectro de RMN ^1H e $\Delta\delta$ 2,0 no de RMN ^{13}C . Na tabela 3 comparamos as proporções dos rotâmeros dos compostos **84**, **85**, **86**, **89** e **107** obtidas experimentalmente por RMN- ^1H em CDCl_3 e por cálculo teórico semiempírico com os hamiltonianos AM1 e PM3^[80]. Observa-se que a proporção dos rotâmeros obtidas por cálculos semiempíricos com o hamiltoniano AM1 possui alguma concordância com os valores observados experimentalmente.

Composto Método	84	85	86	89 ^[81]	107
Experimental	1,0:1,5	1,0:3,0	1,0:1,0	1,0:1,1	1,0:1,0
Teórico:					
AM1→	1,0:1,3	1,0:1,6	1,0:1,0	1,0:1,2	1,0:1,0
PM3→	1,0:1,5	1,0:4,0	1,0:1,0	1,0:1,6	1,0:1,0

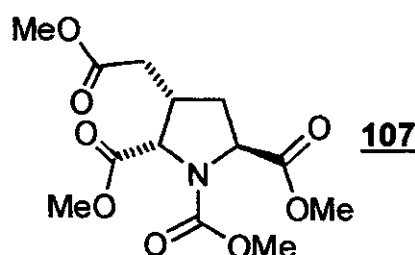
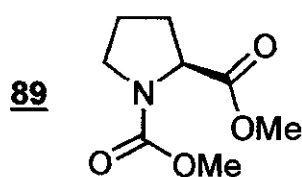
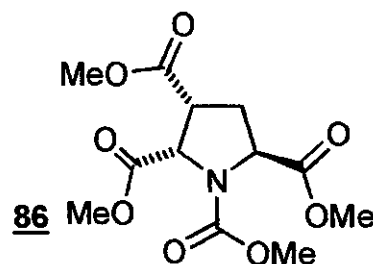
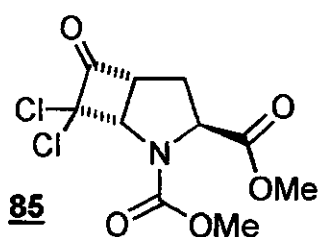
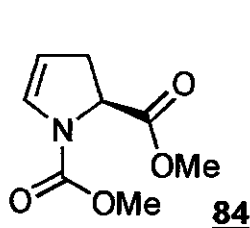


Tabela 3: Comparação da proporção de rotâmeros dos compostos **84**, **85**, **86**, **89** e **107**.

Os valores obtidos pelo hamiltoniano PM3 sugerem, ao contrário do observado experimentalmente, que a diferença de energia dos dois rotâmeros da prolina protegida **89** seria maior do que a diferença de energia dos dois rotâmeros do enecarbamato **84** (tabela 3). Já os valores absolutos obtidos pelo hamiltoniano PM3 para os rotâmeros dos compostos **84**

e **85** estão mais próximos do observado experimentalmente do que os obtidos pelo hamiltoniano AM1.

Na tabela 4 fizemos uma correlação dos sinais nos espectros de RMN dos hidrogênios e carbonos do anel pirrolidínico do mesmo grupo de substâncias: dois análogos conformacionalmente restritos (**86** e **107**) e alguns intermediários sintéticos chaves como o enecarbamato **84**, a prolina protegida **89** e a diclorociclobutanona **85**. A numeração empregada aqui para os compostos **86**, **85** e **107** está, por questão ilustrativa, diferente do usado normalmente.

Os espectros de RMN desses compostos podem ser vistos nas seguintes páginas: **84** (páginas 133 e 134), **86** (páginas 154 a 156), **89** (páginas 96 a 97), **85** (páginas 141 a 149) e **107** (páginas 163 a 166).

Como seria esperado, observamos que há pouca mudança entre os sinais de ^1H e ^{13}C das posições 2 e 3 na família. A atribuição inequívoca dos hidrogênios diastereotópicos da posição 3 somente foi feita para a diclorociclobutanona **85**. Nos outros casos essa atribuição não foi feita, mas observamos $\Delta\delta$ na mesma ordem de grandeza (entre 0,36 e 0,70).

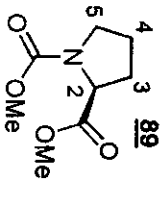
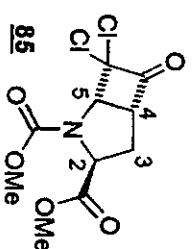
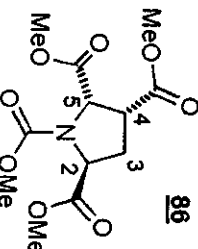
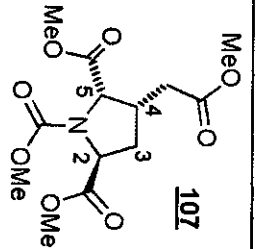
Composto		R = H / metilado / Me			
		2	3	4	5
 89	H	4,31 (dd; $J=3,3$ e 8,6 Hz) + 4,25 (dd; $J=3,5$ e 8,6 Hz)=1H	2,25-2,08 (m; 1H) e 2,02-1,80 (m; 3H)		3,58-3,46 (m; 1H) e 3,44-3,33 (m; 1H)
	C	59,0 + 58,8	30,8 + 29,8 e 24,2 + 23,3		46,7 + 46,2
 84	H	4,70 (t; $J=12,5$ Hz) + 4,69 (t; $J=12,5$ Hz)=1H	3,20-3,02 (m; 1H) e 2,69 (t; $J=12,5$ Hz; 1H)	5,02 (sl) + 4,99 (sl)=1H	6,69 (sl) + 6,56 (sl)=1H 130,2 + 129,4
	C	57,9 + 57,8	35,4 + 34,0	106,3 + 106,0	
 85	H	4,51 (t; $J=7,7$ Hz) + 4,50 (t; $J=7,7$ Hz)=1H	3 α ->2,76-2,60 (m; 1H) e 3 β ->2,42-2,22 (m; 1H)	4,31-4,23 (m) + 4,22-4,15 (m)=1H	5,02 (d; $J=8,0$ Hz) + 4,90 (d; $J=8,0$ Hz)=1H
	C	61,5 + 61,3	31,7 + 30,7 + 29,7	59,0 + 57,4	66,8 + 65,9
 86	H	4,55 (d; $J=8,8$ Hz) + 4,51 (d; $J=9,5$ Hz)=1H	2,71 (dd; $J=9,5$ e 19,4 Hz) + 2,67 (dd; $J=9,7$ e 19,6 Hz) + 2,63 (dd; $J=9,5$ e 19,8 Hz)=1H e 2,24-2,04 (m; 1H)	3,53-3,37 (m; 1H)	4,70 (d; $J=8,4$ Hz) + 4,64 (d; $J=8,4$ Hz)=1H
	C	61,0 + 60,6	31,6 + 30,5	45,4 + 44,3	58,6 + 58,2
 107	H	4,58 (dd; $J=1,5$ e 8,0 Hz) + 4,54 (dd; $J=2,0$ e 8,6 Hz)=1H	3,12-3,01 (m; 1H) e 2,42-2,23 (m; 1H)	2,42-2,23 (m; 1H)	4,62 (d; $J=8,5$ Hz) + 4,60 (d; $J=8,5$ Hz)=1H
	C	62,1 + 61,7	31,7 + 30,7 + 29,7	36,7 + 35,6	58,9 + 58,6

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **84**, **85**, **86**, **89** e **107**.

Na tabela 5 correlacionamos o mesmo grupo de substâncias com suas fragmentações características no espectro de massas. Dentro da família observamos que todos os compostos apresentam o íon molecular, o íon M-59 (correspondente a perda do radical CO₂Me) e o íon m/z 59 [CO₂Me]⁺.

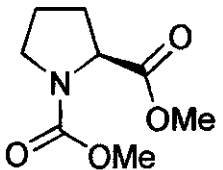
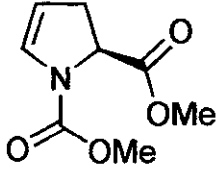
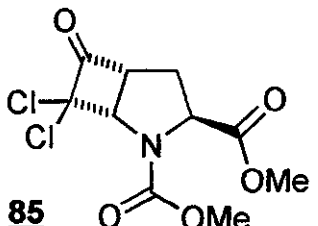
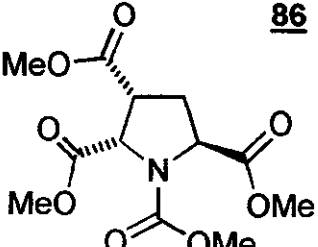
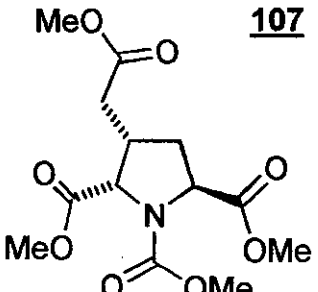
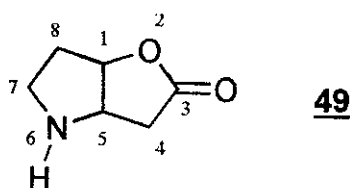
Composto / ion m/z (%)	[M] ⁺	[M - CO ₂ Me] ⁺	[CO ₂ Me] ⁺	Perdas específicas
 89	187(5%)	128(100%)	(8%)	-
 84	185(18%)	126(100%)	(37%)	[M-15] ⁺ 160(18%)
 85	295(14%)	236(19%)	(18%)	retro [2+2] 185(25%)
 86	303(2%)	244(38%)	(100%)	[244 - HCO ₂ Me] ⁺ 184(98%)
 107	317(40%)	258(100%)	(19%)	[258 - HCO ₂ Me] ⁺ 198(55%)

Tabela 5: Comparação entre as principais fragmentações da família dos aminoácidos tricarbóxicos.

O íon M-59 é o mais intenso no espectro de massa de três dos cinco compostos (**84**, **89** e **107**), já para o composto **86** o íon m/z 59 é o mais intenso. Para a diclorociclobutanona **85** o íon mais intenso é formado a partir da retro [2+2] retornando ao enecarbamato, que por sua vez perde um fragmento de 59 u.m.a. (CO₂Me) fornecendo o íon m/z 126 com abundância relativa de 100%.

2.2 - Síntese enantiosseletiva da lactona de Geissman-Waiss.

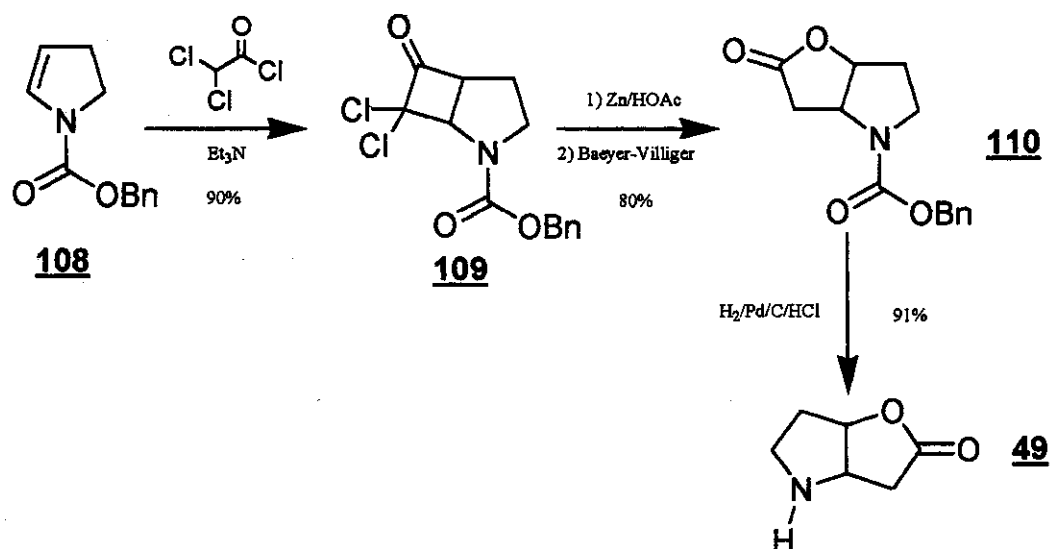
Para o estudo da diastereosseletividade facial na cicloadição [2+2] envolvendo o dicloroceteno e os enecarbamatos com a sua quiralidade residente fora do anel, optamos por direcionar nosso trabalho para a síntese da lactona de Geissman-Waiss (a 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona, **49**, no esquema 45). Os motivos que nos levaram a tal escolha foram a relevância de **49** como intermediário sintético na preparação de alcalóides, o domínio prévio da metodologia sintética pelo nosso grupo^[14] e o fato dos dois enantiômeros serem descritos na literatura por vários autores^[45-56]. Esta última razão é de importância fundamental pois, na ausência destes dados, a determinação da estereoquímica absoluta do produto da cicloadição por métodos espectroscópicos seria muito difícil. A síntese de um composto, anteriormente descrito na literatura em ambos os enantiômeros, resolveria este problema.



Esquema 45: A lactona de Geissman-Waiss (**49**).

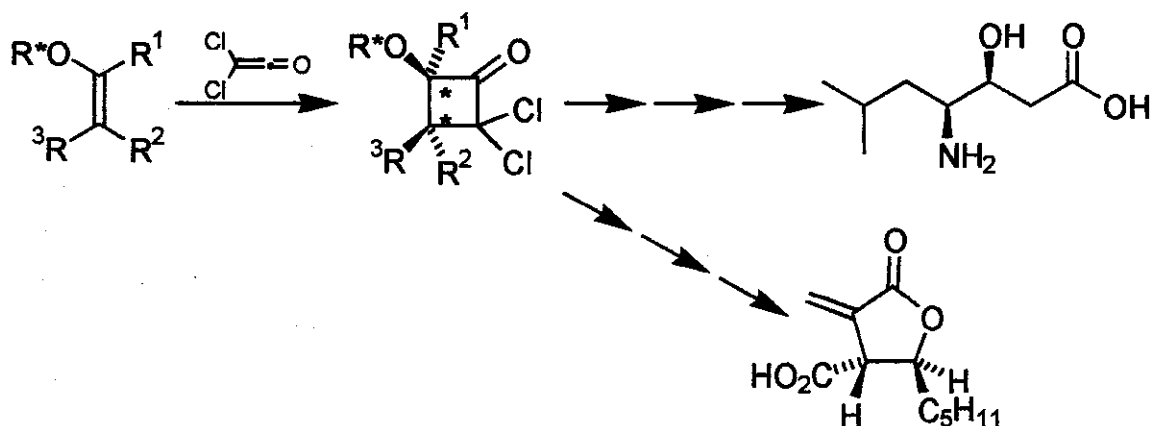
A abordagem sintética simétrica para **49** já fora anteriormente descrita por nosso grupo (esquema 46)^[14]. Ela envolveu a cicloadição [2+2] de um enecarbamato endocíclico (**108**) com o dicloroceteno gerado *in situ*. A redução da diclorociclobutanona formada **109** por Zn/HOAc e oxidação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona obtida forneceu a

lactona de Geissman-Waiss protegida **110**. Esta foi desprotegida por uma hidrogenólise em meio ácido para fornecer o produto desejado **49**. O rendimento global a partir do enecarbamato foi de 65%.



Esquema 46: Síntese da lactona de Geissman-Waiss (**49**)^[14].

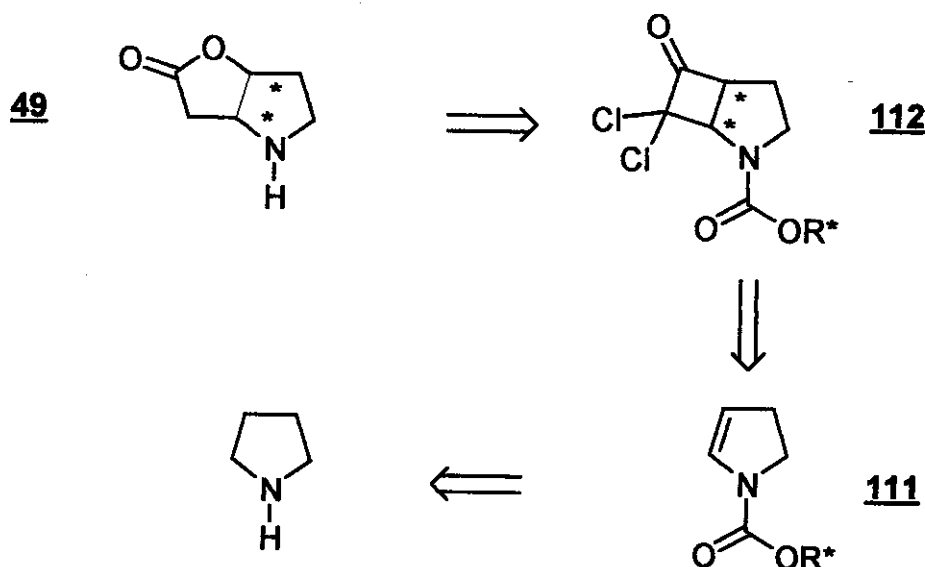
Não há precedentes na literatura para a indução assimétrica na cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e enecarbamatos. Porém, encontramos trabalhos de Greene e colaboradores sobre a cicloadição com enoléteres quirais^[22-23,82-85], no qual se observam taxas de diastereosseletividade de até 95:5 (esquema 47).



Esquema 47: A abordagem assimétrica de Greene para a cicloadição [2+2] térmica.

Os indutores quirais utilizados por Greene foram o *trans*-2-fenilcicloexanol e o 1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanol^º, sendo que as taxas de esteroindução são um pouco maiores para este segundo indutor ($\geq 95:5$). A maior diferença entre os nossos cetenófilos e os que Greene utilizou é a maior distância entre o indutor quiral e os centros onde se formam as ligações. A maior densidade eletrônica do cetenófilo e a disposição endocíclica da ligação dupla, no nosso caso, também são duas diferenças relevantes.

O planejamento retrosintético que fizemos para esta parte do projeto pode ser observada no esquema 48. Ele tinha como sua etapa chave a cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e um enecarbamato quiral (**111**). Este enecarbamato poderia ser obtido por várias rotas, entre elas, o método de Kraus^[86] (que veremos logo a seguir, no esquema 49) e o método desenvolvido pelo nosso grupo (que foi mostrado nas seções anteriores). A partir da diclorociclobutanona **112** usáramos a metodologia sintética já realizada no nosso grupo para a síntese da lactona de Geissman-Waiss^[14].



Esquema 48: Análise retrosintética para a lactona de Geissman-Waiss.

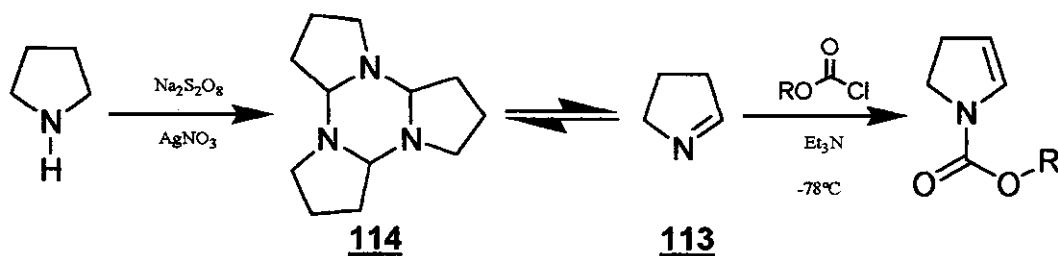
Um de nossos maiores desejos ao começar esta abordagem não era, apenas, obter uma boa discriminação facial na cicloadição, mas ter a possibilidade de se obter os dois enantiômeros da lactona de Geissman. Dada à grande dificuldade que, às vezes, tem-se em

^º O 1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanol, neste trabalho, também será chamado de "indutor de Greene".

obter os dois enantiômeros dos auxiliares quirais, tentariamos também uma abordagem enantiodivergente. Para tal, seria necessário o uso de um grupo indutor no carbamato que, mesmo que não gerando boa estereoindução, permitisse-nos a separação de cada um dos diastereômeros formados. Assim, teríamos as duas lactonas de Geissman-Waiss geradas a partir de um único enecarbamato quiral.

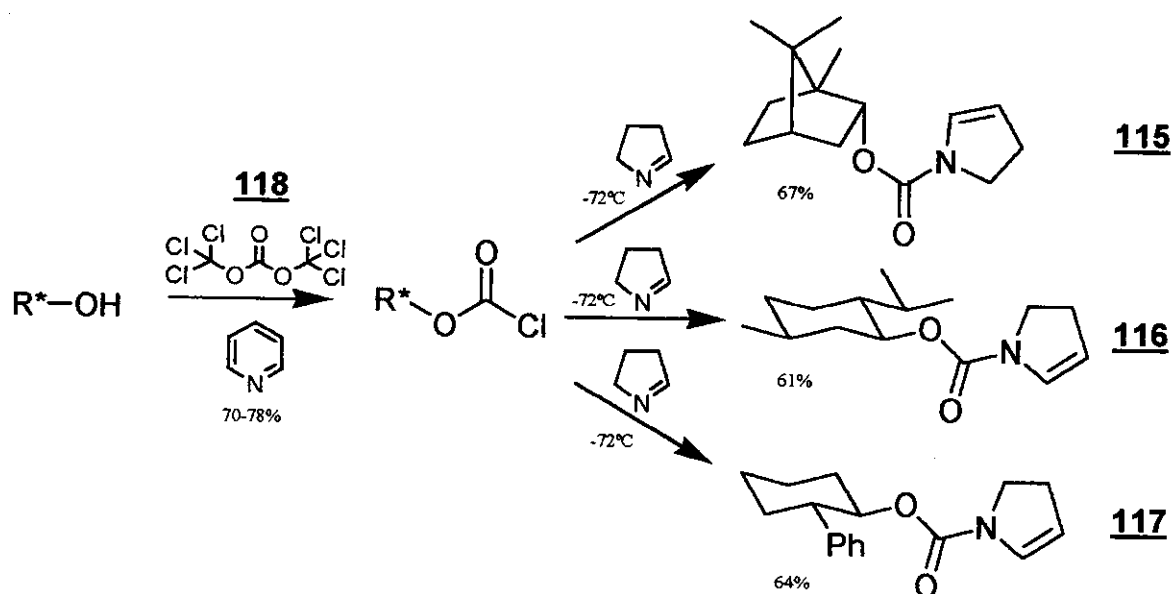
2.2.1- Síntese dos enecarbamatos quirais.

Nossa primeira abordagem para a síntese dos enecarbamatos quirais envolveu o protocolo de Kraus^[86] (esquema 49). Este consiste na acilação da 1-pirrolina por cloroformiatos seguida pela desprotonação na posição β do acilimônio para gerar o enecarbamato. A 1-pirrolina (**113**) foi gerada pela oxidação da pirrolidina por persulfato de sódio catalisada por nitrato de prata em meio básico. Obtivemos a 1-pirrolina na forma de seu trímero (**114**) que, quando destilado e recolhido à baixa temperatura, permaneceu na forma monomérica. Nesta forma, a 1-pirrolina foi submetida à acilação.



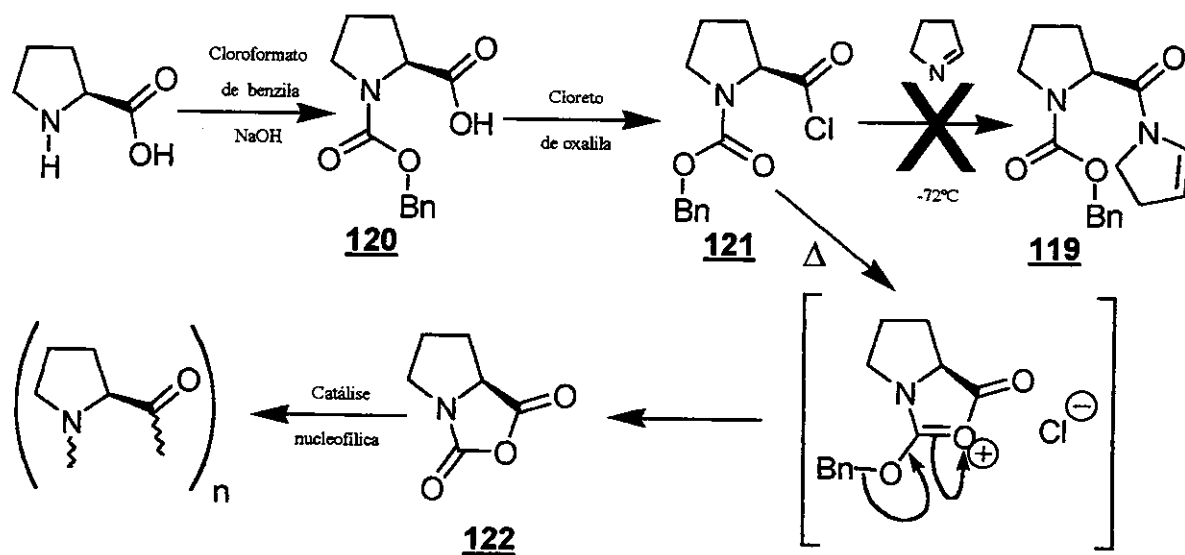
Esquema 49: Protocolo de Kraus para a síntese de enecarbamatos^[86].

Por esta metodologia, sintetizamos os enecarbamatos do *endo*-borneol (**115**), do mentol (**116**) e do *trans*-2-fenilcicloexanol (**117**), como podemos observar no esquema 50. Os respectivos cloroformiatos, necessários à acilação, foram preparados através da reação dos álcoois precursores com o trifosgênio (**118**)^[87] na presença de piridina. O trifosgênio libera lentamente o fosgênio, o verdadeiro agente de cloroformilação, na presença de catálise nucleofílica. Os rendimentos da preparação dos enecarbamatos a partir dos respectivos álcoois ficaram em 48% para os enecarbamatos de *endo*-borneila (**115**) e de mentila (**116**), e em 47% para o enecarbamato de *trans*-2-fenilcicloexila (**117**).



Esquema 50: Síntese dos enecarbamatos **115**, **116** e **117**.

Além destes auxiliares quirais, tentamos sintetizar um outro baseado em uma prolina protegida. Neste caso, o produto seria uma enamida e não um enecarbamato (esquema 51). Infelizmente, obtivemos misturas complexas na tentativa da preparação desta enamida.

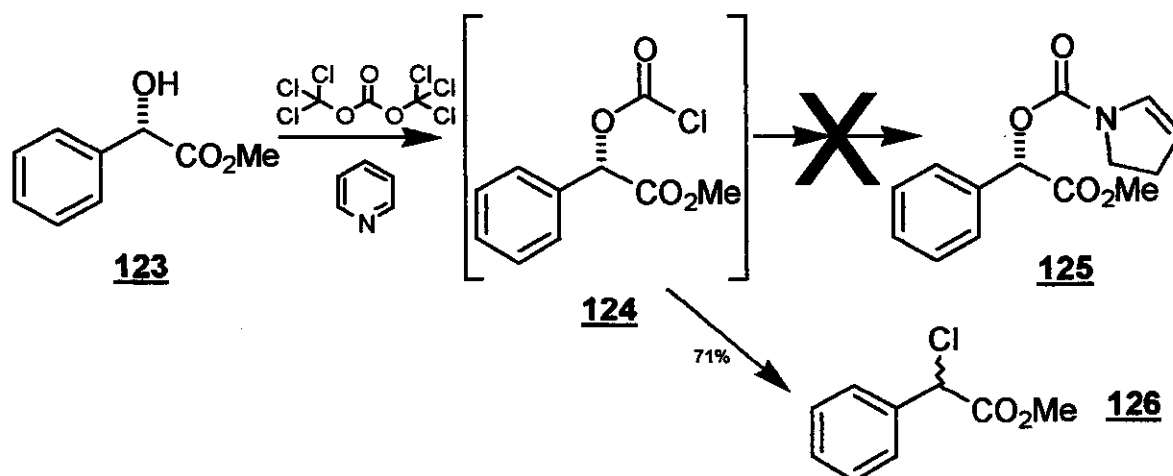


Esquema 51: Tentativa de síntese da enamida derivada da prolina.

Esta parte do estudo acabou sendo abandonada pois encontramos várias dificuldades experimentais. Além da dificuldade em se isolar a enamida em questão,

existia a possibilidade de racemização do centro assimétrico do auxiliar quiral, que é α -carbonílico. Também é conhecido que a reação de cicloadição entre cetenos e enamidas que possuam um próton α -carbonílico invariavelmente leva a produtos de decomposição ou a rendimentos reduzidos^[14]. Uma última dificuldade foi que, com o manuseio do cloreto de acila **121** derivado da prolina, houve a formação do anidrido de Leuch **122**^[88], que por catálise nucleofílica gera a poliprolina⁹.

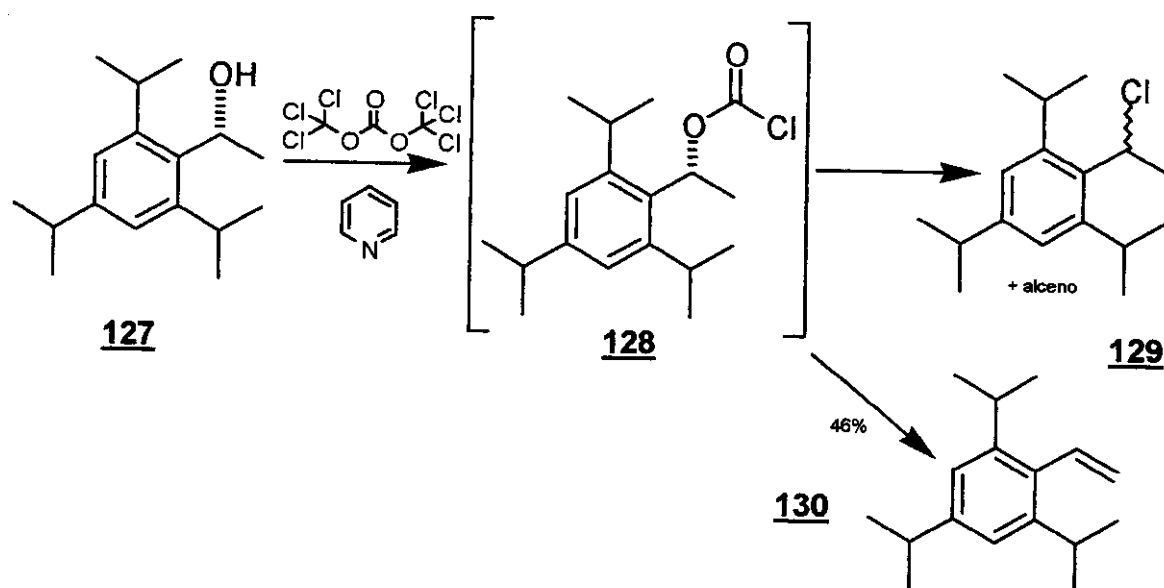
Como podemos observar no esquema 52, tentamos gerar ainda o enecarbamato **125** derivado do éster metílico do ácido mandélico (**123**). O procedimento usado, tal como com os álcoois anteriores, foi a cloroformilação com o trifosgênio. Neste caso não obtivemos o cloroformiato **124**, ao contrário, o produto isolado em 71% de rendimento foi o de substituição (**126**). Ele é originário da decomposição do cloroformiato **124** gerado *in situ*. Não realizamos maiores investigações sobre o mecanismo desta decomposição.



Esquema 52: Tentativa de síntese do enecarbamato **125**.

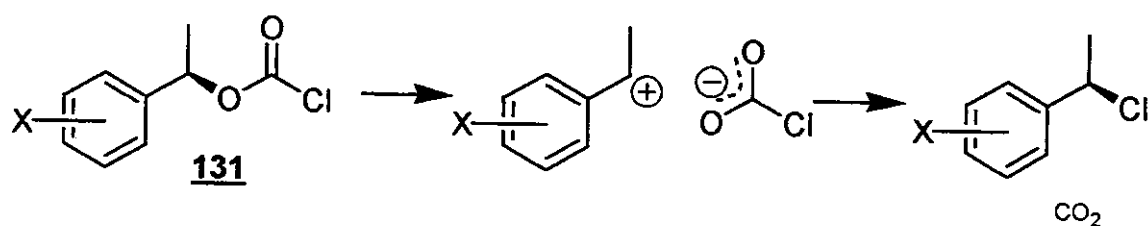
Tal qual o mandelato de metila (**123**), o cloroformiato **128**, derivado do indutor de Greene (o 1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanol, **127**) se decompôs. Mesmo realizando esta cloroformilação a temperaturas mais baixas (0 °C), os produtos isolados foram o de substituição **129** (o 1-cloro-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etano) e o de eliminação **130** (o 1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno). No esquema 53 podemos observar esta sequência de eventos.

⁹ Ver o protocolo experimental na página 108.



Esquema 53: Tentativa de síntese do cloroformiato **128**.

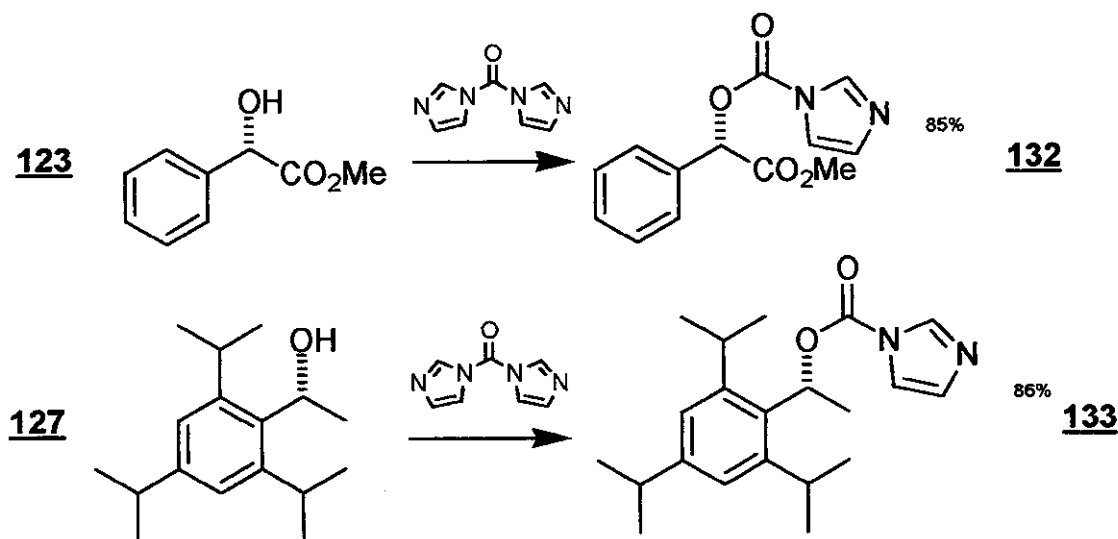
Igualmente ao exemplo anterior, não realizamos investigações sobre o mecanismo desta decomposição. Entretanto Wiberg^[89], ao estudar a cinética de decomposição de cloroformiatos de α -fenetila (**131**), definiu claramente que esta decomposição passa por um par iônico íntimo (esquema 54). Assim, nos substratos que ele estudou, notou-se que a estereoquímica era mantida, embora pudesse haver alguma inversão de configuração com a mudança de solvente. Outra conclusão foi a grande carga parcial positiva no carbono que sofre a substituição nucleofílica no ET (o valor de ρ foi de -3,86). Acreditamos que não haja uma diferença muito grande entre os mecanismos envolvidos nos nossos processos e nos estudados por Wiberg.



Esquema 54: Decomposição de cloroformiatos de α -fenetila **131**.

Conseguimos contornar o problema da decomposição com o uso do carbonildiimidazol como agente acilante^[90]. Os ésteres carbonilimidazólicos são citados na literatura como bons acilantes para compostos nitrogenados. Assim, conseguimos isolar

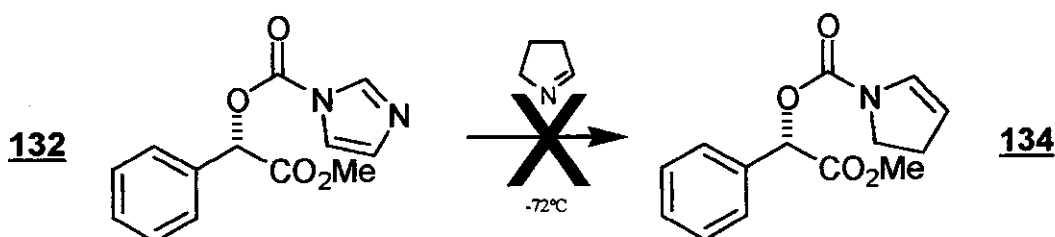
em bons rendimento ($\geq 86\%$) os ésteres carbonilimidazólicos do mandelato de metila (**132**) e do indutor do Greene (**133**) como é mostrado no esquema 55.



Esquema 55: Síntese dos ésteres carbonilimidazólicos **132** e **133**.

Tanto a execução quanto o isolamento desta reação são muito simples (ta, diclorometano e quantidade equimolecular do carbonildiimidazol), e ainda existe a vantagem da não geração de fosgênio, o que acontece com o uso do trifosgênio.

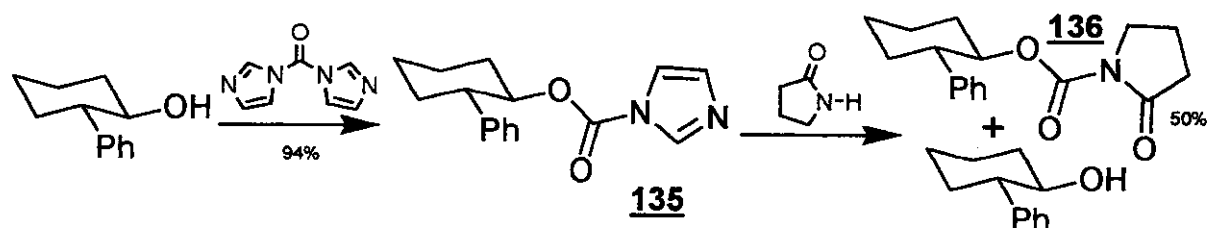
Nossa intenção era submeter os ésteres carbonilimidazólicos às condições de Kraus, mas estes compostos se mostraram inadequados a esta metodologia. Obtinhamos sempre uma mistura complexa de produtos quando destilávamos a 1-pirrolina e a reagíamos com estes acilantes, como foi observado na tentativa de síntese do enecarbamato **134** (esquema 56).



Esquema 56: Tentativa de síntese do enecarbamato **134**.

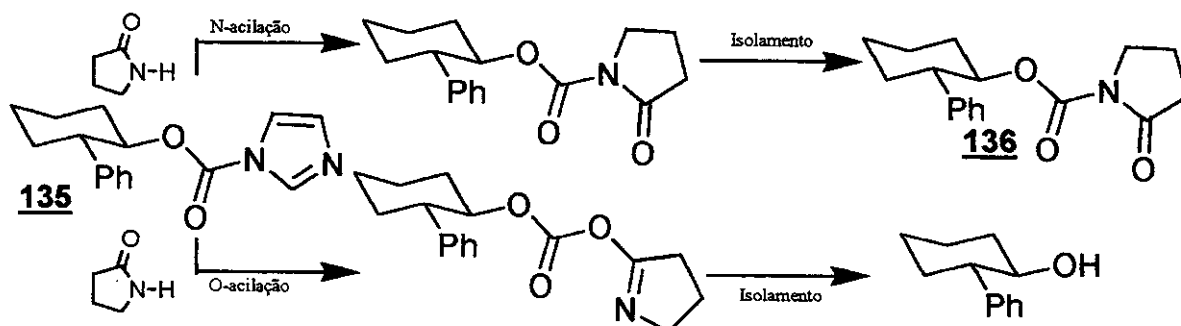
A alternativa encontrada por nós para mais este problema foi o uso da metodologia que estávamos desenvolvendo para a síntese de enecarbamatos a partir de hemiaminais^[91],

como descrevemos na seção 2.1.1. Uma vez que este método consiste na acilação de um hemiaminal pelo anidrido trifluoracético e sua eliminação por uma base impedida (como descrito anteriormente no esquema 30, página 31), tentamos repetir a estratégia aqui sintetizando as N-acilactamas precursoras dos hemiaminais pela solvólise dos ésteres carbonilimidazólicos com a 2-pirrolidinona (esquema 57). Neste ponto resolvemos seguir utilizando o *trans*-2-fenilcicloexanol por duas razões. A primeira foi utilizá-lo como composto-modelo, visto que a quantidade de que dispúnhamos do indutor do Greene era bastante reduzida. A segunda é que, como já havíamos estabelecido as condições para ele na metodologia de Kraus, poderíamos comparar ambas mais eficientemente. Infelizmente o rendimento máximo para esta solvólise ficou na faixa de 45-55% para qualquer um dos ésteres carbonilimidazólicos usados. Entretanto, o restante do auxiliar quiral era recuperado, quase na totalidade, na forma do álcool.



Esquema 57: Solvólise do éster carbonilimidazólico **135**.

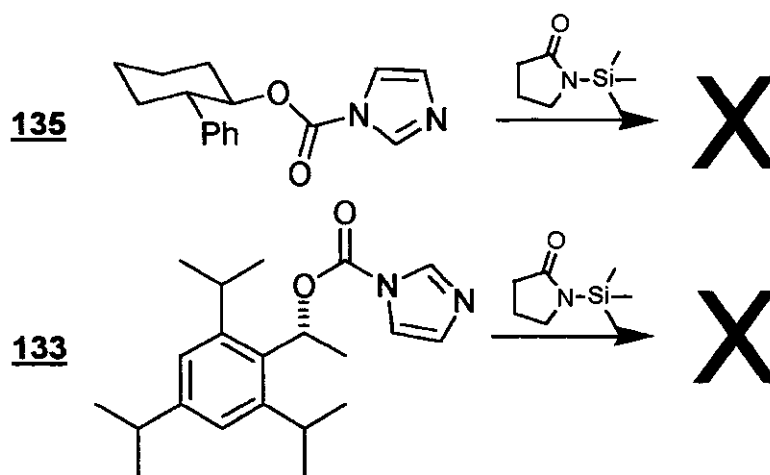
Suspeitamos que estivesse havendo uma competição entre a O-acilação e a N-acilação da 2-pirrolidinona (esquema 58). Durante o isolamento (extração com água e fracionamento por cromatografia *flash* em sílica-gel), o produto N-acilado seria estável e facilmente isolado. Já o produto O-acilado seria hidrolisado regenerando o álcool intacto.



Esquema 58: Competição entre a C-acilação e a N-acilação para o composto **135**.

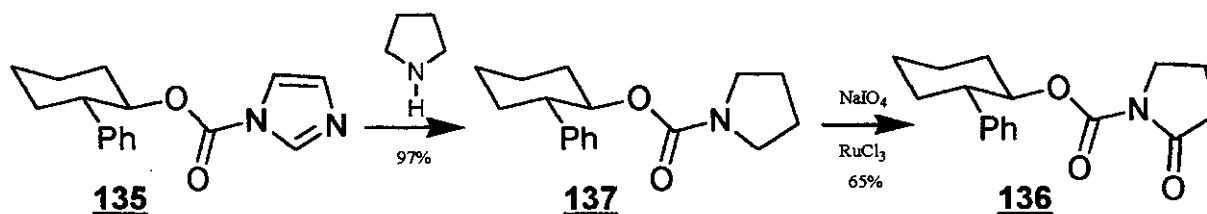
O esquema 58 mostra esta possível competição para o caso do *trans*-2-fenilcicloexanol. Também observamos resultados análogos para os outros ésteres carbonilimidazólicos utilizados. No caso do indutor de Greene, o álcool é isolado com retenção integral da sua quiralidade⁸.

Tentamos alterar a taxa de C-acilação X O-acilação com a mudança de temperatura (ta, 50, 85 e 115 °C), com o uso da lactama desprotonada por *n*-butilítio e pelo uso de N-trimetilsilil lactamas^[92]. Nenhuma destas alternativas apresentou bons resultados. No caso da N-trimetilsilil lactamas, conseguimos apenas recuperar o material de partida nas várias tentativas que realizamos (esquema 59).



Esquema 59: O uso de N-trimetilsilil lactamas como nucleófilos.

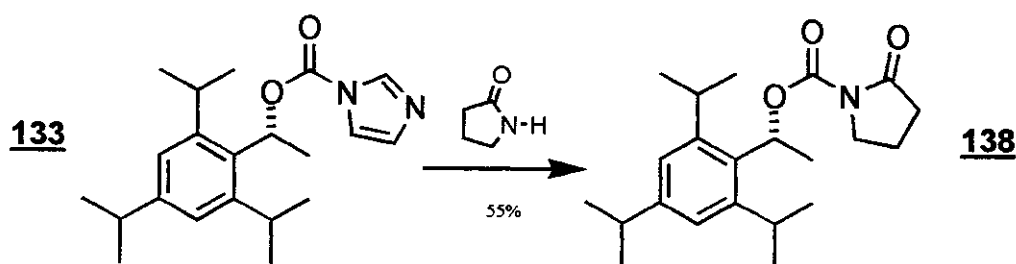
Encontramos como alternativa ao baixo rendimento na solvólise pela 2-pirrolidinona a solvólise pela pirrolidina dada a maior nucleofilicidade das amins em relação às amidas^[93]. Obtivemos os respectivos carbamatos em bons rendimentos ($\geq 90\%$). Em seguida fizemos a oxidação dos respectivos carbamatos às N-acil lactamas segundo a metodologia de Yoshifuji^[71] como pode ser observado no esquema 60.



Esquema 60: Abordagem sintética alternativa para as N-acil lactamas.

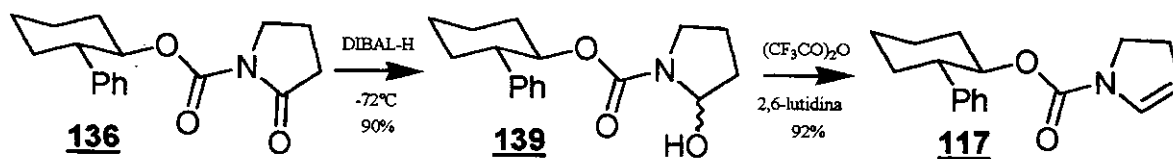
⁸ Ver o protocolo experimental na página 307, onde o indutor de Greene é isolado com 35% de rendimento.

Esta metodologia funcionou bem para quase todos os carbamatos que sintetizamos. Uma das limitações desta oxidação, segundo os próprios autores, é a presença de ligações C-H benzílicas. Estas são facilmente oxidáveis e fornecem produtos de degradação^[94]. Por este motivo não tentamos seguir por esta metodologia alternativa para a síntese da N-acil lactama do indutor de Greene (que possui quatro posições benzílicas). Neste caso optamos pela solvólise do éster carbonilimidazólico pela 2-pirrolidinona (esquema 61) e obtivemos o produto desejado **138** em 55% de rendimento otimizado. Notamos que a oxidação de **137** pelo sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$, mesmo tendo uma ligação C-H benzílica (esquema 60), forneceu o produto desejado **136**. O rendimento para esta etapa foi apenas um pouco inferior (65%) aos outros exemplos que realizamos. Acreditamos que, devido ao impedimento estérico, a ligação C-H benzílica que se rompe não tenha como ser estabilizada pela ressonância com o anel aromático, dificultando a sua decomposição.



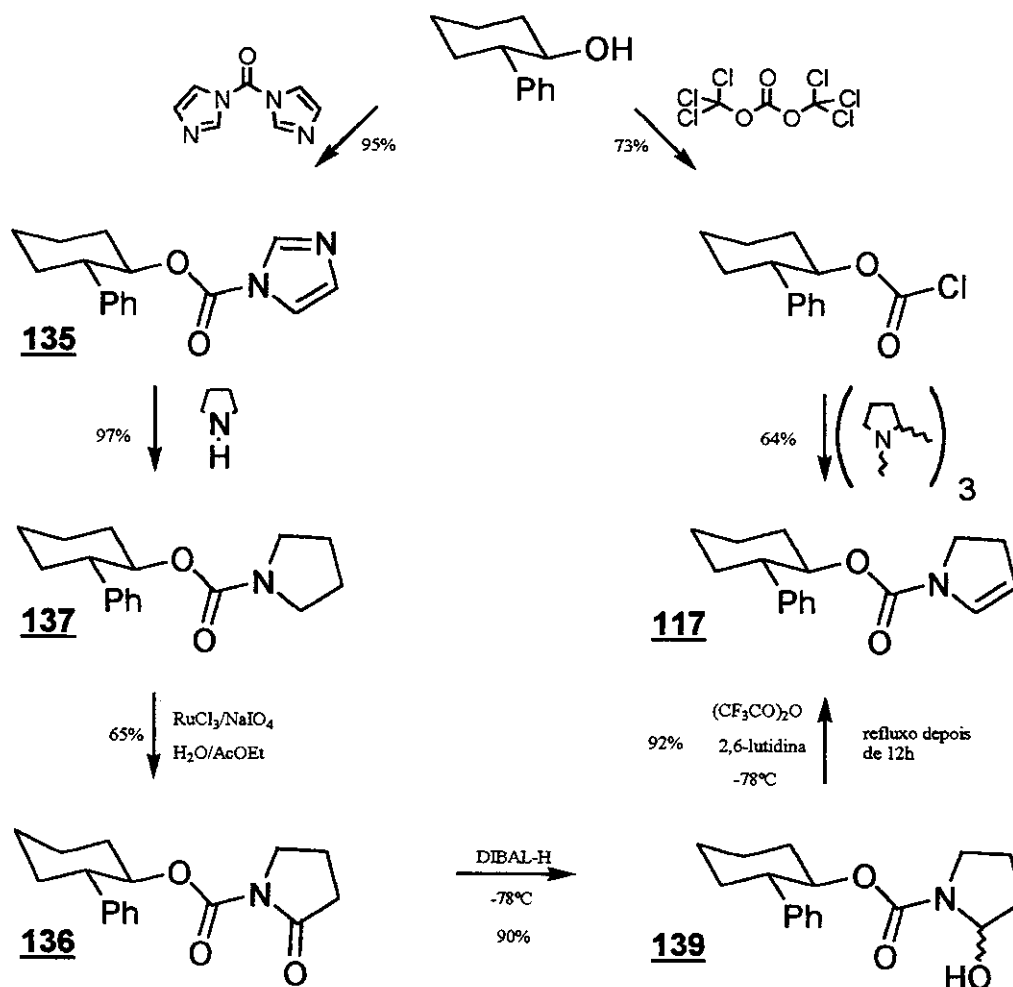
Esquema 61: Síntese de **138** pela solvólise de **133** com a 2-pirrolidinona.

Nosso próximo passo foi a redução da lactama do *trans*-2-fenilcicloexanol (**136**) ao seu respectivo lactamol (**139**), como pode visto no esquema 62. A opção para esta transformação foi o uso de DIBAL-H^[72]. Usamos de 1,1 a 1,4 equivalentes do redutor a $-72\text{ }^\circ\text{C}$, sempre com bons rendimentos ($\geq 85\%$). Com o hemiaminal **139** à disposição, seguimos para a desidratação com anidrido trifluoracético/2,6-lutidina. As condições empregadas foram idênticas às do hemiaminal da prolina descrito na seção 2.1.1 (na página 32). A eliminação também ocorreu com bons rendimentos (92%) fornecendo o enecarbamato **117**.



Esquema 62: Síntese do enecarbamato **117** a partir do hemiaminal **139**.

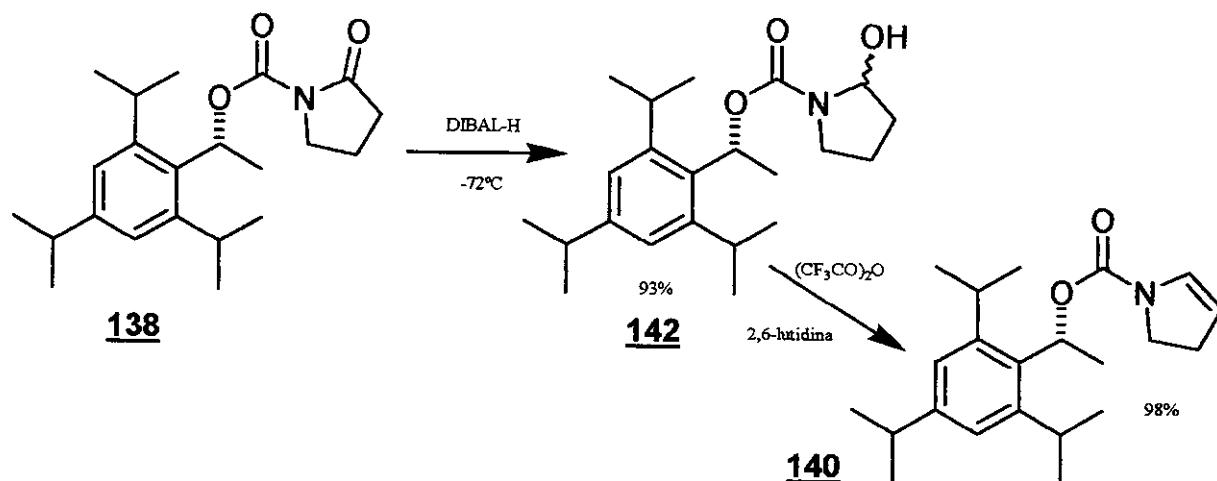
Assim concluímos o estudo da síntese do enecarbamato modelo **117** pelas duas vias, a de Kraus e a do sistema anidrido trifluoroacético/2,6-lutidina. O esquema 63 mostra as duas vias sintéticas empregadas. Notamos que o rendimento global da síntese do enecarbamato **117** a partir do álcool para as duas abordagens é muito semelhante (49% X 47%), pelo menos para o *trans*-2-fenilcicloexanol, apesar da primeira envolver cinco etapas e a segunda duas.



Esquema 63: Comparação das duas abordagens sintéticas para o enecarbamato **117**.

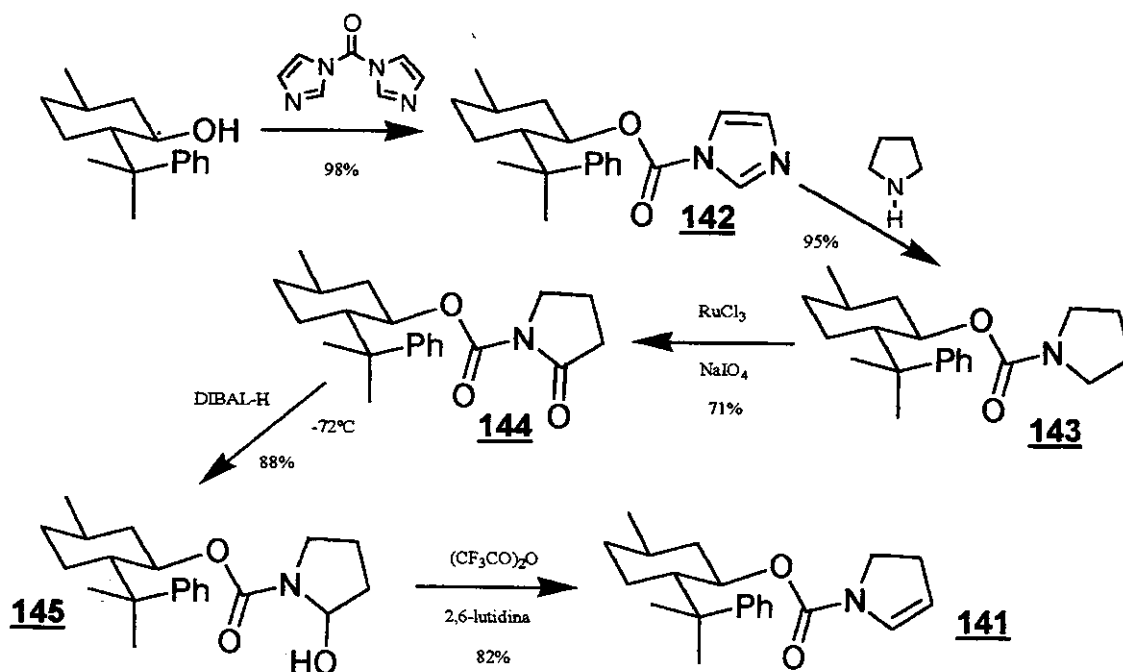
Terminado o estudo do modelo com o enecarbamato de *trans*-2-fenilcicloexila **117**, resolvemos sintetizar os enecarbamatos do indutor de Greene **140** e o do (-)-8-fenilmentol **141** por protocolos semelhantes. Tivemos apenas uma opção no caso do indutor do Greene. Seu cloroformiato não é estável nas condições de preparação empregadas, e o

anel não suportaria as condições de oxidação com o tetróxido de rutênio. Assim, somente pudemos obtê-lo pela solvólise com a 2-pirrolidinona (esquema 64).



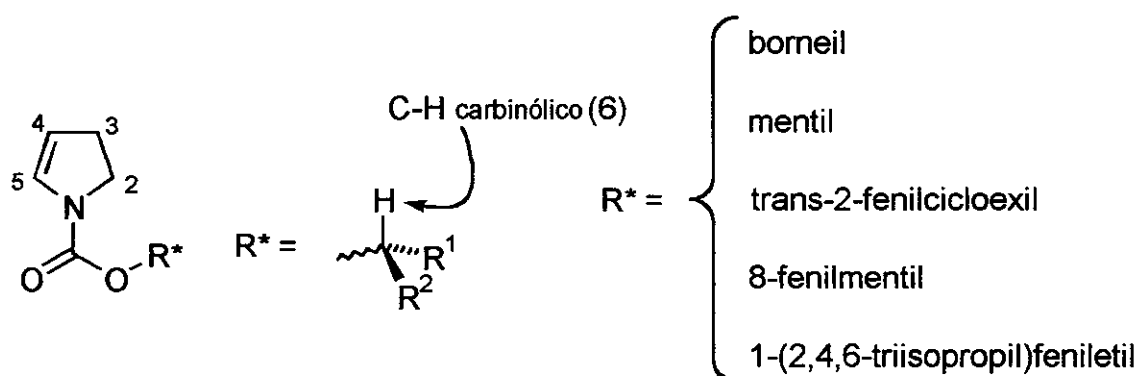
Esquema 64: Síntese do enecarbamato **140**.

Na síntese do enecarbamato com o auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol fixado no grupo uretana (**141**) também aplicamos a metodologia que envolve o éster carbonilimidazólico, solvólise pela pirrolidina, oxidação, redução e a eliminação. A sequência de transformações é mostrada no esquema 65.



Esquema 65: Síntese do enecarbamato **141**.

Na tabela 6 fizemos uma correlação dos sinais nos espectros de RMN dos hidrogênios e carbonos do anel 2-pirrolínico dos enecarbamatos **115**, **116**, **117**, **140** e **141**. Fizemos uma numeração arbitrária com a intenção de facilitar a exposição dos fatos. A numeração pode ser observada no esquema 66.



Esquema 66: Numeração das posições nos enecarbamatos **115**, **116**, **117**, **140** e **141**.

Os espectros de RMN desses compostos podem ser observados nas seguintes páginas: **115** (página 177 a 177), **116** (páginas 189 e 190), **117** (páginas 213 e 214), **140** (páginas 320 a 323) e **141** (páginas 262 a 263).

Mais uma vez observamos duplicação dos sinais pela presença dos rotâmeros. Um exemplo ilustrativo do que observamos é a coalescência dos sinais dos hidrogênios IV, V e o carbinólico (VI) no espectro do enecarbamato com o indutor de Greene (**140**) observado na figura 9. Os espectros foram tirados em tetracloreto de carbono a τ e a 65 °C. As janelas espectrais mostram os dois hidrogênios vinílicos (H^{IV} e H^{V}) e o hidrogênio carbinólico (H^{VI}). O caso mais marcante é o do hidrogênio carbinólico (H^{VI}) que era observado como um multipeto em δ 6,44-6,36 e passou a ser observado como um quarteto ($J=6,1$ Hz).

O maior número de rotâmeros foi apresentado pelo enecarbamato com o auxiliar quiral 8-fenilmentol. Chegamos a observar até uma quintuplicação para alguns sinais do espectro de RMN- ^{13}C . Os espectros dos outros enecarbamatos, apesar de mais simples, também apresentam uma grande multiplicidade dos sinais causada pela presença dos rotâmeros.

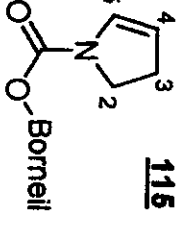
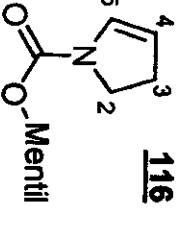
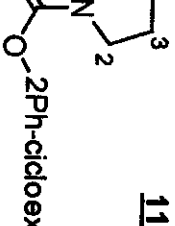
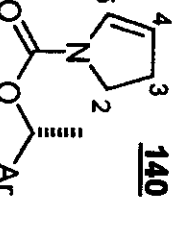
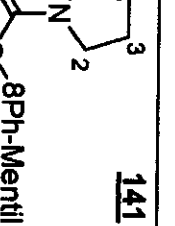
Composto		$\frac{H-13}{C-13}$ multiplicado 1Hz					
		2	3	4	5	C-H carbônico	
	115	H	3,78 (t; J=9,0 Hz; 1H) e 3,65-3,45 (m) + 3,44-3,25 (m) = 1H	2,74-2,60 (m; 1H) e 2,44-2,32 (m; 1H)	5,05 (sl; 1H)	6,61 (sl) + 6,55 (sl) = 1H	4,87 (sl) + 4,84 (sl) = 1H
	116	C	45,1 + 44,9	29,7 + 28,6	108,2-107,9	129,9 + 122,2	81,1-80,4
	117	H	3,82-3,66 (m; 1H) e 3,26 (dt; J=5,7 Hz; 1H)	2,65 (dt; J=8,5 Hz; 1H) e 2,12-2,02 (m; 1H)	5,05 (sl) + 5,01 (sl) = 1H	6,63 (sl) + 6,52 (sl) = 1H	4,59 (dt; J=4,3 e 11,4 Hz; 1H)
	140	C	41,5 + 41,2	29,5 + 28,5	107,8 + 107,7	129,9 + 129,2	75,0-74,4
	141	H	3,59-3,48 (m; 1H) e 3,15-3,12 (m; 1H)	2,54-2,49 (m; 2H)	4,82 (sl; 1H)	6,38 (sl) + 6,14 (sl) = 1H	4,74 (dt; J=4,2 e 10,6 Hz; 1H)
	141	C	44,8 + 44,4	29,4 + 28,3	106,6 + 106,4	130,9 + 129,8	76,5-76,4
	141	H	3,82-3,60 (m; 2H)	2,69-2,52 (m; 2H)	4,92 (sl) + 4,89 (sl) = 1H	6,55-6,47 (m; 1H)	6,44-6,36 (m; 1H)
	141	C	44,9 + 44,6	29,5 + 28,2	106,8 + 106,3	130,9 + 129,5	68,2
	141	H	3,66-3,30 (m; 1H) e 3,22-2,78 (m; 1H)	2,54-2,44 (m; 1H) e 2,40-2,16 (m; 1H)	5,42-4,94 (m; 1H)	6,52 (sl) + 5,58 (sl) = 1H	4,90-4,74 (m; 1H)
	141	C	44,5-42,7	33,0-31,5	107,8 + 106,1	130,9 + 130,0	88,3-74,3

Tabela 6: Dados de RMN de 1H e ^{13}C para os compostos **115**, **116**, **117**, **140** e **141**.

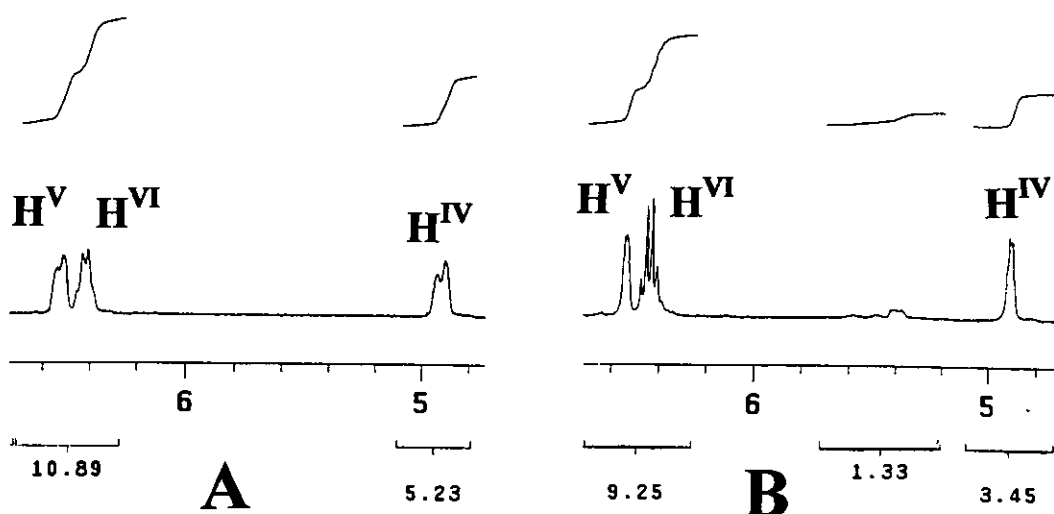


Figura 9: Espectros de RMN- ^1H do enecarbamato **140** em CCl_4 :

A) Seção do espectro, obtido a 25 °C, que mostra os hidrogênios H^{IV} , H^{V} e H^{VI} .

B) A mesma janela espectral em um outro experimento realizado a 65 °C.

2.2.2- Cicloadição [2+2] entre os enecarbamatos quirais e o dicloroceteno.

Realizamos a cicloadição gerando o dicloroceteno *in situ* de forma idêntica à descrita anteriormente. Os rendimentos, de um modo geral, foram superiores ao encontrado para o enecarbamato derivado da prolina **84**. Já o grau de estereoidução foi menor como podemos observar no esquema 67 e na tabela 7.

R = borneil → **115**

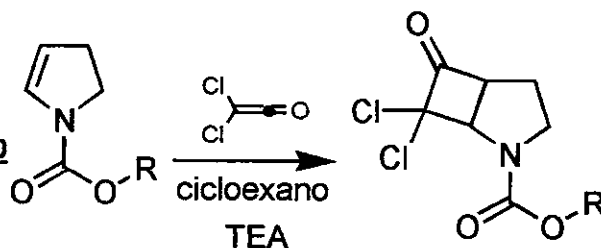
R = mentil → **116**

R = 2-fenilcicloexil → **117**

R = indutor de Greene → **140**

R = 8-fenilmentil → **141**

R = metil → **151A**



R = borneil → **146**

R = mentil → **147**

R = 2-fenilcicloexil → **148**

R = indutor de Greene → **149**

R = 8-fenilmentil → **150**

R = metil → **151B**^[19]

Esquema 67: Síntese das diclorociclobutanonas **146**, **147**, **148**, **149** e **150**.

Composto Variável observada	<u>146</u>	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>149</u>	<u>150</u>	<u>151B</u> ^[19]
Rendimento	79%	84%	81%	78%	88%	50%
Proporção dos diastereoisômeros	1:1	1:1	1:1,5	1:4	1:4	-
Proporção dos rotâmeros	1:1	1:2,5	1:1	1:1	1:8	1:1

Tabela 7: Resultados teóricos obtidos para as diclorociclobutanonas

146, 147, 148, 149 e 150.

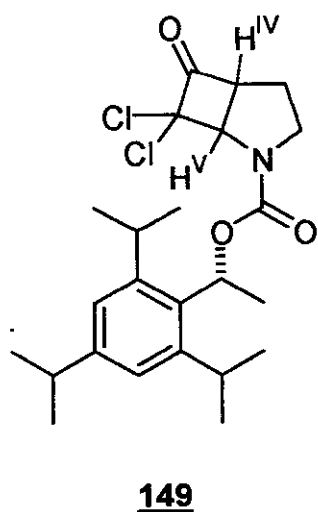
A proporção de rotâmeros foi avaliada por RMN de ^1H e ^{13}C e a proporção de diastereômeros foi avaliada por cromatografia gasosa, por espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa ou até mesmo pelo isolamento de cada um dos diastereoisômeros (caso do composto 150).

A exceção deste procedimento foi a diclorociclobutanona com o auxiliar quiral de Greene (149). Esta diclorociclobutanona não suportou qualquer uma das diversas condições empregadas na cromatografia gasosa e se decompôs. Já no HPLC, não conseguimos uma separação adequada para a avaliação do e.d. pois havia alargamento dos sinais e a sobreposição de suas bases.

Este pequeno problema foi contornado pelo estudo da coalescência em RMND dos sinais entre δ 4,98 e 4,87 (figura 10). Estes sinais pertencem ao hidrogênio H^{V} no esquema 68^κ e deveríamos esperar um único dubleto (causado pelo acoplamento com H^{IV}). Como, porém, dois diastereômeros podem ser sintetizados, há a possibilidade de se observar dois dubletos, cada um referente a um dos compostos. No entanto, cada diastereômero deve apresentar um equilíbrio conformacional devido à restrição da ligação amidica do carbamato, provocando uma duplicação dos sinais de H^{V} . Desta forma, cada diastereômero poderá originar 2 dubletos distintos, num total de 4 dubletos observáveis. Porém, no nosso caso, há a sobreposição de dois dos sinais e o que observamos são três

^κ Mais uma vez usamos uma numeração arbitrária. Desta vez com o intuito de facilitar uma possível comparação com as diclorociclobutanonas já descritas.

dubletos na proporção relativa de 1:5:4. No caso **A** da figura 10 vemos o conjunto de sinais que acabamos de descrever obtidos à temperatura ambiente em clorofórmio deuterado. No caso **B** da figura 10 vemos o mesmo conjunto de sinais, desta vez porém a 50 °C, também em CDCl₃.



Esquema 68: A diclorociclobutanona **149**.

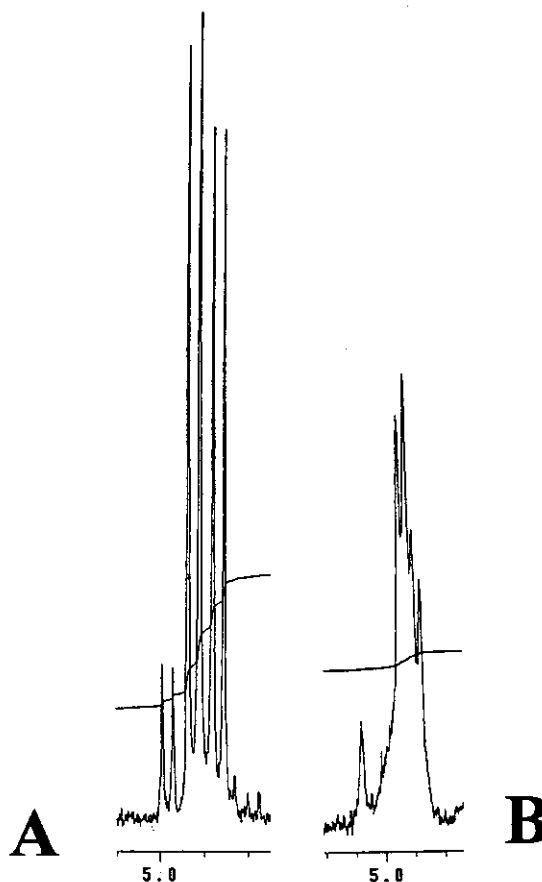


Figura 10: Seção dos espectros de RMN-¹H de **149**, relativos ao H^V, obtidos em CDCl₃. Caso **A**, obtido a 25 °C. Caso **B**, obtido a 50 °C.

Os três dubletos na proporção relativa 1:5:4 podem ser decompostos em quatro dubletos na proporção relativa 1:1:4:4 onde um dubleto de proporção 1 e outro de proporção 4 estão sobrepostos. Ou seja, consideramos o dubleto de proporção relativa 5 como o somatório de dois outros, um de intensidade relativa 4 e outro 1. Restou-nos determinar, entre duas possibilidades, qual seria o nosso caso. A primeira delas, é ter-se em solução diastereômeros na proporção 1:1 e cada diastereômero apresentar equilíbrio de equilíbrio de rotâmeros na razão de 1:4. A segunda hipótese seria termos um par de

diastereômeros na proporção 1:4 e cada um deles estar em equilíbrio com seu respectivo rotâmero em uma proporção de 1:1.

Tentamos resolver esta questão fazendo o espectro de RMN- ^1H a alta temperatura, mas infelizmente não conseguimos atingir a temperatura de coalescência. Fizemos, então, a simulação do aumento de temperatura nos espectros de RMN- ^1H para os dois casos descritos usando o programa DNMR-SIM^[95] e obtivemos duas famílias de espectros (figura 11). As seções foram denominadas de A até L, onde A e B (que já foram mostradas) são respectivamente o sinal de H^V obtido à temperatura ambiente e a 50 °C. As seções C, D, E, F, G e H estão relacionadas com a primeira hipótese: razão de diastereômeros 1:1 e de rotâmeros 1:4 possuindo, respectivamente, velocidades relativas de 1, 10, 15, 20, 30 e 300. As seções I, J, K, L, M e N estão relacionadas com a segunda hipótese: razão de diastereômeros 1:4 e de rotâmeros 1:1 também possuindo, respectivamente, velocidades absolutas de 1, 10, 15, 20, 30 e 300.

Nota-se que os casos descritos como K e L são os que melhor representam o espectros obtidos a 50° C em CDCl_3 . Este fato aponta para uma razão de diastereômeros de 4:1 e de rotâmeros de 1:1.

Os mesmos três dubletos na proporção relativa 1:5:4 podem ser decompostos em outros quatro dubletos por mais duas maneiras. Uma considerado o dubleto de proporção relativa 4 como o somatório de dois outros, um de intensidade relativa 10/3 e outro 2/3. A outra decomposição considerou o dubleto de proporção relativa 1 como o somatório de dois outros, um de intensidade relativa 5/9 e outro 4/9. Estas duas outras decomposições foram denominadas, respectivamente, de terceira hipótese e quarta hipótese.

A terceira hipótese (figura 12), então, descreve na realidade quatro dubletos na proporção relativa 1:5:2/3:10/3 e descreveria um sistema envolvendo um par de diastereômeros na proporção 1:5 e cada um deles estando em equilíbrio com seu respectivo rotâmero em uma proporção de 1:1,5.

A quarta hipótese (figura 12) descreve na realidade quatro dubletos na proporção relativa 4/9:5/9:5:4 e descreveria um sistema envolvendo um par de diastereômeros na proporção 4:5 e cada um deles estando em equilíbrio com seu respectivo rotâmero em uma proporção de 1:9.

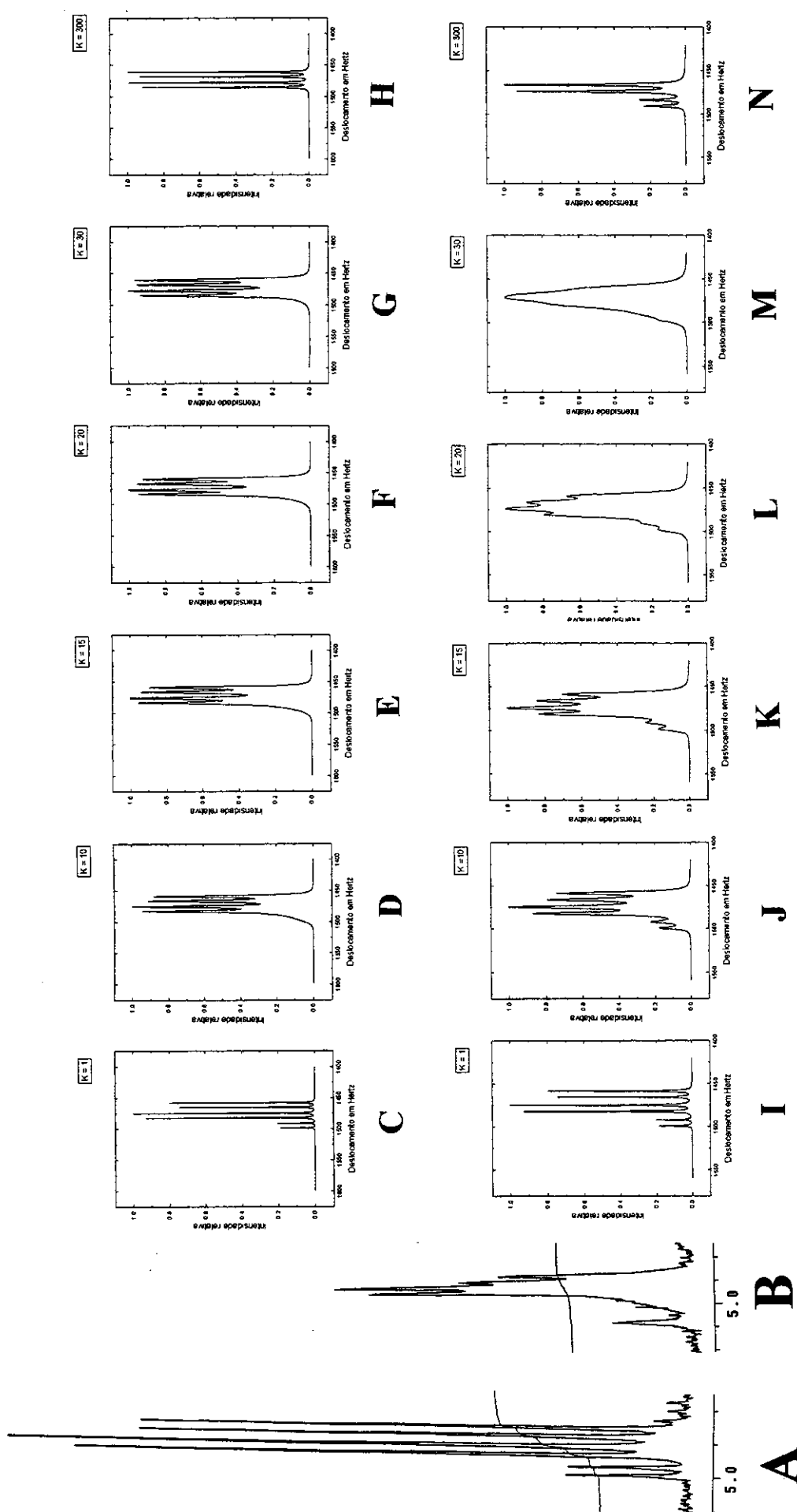


Figura 11: As seções A e B são dos espectros de RMN- ^1H de 149 em CDCl_3 obtidos a 25 °C e a 50 °C respectivamente. As seções de C a H são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 1:1 e de rotâmeros 1:4. As seções de I a N são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 1:4 e de rotâmeros 1:1.

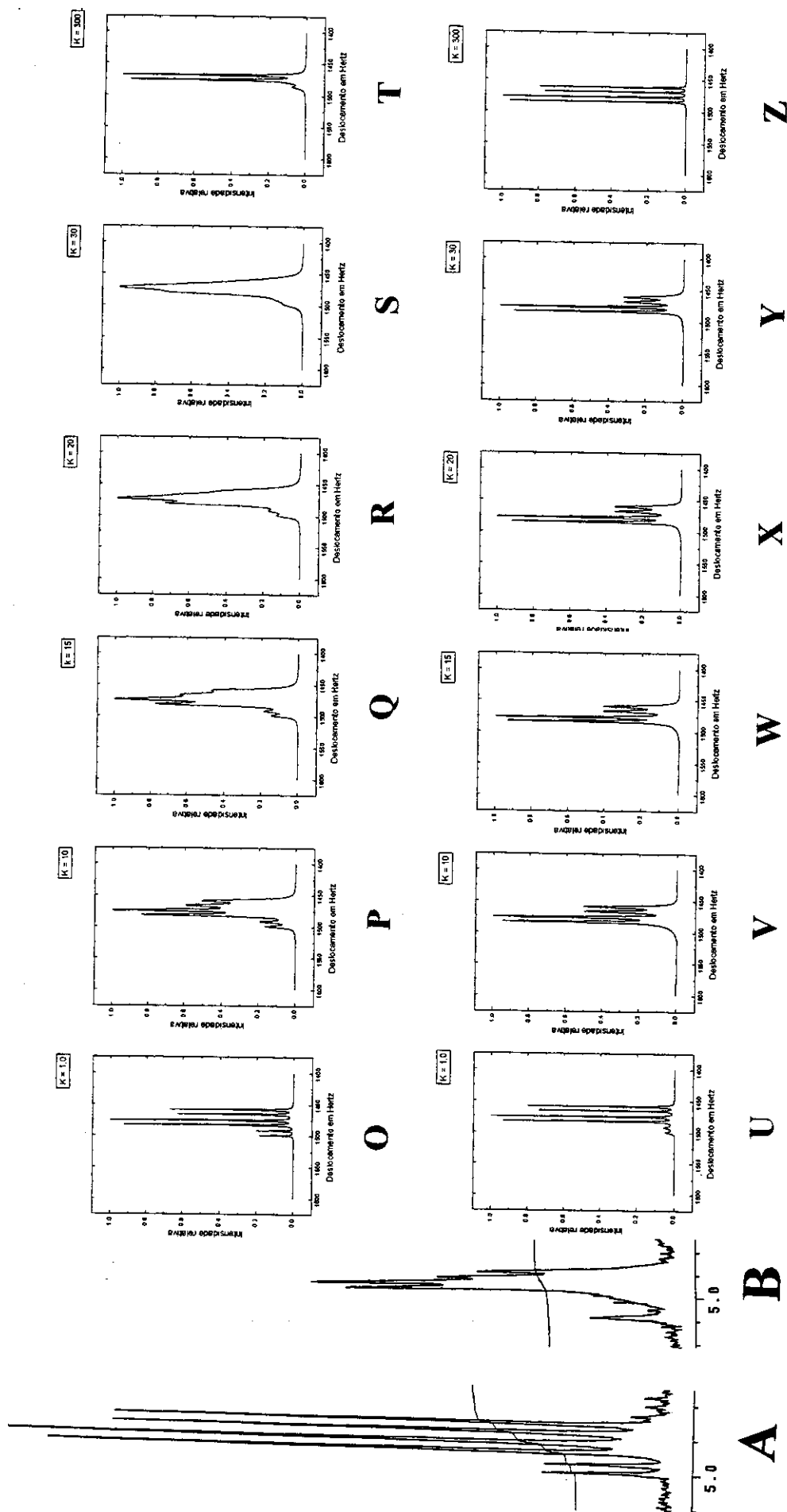


Figura 12: As seções A e B são dos espectros de RMN-¹H de 149 em CDCl₃ obtidos a 25 °C e a 50 °C respectivamente. As seções de Q a T são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 1:1,5. As seções de U a Z são simulações feitas pelo DNMR-SIM para o caso de proporção de diastereômeros 4:5 e de rotâmeros 1:9.

Como podemos observar na figura 12, as seções **A** e **B** já foram definidas anteriormente e as seções denominadas de **Q** até **T** são, respectivamente, o sinal de H^V para velocidades relativas de 1, 10, 15, 20, 30 e 300. As seções de **U** a **Z** são, respectivamente, o sinal de H^V para velocidades relativas de 1, 10, 15, 20, 30 e 300.

Nestas duas últimas simulações notamos que os casos descritos como **P** e **Q** na terceira hipótese (razão entre diastereômeros 1:5 e rotâmeros 1:1,5) descrevem com alguma semelhança, mas não tão bem como os casos **K** e **L**, os espectros obtidos a 50° C em $CDCl_3$. Tal fato se deve, provavelmente, a proximidade entre as variáveis de trabalho usadas: 1:4 X 1:5 e 1:1 X 1:1,5.

As quatro hipóteses trabalhadas são as únicas que levam em consideração dois fatores importantes: sempre há um $\Delta\delta$ entre os sinais do H^V de dois rotâmeros e as razões entre os rotâmeros para cada um dos dois diastereômeros são aproximadamente iguais. Desta forma concluímos que a razão entre diastereômeros para **149** deve estar entre 4:1 e 5:1, e a razão entre rotâmeros para **149** deve estar entre 1:1 e 1:1,5.

Um outro dado que corrobora esta conclusão é o estudo teórico das proporções dos rotâmeros das diclorociclobutanonas **146**, **147**, **149**, **150** e **151B** obtidas por cálculo semiempírico com os hamiltonianos AM1 e PM3^[80] como pode ser observado na tabela 8.

Composto	146	147	149	150	151B ^[19]
Método					
Experimental	1,0:1,0	1,0:2,5	1,0:1,0	1,0:8,0	1,0:1,0
Teórico:					
AM1→	1,0:1,8	1,0:1,5	1,0:4,2	1,0:6,1	1,0:1,5
PM3→	1,0:1,1	1,0:3,0	1,0:1,3	1,0:2,6	1,0:1,1

R = borneil → **146**

R = mentil → **147**

R = indutor de Greene → **149**

R = 8-fenilmentil → **150**

R = metil → **151B**

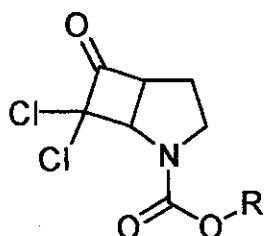
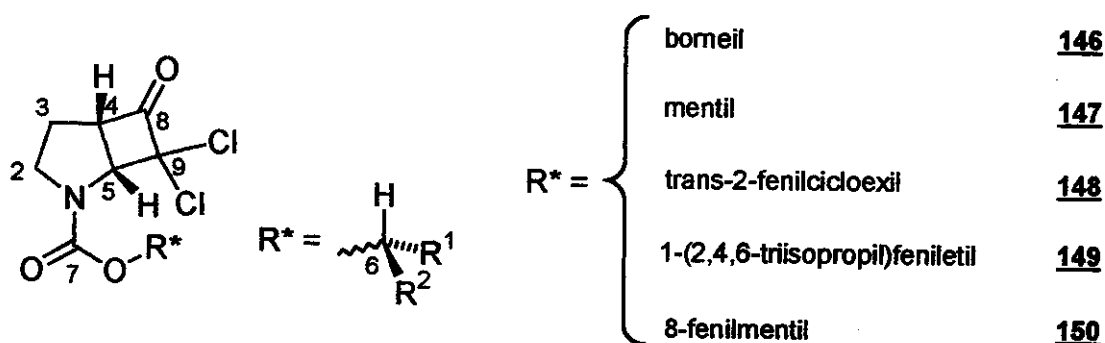


Tabela 8: Estudo teórico da proporção de rotâmeros nos compostos **146**, **147**, **149**, **150** e **151B**.

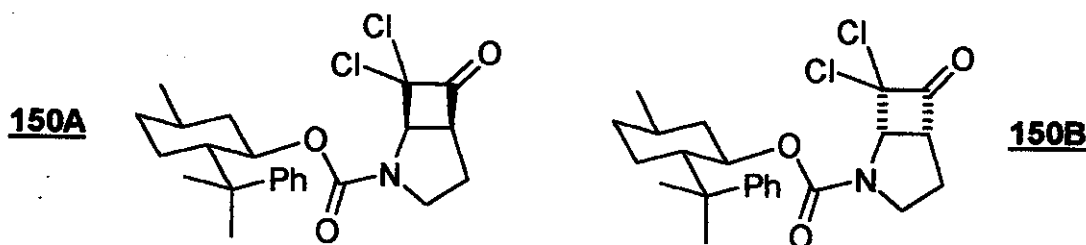
Nota-se que hamiltoniano PM3 descreve melhor as populações de todos os rotâmeros, com exceção do derivado do 8-fenilmentol (**150**).

Na tabela 9 fizemos uma correlação dos sinais nos espectros de RMN dos hidrogênios e carbonos do anel 7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano das diclorociclobutanonas **146**, **147**, **148**, **149** e **150**. Como conseguimos separar os dois diastereômeros de **150**, representamo-los como **150A** e **150B**. Mais uma vez fizemos uma numeração arbitrária com a intenção de facilitar a exposição dos fatos. A numeração pode ser observada no esquema 69.



Esquema 69: Numeração das diclorociclobutanonas **146**, **147**, **148**, **149**, **150A** e **150B**.

Os espectros de RMN desses compostos podem ser observados nas seguintes páginas: **146** (páginas 179 e 180), **147** (páginas 192 e 193), **148** (páginas 234 e 235), **149** (páginas 327 a 330), **150A** (páginas 267 a 270) e **150B** (páginas 274 a 277). Posteriormente conseguimos caracterizar **150A** como sendo a (1*R*,5*S*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*S*,2*R*,5*S*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila e **150B** como sendo a (1*S*,5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*S*,2*R*,5*S*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (esquema 70).



Esquema 70: As diclorociclobutanonas diastereoméricas **150A** e **150B**.

E = Atribuição de δ / Hz C = 6		2	3	4	5	6	7	8	9
146	H	4,03-3,91 (m; 1H) e 3,42-3,30 (m; 1H)	2,44-2,26 (m; 1H) e 1,90-1,72 (m; 1H)	4,34-4,24 (m; 1H)	4,89 (d; $J=7,6$ Hz) + 4,85 (d; $J=7,4$ Hz) = 1H	4,98-4,82 (m; 1H)	154,7 +	196,9 + 196,8 +	
	C	47,8 + 46,5	27,4 + 27,3	61,0 + 59,9	65,2-64,9	82,0 + 81,8	154,6	196,6	88,3
147	H	4,05-3,97 (m) + 3,92-3,83 (m) = 1H e 3,35 (dt; $J=7,1$ e 11,5 Hz; 1H)	2,34-2,22 (m; 1H) e 2,02-1,85 (m; 1H)	4,31-4,21 (m; 1H)	4,96 (d; $J=7,9$ Hz) + 4,85 (d; $J=7,9$ Hz) = 1H	4,64 (dt; $J=4,0$ e 10,6 Hz) + 4,56 (dt; $J=4,0$ e 10,6 Hz) = 1H	154,8 +	196,9 + 196,8	
	C	47,2 + 46,5	27,0 + 26,4	61,0 + 59,9	65,0-64,7	76,5 + 76,2 + 76,1	154,0	196,8	88,4
148	H	3,93-3,89 (m) + 3,80-3,76 (m) + 3,73-3,69 (m) = 1H e 3,26-3,20 (m) + 3,18-3,10 (m) = 1H	2,76-2,62 (m; 1H) e 1,81-1,72 (m; 1H)	4,17 (t; $J=8,4$ Hz) + 4,10 (t; $J=8,3$ Hz) = 1H	4,74 (t; $J=6,8$ Hz) + 4,66 (d; $J=7,6$ Hz) + 4,39 (d; $J=7,6$ Hz) = 1H	5,02-4,91 (m) + 4,90-4,80 (m) = 1H			
	C	46,4 + 46,1	26,7 + 26,4	60,9 + 60,8 + 59,6	65,0 + 64,8 + 64,3	78,6-77,9	154,5 +	197,1- 196,6	88,2 +
149	H	$\beta \rightarrow 3,99-3,90$ (m; 1H) e $\alpha \rightarrow 3,43-3,33$ (m; 1H)	$\alpha \rightarrow 2,29$ (dd; $J=6,6$ e 12,8 Hz; 1H) e $\beta \rightarrow 2,05-1,90$ (m; 1H)	4,29 (t; $J=8,2$ Hz) + 4,22 (t; $J=8,2$ Hz) = 1H	4,98 (d; $J=7,7$ Hz) + 4,93 (d; $J=7,3$ Hz) + 4,87 (d; $J=7,3$ Hz) = 1H	6,68 (q; $J=7,0$ Hz) + 6,59 (q; $J=7,0$ Hz) = 1H	154,9 +	197,2 + 196,9	88,3
	C	49,6 + 46,3	29,8 + 27,1 + 26,2	61,4-60,0	65,5 + 64,6	70,3	154,3		
150A	H	$\alpha \rightarrow 2,71$ (dt; $J=6,6$ e 11,4 Hz; 1H) e $\beta \rightarrow 2,26$ (d; $J=8,8$ Hz; 1H)	$\alpha \rightarrow 2,04-1,92$ (m; 1H) e $\beta \rightarrow 1,77-1,61$ (m; 1H)	4,12 (t; $J=8,2$ Hz; 1H)	4,79 (d; $J=7,3$ Hz; 1H)	4,83 (dt; $J=4,2$ e 10,8 Hz; 1H)			
	C	45,0	26,6	59,7	64,9	75,7	154,2	197,5	88,3
150B	H	$\beta \rightarrow 3,81$ (dd; $J=8,8$ e 11,3 Hz; 1H) e $\alpha \rightarrow 3,12$ (dt; $J=6,8$ e 11,3 Hz; 1H)	$\alpha \rightarrow 2,16-2,11$ (m; 1H) e $\beta \rightarrow 1,82-1,73$ (m; 1H)	3,88 (t; $J=8,1$ Hz; 1H)	2,90 (d; $J=8,1$ Hz; 1H)	4,82 (dt; $J=4,2$ e 10,8 Hz; 1H)			
	C	46,1	26,0	60,6	63,3	75,8	153,7	197,3	87,9

Tabela 9: Atribuições para o anel 7,7-dicloro-6-oxo-2-azabíciclo[3.2.0]heptano das diclorociclobutanonas **146**, **147**, **148**, **149** e **150**.

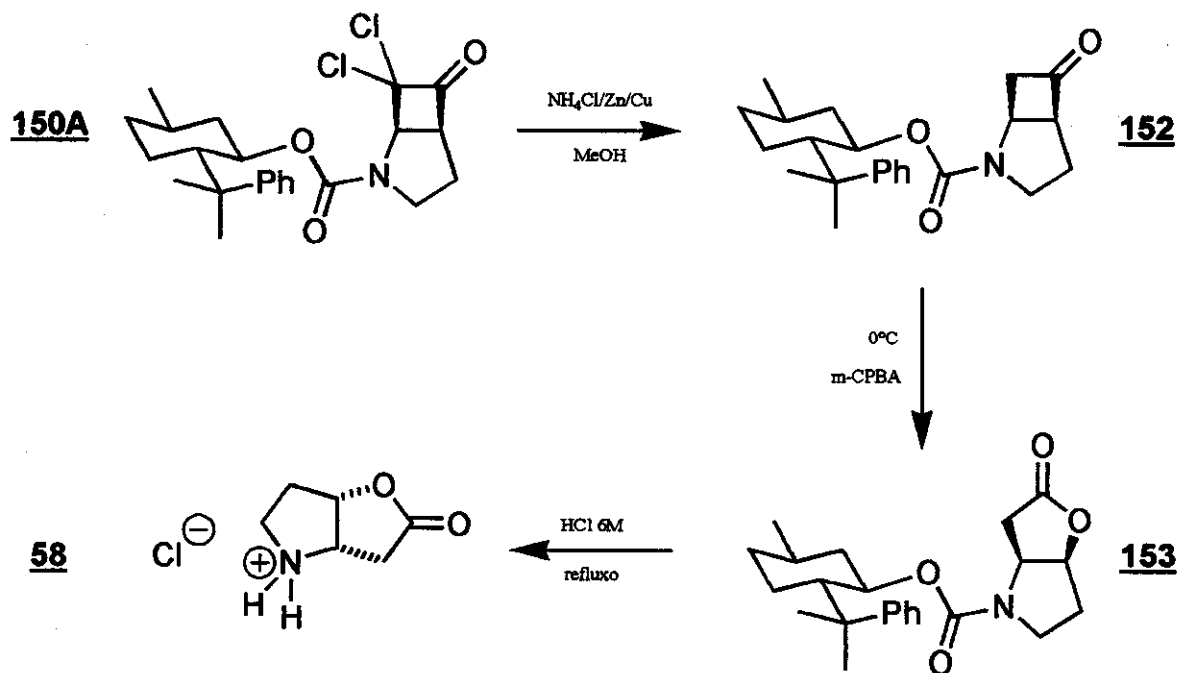
Tanto os sinais dos hidrogênios quanto os dos carbonos são muito semelhantes para os compostos **146**, **147**, **148** e **149**. Começamos a notar algumas diferenças nos espectros de **150A** e **150B**. O hidrogênio H^V do composto **150B** encontra-se em δ 2,90, ou seja, um $\Delta\delta$ 1,89 para campo mais alto em relação aos outros H^V. Com uma intensidade um pouco menor, o hidrogênio H^{IV} da mesma substância encontra-se em δ 3,88, ou seja, um $\Delta\delta$ 0,24 para campo mais alto em relação aos outros H^{IV}. Já no caso de **150A**, os hidrogênios que se encontram deslocados, em relação aos outros substratos, são o H^{II} e o H^{III}. O H^{II} β encontra-se com um deslocamento de até 1,20 para menores valores de δ e a magnitude de deslocamento do H^{II} α é bem menor $\Delta\delta$ 0,40-0,50. Os sinais de H^{III} embora sejam os de menores valores de δ não apresentam um deslocamento tão significativo como os outros anteriormente descritos.

2.2.3- Síntese da lactona de Geissman-Waiss.

Com as diclorociclobutanonas diastereoméricas **150A** e **150B** isoladas partimos para a síntese da lactona de Geissman-Waiss **49**, para averiguar a estereoquímica absoluta de cada um dos produtos. A metodologia que empregamos é semelhante à usada por nosso grupo para a síntese racêmica, descrita no esquema 46 (página 50). Utilizamos como material de partida a diclorociclobutanona **150A**, por ser o diastereômero isolado em maior quantidade.

A sequência de transformações empregada pode ser observada no esquema 71. Começamos pela redução de **150A** para a ciclobutanona **152** em ácido acético e zinco metálico^[96], mas somente conseguimos rendimentos na ordem de 20-30%. Tentamos outros protocolos de redução como o uso de iodeto de sódio^[97], iodeto de sódio/cloreto de trimetil silila^[98], iodeto de lítio/trifluoreto de boro^[99], trifenilfosfina^[100] e ditionito de sódio^[101], mas os melhores resultados foram obtidos com o uso de cloreto de amônio, metanol seco e liga de zinco e cobre^[102] (63% de rendimento). A oxidação de Baeyer-Villiger de **152** foi conduzida a 0° C com 1,5 a 1,8 equivalentes de perácido, obtendo-se a γ -lactona **153** com 62% de rendimento.

A tentativa de inversão na sequência de transformações (primeiro a oxidação de Baeyer-Villiger seguida da redução à γ -lactona)^[24] somente forneceu produtos de decomposição. A hidrólise de **153** foi realizada sob refluxo, por 36 horas, em HCl 6M e a (-)-(1*S*,5*S*)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona **49** foi isolada com rendimento de 71%.



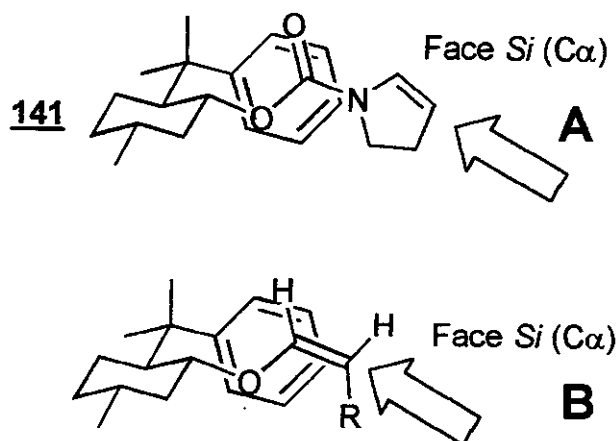
Esquema 71: A síntese do cloridrato da (-)-(1*S*,5*S*)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona **58**.

Na purificação de **49**, feita por cromatografia em coluna de sílica *flash*, inicialmente se conseguiam rendimentos baixos (32%). Tal fato era devido à volatilidade da base livre, já que o material era fracionado na forma de amina (com 30% de metanol em clorofórmio) e não no seu cloridrato. Posteriormente, passamos a acidificar as frações retiradas da coluna cromatográfica com uma gota de HCl concentrado. A partir deste momento não detectamos mais redução no rendimento pela volatilidade da amina livre.

Encontramos um valor de $[\alpha]_D$ em metanol de -45,0 para o cloridrato da lactona de Geissman-Waiss (**58**). Na literatura encontram-se valores de $[\alpha]_D$ de -42,9^[50], -46,4^[45] e -48,3^[56] para este enantiômero e de 45,6^[54], 45,8^º, 47,9^[46b], 48,5^[49] e 48,8^[56] para o outro.

^º Ver Takahata, H.; Momose, T.; Banba, Y., "The Shortest Synthesis of Optically Active Geissman-Waiss Lactone, A Key Intermediate for Necine Bases", *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 445-448.

Assim, conseguimos estabelecer a estereoquímica absoluta da lactona de Geissman-Waiss por comparação com os dados existentes na literatura. A face do enecarbamato **141** atacada preferencialmente pelo dicloroceteno é a C_{α} - Si (o carbono 2 do anel 2-pirrolina) como pode ser visto no esquema 72.



Esquema 72: A discriminação facial na cicloadição [2+2] entre **141** e o dicloroceteno.

No caso **B**, também mostrado no esquema 72, observamos uma racionalização para os resultados encontrados no trabalho de Greene e colaboradores^[22]. A cicloadição [2+2] feita em enoléteres Z^S também forneceu o cicloaduto com o ataque pela face C_{α} - Si (o carbono 2 do enoléter). Apesar das diferenças entre os dois substratos, a ligação $C=C$ no caso **A** possui maior densidade eletrônica e está mais afastada do centro quiral do indutor, acredita-se que os efeitos que determinam a diastereodiferenciação facial são de mesma natureza. Este fatores também devem influenciar na diferença de diastereosseletividade encontrada nos dois casos: 60% de e.d. no nosso caso e 100% de e.d. no caso de Greene e colaboradores^[22].

As atribuições encontradas na literatura para a lactona de Geissman-Waiss e para o nosso material (**58**) encontram-se na tabela 10. Juntamente, colocamos as atribuições da ressonância de 1H e ^{13}C para o anel 7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano do composto **150A** e para o anel 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona do composto **153**.

³ A 2-pirrolina é, necessariamente, uma enamina de configuração Z .

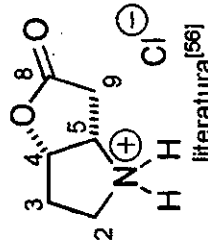
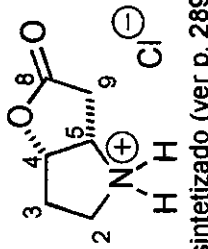
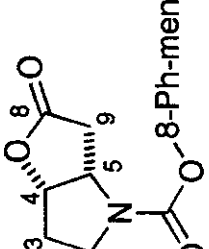
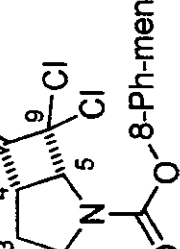
Composto		H → 8 / multiplicidade / Hz C → 8						
 literatura ^[56] [α] _D -48,3	H	α→3,47 (dddd; J = 3,7; 7,9 e 11,6 Hz; 1H) e β→3,36 (dt; J = 6,7 e 11,6 Hz; 1H)	α→2,39-2,36 (m; 1H) e β→2,30-2,22 (m; 1H)	5,32 (t; J = 5,5 Hz; 1H)	4,58 (dd; J = 5,5 e 9,2 Hz; 1H)	-	β→3,20 (dd; J = 9,2 e 19,5 Hz; 1H) e α→2,90 (d; J = 19,5 Hz; 1H)	
	C	-	-	-	-	-	-	
 sintetizado (ver p. 289.) [α] _D -45,0	H	α→3,46 (dddd; J = 3,5; 7,9 e 11,4 Hz; 1H) e β→3,36 (dt; J = 6,7 e 11,4 Hz; 1H)	α→2,37 (dt; J = 15,0 Hz; 1H) e β→2,25 (dddd; J = 5,6; 7,9; 11,4 e 15,1 Hz; 1H)	5,32 (dt; J = 1,1 e 5,6 Hz; 1H)	4,58 (dd; J = 5,6 e 9,0 Hz; 1H)	-	β→3,20 (dd; J = 9,0 e 19,8 Hz; 1H) e α→2,89 (dd; J = 1,6 e 19,8 Hz; 1H)	
	C	43,9	30,5 ou 32,0	82,0	59,0	-	32,0 ou 30,5	
 8-Ph-mentil	H	2,85-2,67 (m; 2H)	1,94-1,77 (m; 2H)	4,94 (t; J = 4,5 Hz; 1H)	4,30 (t; J = 4,5 Hz; 1H)	-	2,22-1,97 (m; 2H)	
	C	42,8	30,5 ou 34,5	83,1	58,0	176,0	34,5 ou 30,5	
 8-Ph-mentil	H	α→2,71 (dt; J = 6,6 e 11,4 Hz; 1H) e β→2,26 (t; J = 8,8 Hz; 1H)	α→2,04-1,92 (m; 1H) e β→1,77-1,61 (m; 1H)	4,12 (t; J = 8,2 Hz; 1H)	4,79 (d; J = 7,3 Hz; 1H)	-	-	
	C	45,0	26,6	59,7	64,9	197,5	88,3	

Tabela 10: Deslocamentos químicos do cloridrato da lactona de Geissman-Waiss **58** e seus intermediários sintéticos **150A** e **153**.

A diastereosseletividade facial na cicloadição não é definida pela proporção dos rotâmeros em equilíbrio, como podemos observar na tabela 11, para qualquer dos enecarbamatos em questão. Não realizamos um estudo mais detalhado, mas suspeitamos de um efeito análogo ao descrito na seção 2.1.2, onde poderia estar havendo uma separação de cargas no ET. Um dos ET (ou intermediários) diastereoméricos poderia ter a sua carga parcial positiva mais deslocalizada que o outro, favorecendo o processo por esta via (em detrimento da outra). Notamos que o aumento do e.d. observado ocorre com a inclusão de anéis aromáticos nos indutores quirais, o que pelo nosso modelo sugeriria a uma maior dissipação de cargas no ETCVR, o que alguns autores atribuem ao empilhamento π ^[103].

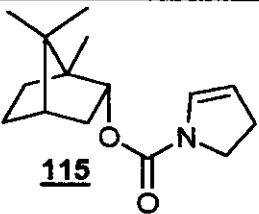
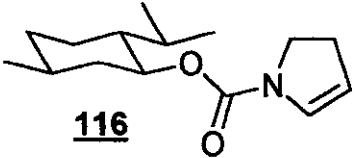
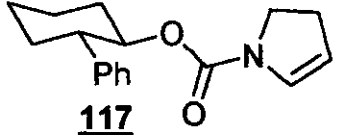
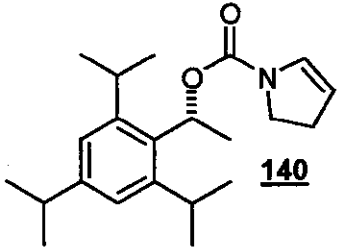
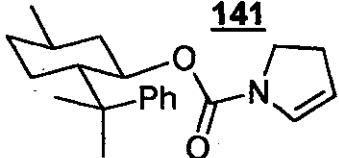
Composto	Teórico		Experimental	Excesso diastereomérico na cicloadição
	AM1	PM3		
 115	1:1,9	1:1,7	1:1	1:1
 116	1:2	1:1,6	1:1	1:1
 117	1:5	1:3,1	1:1	1:1,5
 140	1:30	1:9	1:1	1:4
 141	1:1,5	1:1,5	1:1	1:4

Tabela 11: Correlação entre a proporção de rotâmeros dos enecarbamatos e e.d. na cicloadição [2+2] com o dicloroceteno.

3 - CONCLUSÕES.

1) Exploramos a abordagem sintética assimétrica na reação de cicloadição [2+2] térmica entre o dicloroceteno e enecarbamatos endocíclicos quirais. Para tanto, precisamos desenvolver e/ou aplicar metodologias sintéticas suaves para a preparação dos enecarbamatos.

No total foram aplicadas três metodologias para a preparação dos enecarbamatos: a de Kraus, a de Shono, e a que envolve a desidratação de hemiaminais por $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$ /lutidina. A metodologia de escolha dependeu da escala de reação empregada. O protocolo de Kraus é indicado em escala preparativa multigrama de enecarbamatos derivados da 1-pirrolina. Já a desidratação de hemiaminais por $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /lutidina é adequada para a micro escala e para substratos com maior padrão de substituição. As duas metodologias foram comparadas na síntese do enecarbamato do *trans*-2-fenilcicloexanol (**117**), partindo dos mesmos substratos. Observamos que, apesar da metodologia envolvendo desidratação de hemiaminais ser mais longa que a de Kraus (5 etapas x 2 etapas), os rendimentos globais são praticamente idênticos (49% x 47%).

2) Das duas abordagens empregadas, o uso do enecarbamato quiral oriundo do aminoácido prolina (**84**) foi o que mostrou maior diastereosseletividade facial (20:1) do produto de adição *anti*.

A partir do cicloaduto desta reação, sintetizamos um análogo com restrição conformacional do aminoácido neuroexcitatório glutâmico (**107**) com 10% de rendimento global em 8 etapas (75% de rendimento médio), e outro do aspártico (**86**) com 9,1% de rendimento global em 7 etapas (71% de rendimento médio).

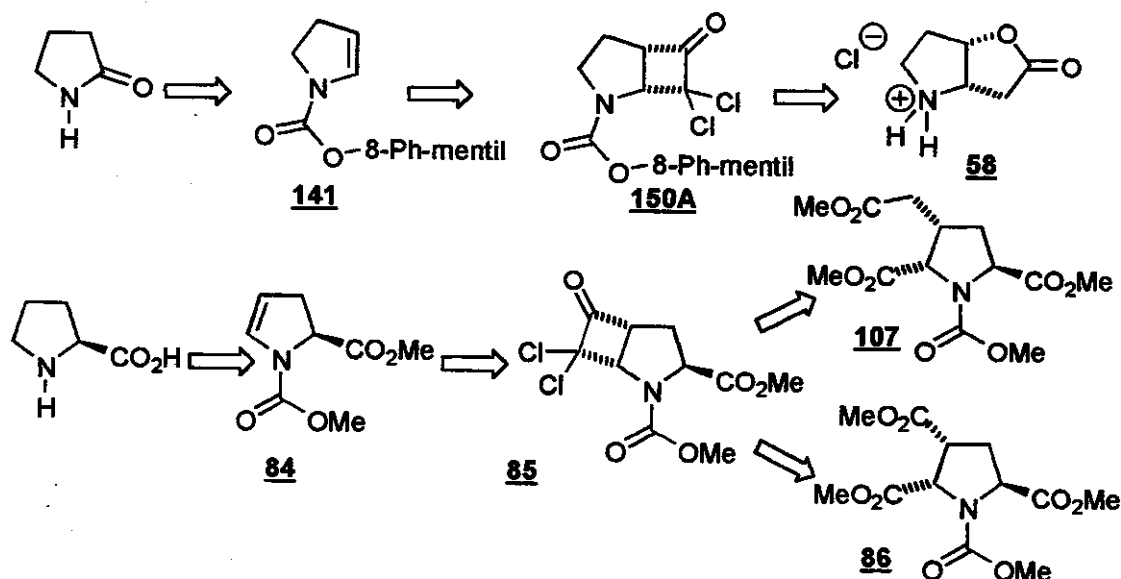
3) Dentro da segunda abordagem, sintetizamos cinco enecarbamatos com auxiliares quirais fixados no grupamento carbamato: *endo*-borneol, (-)-mentol, ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol, (-)-8-fenilmentol e o indutor de Greene. A diastereosseletividade facial na cicloadição [2+2] foi maior para os enecarbamatos derivados do (-)-8-fenilmentol e do indutor de Greene (4:1, para ambos). As diclorociclobutanonas diastereoméricas com o 8-fenilmentol foram separadas por cromatografia em sílica, e o diastereômero majoritário foi utilizado na síntese do

intermediário sintético de bases necínicas (-)-(1*S*,5*S*)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (lactona de Geissman-Waiss, **49** ou **58**). A determinação da estereoquímica absoluta deste composto, feita por comparação do valor de $[\alpha]_D$ obtido com aqueles existentes na literatura, revelou um ataque preferencial à face *Si* do carbono 2 (C_{α} -*Si*) do enecarbamato.

A síntese da lactona de Geissman-Waiss foi completada em 9 etapas a partir do 8-fenilmentol em um rendimento global de 8,2% para a 2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (rendimento médio de 76%).

O excesso diastereomérico observado para a cicloadição com os enecarbamatos com os substituintes *endo*-borneol e (-)-mentol foi zero. Já para o trans-2-fenilcicloexanol foi de 20%.

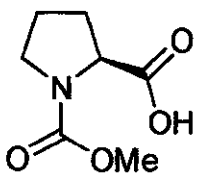
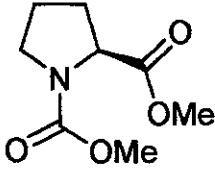
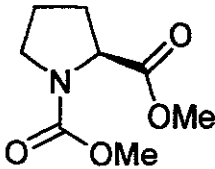
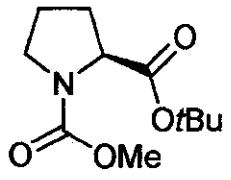
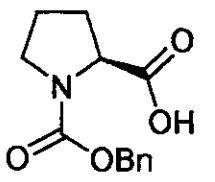
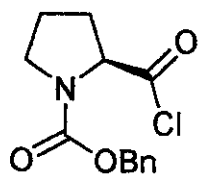
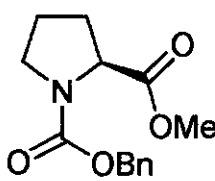
4) O trabalho apresentado enfocou uma abordagem nova na formação de ligações C-C, de forma assimétrica, através da cicloadição térmica [2+2] entre o dicloroceteno e enecarbamatos endocíclicos quirais. O uso de auxiliares quirais nesta reação é inédito e nos permitiu a síntese da (-)-lactona de Geissman-Waiss. O uso de enecarbamatos com a quiralidade residente no anel nesta reação também é inédito, apesar do enecarbamato utilizado (o (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila, **84**) já ser conhecido há algum tempo^[62], através desta abordagem foram sintetizados os análogos com restrição conformacional inéditos dos aminoácidos glutâmico e aspártico.

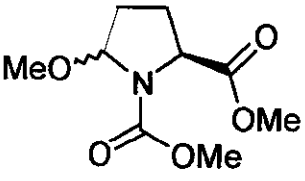
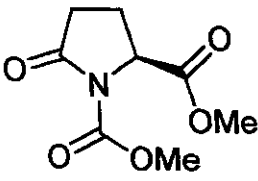
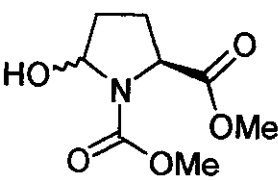
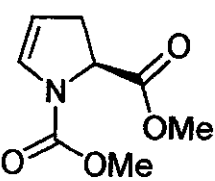
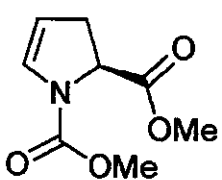
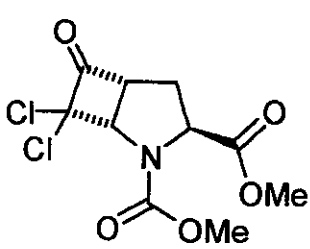
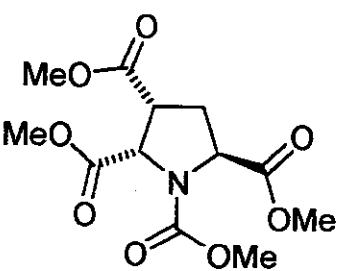


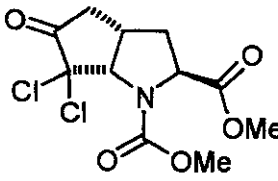
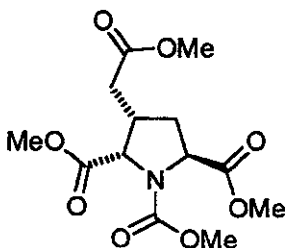
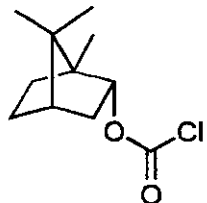
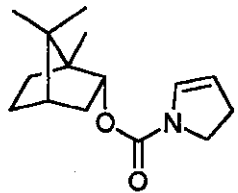
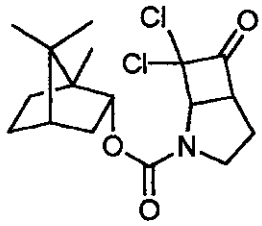
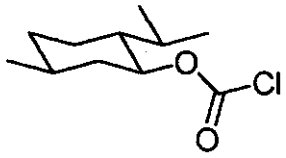
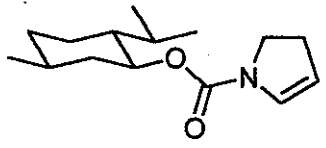
Esquema 73: Resumo das abordagens sintéticas desenvolvidas.

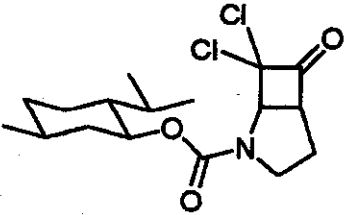
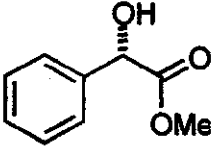
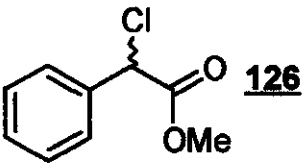
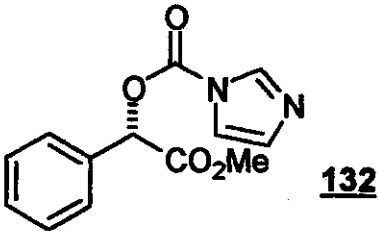
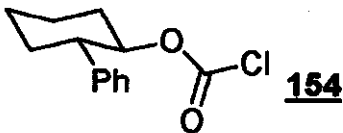
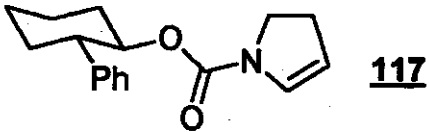
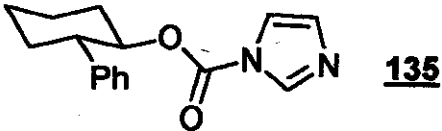
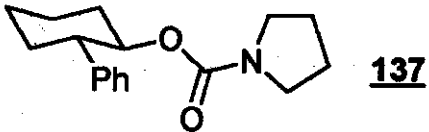
4 - PARTE EXPERIMENTAL

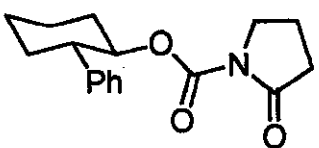
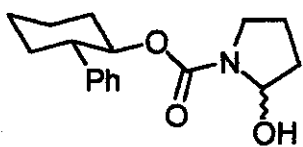
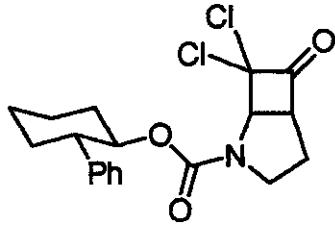
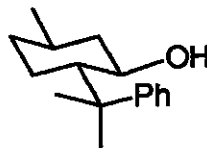
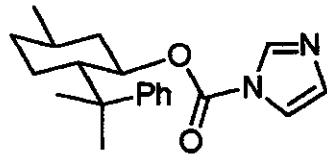
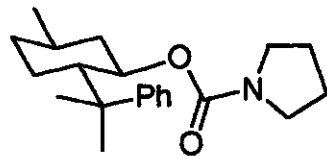
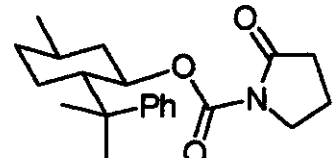
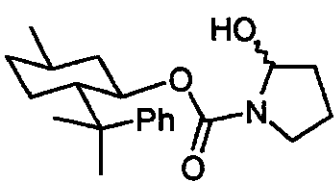
4.1 - Índice de substâncias e espectros.

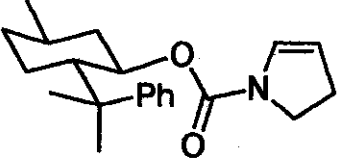
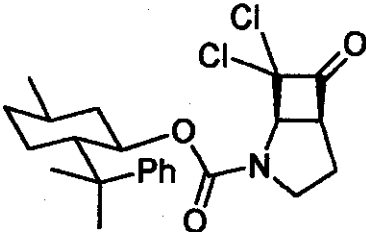
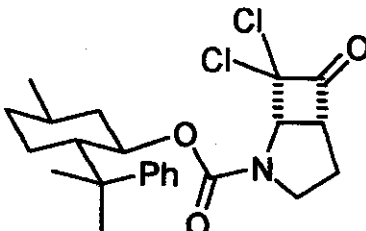
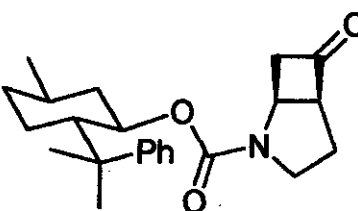
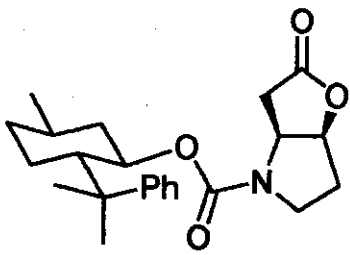
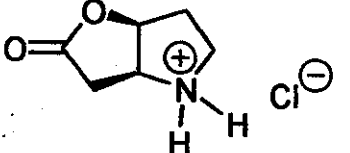
Substância	Protocolo experimental	Espectros relacionados
 <u>90</u>	91	92-94
 <u>89</u>	95, 99	96-98
 <u>89</u>	e.e. $\approx$ 79% 138	96-98
 <u>92</u>	100	101-103
 <u>120</u>	104	105-107
 <u>121</u>	108	109-111
 <u>159</u>	112	113-115

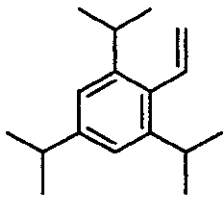
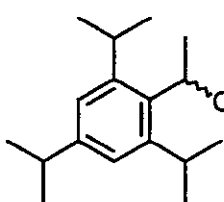
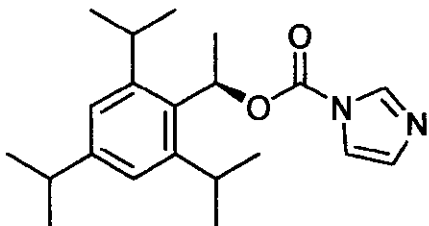
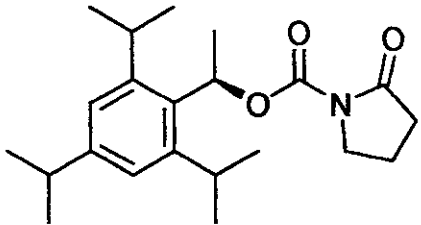
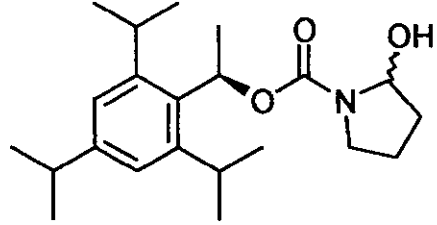
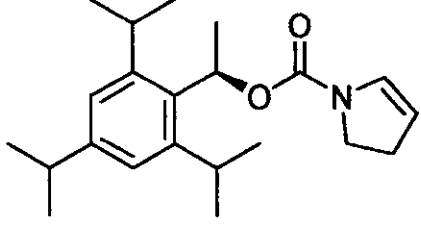
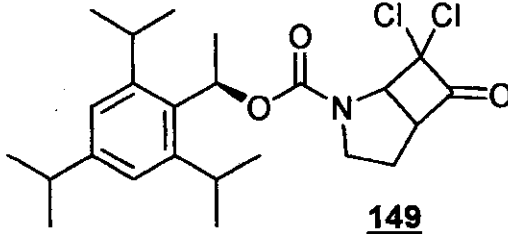
Substância	Protocolo experimental	Espectros relacionados
 <u>93</u>	116	118-122
 <u>96</u>	123	124-126
 <u>97</u>	127 e 131	128-130
 <u>84</u>	e.e. $\approx$ 79%	133-136
 <u>84</u>	137	
 <u>85</u>	139	141-151
 <u>86</u>	152	154-158

Substância	Protocolo experimental	Espectros Relacionados
 <u>105</u>	159	160
 <u>107</u>	161-162	163-168
 <u>157</u>	169	170-172
 <u>115</u>	173	174-177
 <u>146</u>	178	179-182
 <u>156</u>	183	184-186
 <u>116</u>	187	188-190

Substância	Protocolo experimental	Espectros Relacionados
 <u>147</u>	191	192-194
 <u>123</u>	195	196-198
 <u>126</u>	199	200-202
 <u>132</u>	203	204-206
 <u>154</u>	207	208-210
 <u>117</u>	211 e 232	212-215
 <u>135</u>	216	217-219
 <u>137</u>	220	221-223

Substância	Protocolo experimental	Espectros Relacionados
 <u>136</u>	224	225-227
 <u>139</u>	228	229-231
 <u>148</u>	233	234-237
	238	239-241
 <u>142</u>	242	243-245
 <u>143</u>	246	247-249
 <u>144</u>	250	251-253
 <u>145</u>	254	256-258

Substância	Protocolo experimental	Espectros Relacionados
 <u>141</u>	259	261-264
 <u>150A</u>	265	267-272
 <u>150B</u>	265	274-278
 <u>152</u>	279	280-283
 <u>153</u>	284	285-288
 <u>58</u>	289	290-294

Substância	Protocolo experimental	Espectros Relacionados
<u>130</u>   <u>129</u>	295	296-298 e 300-302
 <u>133</u>	303	304-306
 <u>138</u>	307	309-311
 <u>142</u>	312	314-316
 <u>140</u>	317	319-324
 <u>149</u>	325	327-331

4.2 - Materiais e métodos.

Salvo quando mencionado de outra forma no texto, todas as reações foram feitas sob as seguintes condições: anidras, utilizando atmosfera de argônio 99,999% ou nitrogênio 99% tratado por Drierite® e KOH em lentilhas. Agitadas por placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, da Corning ou similar.

Em reações sensíveis à umidade, a vidraria foi seca em estufa a 140-160 °C por um período mínimo de 4 horas. Esta foi resfriada em dessecadores com pentóxido de fósforo ou Drierite®.

A adição lenta foi realizada por um adicionador automático da Sage Instruments modelo 341-B.

Na oxidação anódica da prolina protegida ((2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila, **89**, página 116), foi utilizada uma célula de eletrólise como descrita na referência [66]. A fonte empregada foi uma HP-6255A DUAL DC (0-40 V; 0-1,5 A).

Na síntese do (2*S*)-1-metoxicarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de *terc*-butila **92** (página 100), foi utilizado um tubo selável da Ace de 40-mL, do tipo B, com tampa de teflon e anel de borracha.

Nas reações que envolveram o uso de ozônio, utilizou-se um ozonizador construído nas oficinas do Instituto de Química da UNICAMP.

A fase estacionária utilizada em algumas filtrações foi a Celite®, grau analítico, ou a sílica gel (60-200 mesh). Na cromatografia de adsorção em coluna foi realizada o procedimento sugerido por Still^[104], utilizando-se sílica gel (230-400 mesh, 60Å). A cromatografia analítica em camada fina (CCF) foi realizada em cromatofolhas com sílica gel suportada Merck (com ou sem revelador para UV), Riehdel ou J. T. Baker. Ou ainda, utilizaram-se placas de vidro recobertas por sílica gel G ou GF (5-25 µm, 60Å). A visualização dependeu do analito e da fase estacionária mas, de um modo geral, utilizou-se vapor de iodo, iodo adsorvido em sílica, fosfomolibdato de amônio 7% em etanol (seguido de aquecimento), lâmpada de UV e/ou *p*-anisaldeído/AcOH/EtOH/ácido sulfúrico (2,4/1/90/3,3) seguido de aquecimento.

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um aparelho HP-5890 ou HP-6890, com colunas capilares HP-5 ou análogas e registradas por um integrador HP-3395. As análises por cromatografia em fase líquida foram realizadas em um aparelho Varian 9010 ou HP-1100, com uma coluna Chiracel OD (5 cm) e registradas por um integrador HP-3395.

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

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Perkin-Elmer 1600 FTIR ou em um Nicolet 410 com uma resolução de 4 cm^{-1} . A não ser quando mencionado explicitamente, as amostras foram aplicadas como um filme em uma janela de NaCl .

As medidas de rotações óticas foram obtidas no aparelho Polarímetro Polamat A da Carl-Zeiss Jene com uma lâmpada de mercúrio. As medidas foram convertidas para a raia D do sódio segundo a relação $\alpha_{\text{Hg}} = 1,17543 \alpha_{\text{Na}}$. As concentrações (c) das amostras foram expressas em g/100 mL.

Os espectros de massa de baixa resolução, acoplados ou não à cromatografia gasosa, foram obtidos em um GC/MS HP-5988-A ou em um Shimadzu QP-500. A ionização foi feita por um feixe de elétrons de 70 eV.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho VG-Autospec através de injeção direta.

Os pontos de fusão foram lidos, sem correção, em um aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover.

Os reagentes e solventes, quando tratados, o foram da seguinte forma:

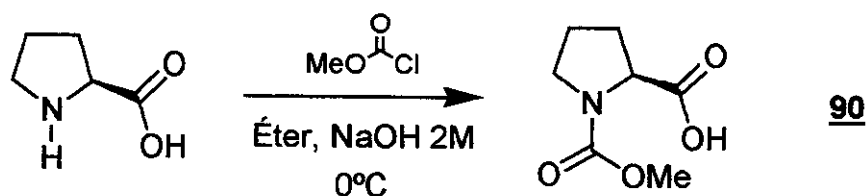
2- Pirrolidinona	-	Destilada a vácuo e guardada sob peneira molecular de 4 Å.
2,6-Lutidina	-	Destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco e guardada sobre peneira molecular de 4 Å.
Água	-	Destilada.
Anidrido acético	-	Tratado com pentóxido de fósforo e filtrado. Tratado com carbonato de potássio e novamente filtrado. Tratado com pentóxido de fósforo e destilado sob atmosfera de nitrogênio seco
Butillítio	-	Titulado com N-(<i>o</i> -toluil)-pivalamida segundo a literatura ^[105] .
(CF₃CO)₂O	-	Destilado de pentóxido de fósforo, sob atmosfera de nitrogênio seco.
CHCl₂COCl	-	Destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.
CH₃OCOCl	-	Destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.
Cicloexano	-	Destilado de hidreto de cálcio.
Cloreto de amônio	-	Aquecido a 120 °C a ≈ 1 mmHg por 2 h.
Cloreto de oxalila	-	Destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.
Diazometano	-	Preparado a partir de Diazald®, EtOH, éter etílico, água e KOH ^[106] . Quando titulado, seguiu-se o procedimento descrito na referência [107].
Et₄NOTs	-	Aquecido a 100 °C a ≈ 1 mmHg por 6 h.
Éter etílico	-	Destilado de sódio e benzofenona.
Hemiaminais	-	Secos em um pistola de secagem do tipo Abderhalden com pentóxido de fósforo e a 60 °C.
Hexano	-	Destilado de hidreto de cálcio.
Isobutileno	-	Sintetizado a partir de <i>tert</i> -butanol e ácido oxálico ^[64c] .
Metanol	-	Destilado de magnésio metálico e iodo sob atmosfera de nitrogênio seco.
Metillítio	-	Titulado com N-(<i>o</i> -toluil)-pivalamida segundo a literatura ^[105] .
N-(<i>o</i>-toluil)-pivalamida	-	Sintetizado segundo a literatura ^[105] .

- Ozônio** - Preparado por descarga elétrica em oxigênio 98%, seco por Drierite[®], em um ozonizador.
- Peneira Molecular** - Tanto as de 3 Å como as de 4 Å foram secas em mufla a 300C° por 6 h.
- Piridina** - Destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco e guardada sobre peneira molecular de 4 Å.
- Pirrolidina** - Destilada de KOH, sob atmosfera de nitrogênio seco.
- Tetraidrofurano** - Destilado de sódio e benzofenona.
- Tolueno** - Destilado de sódio.
- Trietilamina** - Destilado de hidreto de cálcio.
- Zn/Cu** - A liga foi preparada segundo a referência [108].

4.3 - Protocolo experimental.

- Proteção da prolina:

- Síntese do ácido (2*S*)-1-metoxycarbonil-2-pirrolidinocarboxílico (**90**).



Em um balão de 25 mL, refrigerado a 0 °C, foram colocados 1,204 g (10,46 mmol) de L-prolina e 11 mL (22 mmol) de uma solução aquosa de NaOH 2 M. Com agitação intensa do meio reacional, foi adicionada lentamente (≈ 10 min) uma solução de 0,85 mL (11 mmol) de cloroformato de metila em 5 mL de éter etílico. Trinta minutos após o término desta adição, as fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com éter etílico (3x10 mL), acidificada até pH $\approx 4,0$ com ácido clorídrico 6 M e extraída com éter etílico (4x20 mL). Após a secagem destas últimas fases etéreas com sulfato de sódio anidro e filtração em algodão, os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo resultante foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel, com acetato de etila 60% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a remoção dos eluentes, obteve-se 1,612 g (89% de rendimento) de um óleo incolor viscoso. Este foi caracterizado como o ácido (2*S*)-1-metoxycarbonil-2-pirrolidinocarboxílico (**90**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 60% em hexano.

$[\alpha]_D$ -59,0; $c=1,1$; metanol.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3460(M); 2968(F); 2887(F); 1739(F); 1682(F); 1464(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1394(F); 1200(F); 1128(F); 1092(M); 998(f); 960(f); 891(f) e
778(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 9,56 (sl; 1H); [4,41 (dd; $J = 4,6$ e $7,5$ Hz) + 4,33 (dd; $J = 3,5$ e
(CDCl_3 , ta): (δ). 8,7 Hz) = 1H]; [3,75 (s) + 3,70 (s) = 3H]; 3,59-3,41 (m; 2H);
2,25-2,13 (m; 2H) e 2,00-1,91 (m; 2H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 177,8; 176,4; 156,3; 155,2; 59,1; 58,5; 52,9; 52,7; 46,8; 46,7;
(CDCl_3 , ta): (δ). 46,5; 30,9; 29,4; 24,3 e 23,3.

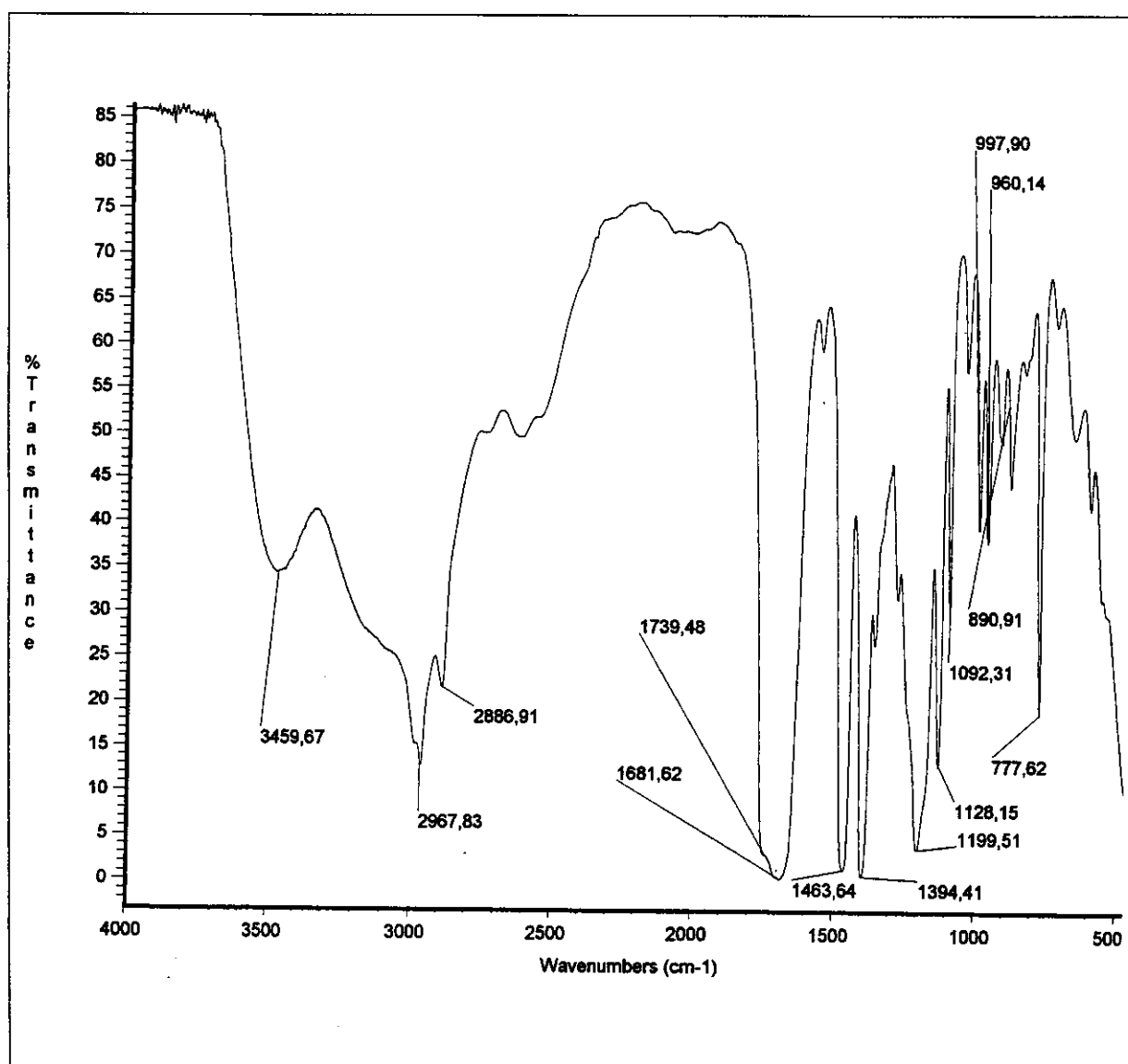


Figura 13: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 90.

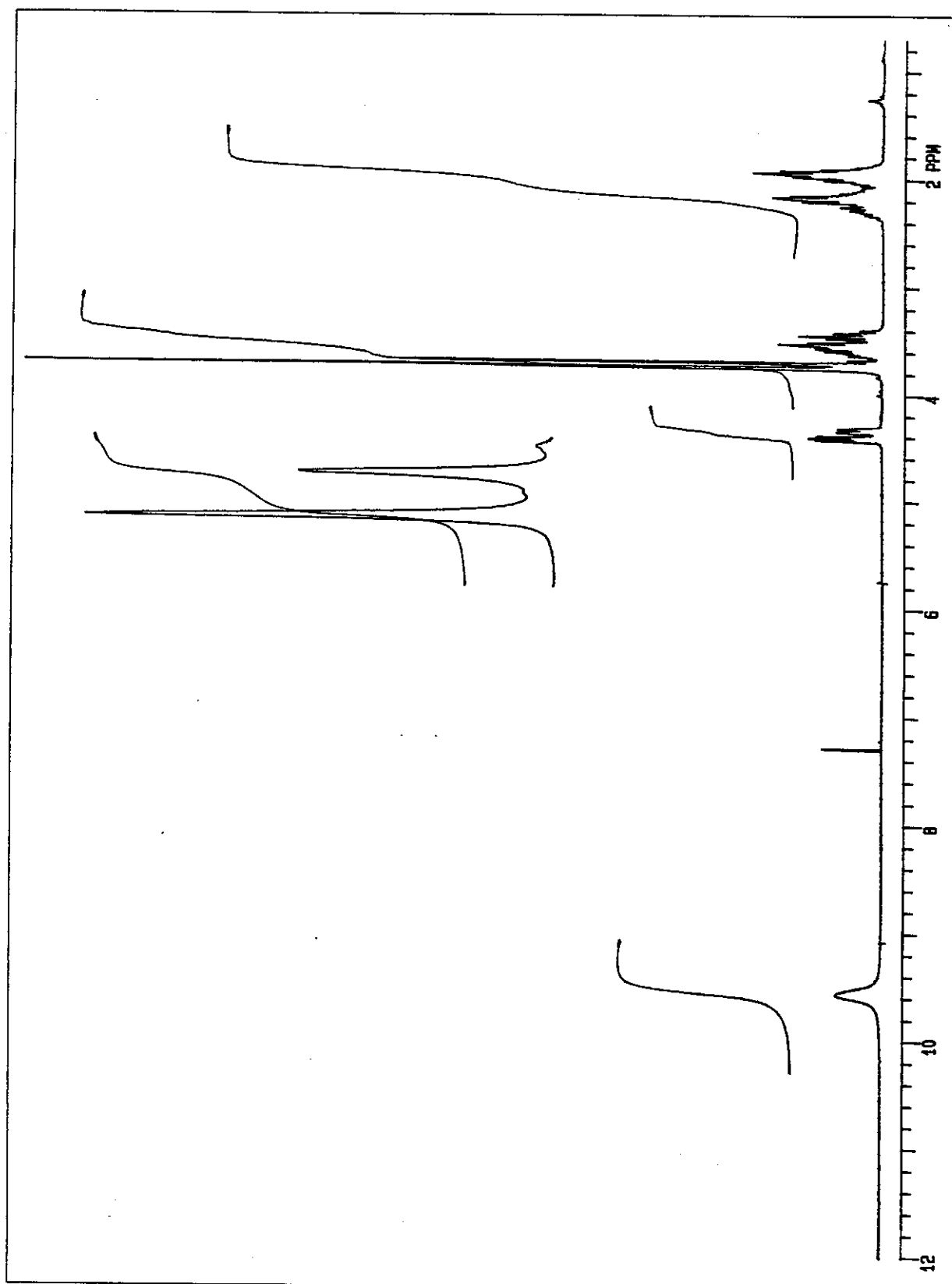


Figura 14: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **90**.

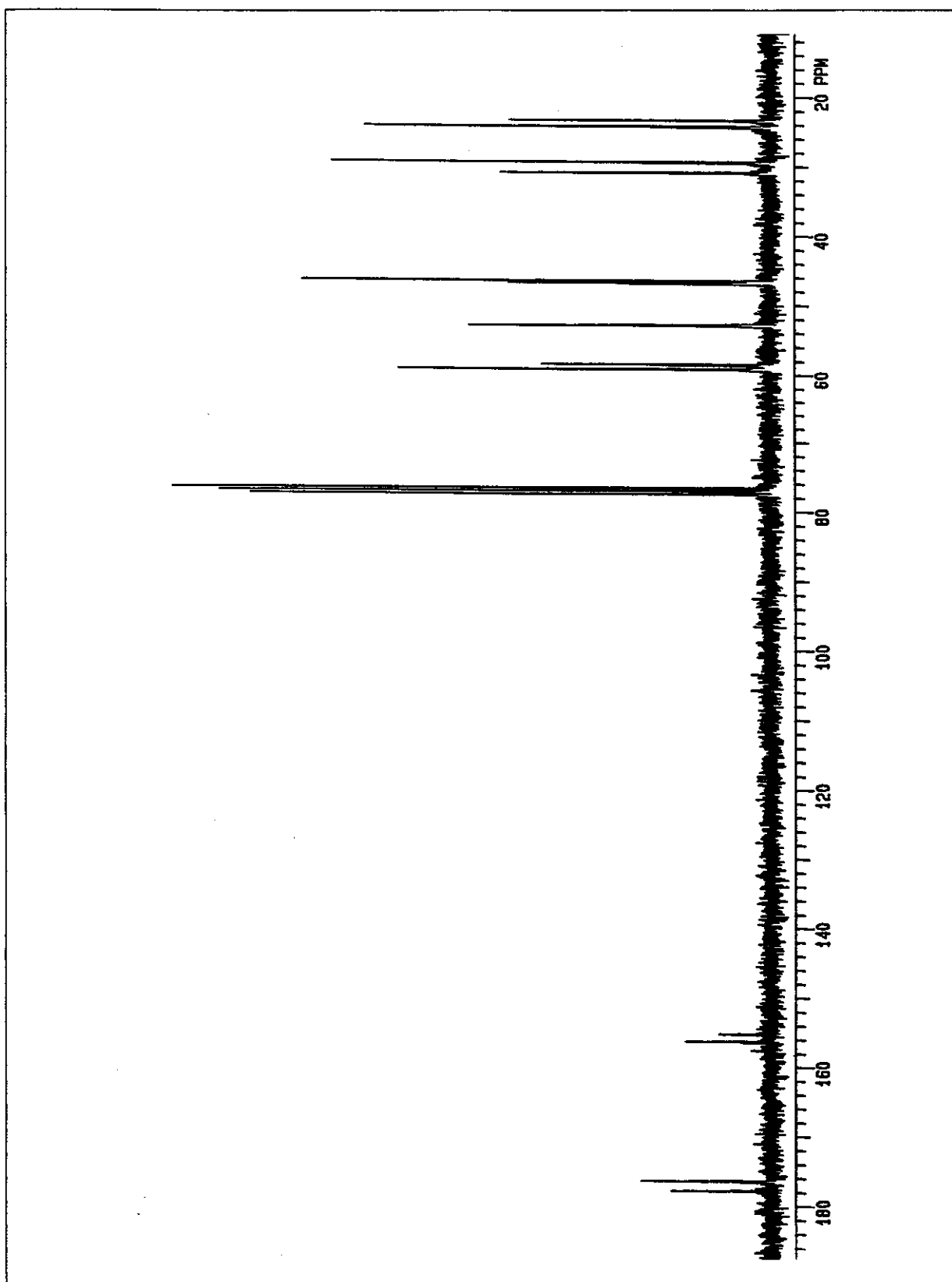
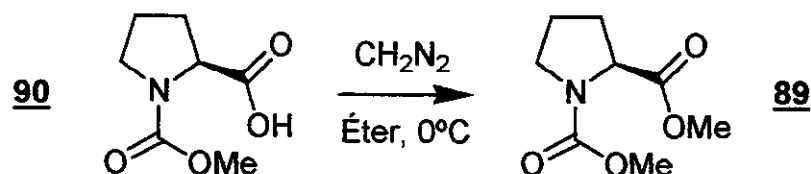


Figura 15: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 90.

- Proteção da prolina:

- Síntese do (2S)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**89**).



Em um balão de 50 mL, refrigerado a 0 °C, foram adicionados 428 mg (2,47 mmol) do ácido (2S)-1-metoxicarbonil-2-pirrolidinocarboxílico e 10 mL de éter etílico. Nesta temperatura e sem agitação, foram adicionados lentamente, 13,0 mL (2,86 mmol) de uma solução de diazometano 0,220 M em éter etílico recentemente preparada. Uma intensa liberação de gás foi observada e, no final da adição, o meio reacional encontrava-se levemente amarelado. Deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente fora do banho de gelo. A solução foi filtrada em coluna de sílica gel (≈ 2 cm de altura), e a fase estacionária extraída com mais 10 mL de éter etílico. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O resíduo gerado foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo 409 mg (88% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o (2S)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**89**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ -69,0; $c=1,3$; metanol.

pe 80-85 °C / 3 mmHg.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2956(M); 2881(f); 1747(F); 1705(F); 1452(F); 1389(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1282(f); 1201(M); 1173(M); 1124(M); 1092(f); 1003(f) e 773(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz [4,31 (dd; $J=3,3$ e 8,6 Hz) + 4,25 (dd; $J=3,5$ e 8,6 Hz) = 1H];
(CDCl_3 , ta): (δ). [3,68 (s) + 3,67 (s) + 3,65 (s) + 3,61 (s) = 6H]; 3,58-3,46 (m; 1H); 3,44-3,33 (m; 1H); 2,2-2,08 (m; 1H) e 2,01-1,80 (m; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 173,1; 173,0; 155,3; 154,8; 59,0; 58,8; 52,4; 52,1; 46,7; 46,2;
(CDCl_3 , ta): (δ). 30,8; 29,8; 24,2 e 23,3.

EM[70 eV]: 187(5%); 128(100%); 82(13%) e 59(8%).
(m/z) (abundância).

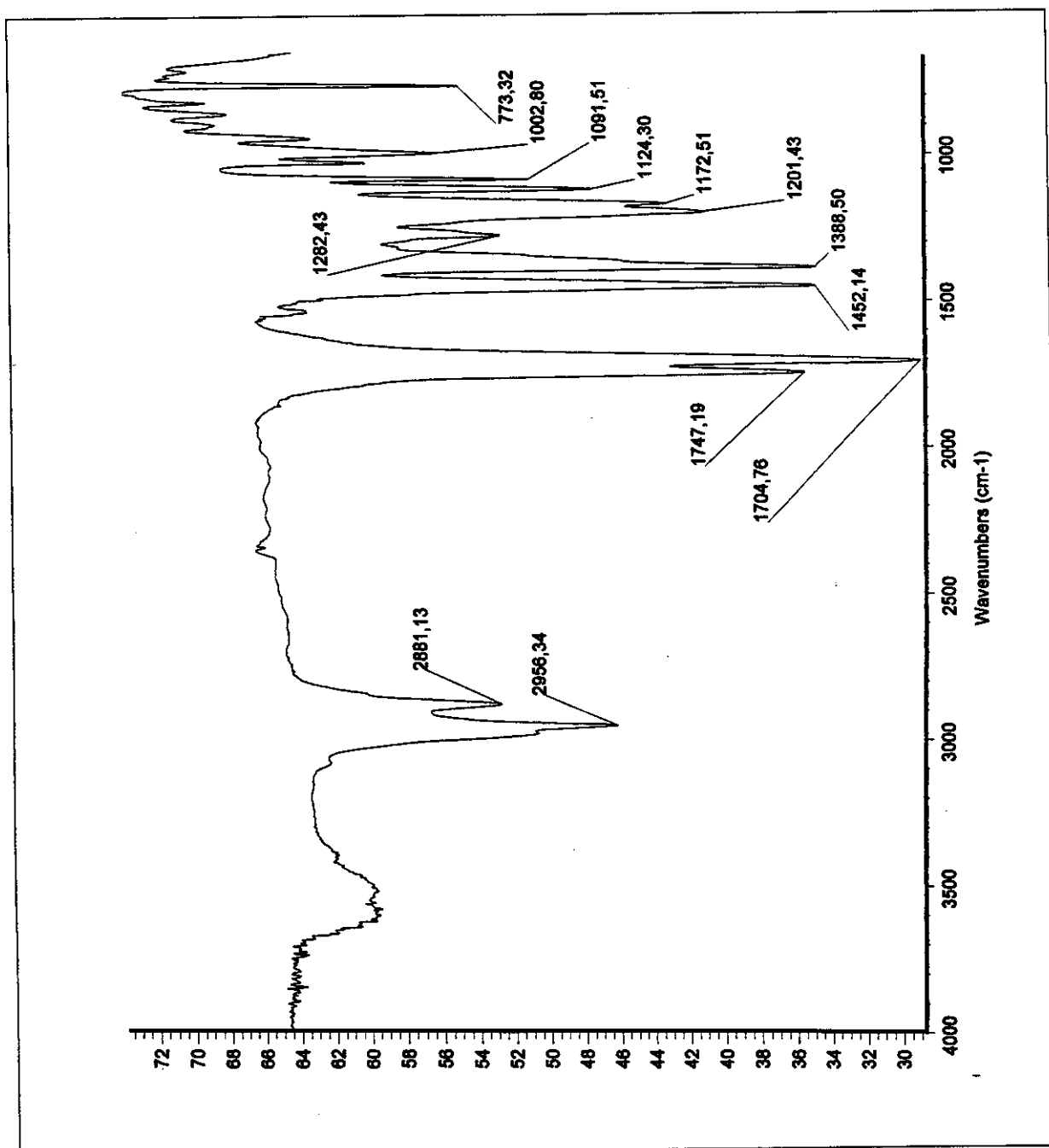


Figura 16: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **89**.

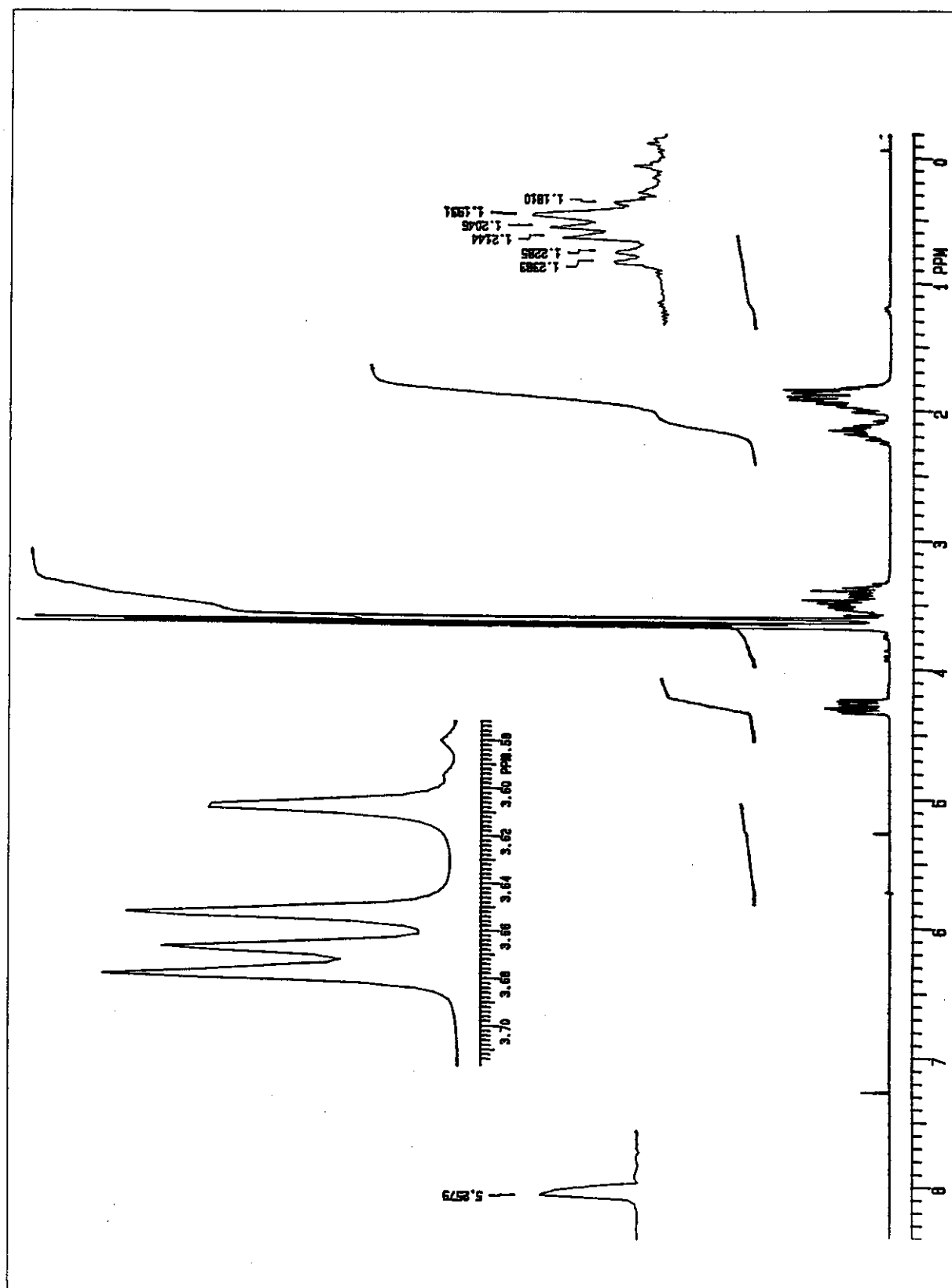


Figura 17: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **89**.

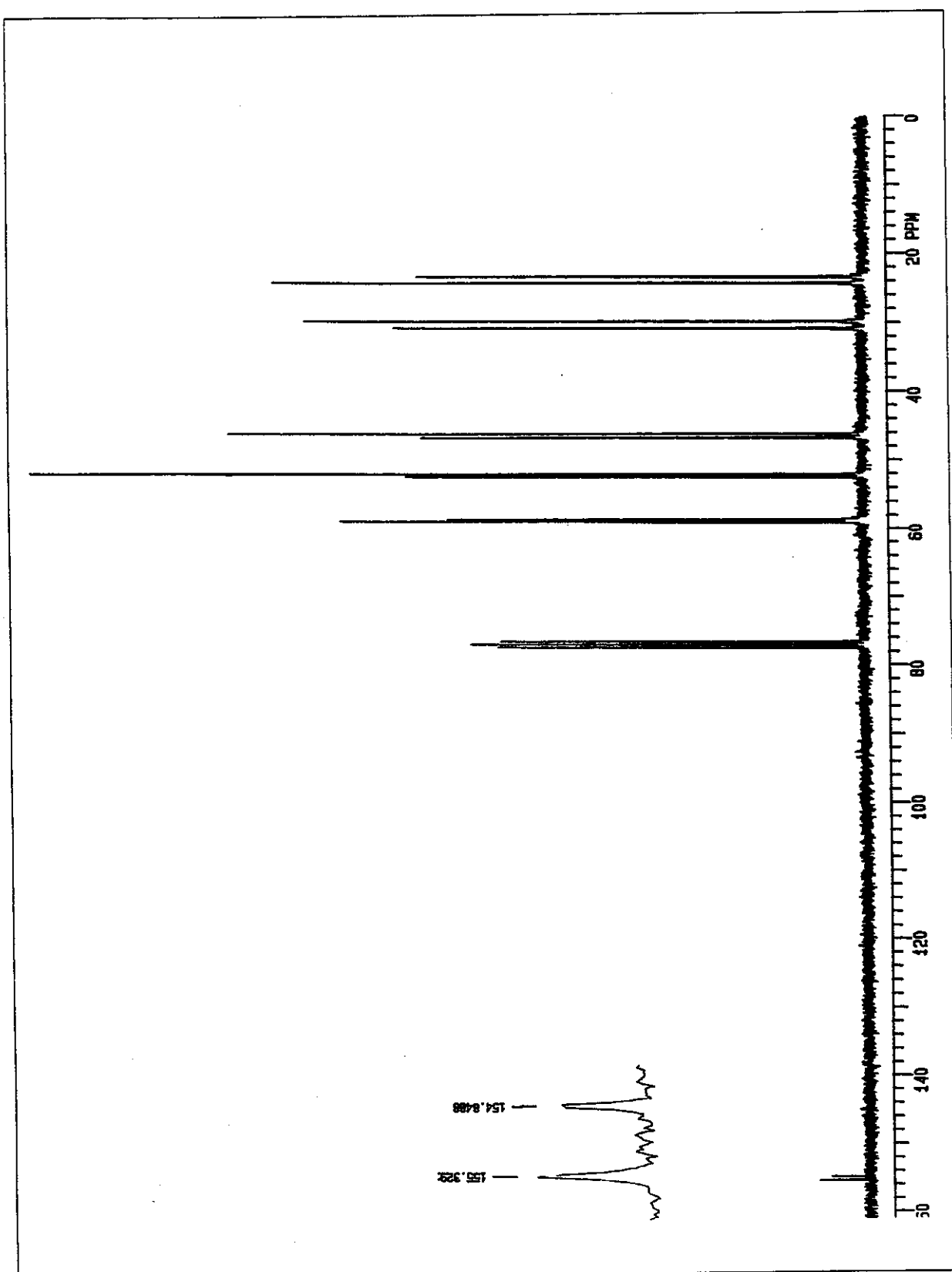
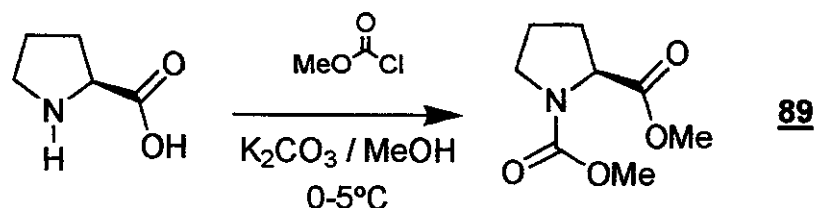


Figura 18: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **89**.

- Proteção da prolina:

- Síntese do (2S)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**89**).



Em um erlenmeyer, à temperatura ambiente, foram colocados 544 mg (4,70 mmol) de L-prolina, 681 mg (4,90 mmol) de carbonato de potássio anidro e 10 mL metanol seco. Após cinco minutos de agitação à temperatura ambiente, foi adicionado 0,95 mL (12 mmol) de cloroformato de metila. Passados 15 min de agitação à temperatura ambiente, o meio reacional foi resfriado a 0-5 °C, e a agitação mantida por mais 9 h. Ao final deste período, o metanol foi evaporado em evaporador rotatório sem aquecimento. Foram adicionados 5 mL de água ao resíduo, e a suspensão formada foi extraída com diclorometano (3x15 mL). Após a secagem das fases orgânicas com sulfato de magnésio anidro, a solução foi filtrada em coluna de sílica gel ($\approx$ 2 cm de altura), extraíndo-se o resíduo com mais 10 mL de diclorometano. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O resíduo gerado foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo 823 mg (93% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como o (2S)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**89**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

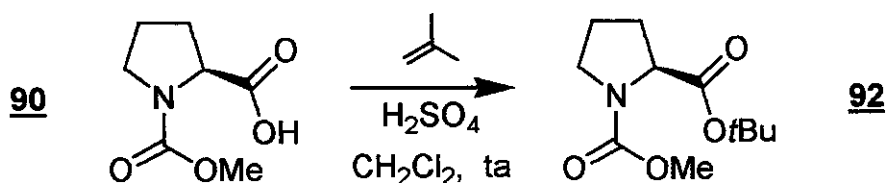
$[\alpha]_D$ -69,0; c=1,3; metanol.

pe 80-85 °C / 3 mmHg.

Dados espectrais: Idênticos aos descritos nas páginas 95-98.

- Preparação do éster *terc*-butílico:

- Síntese do (2*S*)-1-metoxicarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de *terc*-butila (**92**).



Em um tubo para reação em alta pressão, foram adicionados 30 mL de diclorometano e 4,658 g (26,90 mmol) do ácido (2*S*)-1-metoxicarbonil-2-pirrolidinocarboxílico. À solução, agitada vigorosamente e em um banho a 0 °C, foi adicionado 0,25 mL de ácido sulfúrico concentrado. O meio reacional foi saturado pelo borbulhamento de isobutileno por aproximadamente 2 h a 0 °C. Houve um aumento do volume da solução na ordem de 20-30%. O tubo foi selado e, então, retirado do banho refrigerante. A agitação do meio reacional foi mantida por 72 h à temperatura ambiente, observando-se um progressivo amarelecimento do meio reacional. Ao final deste período, o tubo foi resfriado novamente a 0 °C, e o meio reacional foi vertido em um erlenmeyer com 30 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Após agitação intensa, as fases foram separadas, e extraiu-se a fase aquosa com mais duas porções de 30 mL de diclorometano. O produto desejado foi isolado da fase orgânica após secagem com sulfato de magnésio anidro e remoção dos voláteis em evaporador rotatório. A purificação do resíduo por cromatografia *flash* em sílica gel, com acetato de etila 30% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio), forneceu 3,516 g (57% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o (2*S*)-1-metoxicarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de *terc*-butila (**92**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,35$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ -41,0; $c=2,7$; metanol.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2978(M); 2879(f); 1741(F); 1709(F); 1450(F); 1387(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1155(F); 1122(M); 1090(f); 989(f); e 771(f).

RMN-¹H; 300,0 MHz [4,25 (dd; J= 3,3 e 9,6 Hz) + 4,15 (dd; J= 3,7 e 8,5 Hz) = 1H];
(CDCl₃, ta): (δ). [3,71 (s) + 3,68 (s) = 3H]; 3,64-3,38 (m; 2H); 2,28-2,10 (m;
1H); 2,03-1,84 (m; 3H) e [1,47 (s) + 1,46 (s) = 9H].

RMN-¹³C; 75,5 MHz 172,1; 171,9; 155,5; 155,1; 81,2; 59,9; 59,7; 52,4; 52,3; 46,9;
(CDCl₃, ta): (δ). 46,4; 30,9; 29,9; 28,0; 27,9; 24,3 e 23,5.

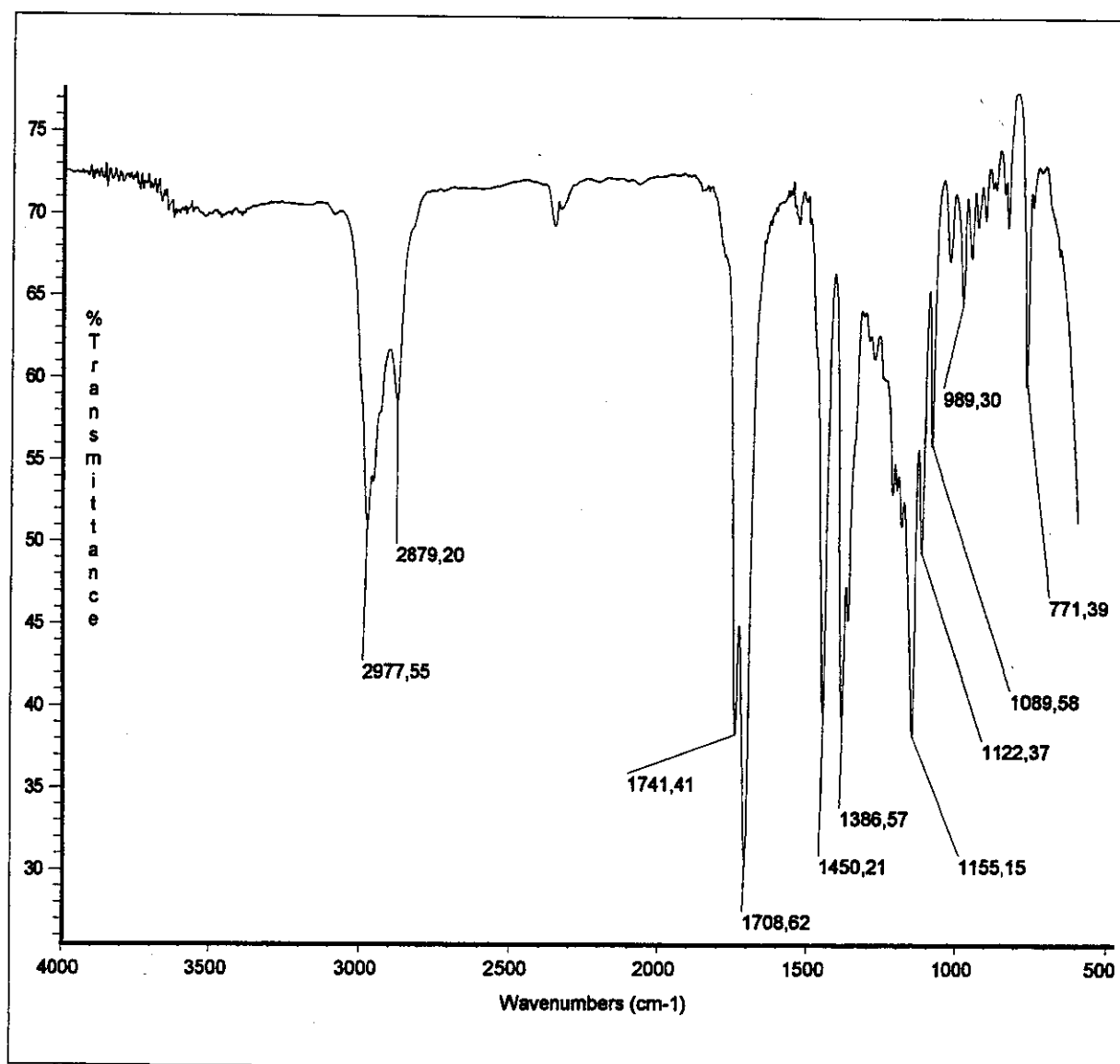


Figura 19: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 92.

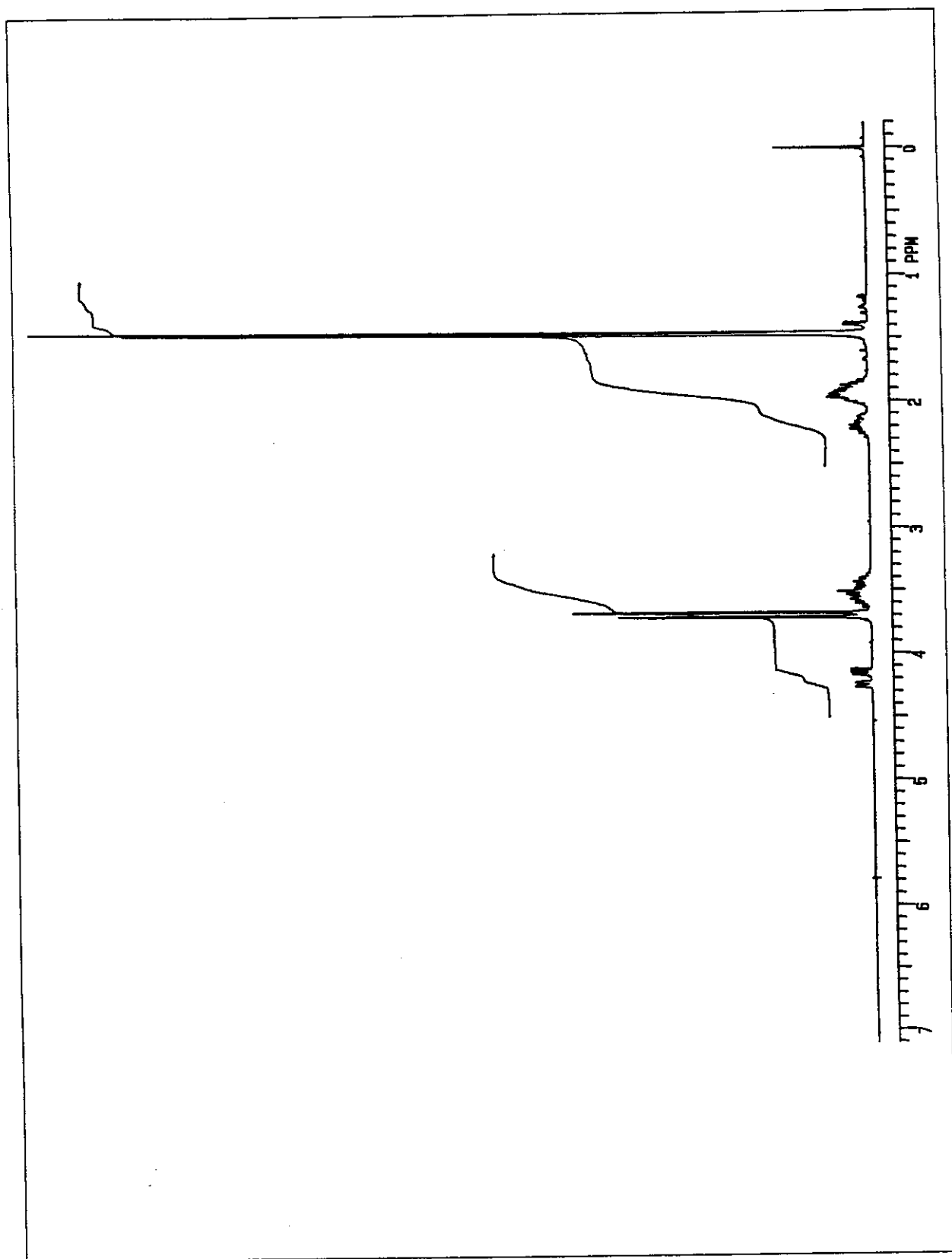


Figura 20: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **92**.

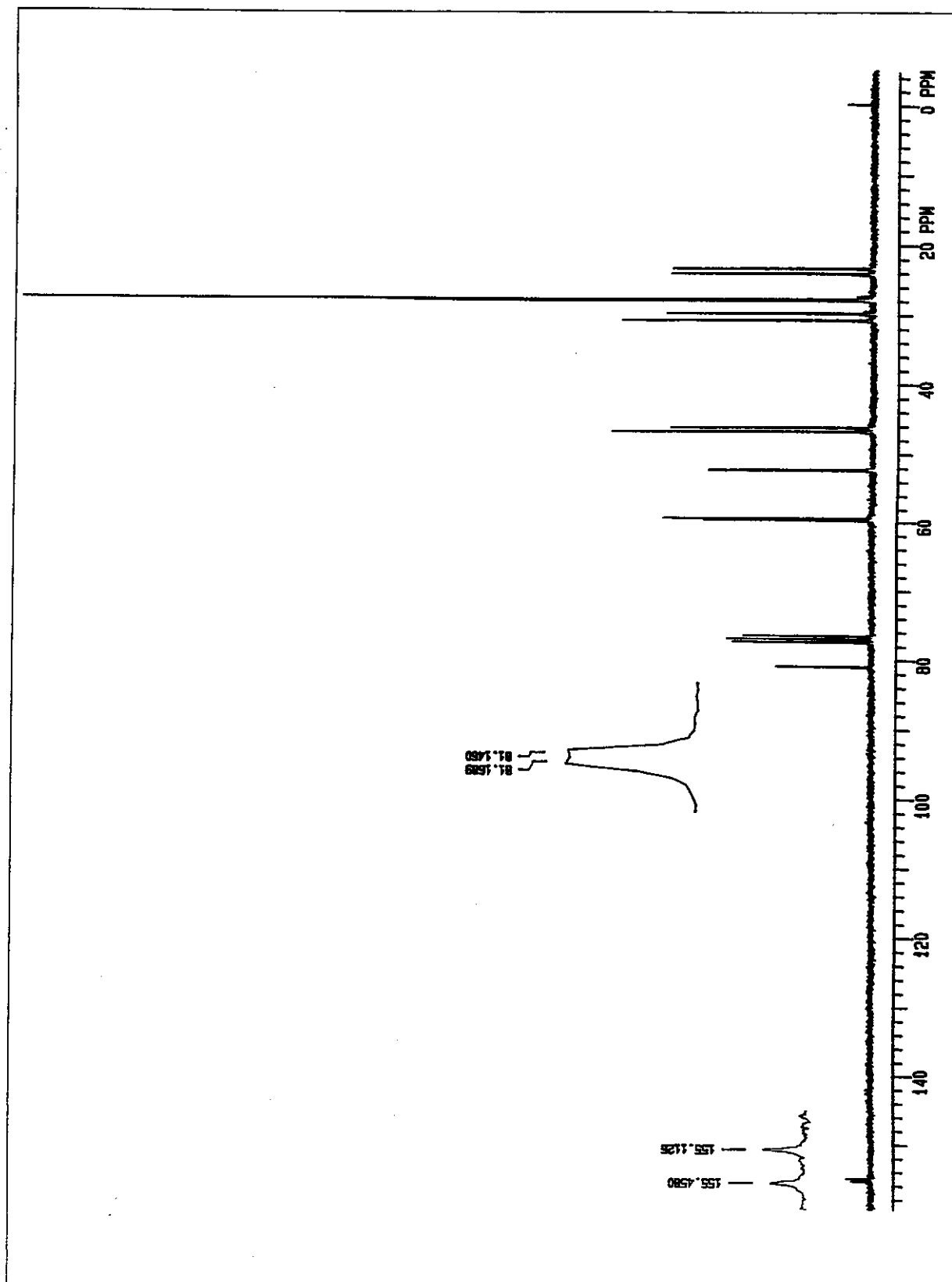
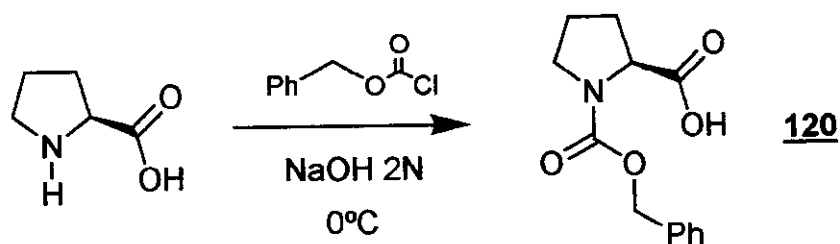


Figura 21: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **92**.

- Proteção da prolina:

- Síntese do ácido (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxílico (**120**).



Em um erlenmeyer, refrigerado a 0 °C, foram colocados 1,06 g (9,23 mmol) de L-prolina e 10 mL de NaOH 2 M (20 mmol). Com intensa agitação magnética, foi adicionado lentamente ($\approx$ 15 min) 1,40 mL (9,81 mmol) de cloroformato de benzila. Após 30 min, o meio reacional foi lavado com éter etílico (4x10 mL) e acidificado até pH $\approx$ 4,0 com HCl 4 M. A solução ácida foi extraída com quatro porções de 10 mL de éter etílico, e secou-se o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro. Com a evaporação dos voláteis em evaporador rotatório, obteve-se um óleo viscoso. Fracionou-se este material por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 50% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a eliminação do eluente, foi obtido 1,97 g (85% de rendimento) de um óleo incolor muito viscoso. Este material foi caracterizado como o ácido (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxílico (**120**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,35$; eluente: acetato etila 50% em hexano.

$[\alpha]_D$ $-41,2$; $c=4,5$; metanol.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3437(M); 2958(F); 2886(F); 1741(F); 1697(F); 1435(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1360(F); 1180(F); 1124(F); 1092(M); 979(M); 922(M);
771(M); 696(M) e 620(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 9,62 (sl; 1H); 7,37-7,24 (m; 5H); 5,22-5,11 (m; 2H);
(CDCl_3 , ta): (δ). [4,42 (dd; $J=4,2$ e $8,1$ Hz) + 4,37 (dd; $J=3,6$ e $8,7$ Hz) = 1H];

3,63-3,53 (m; 1H); 3,51-3,45 (m; 1H); 2,25-2,08 (m; 2H) e 1,99-1,87 (m; 2H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 177,8; 176,6; 155,5; 154,4; 136,3; 136,2; 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,5; 67,3; 67,1; 59,1; 58,6; 46,8; 46,5; 30,8; 29,5; 24,2 e 23,3.

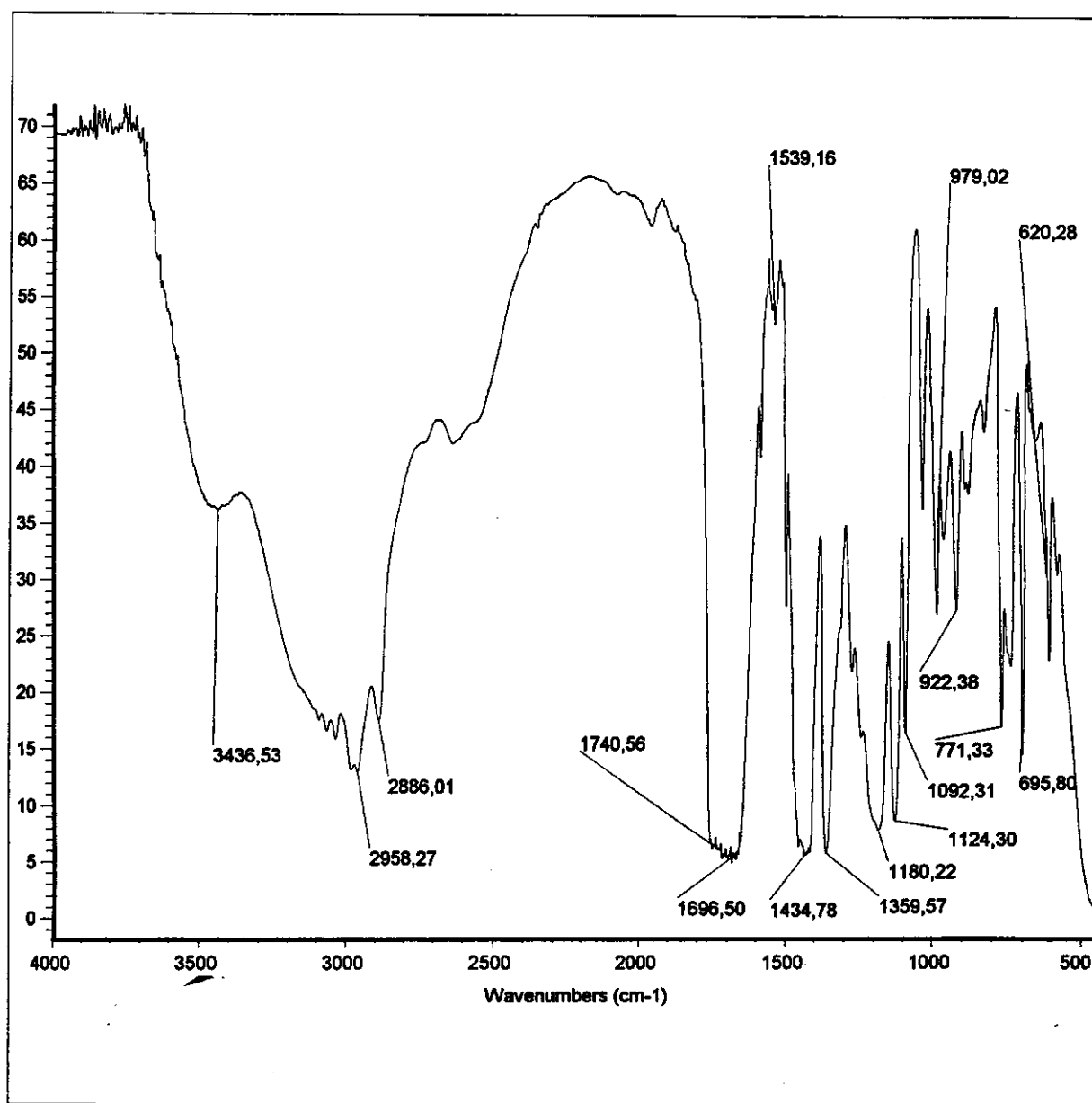


Figura 22: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **120**.

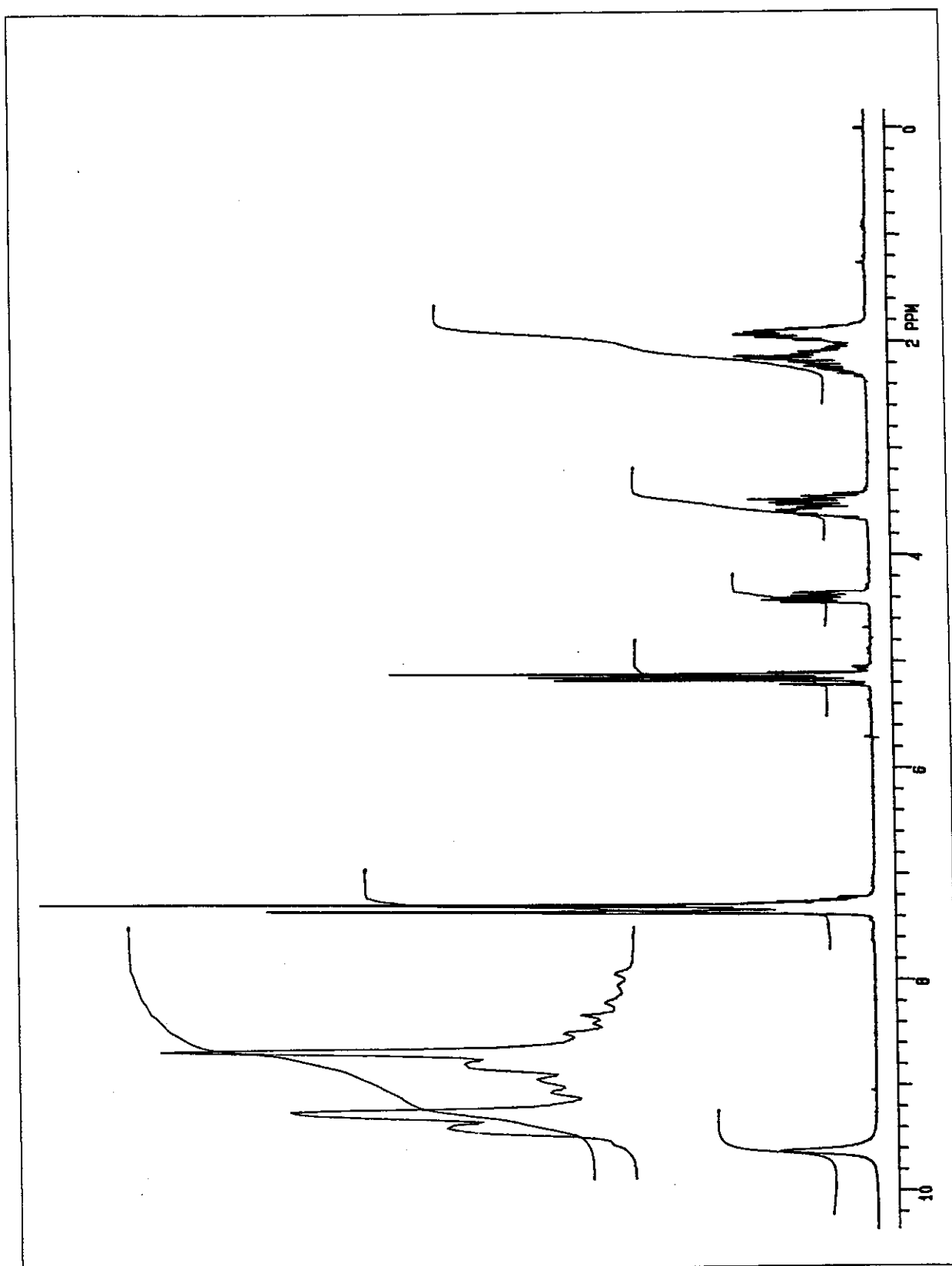


Figura 23: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **120**.

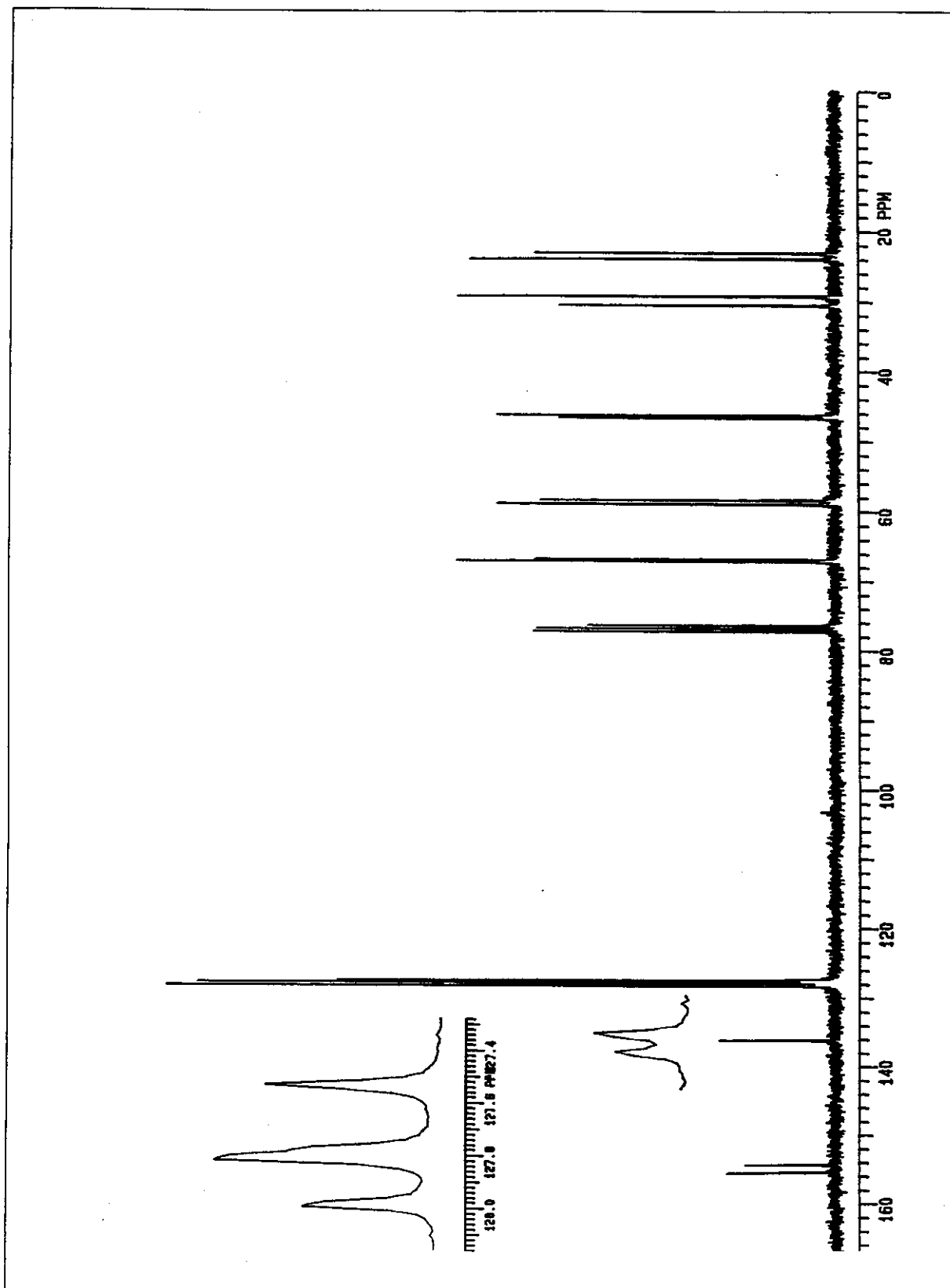
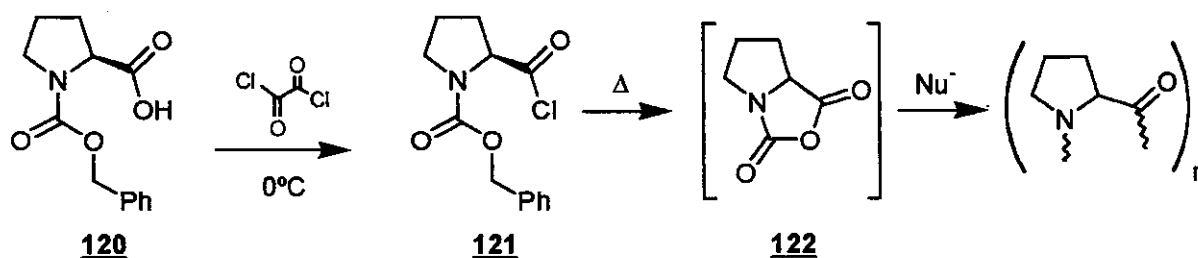


Figura 24: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 120.

- Preparação de indutores quirais baseados na prolina:
- Síntese do cloreto de (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxila (**121**).



Em um balão de 10 mL, a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio seco, colocaram-se 439 mg (1,76 mmol) do ácido (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxílico. Em seguida, foram adicionados 5,0 mL (57 mmol) de cloreto de oxalila lentamente. Foi observado um grande desprendimento de gases. Após 30 min, o banho de gelo foi retirado, e o meio agitado por 6 h à temperatura ambiente. Ao final deste período, os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, obtendo-se 457 mg (97% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o cloreto de (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxila (**121**). Entretanto, com a manipulação deste material, observou-se a formação de um sólido branco⁸ solúvel em metanol e insolúvel nos solventes em que cloreto de (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxila originariamente era solúvel: acetato de etila, diclorometano, clorofórmio etc.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3075(f); 3033(f); 2958(M); 2885(M); 1790(F); 1701(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1448(F); 1407(F); 1350(F); 1173(F); 1122(F); 970(M);
872(M); 769(M); 698(F) e 608(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,36-7,24 (m; 5H); 5,21-5,04 (m; 2H); 4,67 (dd; J = 4,2 e
(CDCl₃, ta): (δ). 8,7 Hz; 1H); 4,61 (dd; J = 4,2 e 9,0 Hz; 1H); 3,68-3,46 (m;
2H); 2,39-2,15 (m; 2H) e 2,05-1,87 (m; 2H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 174,6; 174,2; 172,7; 154,7; 154,3; 153,7; 136,4; 136,1; 135,8;
(CDCl₃, ta): (δ). 128,6; 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,7; 127,6; 127,4; 67,8;
67,5; 67,4; 67,3; 66,9; 60,9; 59,2; 58,9; 58,5; 47,0; 46,8; 46,5;

⁸ Embora não tenha havido uma caracterização detalhada a literatura sugere que este material possa ser a poli-(L)-prolina, ver referência [88].

46,4; 46,3; 30,8; 30,3; 29,8; 29,2; 29,1; 24,2; 23,9; 23,4; 23,0;
14,1 e 14,0.

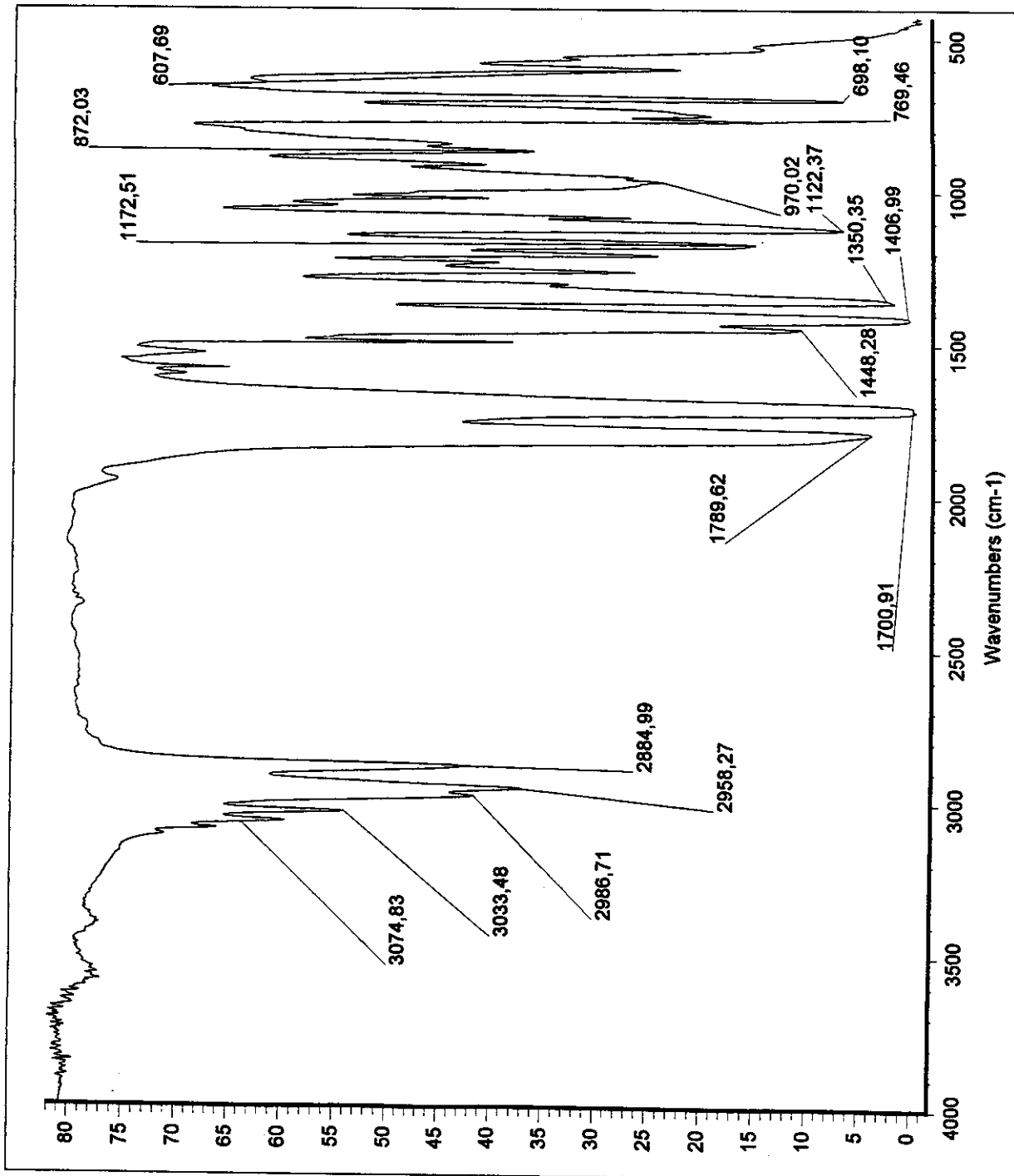


Figura 25: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 121.

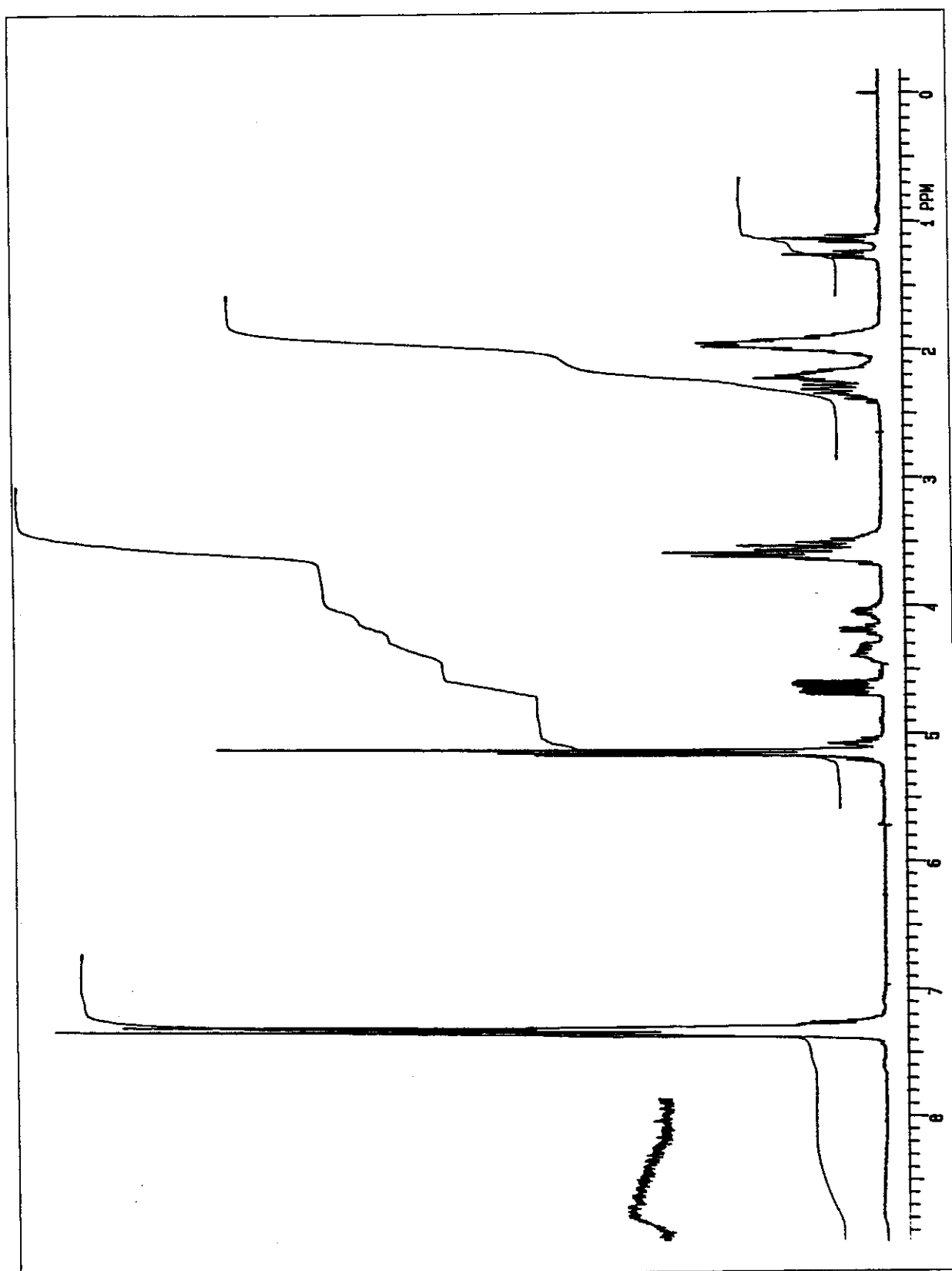


Figura 26: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **121**.

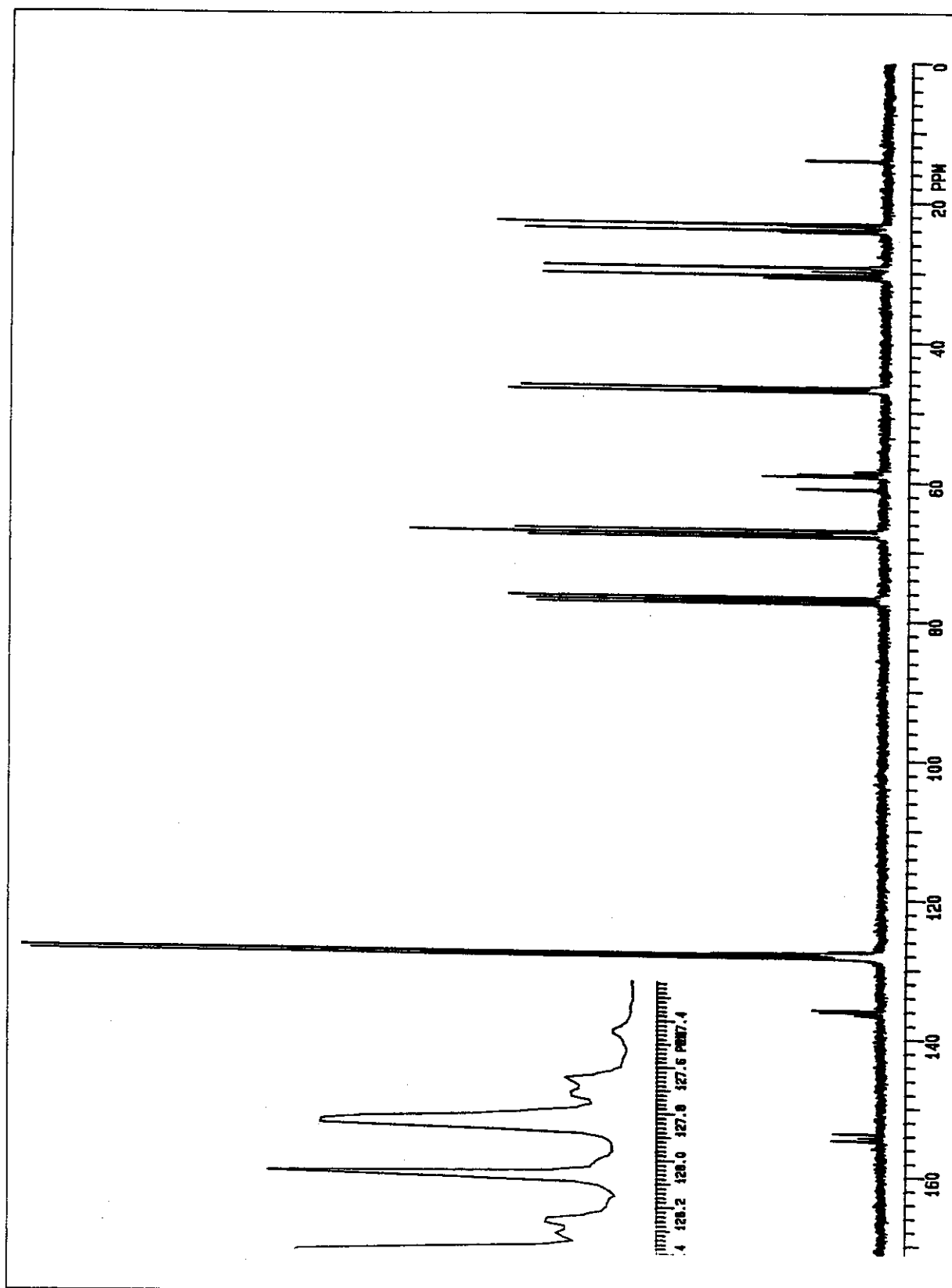
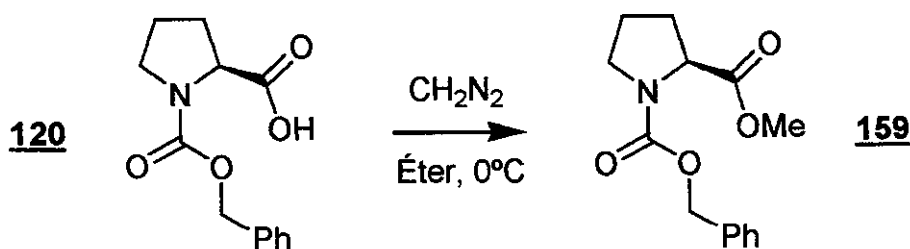


Figura 27: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **121**.

- Proteção da prolina:

- Síntese do (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de metila (**159**).



Em um balão de 25 mL, refrigerado a 0°C , foram adicionados 85 mg (0,34 mmol) do ácido (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxílico e 5,0 mL de éter etílico. Nesta temperatura e sem agitação, foram adicionados lentamente 3,0 mL (0,66 mmol) de uma solução etérea de diazometano 0,22 M. Foi observada uma intensa liberação de gás. No final da adição o meio reacional encontrava-se levemente amarelado. Deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente fora do banho de gelo. A solução foi filtrada em coluna de sílica gel (≈ 2 cm de altura), e a fase estacionária foi extraída com mais 10 mL de éter etílico. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. Após a purificação do resíduo por coluna de cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com iodo), foram obtidos 88 mg (98% de rendimento) de um líquido incolor viscoso. Este foi caracterizado como o (2*S*)-1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinocarboxilato de metila (**159**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ $-56,5$; $c=4,0$; metanol.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3064(f); 3032(f); 2954(M); 2881(M); 1747(F); 1712(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1585(f); 1417(F); 1354(F); 1281(M); 1201(F); 1173(F);
1119(F); 1088(F); 1003(M); 769(M) e 707(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,37-7,28 (m; 5H); 5,21-5,02 (m; 2H); [4,39 (dd; $J = 3,3$ e 8,4 Hz) + 4,34 (dd; $J = 3,6$ e 8,7 Hz) = 1H]; [3,74 (s) + 3,58 (s) = 3H]; 3,65-3,47 (m; 2H); 2,23-2,16 (m; 1H); 2,03-1,87 (m; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 173,2; 173,0; 154,7; 154,1; 136,6; 136,5; 128,3; 128,2; 127,8; 127,7; 127,6; 66,9; 66,8; 59,0; 58,7; 52,1; 51,9; 46,8; 46,3; 30,8; 29,8; 24,2 e 23,4.

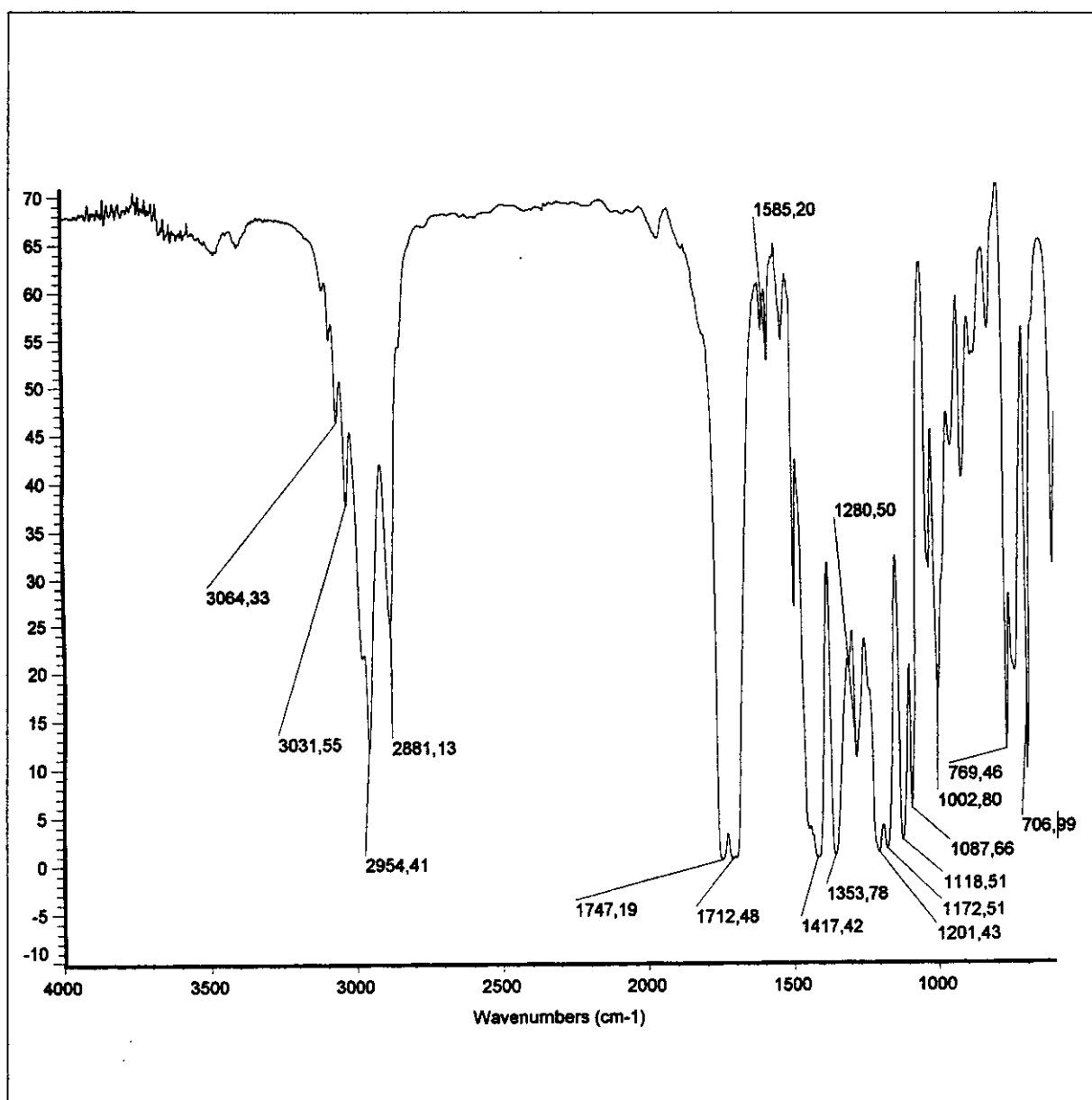


Figura 28: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **159**.

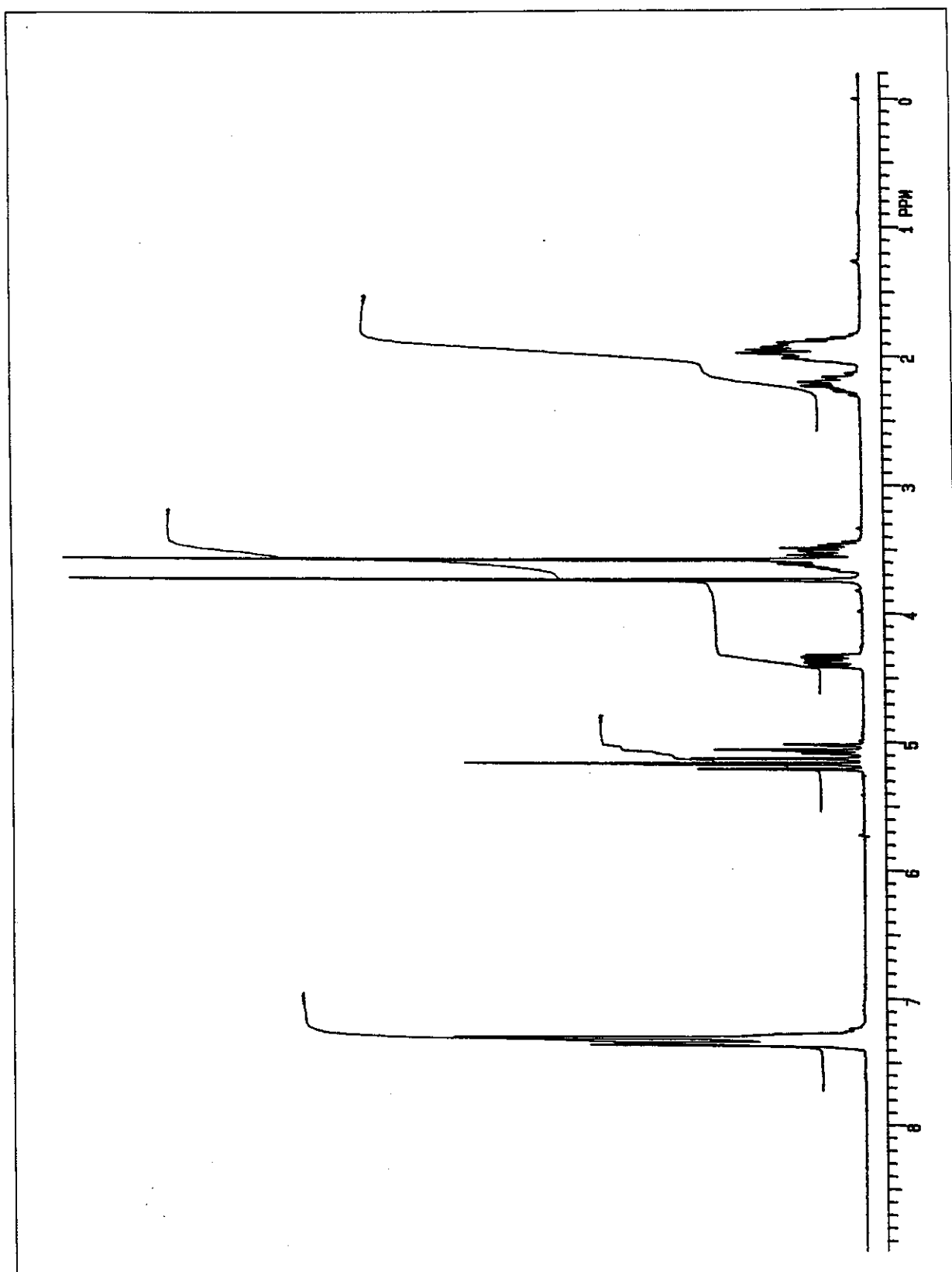


Figura 29: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **159**.

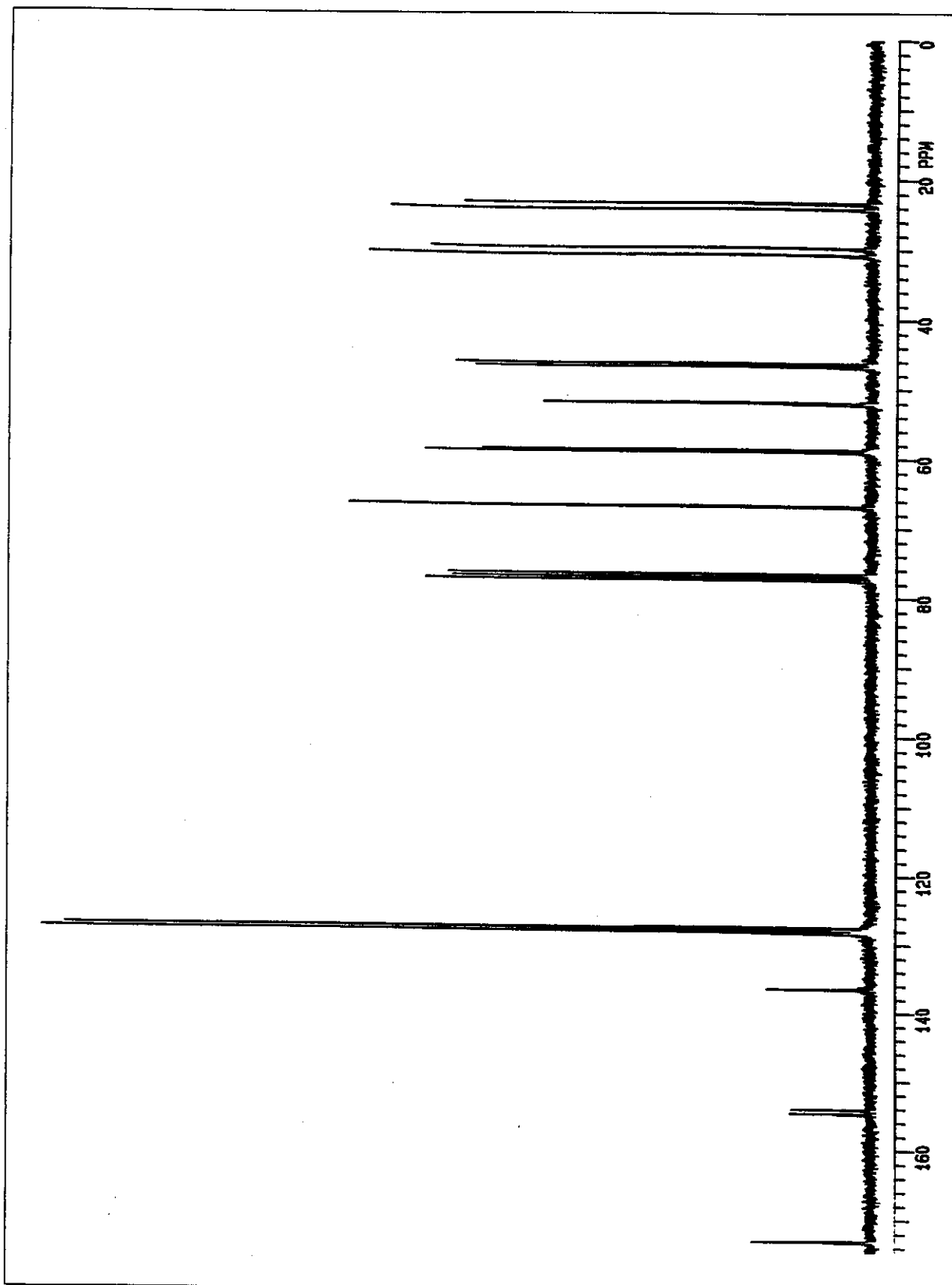
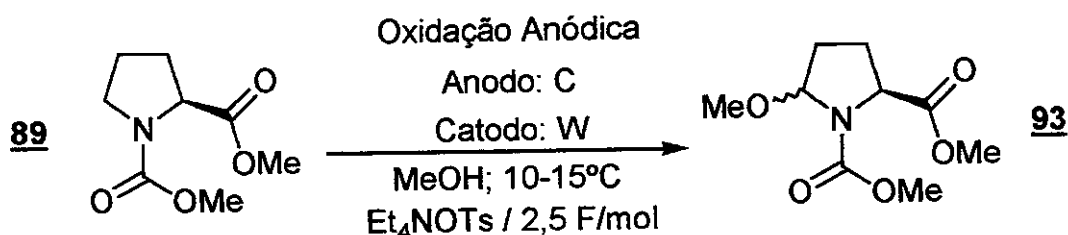


Figura 30: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **159**.

- Oxidação anódica da prolina protegida (**89**):
- Síntese do (2*S*)-5-metóxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**93**).



Em uma célula de eletrólise, com anodo de grafite e catodo de tungstênio, foram adicionados 1,00 g (3,32 mmol) de p-toluenosulfonato de tetraetilamônio e 50 mL de metanol seco. Em seguida, foram adicionados 4,60 g (24,6 mmol) do éster dimetílico do ácido (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxílico. A temperatura foi mantida na faixa de 10-15 °C com um banho de gelo e água; e a atmosfera, inerte pela passagem lenta de nitrogênio seco. Foi observada evolução de gás no catodo logo que se ligou a fonte, e o meio reacional escureceu muito com o tempo. A reação foi controlada por cromatografia gasosa⁵ e, depois da passagem de aproximadamente 2,5 F/mol ($\approx$ 5 h), o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram adicionados 10 mL de água destilada ao resíduo escuro, extraíndo-se esta solução com três porções de 30 mL de diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Depois de filtração da solução de diclorometano em sílica gel ($\approx$ 2 cm de altura), os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo amarelo resultante foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo 4,54 g (75% de rendimento) de um líquido incolor. Este foi caracterizado como a mistura dos dois diastereoisômeros do (2*S*)-5-metóxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**93**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 30% em hexano.
pe 85-90 °C / 2 mmHg.

⁵ Tempos de retenção de aproximadamente 6,11 e 6,28 min em coluna HP-5 de 25 m para cada um dos diastereoisômeros. A temperatura inicial era de 100 °C, e o gradiente de 10 °C/min.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2987(M); 2954(F); 2835(f); 1751(F); 1712(F); 1448(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1373(F); 1331(M); 1200(F); 1122(M); 1086(F); 1009(M);
957(M); 839(f) e 777(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz [5,34 (dd; J = 4,2 e 12,0 Hz) + 5,22 (dd; J = 3,8 e 12,0 Hz) =
(CDCl₃, ta): (δ). 1H]; 4,38 (t, J = 8,9 Hz; 1H); [3,77 (s) + 3,76 (s) + 3,74 (s) +
3,72 (s) + 3,68 (s) = 6H]; [3,44 (s) + 3,41 (s) + 3,40 (s) +
3,34 (s) = 3H]; 2,55-2,29 (m; 1H); 2,28-2,09 (m; 1H) e
2,08-1,73 (m; 2H).

RMN-¹H; 300,0 MHz [5,30 (sl) + 5,18 (sl) = 1H]; 4,36 (tl; J = 8,5 Hz; 1H); [3,74 (s)
(CDCl₃, 60 °C): (δ). + 3,72 (s) + 3,71 (s) + 3,70 (s) = 6H]; [3,41 (s) + 3,39 (s) =
3H]; 2,55-2,25 (m; 1H); 2,24-2,08 (m; 1H) e 2,07-1,70 (m;
2H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 173,0; 172,9; 155,8; 155,6; 155,3; 89,6; 89,1; 88,9; 88,5; 59,0;
(CDCl₃, ta): (δ). 58,8; 58,7; 58,6; 55,9; 55,3; 55,0; 54,6; 52,5; 52,4; 52,2; 51,9;
47,6; 46,0; 38,0; 32,3; 31,7; 30,5; 30,3; 29,6; 29,5; 27,8; 27,7;
26,6; 23,9; 23,0 e 22,3.

RMN-¹³C; 75,5 MHz 173,2; 172,8; 172,7; 155,7; 90,0; 89,3; 59,4; 59,2; 55,2; 52,7;
(CDCl₃, 60 °C): (δ). 52,5; 52,4; 52,1; 38,6; 32,5; 30,9; 30,3; 28,3; 27,8 e 27,1.

DEPT; 75,5 MHz CH → 89,6; 89,1; 88,9; 88,5; 59,0; 58,7; 58,6 e 58,5.
(CDCl₃): (δ). CH₂→ 56,0; 55,3; 55,0; 54,6; 52,5; 52,4; 52,3; 52,2 e 51,9.
CH₃→ 48,4; 47,6; 46,5; 46,0; 38,0; 37,8; 32,3; 31,8; 30,6;
30,3; 29,6; 29,5; 27,8; 26,6; 24,0; 23,0 e 22,4.

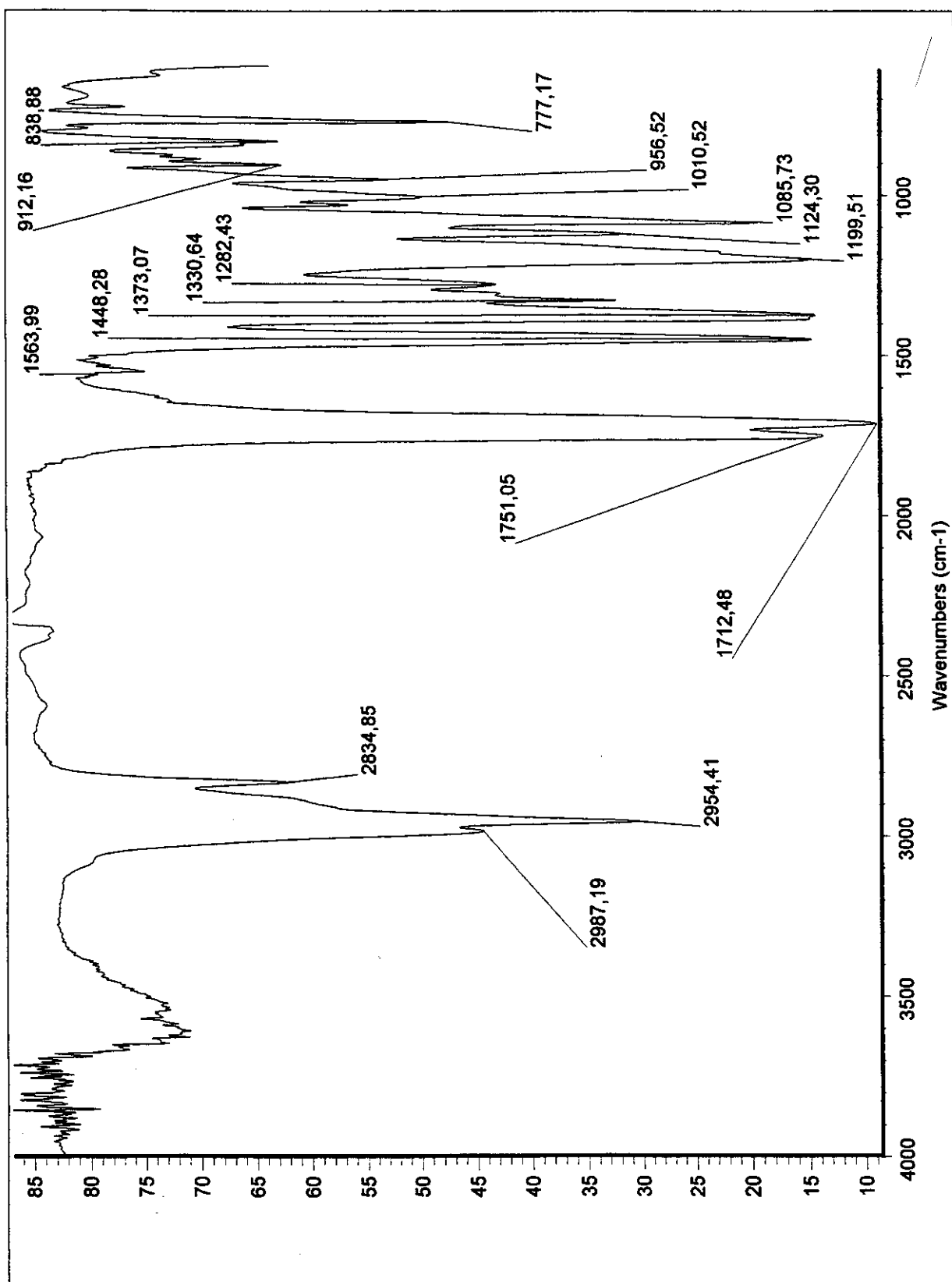


Figura 31: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 93.

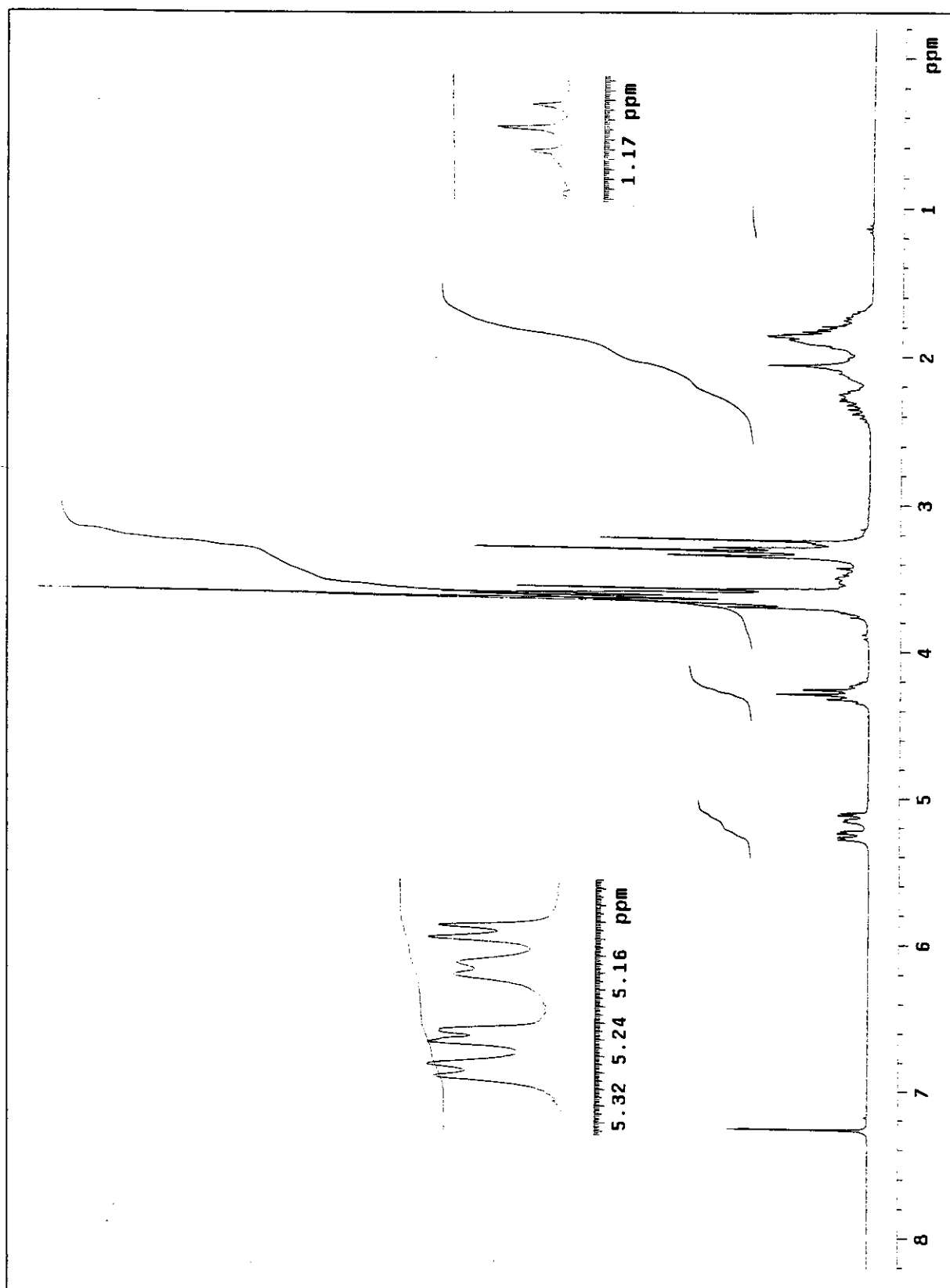


Figura 32: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de 93.

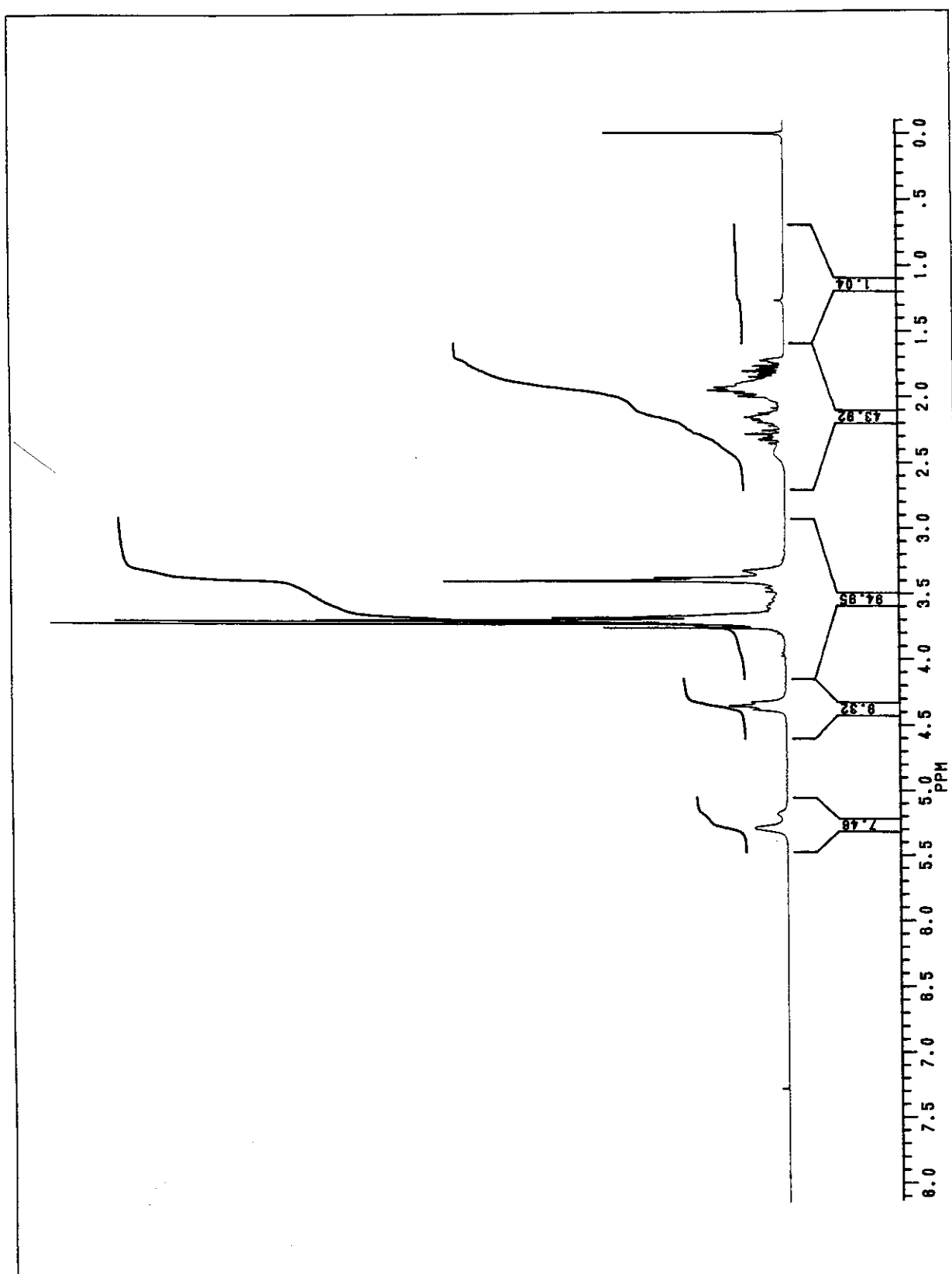


Figura 33: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) a alta temperatura (60°C) em CDCl_3 de **93**.

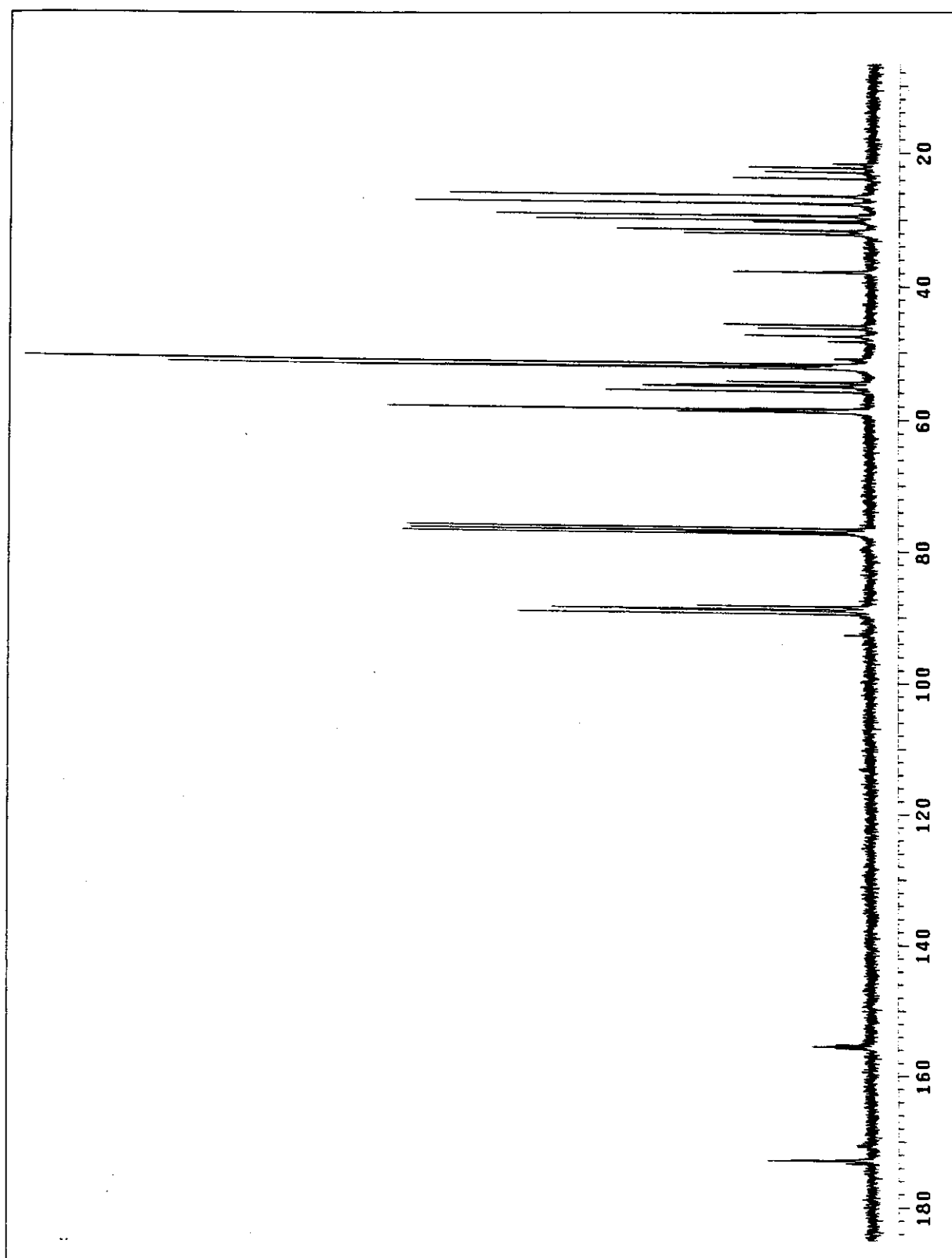


Figura 34: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **93**.

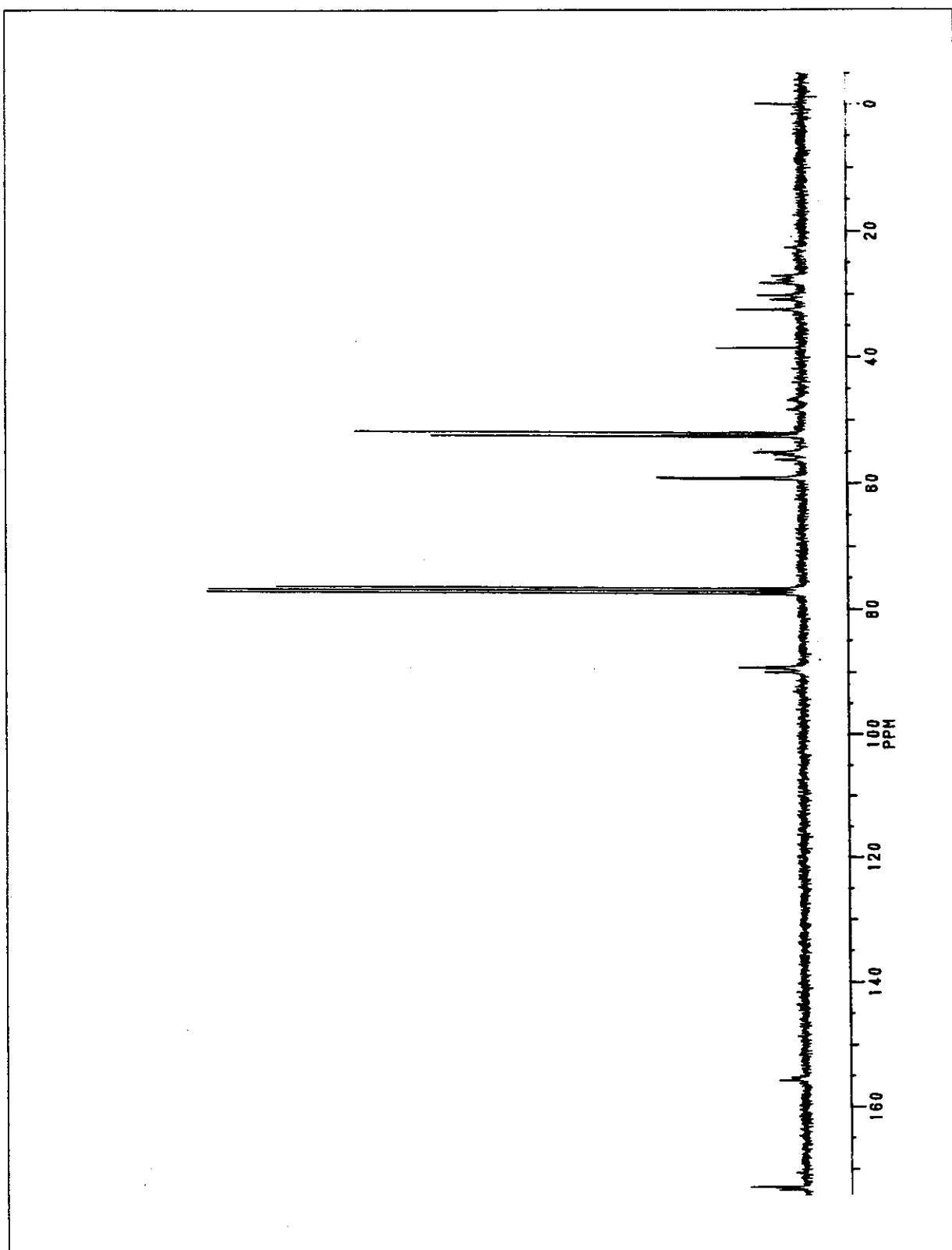
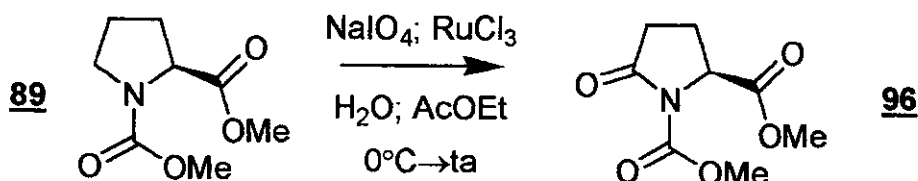


Figura 35: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) a alta temperatura 60°C) em CDCl_3 de **93**.

- Oxidação em sistema bifásico da prolina protegida (**89**):
- Síntese do (2*S*)-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**96**).



Em um erlenmeyer de 100 mL, resfriado por um banho de gelo e água, foram colocados 483 mg (2,58 mmol) de (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila e 10 mL de acetato de etila. Com agitação magnética intensa, foram adicionados 79,0 mg (0,381 mmol, 15 mol%) de cloreto de rutênio (III) e 26,0 mL (12,2 mmol, 470 mol%) de uma solução aquosa 10% de periodato de sódio. Após 30 min, o banho refrigerante foi retirado, e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente por aproximadamente duas horas, sempre controlando o progresso da reação com CCF em sílica gel⁵. No final deste período, as fases foram separadas, e a aquosa foi extraída com acetato de etila (2x30 mL). A mistura das fases orgânicas foi lavada com solução aquosa saturada de sulfito de sódio (2x15 mL) e secas por sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação dos voláteis em evaporador rotatório, restou um óleo amarelo, que foi submetido à cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano. Foram obtidos 419 mg (81% de rendimento) de um líquido incolor identificado como (2*S*)-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**96**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ $-43,8$; $c=0,95$; diclorometano^[109].

⁵ O R_f do produto é de aproximadamente 0,20 em acetato de etila 30% em hexano e foi revelado com fosfomolibdato de amônio. A velocidade da reação pode variar sensivelmente de acordo com a procedência e/ou a qualidade do cloreto de rutênio (III) utilizado.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2958(f); 1797(F); 1747(F); 1724(F); 1441(M); 1377(M);
(cm⁻¹) (intensidade). 1313(F); 1215(F); 1051(M); 777(f).

RMN-¹H; 300,0 MHz 4,70 (dd, J = 2,8 e 9,3 Hz; 1H); 3,87 (s; 3H); 3,79 (s; 3H);
(CDCl₃, ta): (δ). 2,73-2,47 (m; 2H); 2,44-2,30 (m; 1H); 2,14-2,04 (m; 1H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 173,0; 171,8; 152,2; 58,6; 53,8; 52,7; 30,9 e 21,6.
(CDCl₃, ta): (δ).

DEPT; 75,5 MHz CH → 58,5.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 30,9 e 21,6.
CH₃ → 53,8 e 52,6.

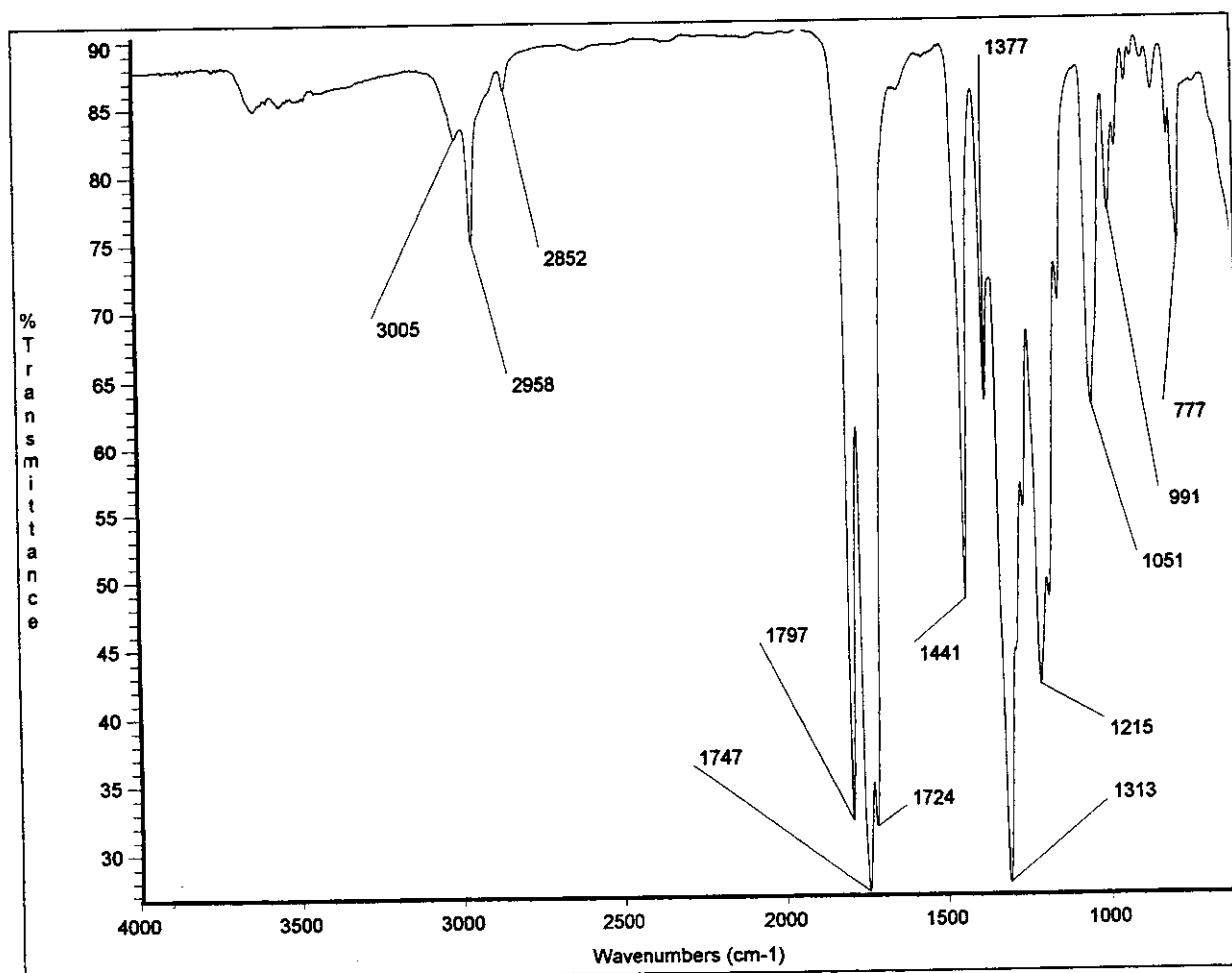


Figura 36: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 96.

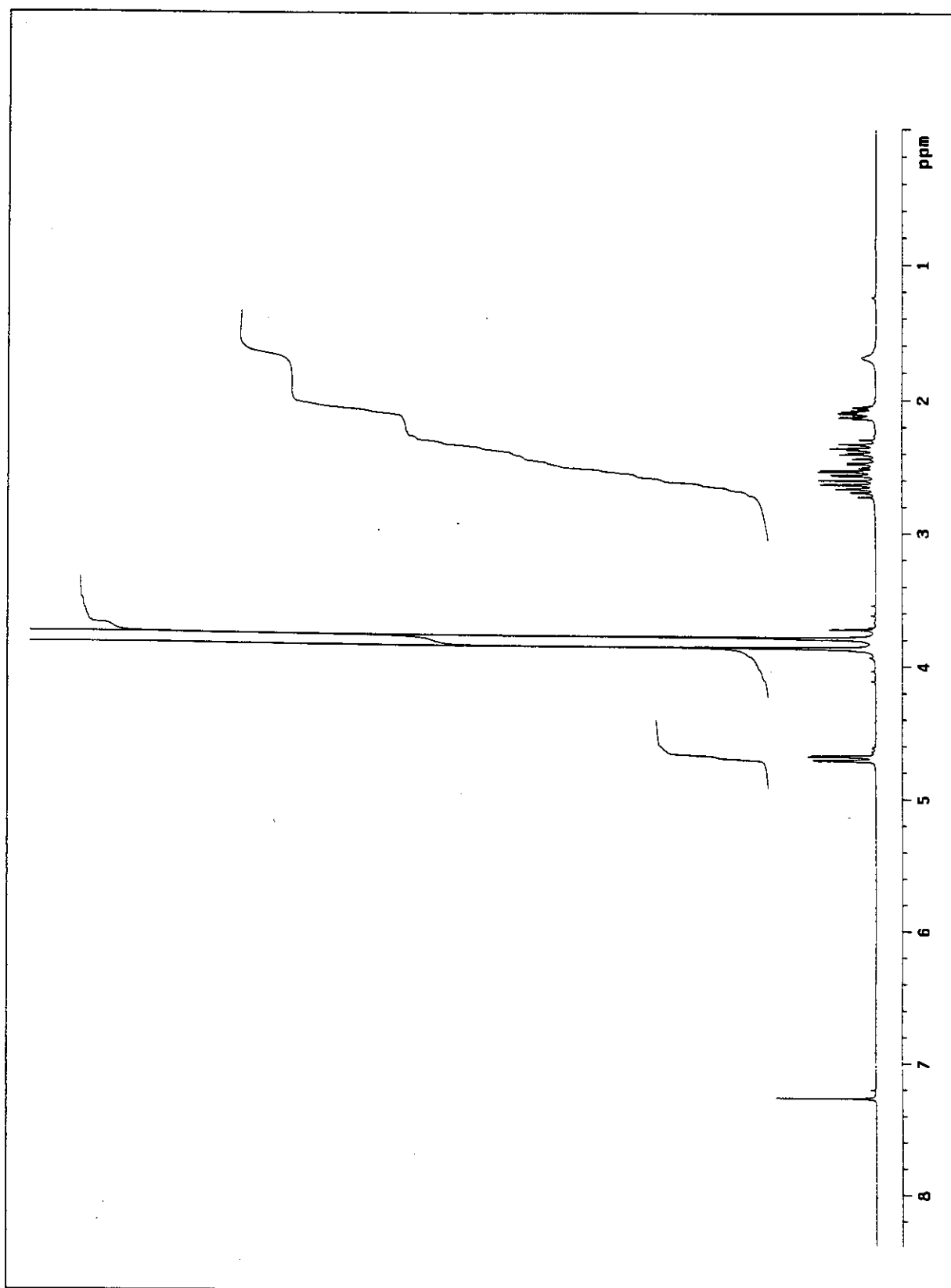


Figura 37: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **96**.

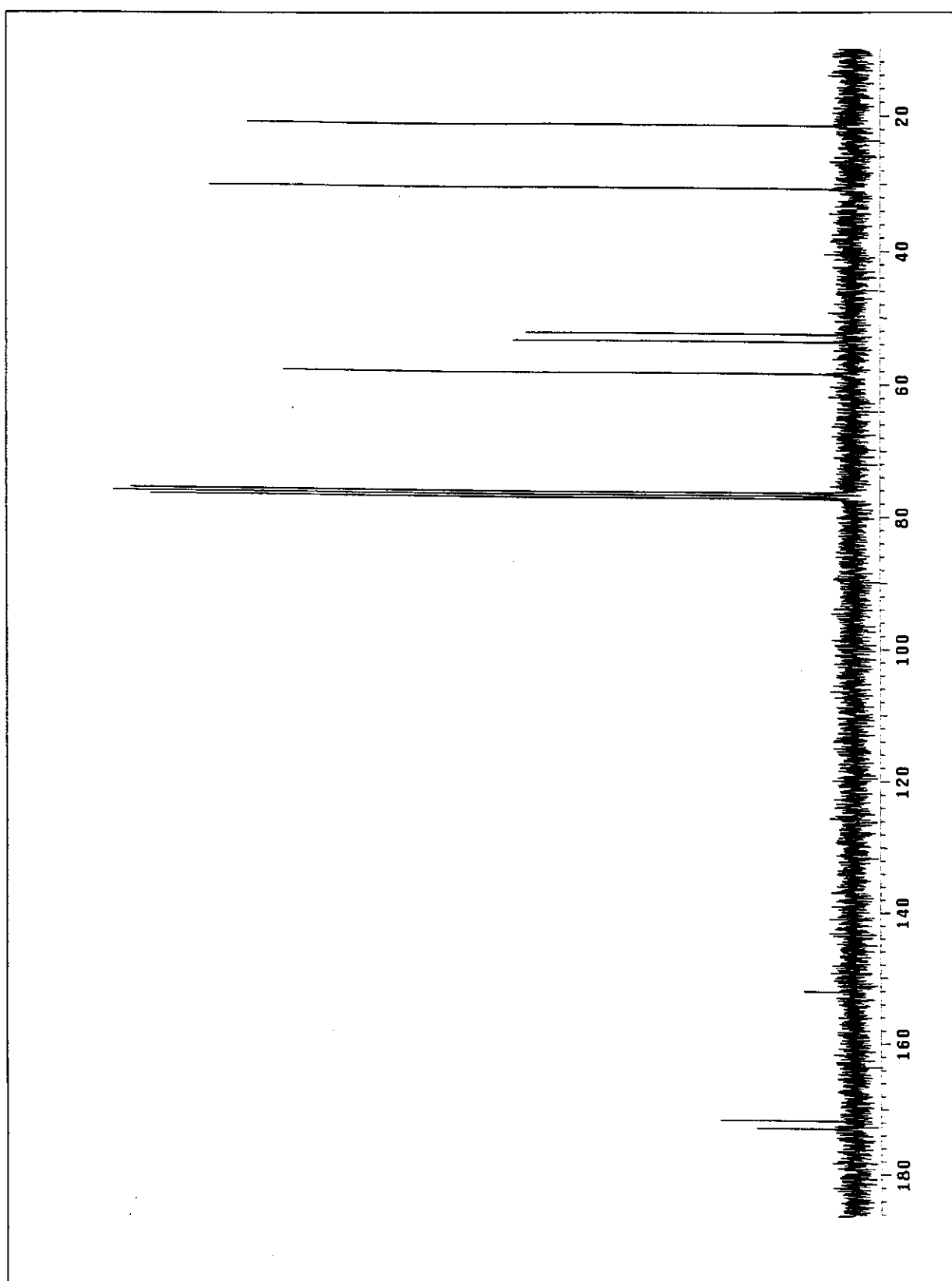
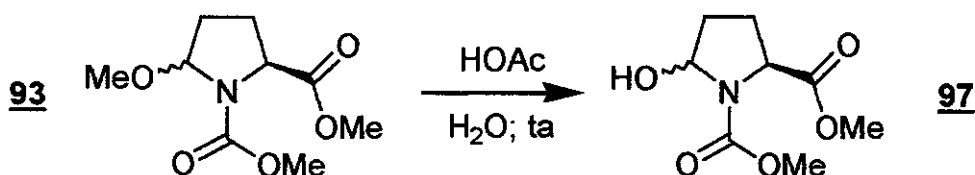


Figura 38: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 96.

- Desproteção do (2*S*)-5-metóxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**93**):
- Síntese do (2*S*)-5-hidróxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**97**)^[110].



Em um balão de 10 mL, contendo 82 mg (0,38 mmol) de (2*S*)-5-metóxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila, foram colocados 2 mL de água e 2 mL de ácido acético glacial. O meio reacional foi agitado por 4 h à temperatura ambiente. No final deste período, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório. O material resultante foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Foram obtidos, após a evaporação do eluente, 49 mg (83% de rendimento) de um óleo incolor caracterizado como a mistura de diastereoisômeros do (2*S*)-5-hidróxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**97**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3465(M); 2958(M); 1747(F); 1709(F); 1456(F); 1379(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1201(F); 1128(M); 1011(M) e 783(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz [5,68 (dd; $J = 2,7$ e $5,6$ Hz) + 5,60 (dl; $J = 5,1$ Hz) + 5,56 (dl; $J = 5,4$ Hz) + 5,49 (dl; $J = 5,3$ Hz) = 1H]; [4,44 (t; $J = 14,2$ Hz) + 4,41 (t; $J = 13,8$ Hz) = 1H]; [3,77 (s) + 3,76 (s) + 3,73 (s) + 3,72 (s) + 3,71 (s) + 3,69 (s) + 3,67 (s) + 3,66 (s) = 6H]; 2,58-2,29 (m; 1H) e 2,17-1,82 (m; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 173,1; 173,0; 155,7; 155,0; 89,1; 88,9; 88,8; 82,6; 81,7; 59,2; 59,0; 58,9; 58,8; 58,7; 52,7; 52,5; 52,2; 52,1; 31,9; 31,8; 30,7; 30,3; 27,8 e 26,7.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 89,1; 88,9; 88,8; 82,6; 81,7; 59,2 e 58,8.
(CDCl_3): (δ). $\text{CH}_2 \rightarrow$ 31,8; 30,7; 30,4; 27,9 e 26,7.
 $\text{CH}_3 \rightarrow$ 52,8; 52,7 e 52,2.

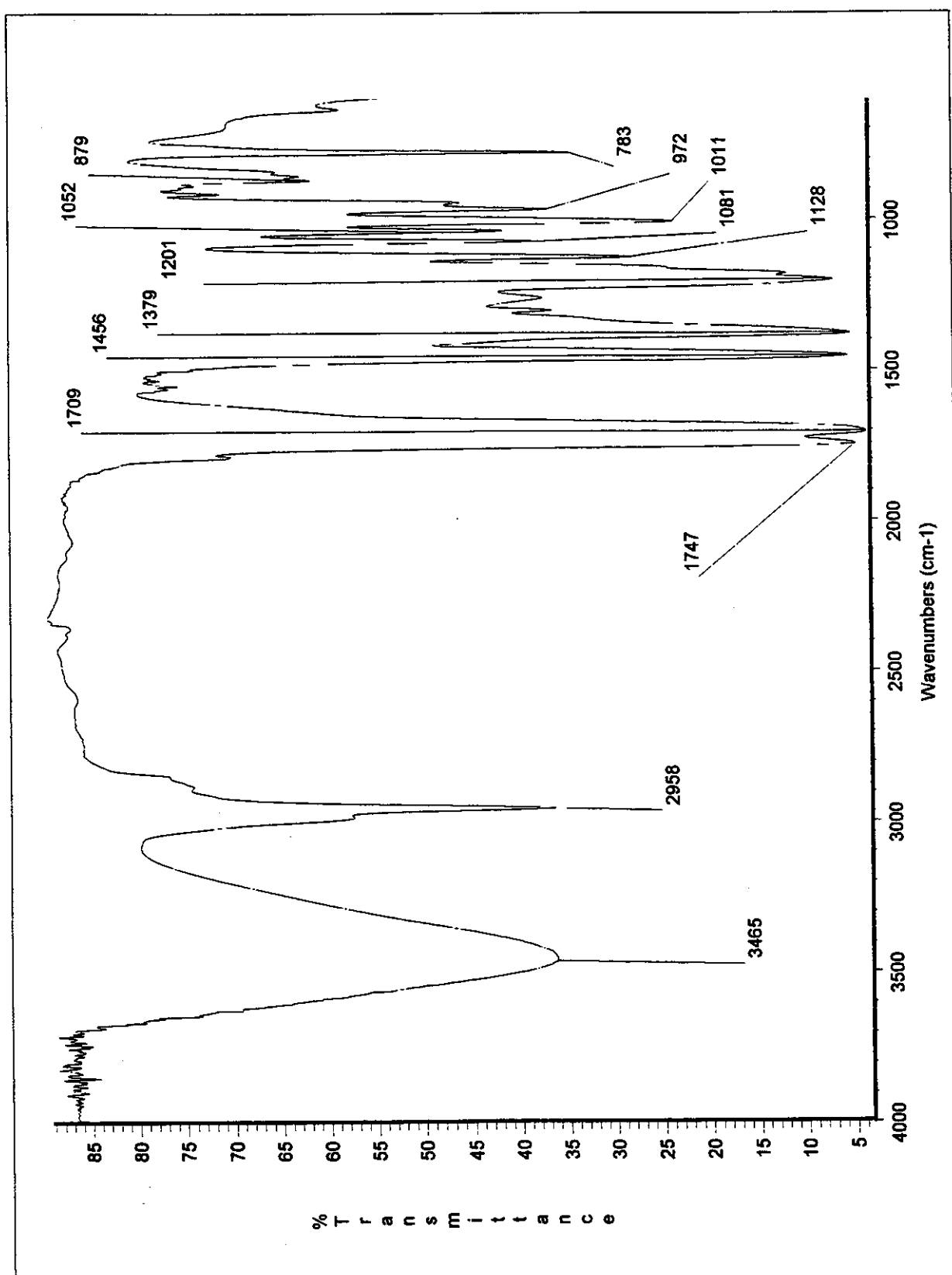


Figura 39: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 97.

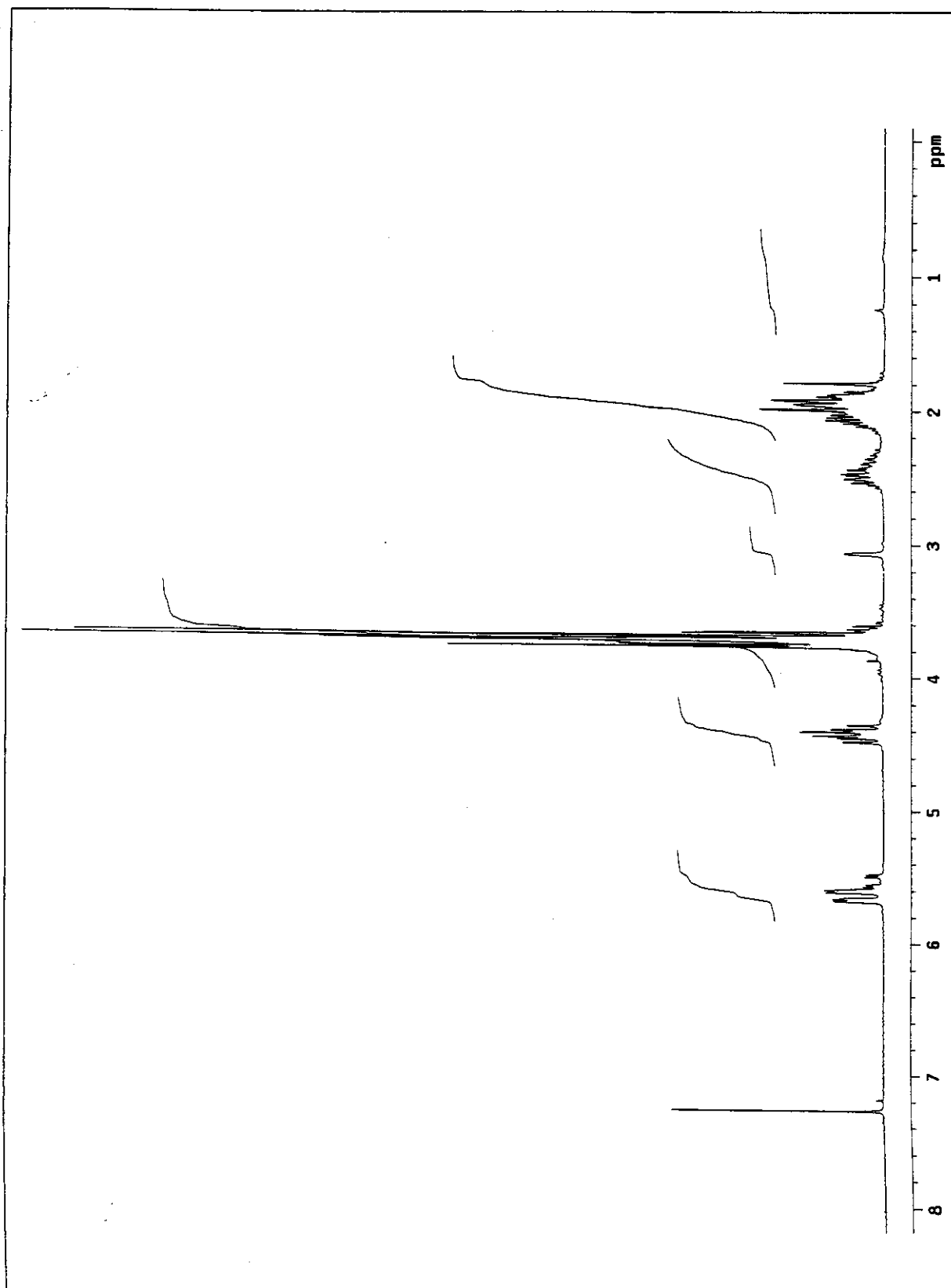


Figura 40: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **97**.

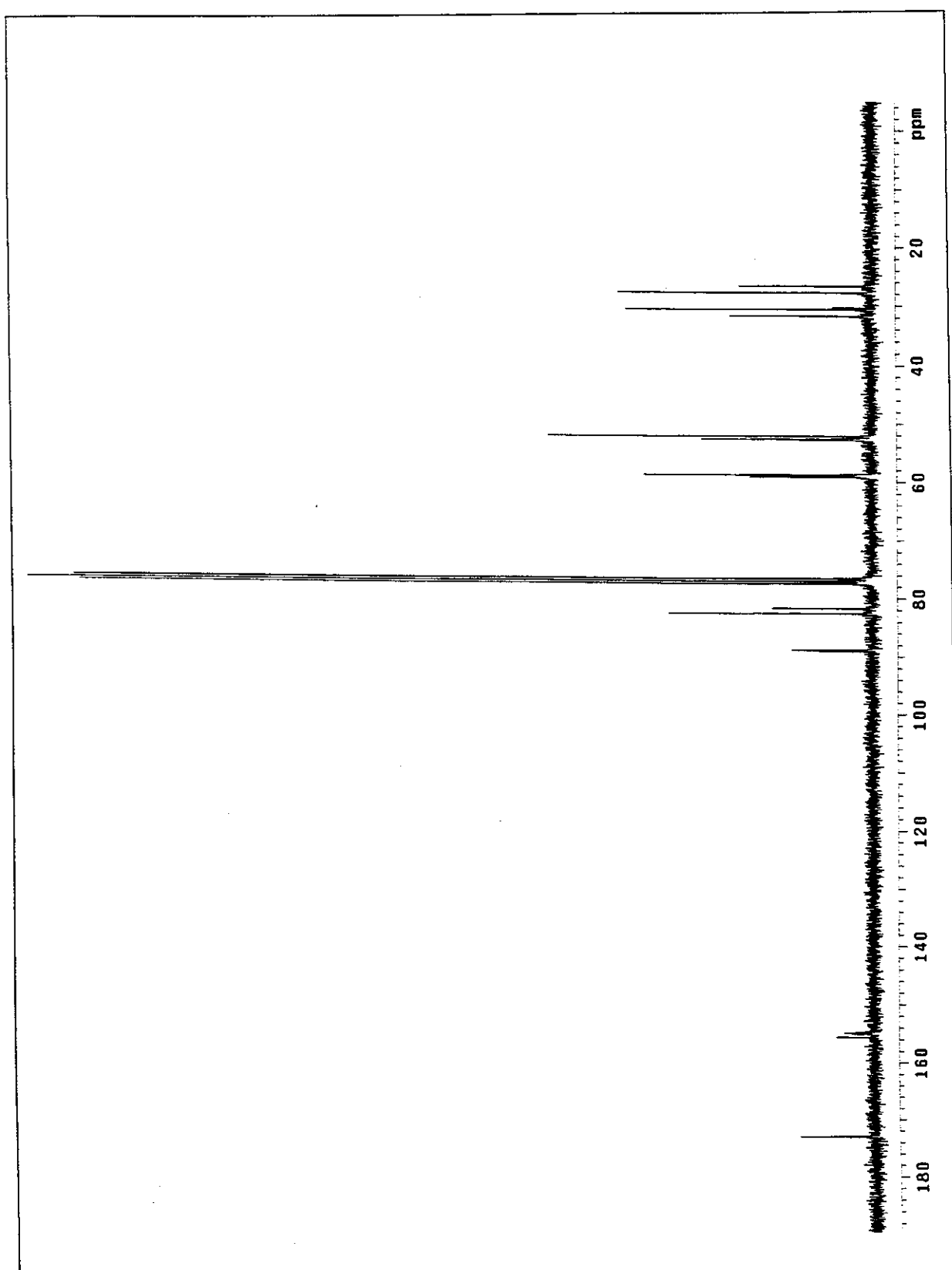
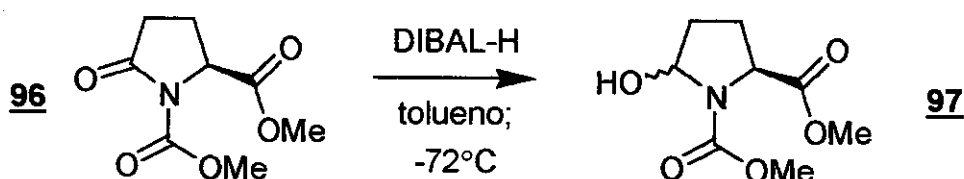


Figura 41: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 97.

- Redução do (2*S*)-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**96**):
- Síntese do (2*S*)-5-hidróxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**97**).



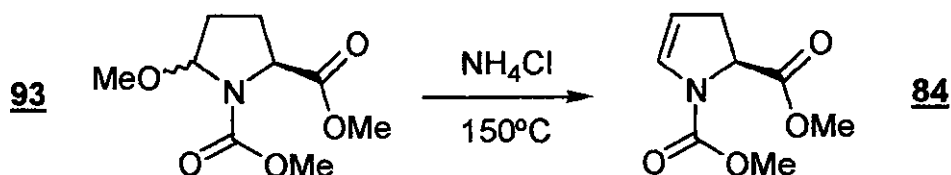
Em um balão cônico de 5 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 32 mg (0,16 mmol) de (2*S*)-5-oxo-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila e 1,0 mL de tetraidrofurano seco. A solução foi refrigerada a -72°C e agitada magneticamente. Adicionou-se, então, 0,18 mL (0,18 mmol, 114 mol%) de uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno. A adição demorou aproximadamente 15 min. Após este período, o meio reacional foi agitado a -72°C por 2 h. Ao final deste prazo, foram adicionados em sequência: 0,40 mL de solução aquosa saturada de acetato de sódio, 0,85 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e 2,0 mL de éter etílico. A agitação da mistura bifásica foi mantida por aproximadamente 1 h permitindo que ela atingisse a temperatura ambiente. As fases foram separadas, e a aquosa, que continha uma suspensão branca, foi extraída com mais três porções de 2,0 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram unidas e secas por sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação da solução etérea em evaporador rotatório, restou um óleo incolor que foi submetido à cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Foram obtidos 23 mg (72% de rendimento) de um líquido incolor identificado como a mistura de diastereoisômeros do (2*S*)-5-hidróxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**97**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

Dados espectrais: Idênticos aos descritos nas páginas 127-130.

- Desidrometoxilação de (**93**) catalisada por cloreto de amônio:
- Síntese do (2*S*)-2,3-diidro-1*H*-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila (**84**).



Em um tubo de Schlenk, com um dedo frio, foram adicionados 1,083 g (4,99 mmol) de (2*S*)-5-metóxi-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila e 10,8 mg (0,202 mmol, 4 mol%) de cloreto de amônio. A pressão do sistema foi reduzida a aproximadamente 50 mmHg e o meio reacional agitado intensamente. Esta suspensão foi refluxada, em um banho de óleo a 150 °C, por um período de uma hora e meia. Após este período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por cromatografia *flash* em sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 1:2, revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Ao final da remoção dos voláteis, foram obtidos 0,566 g (61% de rendimento) de um óleo levemente amarelado caracterizado como o (2*S*)-2,3-diidro-1*H*-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila (**84**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,40$; eluente: acetato etila 33% em hexano.

$[\alpha]_D$ -139,0; $c=2,1$; acetona^ψ.

Massa Calculada: 185,0688; encontrada: 185,0590.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3114(f); 2999(f); 2956(M); 2868(f); 1755(F); 1712(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1624(M); 1454(F); 1394(F); 1360(M); 1325(M); 1292(M);
1209(F); 1138(F); 1020(M); 881(f); 762(M) e 771(f).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz [6,69 (sl) + 6,56 (sl) = 1H]; [5,02 (sl) + 4,99 (sl) = 1H];
(CDCl_3 , ta): (δ). [4,70 (t; $J = 12,5$ Hz) + 4,69 (t; $J = 12,5$ Hz) = 1H]; [3,77 (s)
+ 3,72 (s) = 6H]; 3,20-3,02 (m; 1H) e 2,69 (tl; $J = 12,5$ Hz; 1H).

^ψ Posteriormente avaliou-se a pureza ótica do material obtido neste procedimento como sendo de 79%.

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 172,3; 153,0; 130,2; 129,4; 106,3; 106,0; 57,9; 57,8; 52,7;
(CDCl_3 , ta): (δ). 52,3; 35,4 e 34,0.

EM[70 eV]: 185(51%); 126(100%); 67(38%) e 59(37%).

(m/z) (abundância).

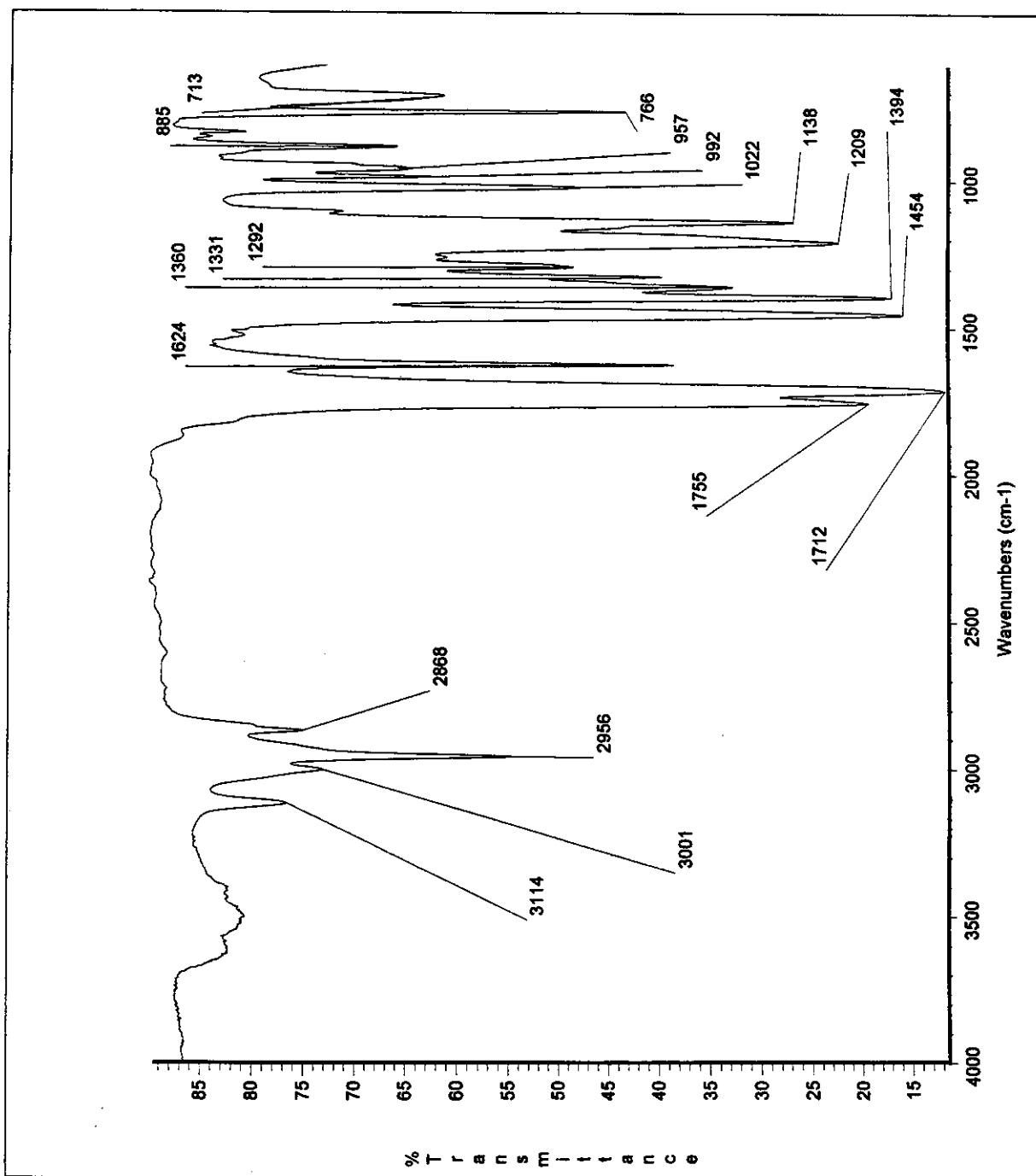


Figura 42: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **84**.

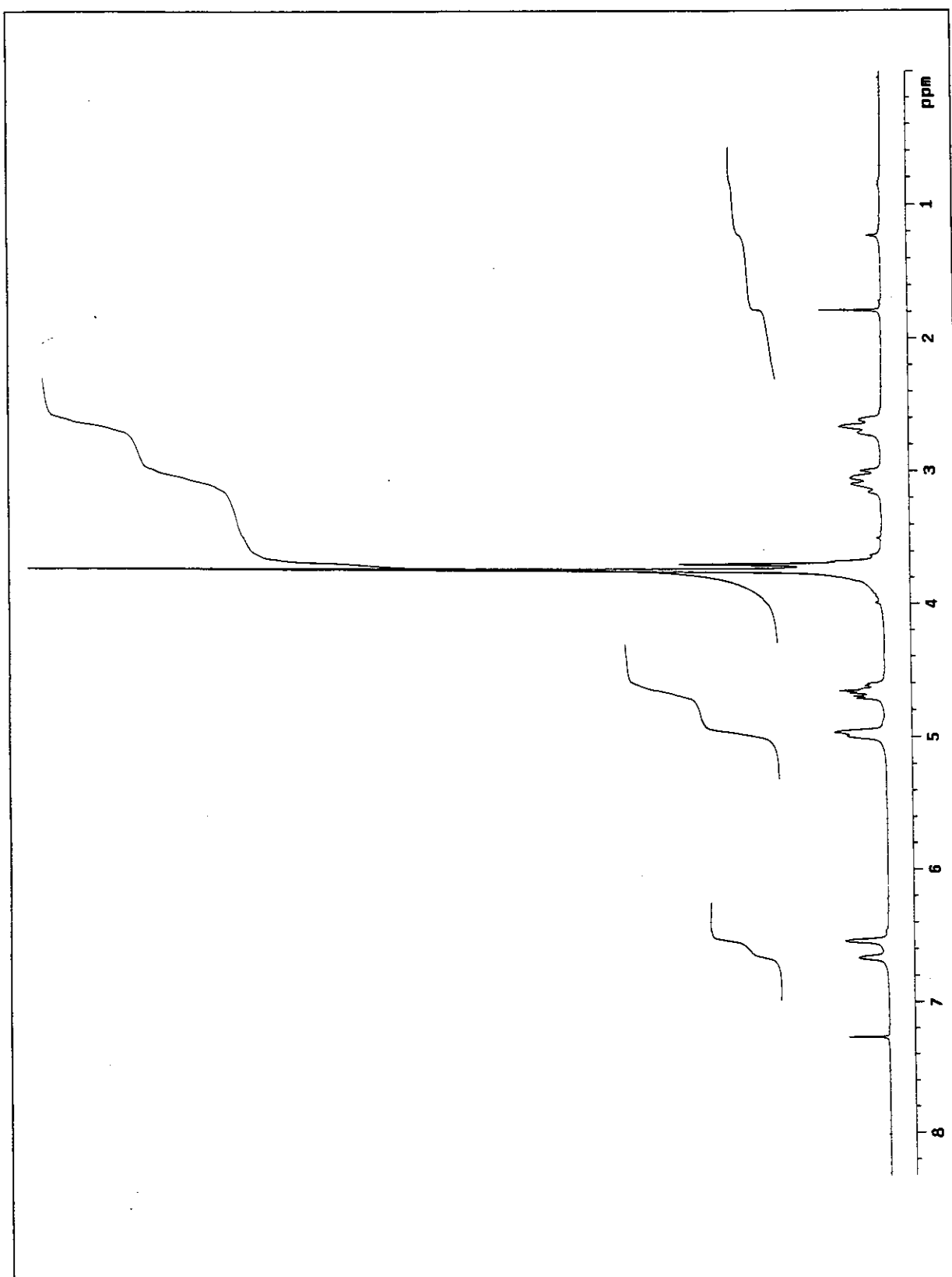


Figura 43: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **84**.

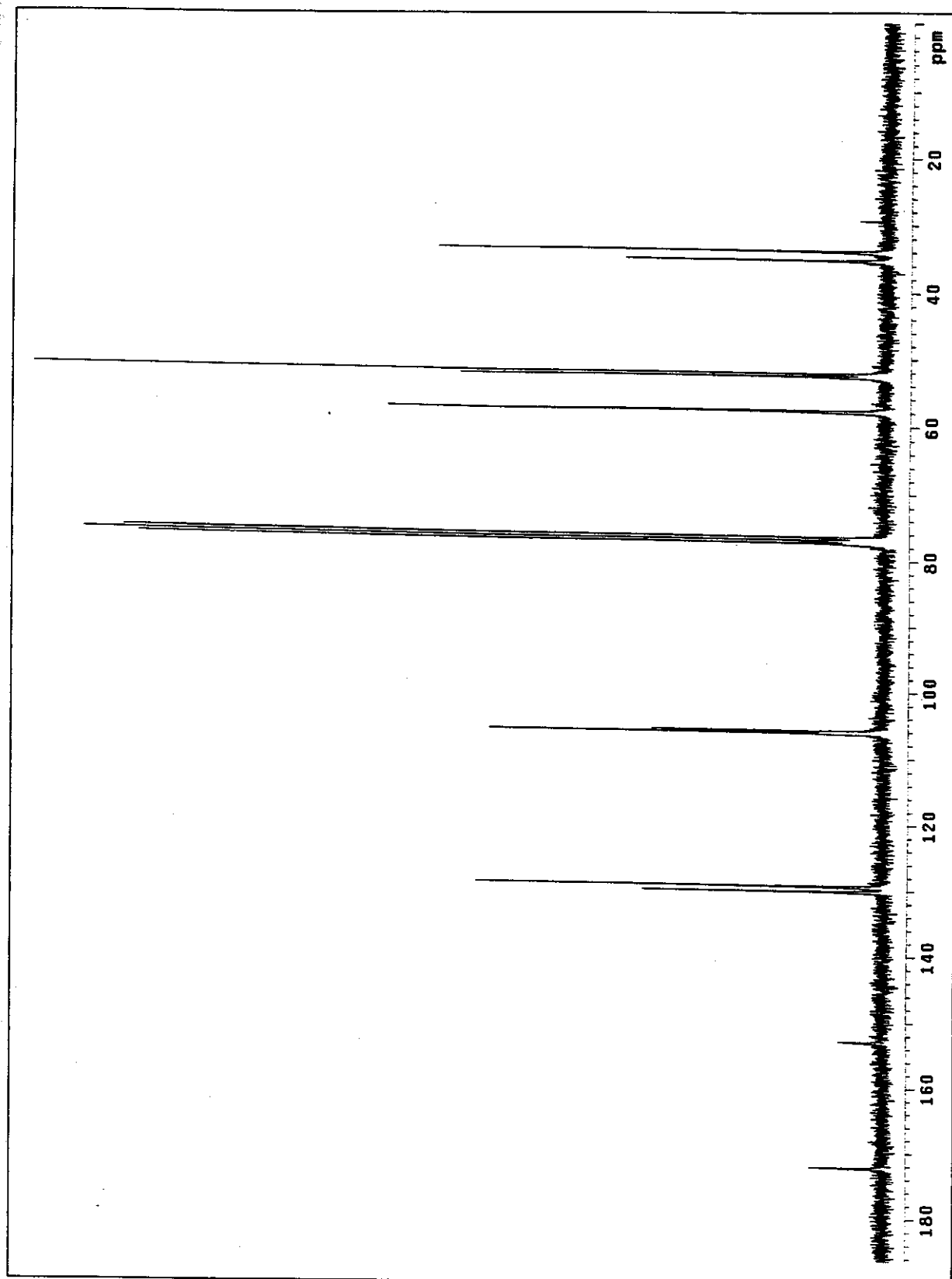


Figura 44: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **84**.

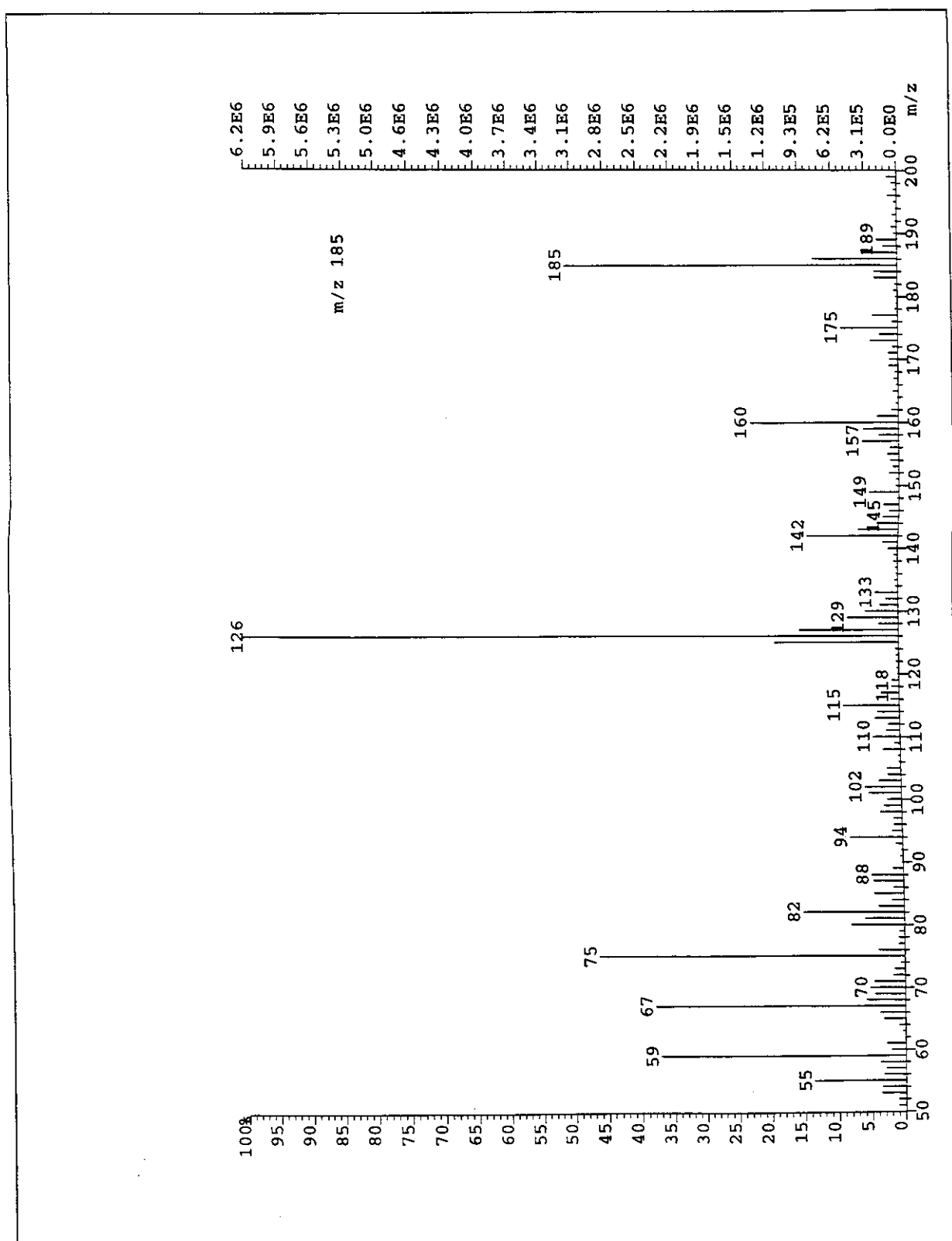
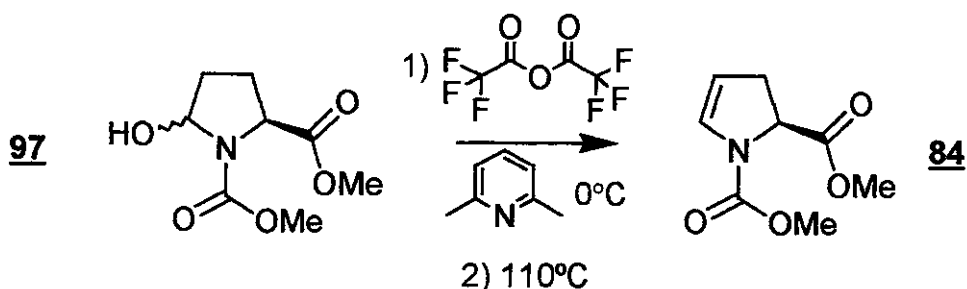


Figura 45: Espectro de Massas de alta resolução (70 eV) de **84**

- Desidratação de (97) pelo sistema anidrido trifluoracético/2,6-lutidina:
- Síntese do (2*S*)-2,3-diidro-1*H*-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila (84).



Em um balão de 10 mL, com um condensador de Liebig, foram adicionados 23 mg (0,114 mmol) do hemiaminal sob atmosfera de nitrogênio seco. Em seguida, foram adicionados 1 mL de tolueno seco e 0,30 mL (2,58 mmol, 2260-mol%) de 2,6-lutidina seca. Após 15 min de agitação a 0 °C, foi adicionado 0,16 mL (0,113 mmol, 99 mol%) de uma solução de 0,10 mL de anidrido trifluoracético em 0,90 mL de tolueno anidro. O meio reacional foi mantido em agitação a 0 °C por 12 h. Após este período, a solução foi refluxada por 45 min, e baixou-se a temperatura mergulhando o balão em um banho de gelo e água. Foi adicionado 1,0 mL de solução aquosa saturada de carbonato de sódio ao meio reacional refrigerado, e agitou-se intensamente. As fases foram separadas, extraindo-se a fase aquosa com mais duas porções de 2,0 mL de tolueno. As soluções de hidrocarboneto foram reunidas e secas por sulfato de magnésio anidro. Uma pequena quantidade de bicarbonato de sódio sólido foi adicionada à solução de tolueno, e evaporou-se em alto vácuo (≈ 2 mmHg) a 0-5 °C. O resíduo amarelado foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 9,8 mg (46% de rendimento) de um óleo levemente amarelado identificado como a (2*S*)-2,3-diidro-1*H*-1,2-pirrolodicarboxilato de dimetila (84).

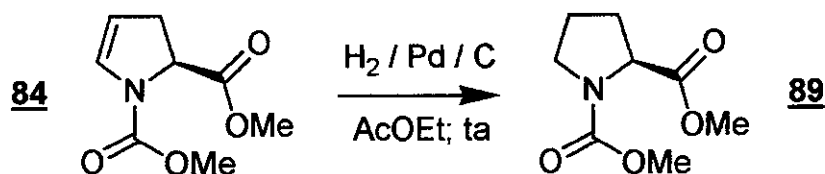
Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,35$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ -180,6; $c=1,0$; acetona.

Dados espectrais: Idênticos aos descritos nas páginas 132-136

- Hidrogenação catalítica do enecarbamato (**84**):
- Síntese do (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**89**).



Em um frasco de hidrogenação catalítica de 250 mL, foram colocados 86 mg (0,466 mmol) de (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila, 5 mL de acetato de etila e aproximadamente 10 mg paládio sobre carbono (10%). O frasco foi selado e purgado três vezes com 50 psi de hidrogênio. O meio reacional foi submetido a uma pressão de 40 psi de hidrogênio e agitado mecanicamente por nove horas à temperatura ambiente. No final deste período, a suspensão foi filtrada em Celite® (≈ 2 cm de altura), extraíndo-se o resíduo com mais 5 mL de acetato de etila. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi submetido à cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 68 mg (78% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o (2*S*)-1,2-pirrolidinodicarboxilato de dimetila (**89**).

Dados físicos:

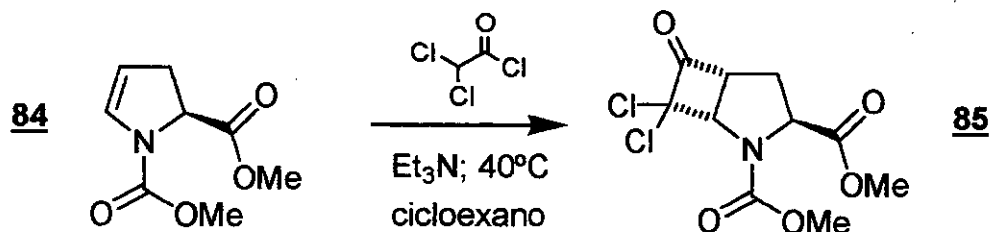
CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ $-55,5$; $c=1,1$; metanol.^ψ

Dados espectrais: Idênticos aos descritos nas páginas 95-98.

^ψ Posteriormente avaliou-se a pureza ótica do material obtido neste procedimento como sendo de 79%.

- Cicloadição entre o enecarbamato (**84**) e o dicloroceteno:
- Síntese do (1*S*,3*S*,5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-2,3-dicarboxilato de dimetila (**85**).



Em um balão de 100 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 157 mg (0,847 mmol) do enecarbamato da prolina, 0,40 mL (2,87 mmol; 340 mol%) de trietilamina e 30 mL de cicloexano seco. A solução formada foi aquecida a 40 °C e agitada magneticamente. Foram adicionados, por 1 h e 50 min, uma solução de 0,20 mL (2,08 mmol, 245 mol%) de cloreto de dicloroacetila em 10 mL de cicloexano. Com o início da adição, começou-se a observar a formação de uma suspensão branca. Após a adição completa da solução, a agitação e a temperatura foram mantidas por mais 10 min. O meio reacional, que escureceu quando foi exposto ao ar, foi filtrado em uma camada de Celite® (≈ 2 cm de altura), extraindo-se o resíduo sólido com mais 20 mL éter etílico. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelo. Este material foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 40% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, obtiveram-se 156 mg (62% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como sendo o (1*S*,3*S*,5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-2,3-dicarboxilato de dimetila (**85**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 40% em hexano.

$[\alpha]_D$ -169,6; $c=4,0$; diclorometano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): (cm ⁻¹) (intensidade).	2956(f); 1813(F); 1747(F); 1720(F); 1448(F); 1375(F); 1211(F); 1132(M); 1028(M) e 773(M).
RMN- ¹ H; 300,0 MHz (CDCl ₃ , ta): (δ).	[5,02 (d; J = 8,0 Hz) + 4,90 (d; J = 8,0 Hz) = 1H]; [4,51 (t; J = 7,7 Hz) + 4,49 (t; J = 7,7 Hz) = 1H]; [4,31-4,23 (m) + 4,22-4,15 (m) = 1H]; [3,81 (s) + 3,79 (s) + 3,77 (s) + 3,76 (s) = 6H]; 2,76-2,60 (m; 1H) e 2,42-2,22 (m; 1H).
RMN- ¹ H; 300,0 MHz (CDCl ₃ , 50 °C): (δ).	[5,00 (m) + 4,89 (d; J = 7,7 Hz) = 1H]; 4,51 (dd; J = 6,6 e 8,1 Hz, 1H); 4,27-4,14 (m; 1H); [3,80 (s) + 3,77 (s) + 3,73 (s) = 6H]; 2,73-2,58 (m, 1H) e 2,34-2,19 (m; 1H).
RMN- ¹³ C; 75,5 MHz (CDCl ₃ , ta): (δ).	194,4; 194,3; 171,3; 171,0; 154,9; 88,2; 66,8; 65,9; 61,5; 61,3; 59,0; 57,4; 53,4; 52,8; 31,7; 30,7 e 29,7.
DEPT; 75,5 MHz (CDCl ₃): (δ).	CH → 66,8; 65,9; 61,5; 61,3; 59,0 e 57,4. CH ₂ → 31,7; 30,7 e 29,7. CH ₃ → 53,4 e 52,8.
EM[70 eV]: (m/z) (abundância).	295(14%); 236(19%); 185(25%); 126(100%) e 59(18%).

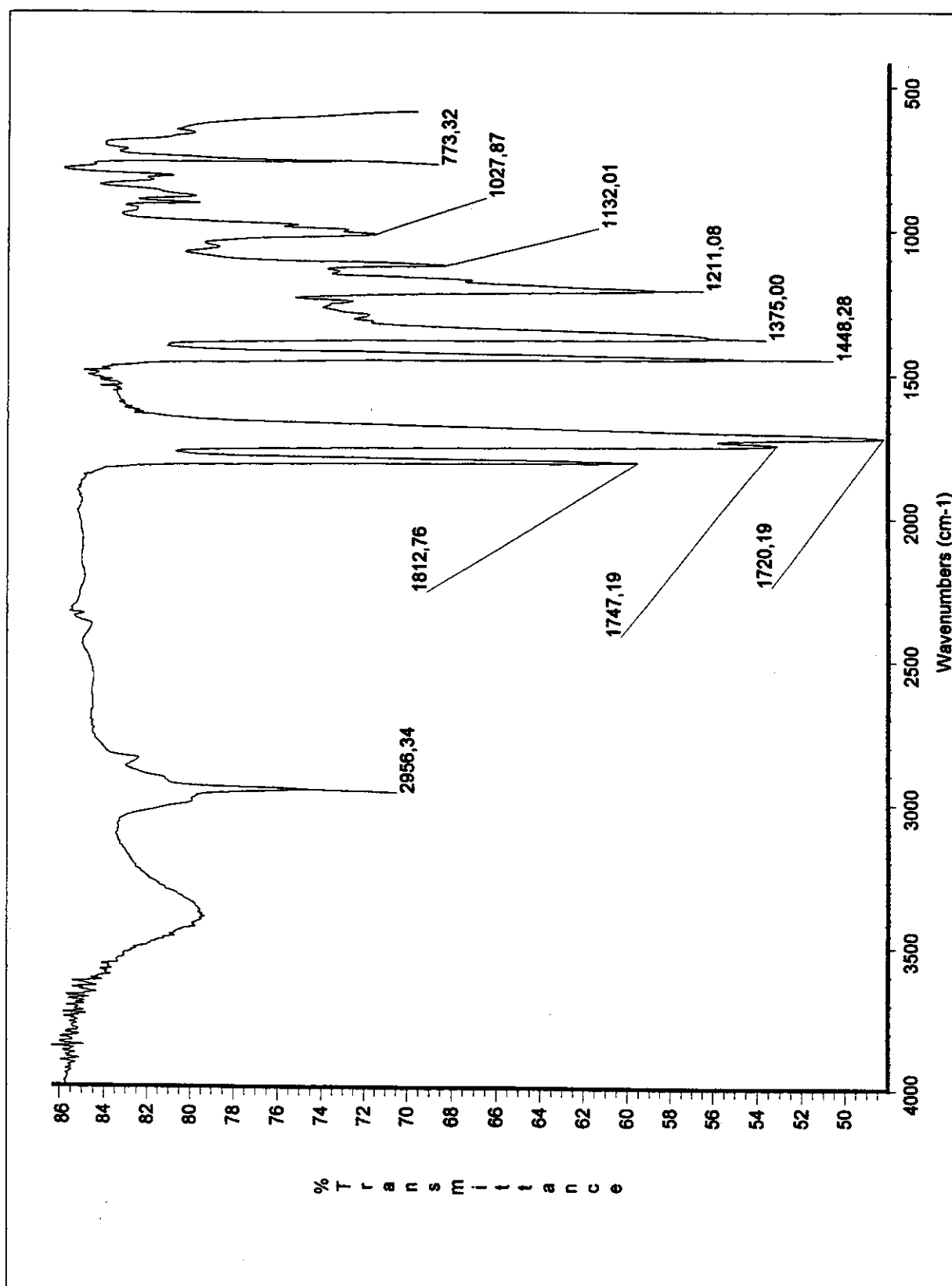


Figura 46: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 85.

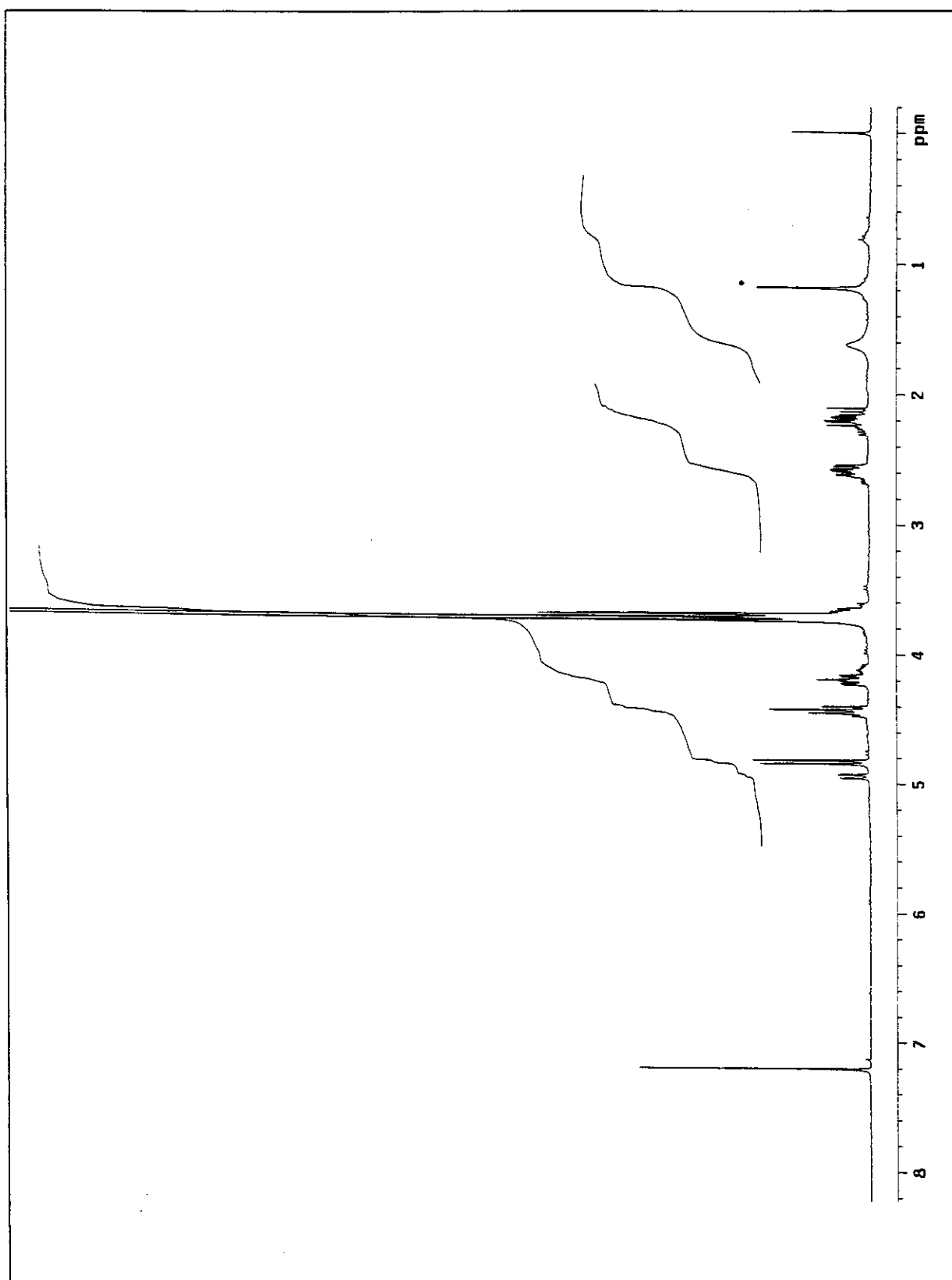


Figura 47: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **85**.

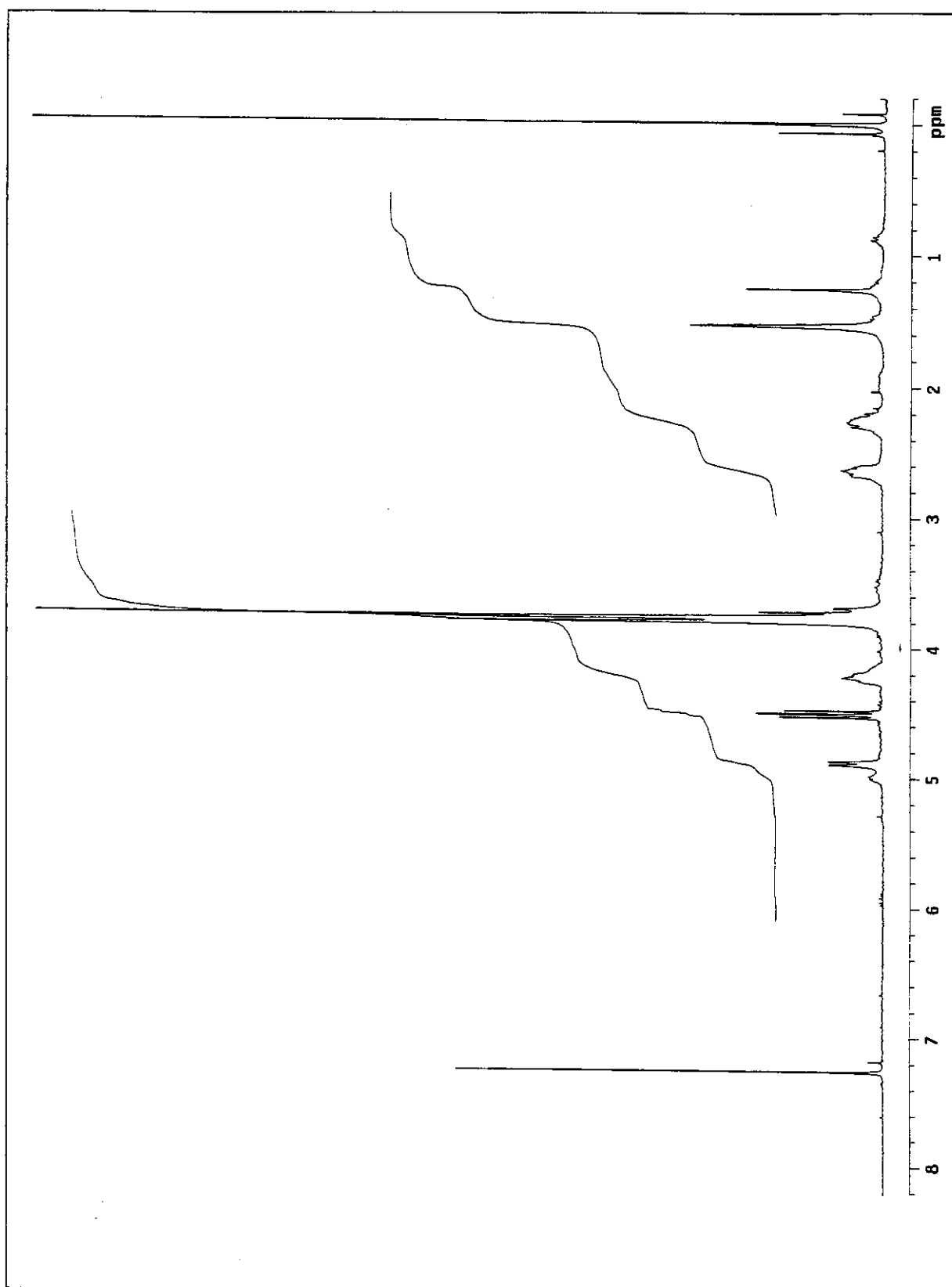


Figura 48: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) a alta temperatura (50°C) em CDCl_3 de **85**.

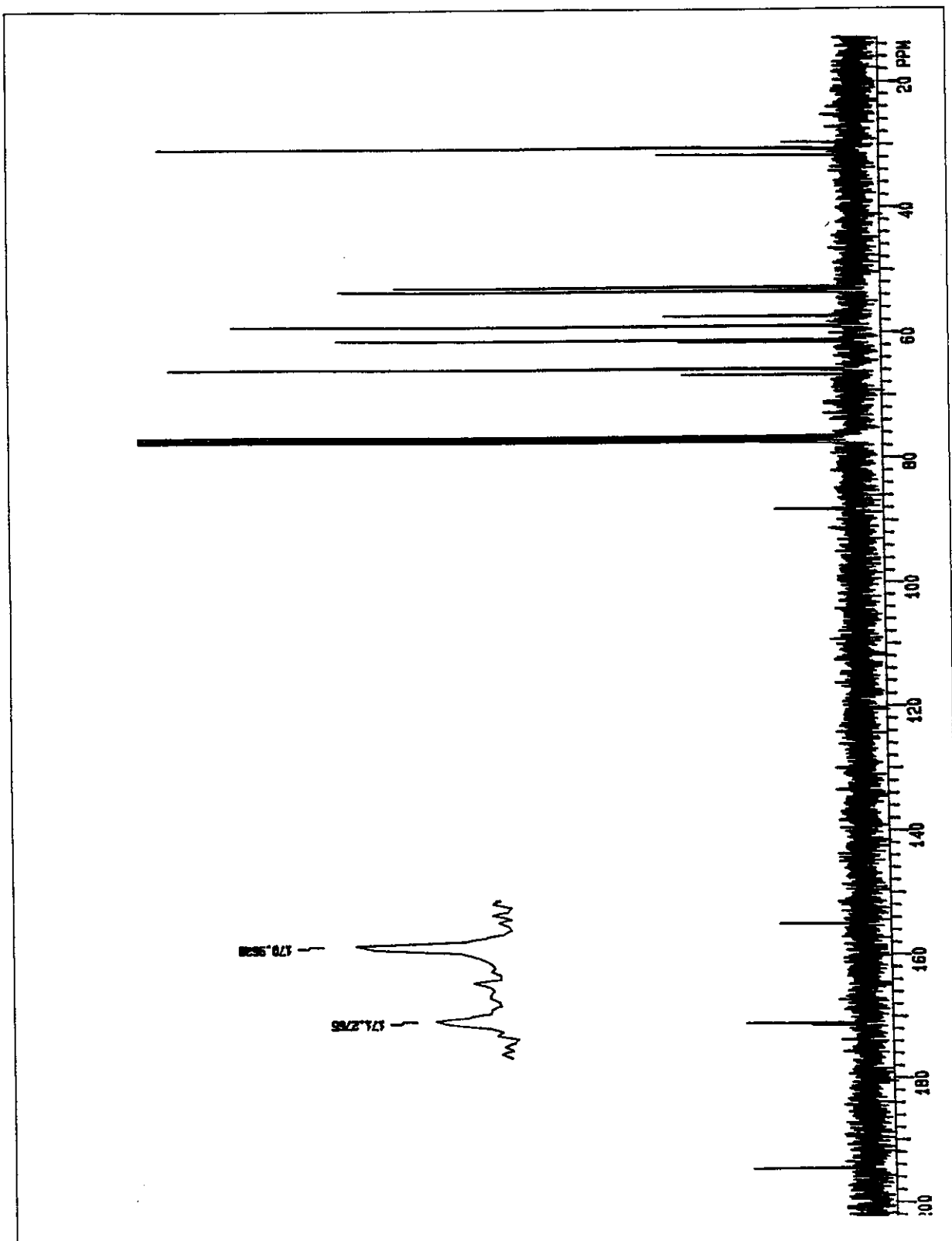


Figura 49: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **85**.

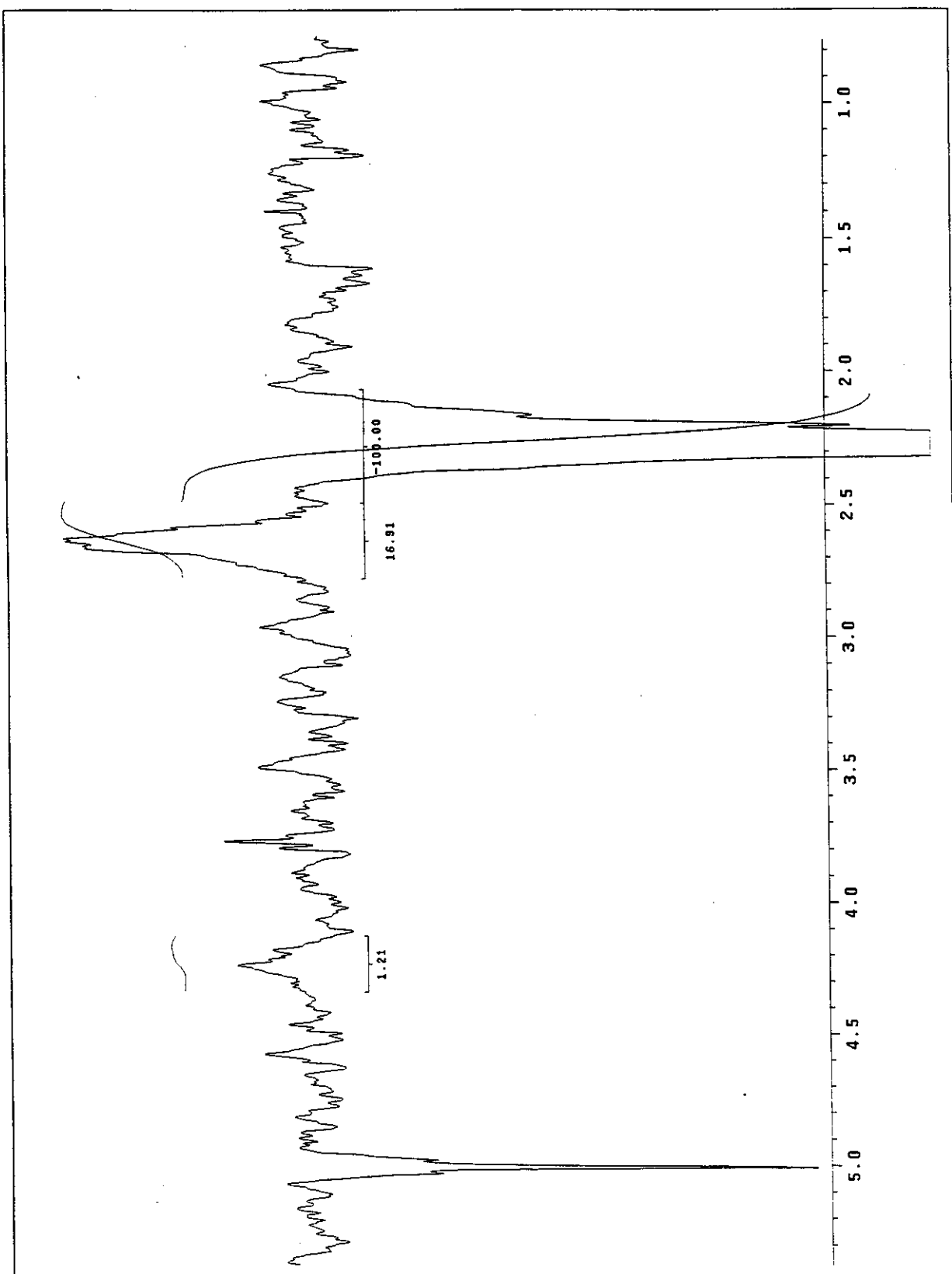


Figura 51: Espectro de NOE de **85** sendo irradiado em δ 2,23.

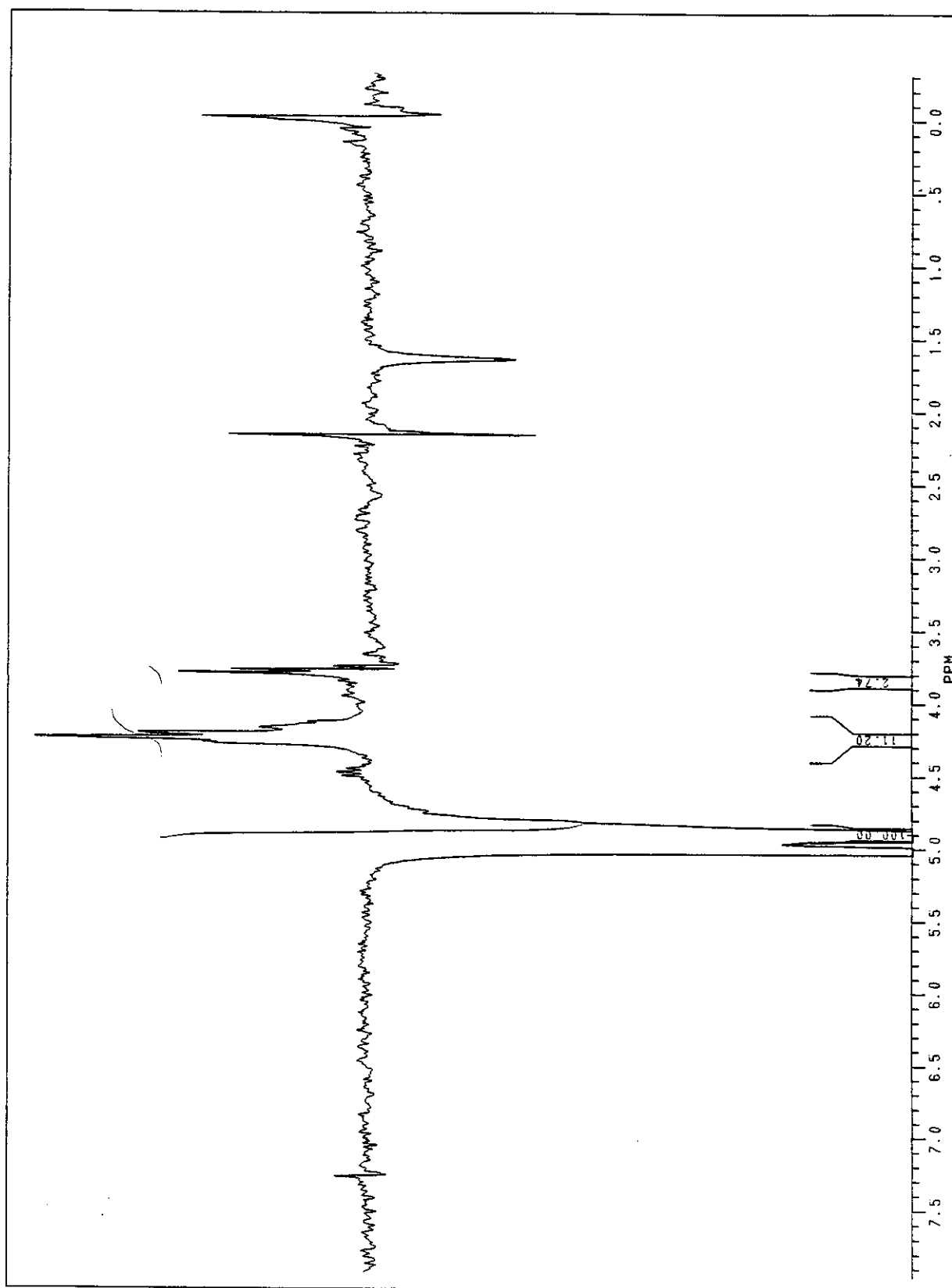


Figura 52: Espectro de NOE de **85** sendo irradiado em δ 4,95.

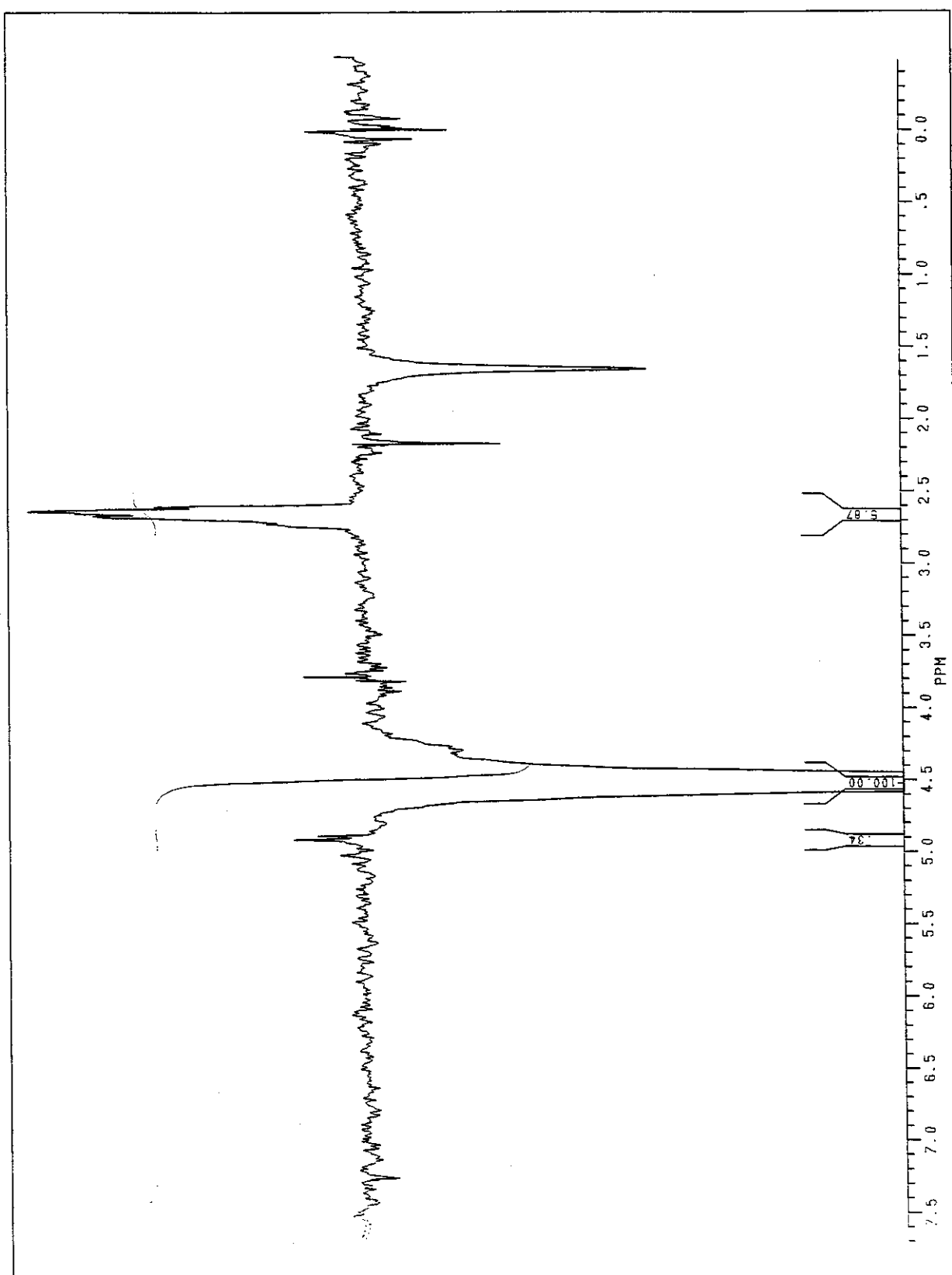


Figura 53: Espectro de NOE de **85** sendo irradiado em δ 4,50.

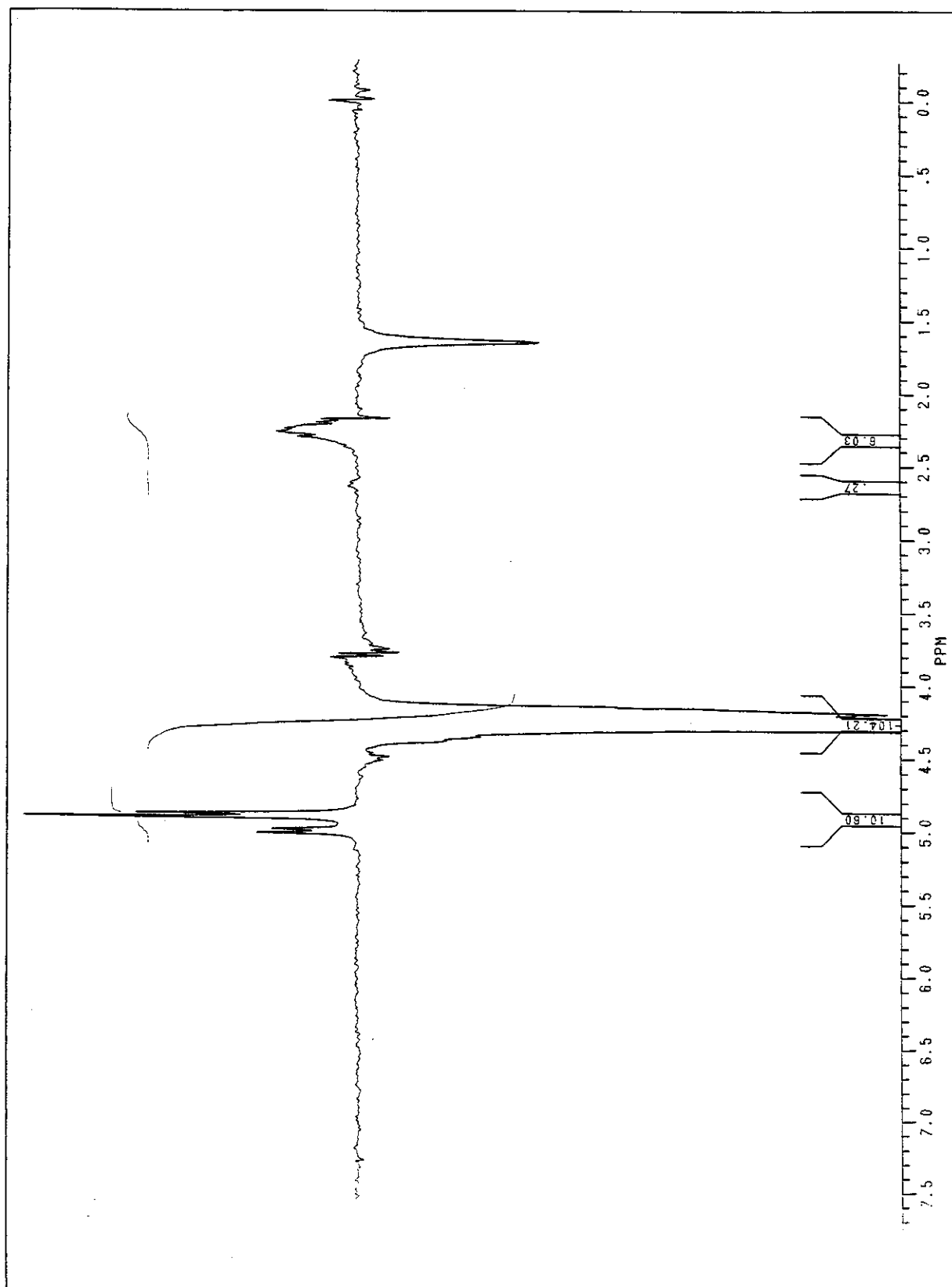


Figura 54: Espectro de NOE de **85** sendo irradiado em δ 4,26.

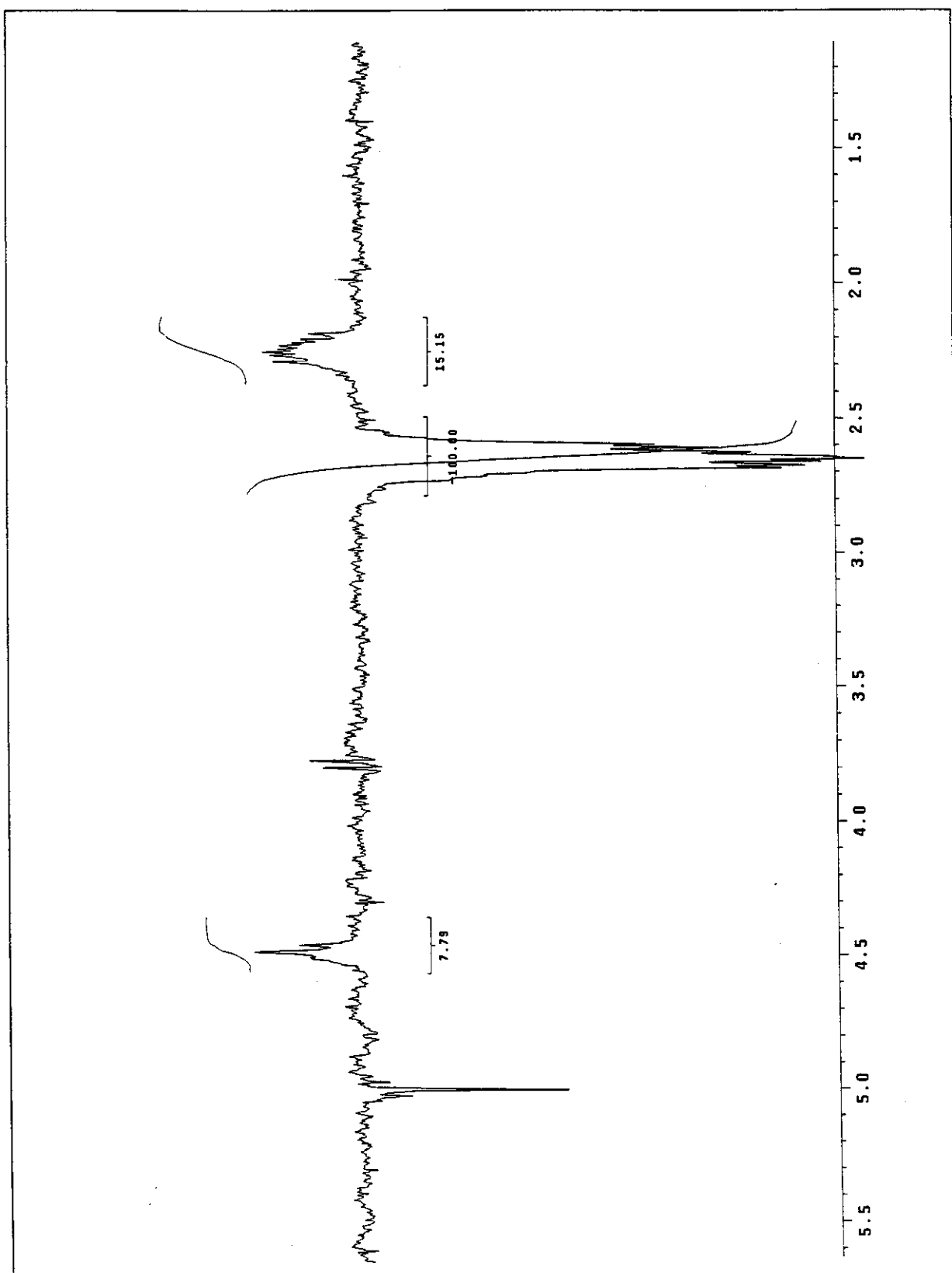


Figura 55: Espectro de NOE de 85 sendo irradiado em δ 2,62.

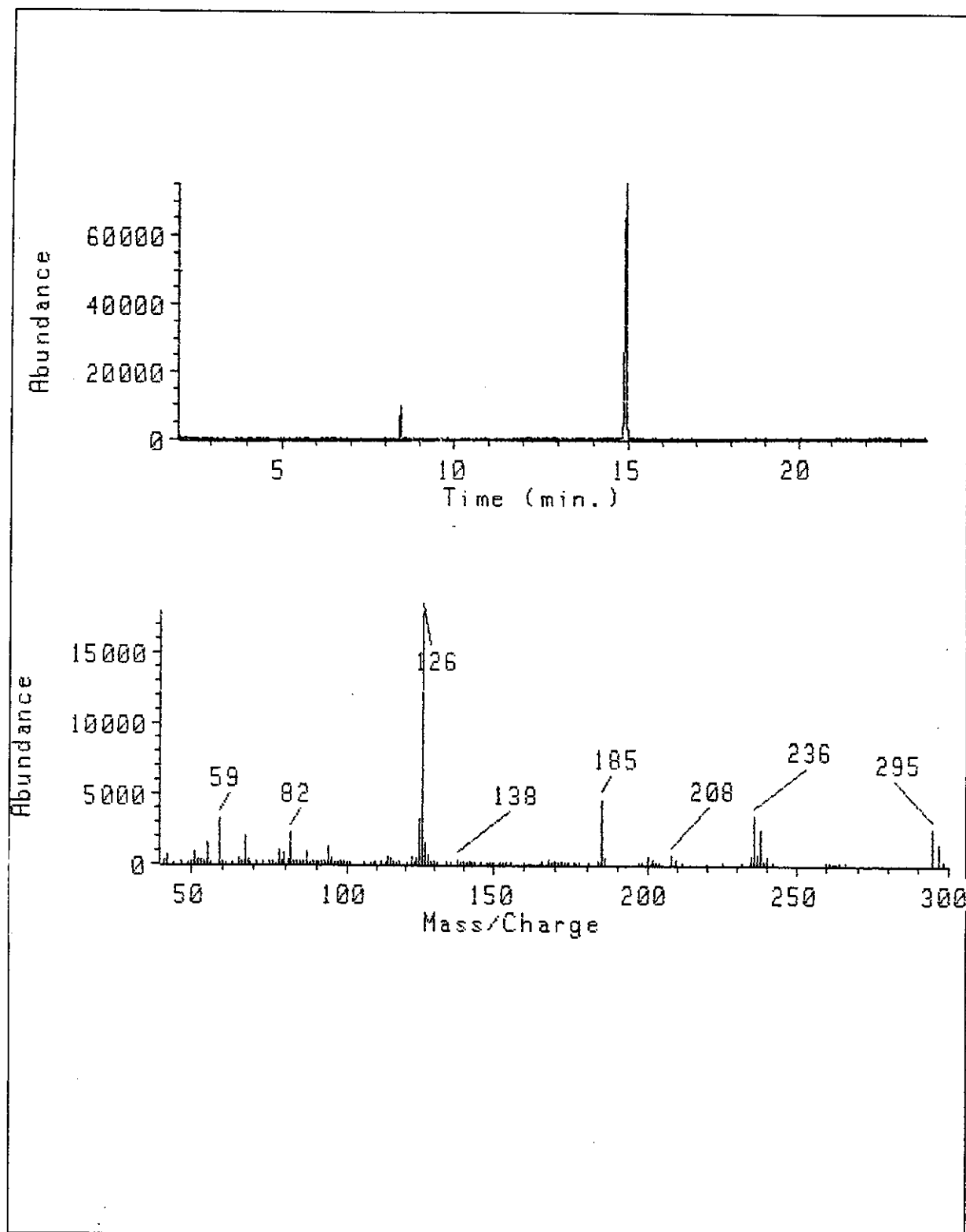
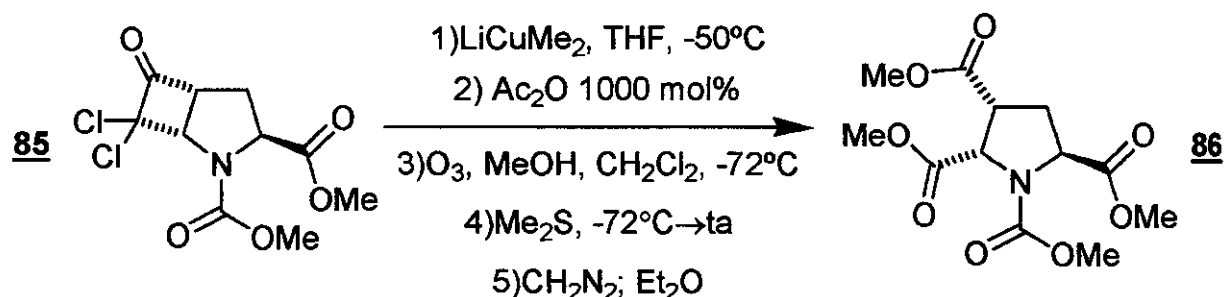


Figura 56: Espectro de Massa (70 eV) de **85**

- Clivagem oxidativa da diclorociclobutanona (**85**):
- Síntese do (2*S*,3*R*,5*S*)-1,2,3,5-pirrolidinotetracarboxilato de tetrametila (**86**).



Em um balão de 10 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 91,5 mg (0,480 mmol) de CuI e 0,70 mL de tetraidrofurano. A temperatura foi reduzida a -20 °C, e adicionou-se 1,75 mL (0,875 mmol) de uma solução etérea de MeLi 0,50 M (≈ 5 min). A coloração mudou de acordo com o volume do organolítico que foi adicionado: de amarelo (primeiras gotas) para laranja (≈ 50%), novamente amarelo e, finalmente, amarelo bem fraco (100%). Após 20 min agitando a -20 °C, a temperatura foi elevada a 0 °C. Após 15 min de agitação nesta temperatura, a mesma foi reduzida a -50 °C. Adicionou-se uma solução de 51,4 mg (0,174 mmol) da diclorociclobutanona em 1,0 mL de THF ao meio reacional. A suspensão formada foi agitada por mais 50 min a -50 °C. No final deste período, foi adicionado 0,17 mL (1,802 mmol; 1000 mol%) de anidrido acético, agitando-se por mais 3 horas a -50 °C. Após este prazo, o meio reacional foi lavado com solução aquosa de hidróxido de amônio (pH ≈ 8,0) e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O resíduo foi solubilizado em 1,0 mL de metanol e 2,0 mL de diclorometano secos, refrigerado a -72 °C e borbulhado com ozônio até coloração levemente azulada. Assim que a coloração azul foi notada, borbulhou-se o meio reacional com nitrogênio seco até o desaparecimento da cor. Adicionou-se, então, 0,5 mL de dimetilsulfeto. Após 6 horas de agitação, adicionou-se uma solução etérea de diazometano até o aparecimento de uma coloração levemente amarelada, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 40% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a evaporação dos voláteis obtiveram-se 31,1 mg (59%

de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o (2*S*,3*R*,5*S*)-1,2,3,5-pirrolidinotetracarboxilato de tetrametila (**86**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 40% em hexano.

$[\alpha]_D$ -37,2; $c=1,1$; metanol.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2957(M); 2922(M); 2851(f); 1747(F); 1717(F); 1451(F); (cm⁻¹) (intensidade). 1369(F); 1265(F); 1204(F); 1133(M); 1025(M); 872(f); 776(f); 738(F); 704(f) e 612(f).

RMN-¹H; 300,0 MHz [4,70 (d; J = 8,4 Hz) + 4,64 (d; J = 8,4 Hz) = 1H]; [4,55 (d; J = 8,8 Hz) + 4,51 (d; J = 9,5 Hz) = 1H]; [3,69 (s) + 3,68 (s) + 3,66 (s) + 3,65 (s) + 3,64 (s) + 3,63 (s) + 3,62 (s) = 12H]; (CDCl₃, ta): (δ). 3,53-3,37 (m; 1H); [2,71 (dd; J = 9,5 e 19,4 Hz) + 2,67 (dd; J = 9,7 e 19,6 Hz) + 2,63 (dd; J = 9,5 e 19,8 Hz) = 1H] e 2,24-2,04 (m; 1H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 172,6; 172,5; 170,5; 170,4; 170,1; 170,0; 154,5; 61,0; 60,6; (CDCl₃, ta): (δ). 58,6; 58,2; 53,1; 53,0; 52,4; 52,3; 52,2; 45,4; 44,3; 31,6; 30,5; 29,5; 29,2; 23,9; 22,9 e 22,4.

EM[70 eV]: 303(2%); 244(38%); 212(26%); 184(98%) e 59(100%).
(m/z) (abundância).

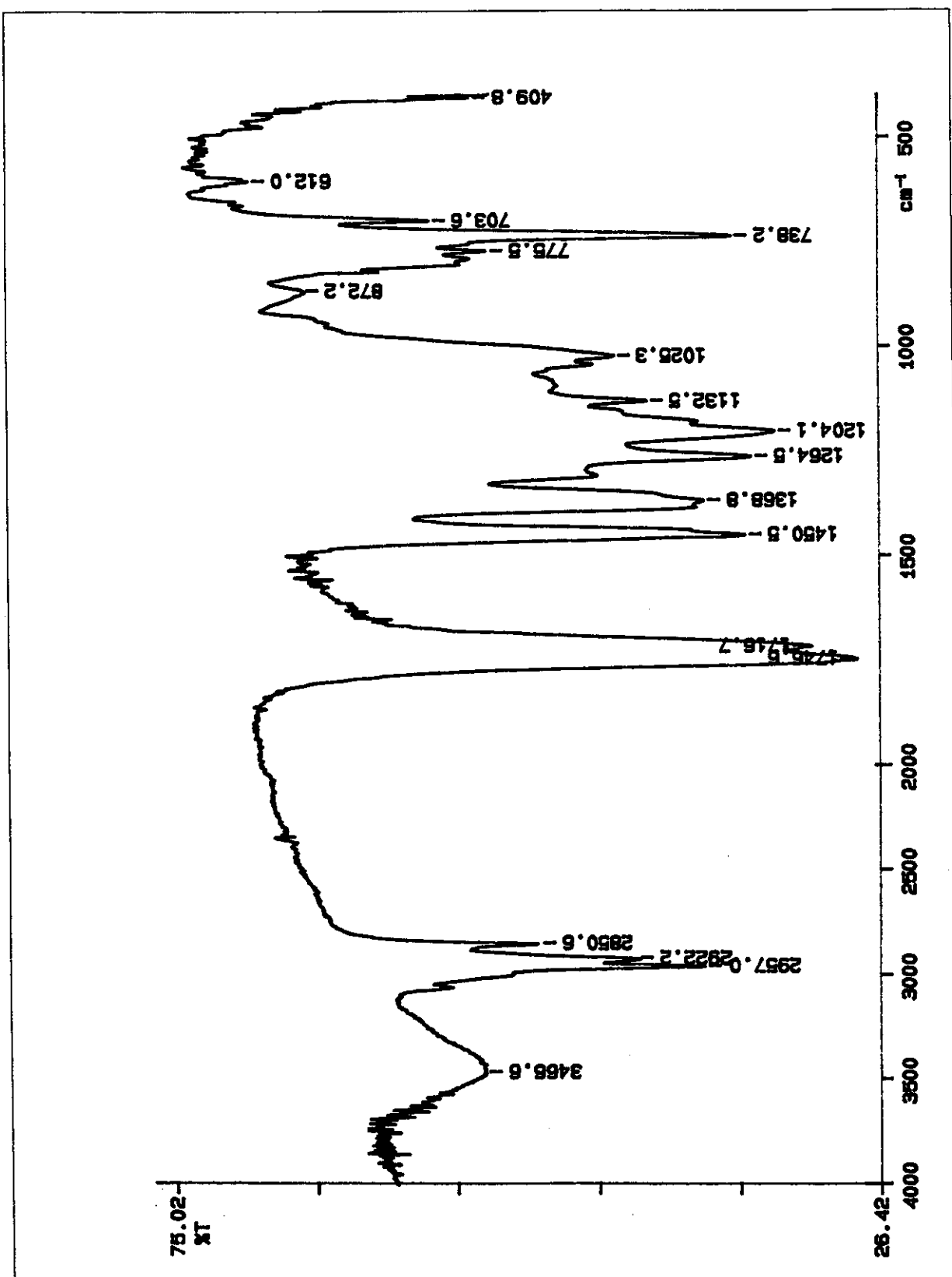


Figura 57: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **86**.

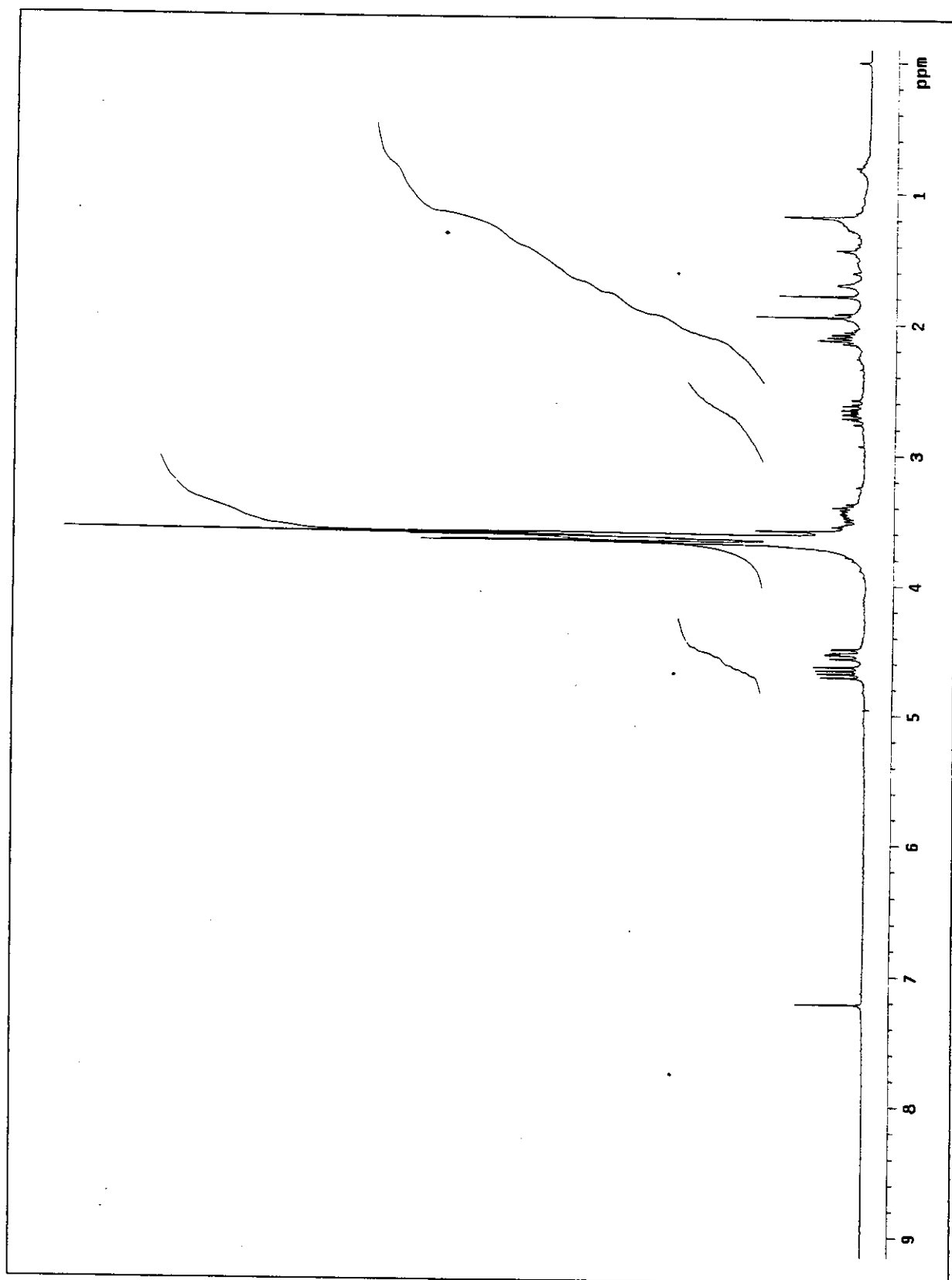


Figura 58: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **86**.

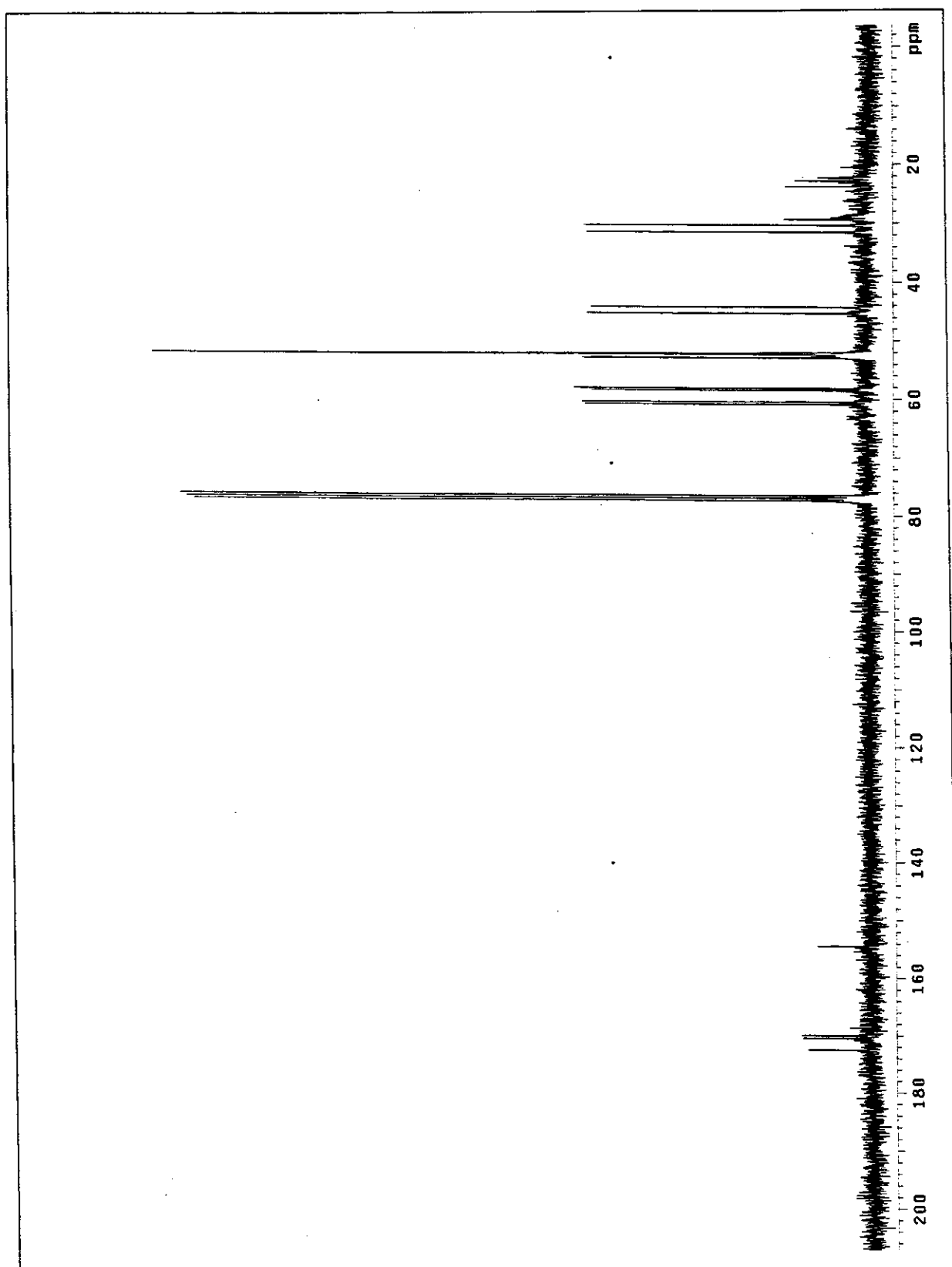


Figura 59: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **86**.

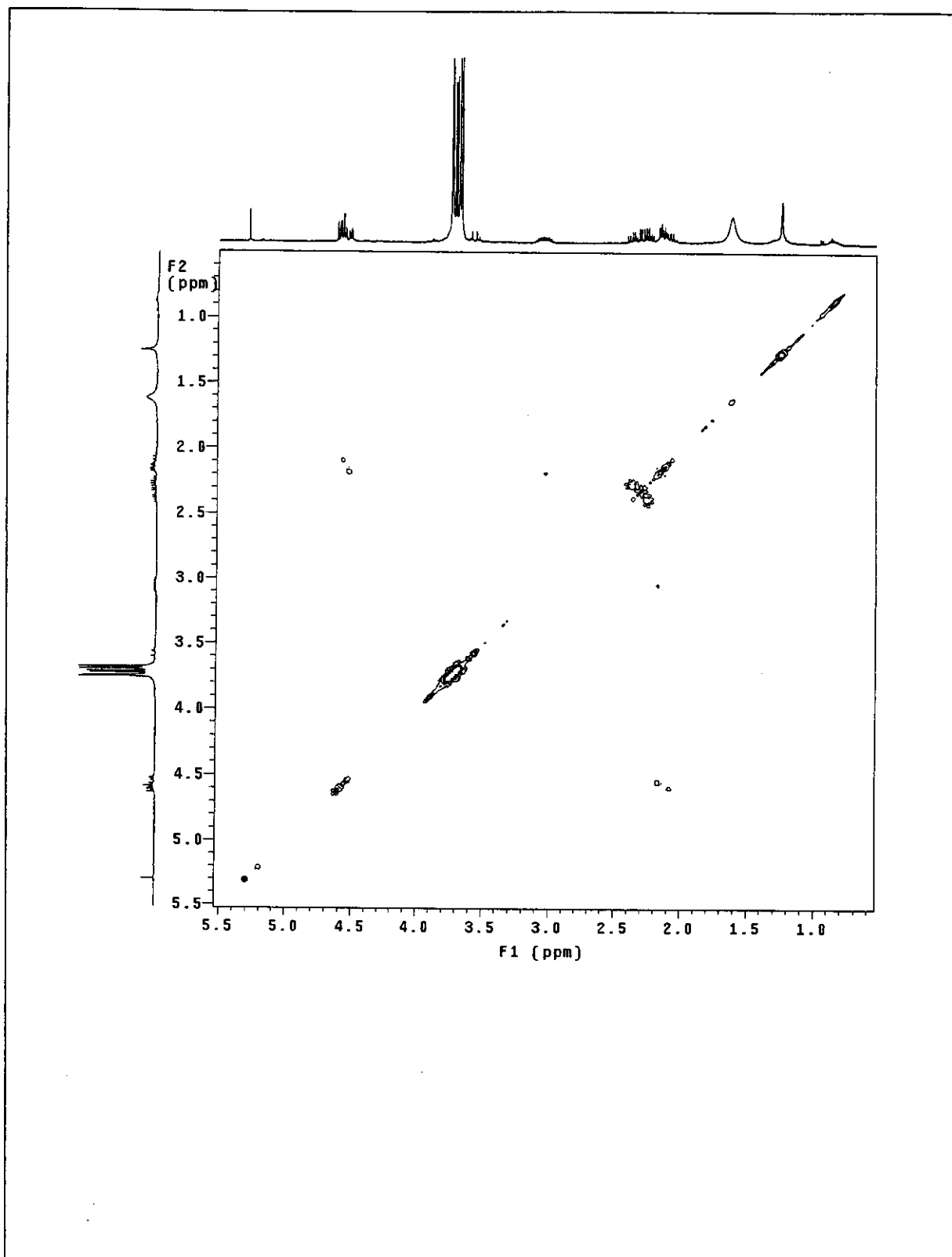


Figura 60: Espectro de COSY de 86.

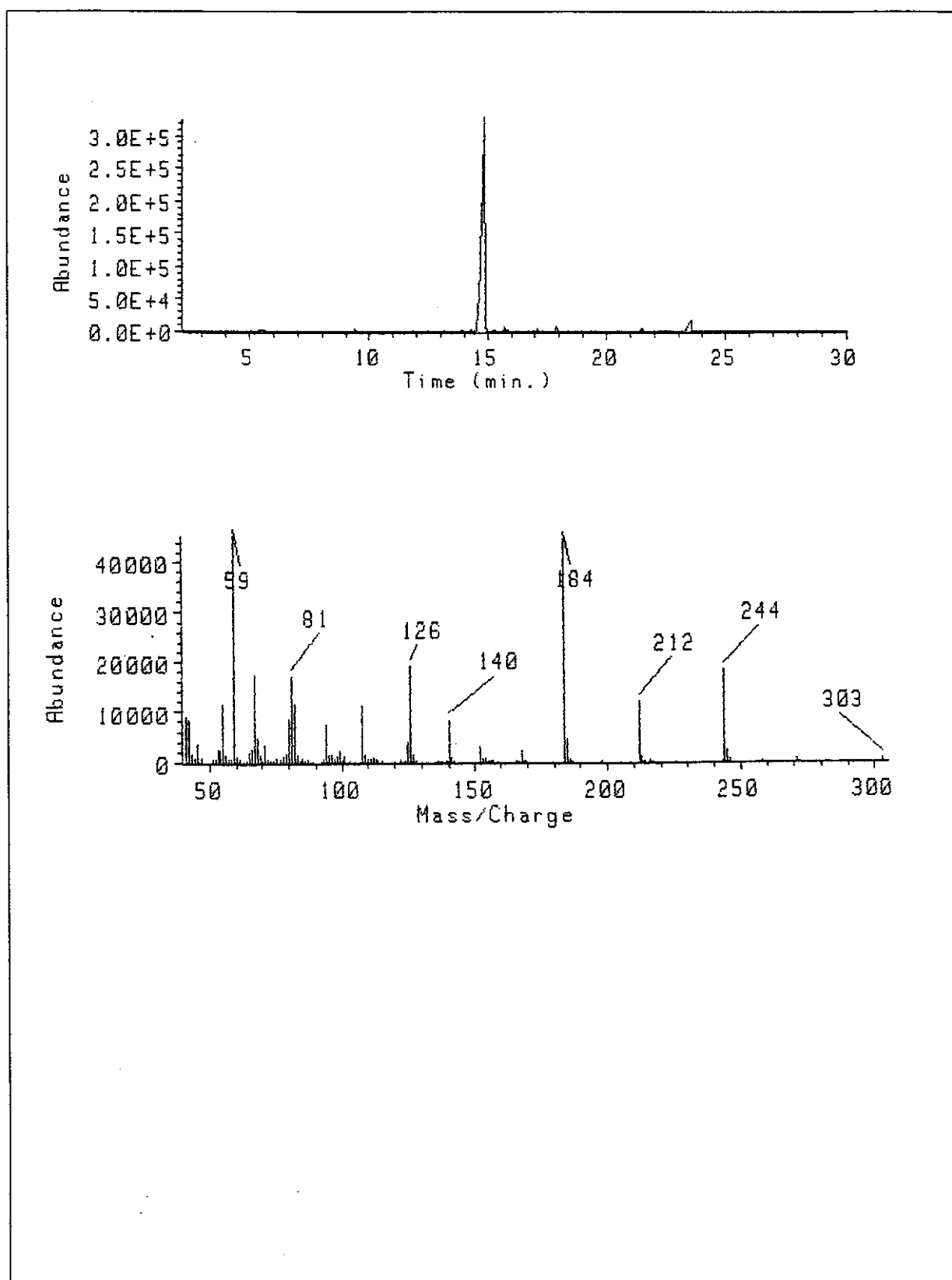
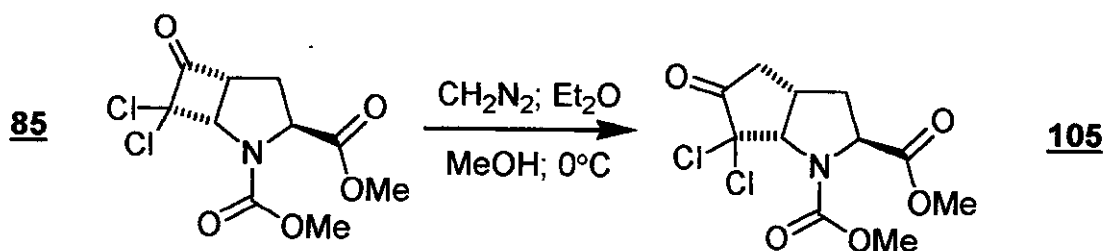


Figura 61: Espectro de Massa (70 eV) de **86**.

- Homologação de Arndt-Eistert^[78] da diclorociclobutanona (**85**):
- Síntese do (1*S*,3*S*,5*S*)-8,8-dicloro-7-oxo-2-azabicyclo[3.3.0]octano-2,3-dicarboxilato de dimetila (**105**).



Em um balão de 10 mL, foram adicionados 26,7 mg (0,0902 mmol) da diclorociclobutanona e 3 mL de éter etílico. O meio reacional foi refrigerado a 0 °C sem agitação. Adicionou-se, então, 0,72 mL (0,137 mmol; 152 mol%) de uma solução de diazometano 0,19 M em éter etílico recentemente preparada⁵. Após aproximadamente 15 min, deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. Foram obtidos 27,1 mg (97% de rendimento) de um óleo levemente amarelado que foi utilizado sem maior purificação⁸.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2956(M); 2883(f); 1747(F); 1712(F); 1450(F); 1385(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1271(f); 1205(F); 1176(M); 1130(M); 1092(f); 1036(f) e
773(F).

⁵ É necessário controlar com exatidão a quantidade de diazometano adicionada para se evitar reações indesejadas. O diazometano foi contratitulado com ácido benzóico/hidróxido de sódio segundo a referência número [98].

⁸ O material, aparentemente, se decompôs em CCF em sílica gel. Este dado corrobora o comportamento de outras ciclopentanonas sintetizadas no grupo, ver referência [58].

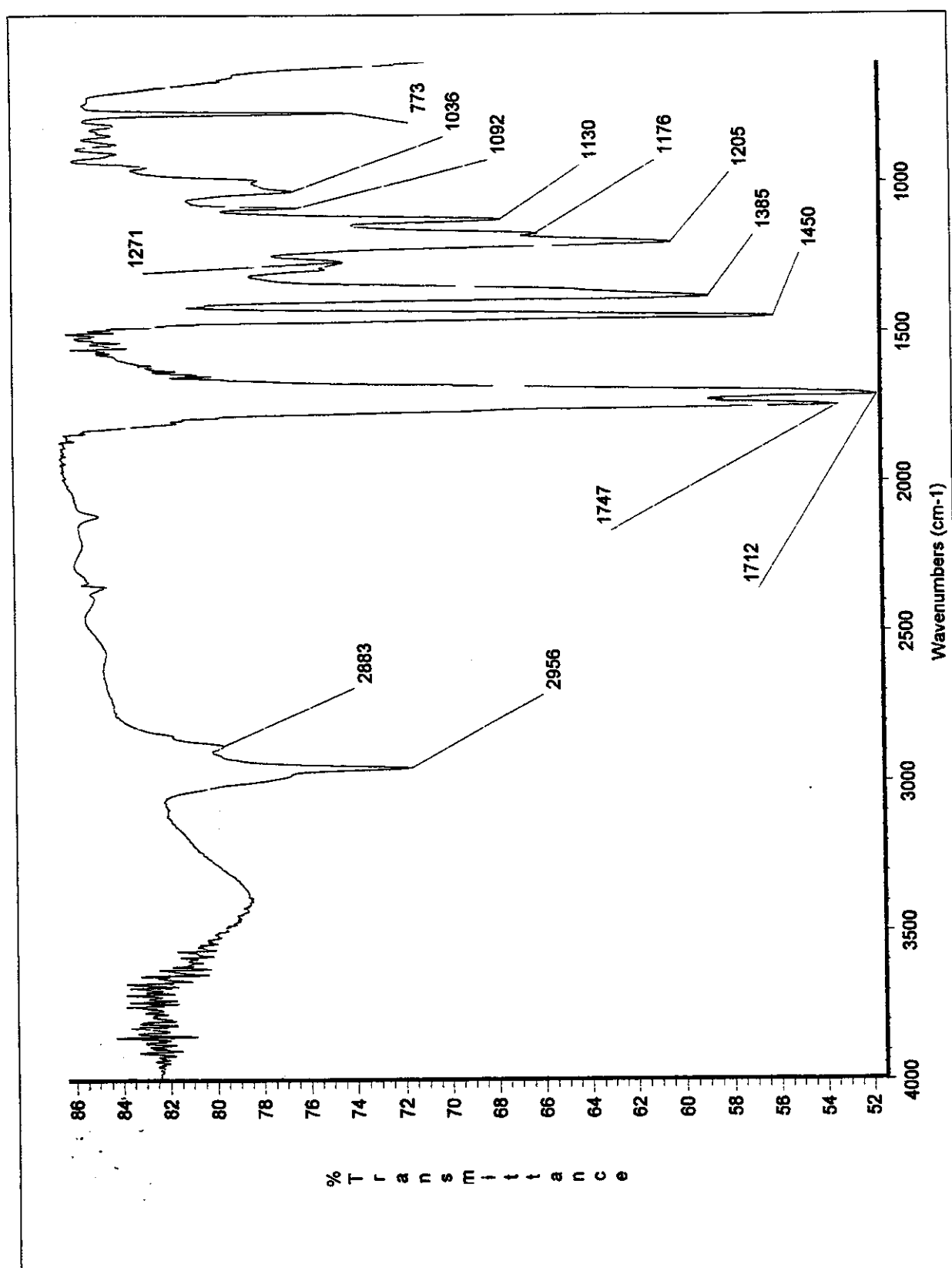
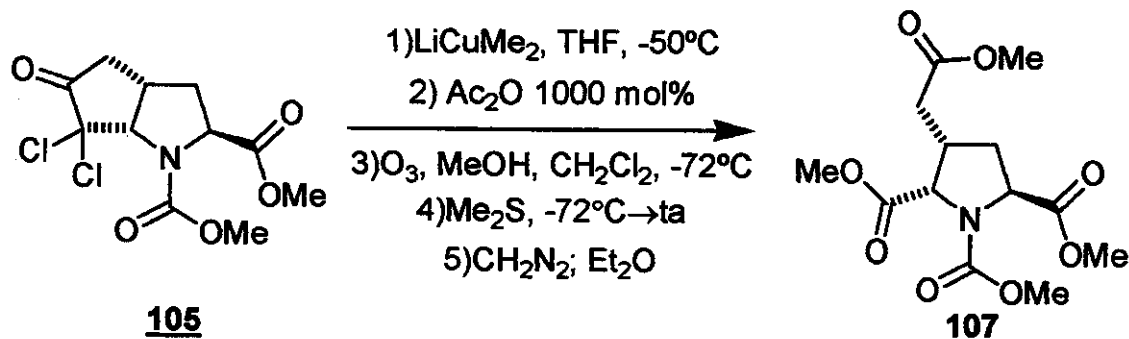


Figura 62: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 105.

- Clivagem oxidativa da diclorociclopentanona (**105**):
- Síntese do (2*S*,3*S*,5*S*)-3-metoxycarbonilmetil-1,2,5-pirrolidinotricarboxilato de trimetila (**107**).



Em um balão de 10 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 44,2 mg (0,232 mmol) de iodeto cuproso e 0,50 mL de tetraidrofurano seco. A temperatura foi reduzida a -20°C , e adicionou-se 0,88 mL (0,440 mmol) de uma solução etérea de MeLi 0,50 M (≈ 5 min). A coloração mudou de acordo com o volume do organolítio que foi adicionado: de amarelo (primeiras gotas) para laranja ($\approx 50\%$), novamente amarelo e, finalmente, amarelo bem fraco (100%). Após 20 min agitando a -20°C , a temperatura foi elevada a 0°C . Após 15 min de agitação nesta temperatura, a mesma foi reduzida a -50°C . Adicionou-se uma solução de 27,1 mg (0,0874 mmol) da diclorociclopentanona em 0,5 mL de tetraidrofurano ao meio reacional. A suspensão formada foi agitada por mais 50 min a -50°C . No final deste período, foi adicionado 0,09 mL (0,954 mmol; 1100 mol%) de anidrido acético, agitando-se por mais 3 horas a -50°C . Após este prazo, o meio reacional foi lavado com solução aquosa de hidróxido de amônio (pH $\approx 8,0$), e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O resíduo foi solubilizado em 0,5 mL de metanol e 1,0 mL de diclorometano secos, refrigerado a -72°C e borbulhado com ozônio até coloração levemente azulada. Assim que a coloração azul foi notada, borbulhou-se o meio reacional com nitrogênio seco até o desaparecimento da cor. Em seguida, adicionou-se 0,5 mL de dimetilsulfeto. Após 6 horas de agitação, adicionou-se uma solução etérea de diazometano até o aparecimento de uma coloração levemente amarelada, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel (com acetato de etila 40% em hexano e revelado com fosfomolibdato de amônio), fornecendo 18,3 mg

(66% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o (2*S*,3*S*,5*S*)-3-metoxycarbonilmetil-1,2,5-pirrolidinotricarboxilato de trimetila (**107**).

Dados físicos:

CCF R_f ≈ 0,25; eluente: acetato etila 40% em hexano.

[α]_D -66,0; c=2,5; diclorometano

Massa Calculada: 317,1111; encontrada: 317,1110.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2956(M); 2881(f); 1747(F); 1709(F); 1450(F); 1387(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1281(f); 1203(F); 1124(M); 1092(f); 1012(f) e 773(f).

RMN-¹H; 500,0 MHz [4,62 (d; J = 8,5 Hz) + 4,60 (d; J = 8,5 Hz) = 1H]; [4,58 (dd; J = 1,5 e 8,0 Hz) + 4,54 (dd; J = 2,0 e 8,6 Hz) = 1H]; [3,76 (s) + 3,75 (s) + 3,73 (s) + 3,72 (s) + 3,71 (s) + 3,70 (s) + 3,69 (s) + 3,68 (s) = 12H]; 3,12-3,01 (m; 1H); 2,42-2,23 (m; 2H) e 2,21-2,05 (m; 2H).

RMN-¹H; 300,0 MHz 4,47 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 4,46 4,39 (m; 1H); [3,72 (s) + 3,69 (s) + 3,68 (s) + 3,65 (s) = 12H]; 3,04-2,86 (m; 1H); 2,39-2,21 (m; 1H) e 2,17-1,96 (m; 3H).

RMN-¹³C; 125,7 MHz 172,5; 172,4; 171,4; 171,2; 171,1; 171,0; 154,6; 154,5; 62,1; (CDCl₃, ta): (δ). 61,7; 58,9; 58,6; 53,1; 52,5; 52,4; 52,1; 52,0; 51,9; 51,8; 36,7; 35,6; 34,4; 34,3; 34,2; 33,3 e 29,7

DEPT; 75,5 MHz CH → 62,1; 61,7; 58,9; 58,6; 36,7 e 35,6.
(CDCl₃): (δ). CH₂→ 34,4; 34,3; 34,2; 33,3 e 29,7.
CH₃→ 53,1; 52,5; 52,4; 52,1; 52,0; 51,9 e 51,8.

EM[70 eV]: 317(40%); 258(100%); 198(55%) e 138(61%).
(m/z) (abundância).

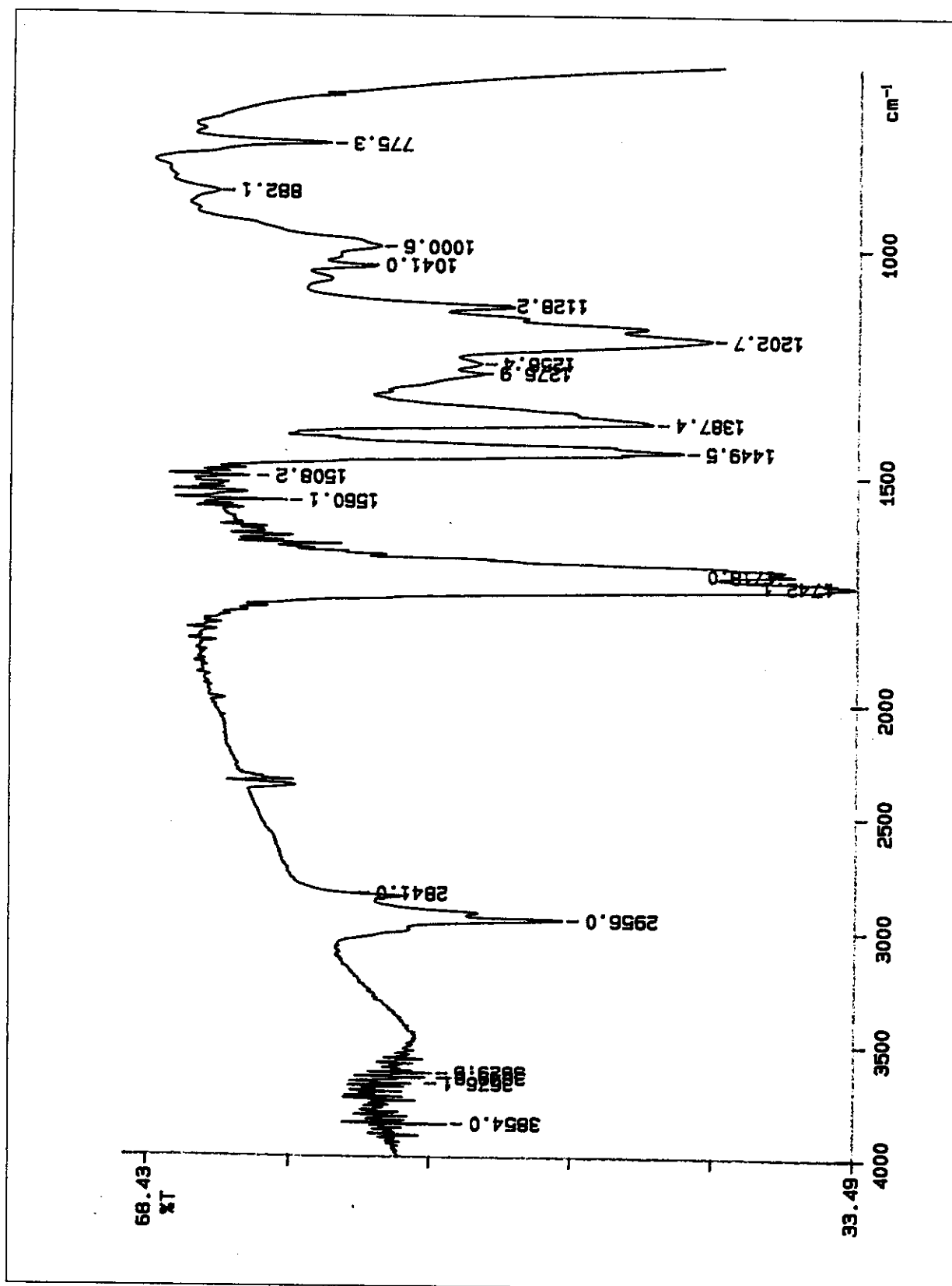


Figura 63: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 107.

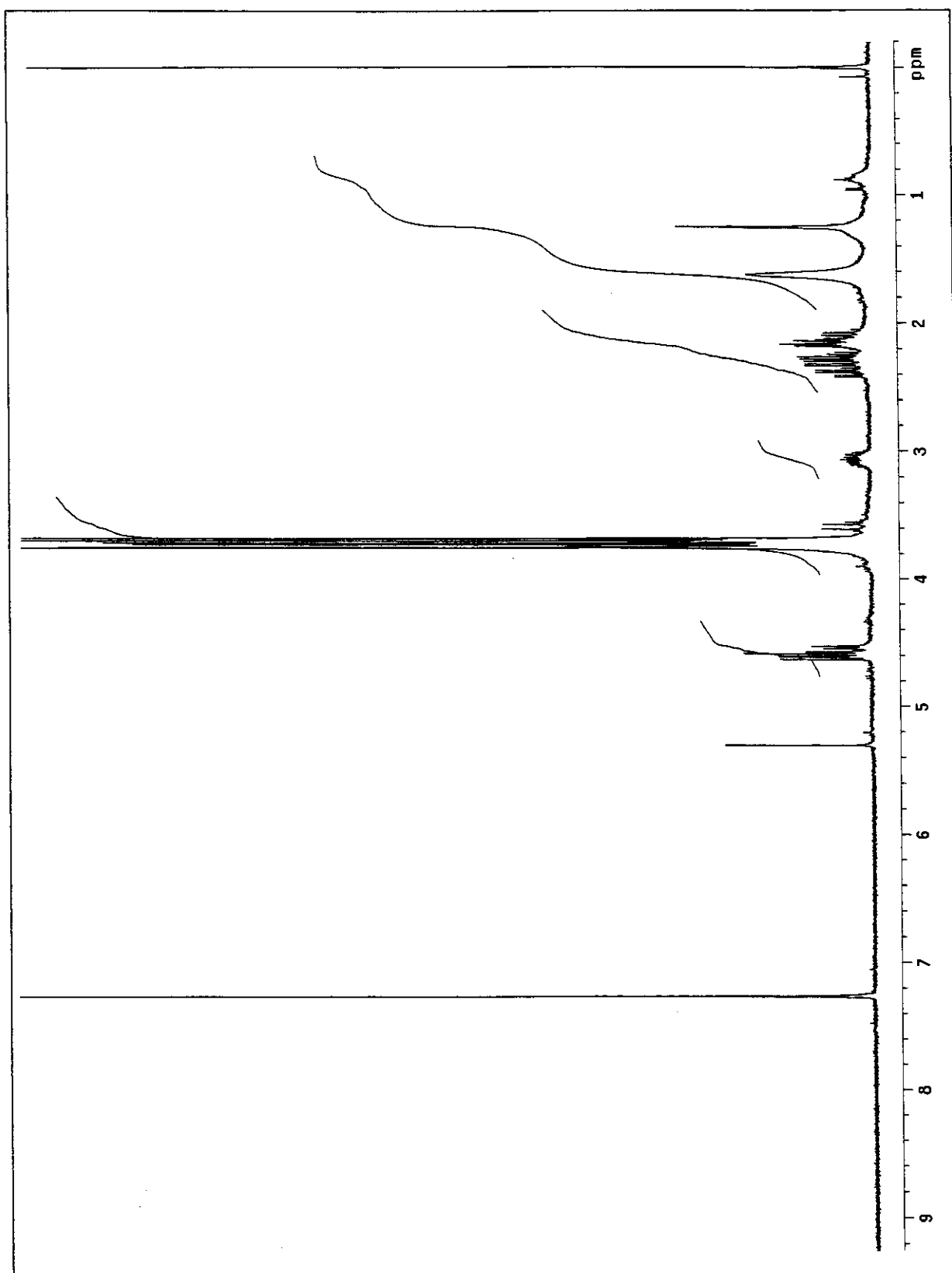


Figura 64: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) em CDCl_3 de **107**.

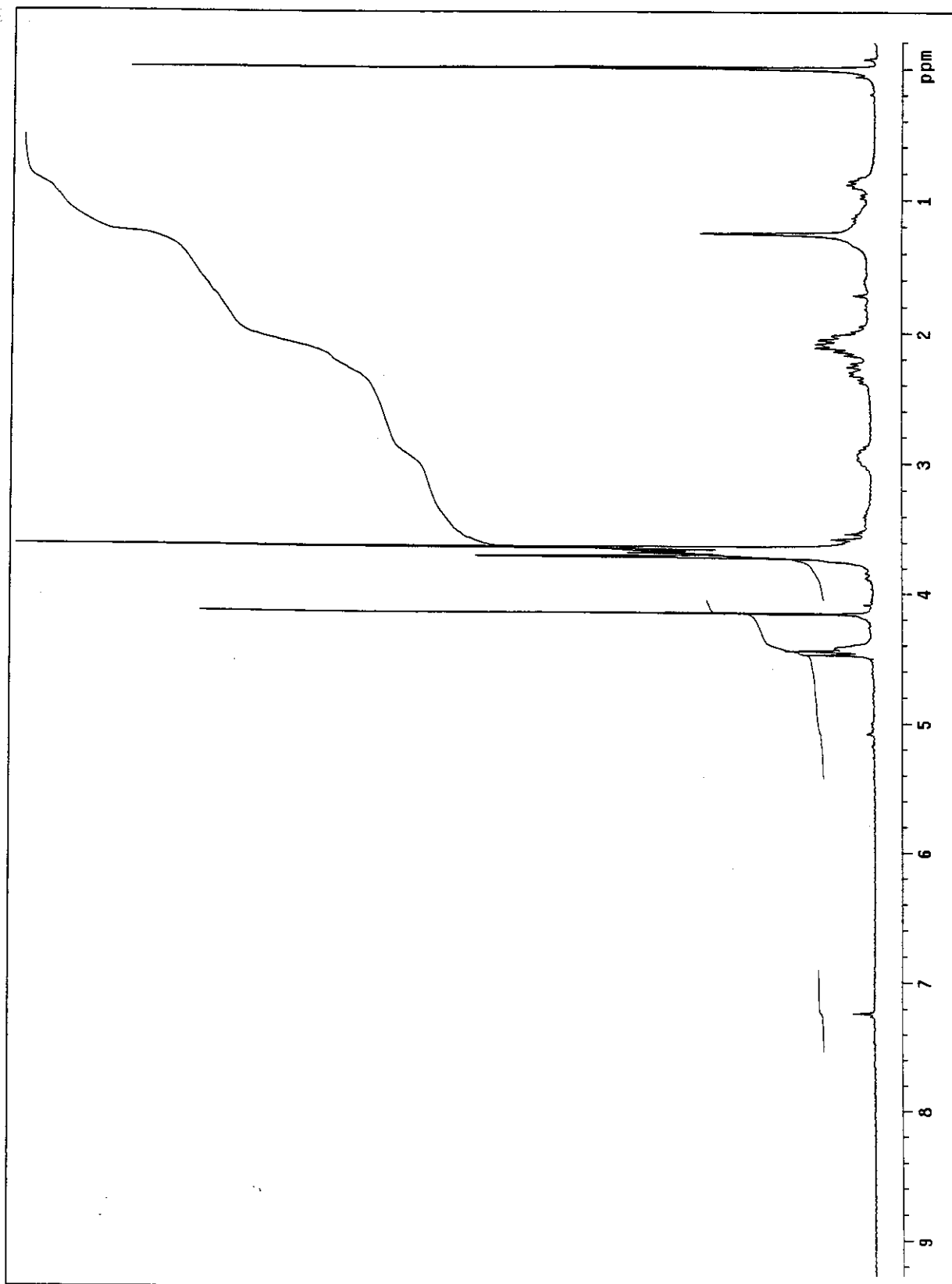


Figura 65: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) a alta temperatura (60°C) em CDCl_3 de **107**.

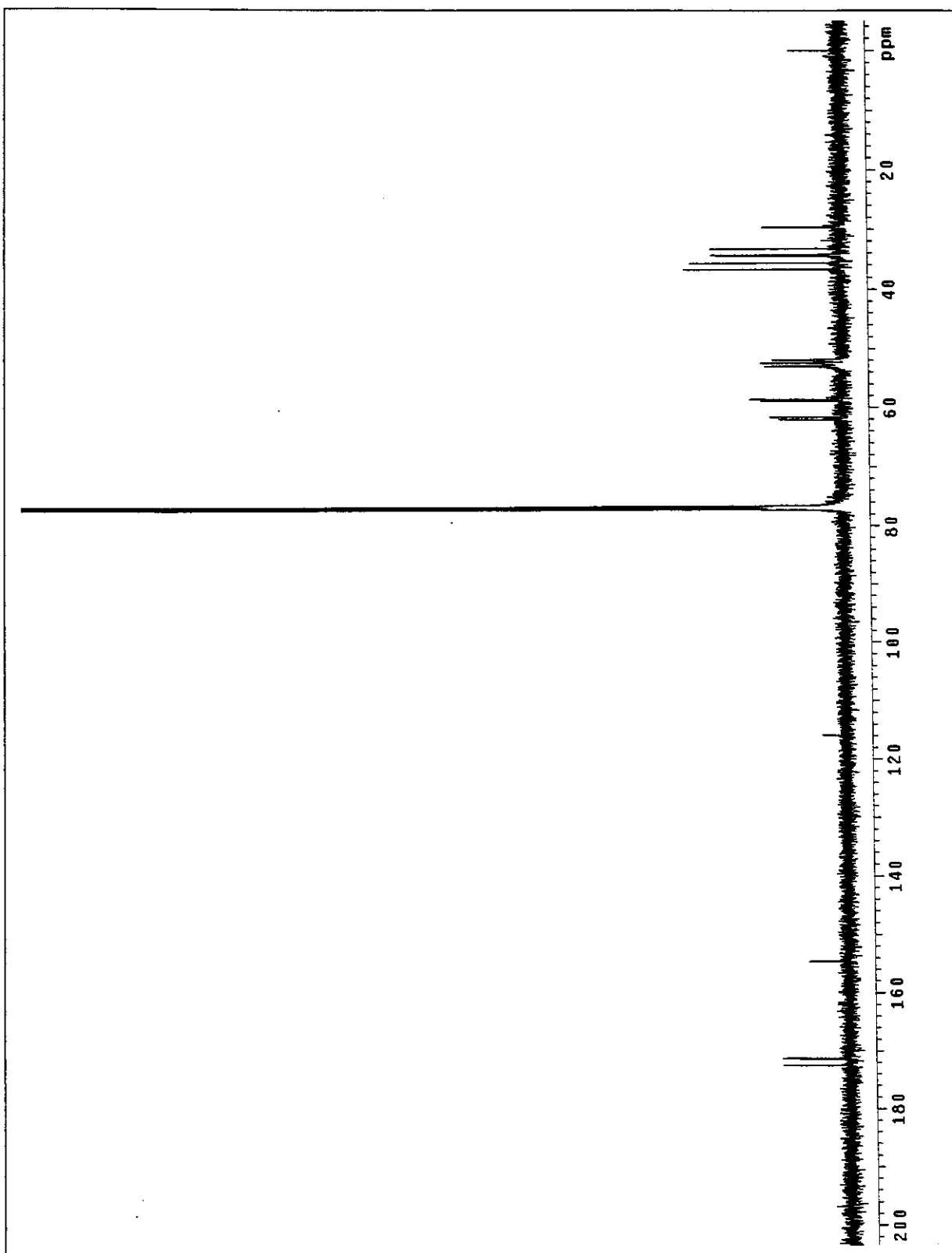


Figura 66: Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz) em CDCl_3 de **107**.

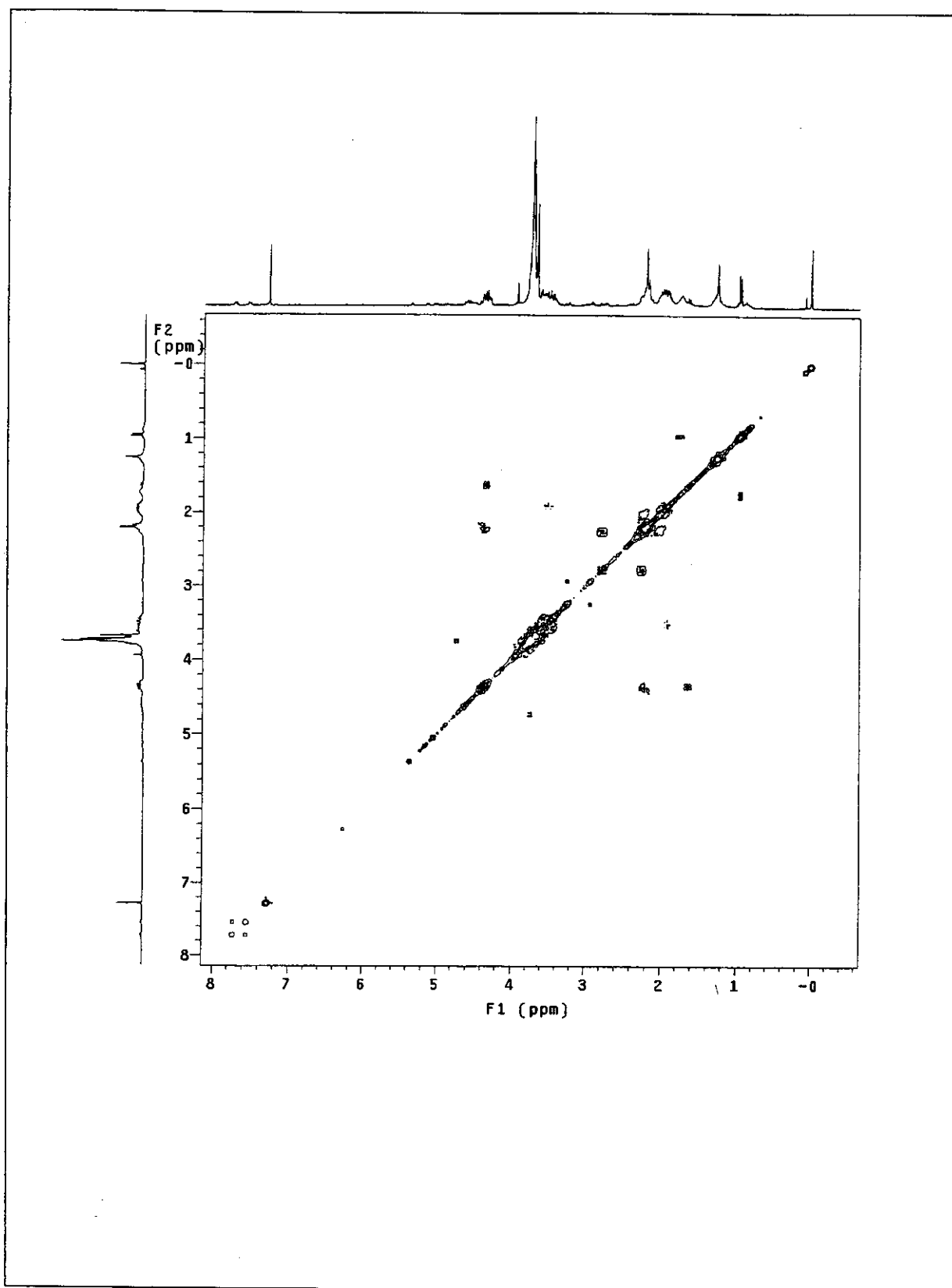


Figura 67: Espectro de COSY (300 MHz) de 107.

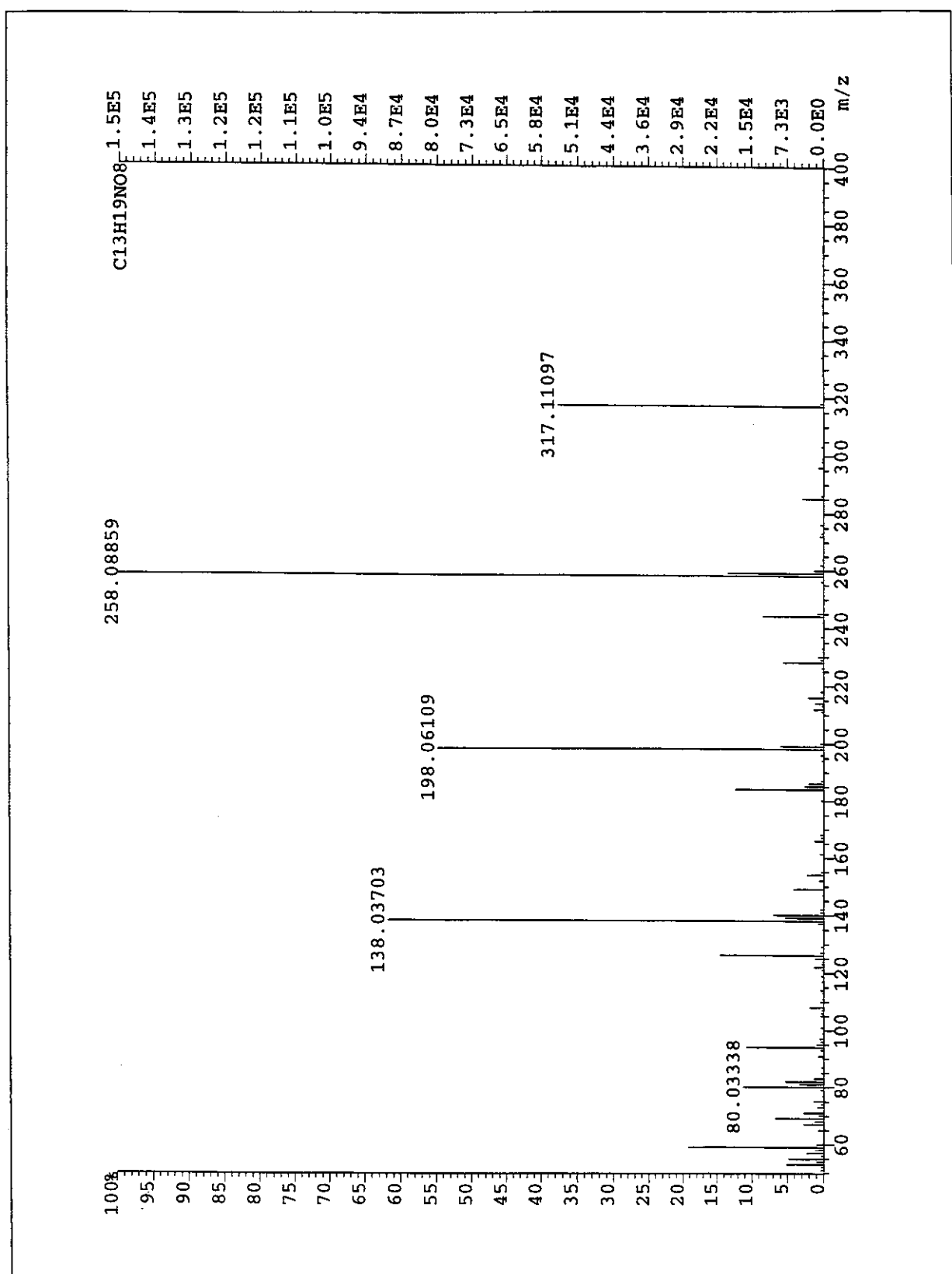
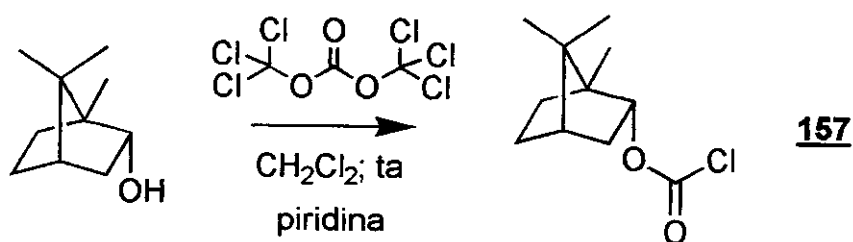


Figura 68: Espectro Massa de alta resolução (70 eV) de **107**.

- Preparação do auxiliar quiral baseado no (-)-*endo*-borneol (**157**):
- Síntese do cloroformato de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]ept-2-ila (**157**).



Em um balão de 50 mL, com um banho de gelo e sob atmosfera de nitrogênio anidro, foram adicionados 1,278 g (4,310 mmol) de trifosgênio e 20 mL de diclorometano seco. Após homogeneização do meio, foi adicionada uma solução contendo 1,868 g (12,11 mmol) de (-)-*endo*-borneol, 1,10 mL (13,6 mmol) de piridina seca e 10 mL de diclorometano seco. Após 30 min de agitação, o banho refrigerante foi retirado, permitindo-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Ao final de 24 h de agitação, lavou-se o meio reacional com 10 mL de cloreto de amônio saturado, secando-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo resultante foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo 1,863 g (71% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como o cloroformato de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]ept-2-ila (**157**).

Dados físicos:

$[\alpha]_D$ -37,5; $c=2,2$; clorofórmio.

pe 82-85 °C / 5 mmHg.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2958(M); 2885(f); 1776(F); 1475(f); 1454(M); 1365(M);
(cm^{-1}) (intensidade). 1308(f); 1177(F); 1153(F); 969(M); 883(M); 771(M) e 690(f).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz [5,01 (dd; $J = 2,1$ e 3,4 Hz) + 4,98 (dd; $J = 2,1$ e 3,4 Hz) =
(CDCl_3 , ta): (δ). 1H]; 2,46-2,35 (m; 1H); 1,96-1,84 (m; 1H); 1,84-1,72 (m;
2H); 1,42-1,22 (m; 2H); 1,18 (dd; $J = 3,4$ e 13,8 Hz; 1H);
0,91 (s; 3H) e 0,89 (s; 6H).

RMN- ^{13}C , 75,5 MHz 150,7; 89,4; 49,3; 48,1; 44,6; 36,1; 27,8; 26,8; 19,6; 18,7 e
(CDCl_3 , ta): (δ). 13,4.

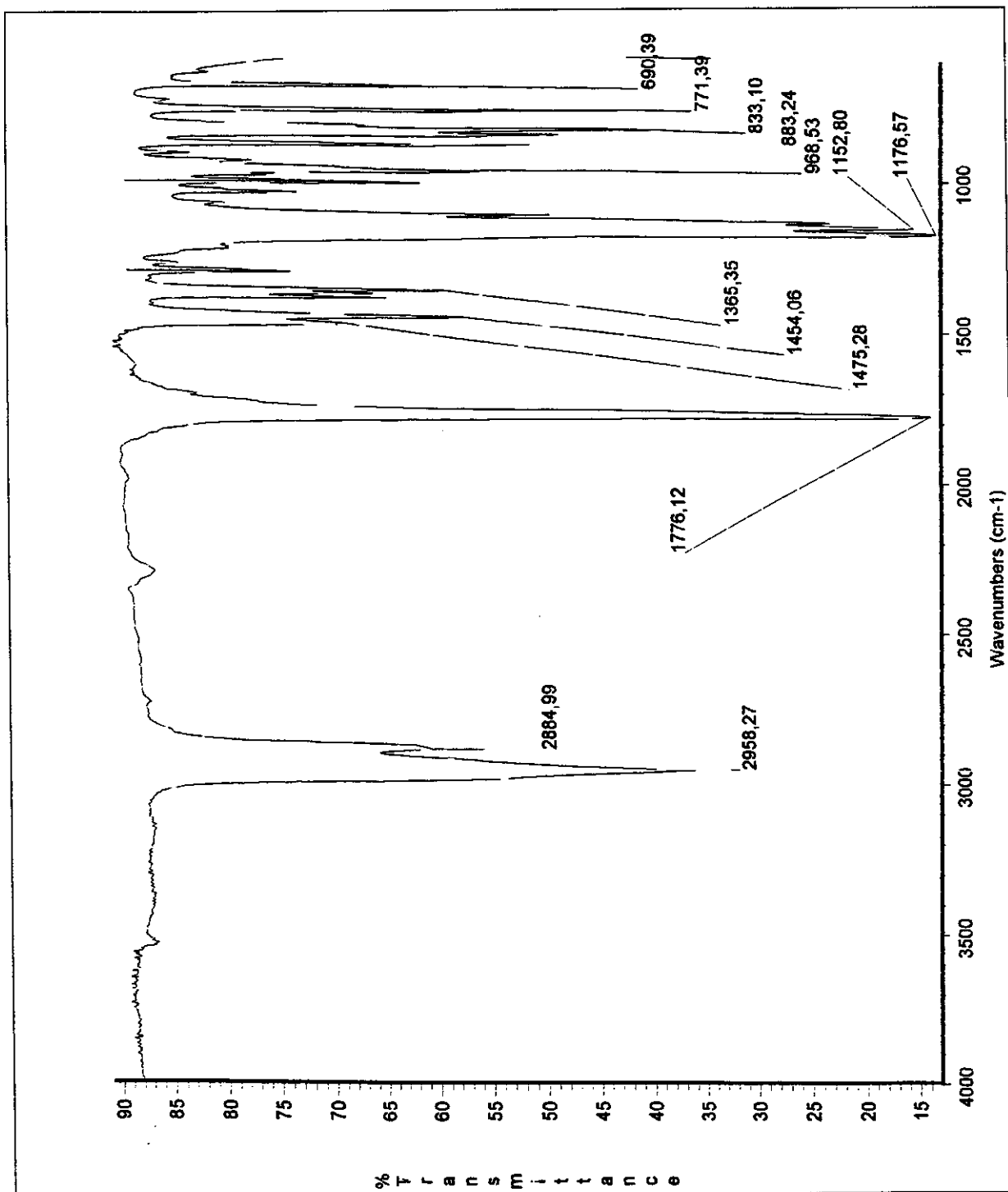


Figura 69: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 157.

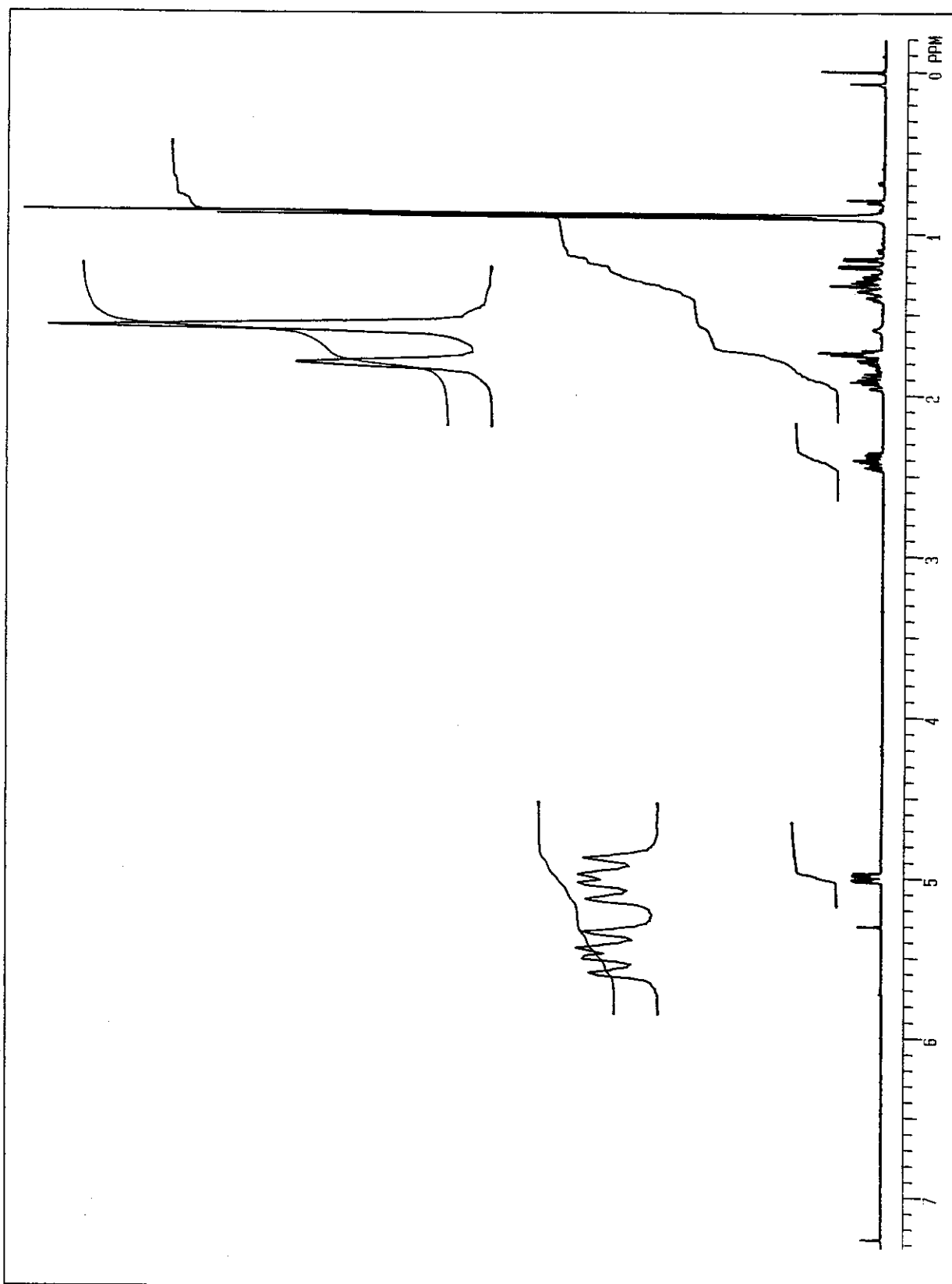


Figura 70: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **157**.

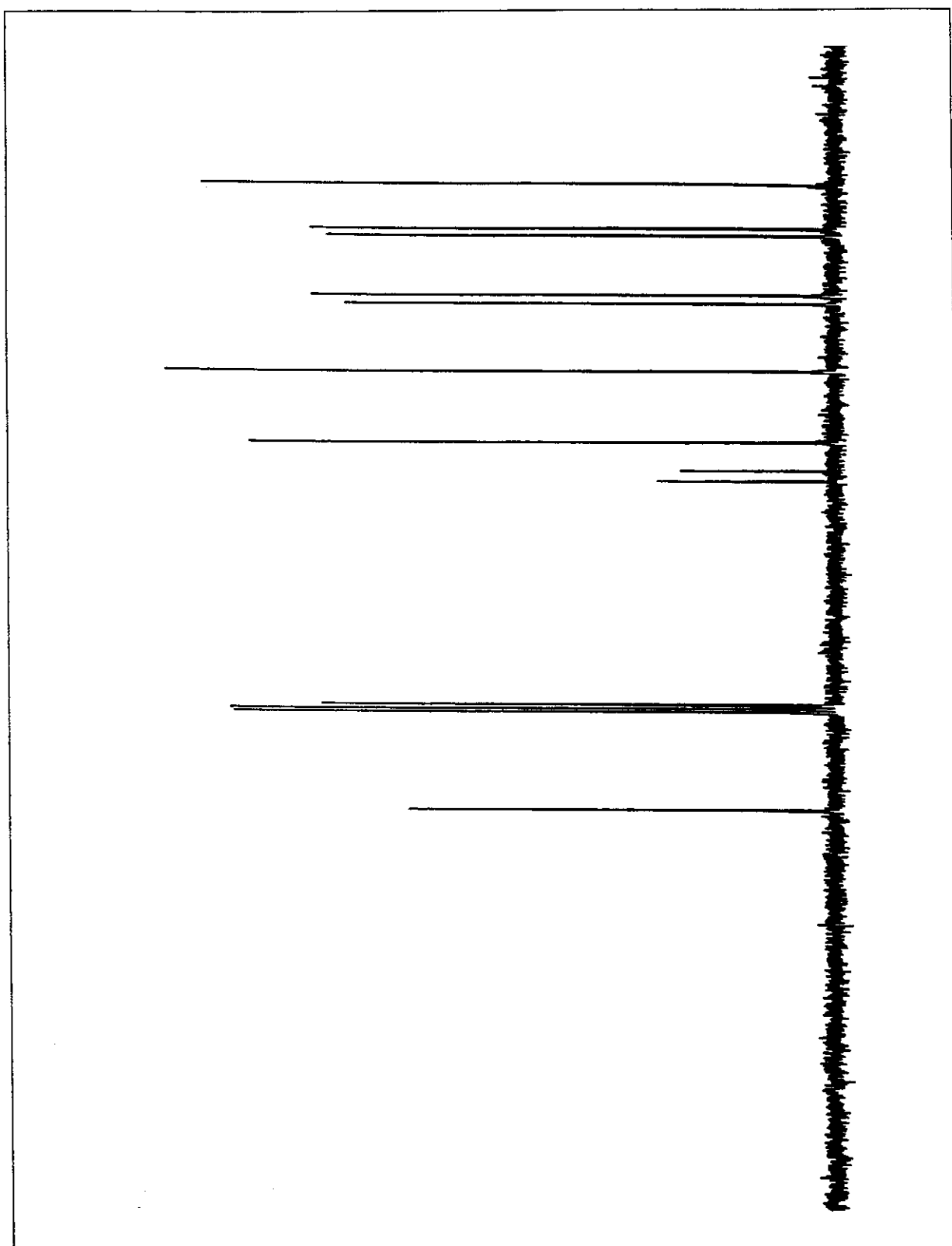
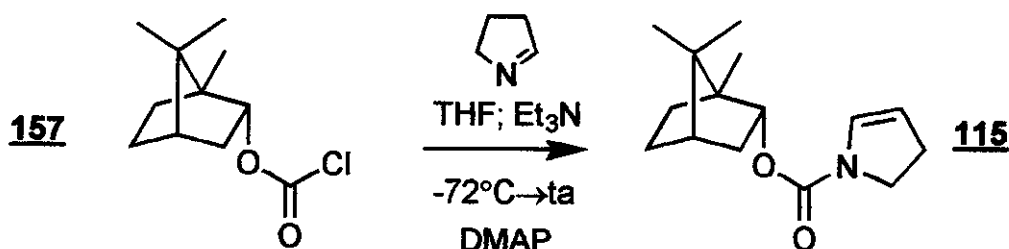


Figura 71: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) em CDCl₃ de 157.

- Preparação do enecarbamato baseado no (-)-*endo*-borneol (**115**):
- Síntese do 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]ept-2-ila (**115**).



Em um balão de 250 mL de três bocas, refrigerado a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados 3,00 mL (21,5 mmol) de trietilamina seca e DMAP catalítico. Destilaram-se 150 mL de uma solução 0,10 M (15 mmol) do trímero da 1-pirrolina em tetraidrofurano seco para o balão de três bocas. Foi observado um resíduo marrom escuro no fundo do balão ao final da destilação. Em seguida, uma solução de 2,202 g (10,16 mmol) do cloroformato de borneila em 10 mL de THF seco foi adicionada ao destilado. Depois de 12 h em agitação a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, o meio reacional, que era constituído de uma suspensão de um sólido branco em uma solução amarelada, foi filtrado em Celite® (≈ 3 cm de altura). O resíduo foi extraído com mais 50 mL THF, e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo gerado foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foi obtido 1,688 g (67% em relação ao cloroformato) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como o 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]ept-2-ila (**115**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 10% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2953(M); 2878(f); 1707(F); 1619(f); 1421(F); 1390(M);
(cm^{-1}) (intensidade). 1358(M); 1283(f); 1226(f); 1133(F); 1018(f); 980(f); 916(f);
870(f); 760(f); 736(f) e 703(f).

RMN-¹H; 300,0 MHz [6,61 (sl) + 6,55 (sl) = 1H]; 5,05 (sl; 1H); [4,87 (sl) + 4,84 (sl) = 1H]; 3,78 (t; J=9,0 Hz; 1H); [3,65-3,45 (m) + 3,44-3,25 (m) = 1H]; 2,74-2,60 (m; 1H); 2,44-2,32 (m; 1H); 2,02-1,82 (m; 2H); 1,82-1,64 (m; 2H); 1,36-1,18 (m; 2H); 1,05 (dd; J=3,3 e 13,8 Hz; 1H); 0,91 (s; 3H); 0,88 (s; 3H) e 0,86 (s; 3H).

RMN-¹H; 300,0 MHz 6,58 (sl; 1H); 5,05 (sl; 1H); [4,87 (sl) + 4,84 (sl) = 1H]; 3,78 (t; J = 8,6 Hz; 1H); [3,64-3,46 (m) + 3,42-3,25 (m)= 1H]; 2,68-2,60 (m; 1H); 2,44-2,32 (m; 1H); 2,10-1,70 (m; 3H); 1,70-1,64 (m; 1H); 1,38-1,20 (m; 2H); 1,05 (dd; J=3,0 e 13,3 Hz; 1H); 0,92 (s; 3H), 0,88 (s; 3H) e 0,86 (s; 3H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 153,3; 129,9; 129,2; 108,2; 107,9; 88,0; 87,8; 81,1; 80,8; 80,6; 80,4; 48,9; 47,7; 45,1; 44,9; 37,0; 29,7; 28,6; 28,2; 28,0; 27,3; 22,7; 21,7; 19,7; 18,9 e 13,5.

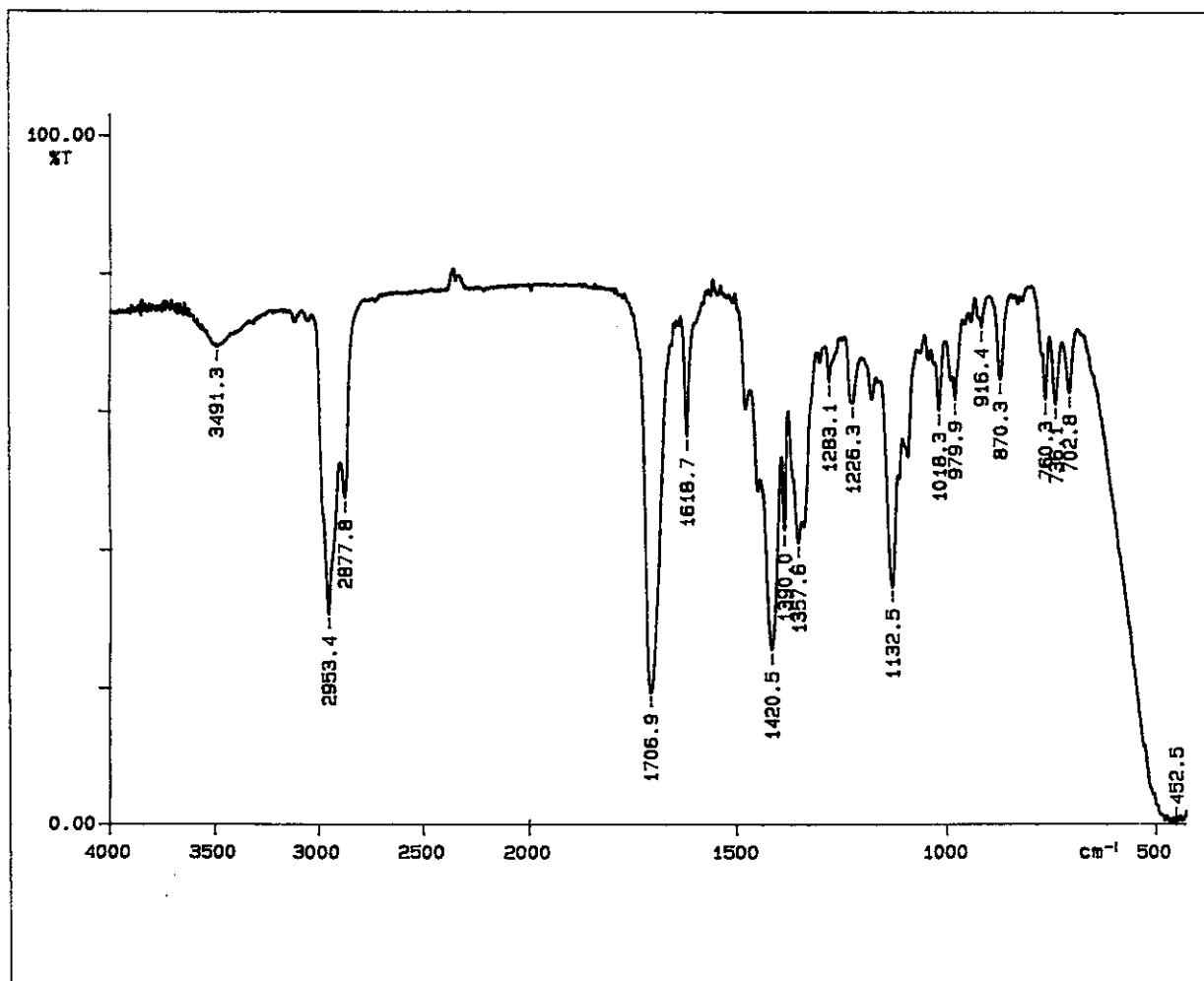


Figura 72: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **115**.

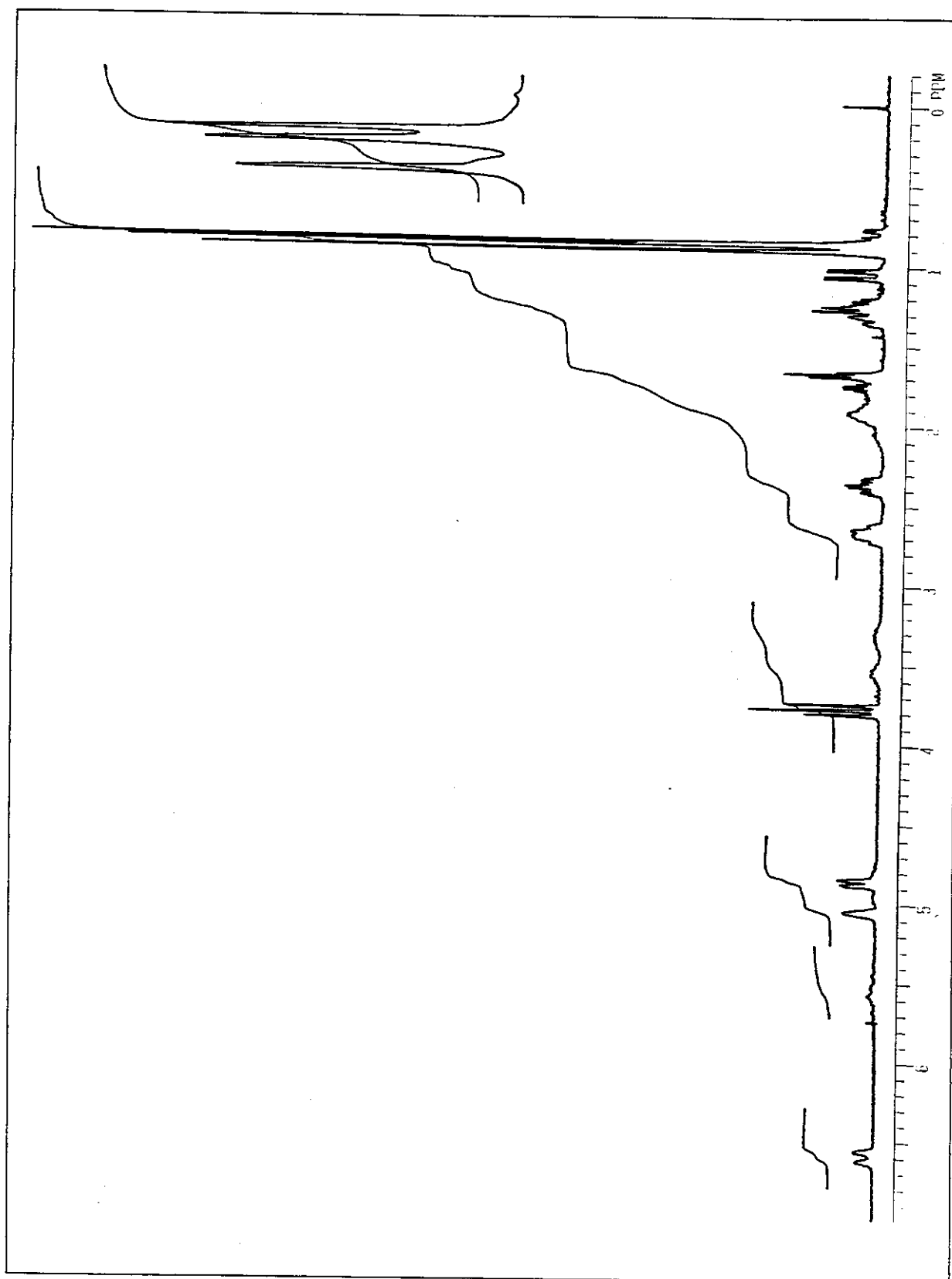


Figura 73: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **115**.

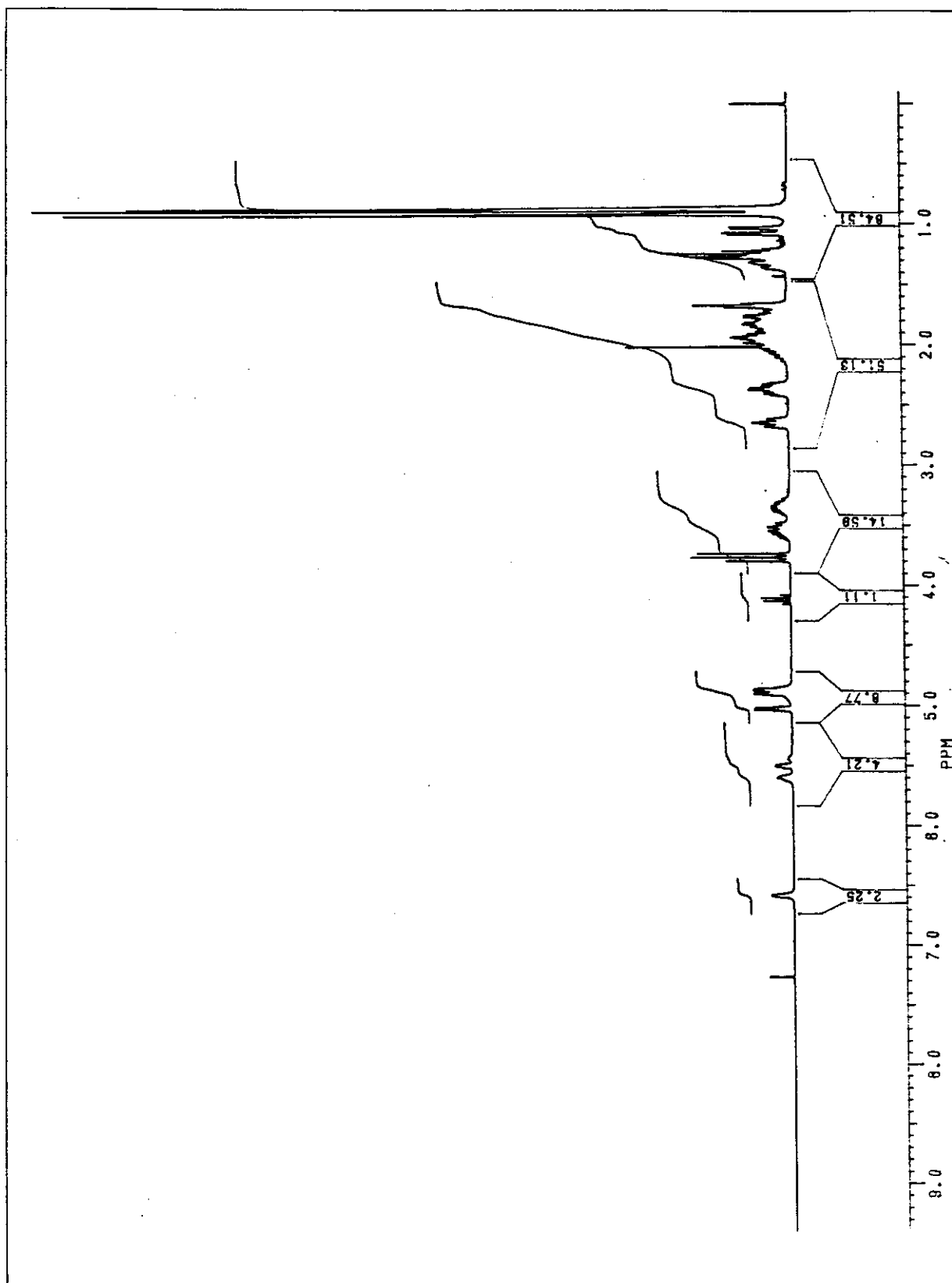


Figura 74: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) a alta temperatura (60°C) em CDCl_3 de 115.

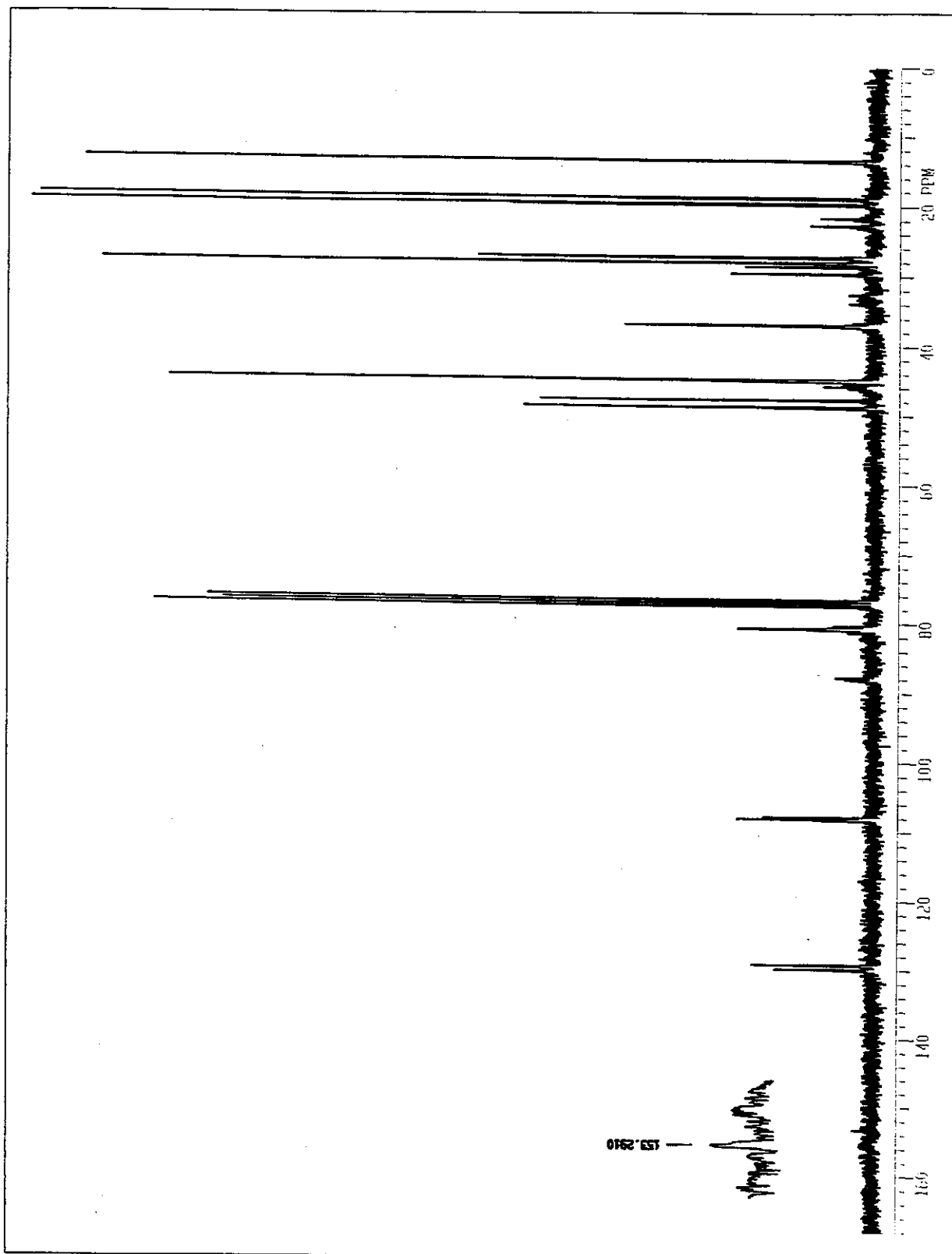
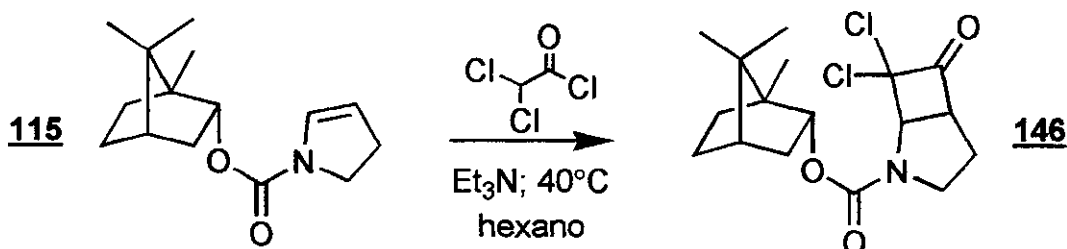


Figura 75: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 115.

- Preparação da diclorociclobutanona baseada no (-)-*endo*-borneol (**146**):
- Síntese do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]ept-2-ila (**146**).



Em um balão de 25 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 0,20 mL (1,44 mmol) de trietilamina seca, 122 mg (0,487 mmol) do enecarbamato de borneila e 10 mL de hexano. Aqueceu-se o meio reacional a 35-40 °C, e uma solução de 3,0 mL de hexano seco e 0,10 mL de (1,04 mmol) cloreto de dicloroacetila foi adicionada lentamente (≈ 40 min). A temperatura e a agitação foram mantidas por mais 1 h. Terminado este período, o meio reacional, uma suspensão branca que escureceu com o tempo, foi filtrado em Celite® (≈ 2 cm de altura). O resíduo sólido foi extraído com mais 10 mL de tetraidrofurano, e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. Fracionou-se o resíduo oleoso por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 138 mg (79% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como a mistura de diastereoisômeros do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]ept-2-ila (**146**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30-0,35$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2952(F); 2871(M); 1808(F); 1700(F); 1413(F); 1359(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1315(M); 1265(M); 1182(M); 1122(F); 1051(M); 924(M);
816(f); 770(M); 683(f); 601(f) e 518(f).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz (CDCl₃, ta): (δ). 4,98-4,82 (m; 1H); [4,89 (d; J = 7,6 Hz) + 4,85 (d; J = 7,4 Hz) = 1H]; 4,34-4,24 (m; 1H); 4,03-3,91 (m; 1H); 3,42-3,30 (m; 1H); 2,44-2,26 (m; 2H); 2,16-1,96 (m; 2H); 1,90-1,72 (m; 1H); 1,69 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 1,43-1,24 (m; 1H); [1,19 (dd; J=2,9 e 13,3 Hz) + 1,05 (dd; J=2,9 e 13,3 Hz) = 1H]; 0,92 (s; 3H); 0,90 (s; 3H) e 0,89 (s; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz (CDCl₃, ta): (δ). 196,9; 196,8; 196,6; 154,7; 154,6; 88,3; 82,0; 81,8; 65,2; 64,9; 61,0; 59,9; 49,0; 48,7; 47,8; 46,5; 44,9; 44,8; 37,2; 36,9; 36,4; 28,1; 27,8; 27,4; 27,3; 27,2; 27,1; 26,2; 26,1; 19,7; 18,9; 13,6 e 13,5.

EM[70 eV]: (m/z) (abundância). 359(1%); 207(2%); 181(6%); 179(8%); 137(40%); 81(100%); 69(25%) e 67(20%).

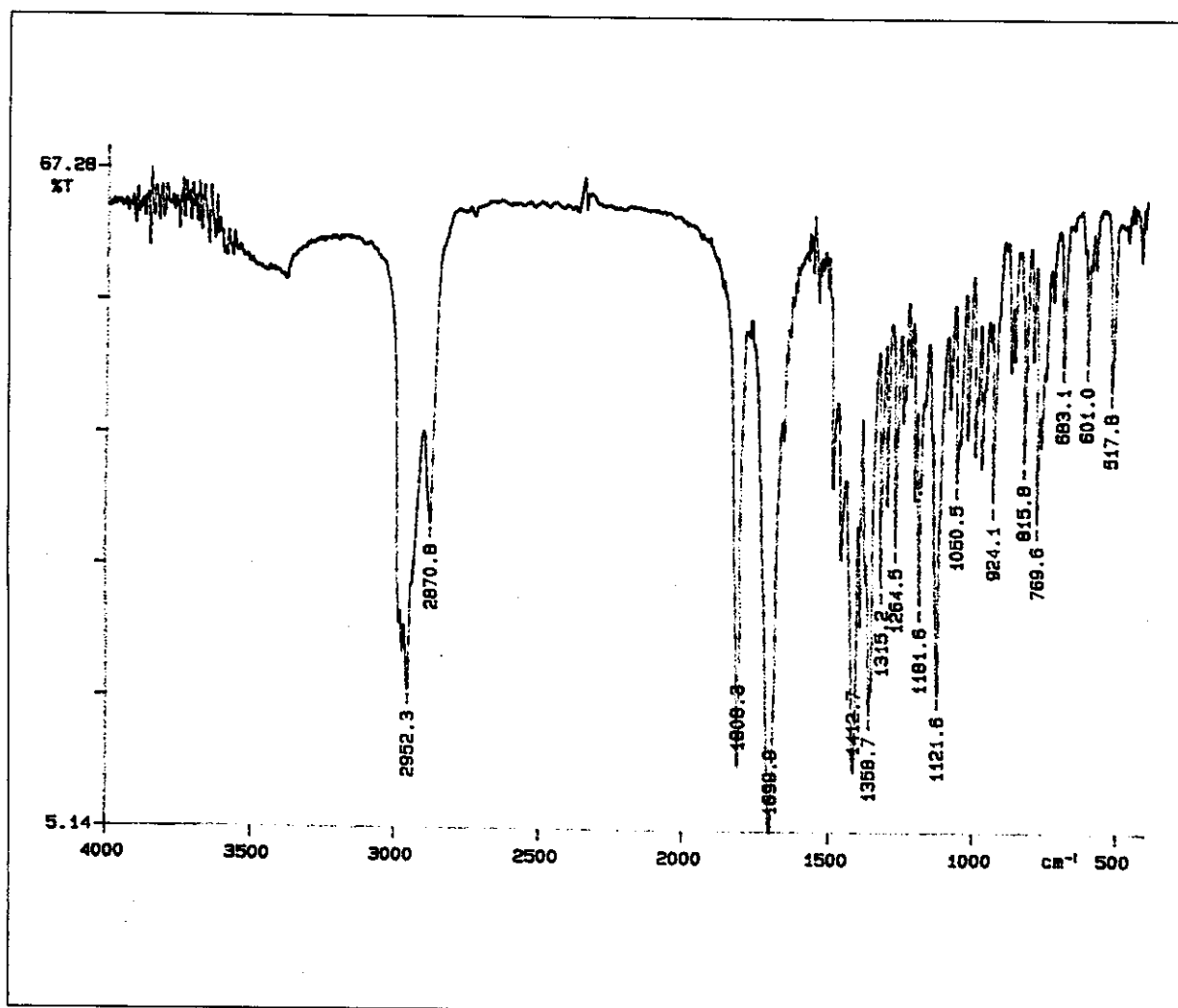


Figura 76: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 146.

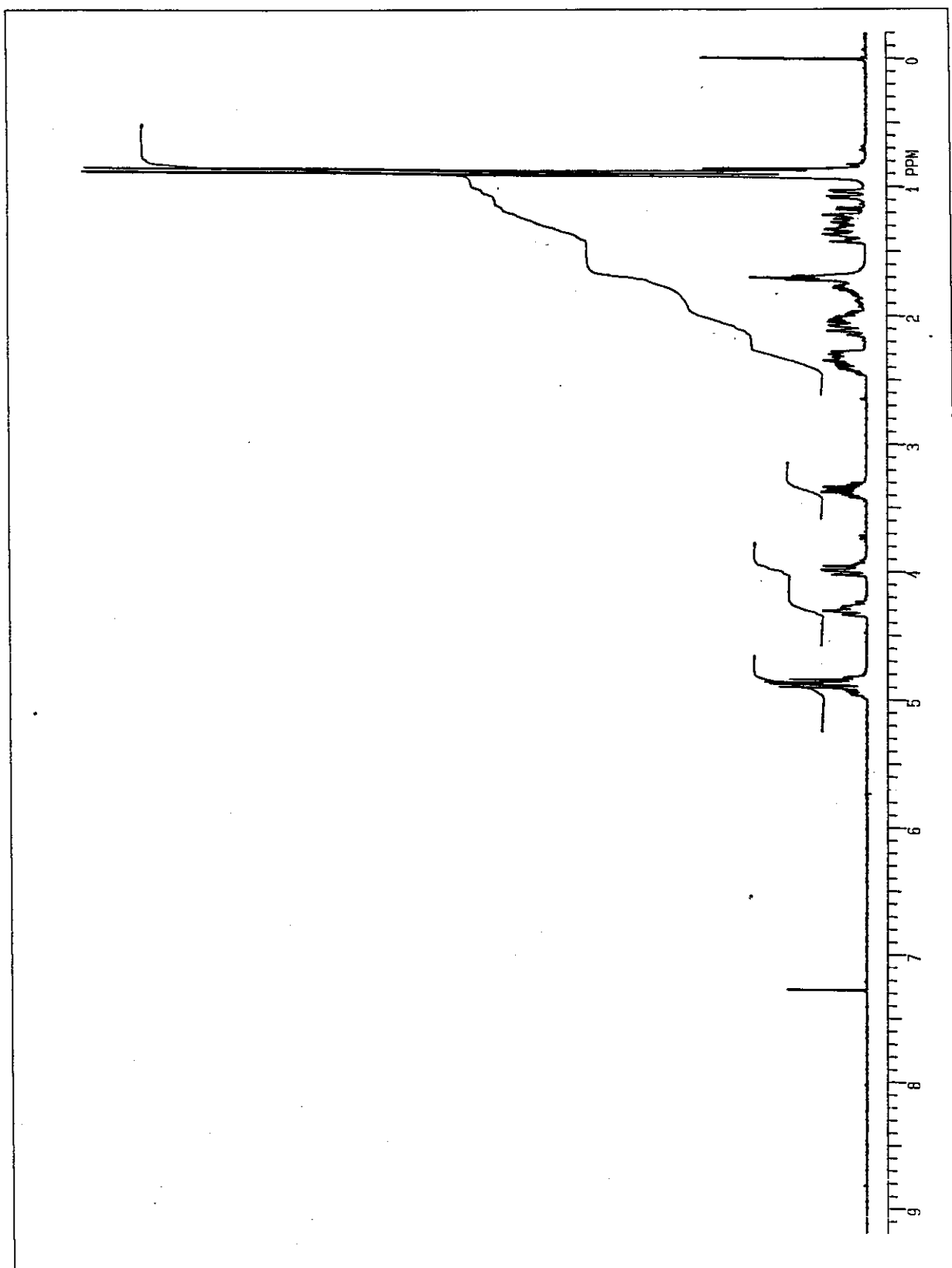


Figura 77: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de 146.

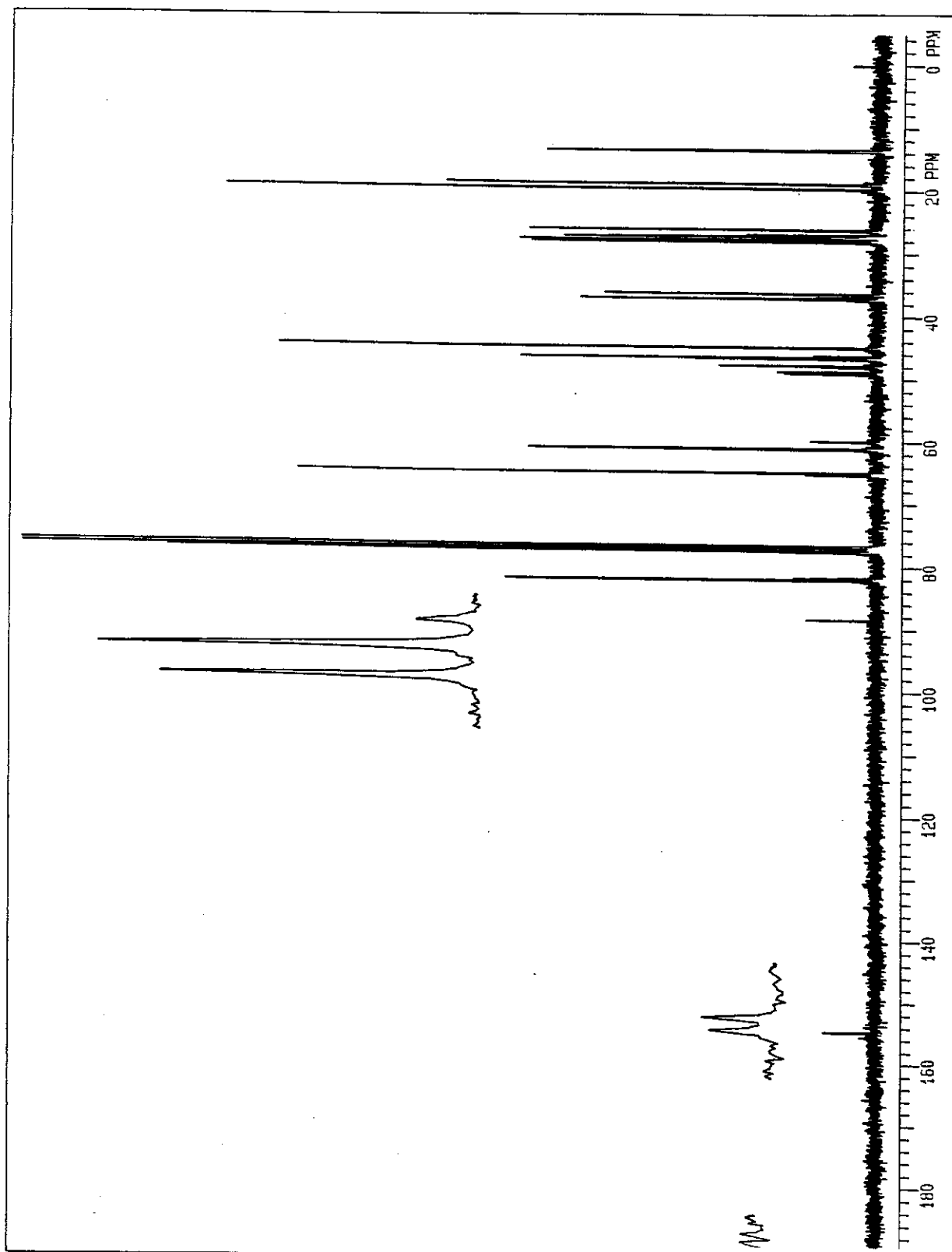


Figura 78: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 146.

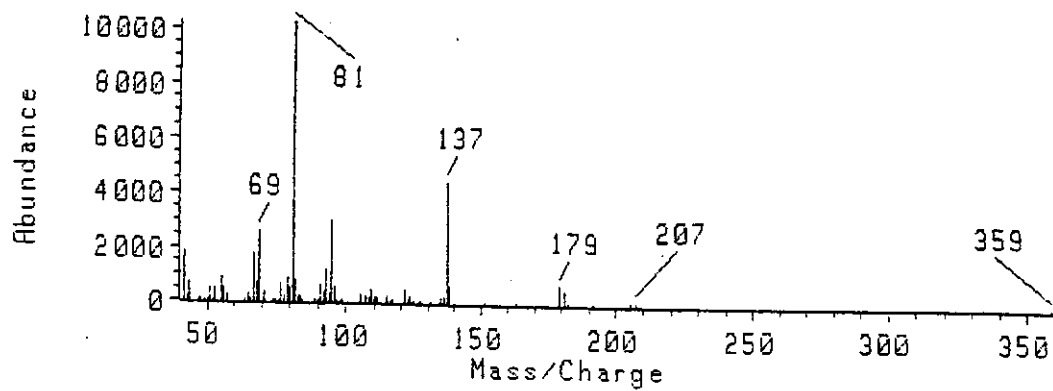
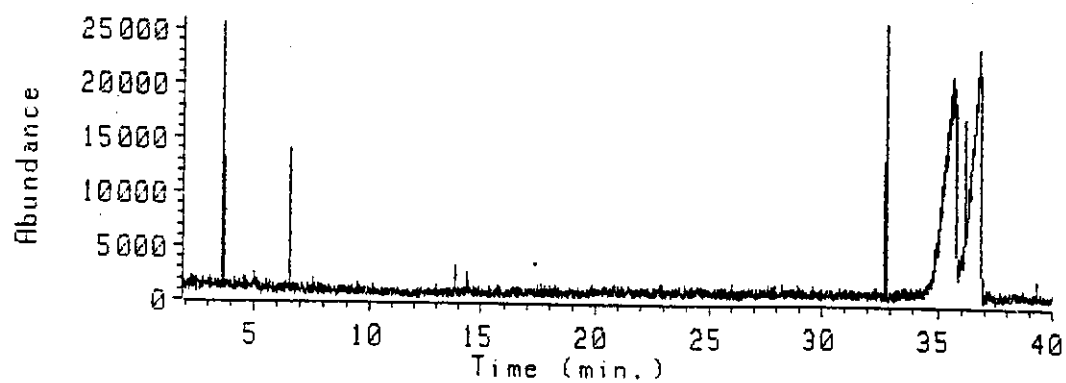
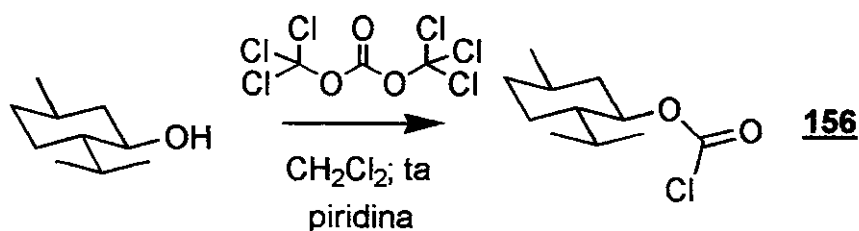


Figura 79: Espectro de Massa (70 eV) de 146.

- Preparação do auxiliar quiral baseado no (-)-mentol (**156**):
- Síntese do cloroformato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexila (**156**).



Em um balão de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio anidro e sobre um banho de gelo, foram adicionados 0,493 g (1,66 mmol) de trifosgênio e 5 mL de diclorometano seco. Após homogeneização do meio, foi adicionada uma solução contendo 0,45 mL (5,56 mmol) de piridina seca, 0,769 g (4,92 mmol) de (-)-mentol e 5 mL de diclorometano seco. Após 30 min de agitação, o banho refrigerante foi retirado, permitindo-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Ao final de 18 h de agitação, lavou-se o meio reacional com 5 mL de cloreto de amônio saturado, secando-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo 0,839 g (78% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como cloroformato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexila (**156**).

Dados físicos:

$[\alpha]_D$ -81,8; $c=2,3$; clorofórmio.

pe 95-98 °C / 5 mmHg.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2958(F); 2929(M); 2873(M); 1774(F); 1456(f); 1373(f);
(cm^{-1}) (intensidade). 1240(f); 1169(F); 1144(F); 1038(f); 945(f); 833(M) e 690(f).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 4,74 (dt; $J=4,5$ e 10,8 Hz; 1H); 2,18-2,05 (m; 1H);
(CDCl_3 , ta): (δ). 1,95 (dquin; $J = 2,8$ e 6,9 Hz; 1H); 1,76-1,65 (m; 2H);
1,55-1,40 (m; 2H); 1,21-0,99 (m; 2H); 0,95 (d; $J=3,5$ Hz; 3H);
0,92 (d; $J=4,4$ Hz; 3H); 0,91-0,84 (m; 1H) e 0,81 (d; $J=6,8$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 150,0; 84,0; 46,9; 40,2; 33,8; 31,5; 26,3; 23,5; 21,9; 20,6 e
(CDCl_3 , ta): (δ). 16,3.

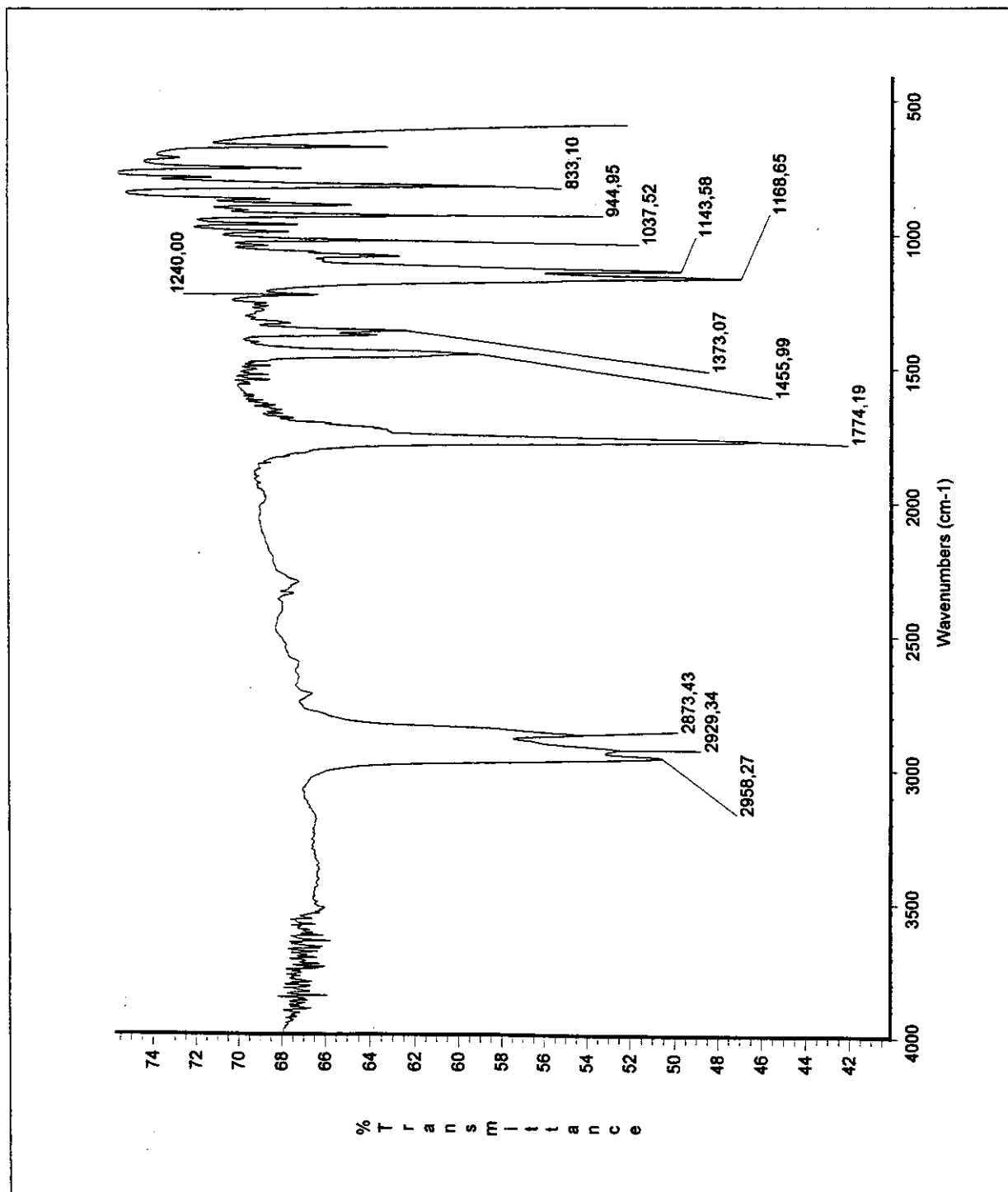


Figura 80: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **156**.

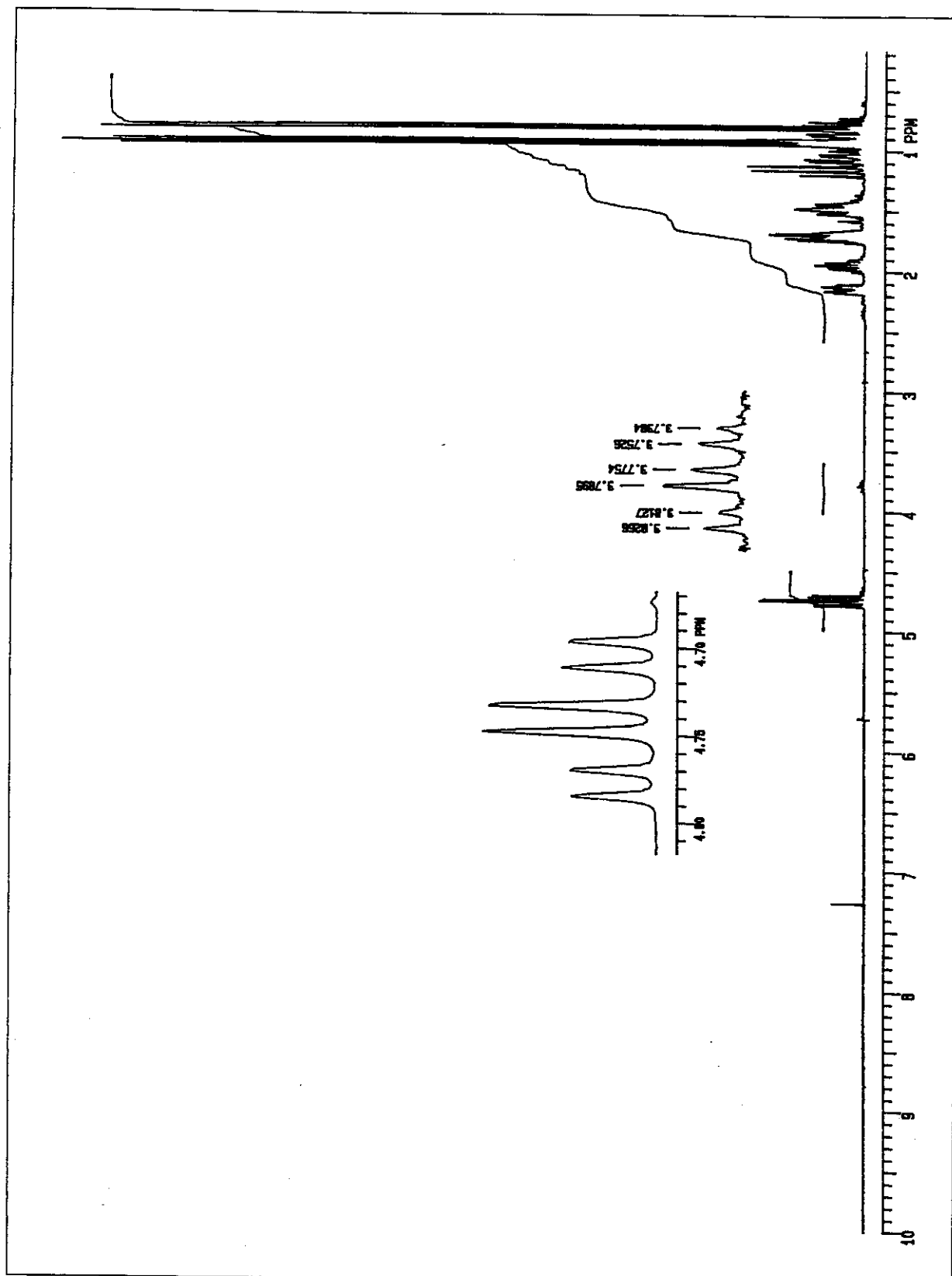


Figura 81: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **156**.

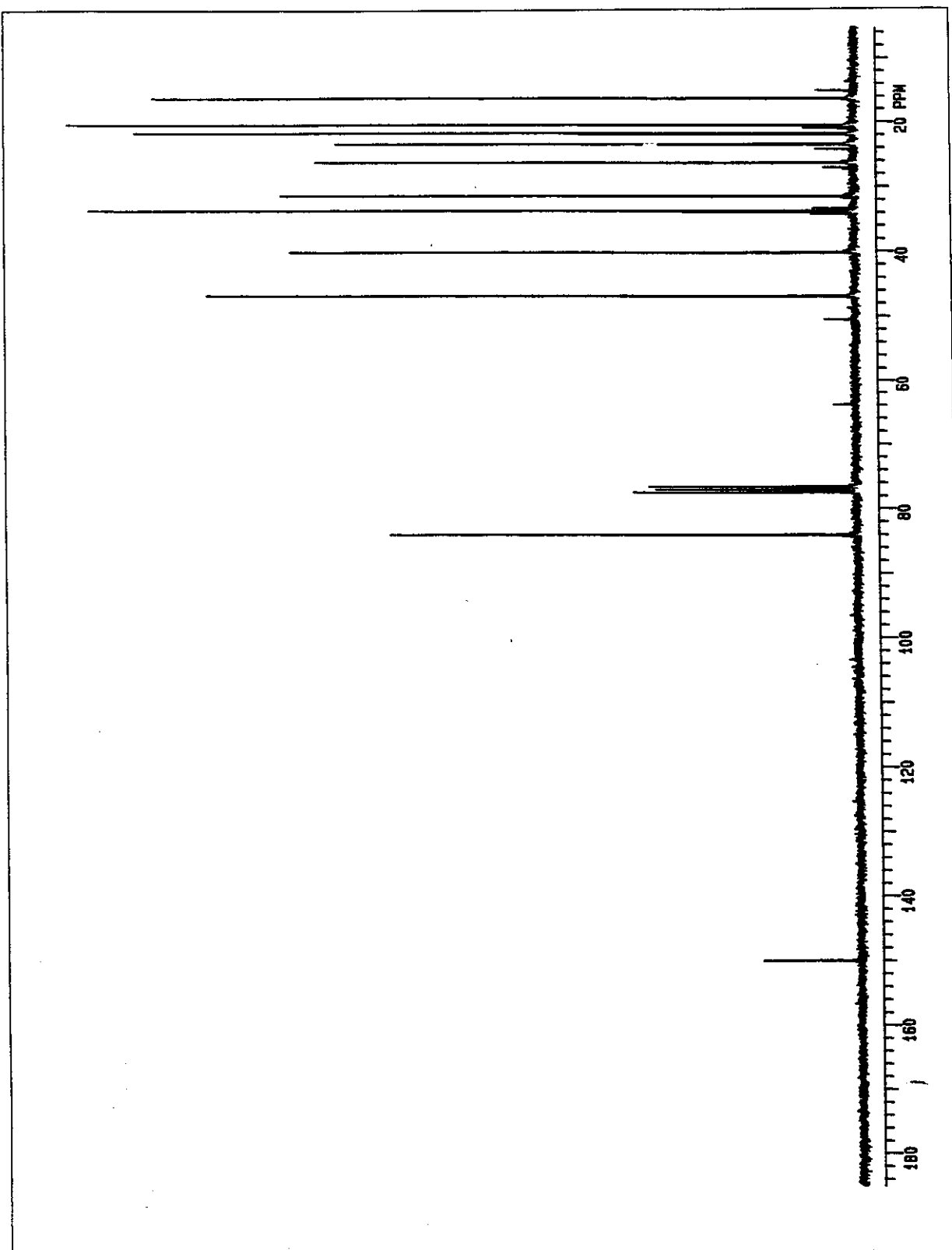
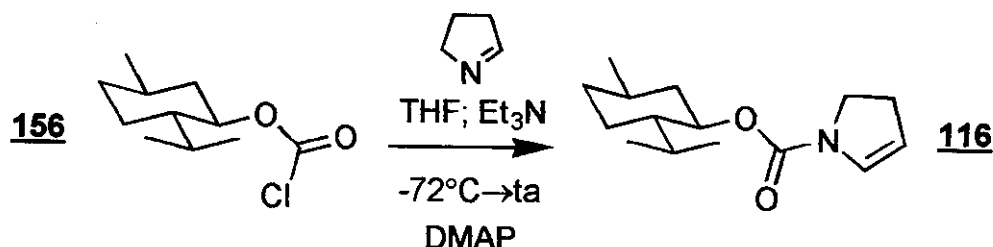


Figura 82: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **156**.

- Preparação do enecarbamato baseado no (-)-mentol (**116**):
- Síntese do 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexila (**116**).



Em um balão de 250 mL de três bocas, refrigerado a -72°C , foram adicionados 2,0 mL (14 mmol) de trietilamina seca e DMAP catalítico. Destilaram-se 100 mL de uma solução 0,10 M (10 mmol) do trímero da 1-pirrolina em tetraidrofurano seco para o balão de três bocas. Foi observado um resíduo marrom escuro no fundo do balão ao final da destilação. Em seguida, uma solução de 1,493 g (6,82 mmol) do cloroformato de mentila em 10 mL de THF seco foi adicionada ao destilado. Após agitação por 12 h a -72°C , o meio reacional, que era constituído de uma suspensão de um sólido branco em uma solução amarelada, foi filtrado em Celite® (≈ 3 cm de altura). O resíduo foi extraído com mais 30 mL de THF, e os voláteis foram removidos em evaporador rotatório. O óleo gerado foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Obteve-se 1,042 g (61% em relação ao cloroformato) de um óleo levemente amarelado. Este óleo foi caracterizado como o 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexila (**116**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 10% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2954(F); 2929(F); 2868(M); 1701(F); 1620(M); 1456(M);
 (cm^{-1}) (intensidade). 1417(F); 1273(M); 1173(M); 1130(M); 1011(M); 992(M) e
 770(f).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz [6,63 (sl) + 6,52 (sl) = 1H]; [5,05 (sl) + 5,01 (sl) = 1H];
 (CDCl₃, ta): (δ). [4,59 (dt; J = 4,3 e 11,4 Hz) + 4,57 (dt; J = 4,3 e 11,4 Hz) = 1H];
 3,82-3,66 (m; 1H); 3,26 (dl; J = 5,7 Hz; 1H); 2,65 (dl; J = 8,5 Hz; 1H); 2,12-2,02 (m; 1H); 2,00-1,88 (m; 1H);
 1,72-1,68 (m; 1H); 1,68-1,62 (m; 1H); 1,56-1,42 (m; 1H); 1,42-1,32 (m; 1H); 1,11 (t; J = 6,9 Hz; 2H); 1,06-0,84 (m; 2H); 0,90 (d; J = 6,9 Hz; 6H) e 0,79 (d; J = 6,9 Hz; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 155,6; 129,9; 129,2; 107,8; 107,7; 75,0; 74,9; 74,4; 47,4; 47,3;
 (CDCl₃, ta): (δ). 44,9; 41,5; 41,4; 34,3; 34,2; 31,2; 26,3; 26,3; 26,2; 23,4; 21,9;
 20,8; 20,6; 16,5 e 16,3.

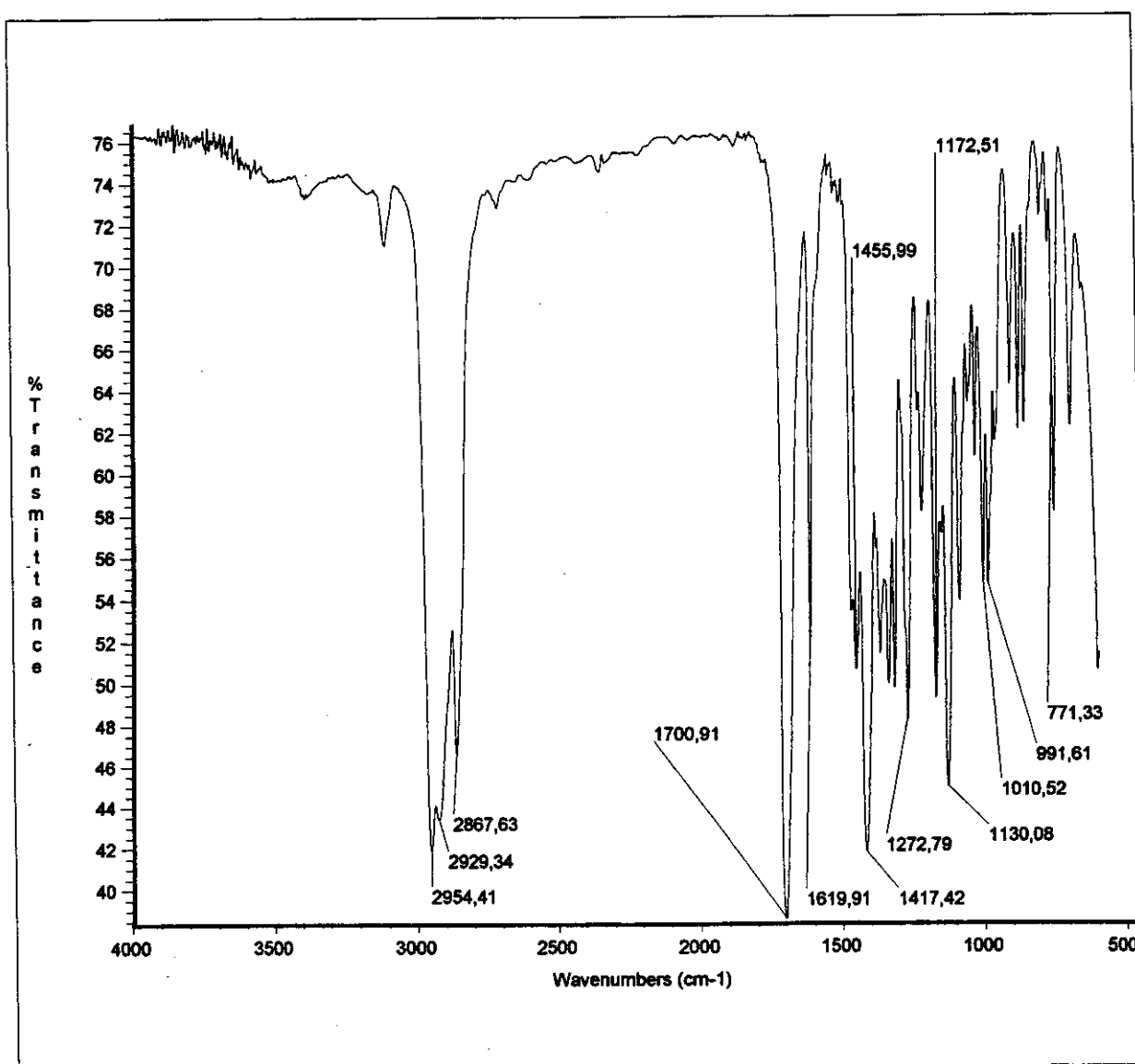


Figura 83: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 116

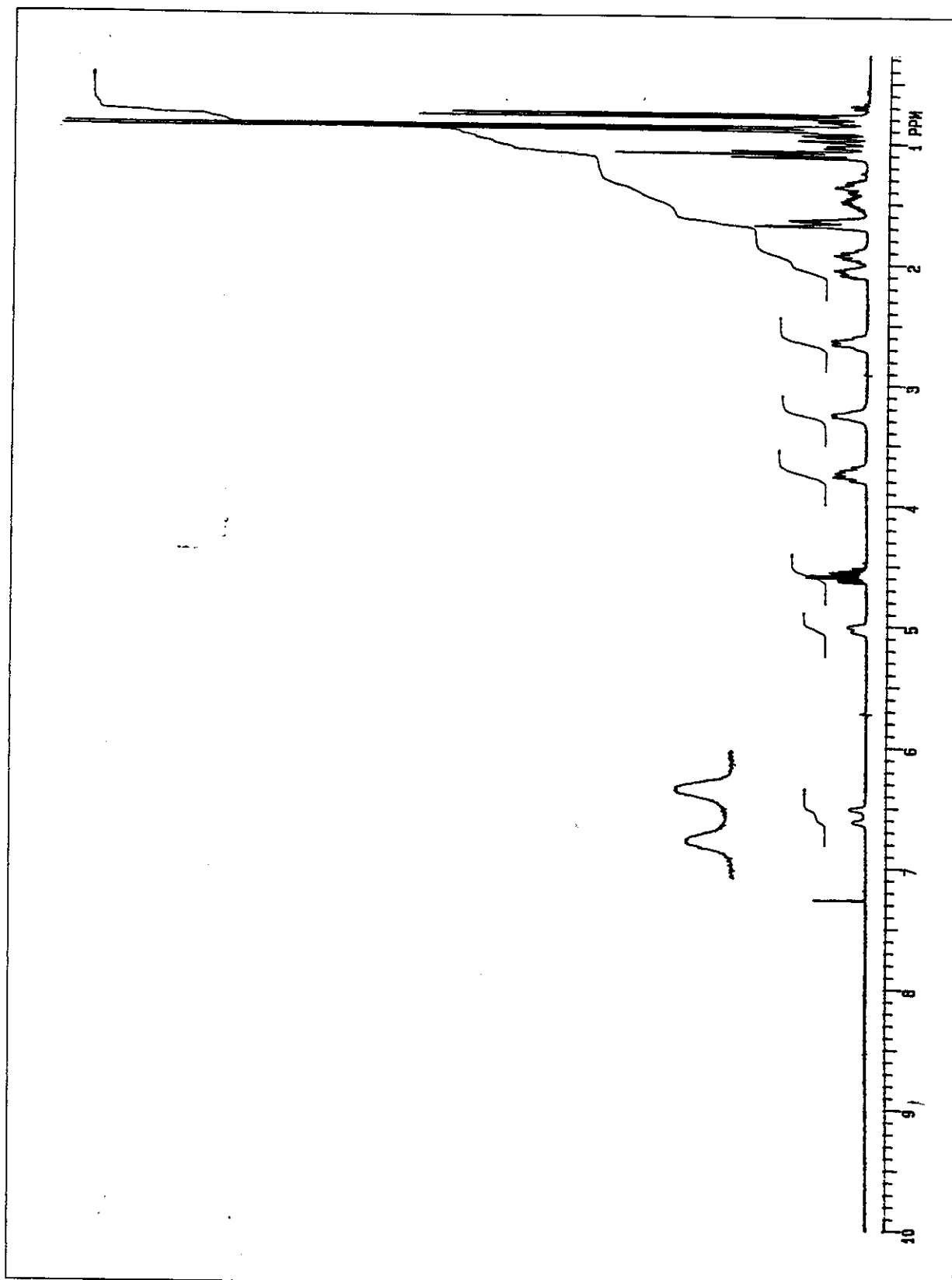


Figura 84: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **116**.

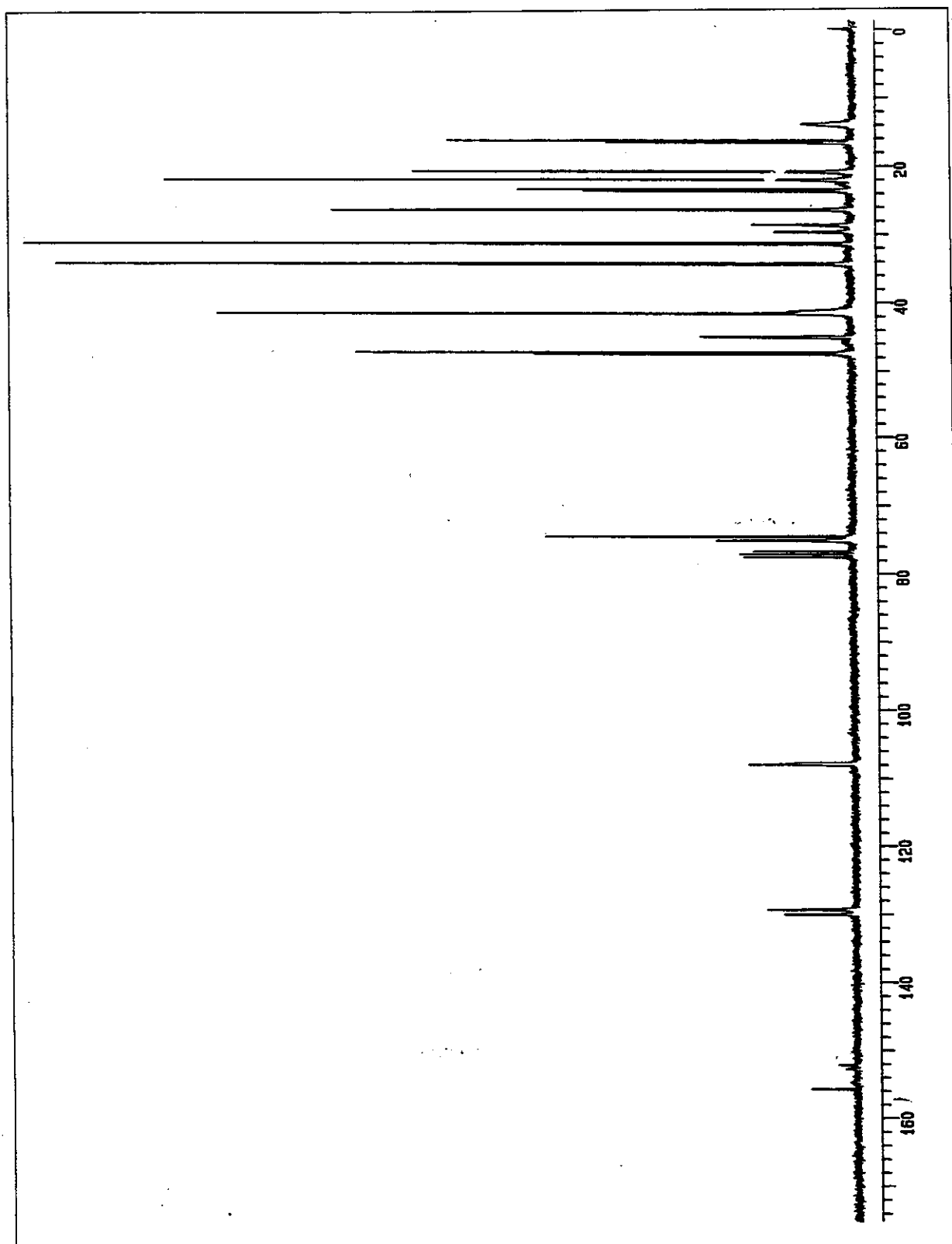
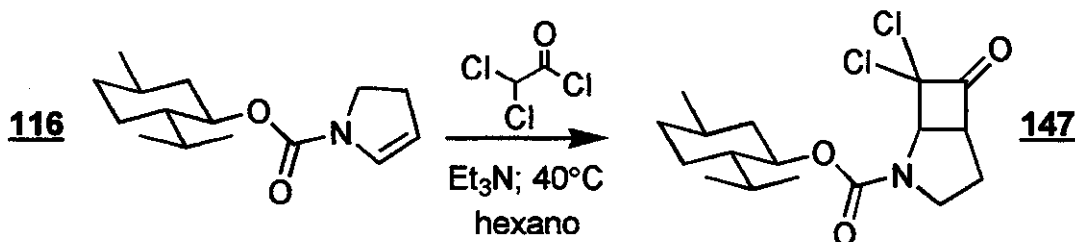


Figura 85: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **116**.

- Preparação da diclorociclobutanona baseada no (-)-mentol (147):
- Síntese do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexila (147).



Em um balão de 25 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 0,20 mL (1,44 mmol) de trietilamina seca, 139 mg (0,554 mmol) do enecarbamato de mentila e 5 mL de hexano. A solução foi aquecida a 35-40 °C, e adicionou-se lentamente ($\approx$ 40 min) uma solução de 8,0 mL de hexano seco e 0,06 mL de (0,624 mmol) cloreto de dicloroacetila. A temperatura e a agitação foram mantidas por mais 1 h. Terminado este período, o meio reacional, uma suspensão branca que escureceu com o tempo, foi filtrado em Celite® ($\approx$ 2 cm de altura). O resíduo sólido foi extraído com mais 10 mL de tetraidrofurano, e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo formado foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 169 mg (84% de rendimento) de um sólido branco. Este sólido foi caracterizado como a mistura de diastereoisômeros do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexila (147).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx$ 0,20-0,25; eluente: acetato etila 20% em hexano.

pf 114,5-116,0 °C.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2956(F); 2929(M); 2870(M); 1809(F); 1712(F); 1456(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1402(F); 1317(M); 1176(M); 1111(M); 984(f); 962(f); 812(f) e
768(f).

RMN-¹H; 300,0 MHz [4,96 (d; J = 7,9 Hz) + 4,85 (d; J = 7,9 Hz) = 1H]; [4,64 (dt;
(CDCl₃, ta): (δ). J=4,0 e 10,6 Hz) + 4,56 (dt; J = 4,0 e 10,6 Hz) = 1H];
4,31-4,21 (m; 1H); [4,05-3,97 (m) + 3,92-3,83 (m) = 1H];
3,35 (dt; J = 7,1 e 11,5 Hz; 1H); 2,34-2,22 (m; 1H);
2,21-2,03 (m; 2H); 2,02-1,85 (m; 1H); 1,76-1,64 (m; 2H);
1,62 (sl; 1H); 1,57-1,34 (m; 2H); 1,14-0,78 (m; 2H); 0,91 (d;
J = 6,4 Hz, 6H) e 0,77 (d; J = 7,3 Hz; 3H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 196,9; 196,8; 154,8; 154,1; 154,0; 88,4; 76,5; 76,2; 76,1; 65,0;
(CDCl₃, ta): (δ). 64,7; 61,0; 59,9; 47,2; 46,5; 46,3; 41,5; 41,1; 34,2; 31,4; 27,0;
26,4; 26,3; 25,3; 22,8; 22,0; 20,9; 20,7; 16,6; 16,5 e 15,7.

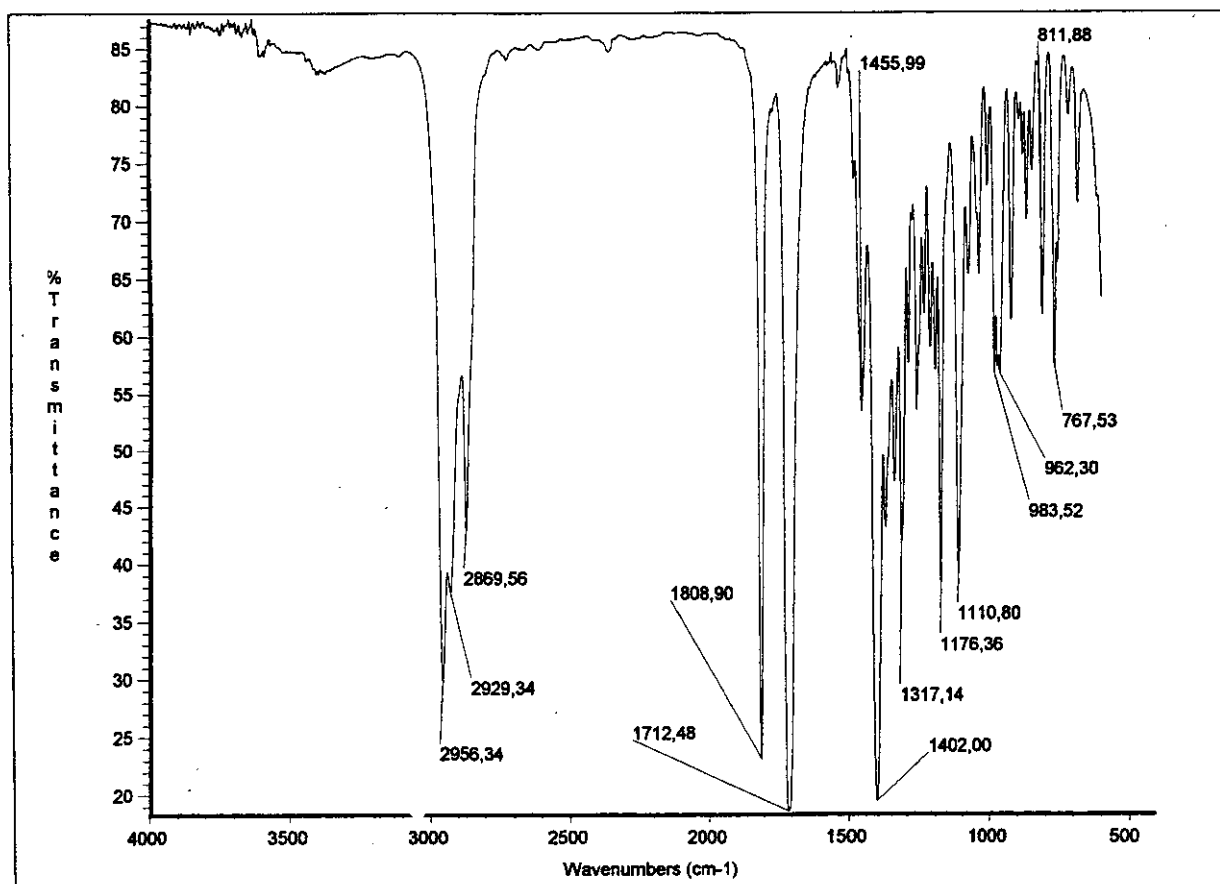


Figura 86: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 147.

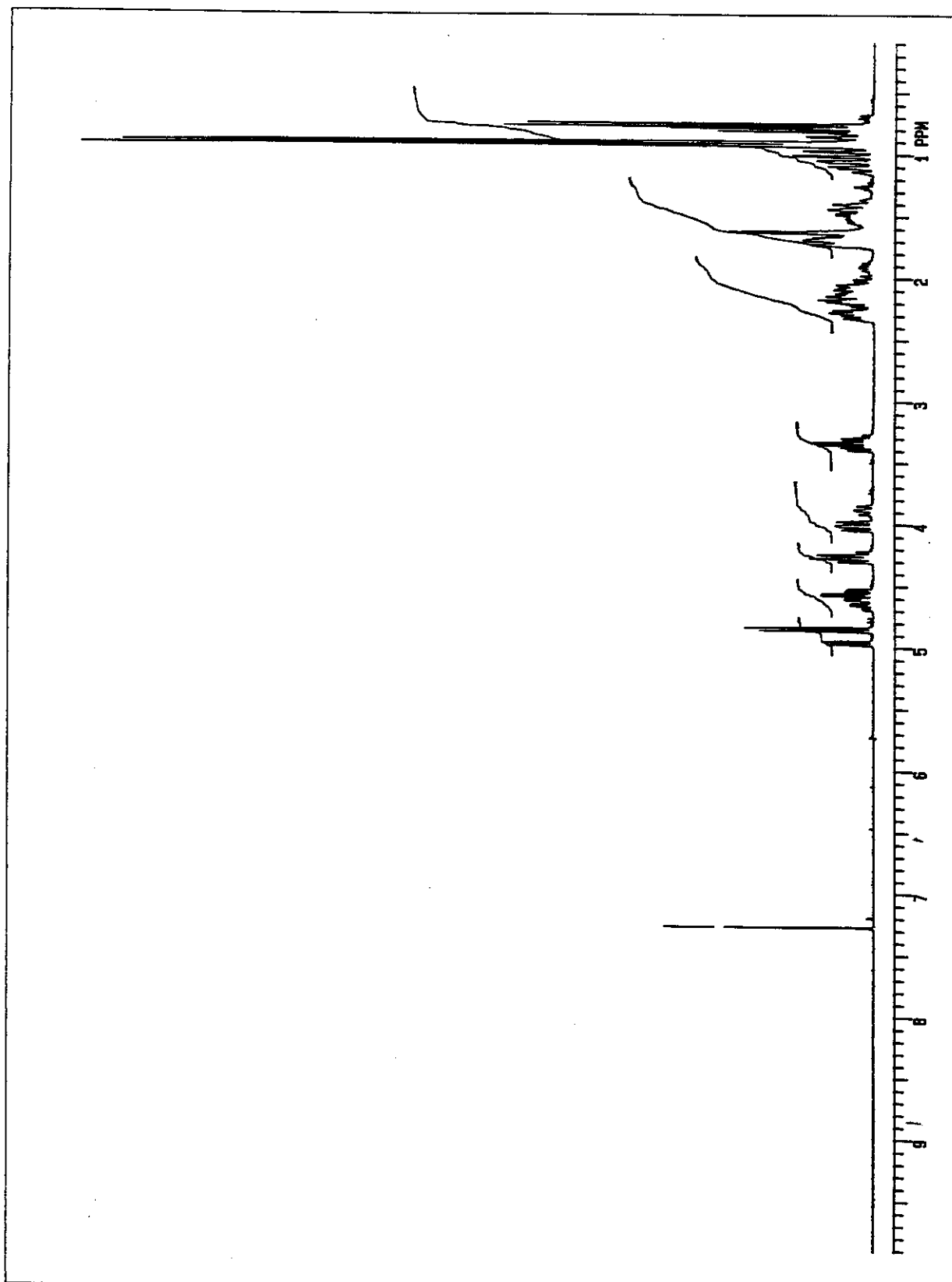


Figura 87: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **147**.

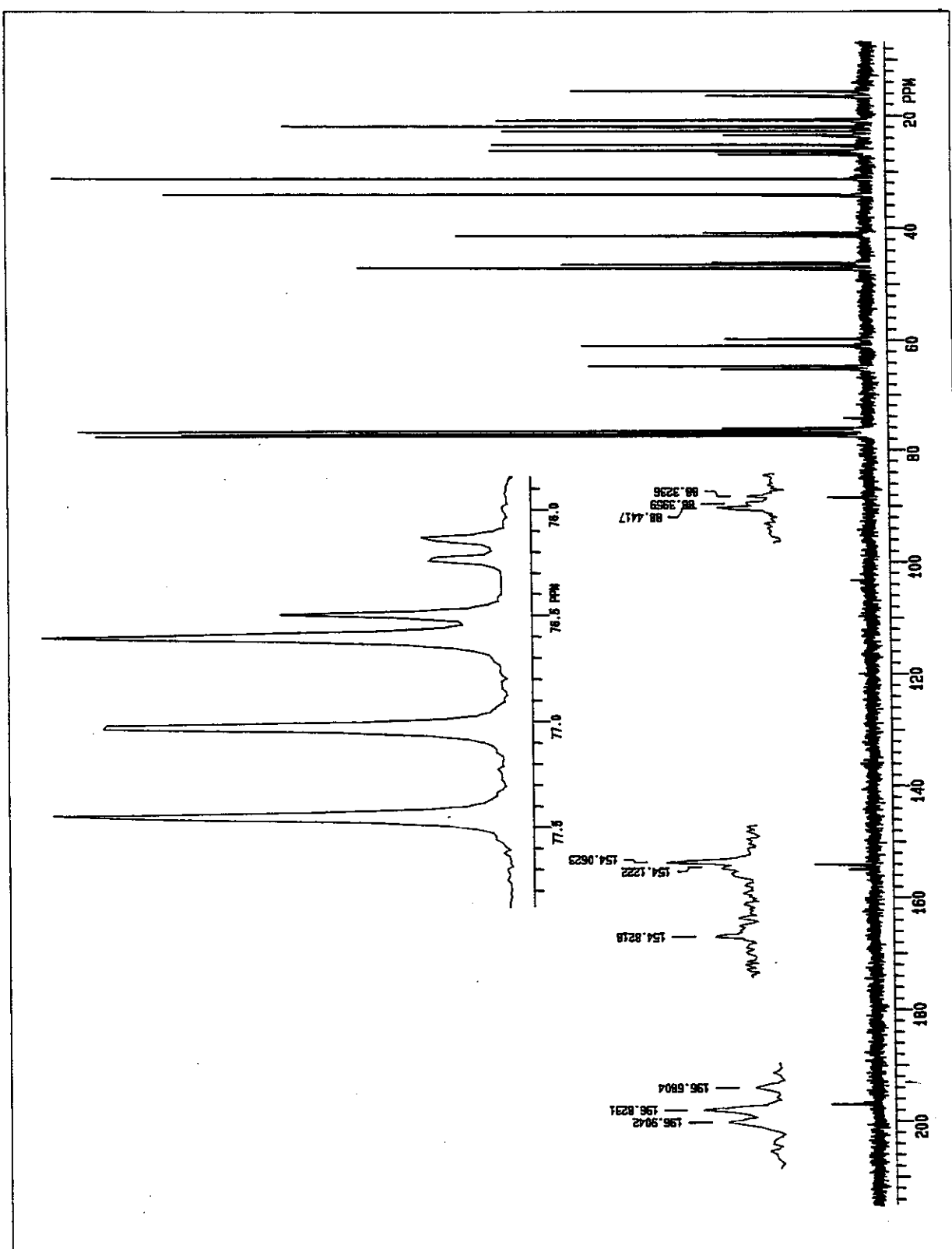
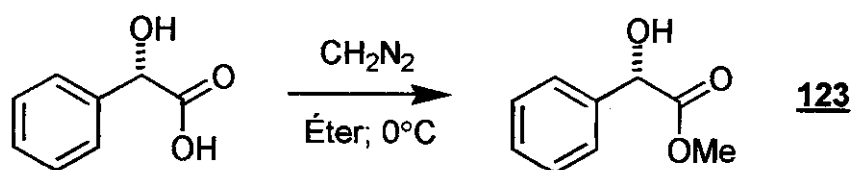


Figura 88: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **147**.

- Esterificação do ácido (*S*)-(+)-mandélico:
- Síntese do (2*S*)-2-hidróxi-2-fenilacetato de metila (**123**).



Em um balão de 50 mL, foram adicionados 692 mg (4,55 mmol) do ácido (*S*)-(+)-mandélico e 10 mL de éter etílico. Refrigerou-se a solução a 0 °C e, sem agitação, foram adicionados lentamente 17 mL de uma solução etérea de diazometano 0,28 M (4,8 mmol). Uma intensa liberação de gás foi observada; e, no final da adição, o meio reacional encontrava-se levemente amarelado. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente fora do banho de gelo. Esta foi filtrada em coluna de Celite® (≈ 2 cm de altura), e a fase estacionária extraída com mais 10 mL de éter etílico. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório, e o óleo resultante purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Com a remoção do eluente, foram obtidos 673 mg (89% de rendimento) de um óleo incolor, que solidificou na geladeira após uma noite. Este sólido foi caracterizado como o (2*S*)-2-hidróxi-2-fenilacetato de metila (**123**).

Dados físicos:

CCF Rf ≈ 0,20; eluente: acetato etila 30% em hexano.

pf 52,5-53,5 °C.

[α]_D + 142,0; c=2,8; diclorometano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3458(M); 2955(f); 1738(F); 1602(f); 1455(M); 1438(M);
(cm⁻¹) (intensidade). 1218(M); 1189(M); 1094(M); 1068(M); 979(f); 784(f); 734(M)
e 697(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,44-7,33 (m; 5H), 5,18 (d; 5,5 Hz; 1H), 3,76 (s; 3H) e (CDCl₃, ta): (δ). 3,47 (d; J = 5,5 Hz; 1H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 174,1; 138,2; 128,6; 128,5; 126,6; 72,9 e 53,0. (CDCl₃, ta): (δ).

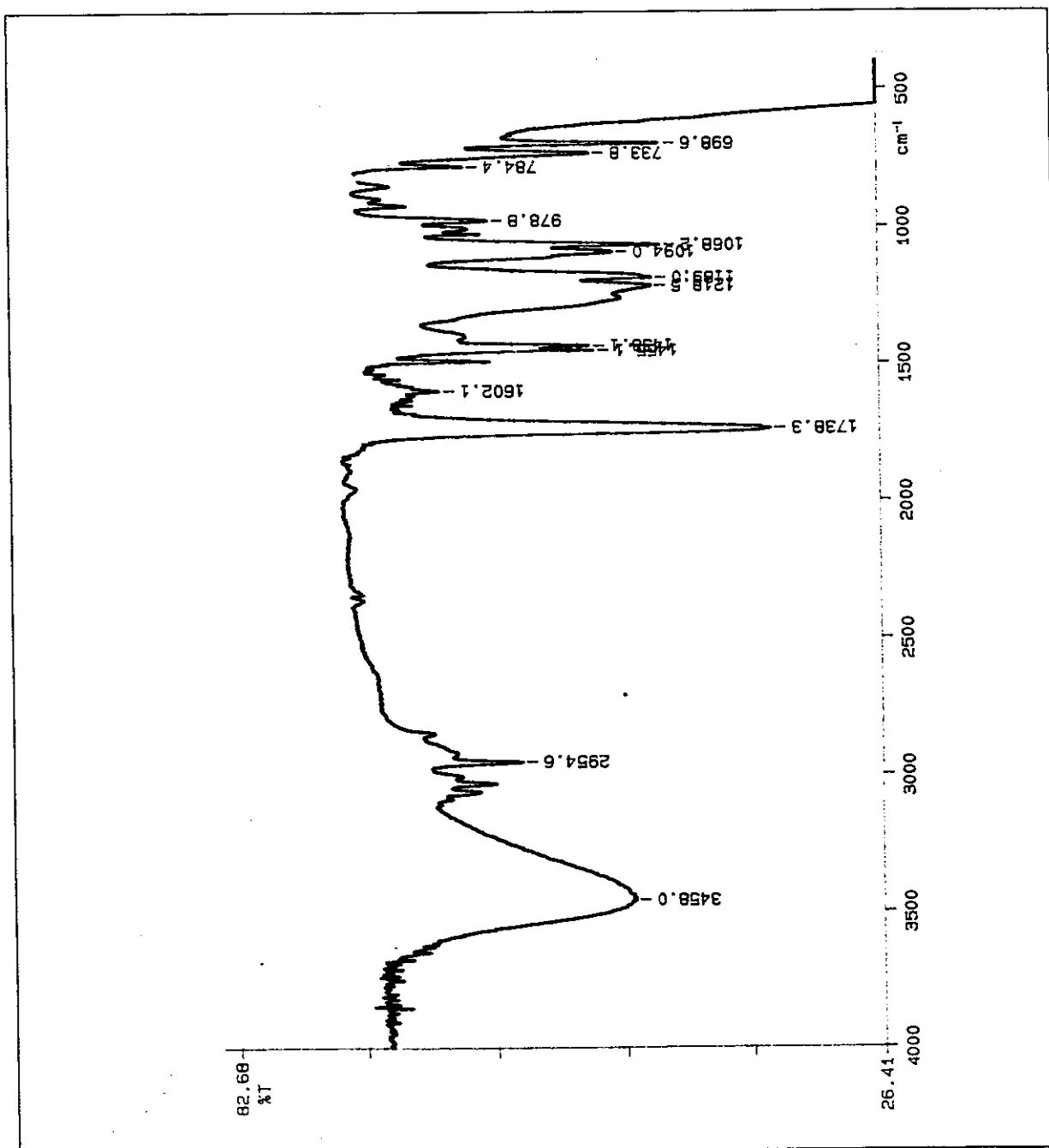


Figura 89: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **123**.

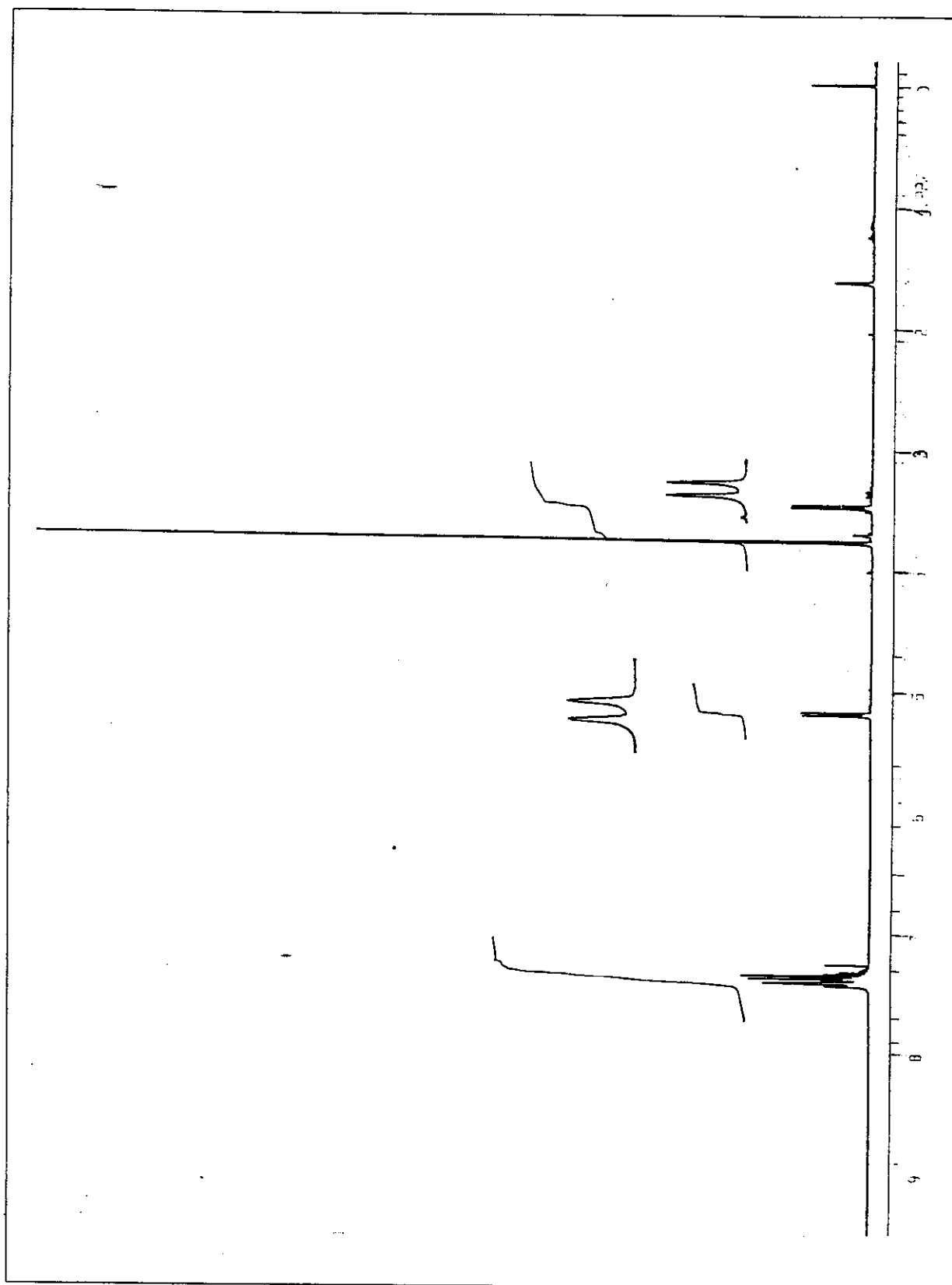


Figura 90: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **123**.

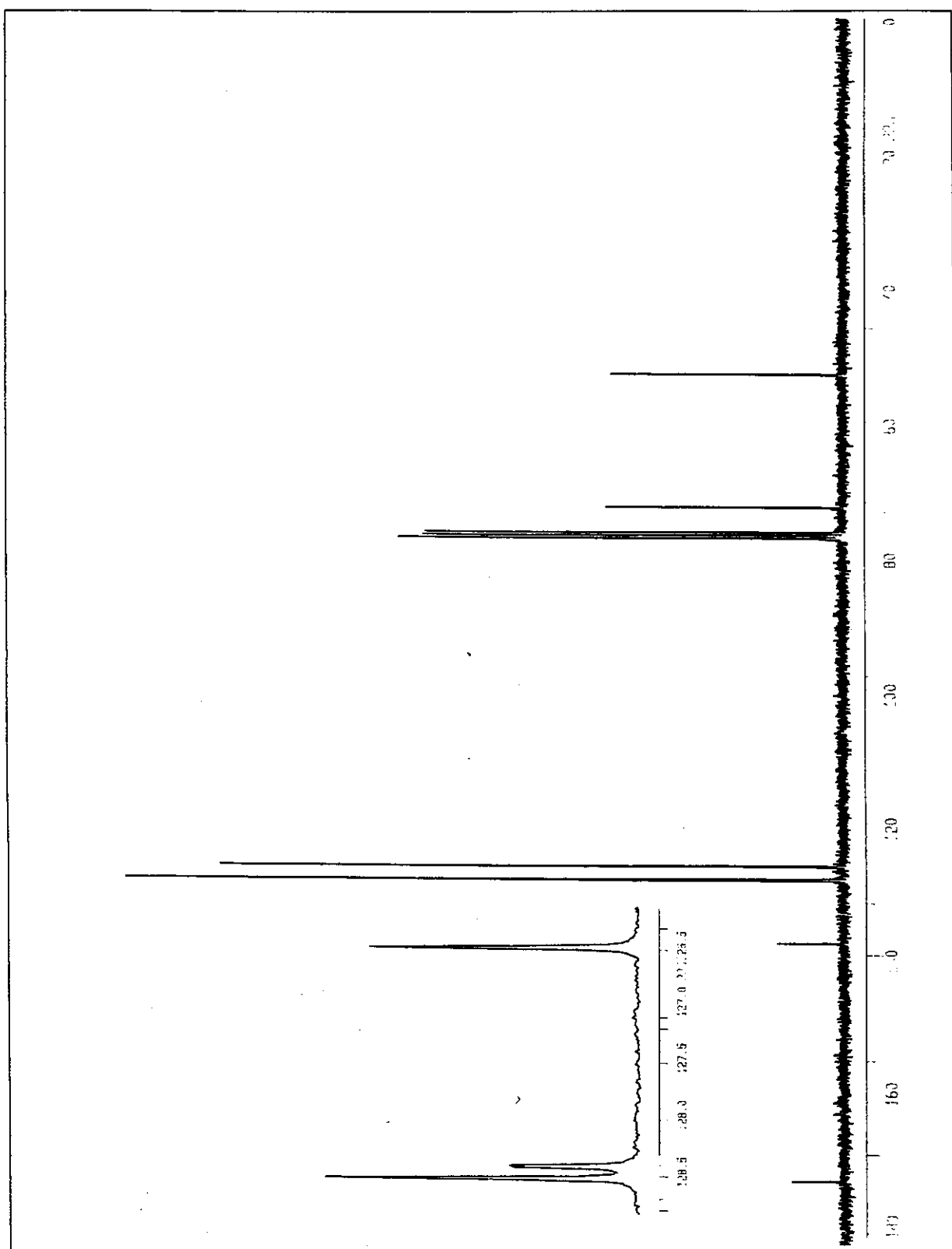
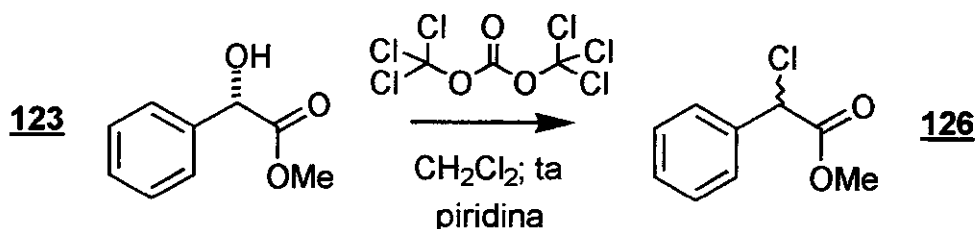


Figura 91: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **123**.

- Tentativa de síntese do cloroformato baseado no mandelato de metila:
- Síntese do 2-cloro-2-fenilacetato de metila (**126**).



Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio anidro, foram adicionados 633 mg (2,13 mmol) de trifosgênio e 30 mL de diclorometano seco. Refrigerou-se a solução a 0 °C. Adicionou-se uma solução contendo 786 mg (4,73 mmol) de (S)-(+)-mandelato de metila, 0,52 mL (6,43 mmol) de piridina seca e 10 mL de diclorometano seco. Após 30 min de agitação, o banho refrigerante foi retirado, permitindo-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Deixou-se a solução agitando por 12 h. No final deste período, o meio reacional foi vertido em 30 mL de salmoura e, após a extração das fases, a orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo). Após a remoção do eluente, foram obtidos 620 mg (71% de rendimento) de um líquido incolor. Este foi identificado como o 2-cloro-2-fenilacetato de metila (**126**).

Dados físicos:

CCF R_f ≈ 0,15; eluente: acetato etila 10% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3064(f); 3033(f); 2954(f); 2844(f); 1755(F); 1496(f); 1456(M);
(cm⁻¹) (intensidade). 1435(M); 1284(M); 1196(F); 1165(F); 1007(M); 856(f);
729(F) e 696(F).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,50-7,47 (m; 2H); 7,39-7,36 (m; 3H); 5,36 (s; 1H) e

(CDCl₃, ta): (δ). 3,76 (s; 3H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 168,8; 135,7; 129,3; 128,8; 127,9; 58,9 e 53,3.

(CDCl₃, ta): (δ).

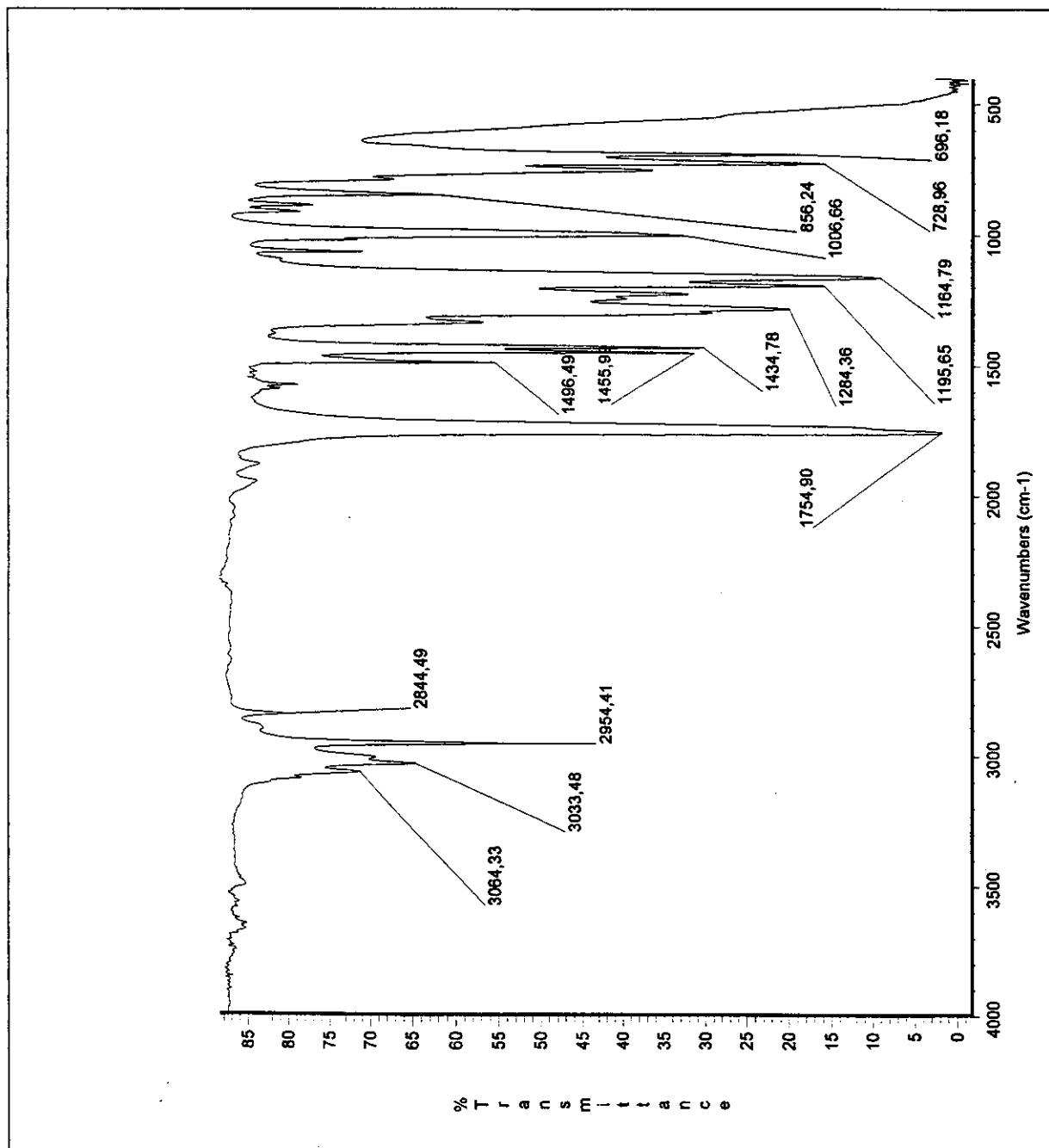


Figura 92: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 126.

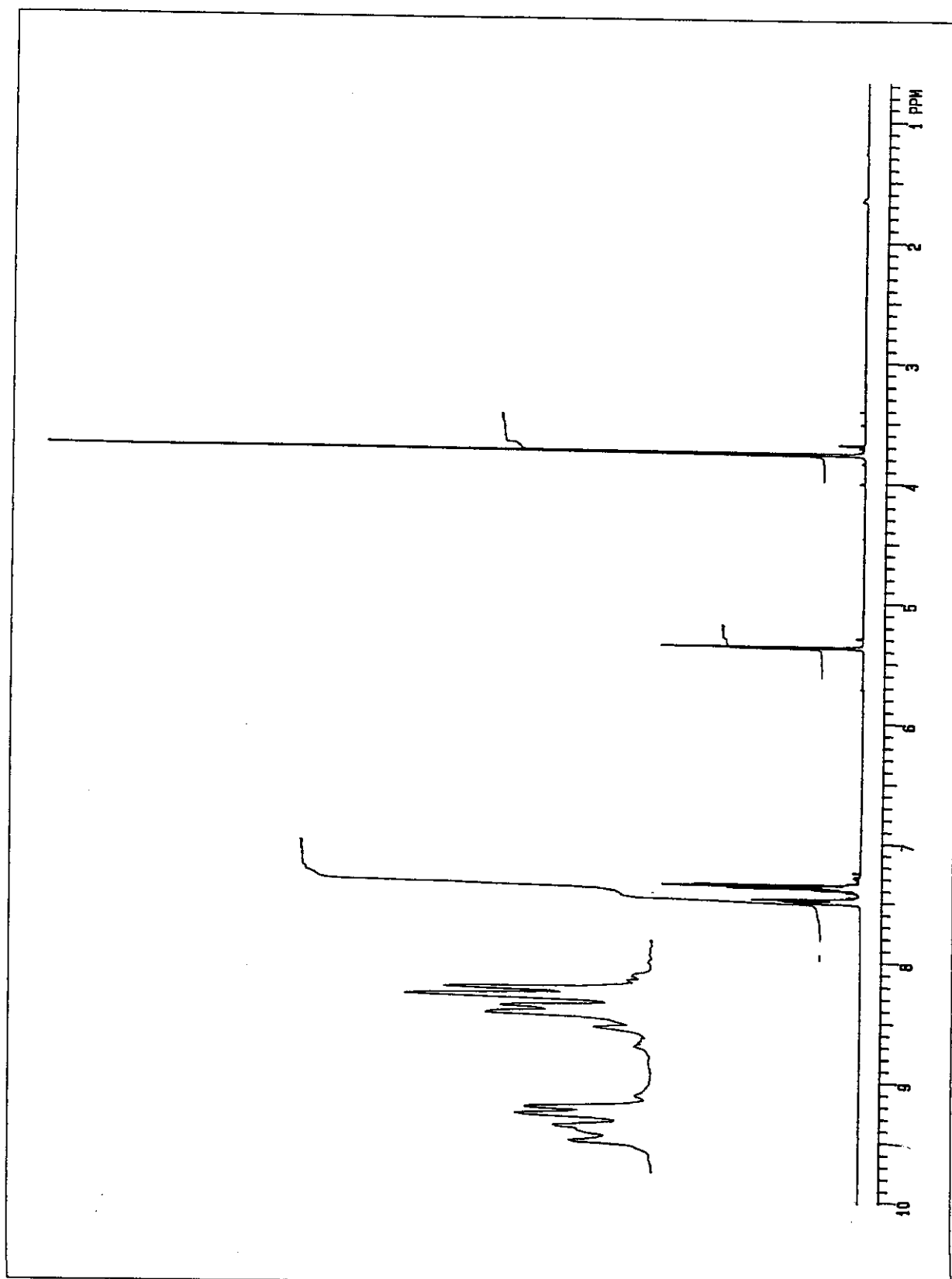


Figura 93: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **126**.

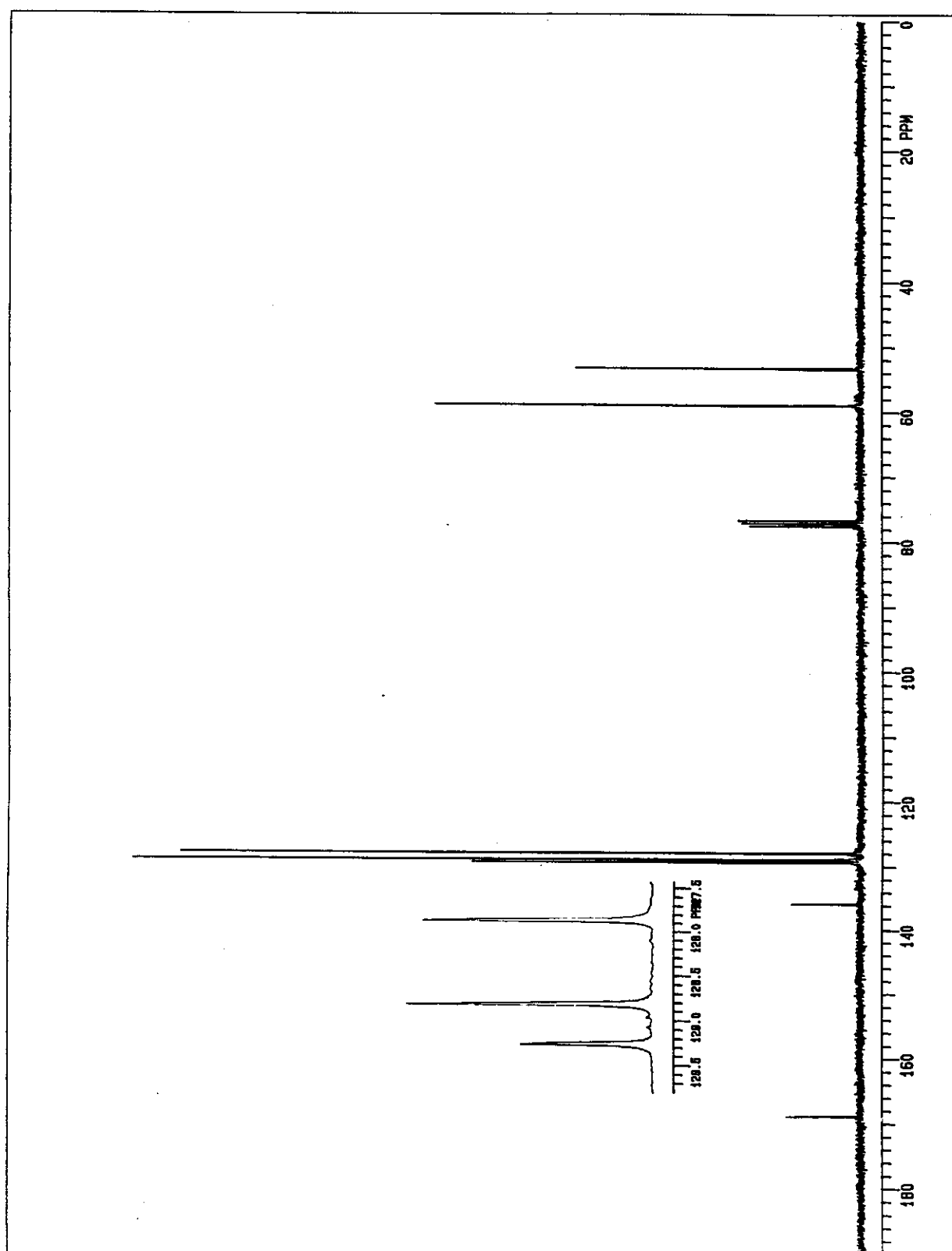
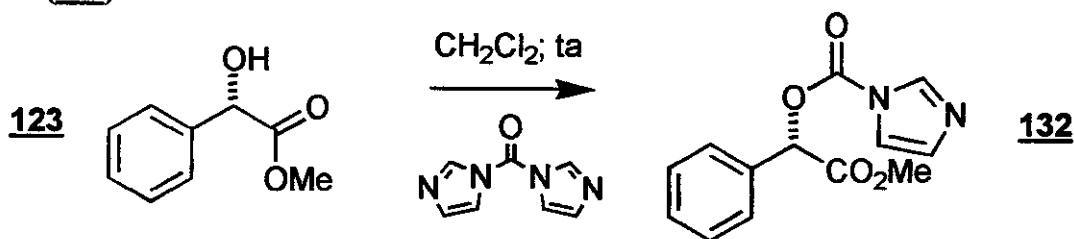


Figura 94: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **126**.

- Preparação do éster carbonilimidazólico do mandelato de metila:
- Síntese do 1H-1-imidazolocarboxilato de (1S)-1-metoxycarbonil-1-fenilmetila (**132**).



Em um balão de 10 mL, sob atmosfera de nitrogênio anidro, foram colocados 65,8 mg (0,405 mmol) de carbonildiimidazol e 5 mL CH_2Cl_2 anidro. Em seguida, foi adicionada uma solução de 58,3 mg (0,351 mmol) de (*S*)-(+)-mandelato de metila em 2 mL de diclorometano anidro. O meio reacional foi agitado à temperatura ambiente por 24 h. No final deste período, a solução de diclorometano foi lavada com três porções de 5 mL de água destilada e seca por sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com iodo). Após a remoção do eluente, foram obtidos 77,4 mg (85% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como o 1H-1-imidazolocarboxilato de (1S)-1-metoxycarbonil-1-fenilmetila (**132**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,15$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ + 103,0; $c=1,3$; clorofórmio.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3164(f); 3117(f); 3015(f); 2916(f); 2847(f); 1754(F); 1619(f);
(cm^{-1})-(intensidade). 1496(M); 1473(M); 1436(M); 1393(F); 1315(M); 1241(F);
1178(F); 1029(F); 996(F); 770(F); 744(F); 697(M) e 650(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 8,21 (s; 1H); 7,54-7,37 (m; 6H); 7,10 (dl; $J = 0,7$ Hz; 1H);
(CDCl_3 , ta): (δ). 6,15 (s; 1H) e 3,79 (s; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 168,7; 148,6; 137,8; 132,8; 131,4; 130,6; 129,7; 129,3; 128,3;
(CDCl_3 , ta): (δ). 128,2; 117,7; 77,5 e 53,3.

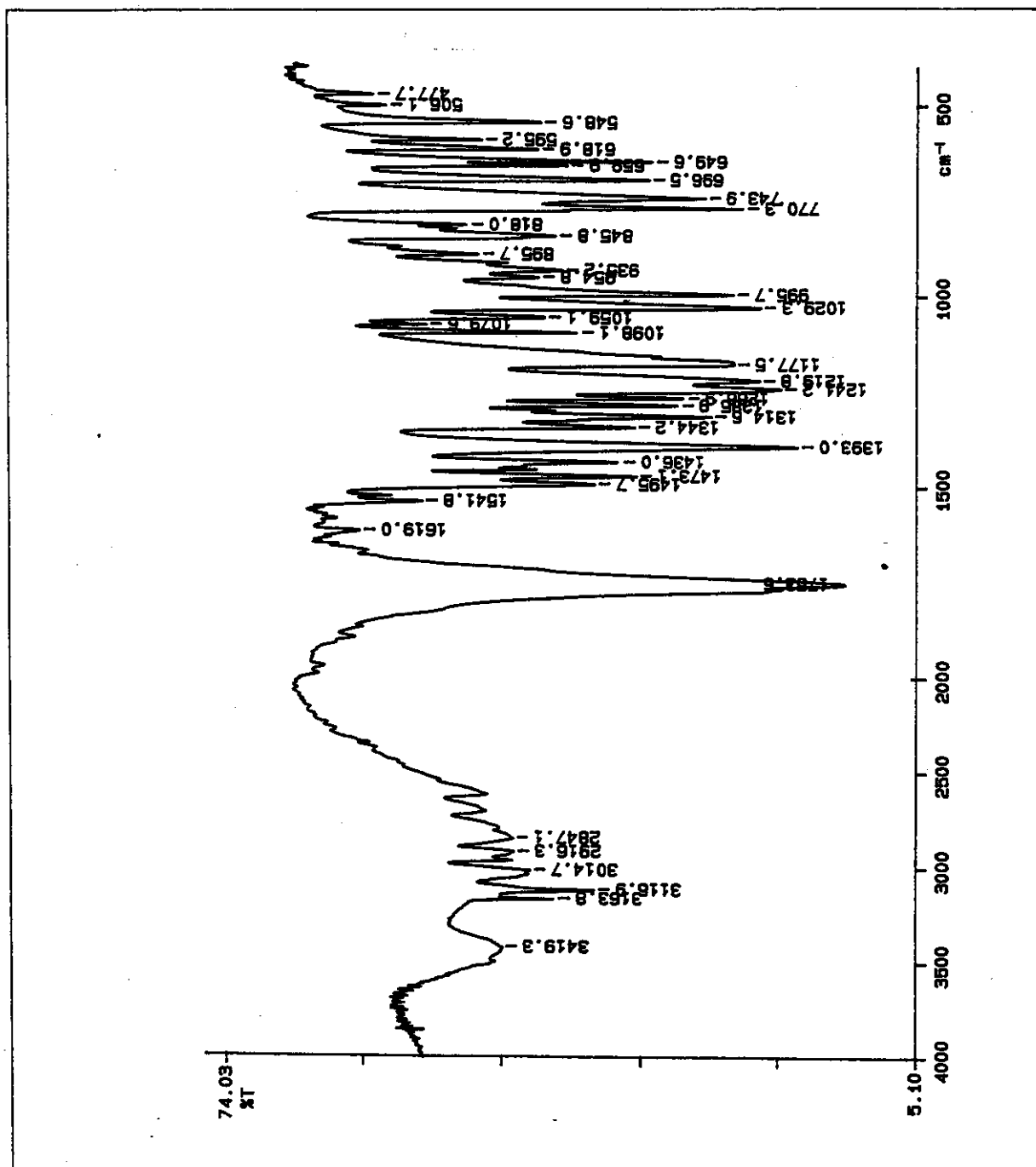


Figura 95: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **132**.

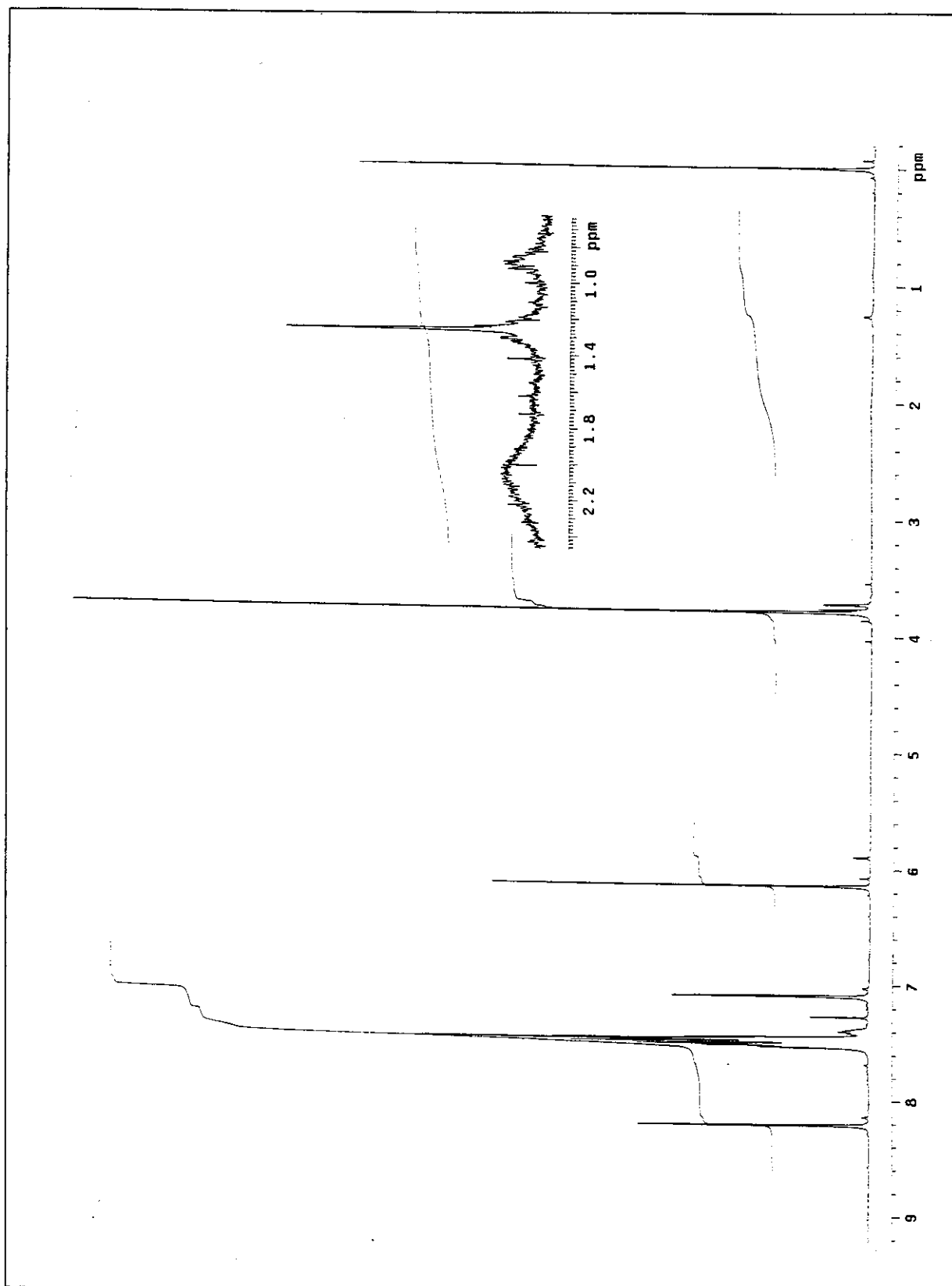


Figura 96: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **132**.

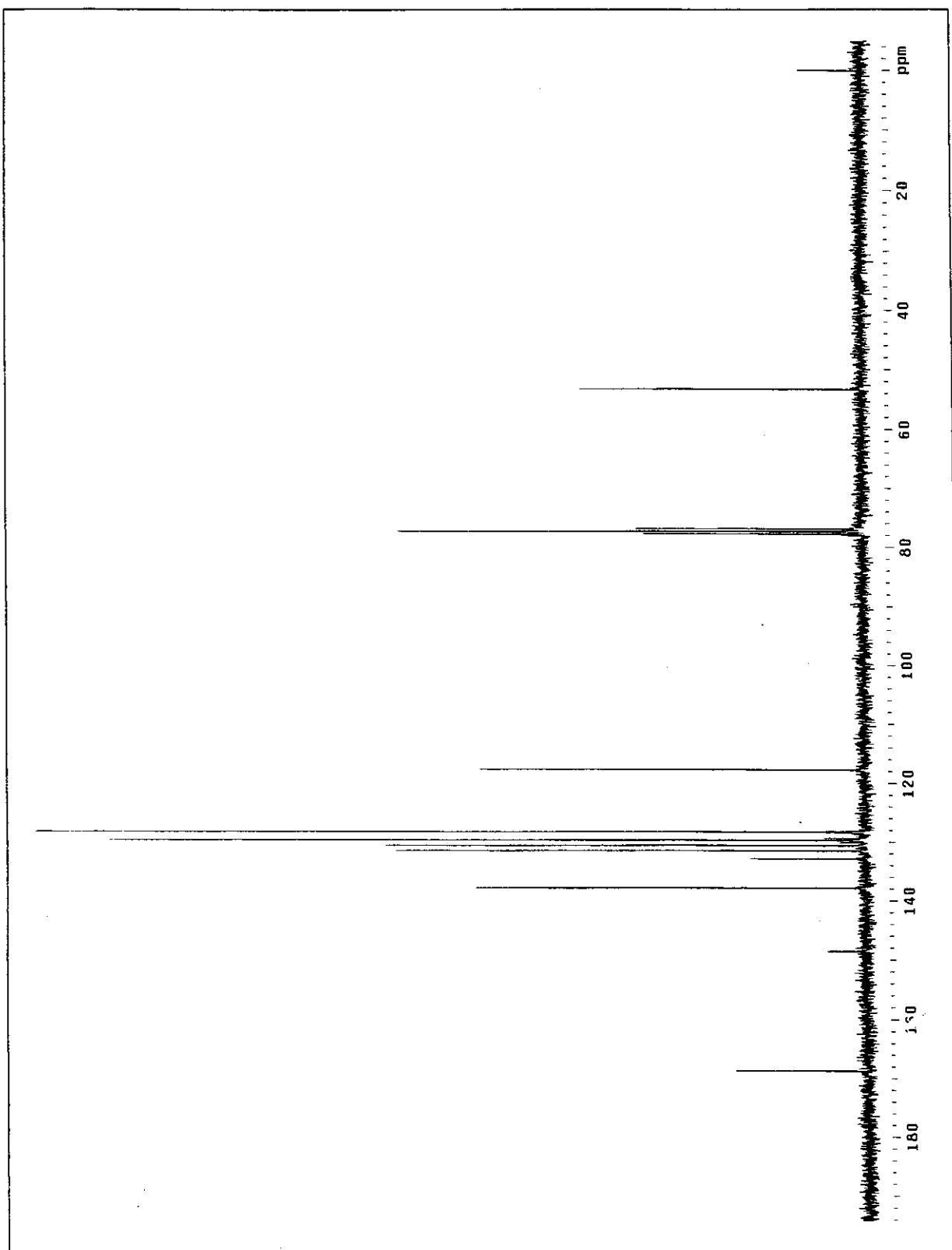
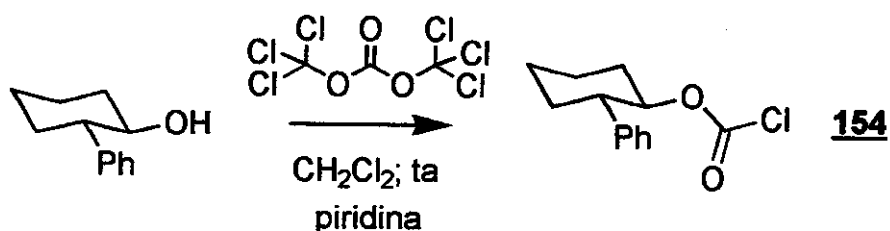


Figura 97: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **132**.

- Preparação do auxiliar quiral baseado no ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol (**154**):
- Síntese do cloroformato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**154**).



Em um balão de 10 mL, com um banho de gelo e sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 226 mg (0,761 mmol) de trifosgênio e 3 mL de diclorometano seco. Após homogeneização do meio, foi adicionada uma solução contendo 365 mg (2,07 mmol) de ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol, 0,20 mL (2,5 mmol) de piridina seca e 3 mL de diclorometano. Após 30 min de agitação, o banho refrigerante foi retirado, permitindo-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Ao final de 16 h de agitação, lavou-se o meio reacional com 3 mL de cloreto de amônio saturado, secando-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo 362 mg (73% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como cloroformato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**154**).

Dados físicos:

pe 125-130 °C / 3 mmHg.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3030(f); 2937(M); 2860(M); 1774(F); 1603(f); 1495(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1461(M); 1167(F); 1120(M); 995(M); 904(M); 827(M) e
698(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,35-7,28 (m; 2H); 7,27-7,12 (m; 3H); 4,98 (dt; J = 4,5 e
(CDCl₃, ta): (δ). 10,6 Hz; 1H); 2,73 (ddd; J = 3,8; 11,0 e 12,5 Hz; 1H);
2,30-2,23 (m; 1H); 2,02-1,88 (m; 2H); 1,82-1,77 (m; 1H) e
1,67-1,26 (m; 1H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 150,1; 141,8; 128,7; 127,6; 127,2; 85,5; 49,2; 33,2; 31,6; 25,2
(CDCl₃, ta): (δ). e 24,4.

DEPT; 75,5 MHz CH → 128,7; 127,6; 127,2; 85,5 e 49,2.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 33,2; 31,6; 25,2 e 24,4.

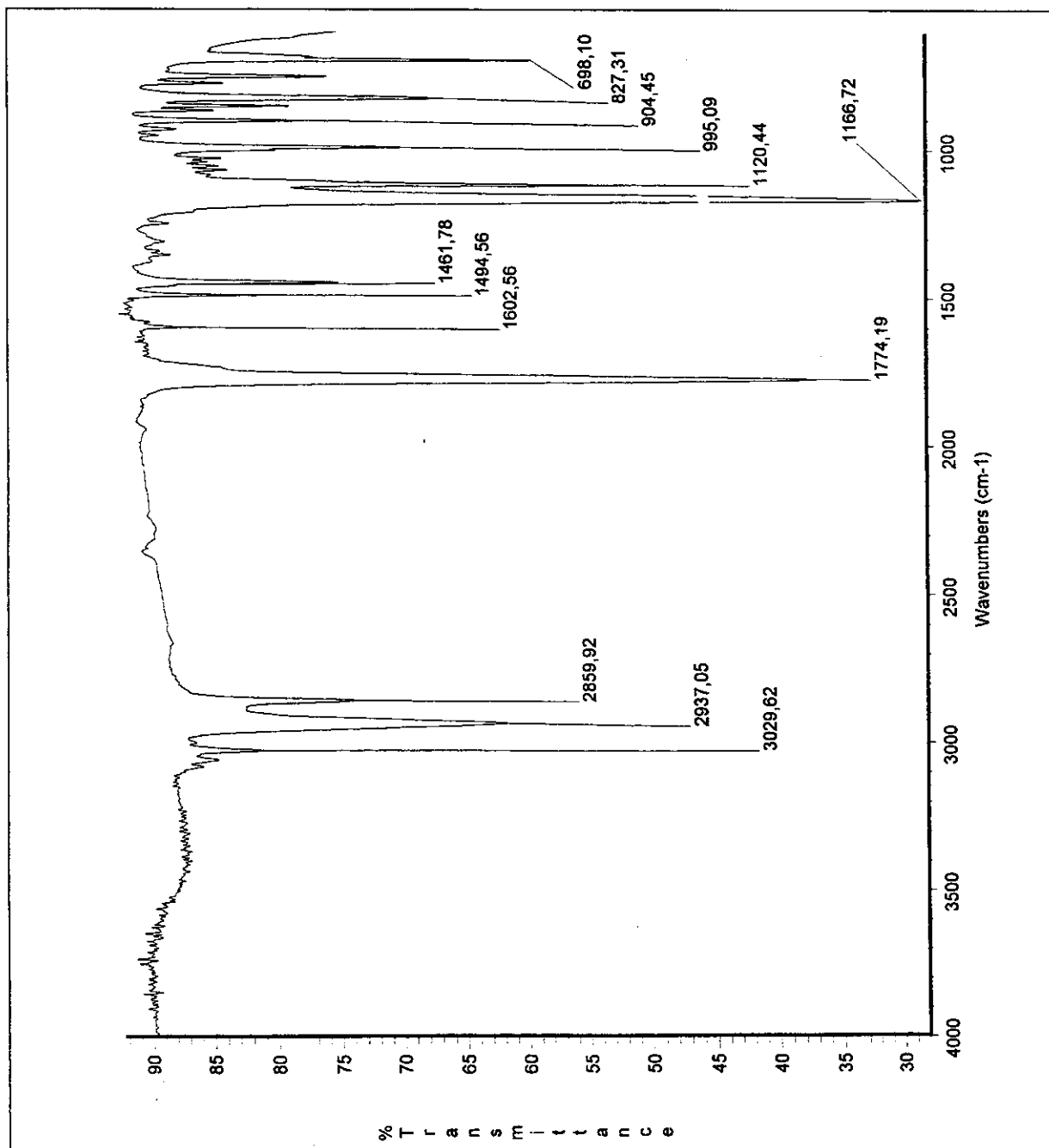


Figura 98: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 154.

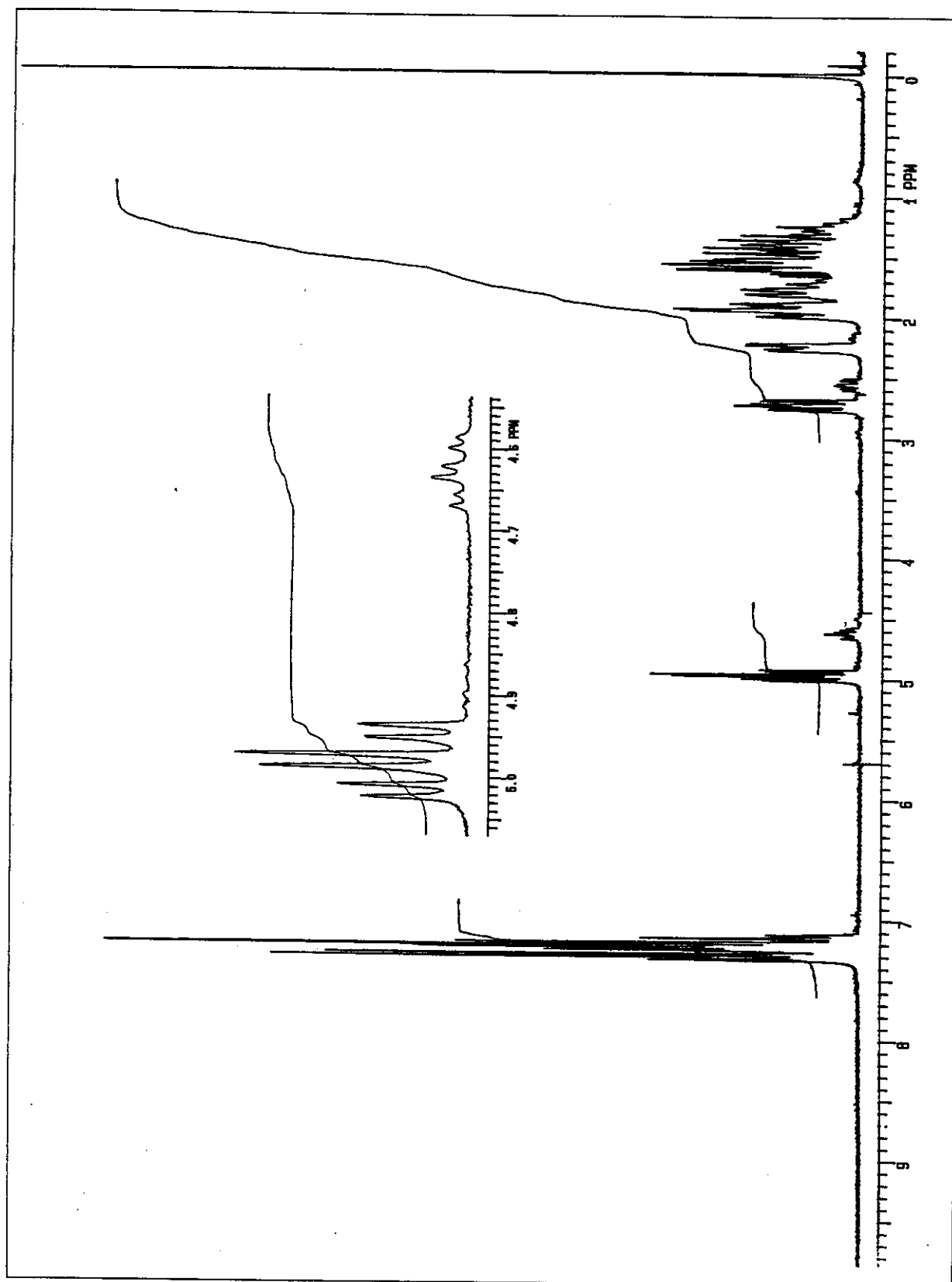


Figura 99: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **154**.

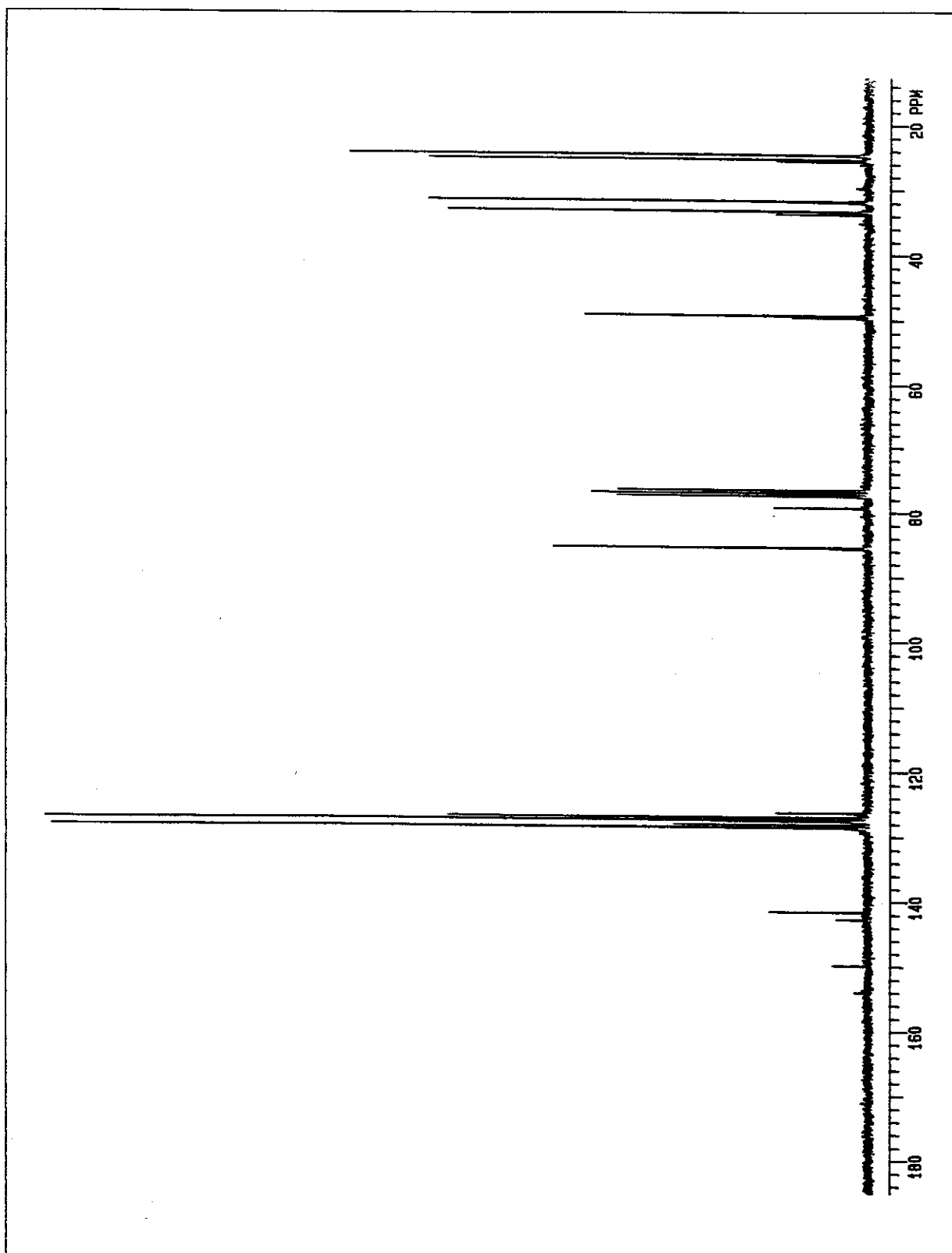
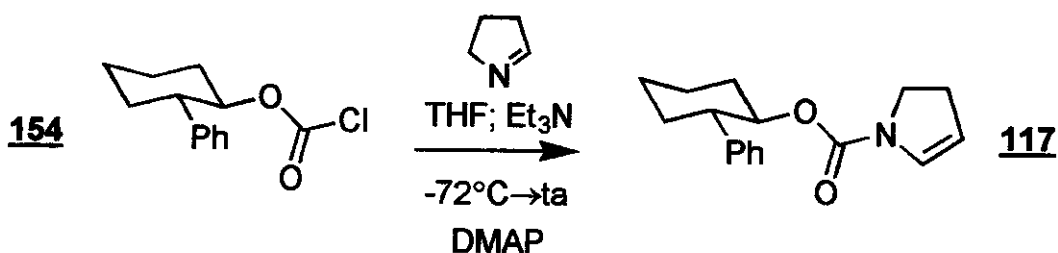


Figura 100: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **154**.

- Preparação do enecarbamato baseado no (±)-*trans*-2-fenilcicloexanol (**117**):
- Síntese do 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**117**).



Em um balão de 125 mL de três bocas, refrigerado a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados 1,00 mL (7,17 mmol) de trietilamina seca e DMAP em quantidade catalítica. Destilaram-se 50 mL de uma solução 0,10 M (50 mmol) do trimer da 1-pirrolina em tetraidrofurano seco para o balão de três bocas. Foi observado um resíduo marrom escuro no fundo do balão ao final da destilação. Em seguida, uma solução de 362 mg (1,51 mmol) do cloroformato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila e 5 mL de THF seco foi adicionada ao destilado. Após agitação por 12 h a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, o meio reacional, que era constituído de uma suspensão de um sólido branco em uma solução amarelada, foi filtrado em Celite® ($\approx 2\text{ cm}$ de altura). Extraíu-se o resíduo com mais 10 mL THF. Removeram-se os voláteis em evaporador rotatório. O óleo restante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a evaporação do eluente, foram isolados 262 mg (64% em relação ao cloroformato) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como o 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**117**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 10% em hexano.

Massa Calculada: 271,1572; encontrada: 271,1581.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3028(f); 2936(F); 2859(M); 1705(F); 1618(M); 1495(f);
(cm^{-1}) (intensidade). 1420(F); 1349(F); 1224(M); 1138(F); 1093(M); 1022(M);
879(M); 766(F) e 701(F).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,23-7,03 (m; 5H); [6,38 (sl) + 6,14 (sl) = 1H]; [4,82 (sl) +
4,74 (dt; $J = 4,2$ e $10,6\text{ Hz}$) = 2H]; [3,59-3,48 (m) +

(CCl₄, ta): (δ). 3,15-3,12 (m) = 2H; 2,64-2,49 (m; 3H); 2,27-2,24 (m; 1H); 1,94-1,77 (m; 3H); 1,62-1,48 (m; 2H) e 1,41-1,28 (m; 2H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 151,7; 143,5; 130,9; 129,8; 128,5; 127,5; 126,5; 106,6; 106,4;
(CCl₄, ta): (δ). 76,5; 50,0; 44,8; 44,4; 34,2; 32,8; 29,4; 28,3; 25,9 e 24,7.

DEPT; 75,5 MHz CH → 130,9; 129,8; 128,5; 127,5; 126,5; 106,6; 76,5 e 50,0.
(CCl₄): (δ). CH₂ → 44,8; 44,4; 34,2; 32,8; 29,4; 28,3; 25,9 e 24,7.

EM[70 eV]: 271(53%); 227(6%); 159(54%); 117(33%) e 91(100%).
(m/z) (abundância).

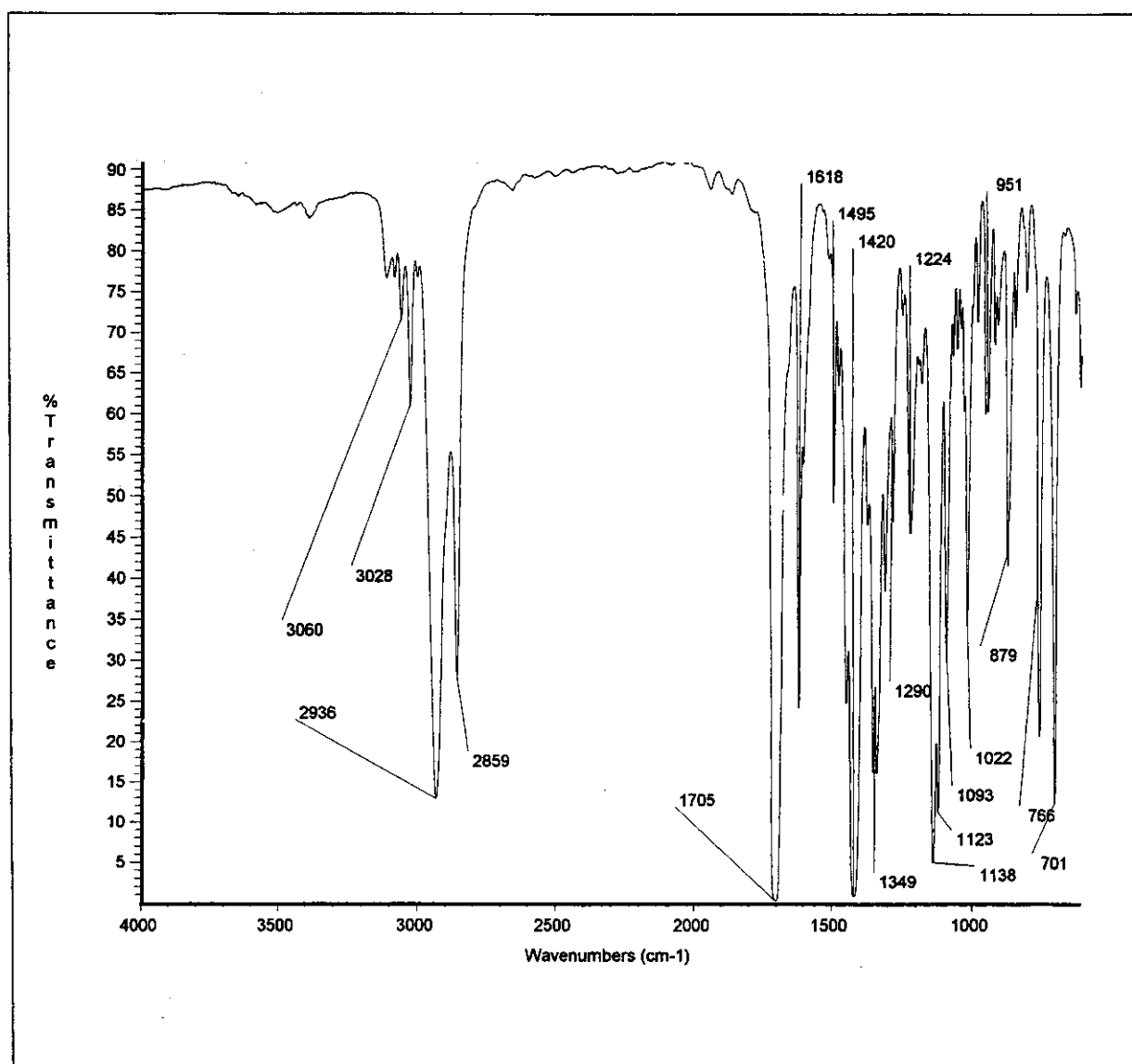


Figura 101: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 117.

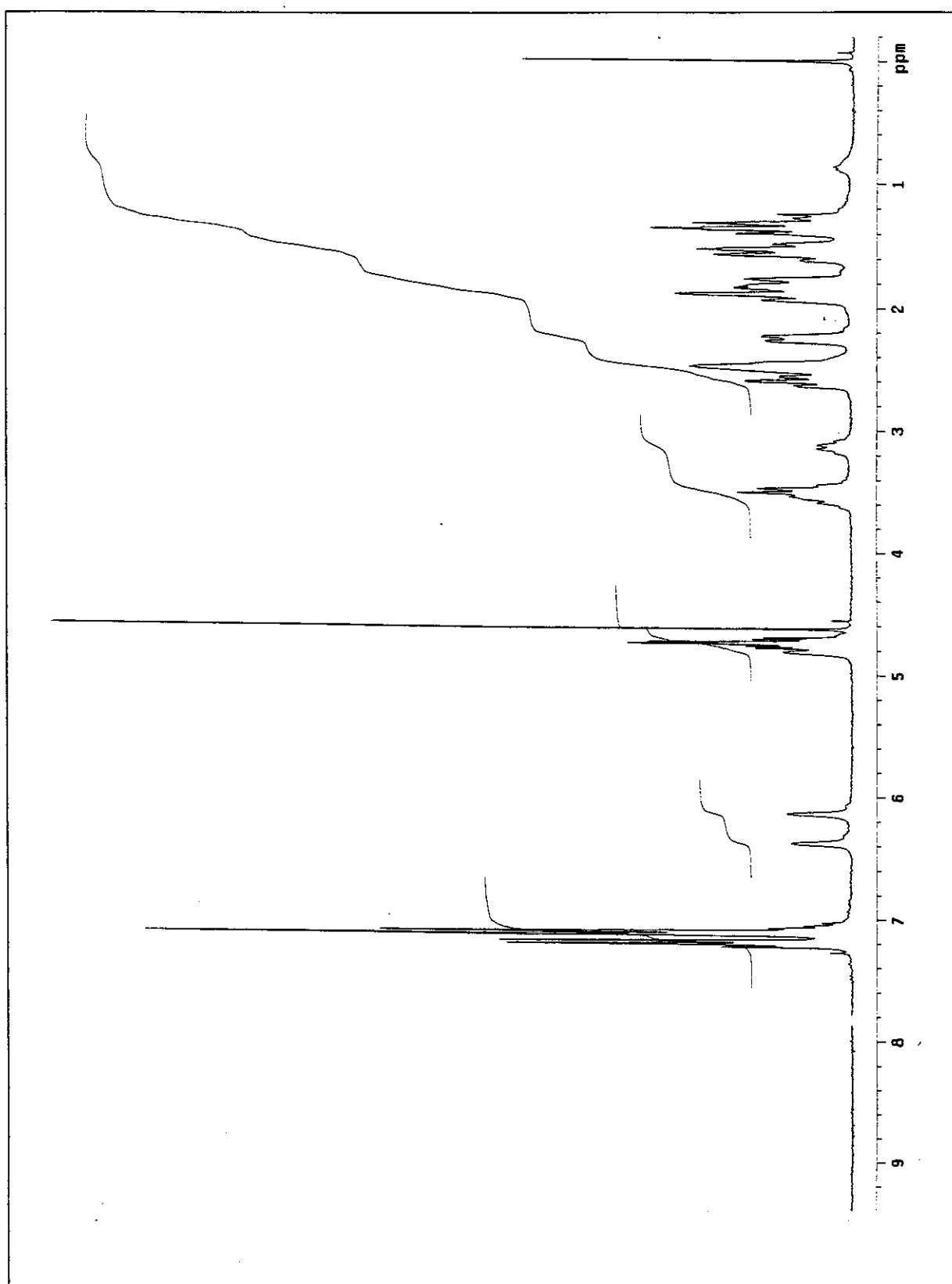


Figura 102: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **117**.

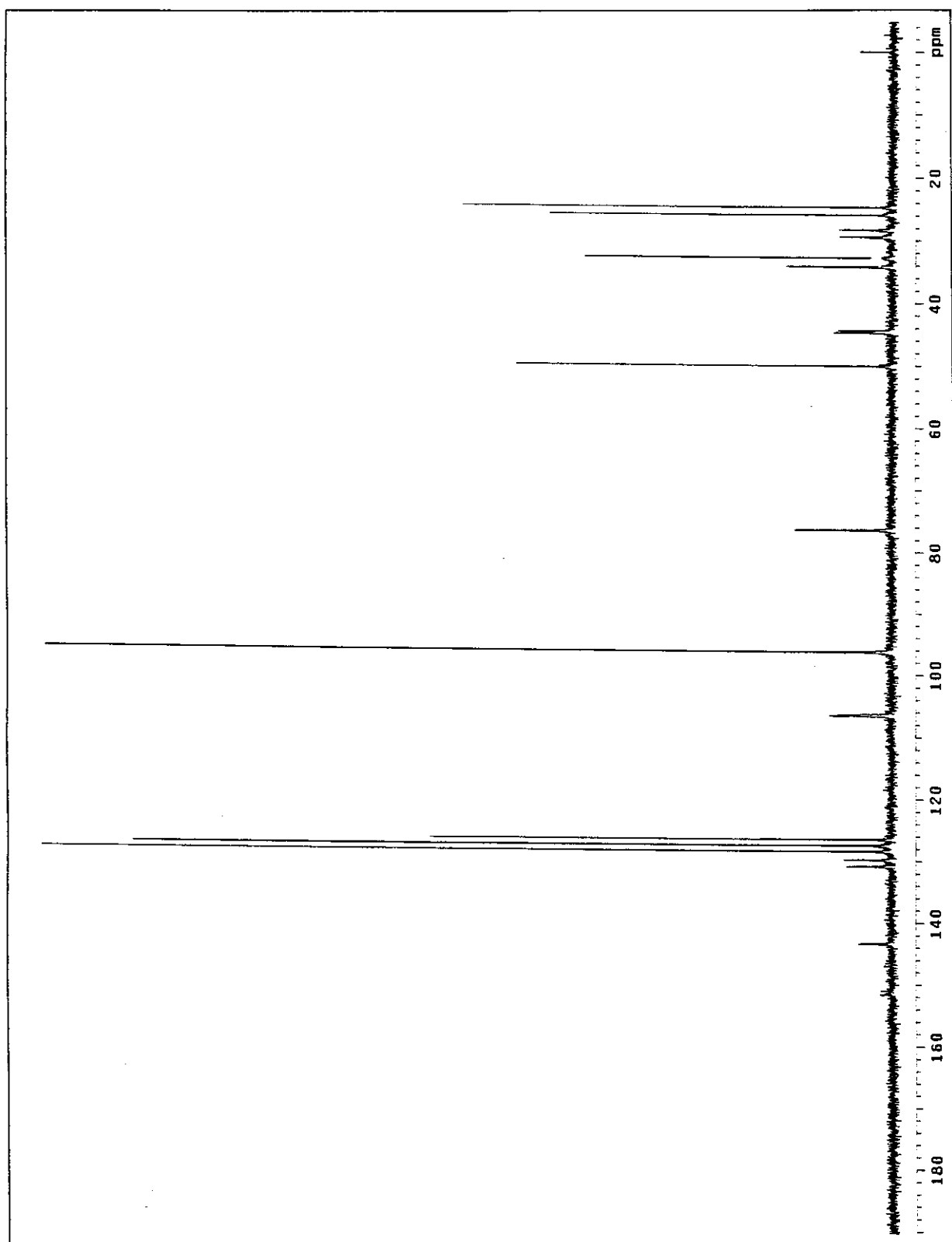


Figura 103: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **117**.

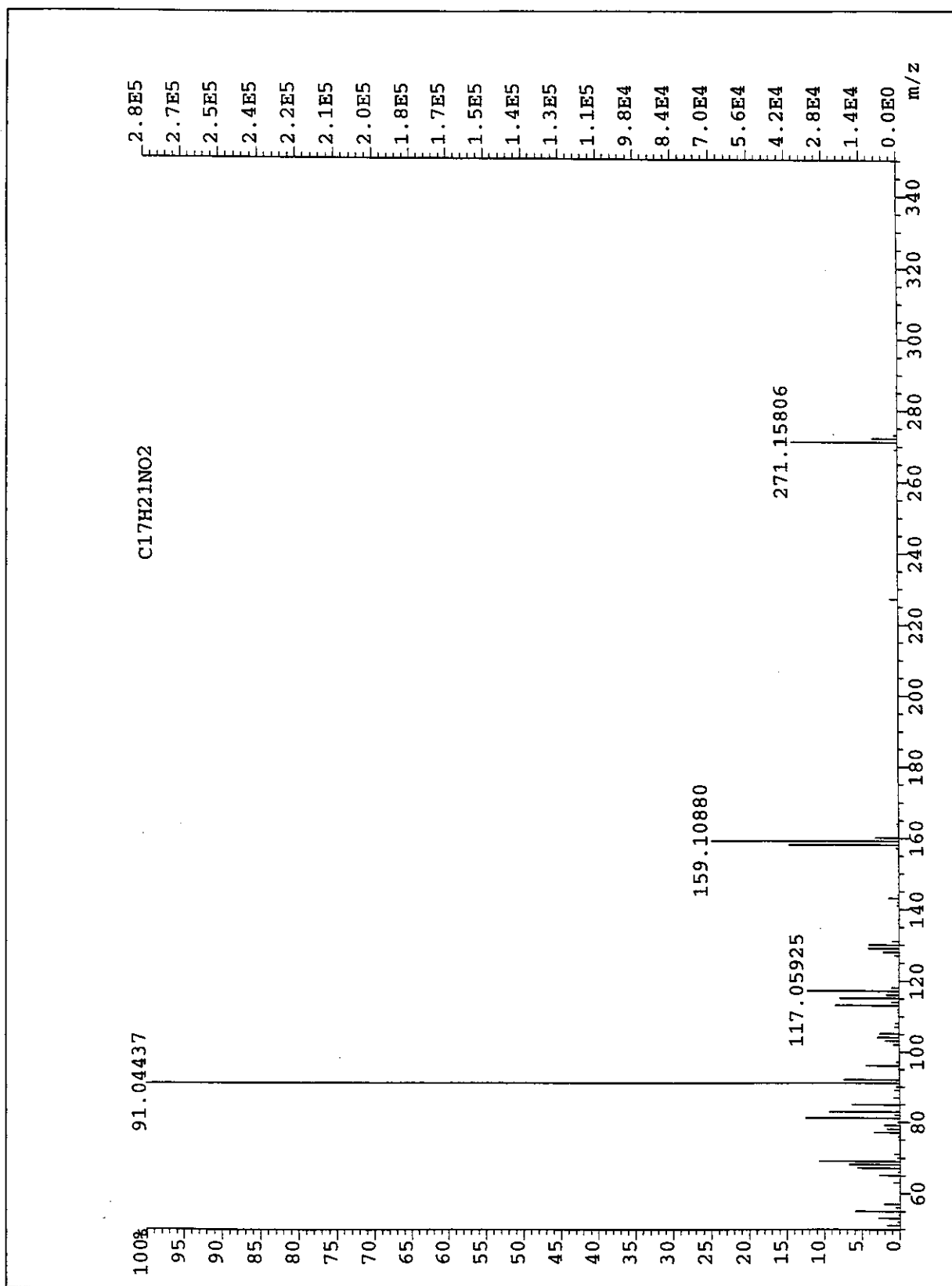
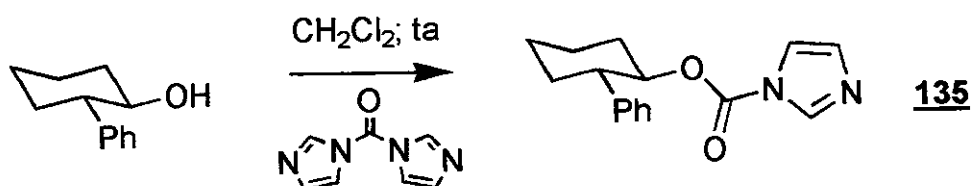


Figura 104: Espectro de Massa de alta resolução (70 eV) de 117.

- Preparação do éster carbonilimidazólico do ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol (**135**):
- Síntese do 1H-1-imidazolocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**135**).



Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 625 mg (3,85 mmol) de carbonildiimidazol e 20 mL de diclorometano anidro. Em seguida, foi adicionada uma solução de 617 mg (3,50 mmol) de ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol em 15 mL de diclorometano. Agitou-se o meio reacional à temperatura ambiente por 10 h. No final deste período, adicionaram-se 10 mL de água destilada, agitou-se intensamente, e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada mais duas vezes com 5 mL de água destilada. Secou-se a solução orgânica com sulfato de magnésio anidro, e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O resíduo líquido foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção dos voláteis, foram obtidos 893 mg (94% de rendimento) de um óleo incolor identificado como o 1H-1-imidazolocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**135**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3028(f); 2937(M); 2860(M); 1755(F); 1603(f); 1469(M);
(cm^{-1}) (intensidade). 1392(F); 1319(F); 1286(F); 1240(F); 1178(M); 1003(F);
766(M) e 701(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,90 (s; 1H); 7,28-7,14 (m; 6H); 6,95 (s; 1H); 5,08 (dt; $J = 4,8$
(CDCl_3 , ta): (δ). e 10,6 Hz; 1H); 2,81 (dt; $J = 3,3$ e 11,6 Hz; 1H); 2,35-2,31 (m;
1H); 2,03-1,82 (m; 3H) e 1,73-1,38 (m; 4H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 148,1; 142,1; 137,0; 130,4; 128,7; 127,4; 127,1; 117,0; 81,3;
(CDCl₃, ta): (δ). 49,5; 33,2; 31,8; 25,2 e 24,3.

DEPT; 75,5 MHz CH → 136,9; 130,2; 128,6; 127,2; 126,9; 116,9; 81,2 e 49,5.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 33,2; 31,9; 25,3 e 24,4.

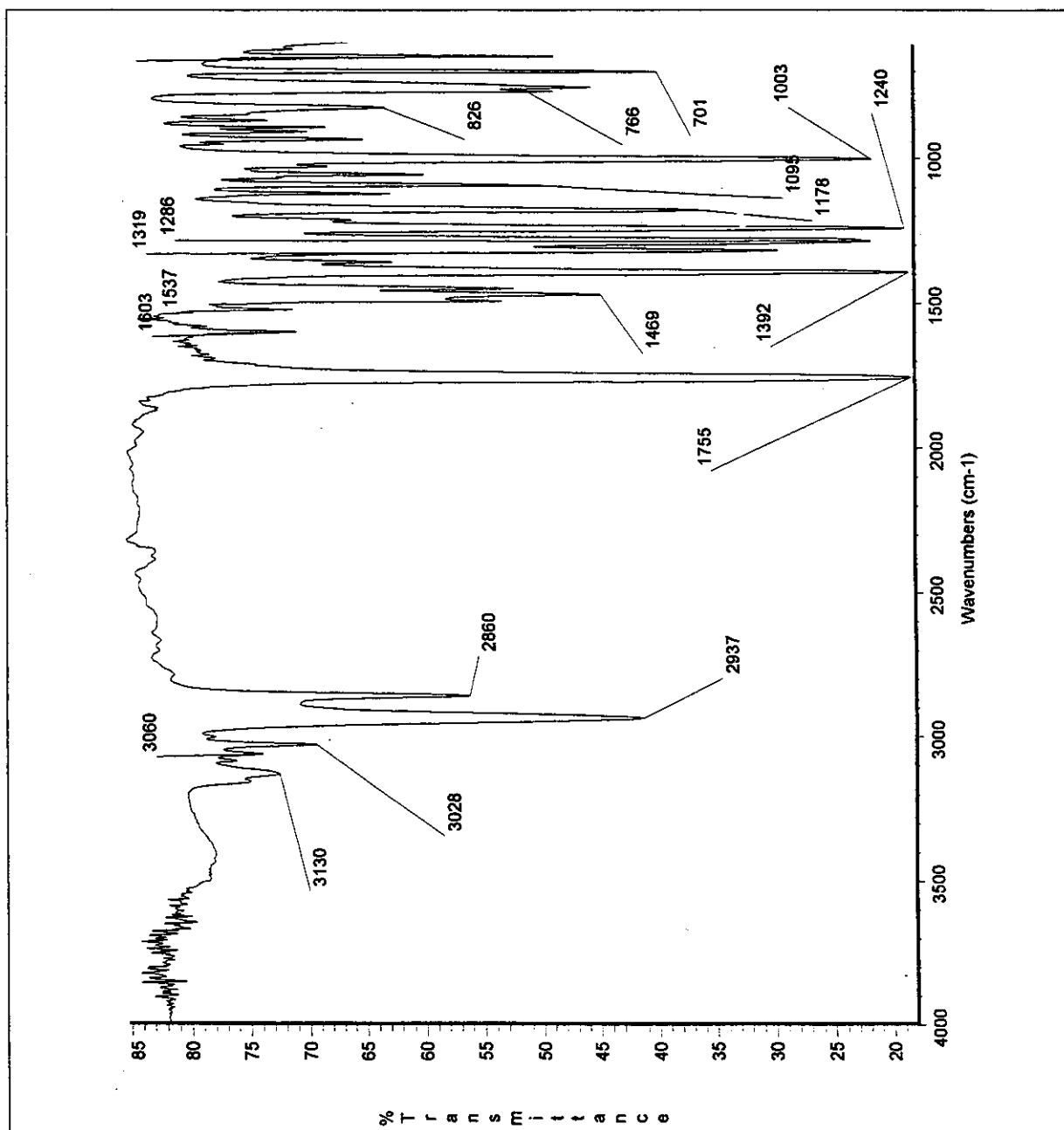


Figura 105: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 135.

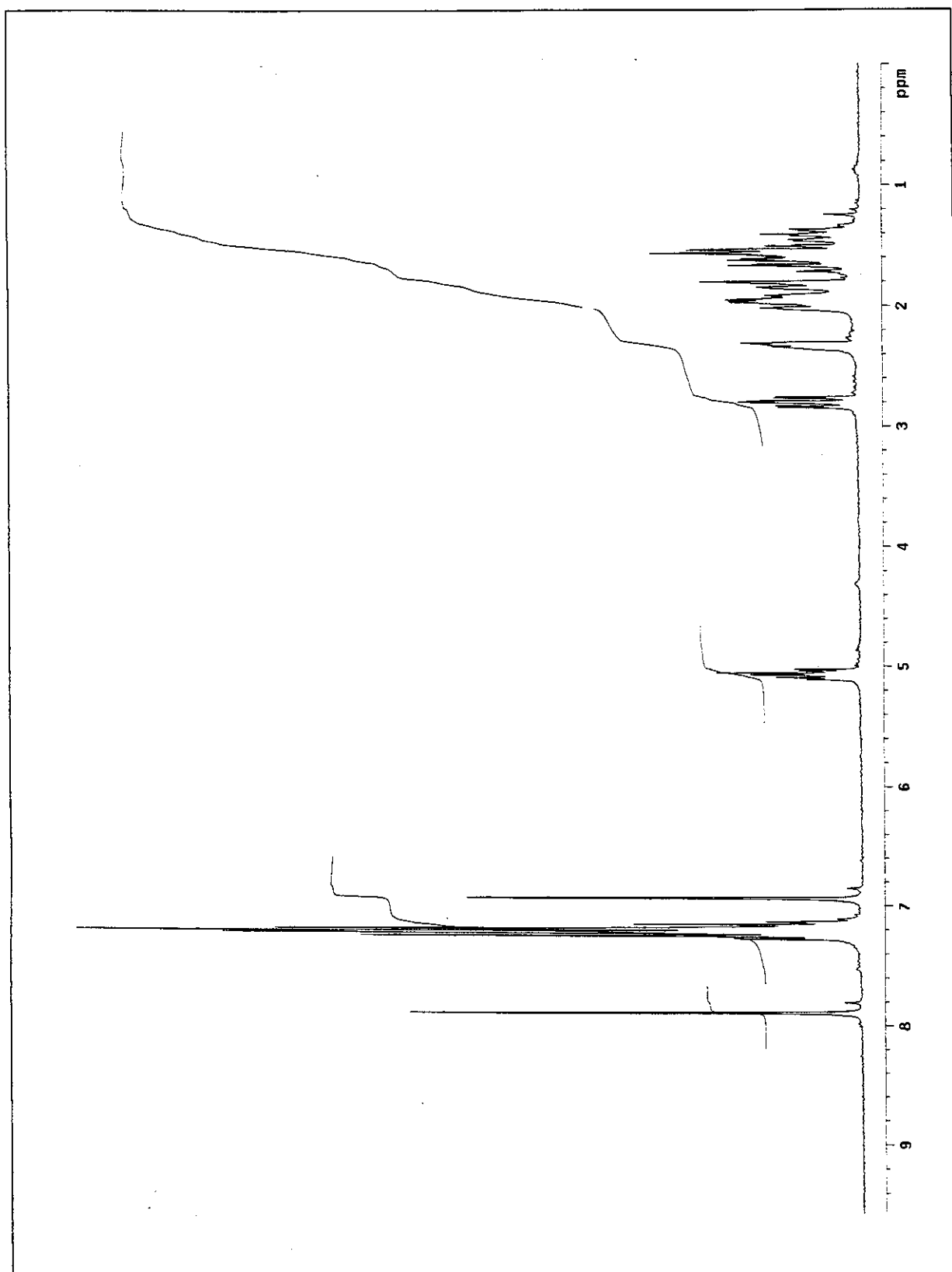


Figura 106: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **135**.

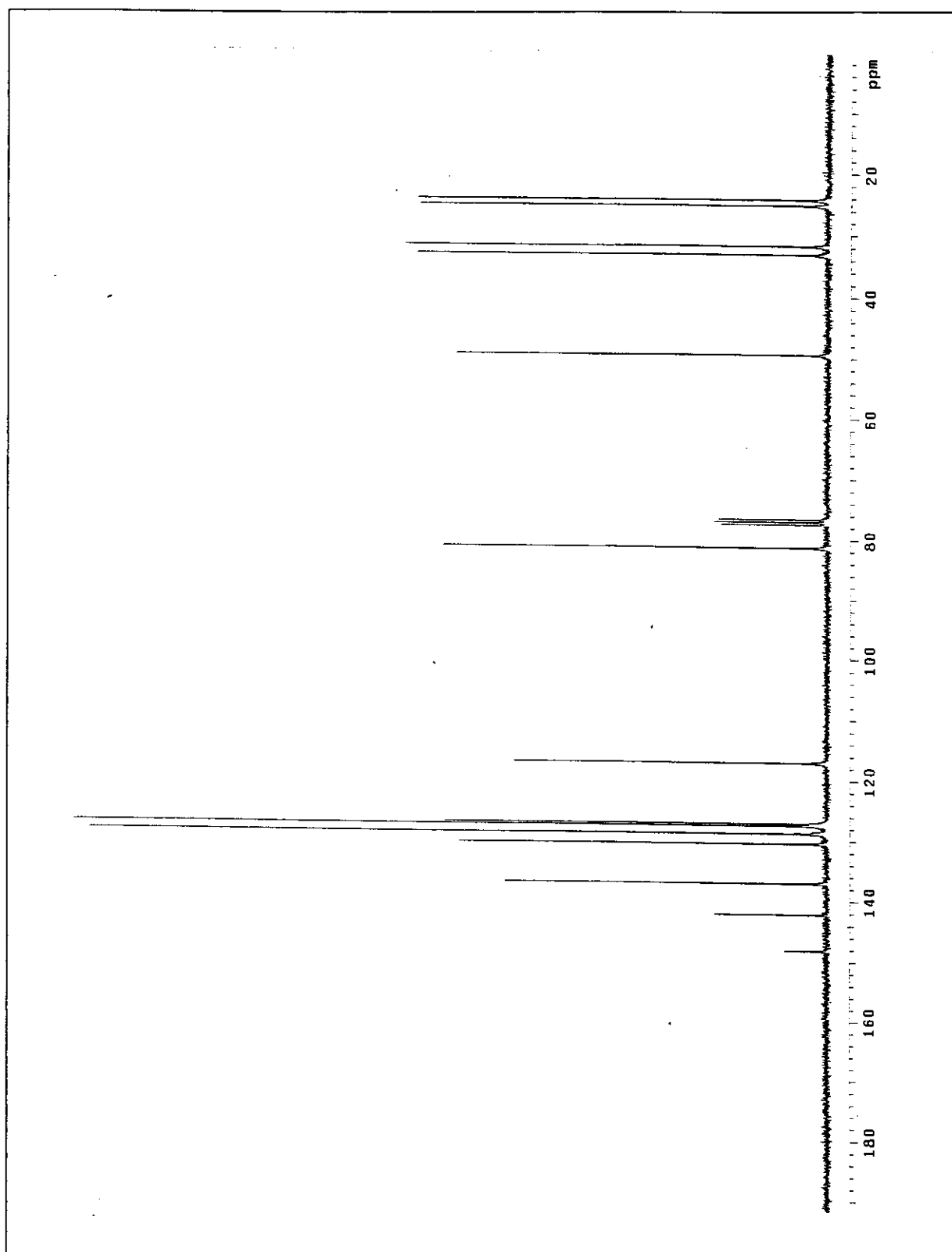
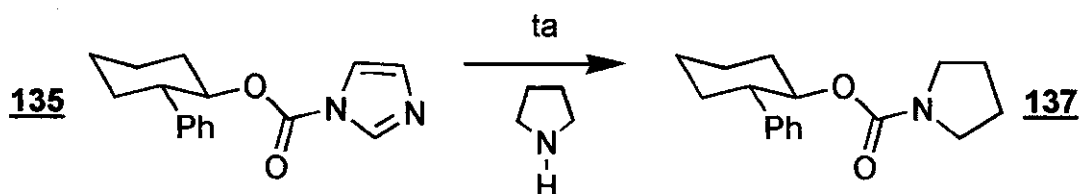


Figura 107: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **135**.

- Preparação do carbamato do (±)-*trans*-2-fenilcicloexanol (**137**):
- Síntese do 1-pirrolidinocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**137**).



Em um balão de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio seco, foram colocados 402 mg (1,49 mmol) do éster carbonilimidazólico do (±)-*trans*-2-fenilcicloexanol. Adicionaram-se, então, 10,0 mL (120 mmol) de pirrolidina seca, e agitou-se o meio reacional à temperatura ambiente por 4 h. No final deste período, evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. Purificou-se o óleo amarelo resultante por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo e fosfomolibdato de amônio). Após a eliminação do eluente, foram obtidos 396 mg (97% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o 1-pirrolidinocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**137**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3028(f); 2933(M); 2871(M); 1697(F); 1603(f); 1415(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1356(M); 1101(M); 756(f) e 700(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,30-7,14 (m; 5H); 4,79 (dt; $J = 4,3$ e $10,5$ Hz; 1H); 3,14 (sl;
(CDCl_3 , ta): (δ). 4H); 2,66 (ddd; $J = 3,5$; $10,0$ e $10,8$ Hz; 1H); 2,29-2,24 (m;
1H); 1,94-1,31 (m; 7H) e 1,73-1,66 (m; 4H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 155,3; 144,2; 128,6; 128,1; 126,6; 77,1; 50,4; 45,7; 34,0; 33,2;
(CDCl_3 , ta): (δ). 26,1; 25,3 e 24,9.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 128,6; 128,1; 126,6; 77,1 e 50,4.
(CDCl_3): (δ). $\text{CH}_2 \rightarrow$ 45,7; 34,0; 33,2; 26,1; 25,3 e 24,9.

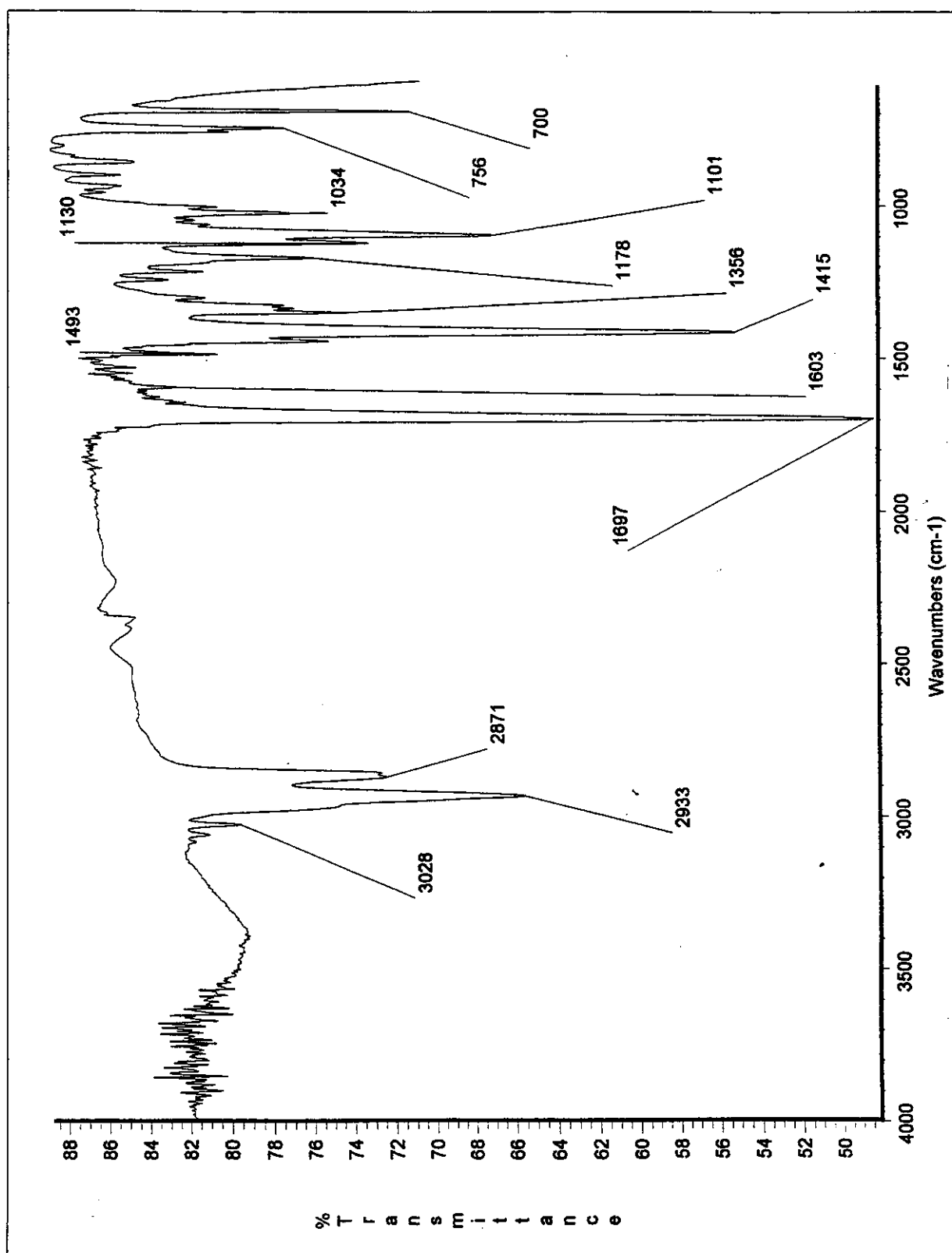


Figura 108: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 137.

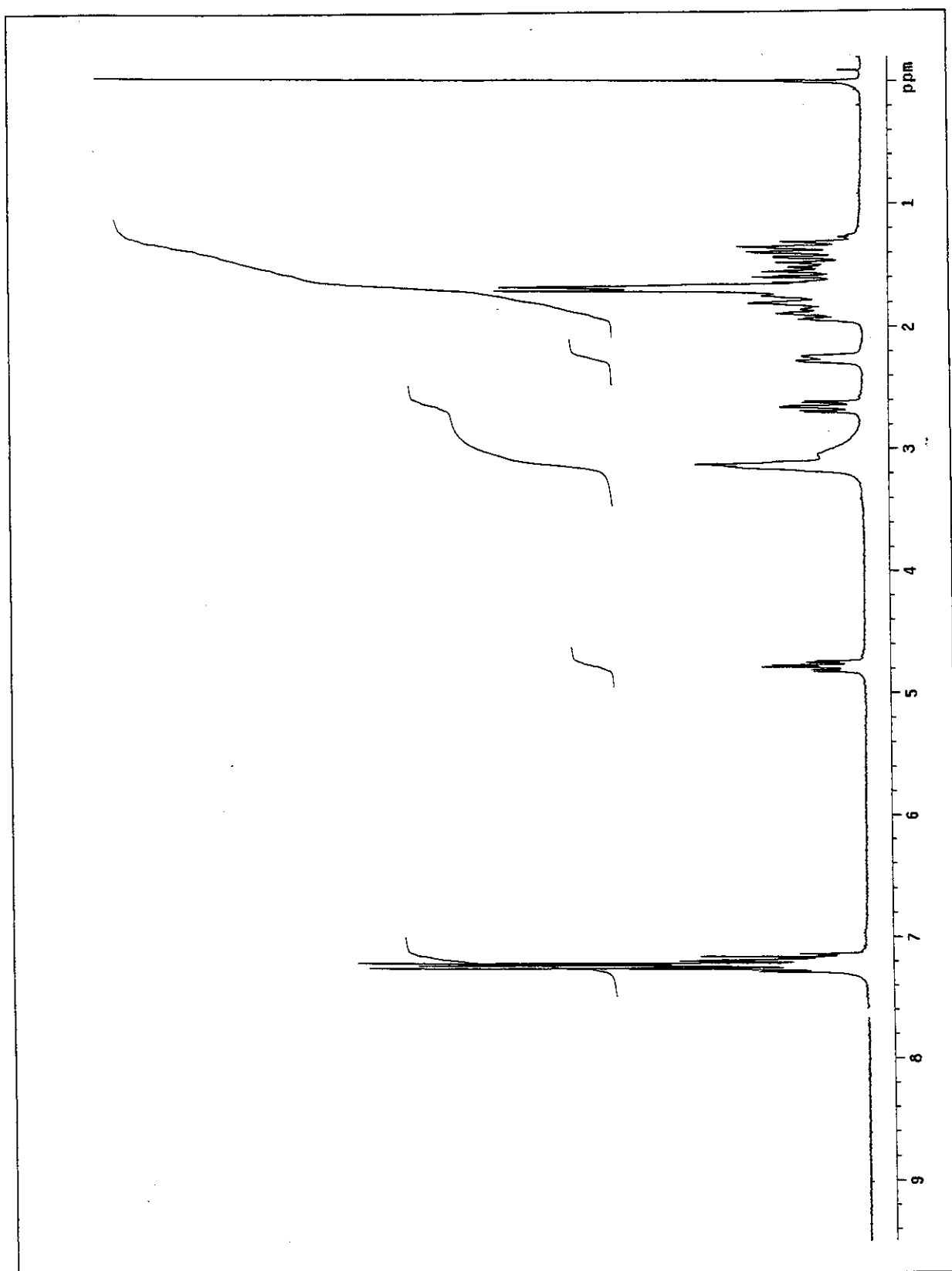


Figura 109: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **137**.

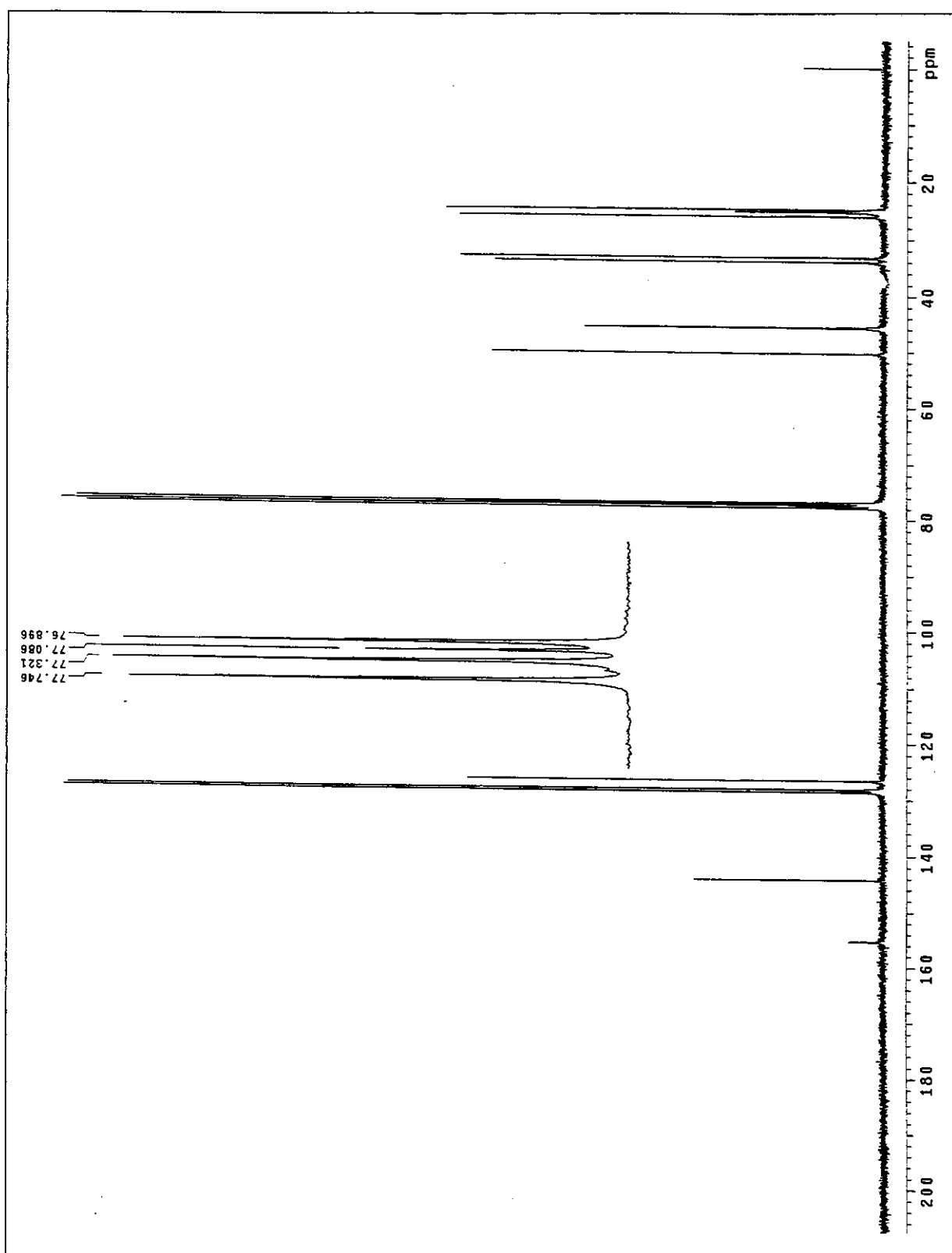
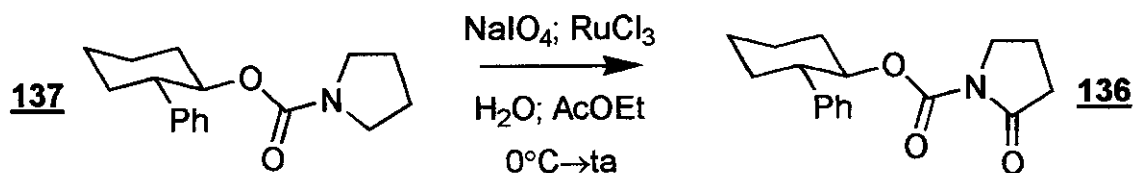


Figura 110: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 137.

- Preparação da N-acilactama do (±)-*trans*-2-fenilcicloexanol (**136**):
- Síntese do 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**136**).



Em um erlenmeyer de 50 mL, foram adicionados de 132 mg (0,482 mmol) do carbamato do (±)-*trans*-2-fenilcicloexanol e 3 mL de acetato de etila. Esta solução foi agitada e refrigerada em um banho de gelo e água. Em seguida, adicionaram-se 5,0 mL (2,3 mmol) de uma solução aquosa 10% de periodato de sódio, e 12,1 mg (0,0583 mmol, 12 mol%) de cloreto de rutênio (III). O banho refrigerante foi retirado após 15 min. Agitou-se vigorosamente a mistura bifásica por aproximadamente duas horas, sempre controlando o progresso da reação com CCF em sílica gel⁵. No final deste período, separou-se a fase orgânica, lavando-a com solução aquosa saturada de sulfito de sódio (2x5mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. Após cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano, obtiveram-se 90,2 mg (65% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como a 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**136**).

Dados físicos:

CCF Rf ≈ 0,25; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3028(f); 2933(M); 2858(f); 1786(F); 1753(M); 1711(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1603(f); 1369(M); 1321(M); 1282(F); 1178(M); 1038(M);
756(f) e 700(M).

⁵ O Rf do produto é de aproximadamente 0,25 em acetato de etila 20% em hexano e foi revelado com fosfomolibdato de amônio e/ou iodo. A velocidade da reação pode variar sensivelmente de acordo com a procedência e/ou a qualidade do cloreto de rutênio (III) utilizado.

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,30-7,16 (m; 5H); 4,95 (dt; $J = 4,4$ e $10,6$ Hz; 1H);
 (CDCl_3 , ta): (δ). 3,62-3,54 (m; 1H); 3,38-3,30 (m; 1H); 2,74 (dt; $J = 3,5$ e
 $11,6$ Hz; 1H); 2,40 (t; $J = 8,1$ Hz; 2H); 2,30 (sl; 1H);
 1,93-1,72 (m; 5H) e 1,67-1,30 (m; 4H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 174,4; 150,9; 143,0; 128,4; 127,7; 126,7; 78,8; 49,5; 45,9;
 (CDCl_3 , ta): (δ). 33,4; 32,3; 32,0; 25,5; 24,4 e 17,0.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 128,4; 127,7; 126,7; 78,8 e 49,5.
 (CDCl_3): (δ). $\text{CH}_2 \rightarrow$ 45,9; 33,4; 32,3; 32,0; 25,5; 24,4 e 17,0.

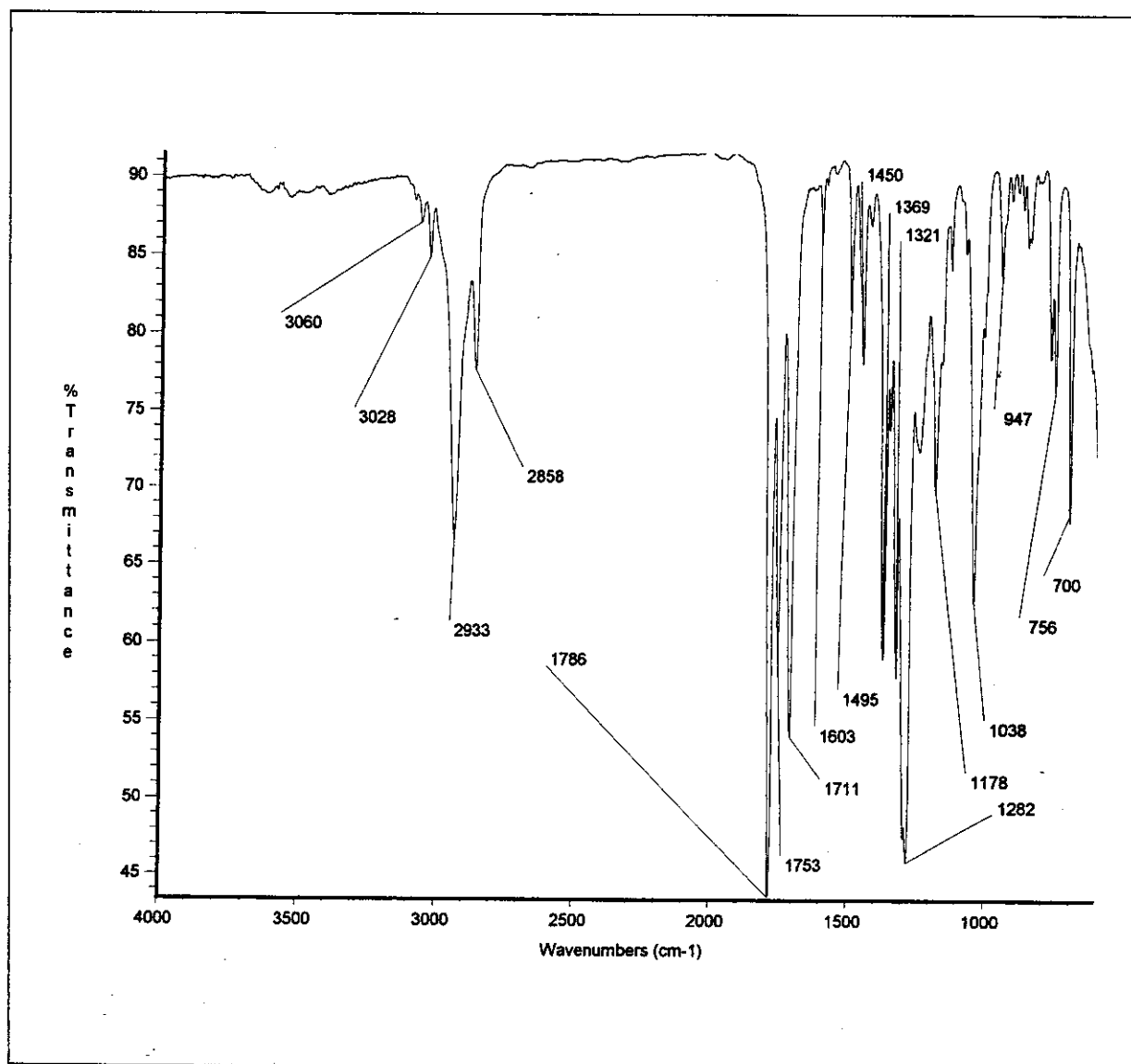


Figura 111: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **136**.

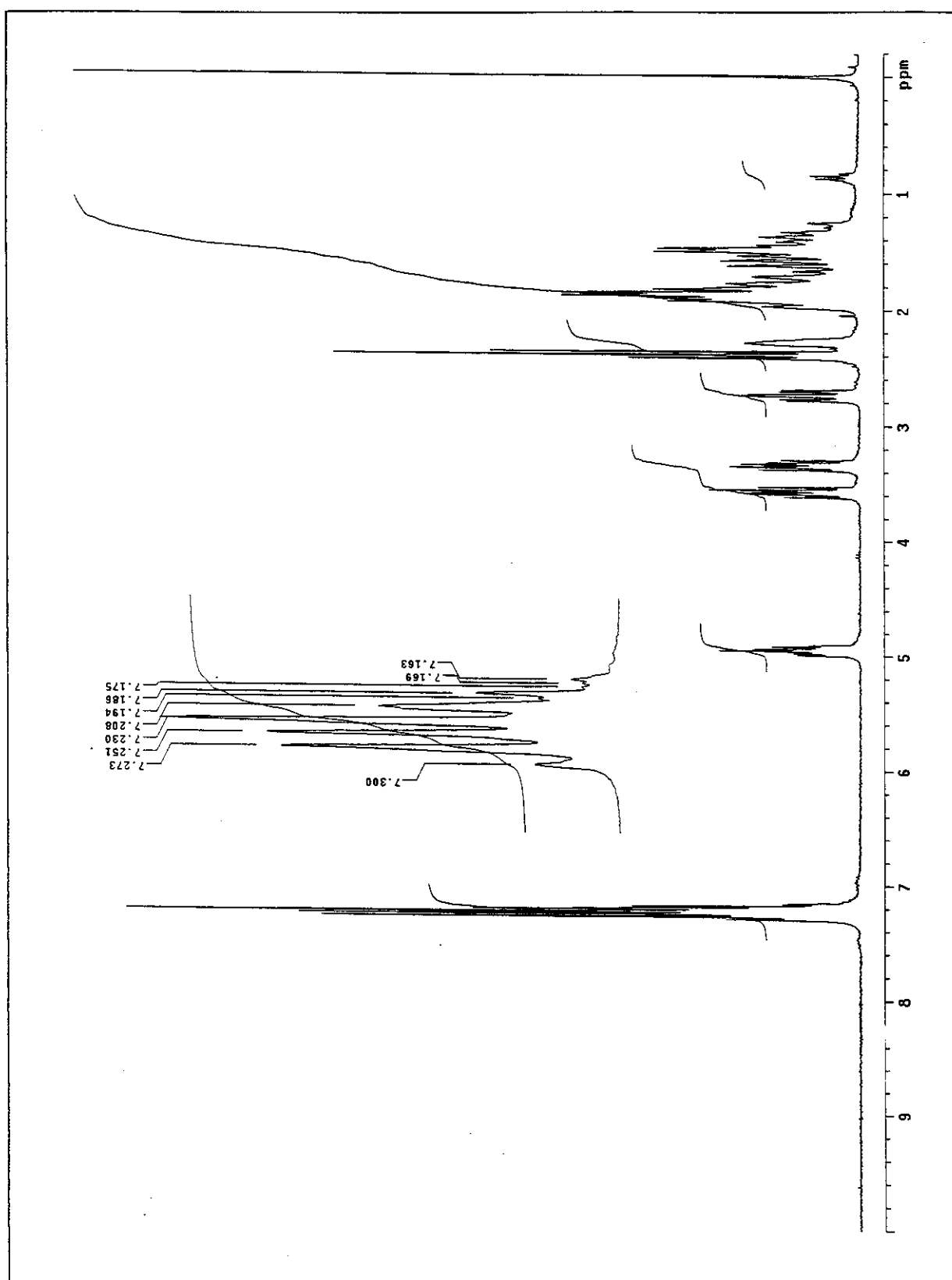


Figura 112: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **136**.

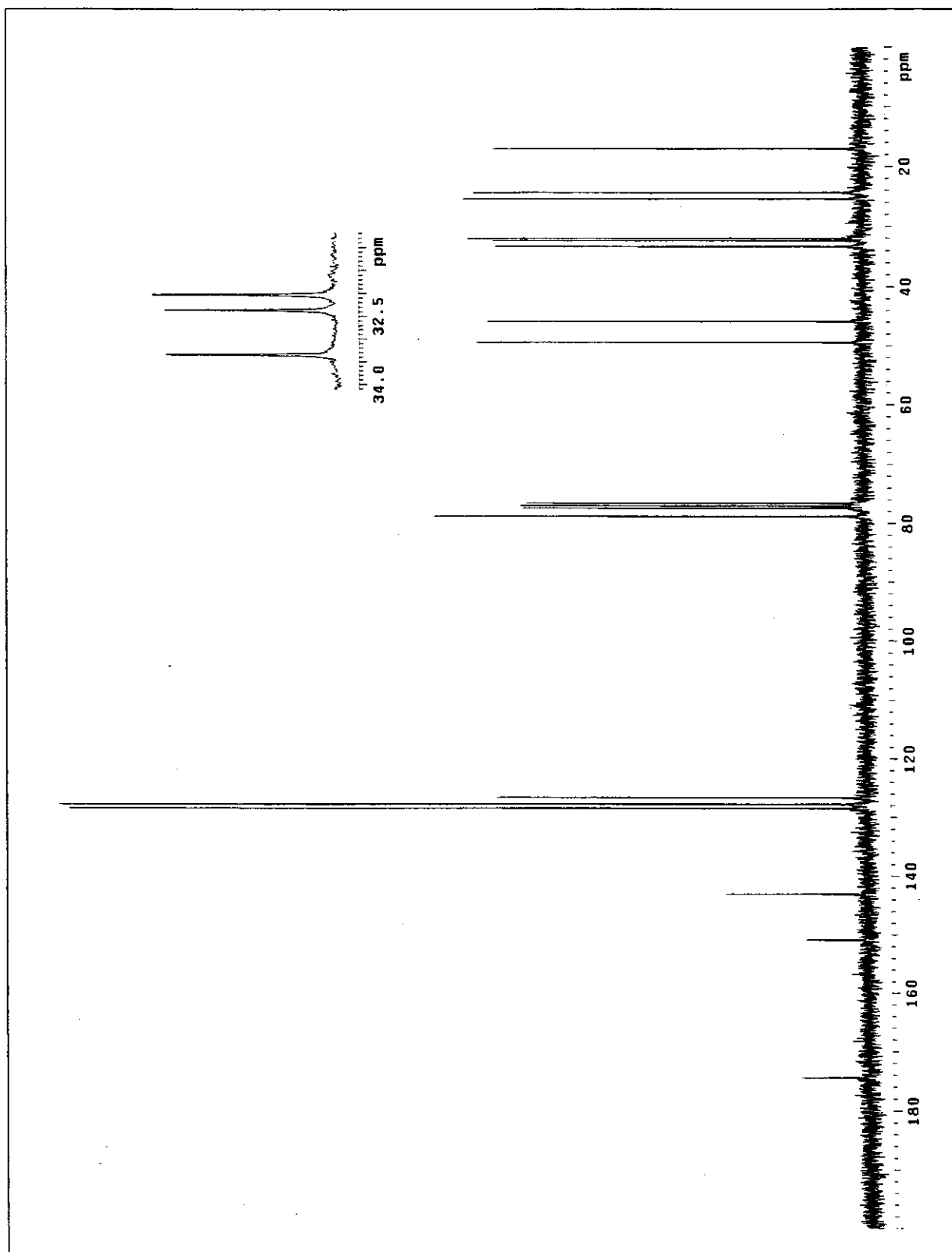
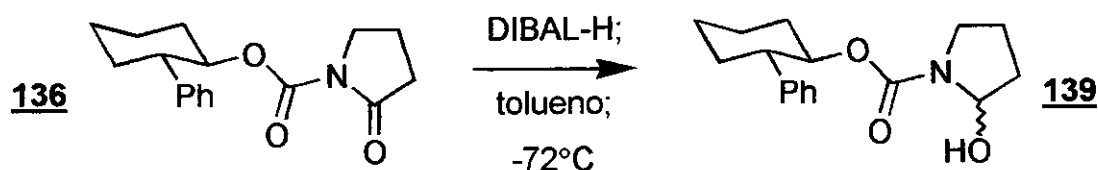


Figura 113: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **136**.

- Redução de (136) ao hemiaminal (139):

- Síntese do 2-hidróxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (139).



Em um balão cônico de 20 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, adicionaram-se 199 mg (0,692 mmol) da N-acilactama do *trans*-2-fenilcicloexanol e 2,0 mL de tetraidrofurano seco. A solução foi agitada e refrigerada a -72 °C. Adicionou-se, lentamente ($\approx$ 15 min), 0,95 mL (0,95 mmol, 137 mol%) de uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno. O meio reacional foi agitado a -72 °C por 2 h. No final deste período, foram adicionados em sequência: 1,60 mL de solução aquosa saturada 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 1 h. Separaram-se as fases no final deste período, e a aquosa, que continha uma suspensão branca, foi extraída com mais duas porções de 5,0 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram secas por sulfato de magnésio anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 181 mg (90% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como a mistura de diastereoisômeros do 2-hidróxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (139).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3435(M); 2933(F); 2858(M); 1693(F); 1603(f); 1417(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 1356(M); 1101(F); 1014(M); 756(M) e 700(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,37-7,14 (m; 5H); [5,33 (sl) + 5,23 (sl) = 1H]; 4,86-4,71 (m;

(CDCl₃, ta): (δ). 1H); 3,54-3,09 (m; 2H); 2,94-2,63 (m; 2H); 2,43-2,05 (m; 1H); 1,96-1,69 (m; 6H) e 1,62-1,26 (m; 5H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 155,4; 153,8; 143,8; 143,4; 129,3; 128,4; 127,7; 127,2; 126,6; (CDCl₃, ta): (δ). 126,4; 81,9; 81,7; 81,1; 80,7; 50,3; 50,1; 49,9; 45,7; 45,4; 45,1; 34,0; 33,7; 33,1; 32,8; 32,2; 25,7; 25,6; 24,6; 24,4; 22,3 e 21,6.

DEPT; 75,5 MHz CH → 129,1; 128,3; 127,6; 127,1; 126,4; 81,8; 81,6; 80,7; (CDCl₃): (δ). 50,2; 50,1 e 49,8.
CH₂ → 45,7; 45,4; 45,1; 34,0; 33,7; 33,1; 32,8; 32,2; 25,7; 25,6; 24,6; 24,4; 22,3 e 21,6.

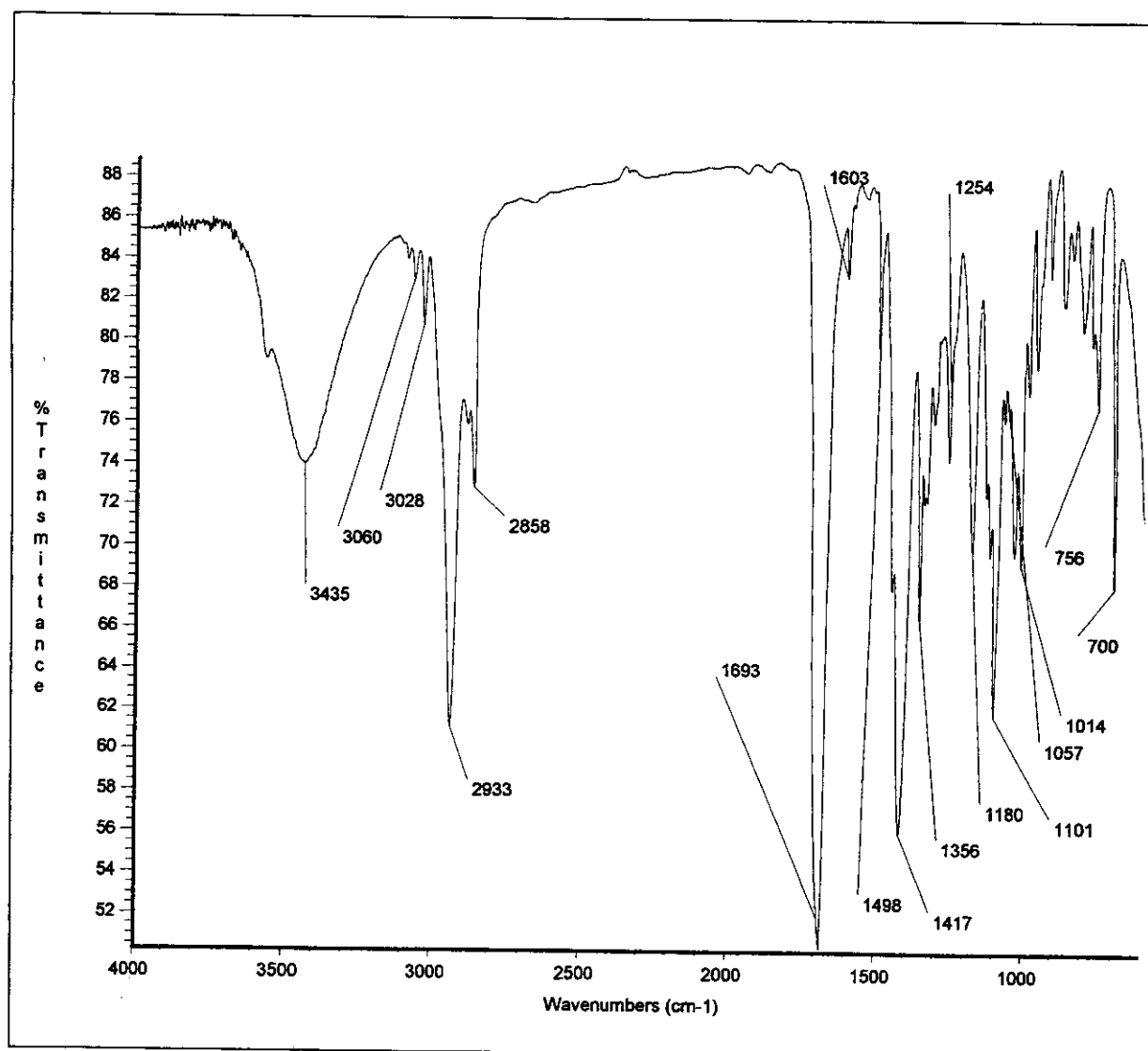


Figura 114: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 139.

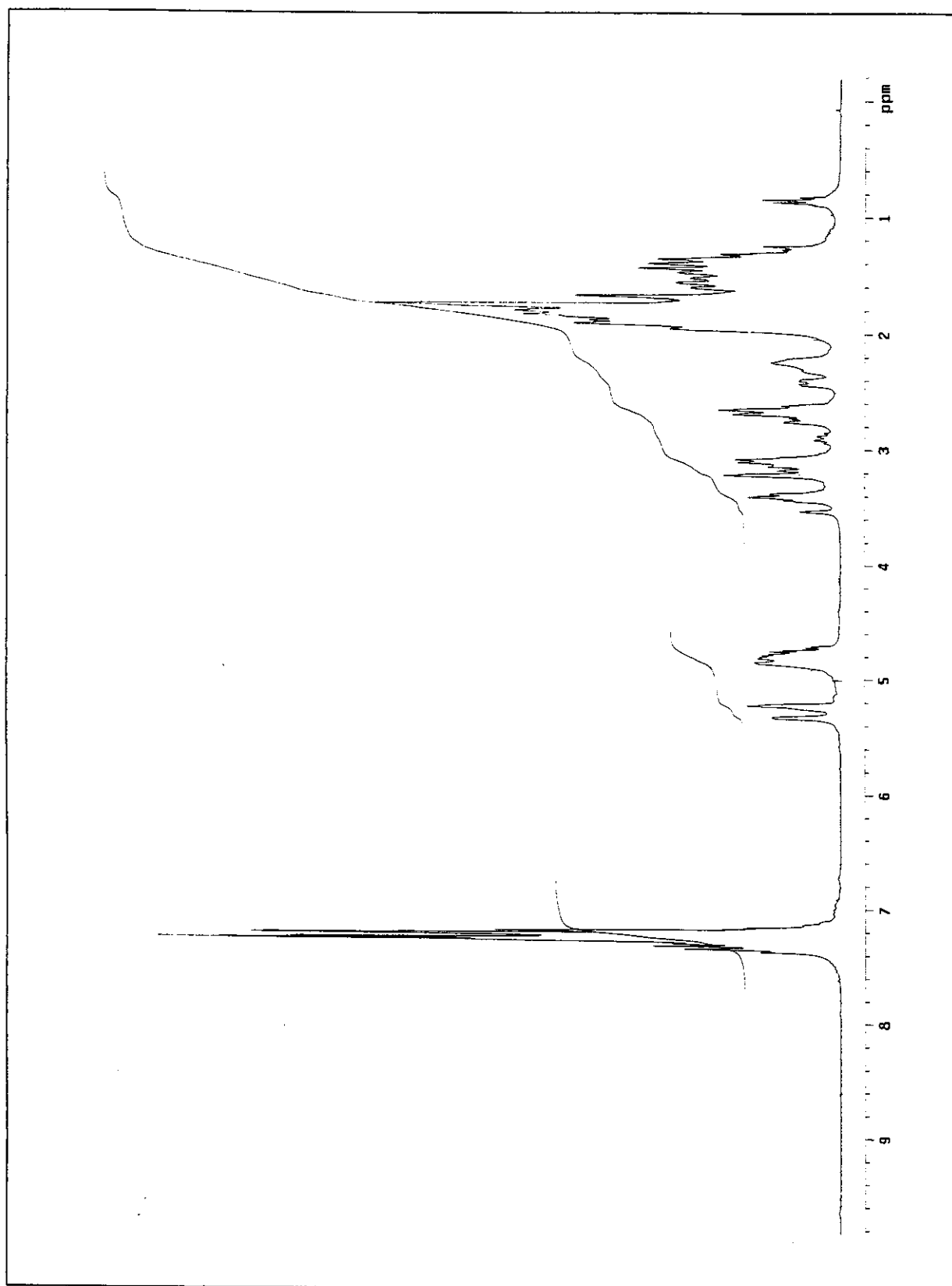


Figura 115: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **139**.

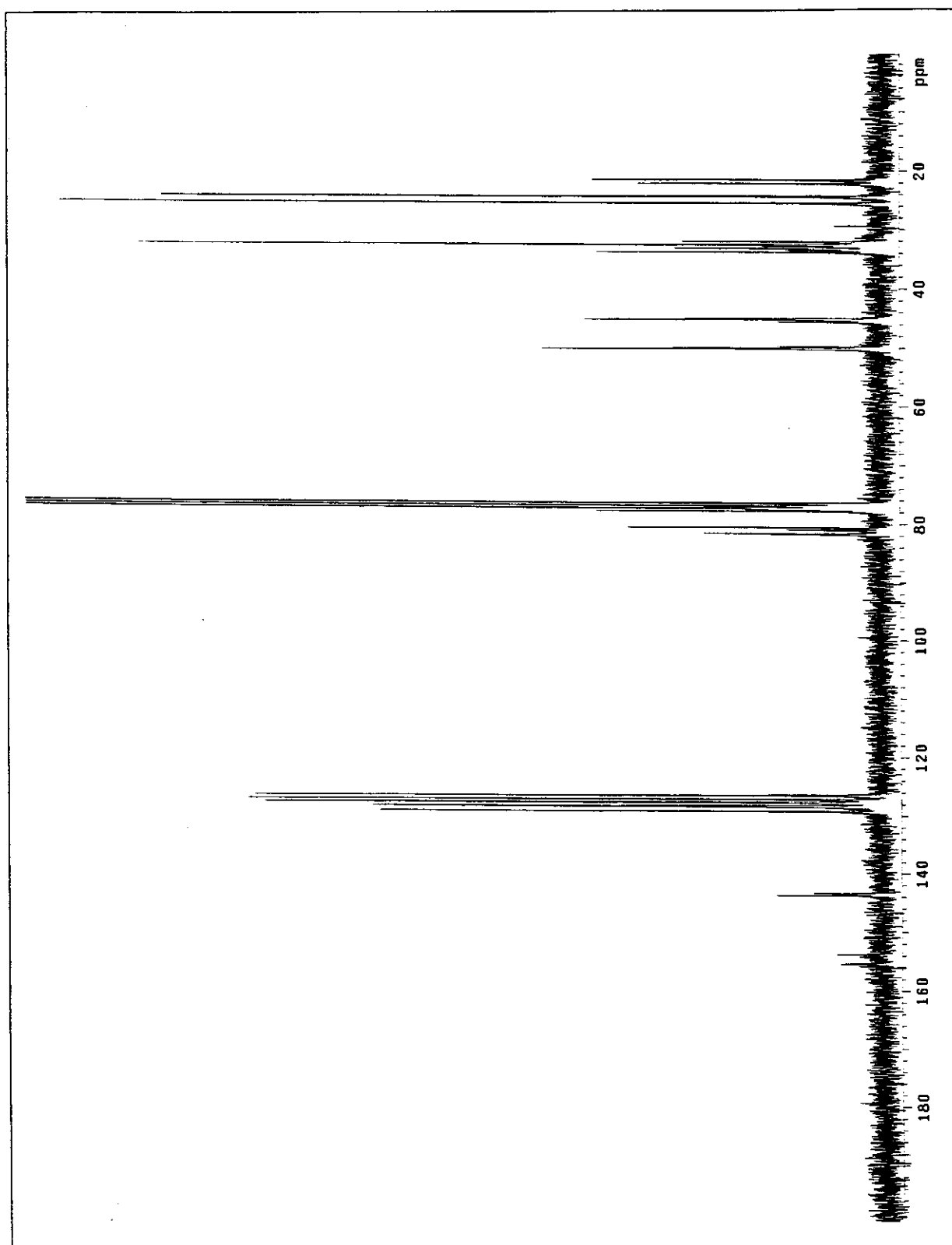
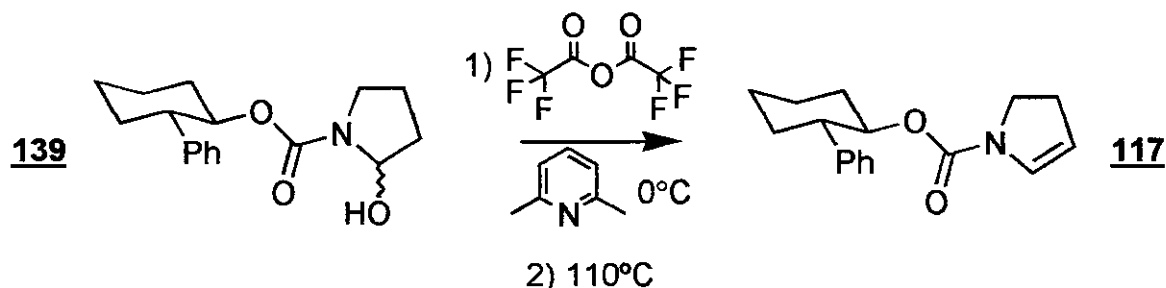


Figura 116: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **139**.

- Preparação do enecarbamato baseado no ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol:
- Síntese do 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**117**).



Em um balão de 10 mL, com um condensador de Liebig, foram adicionados 150 mg (0,517 mmol) do hemiaminal sob atmosfera de nitrogênio seco. Adicionaram-se, em seguida, 4 mL de tolueno seco e 1,20 mL (10,3 mmol, 2000-mol%) de 2,6-lutidina seca. Após 15 min de agitação a 0 °C, foi adicionado 0,75 mL (0,531 mmol, 98 mol%) de uma solução de 0,10 mL de anidrido trifluoracético em 0,90 mL de tolueno anidro. O meio reacional foi mantido em agitação a 0 °C por 12 h. Após este período, refluxou-se a solução por 40 min. Tornou-se a baixar a temperatura mergulhando o balão em um banho de 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 a filtração, adicionou-se bicarbonato de sódio sólido à solução de tolueno e evaporou-se-a em alto vácuo ($\approx$ 2 mmHg) a 0 °C. O resíduo amarelado foi purificado com cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a eliminação do eluente, obtiveram-se 130 mg (92% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como o 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**117**).

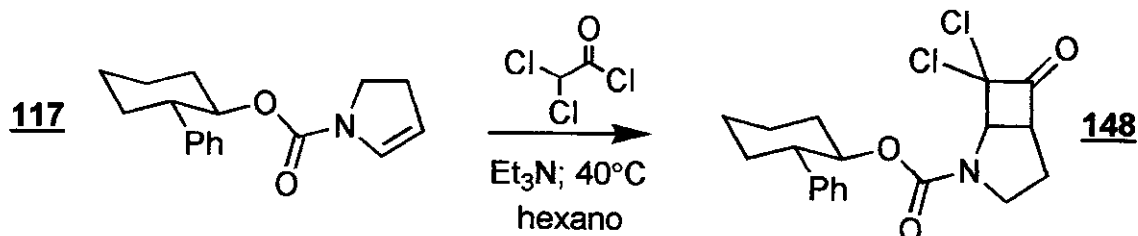
Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 10% em hexano.

Massa Calculada: 271,1572; encontrada: 271,1581.

Dados espectrais: Idênticos aos descritos nas páginas 211-215.

- Preparação da diclorociclobutanona baseada no ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexanol:
- Síntese do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**148**).



Em um balão de 25 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 0,20 mL (1,44 mmol) de trietilamina seca, 85,1 mg (0,314 mmol) do enecarbamato de ($\pm$)-*trans*-2-fenilcicloexila e 2 mL de hexano. Agitou-se e manteve-se o aquecimento da solução a 35–40 °C. Adicionou-se, lentamente ($\approx$ 40 min), uma solução de 10,0 mL de hexano seco e 0,10 mL de (1,04 mmol) cloreto de dicloroacetila. A temperatura e a agitação foram mantidas por mais 1 h. Terminado este período, o meio reacional, uma suspensão branca que escureceu com o tempo, foi filtrado em Celite® ($\approx$ 2 cm de altura). O resíduo sólido foi extraído com mais 10 mL de tetraidrofurano, e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo gerado foi fracionado em coluna cromatográfica *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 96,5 mg (81% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como o (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*RS*,2*SR*)-2-fenilcicloexila (**148**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$ – $0,25$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Massa Calculada: 381,0898; encontrada: 381,0900.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3028(f); 2935(M); 2860(M); 1809(F); 1709(F); 1603(f);
(cm^{-1}) (intensidade). 1495(f); 1404(F); 1361(M); 1176(M); 1111(M); 1012(M);
962(f); 927(f); 810(M); 758(M) e 700(M).

RMN- ^1H : 500,0 MHz 7,35–7,05 (m; 5H); [5,02–4,91 (m) + 4,90–4,80 (m) = 1H];
(CDCl_3 , ta): (δ). [4,74 (t; $J = 6,8$ Hz) + 4,66 (d; $J = 7,6$ Hz) + 4,39 (d;

$J = 7,6 \text{ Hz} = 1\text{H}$]; $[4,17 \text{ (t; } J = 8,4 \text{ Hz)} + 4,10 \text{ (t; } J = 8,3 \text{ Hz)} = 1\text{H}]$; $[3,93\text{-}3,89 \text{ (m)} + 3,80\text{-}3,76 \text{ (m)} + 3,73\text{-}3,69 \text{ (m)} = 1\text{H}]$; $[3,49\text{-}3,44 \text{ (m)} + 3,26\text{-}3,20 \text{ (m)} + 3,18\text{-}3,10 \text{ (m)} = 1\text{H}]$; $2,76\text{-}2,62 \text{ (m; } 1\text{H)}$; $2,36\text{-}2,25 \text{ (m; } 1\text{H)}$; $2,19\text{-}2,02 \text{ (m; } 1\text{H)}$; $2,00\text{-}1,90 \text{ (m; } 2\text{H)}$; $1,88\text{-}1,84 \text{ (m; } 1\text{H)}$; $1,81\text{-}1,72 \text{ (m; } 1\text{H)}$ e $1,62\text{-}1,35 \text{ (m; } 4\text{H)}$.

RMN- ^{13}C ; 125,7 MHz 197,2; 197,0; 196,8; 196,6; 154,5; 153,7; 143,5; 143,3; 143,2; 143,0; 128,6; 128,4; 128,3; 127,7; 127,6; 88,2; 87,9; 78,6; 78,4; 78,3; 77,9; 65,0; 64,8; 64,3; 60,9; 60,8; 59,6; 50,3; 50,1; 49,7; 46,4; 46,1; 35,0; 33,8; 32,9; 26,7; 26,1; 25,8; 25,7; 24,7 e 24,6.

DEPT; 125,7 MHz CH $\rightarrow$ 128,6; 128,4; 128,3; 127,7; 127,6; 78,6; 78,4; 78,3; 77,9; 65,0; 64,8; 64,3; 60,9; 60,8; 59,6; 50,3; 50,1 e 49,7.
CH $_2$ $\rightarrow$ 46,4; 46,1; 35,0; 33,8; 32,9; 26,7; 26,1; 25,8; 25,7; 24,7 e 24,6.

EM[70 eV]: 381(15%); 159(50%); 128(25%) e 91(100%).
(m/z) (abundância).

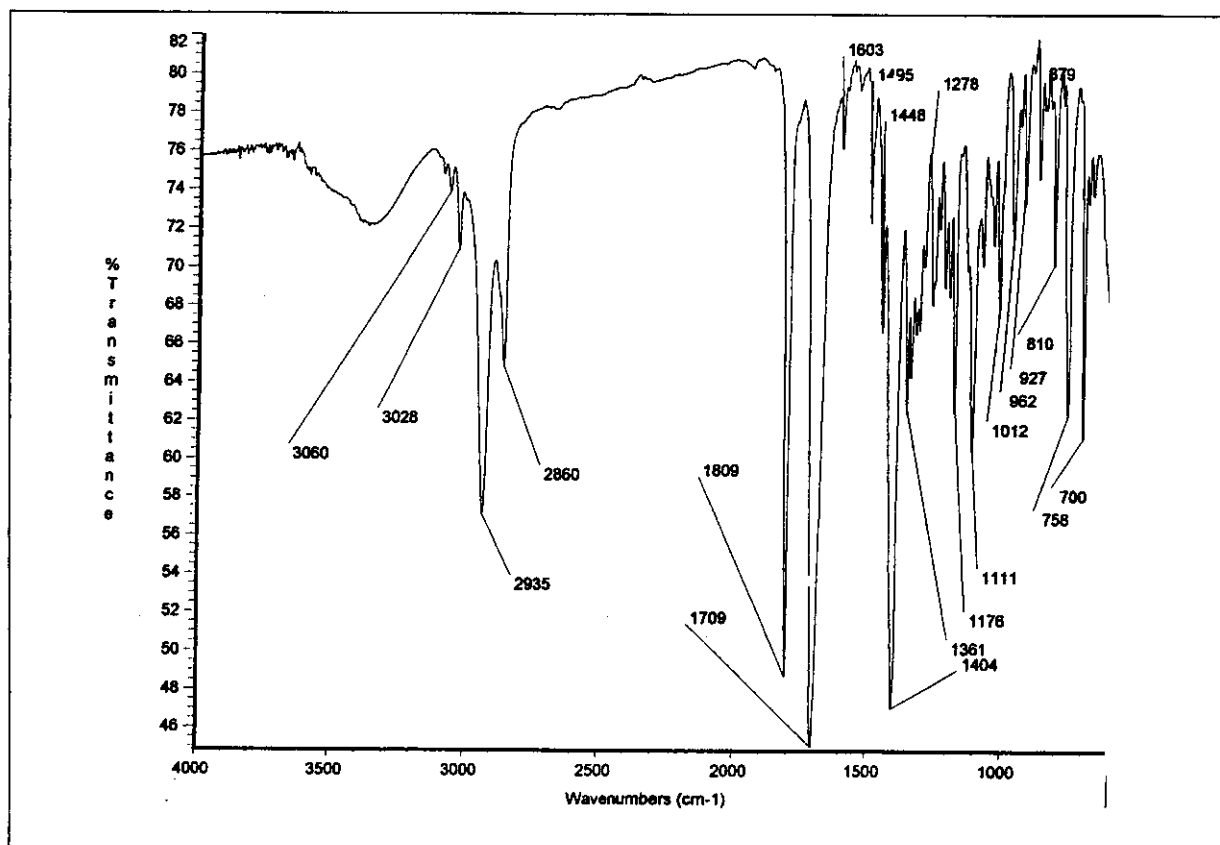


Figura 117: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 148.

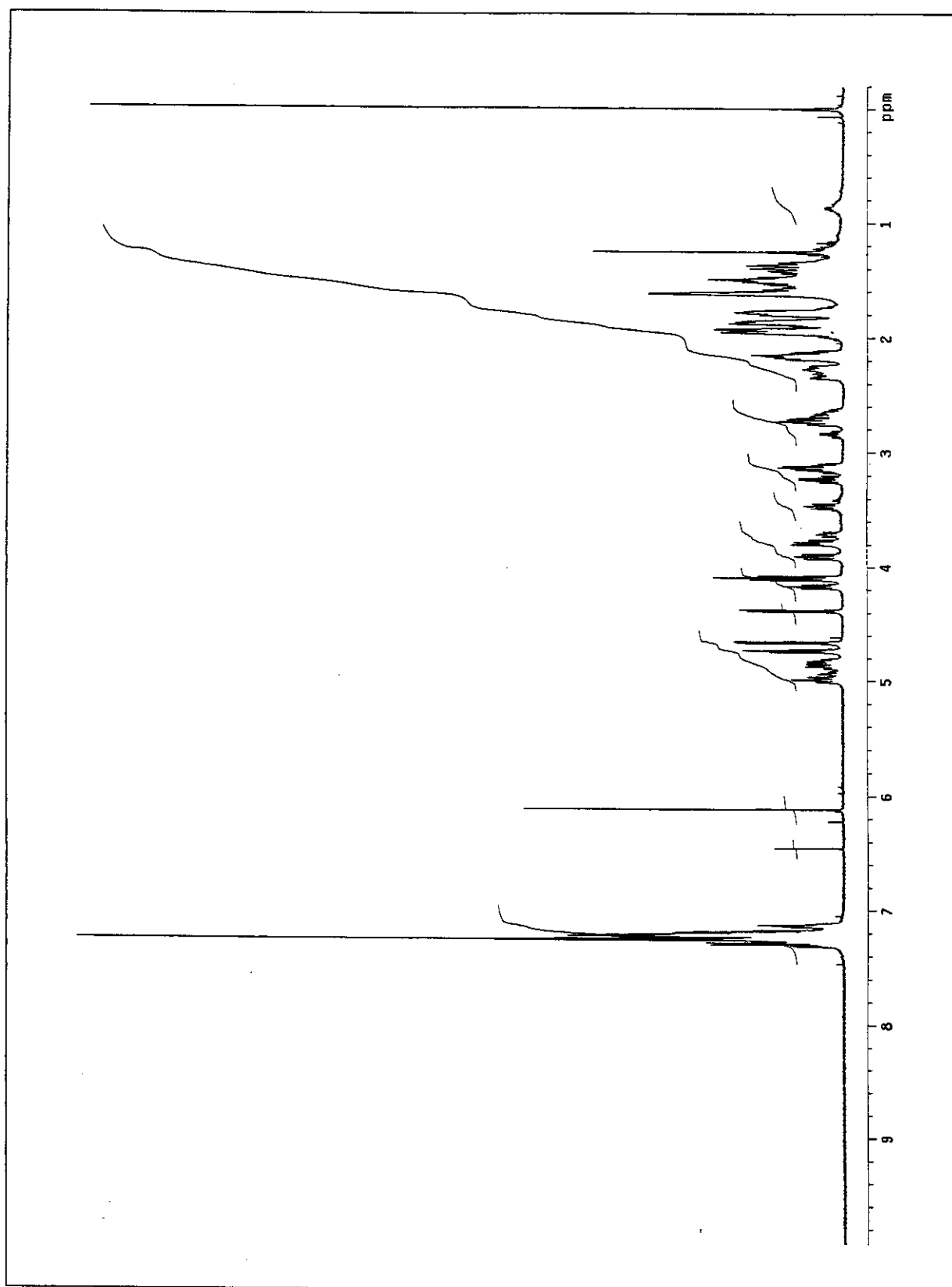


Figura 118: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) em CDCl_3 de **148**.

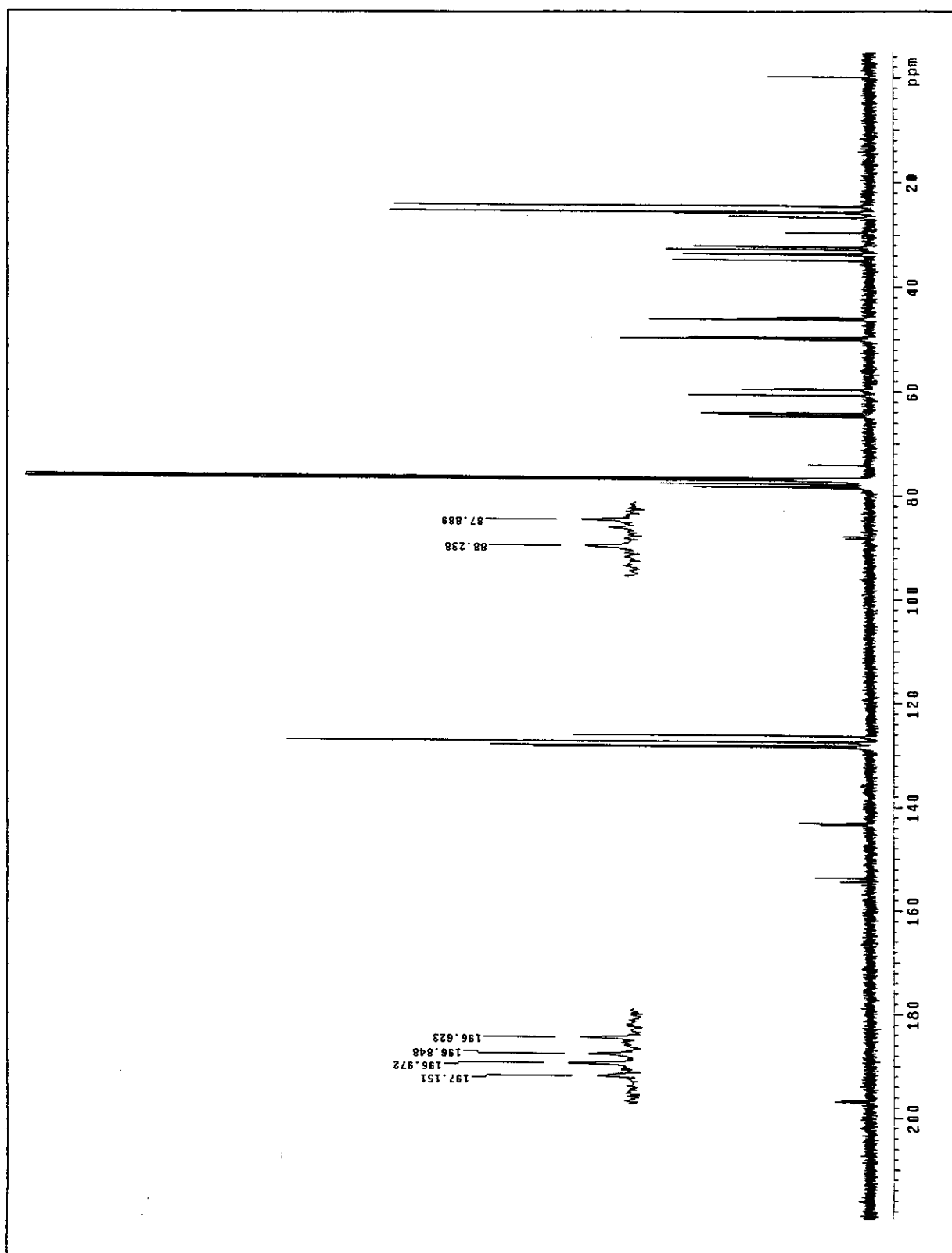


Figura 119: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz) em CDCl₃ de **148**.

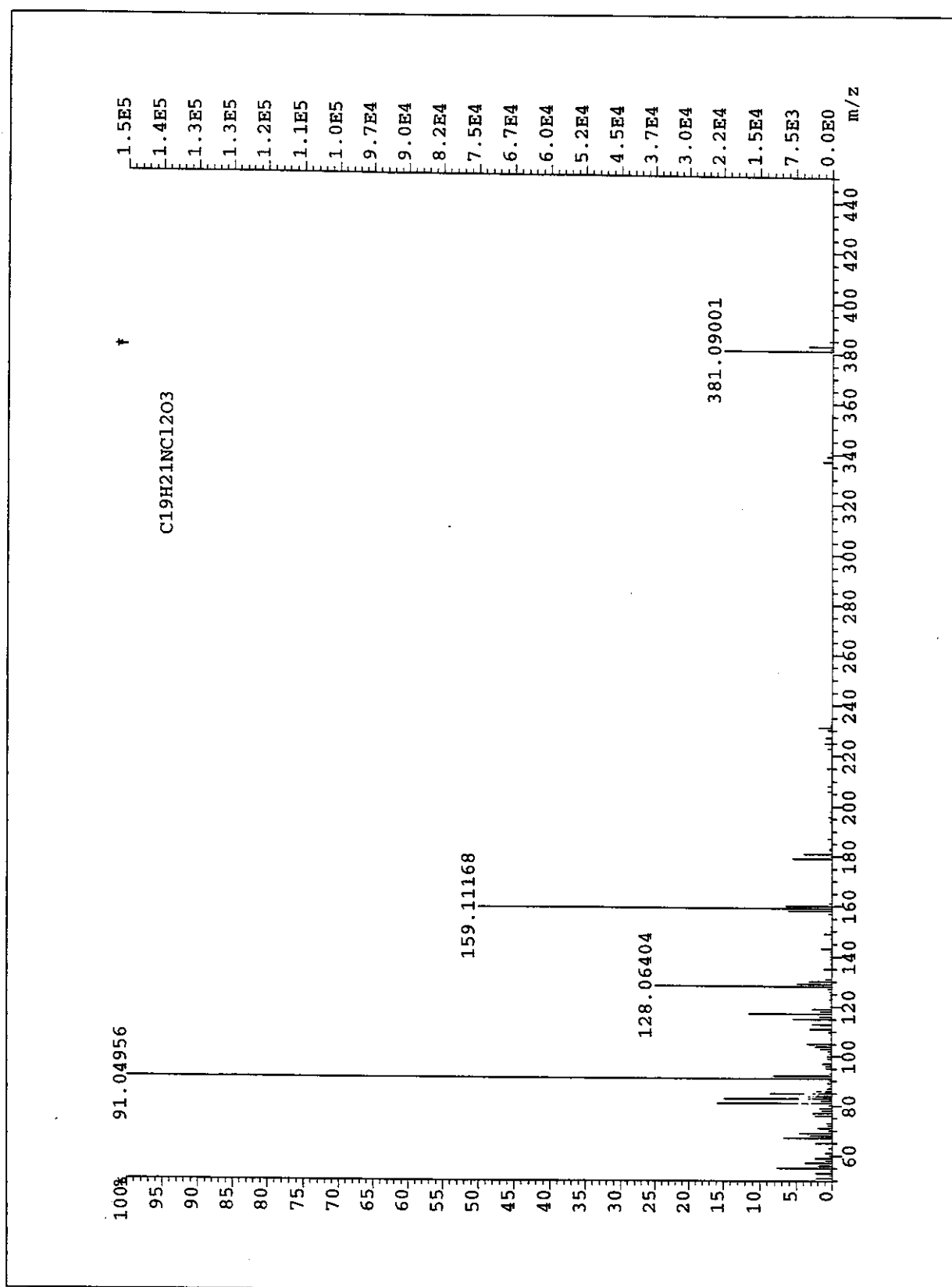
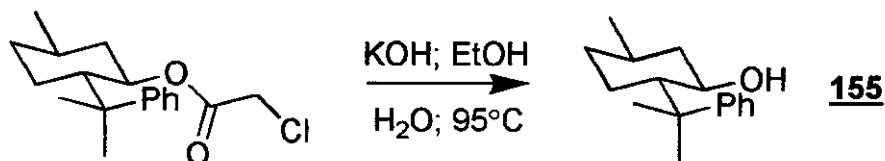


Figura 120: Espectro de Massa de alta resolução (70 eV) de 148.

- Hidrólise do (+)-cloroacetato de 8-fenilmentila:
- Síntese do (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexanol (**155**).



Em um balão de 25 mL, foram adicionados 10 mL de etanol 95%, 1,6 mL de água e 1,80 g (32,1 mmol) de hidróxido de potássio em lentilhas. Em seguida, adicionou-se uma solução de 457 mg (1,48 mmol) de cloroacetato de 8-fenilmentila em 2 mL de etanol 95%. O meio reacional foi refluxado (temperatura do banho $\approx 95^\circ\text{C}$) e agitado por 2,5 h. A solução avermelhou-se com o tempo e o aquecimento. No final deste período, o volume da mistura foi reduzido a 2 mL em evaporador rotatório com aquecimento. Adicionaram-se, então, 7,8 mL de salmoura e 5 mL de éter etílico. Após vigorosa agitação, as fases foram separadas, e extraiu-se a fase aquosa com mais três porções de 5 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram removidos em um evaporador rotatório. O óleo residual foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 5% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a eliminação do eluente, foram obtidos 317 mg (92% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como o do (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexanol (**155**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,70$; eluente: acetato etila 10% em hexano.

$[\alpha]_D$ -24,8; $c=1,1$; etanol.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3564(M); 3415(M); 3086(f); 3057(f); 3020(f); 2951(F);
(cm^{-1}) (intensidade). 2918(F); 2868(F); 1599(f); 1495(M); 1456(M); 1367(M);
1263(M); 1173(f); 1095(M); 1030(M); 964(f); 762(M) e
700(F).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,42-7,40 (m; 2H); 7,39-7,30 (m; 2H); 7,24-7,16 (m; 1H);
 (CDCl₃, ta): (δ). 3,53 (ddd; J = 4,4; 9,9 e 10,8 Hz; 1H); 1,88-1,80 (m; 1H);
 1,76-1,59 (m; 3H); 1,42 (s; 3H); 1,44-1,31 (m; 1H); 1,29 (s;
 3H); 1,19 (sl; 1H); 1,11-0,78 (m; 3H) e 0,88 (d; J = 6,6 Hz;
 1H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 151,6; 128,6; 126,0; 125,9; 72,9; 54,1; 45,2; 39,6; 34,7; 31,3;
 (CDCl₃, ta): (δ). 28,5; 26,3; 24,0 e 21,8.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 128,9; 126,3; 126,2; 73,2 e 54,4.
 (CDCl₃): (δ). CH₂ $\rightarrow$ 45,5; 35,0; 31,6 e 26,6.
 CH₃ $\rightarrow$ 28,9; 24,3 e 22,1.

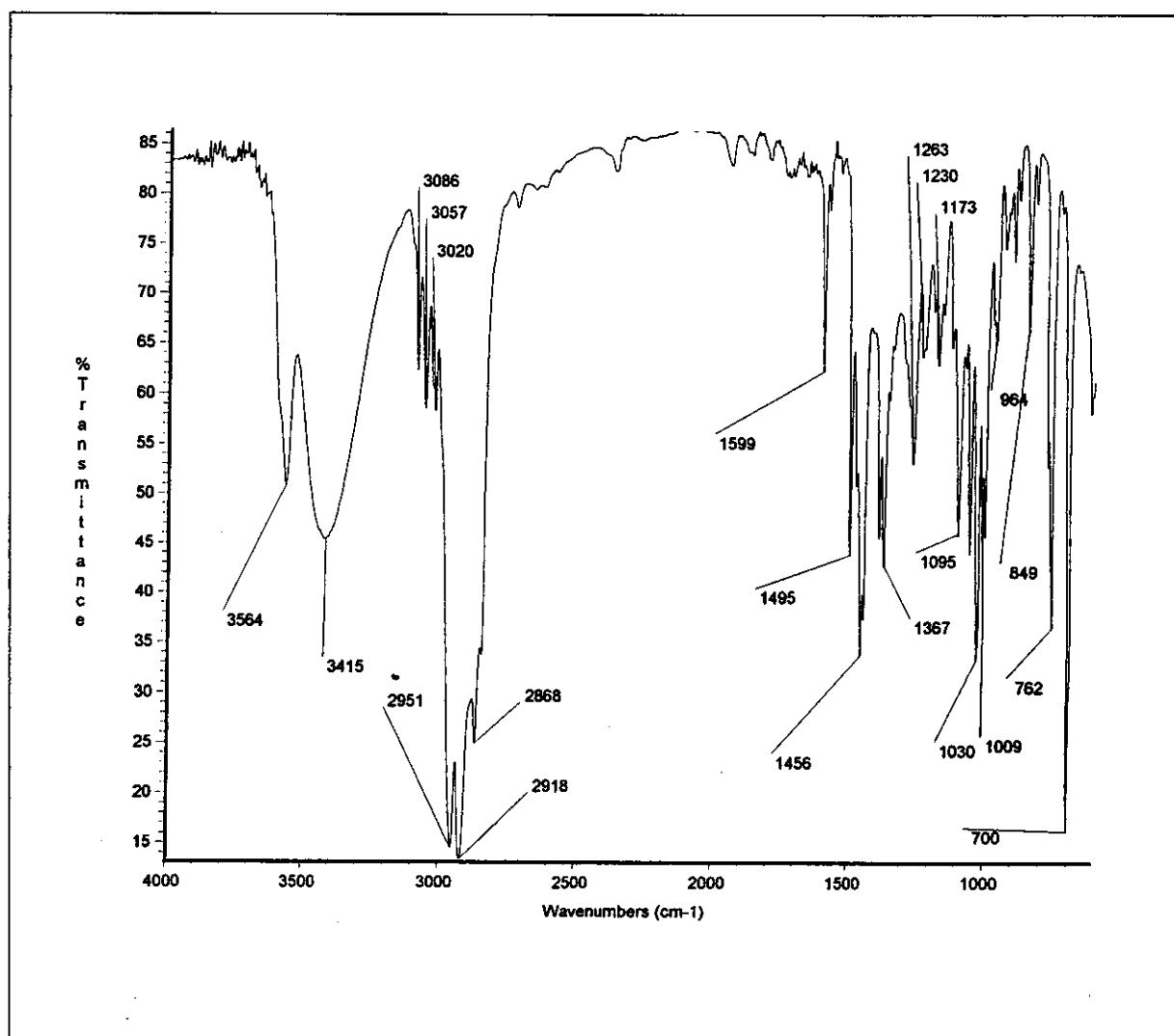


Figura 121: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 155.

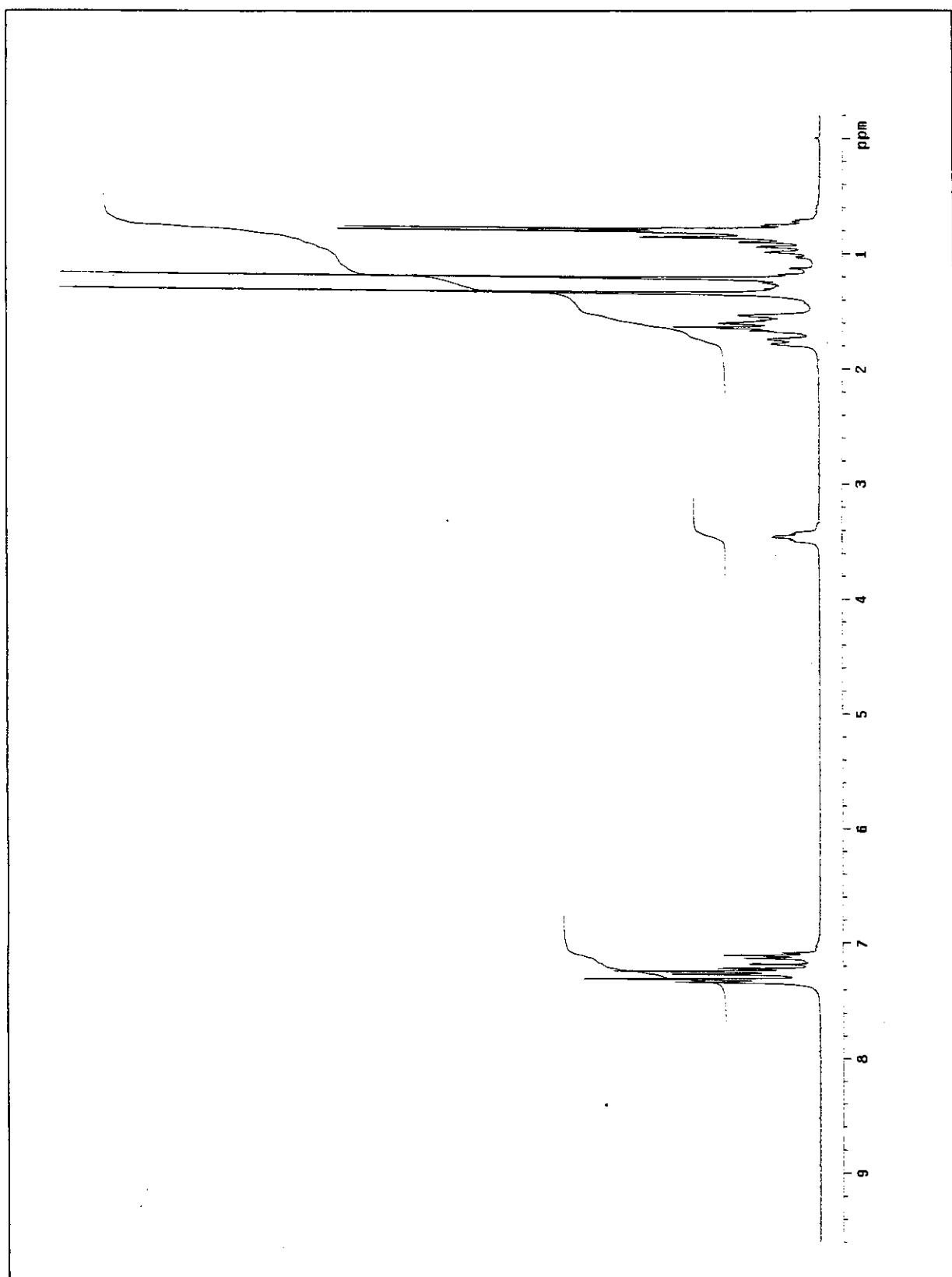


Figura 122: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **155**.

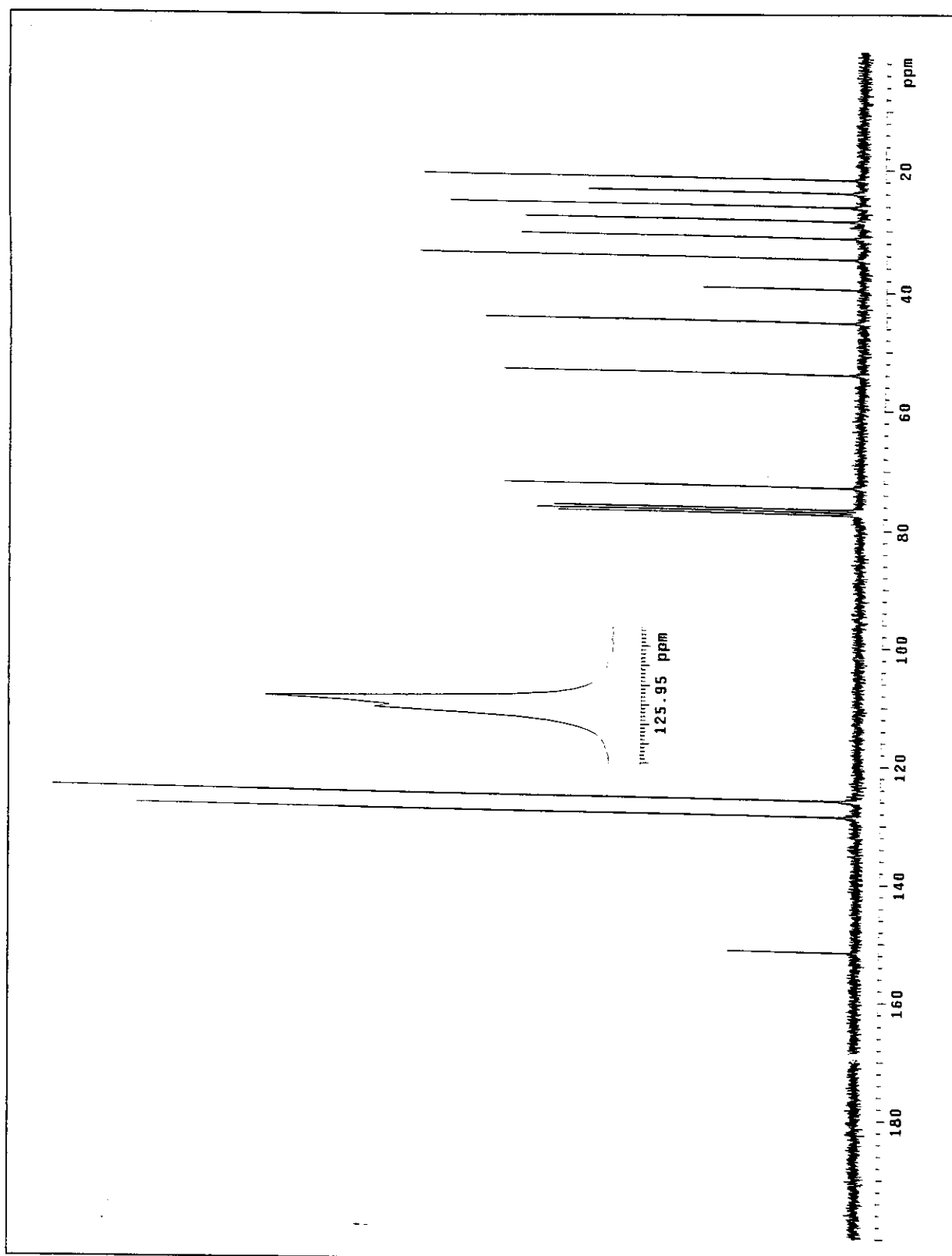
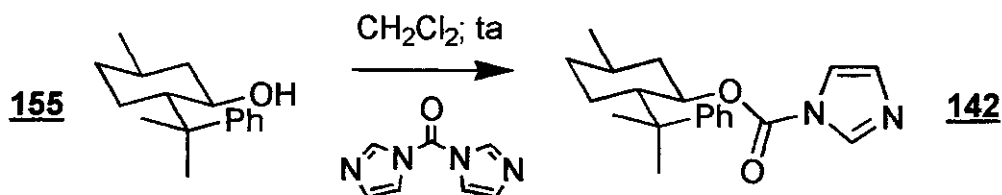


Figura 123: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 155.

- Preparação do éster carbonilimidazólico do 8-fenilmentol:
- Síntese do 1H-1-imidazolocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-fenil etil)cicloexila (**142**).



Em um balão 25 mL, com atmosfera de nitrogênio anidro, adicionaram-se 295 mg (1,82 mmol) de carbonildiimidazol e 10 mL de diclorometano seco. A esta solução, foi adicionada uma solução de 388 mg (1,67 mmol) de 8-fenilmentol em 7 mL de diclorometano seco. O meio reacional foi agitado à temperatura ambiente por 10 h. No final deste período, adicionaram-se 5 mL de água, agitou-se intensamente e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica mais duas vezes com 3 mL de água destilada. Secou-se a solução com sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, removeu-se o solvente em evaporador rotatório. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Foram obtidos, após a retirada do eluente, 537 mg (98% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o 1H-1-imidazolocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**142**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ -44,5; $c=2,9$; acetato de etila.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2960(M); 2924(M); 2870(f); 1751(F); 1605(f); 1469(M);
(cm^{-1}) (intensidade). 1394(F); 1317(M); 1294(F); 1240(F); 1178(M); 1003(F);
764(M); 700(M) e 650(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,27 (s; 1H); 7,22 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,13(t; $J = 8,1$ Hz; 2H);
(CDCl_3 , ta): (δ). 7,05 (t; $J = 8,1$ Hz; 1H); [6,86 (s) + 6,85 (s) = 2H]; 5,01 (dt;

$J = 4,5$ e $10,9$ Hz; 1H); 2,22 (dt; $J = 3,7$ e $11,5$ Hz; 1H); 1,98 (dq; $J = 4,5$ e $13,0$ Hz; 2H); 1,86-1,73 (m; 1H); 1,62-1,46 (m; 1H); 1,35 (s; 3H); 1,32-0,85 (m; 3H); 1,22 (sl; 3H) e 0,92 (d; $J = 6,6$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 151,6; 148,0; 137,0; 129,9; 128,2; 128,0; 127,9; 125,7; 125,6; (CDCl₃, ta): (δ). 125,0; 124,8; 116,9; 78,8; 50,5; 41,3; 39,1; 34,1; 31,2; 29,7; 26,0; 22,3 e 21,4.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 137,0; 129,9; 128,2; 125,6; 124,9; 116,9; 78,7; 50,4 e (CDCl₃): (δ). 31,1.
CH₂ $\rightarrow$ 41,2; 34,1 e 26,0.
CH₃ $\rightarrow$ 29,8; 22,2 e 21,4.

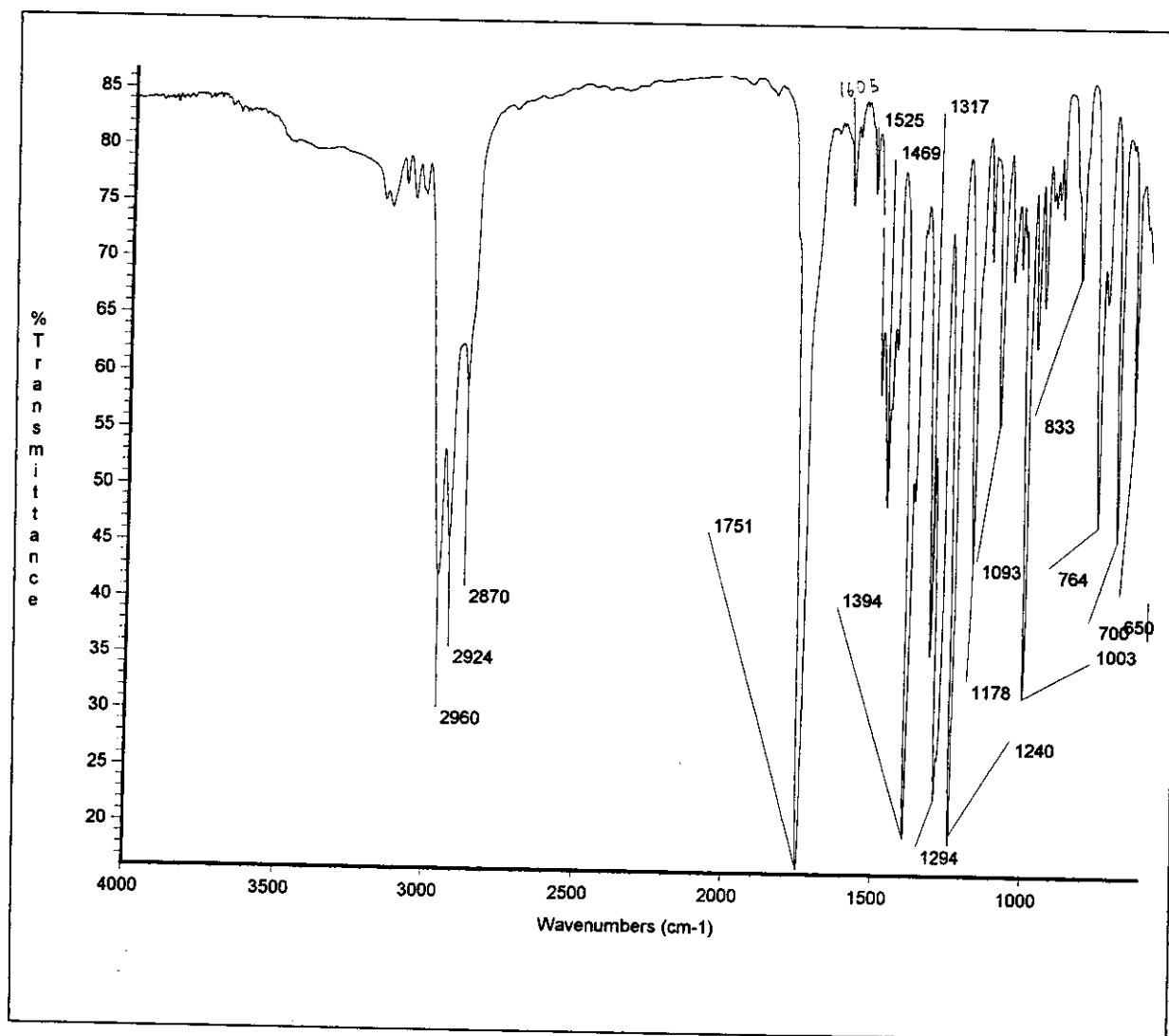


Figura 124: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **142**.

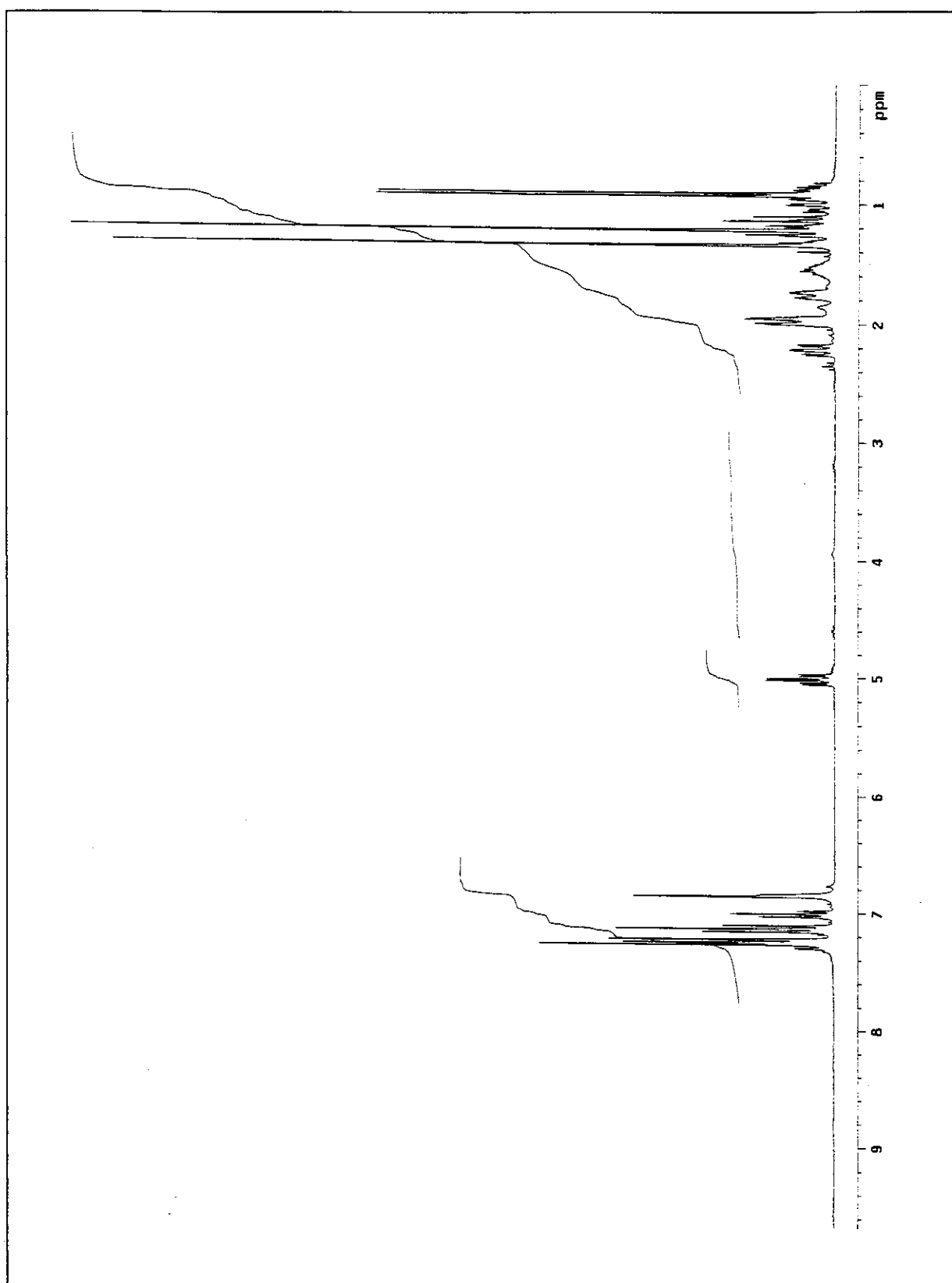


Figura 125: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **142**.

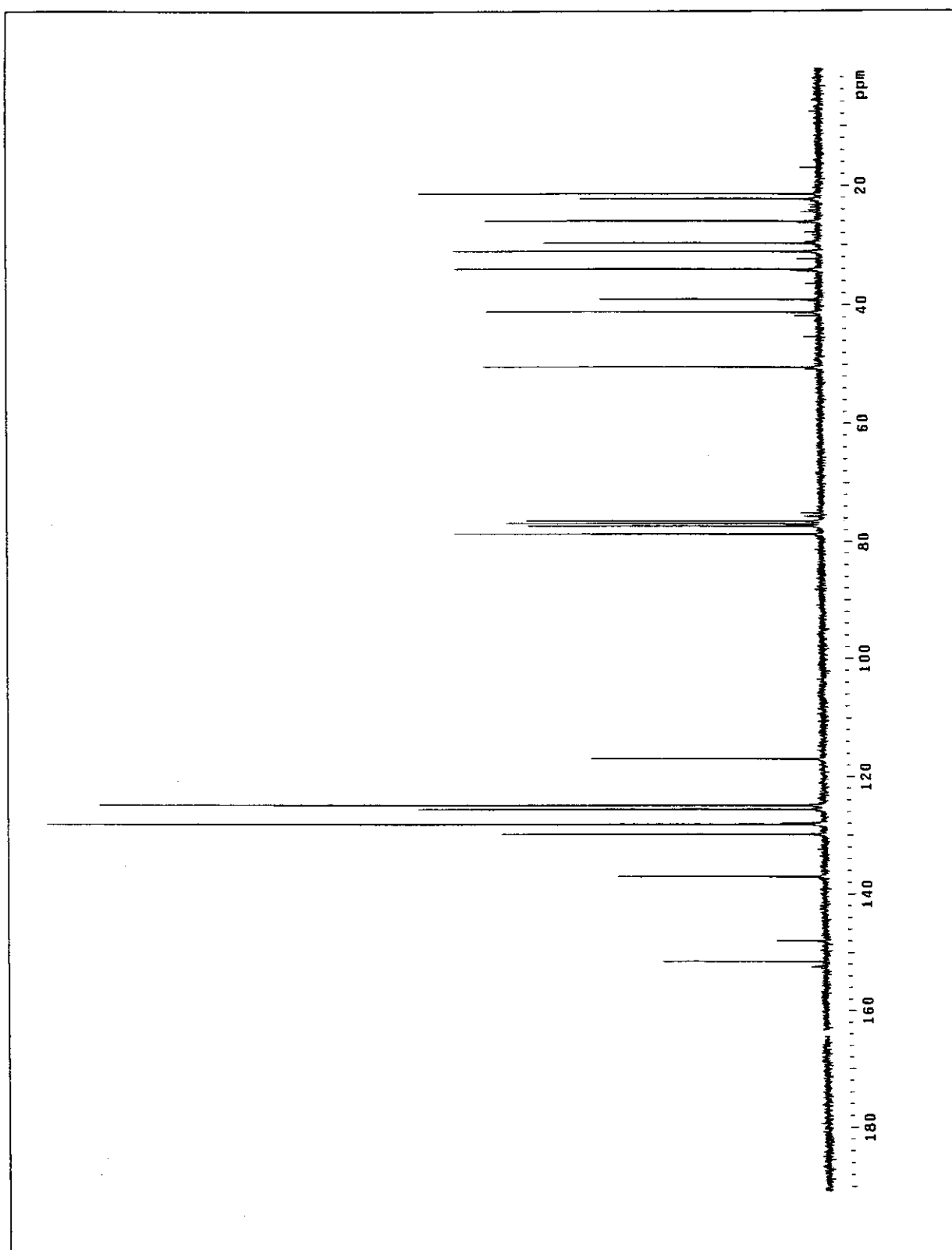
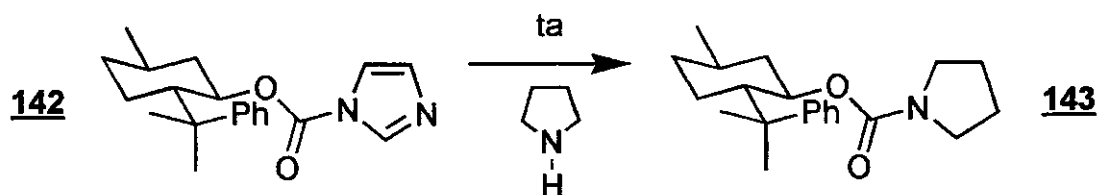


Figura 126: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **142**.

- Preparação do carbamato do 8-fenilmentol:

- Síntese do 1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)cicloexila (**143**).



Em um balão de 10 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram colocados 252 mg (0,773 mmol) do éster carbonilimidazólico do 8-fenilmentol. Adicionaram-se, então, 5 mL (60 mmol) de pirrolidina seca, e agitou-se o meio reacional à temperatura ambiente por 6 h. No final deste período, os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo e fosfomolibdato de amônio). Com a remoção do eluente, foram obtidos 242 mg (95% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado 1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**143**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ -9,7; $c=2,6$; hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2952(F); 2922(M); 2871(M); 1699(F); 1599(f); 1495(f);
(cm^{-1}) (intensidade). 1415(F); 1177(f); 1105(M); 766(M) e 707(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,32-7,20 (m; 4H); 7,11 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H); 4,78 (dt; $J = 4,5$ e
(CDCl_3 , ta): (δ). 10,7 Hz; 1H); 3,31-3,20 (m; 2H); 2,83 (dt; $J = 6,8$ e 10,6 Hz;
1H); 2,27-2,19 (m; 1H); 2,04-1,96 (m; 1H); 1,91-1,85 (m;
1H); 1,72-1,56 (m; 6H); 1,54-1,42 (m; 1H); 1,36 (s; 3H);
1,29-0,80 (m; 3H); 1,22 (s; 3H) e 0,86 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 154,4; 152,7; 127,9; 125,6; 124,8; 74,3; 50,9; 45,7; 44,6; 42,7;
(CDCl_3 , ta): (δ). 39,6; 34,5; 31,1; 28,0; 26,4; 25,3; 24,6; 24,5 e 21,6.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 127,9; 125,6; 124,9; 74,3; 50,9 e 28,1.
(CDCl_3): (δ). $\text{CH}_2 \rightarrow$ 45,7; 44,6; 42,7; 34,5; 26,5; 25,3 e 24,7.
 $\text{CH}_3 \rightarrow$ 31,2; 24,6 e 21,7.

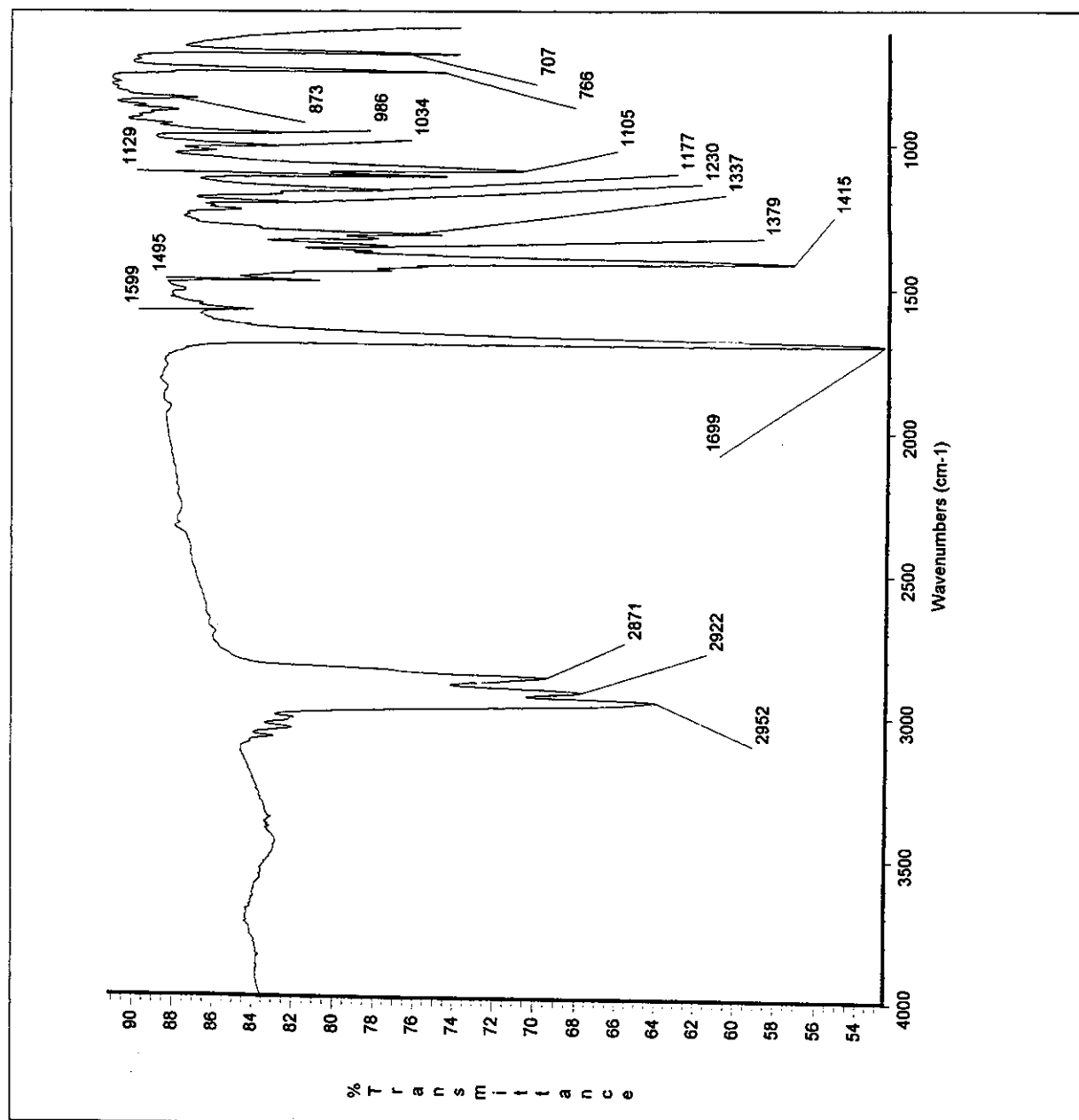


Figura 127: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 143.

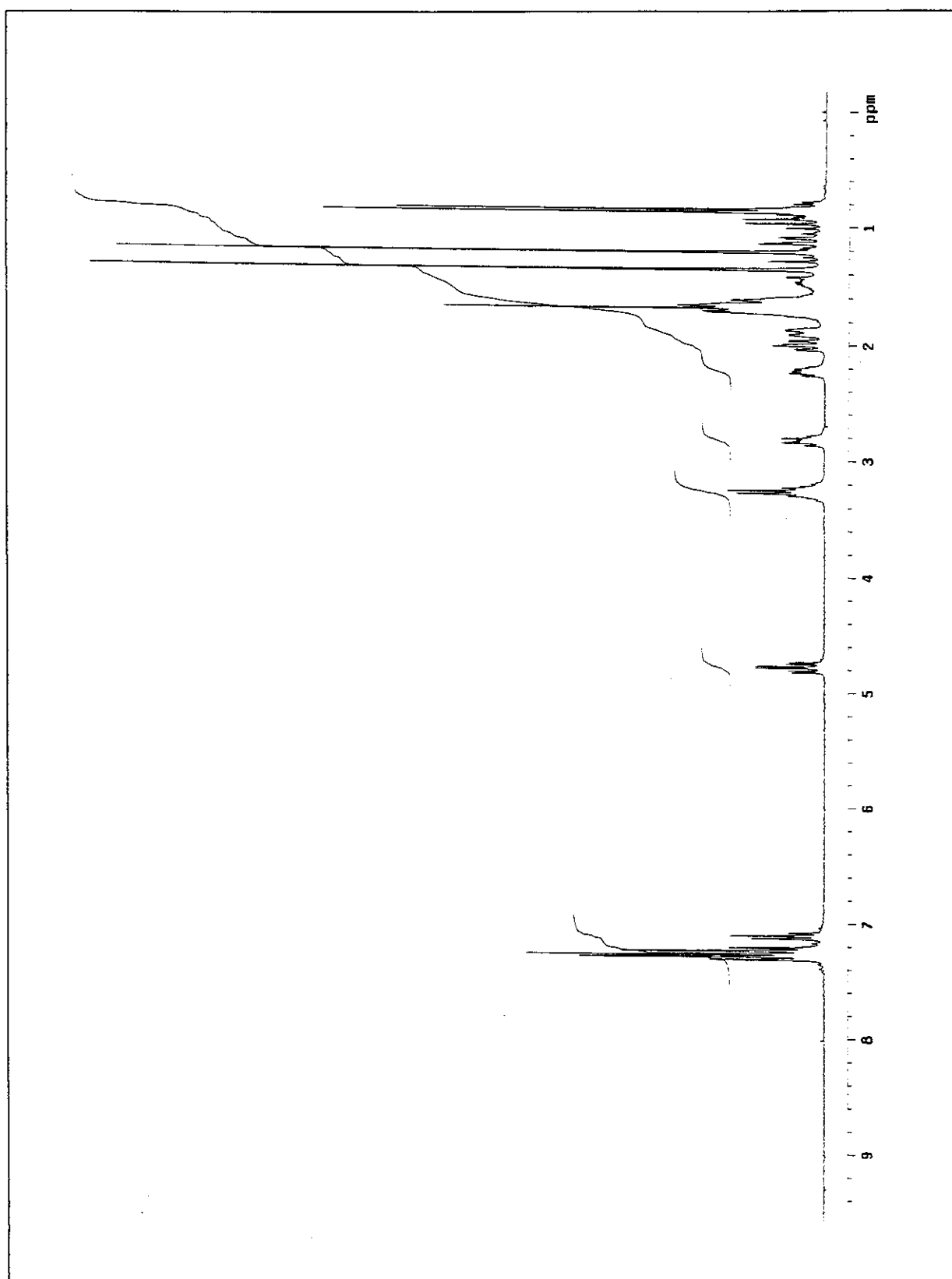


Figura 128: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **143**.

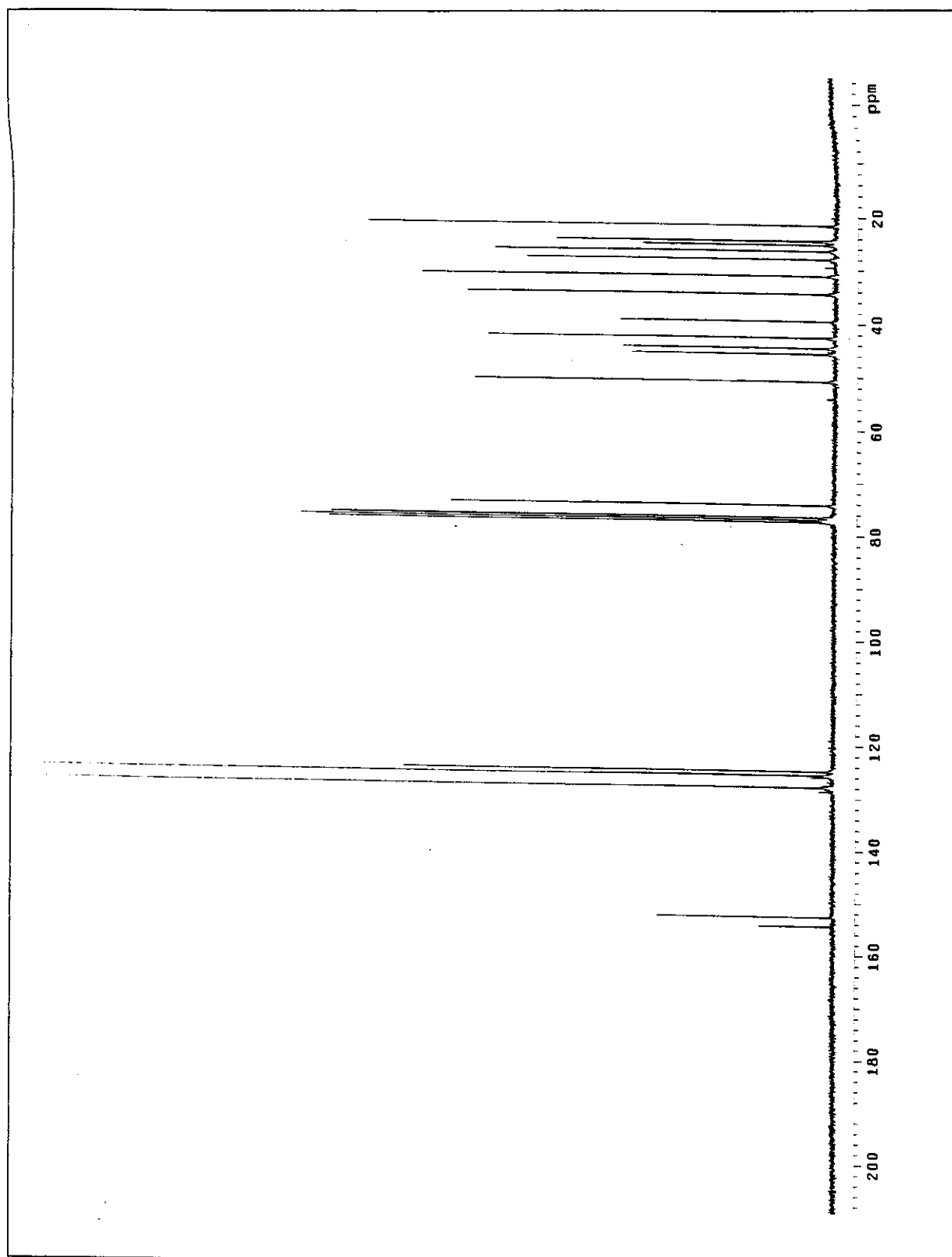
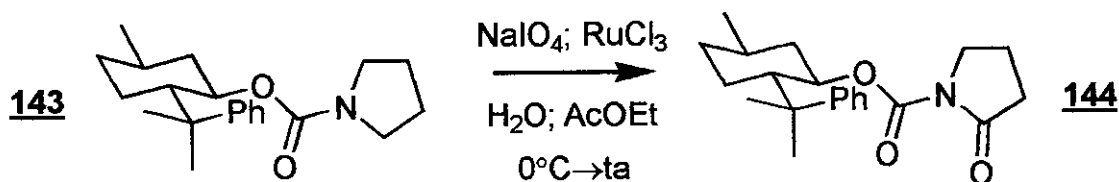


Figura 129: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 143.

- Preparação da N-acilactama do 8-fenilmentol:

- Síntese do 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**144**).



Em um erlenmeyer de 50 mL, adicionaram-se 259 mg (0,786 mmol) do carbamato do (-)-8-fenilmentol e 3 mL de acetato de etila. A solução foi resfriada em um banho de gelo e agitada. Foram adicionados, em seguida, 8,0 mL (3,7 mmol) de uma solução aquosa 10% de periodato de sódio e 27 mg (0,13 mmol, 17 mol%) de cloreto de rutênio (III). Retirou-se o banho após 15 min, e agitou-se vigorosamente a mistura bifásica por aproximadamente duas horas, sempre controlando o progresso da reação com CCF em sílica gel⁵. No final deste período, separou-se a fase orgânica, lavando-a com solução aquosa saturada de sulfito de sódio (2x5mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O óleo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano. Com a remoção dos voláteis, obtiveram-se 191 mg (71% de rendimento) de um sólido branco. Este foi identificado como a 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**144**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ -51,6; $c=2,3$; acetato de etila.

pf 83,5-84,5 °C.

⁵ O R_f do produto é de aproximadamente 0,20 em acetato de etila 20% em hexano e foi revelado com fosfomolibdato de amônio e/ou iodo. A velocidade da reação pode variar sensivelmente de acordo com a procedência e/ou a qualidade do cloreto de rutênio (III) utilizado.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2956(M); 2922(M); 1786(F); 1755(M); 1707(F); 1599(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1458(f); 1371(F); 1298(F); 1178(M); 1036(M); 766(M) e
702(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,32-7,22 (m; 4H); 7,20-7,09 (m; 1H); 4,94 (dt; J = 4,5 e
(CDCl₃, ta): (δ). 10,8 Hz; 1H); 3,19 (dt; J = 7,8 e 11,5 Hz; 1H); 2,55-2,47 (m;
1H); 2,35 (t; J = 8,1 Hz; 2H); 2,09 (dt; J = 3,5 e 11,4 Hz; 1H);
1,92-1,81 (m; 2H); 1,79-1,67 (m; 3H); 1,51-1,42 (m; 1H);
1,35 (s; 3H); 1,28-0,82 (m; 3H); 1,19 (s; 3H) e 0,88 (d; J =
6,6 Hz; 3H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 174,4; 152,4; 150,2; 128,0; 125,6; 124,8; 75,7; 50,4; 45,3;
(CDCl₃, ta): (δ). 41,8; 39,3; 34,2; 32,4; 31,0; 29,5; 26,0; 22,6; 21,5 e 16,9.

DEPT; 75,5 MHz CH → 127,9; 125,5; 124,8; 75,7; 50,5 e 31,1.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 45,4; 41,8; 34,2; 32,4; 26,1 e 17,0.
CH₃ → 29,6; 22,6 e 21,6.

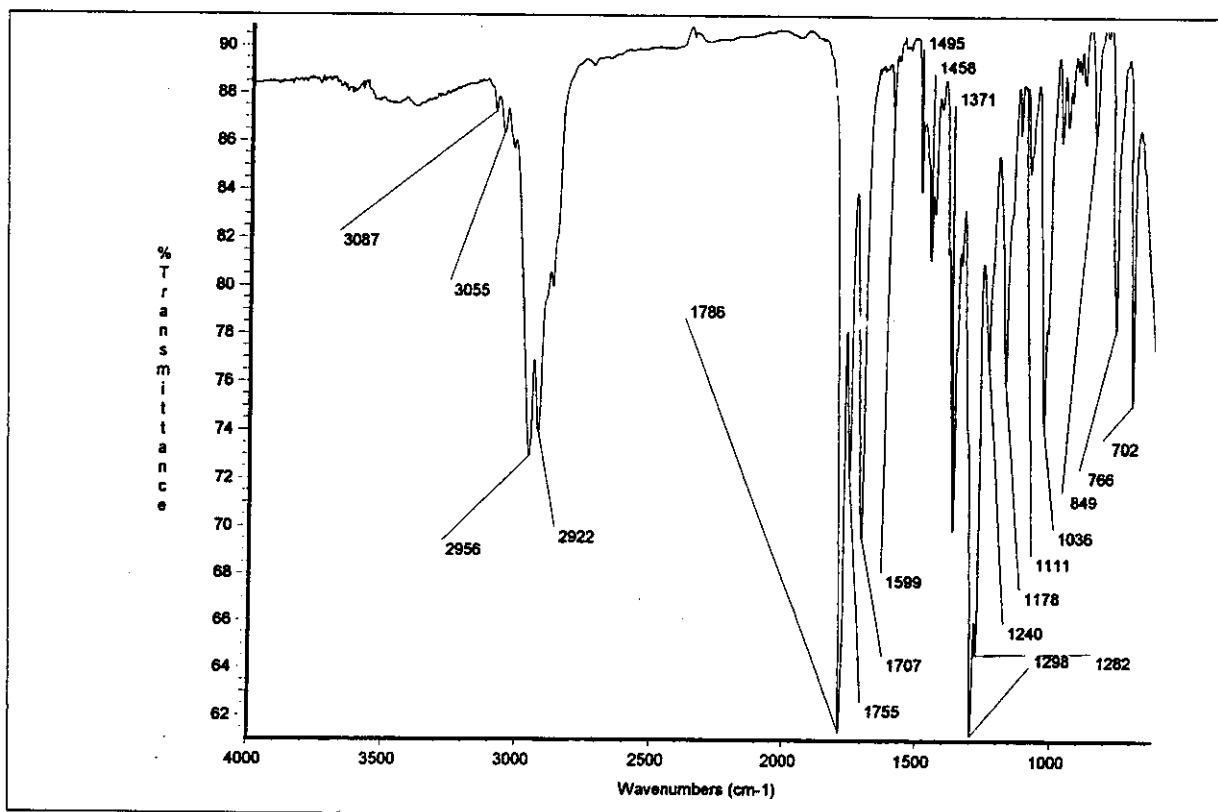


Figura 130: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 144.

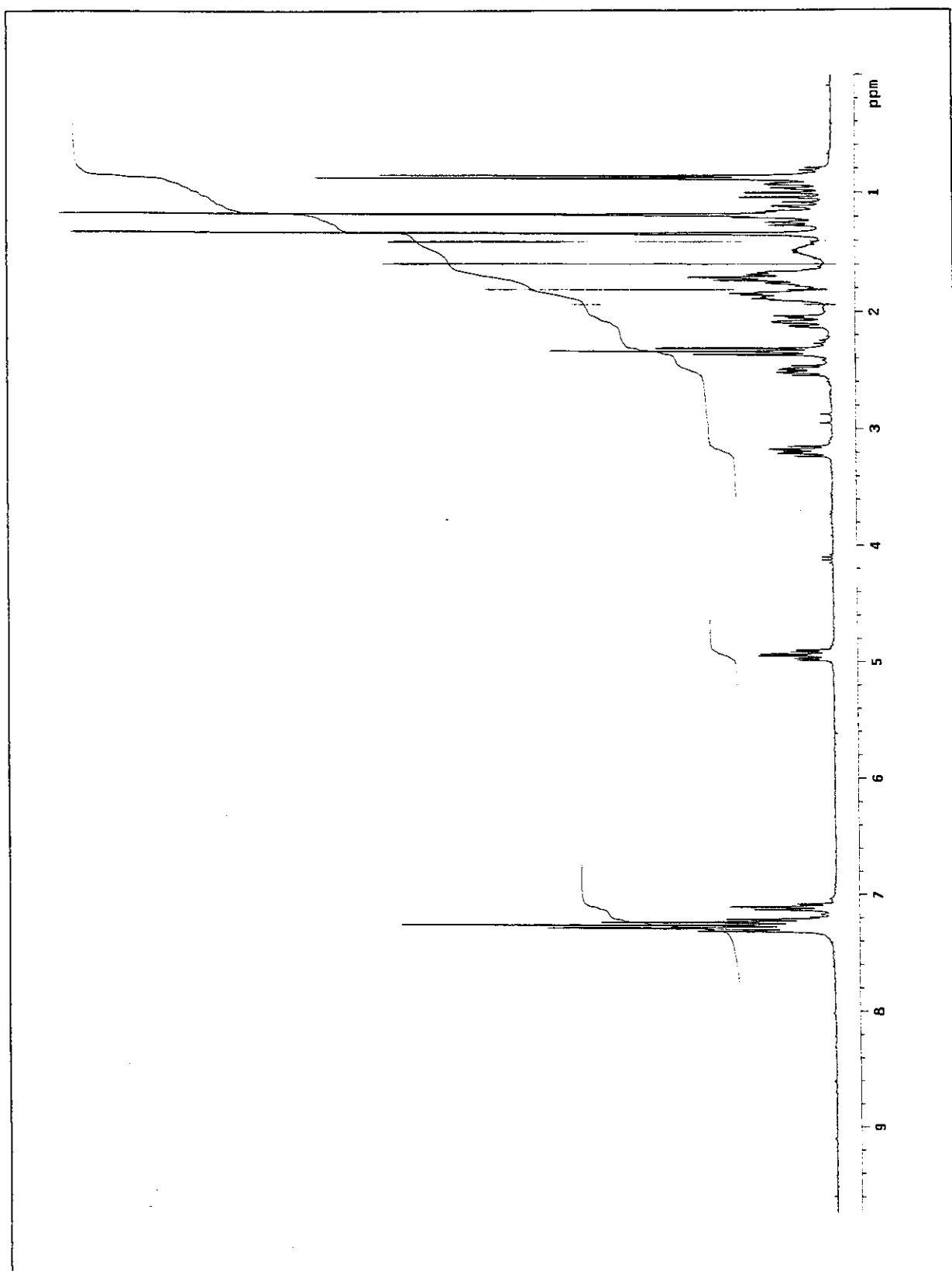


Figura 131: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **144**.

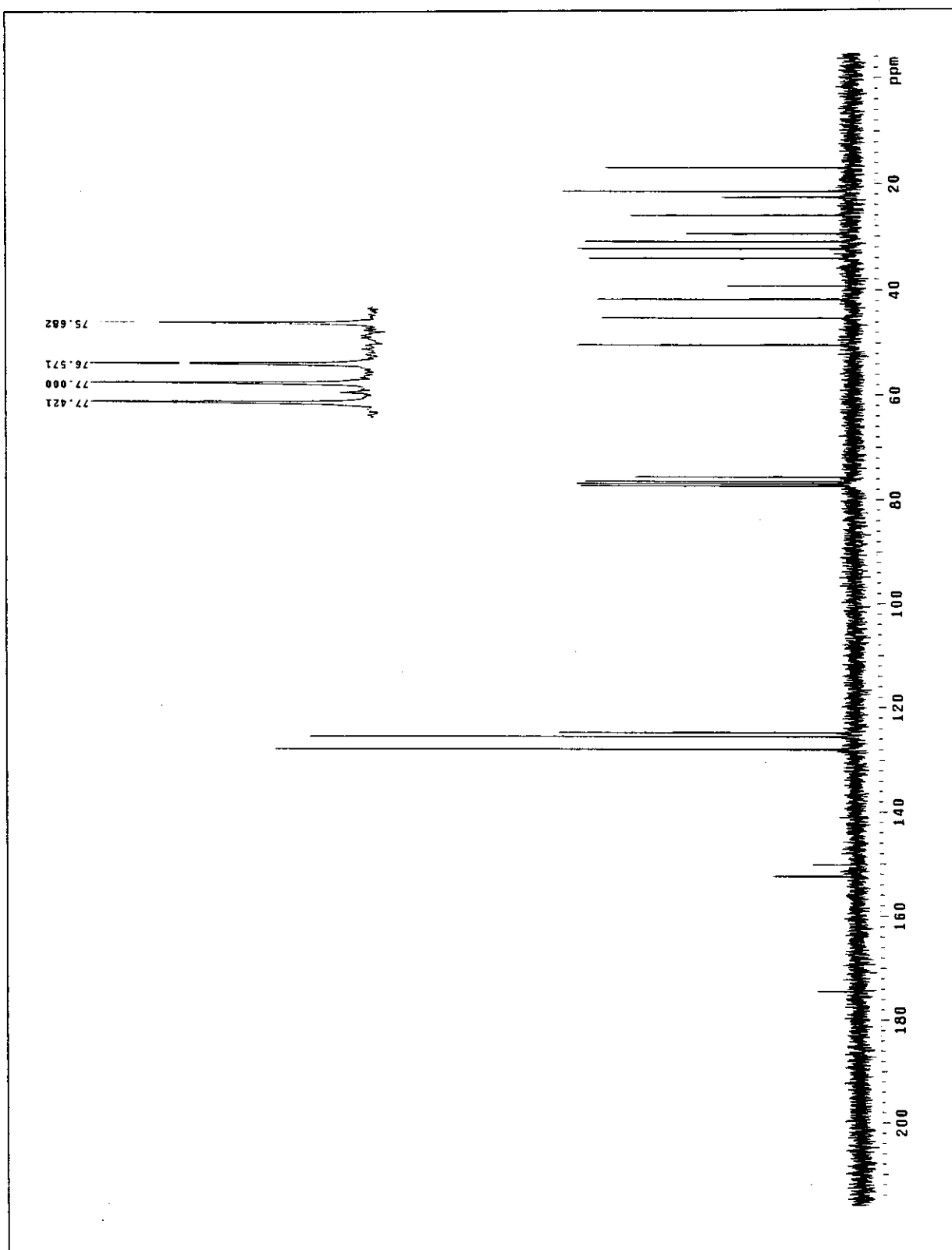
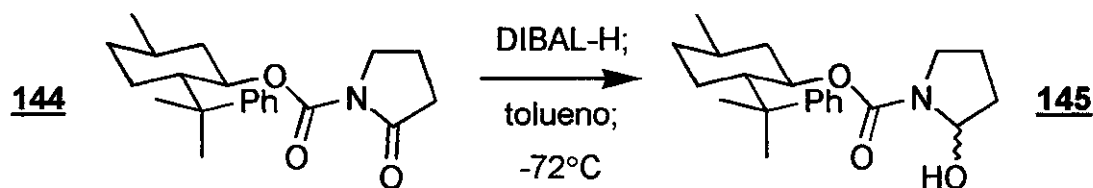


Figura 132: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 144.

- Redução de **(144)** ao hemiaminal **(145)**:
- Síntese do 2-hidróxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila **(145)**.



Em um balão cônico de 20 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 257 mg (0,749 mmol) da N-acilactama do 8-fenilmentol e 2,5 mL de tetraidrofurano seco. O meio reacional foi refrigerado a -72°C e agitado magneticamente. Adicionou-se, então, 1,00 mL (1,00 mmol, 134 mol%) de uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno lentamente. A adição demorou aproximadamente 15 min. Terminado este prazo, agitou-se o meio reacional a -72°C por 2 h. Ao final deste período, foram adicionados em sequência: 1,70 mL de solução aquosa saturada de acetato de sódio, 3,50 mL de cloreto de amônio aquoso saturado e 5,0 mL de éter etílico. A agitação da mistura bifásica foi mantida por aproximadamente 1 h. Ao final deste período, separou-se a fase orgânica da aquosa, que continha uma suspensão branca, extraíndo-se a fase aquosa com mais duas porções de 5,0 mL de éter etílico. Juntaram-se e evaporam-se as fases orgânicas secas por sulfato de magnésio anidro. O resíduo gerado foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção dos voláteis, foram obtidos 227 mg (88% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como uma mistura dos diastereisômeros do 2-hidróxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila **(145)**.

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3435(M); 2954(F); 2922(F); 2879(M); 1693(F); 1599(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1496(f); 1415(F); 1180(M); 1101(M); 982(M); 766(M) e
700(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,35-7,21 (m; 4H); 7,17-7,11 (m; 1H); [5,40 (s) + 5,03 (s) =
(CDCl₃, ta): (δ). 1H]; 4,94-4,75 (m; 1H); [3,77 (sl) + 3,65 (sl) + 3,53 (sl) +
3,45-3,41 (m) = 1H]; 3,18-2,78 (m; 1H); 2,39-2,32 (m; 1H);
2,13-1,99 (m; 1H); 1,94-1,78 (m; 3H); 1,76-1,41 (m; 3H);
1,37 (s; 3H); 1,32-0,94 (m; 5H); [1,23 (s) + 1,22 (s) + 1,19 (s)
= 3H] e 0,90-0,85 (m; 3H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 154,6; 153,0; 152,7; 152,2; 128,0; 127,8; 127,7; 125,3; 125,2;
(CDCl₃, ta): (δ). 124,8; 124,7; 82,0; 81,9; 80,2; 74,9; 74,7; 50,9; 50,7; 45,7;
44,8; 44,7; 42,6; 42,5; 42,4; 39,6; 39,4; 34,6; 33,0; 32,5; 32,4;
31,3; 30,2; 29,7; 29,4; 28,7; 28,4; 26,6; 26,5; 26,3; 24,6; 24,1;
22,6; 22,4; 21,9 e 21,8.

DEPT; 75,5 MHz CH → 128,0; 127,8; 127,7; 125,3; 125,2; 124,8; 124,7; 82,0;
(CDCl₃): (δ). 81,9; 80,2; 74,9; 74,7; 50,9; 50,7 e 31,3.
CH₂ → 45,7; 44,8; 44,7; 42,6; 42,5; 42,4; 34,6; 33,0; 32,5;
32,4; 30,2; 26,6; 26,5; 26,3; 22,6; 22,4 e 21,9.
CH₃ → 29,7; 29,4; 28,7; 28,4; 24,6; 24,1 e 21,8.

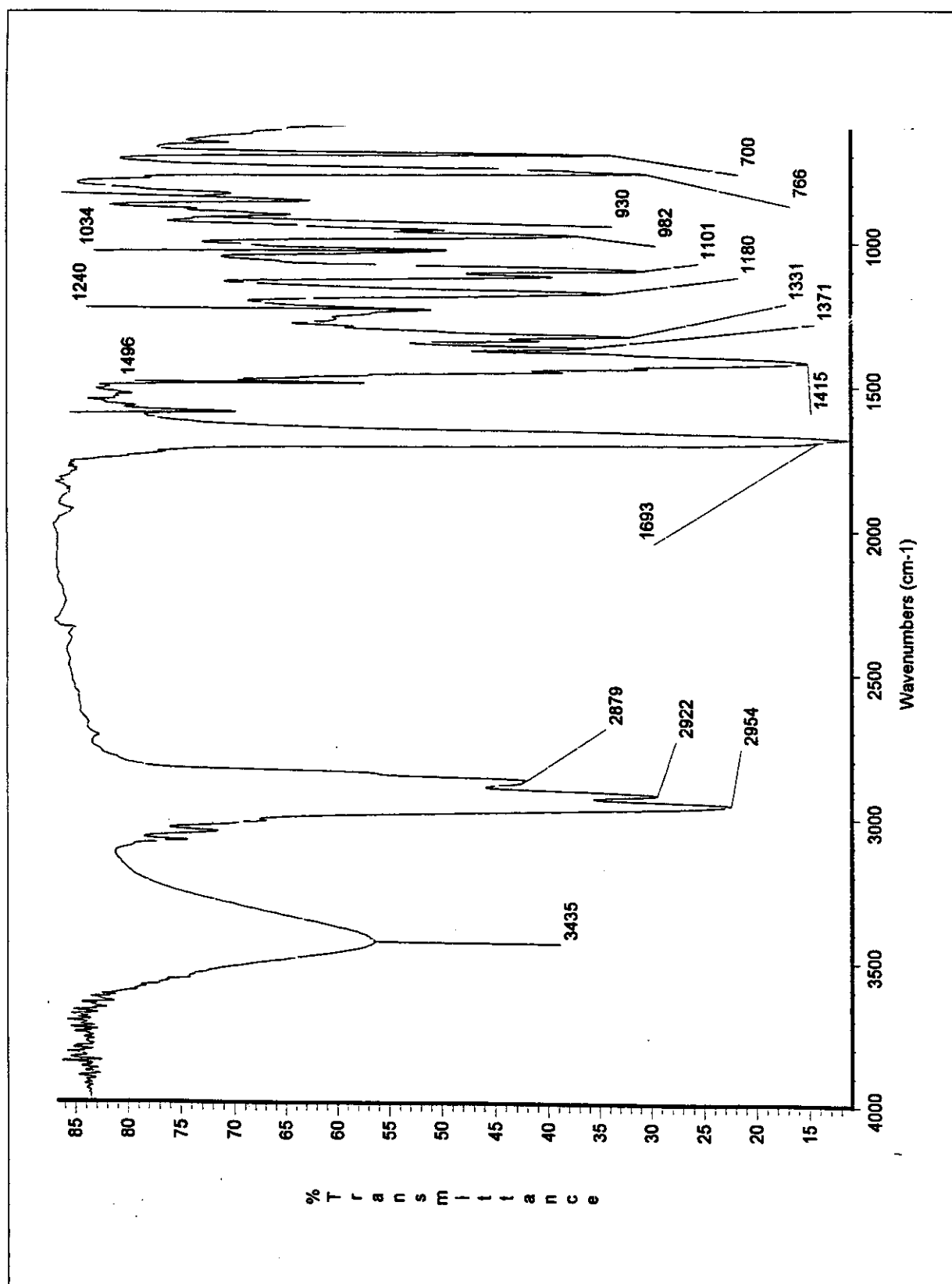


Figura 133: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 145.

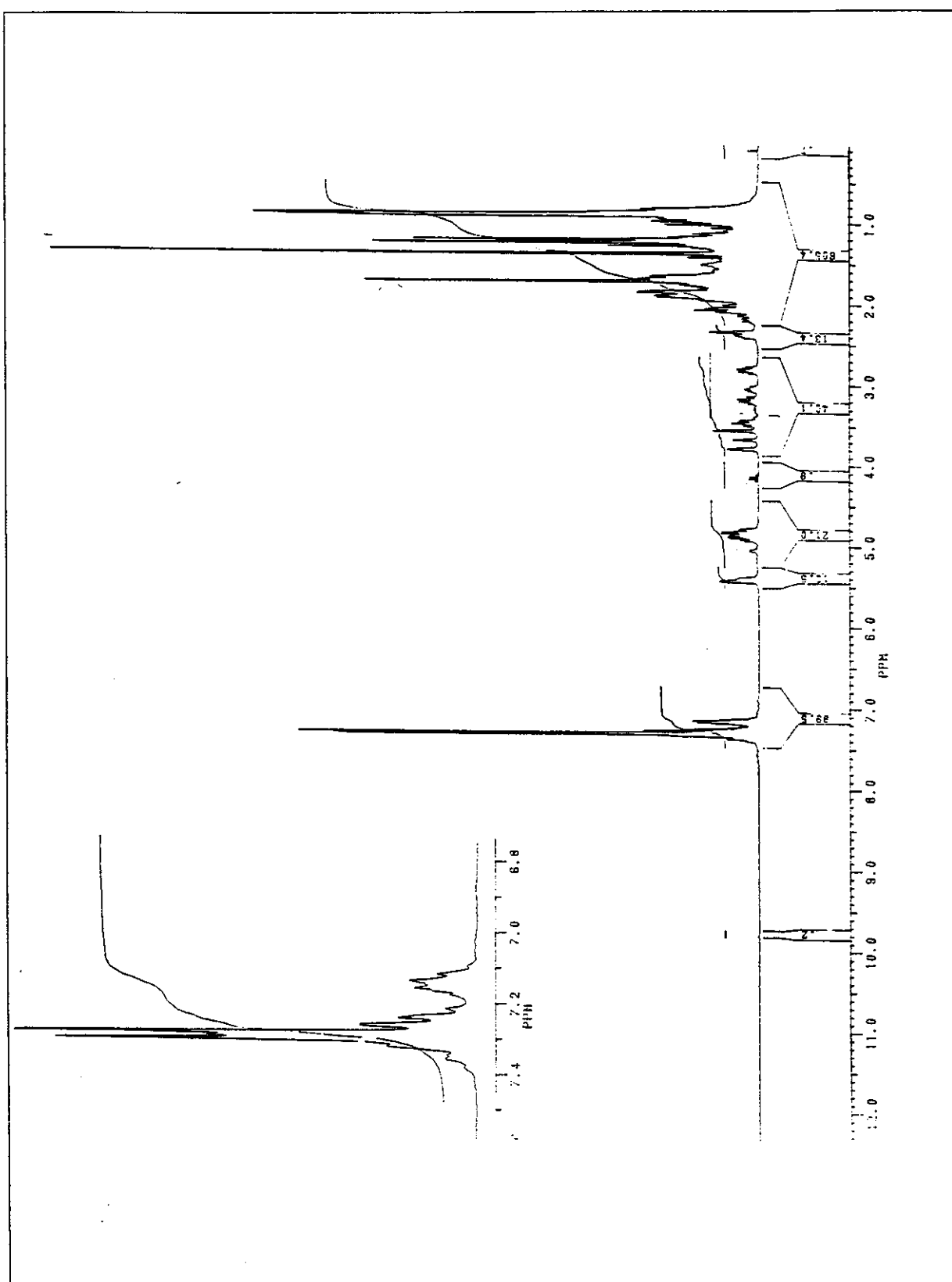


Figura 134: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **145**.

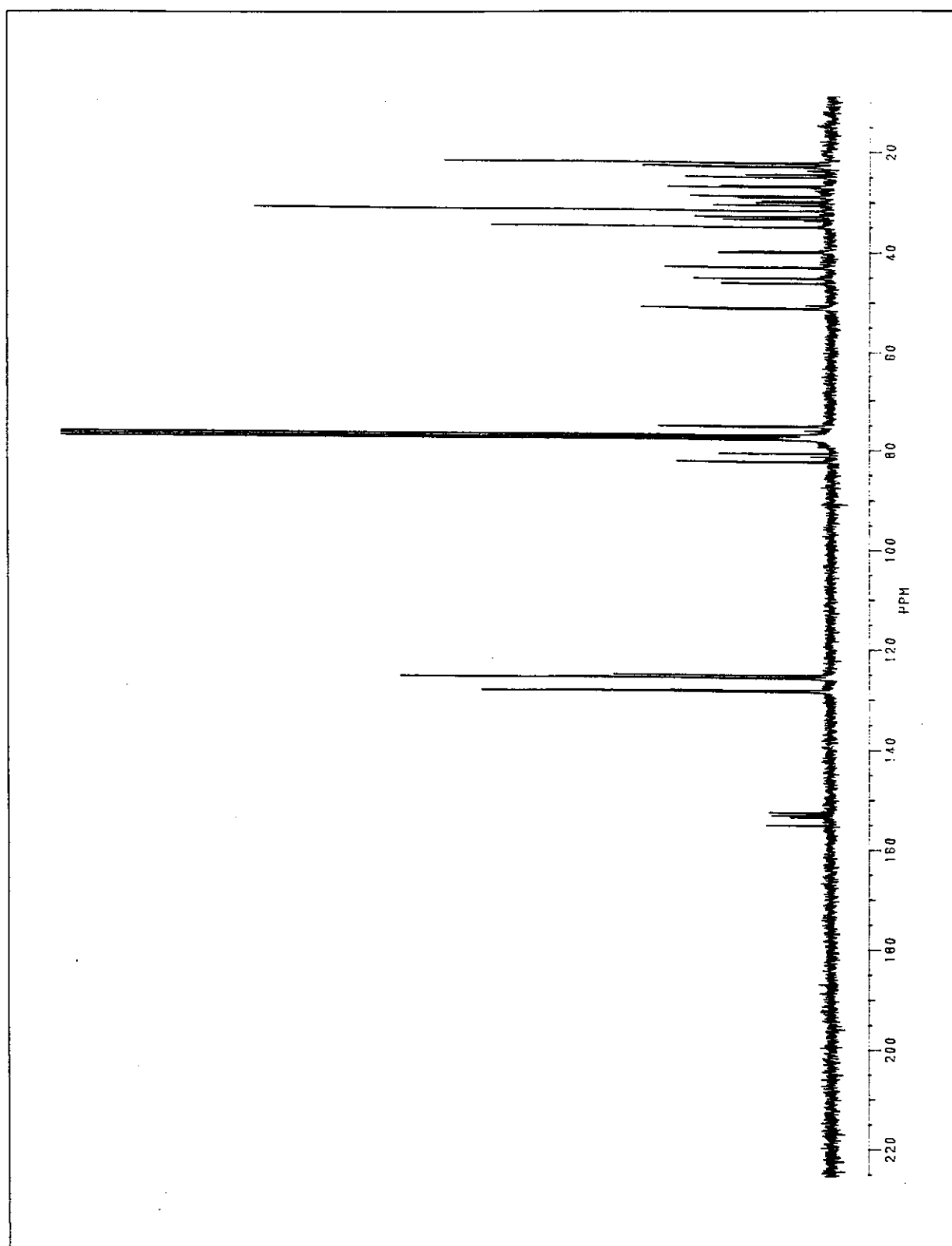
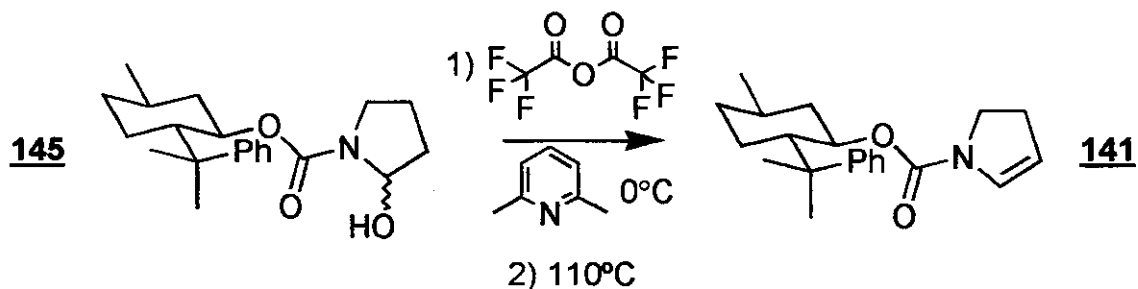


Figura 135: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 145.

- Preparação do enecarbamato baseado no 8-fenilmentol:
- Síntese 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**141**).



Em um balão cônico de 10 mL, com um condensador de Liebig, foram adicionados 143 mg (0,414 mmol) do hemiaminal sob atmosfera de nitrogênio seco. Em seguida, adicionaram-se 4 mL de tolueno seco e 0,96 mL (8,24 mmol, 2000-mol%) de 2,6-lutidina seca. Após 15 min de agitação a 0 °C, adicionou-se 0,59 mL (0,42 mmol) de uma solução de 0,10 mL de anidrido trifluoracético em 0,90 mL de tolueno anidro. Manteve-se o meio reacional a 0 °C e em agitação por 12 h. Após este período, a solução foi refluxada por 45 min. Em seguida, tornou-se a baixar a temperatura mergulhando o balão em um banho de gelo e água. Adicionaram-se 2,0 mL de solução aquosa saturada de carbonato de sódio, e separaram-se as fases. A fase aquosa foi extraída com mais duas porções de 2,0 mL de tolueno. Uniram-se e secaram-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio anidro. Adicionou-se bicarbonato de sódio sólido à solução filtrada em uma coluna de 2 cm de Celite®. Os voláteis foram evaporados em alto vácuo (≈ 2 mmHg) a 0 °C. O resíduo amarelado foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Obtiveram-se, após remoção dos voláteis, 111 mg (82% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como o 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**141**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 10% em hexano.

$[\alpha]_D$ -25,4; $c=1,0$; hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): (cm ⁻¹) (intensidade).	2954(M); 2922(M); 2866(f); 1699(F); 1620(M); 1495(f); 1417(F); 1331(M); 1126(M); 1093(M); 980(f); 870(f); 760(M) e 700(M).
RMN- ¹ H; 500,0 MHz (CCl ₄ , ta): (δ).	7,36-7,20 (m; 4H); 7,19-7,05 (m; 1H); [6,52 (sl) + 5,58 (sl) = 1H]; 5,42-4,94 (m; 1H); 4,90-4,74 (m; 1H); 3,66-3,30 (m; 1H); 3,22-2,78 (m; 1H); 2,54-2,44 (m; 1H); 2,40-2,16 (m; 1H); 2,04-1,57 (m; 6H); 1,55-1,43 (m; 1H); 1,42-1,30 (m; 3H); 1,22 (sl; 3H); 1,18-0,94 (m; 2H) e 1,02-0,82 (m; 3H).
RMN- ¹³ C; 75,5 MHz (CCl ₄ , ta): (δ).	152,2; 151,9; 130,9; 130,0; 128,1; 128,0; 127,9; 125,5; 125,3; 125,1; 124,8; 106,1; 82,8; 74,1; 74,0; 73,7; 50,9; 44,5; 42,7; 43,3; 39,7; 39,6; 34,7; 31,3; 31,2; 28,7; 26,7; 26,6; 26,5; 22,0 e 21,9.
DEPT; 125,7 MHz (CCl ₄): (δ).	CH → 127,9; 127,8; 127,7; 125,3; 125,2; 124,8; 124,7; 124,6; 107,2; 88,3; 83,5; 74,8; 74,6; 74,3; 51,1; 50,8; 50,7; 31,3 e 31,2. CH ₂ → 45,8; 45,7; 44,9; 44,8; 44,6; 44,0; 42,8; 42,6; 34,6; 33,0; 32,5; 32,4; 31,5; 26,8; 26,6; 26,4; 22,2; 21,6 e 21,2. CH ₃ → 30,0; 28,7; 28,6; 28,1; 27,7; 26,0; 25,2; 24,6; 24,2; 24,1; 24,0; 22,5; 21,9 e 21,8.
EM[70 eV]: (m/z) (abundância).	327(8%); 199(6%); 119(69%); 105(100%) e 91(42%).

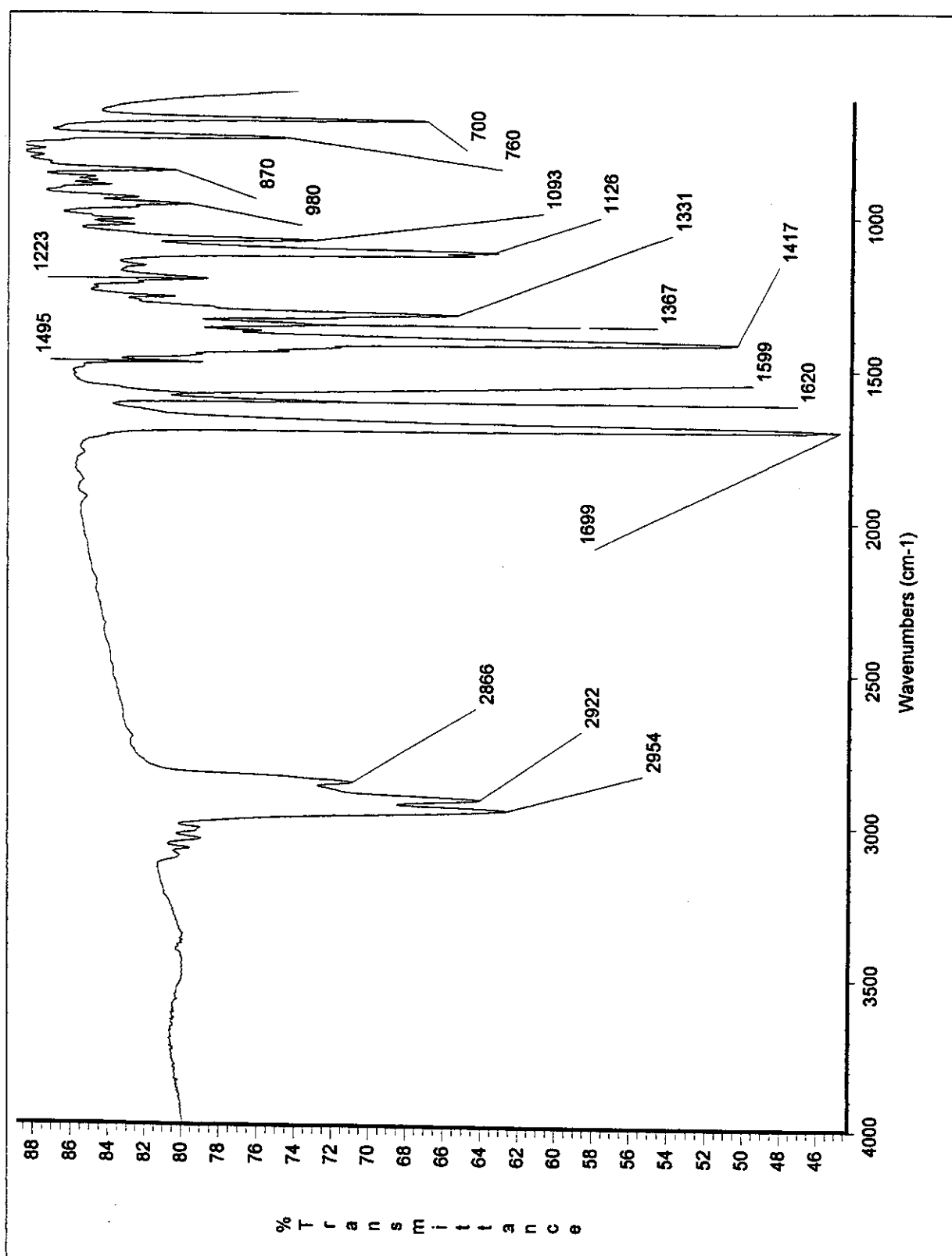


Figura 136: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 141.

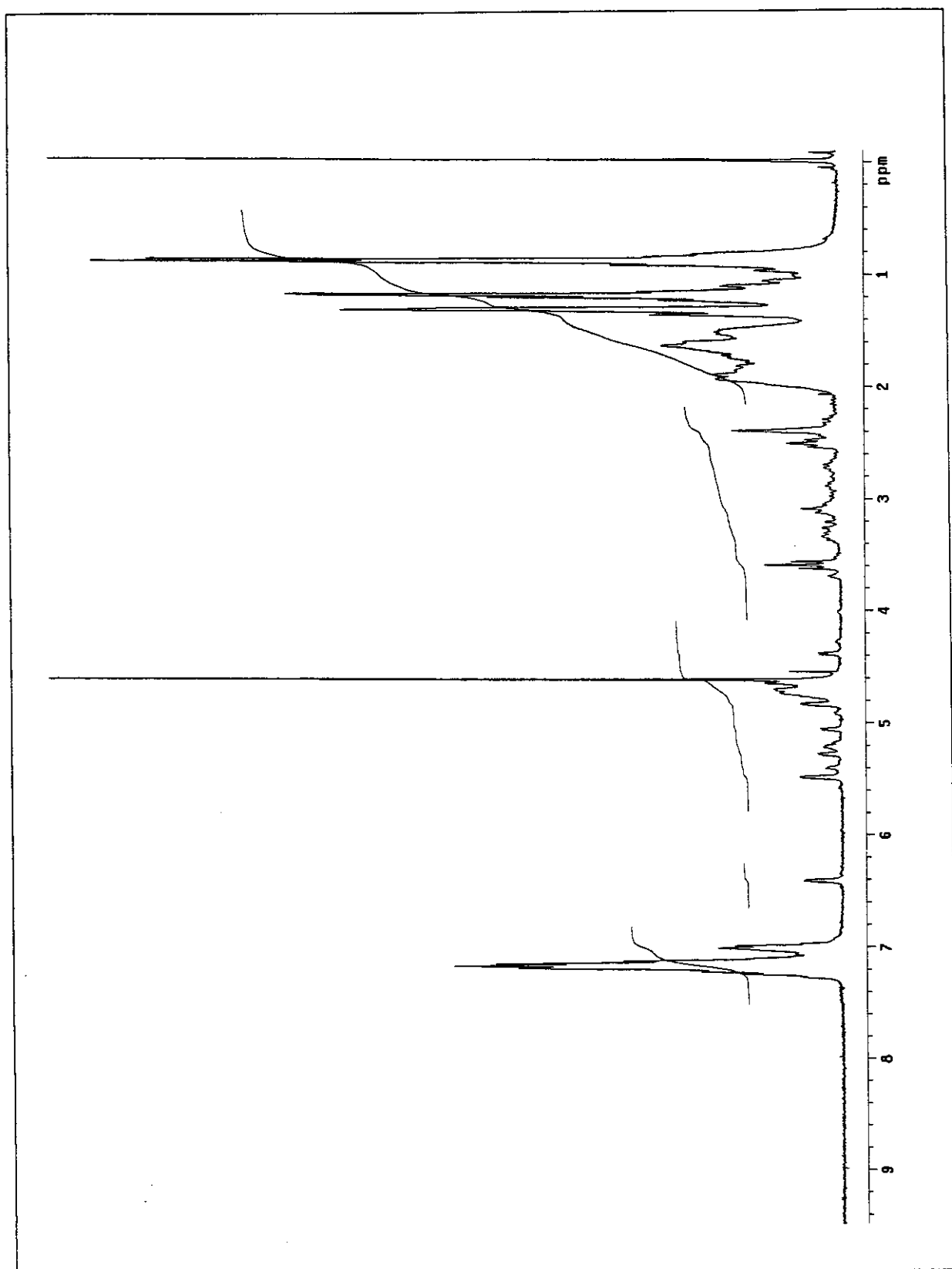


Figura 137: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CCl_4 / TMS de 141.

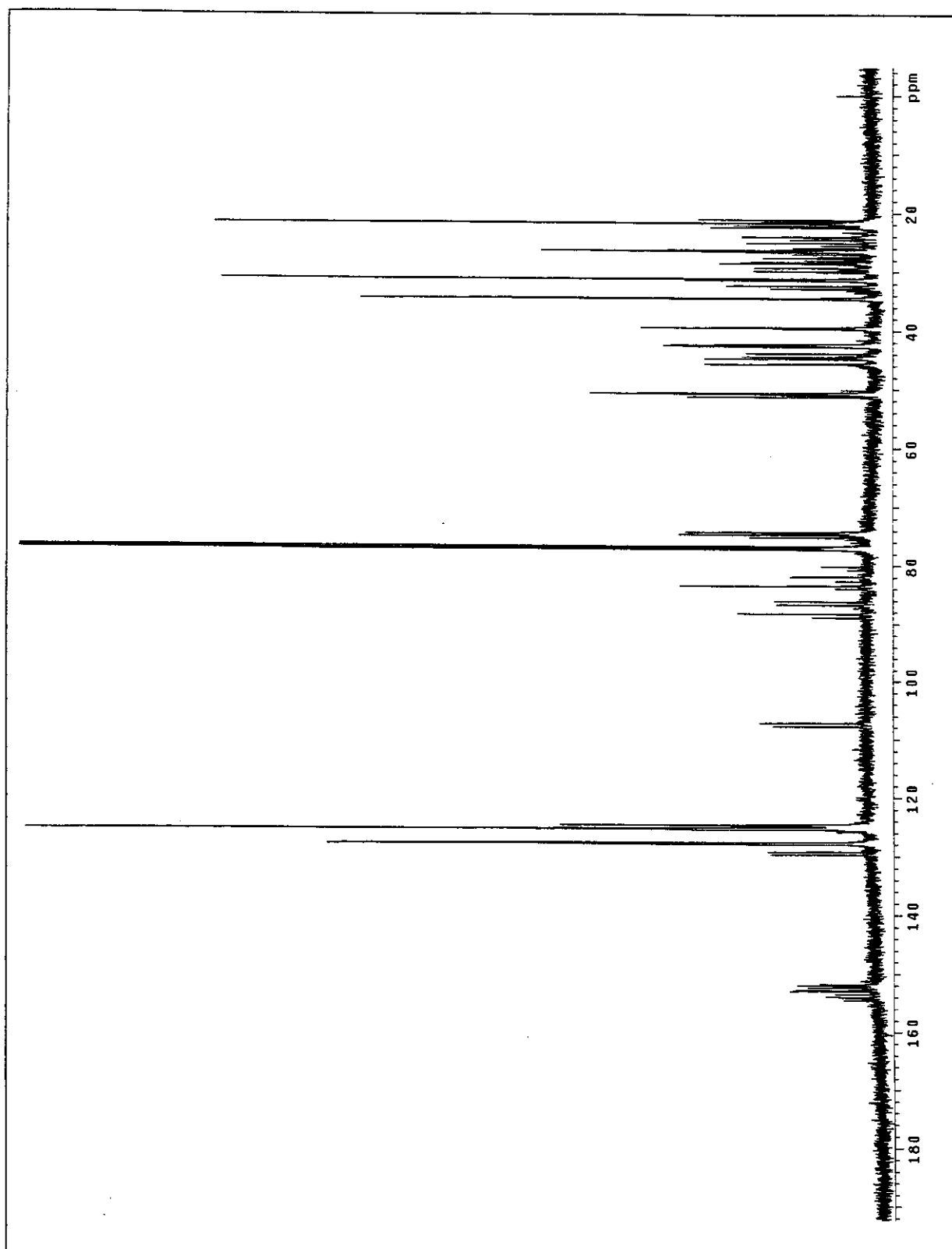


Figura 138: Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz) em CDCl_3 de **141**.

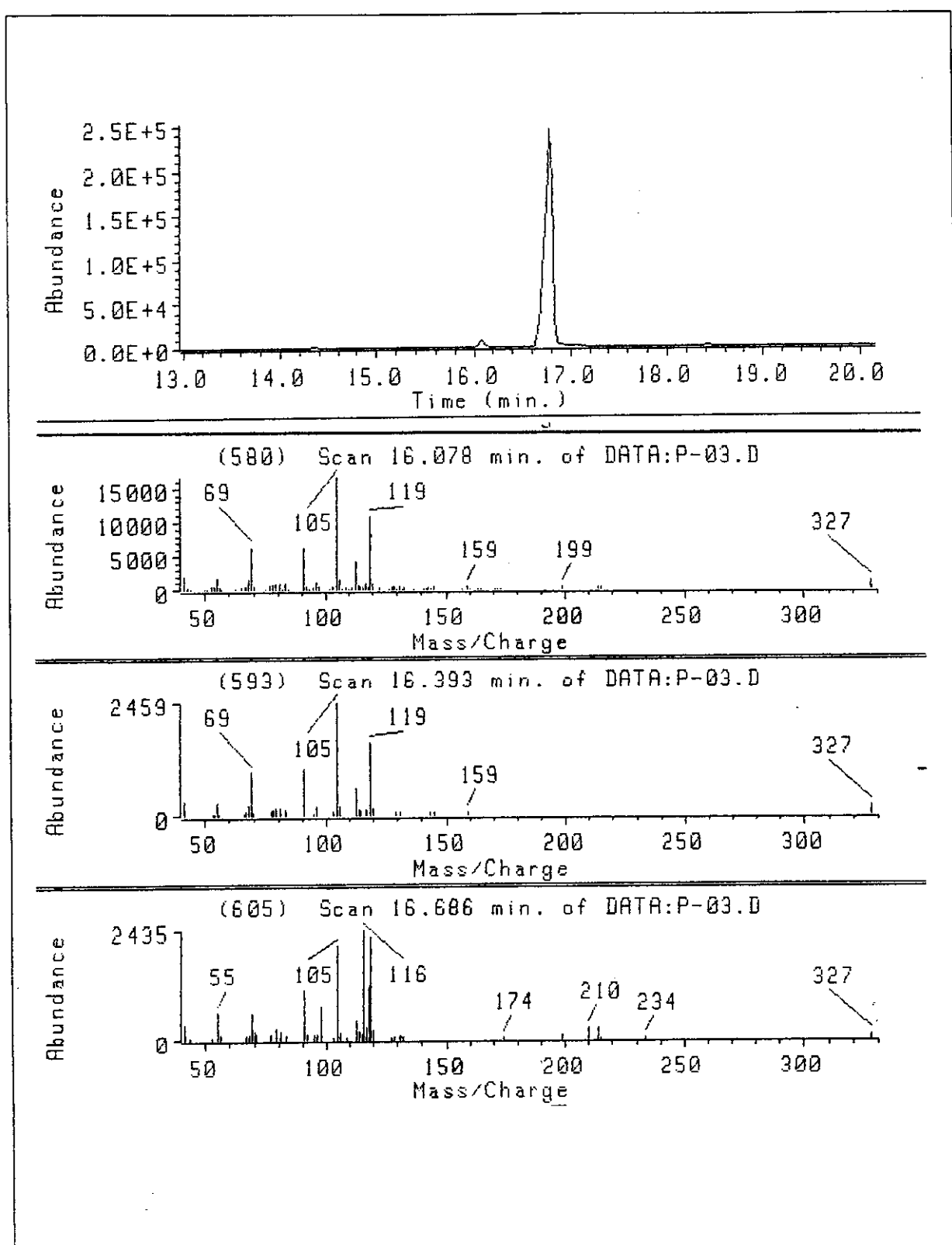
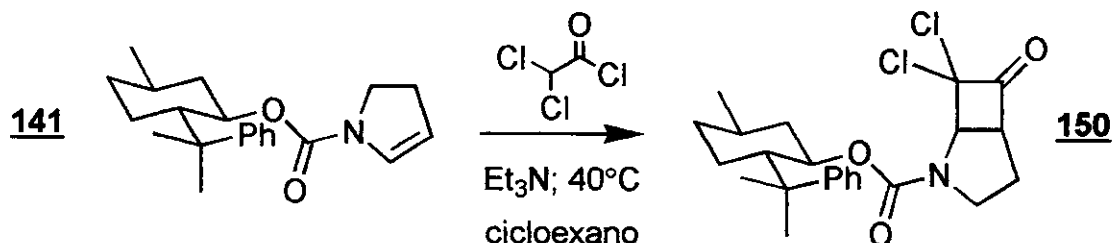


Figura 139: Espectro de Massa (70 eV) de 141.

- Preparação da diclorociclobutanona baseada no 8-fenilmentol:
- Síntese do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**150**).



Em um balão de 10 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 43,4 mg (0,133 mmol) do enecarbamato de (-)-8-fenilmentila e 1,0 mL de cicloexano seco. Adicionou-se, então, 0,08 mL (0,57 mmol) de trietilamina seca, e aqueceu-se solução a 40 °C. Ao meio reacional, agitado intensamente, adicionou-se lentamente ($\approx$ 45 min) uma solução de 0,04 mL (0,42 mmol) de cloreto de dicloroacetila em 3,0 mL de cicloexano seco. Observou-se a formação de uma suspensão branca logo no início da adição. Ao final deste processo, mantiveram-se a temperatura e a agitação por mais 1 h. Terminado este período, resfriou-se o meio reacional, e filtrou-se a suspensão formada em uma coluna de Celite® ($\approx$ 2 cm de altura). Extraiu-se o resíduo com 5 mL de tetraidrofurano, e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. Purificou-se o óleo obtido por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, obtiveram-se 9,4 mg (16% de rendimento) de um sólido branco e 36,3 mg (62% de rendimento) de um líquido incolor. Estes dois produtos foram caracterizados como os dois diastereoisômeros do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**150**).

Dados físicos:

(1*R*,5*S*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**150A**; líquido).

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ -75,3; $c=1,2$; hexano.

Dados espectrais:

(1*R*,5*S*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**150A**; líquido).

IV-(filme, NaCl): 2963(M); 2928(M); 1808(M); 1701(F); 1495(f); 1458(f);
(cm^{-1}) (intensidade). 1405(F); 1336(M); 1323(M); 1220(M); 1176(M); 1111(M);
982(M); 810(f); 767(M) e 699(M).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz 7,32-7,18 (m; 4H); 7,17-7,06 (m; 1H); 4,83 (dt; $J = 4,2$ e
(CDCl_3 , ta): (δ). 10,8 Hz; 1H); 4,79 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 4,12 (t; $J = 8,2$ Hz;
1H); 2,71 (dt; $J = 6,6$ e 11,4 Hz; 1H); 2,26 (tl; $J = 8,8$ Hz;
1H); 2,18-2,07 (m; 1H); 2,06-1,82 (m; 3H); 1,77-1,61 (m;
2H); 1,58-1,42 (m; 1H); 1,34 (s; 3H); 1,27-1,11 (m; 1H);
1,18 (s; 3H); 1,09-0,90 (m; 2H) e 0,88 (d; $J = 6,2$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz 197,5; 154,2; 153,1; 127,9; 125,4; 124,7; 88,3; 75,7; 64,9;
(CDCl_3 , ta): (δ). 59,7; 50,5; 45,0; 41,8; 39,2; 34,4; 31,1; 30,1; 26,6; 26,1; 21,9 e
21,6.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 127,9; 125,4; 124,7; 75,7; 64,9; 59,7; 50,5 e 31,1.
(CDCl_3): (δ). CH₂ $\rightarrow$ 45,0; 41,8; 34,4; 26,6 e 26,1.
CH₃ $\rightarrow$ 30,1; 21,9 e 21,6.

EM[70 eV]: 437(26%); 215(16%); 179(37%); 119(96%); 105(100%) e
(m/z) (abundância). 91(57%).

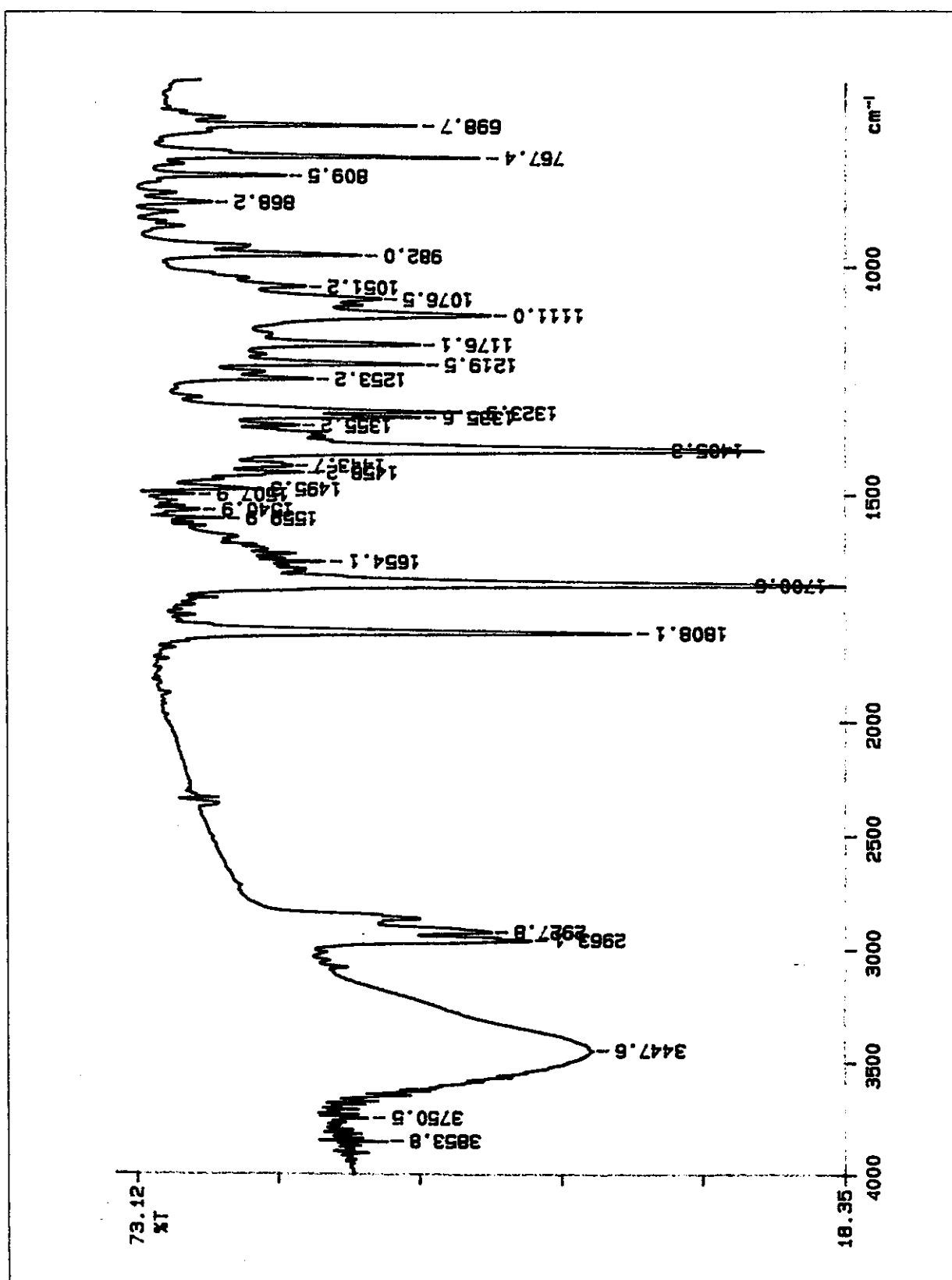


Figura 140: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **150A**.

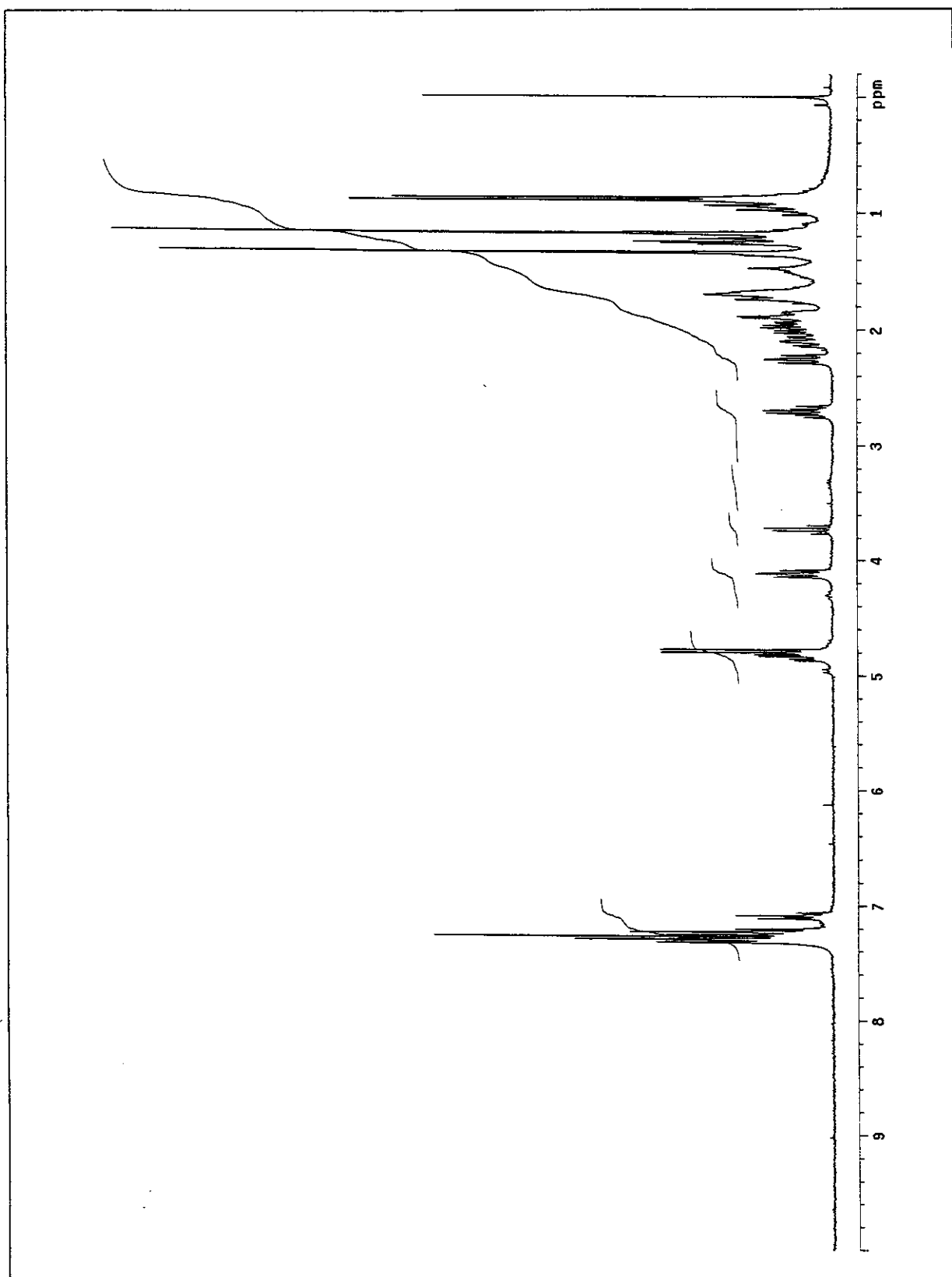


Figura 141: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **150A**.

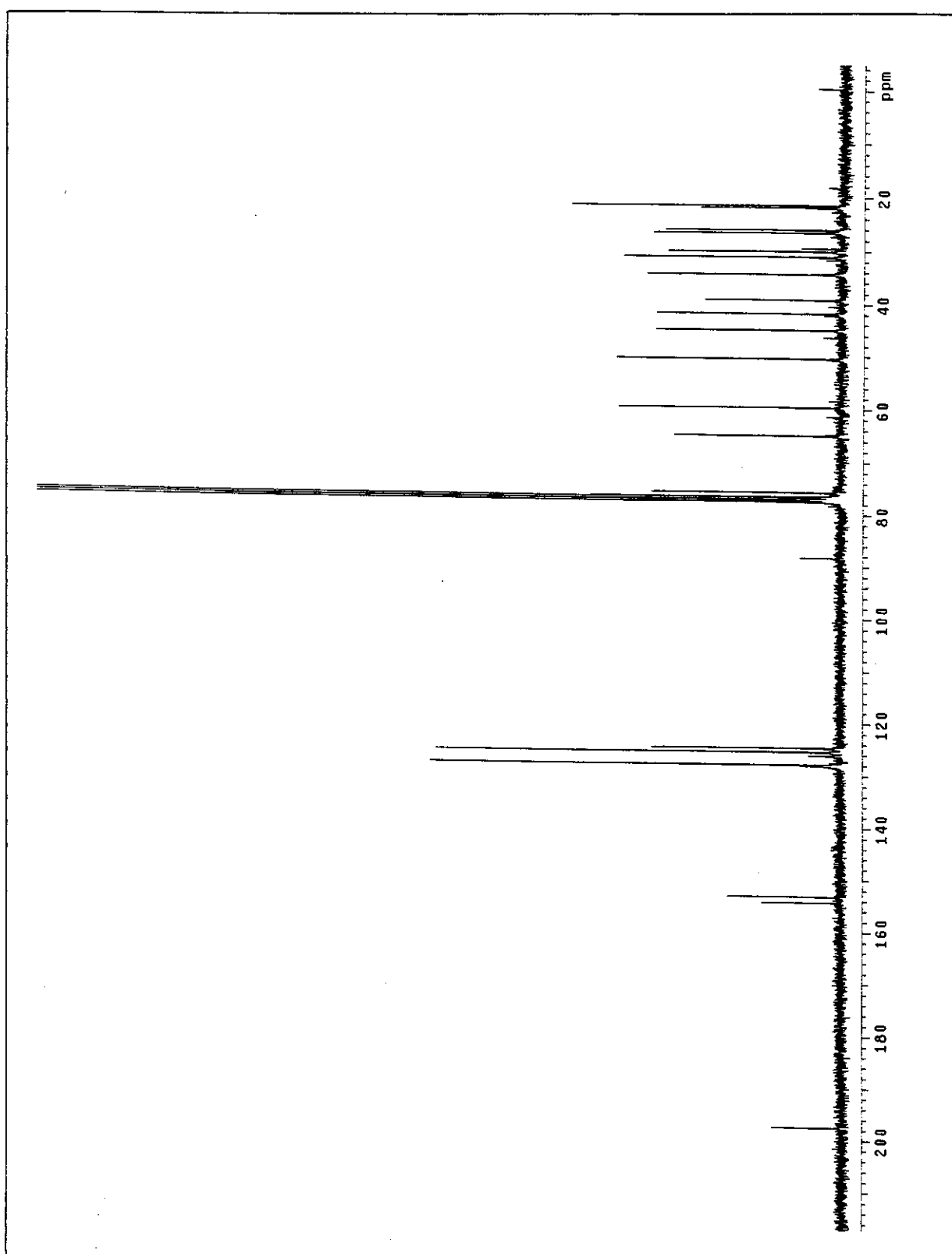


Figura 142: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 150A.

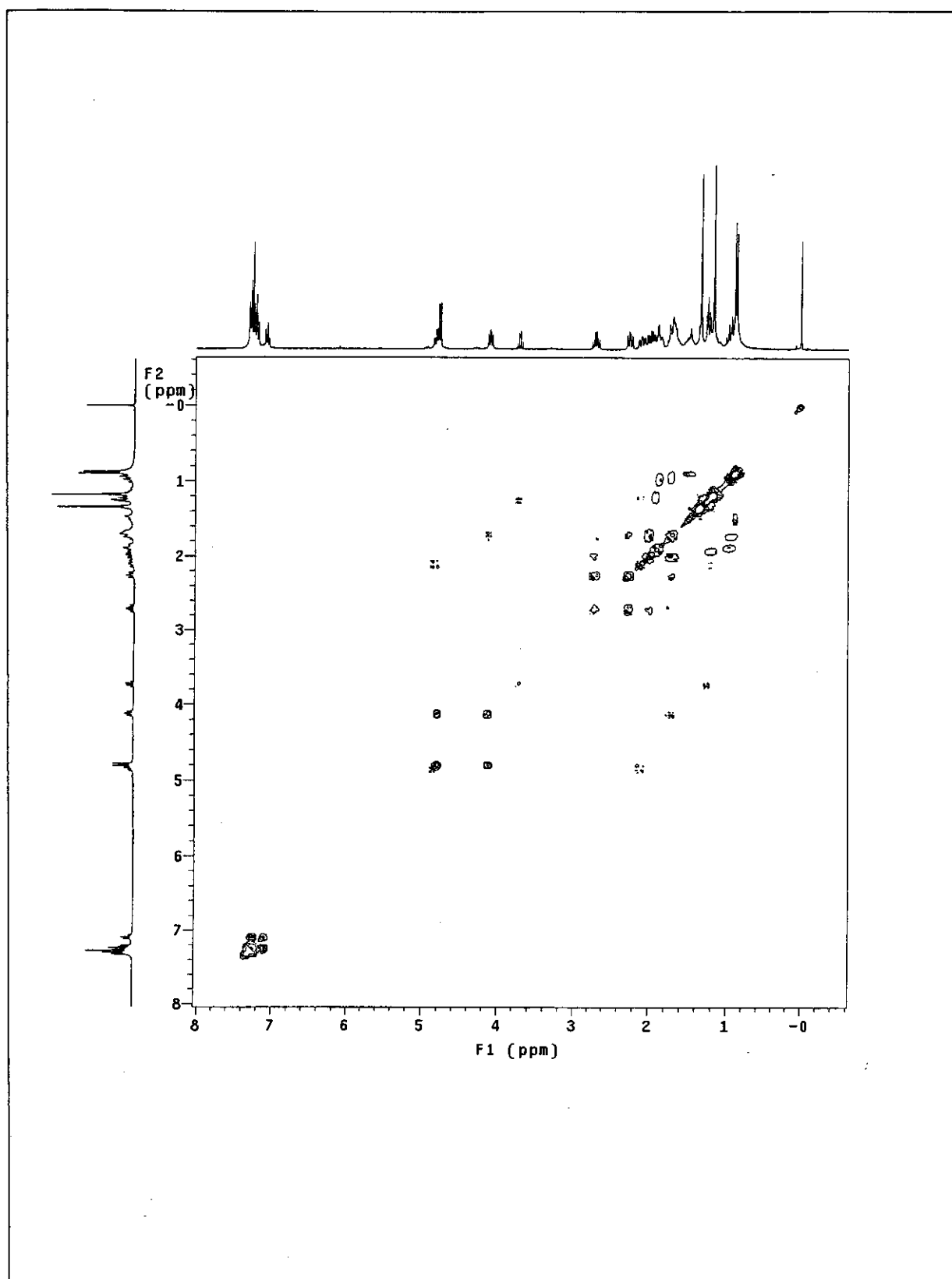


Figura 143: Espectro de COSY (300 MHz) em CDCl_3 de 150A.

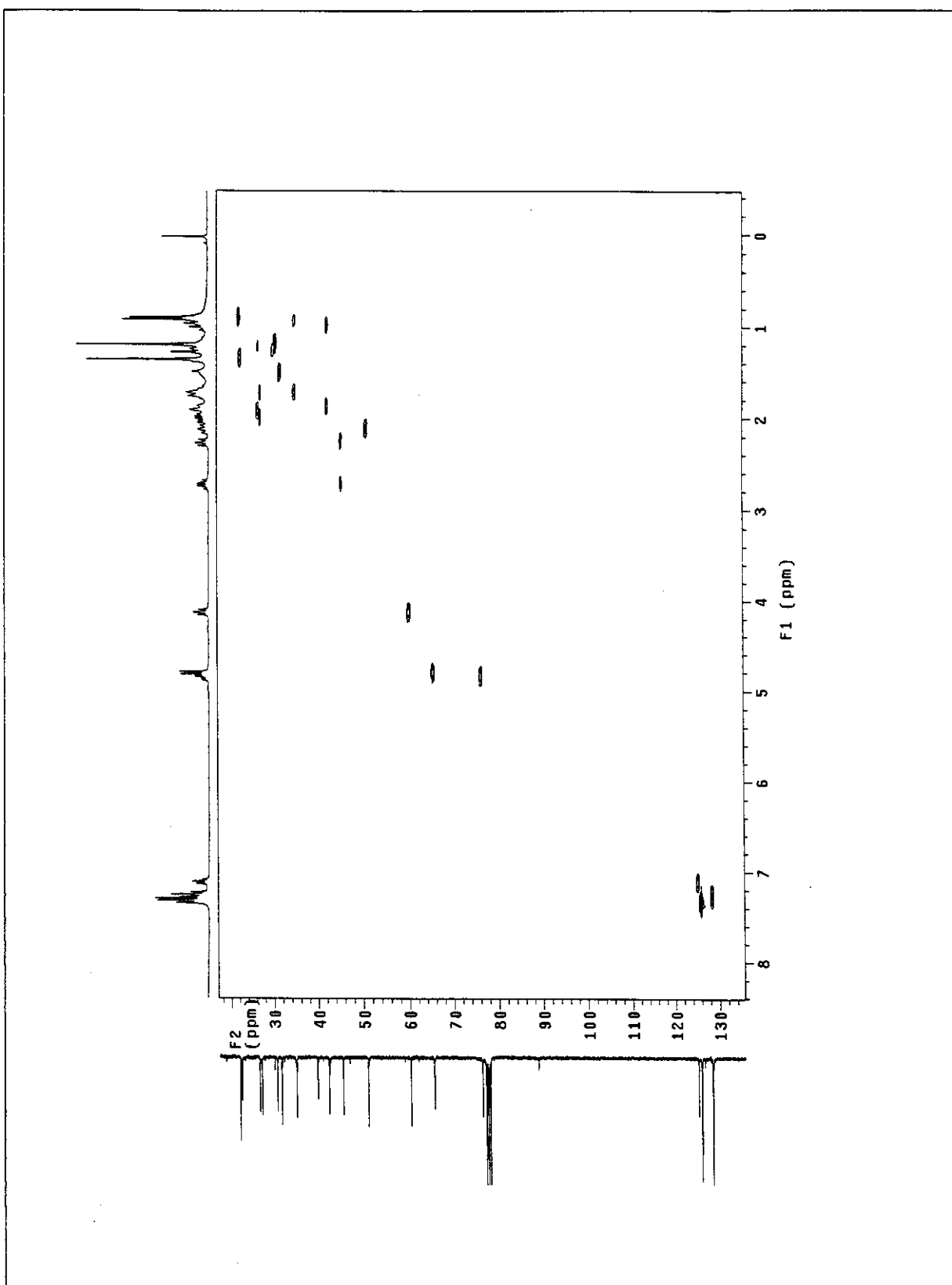


Figura 144: Espectro de HETCOR em CDCl_3 de 150A.

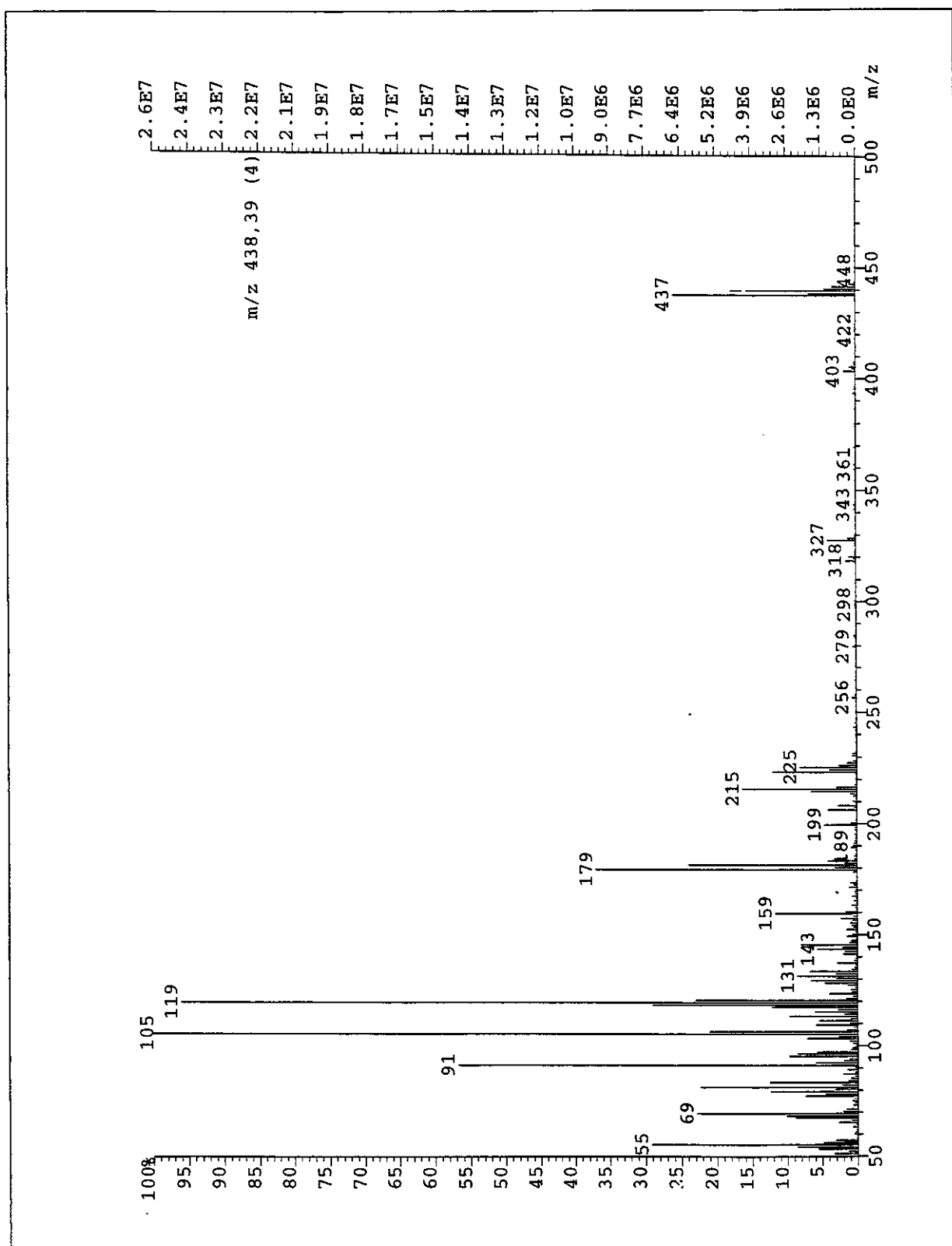


Figura 145: Espectro de Massa alta resolução (70 eV) de 150A.

Dados físicos:

(1*S*,5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**150B**; sólido).

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ + 138,1; $c=1,0$; hexano.

pf 141-142 °C.

Dados espectrais:

(1*S*,5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**150B**; sólido).

IV-(filme, NaCl): 2958(F); 2925(F); 2871(M); 1809(F); 1682(F); 1599(f);
(cm^{-1}) (intensidade). 1496(M); 1418(F); 1346(M); 1179(M); 1119(F); 983(M);
830(M); 766(M); 702(M) e 666(M).

RMN- ^1H (δ): (CDCl_3) 7,36-7,33 (m; 2H); 7,28-7,23 (m; 2H); 7,14-7,09 (m; 1H);
4,82 (dt; $J = 4,2$ e $10,8$ Hz; 1H); 3,88 (t; $J = 8,1$ Hz; 1H);
3,81 (dd; $J = 8,8$ e $11,3$ Hz; 1H); 3,12 (dt; $J = 6,8$ e $11,3$ Hz;
1H); 2,90 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 2,22-2,11 (m; 2H);
2,04-1,97 (m; 1H); 1,92-1,84 (m; 2H); 1,82-1,73 (m; 1H);
1,65-1,45 (m; 1H); 1,34 (s; 3H); 1,30-1,19 (m; 1H); 1,17 (s;
3H); 1,15-0,92 (m; 2H) e 0,90 (d; $J = 6,2$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C (δ): (CDCl_3) 197,3; 153,7; 153,3; 128,1; 125,5; 124,5; 87,9; 75,8; 63,3;
60,6; 50,9; 46,1; 41,8; 39,1; 34,5; 31,3; 31,0; 26,2; 26,0; 21,8 e
21,3.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 128,1; 125,5; 124,5; 75,8; 63,3; 60,6; 50,9 e 31,3.
(CDCl_3): (δ). $\text{CH}_2 \rightarrow$ 46,1; 41,8; 34,5; 26,2 e 26,0.
 $\text{CH}_3 \rightarrow$ 31,0; 21,8 e 21,3.

EM[70 eV]: 437(26%); 215(16%); 179(37%); 119(96%); 105(100%) e
(m/z) (abundância). 91(57%).

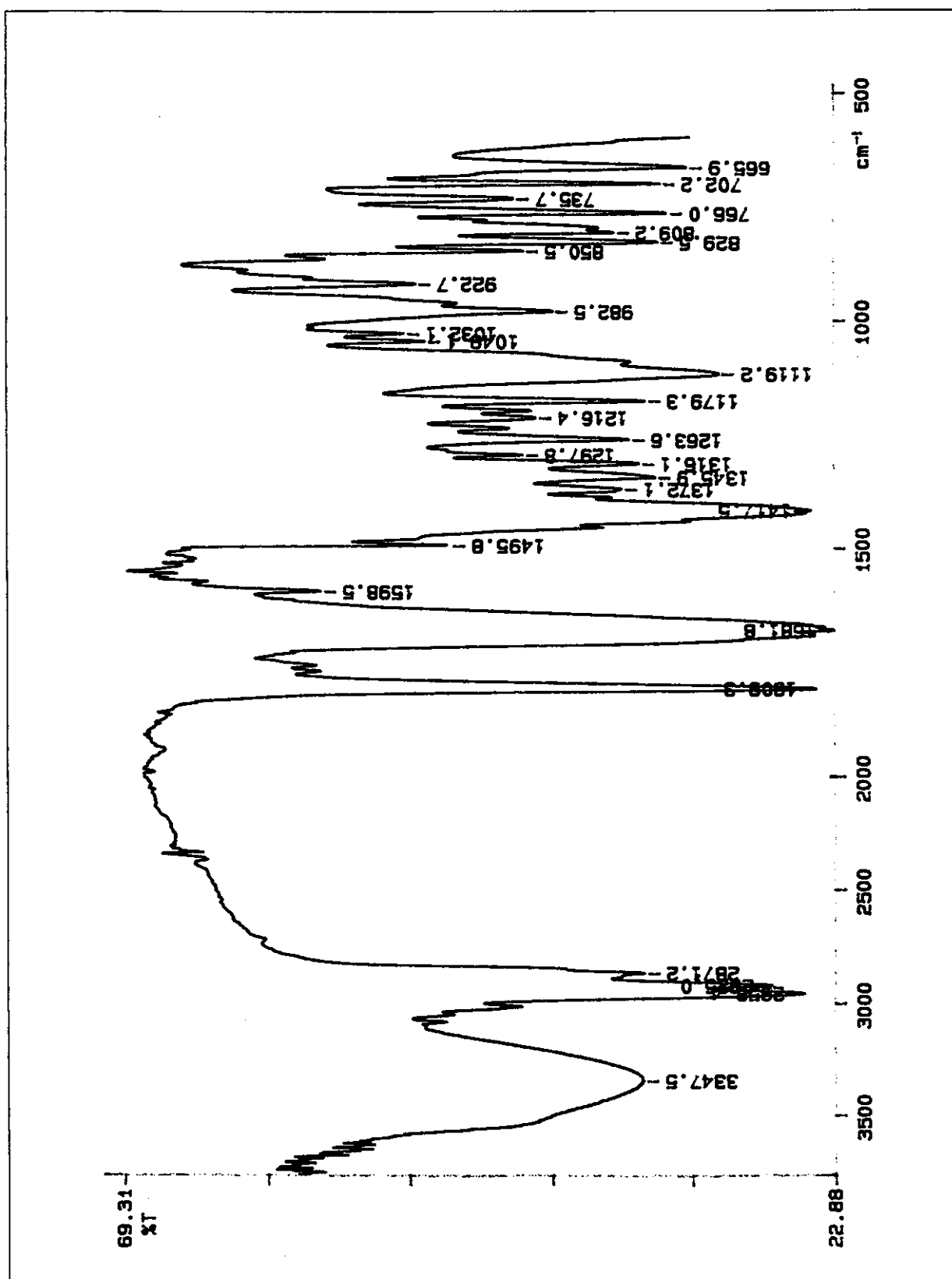


Figura 146: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 150B.

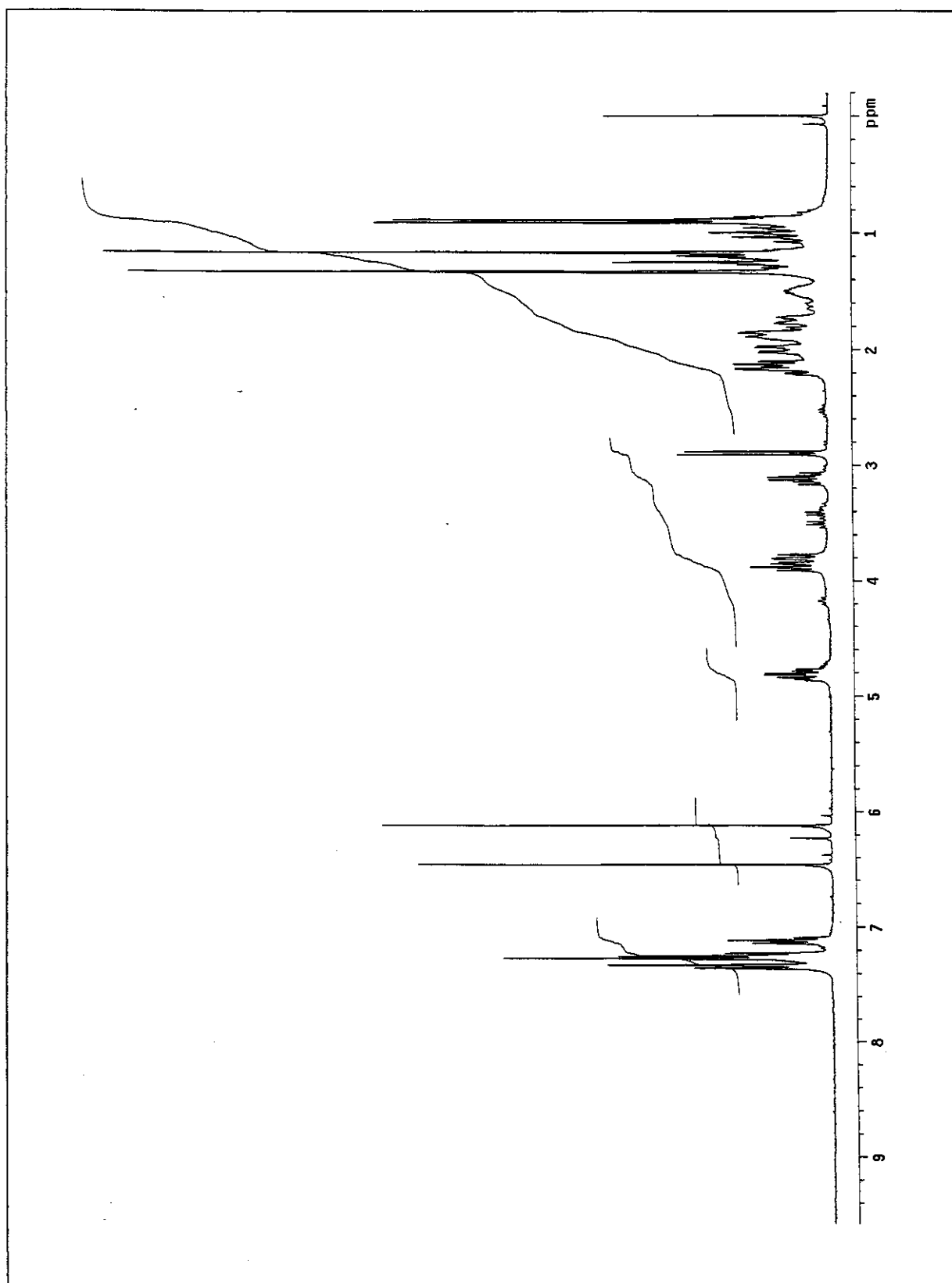


Figura 147: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **150B**.

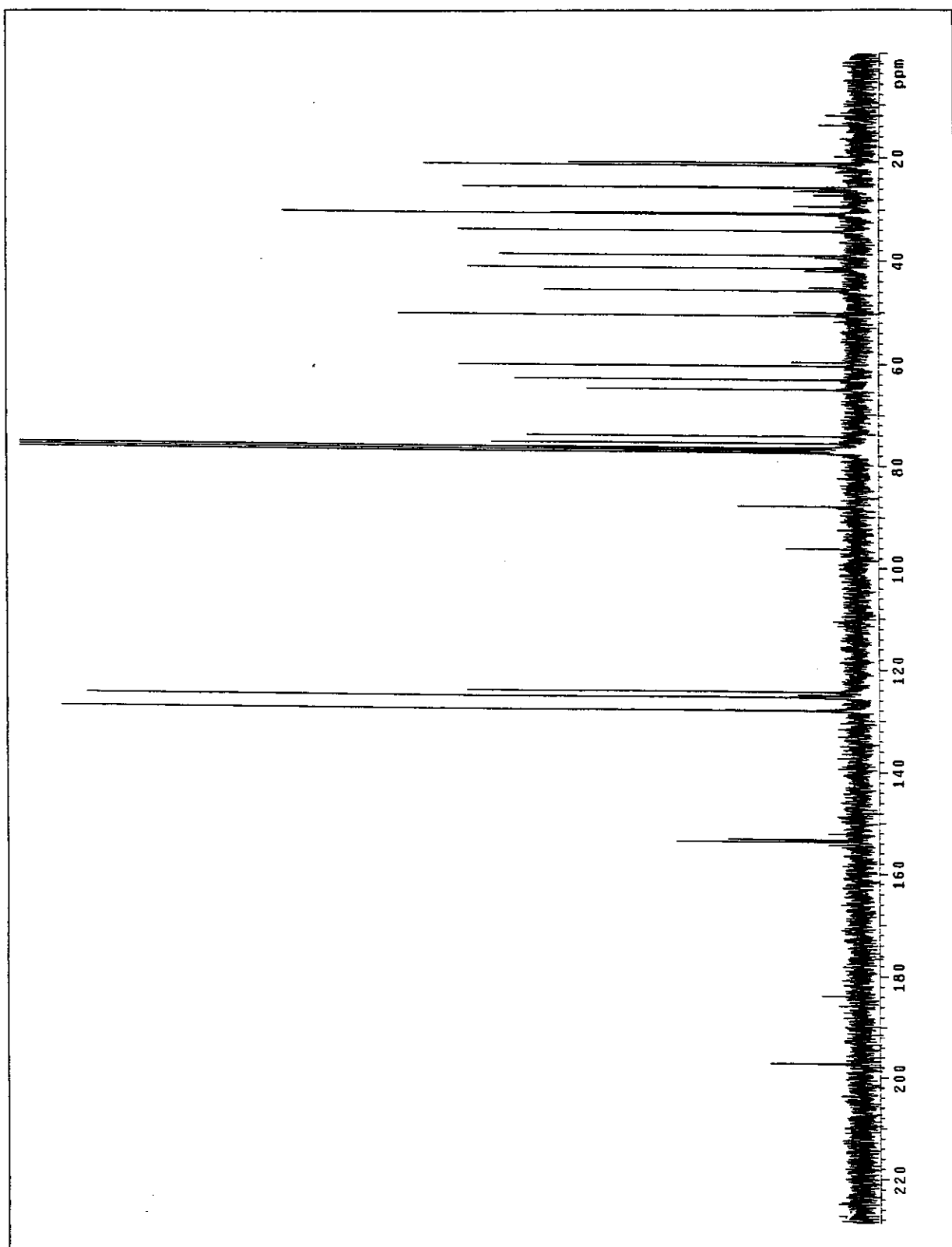


Figura 148: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 150B.

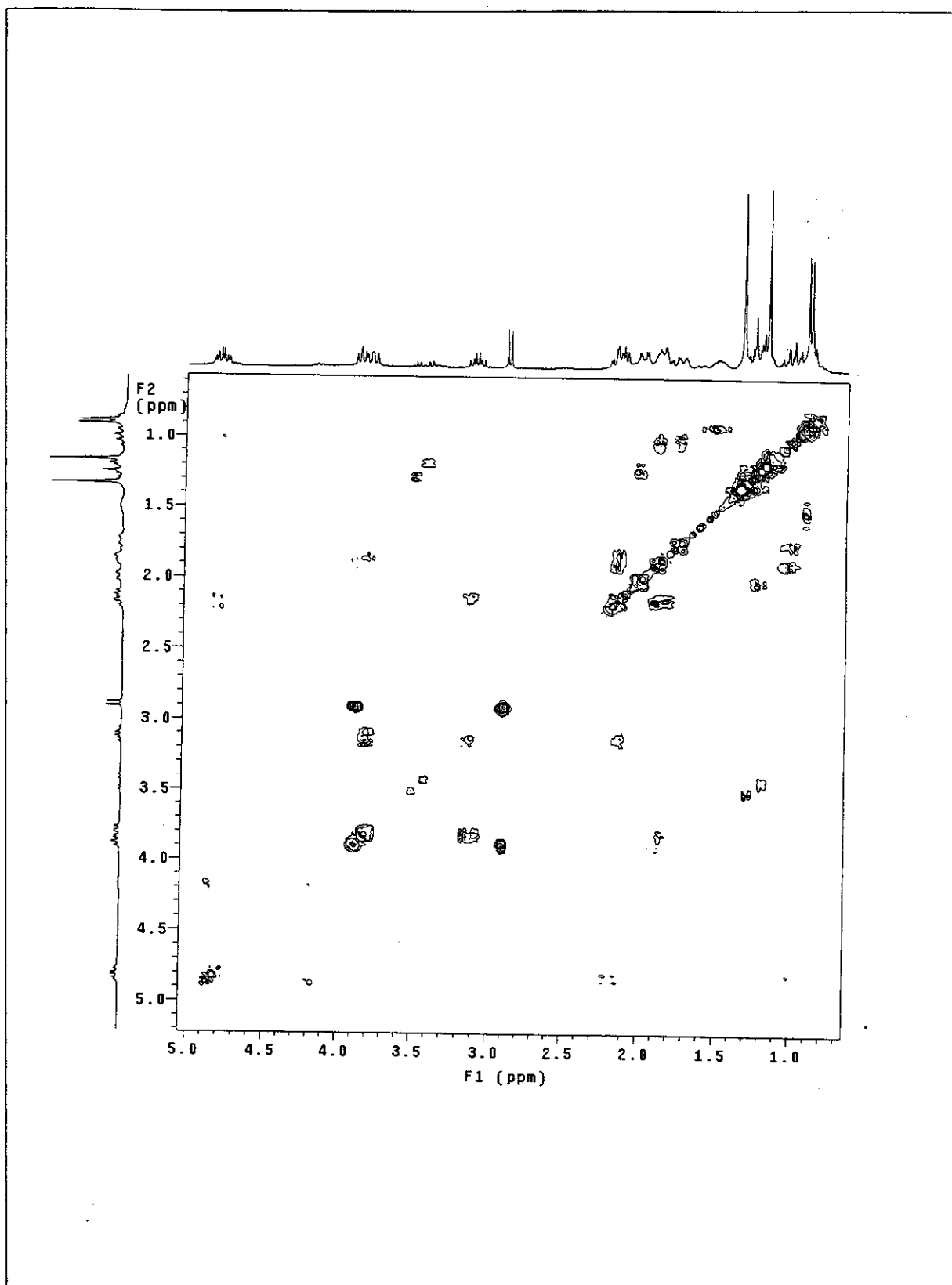


Figura 149: Espectro de COSY (300 MHz) de **150B**.

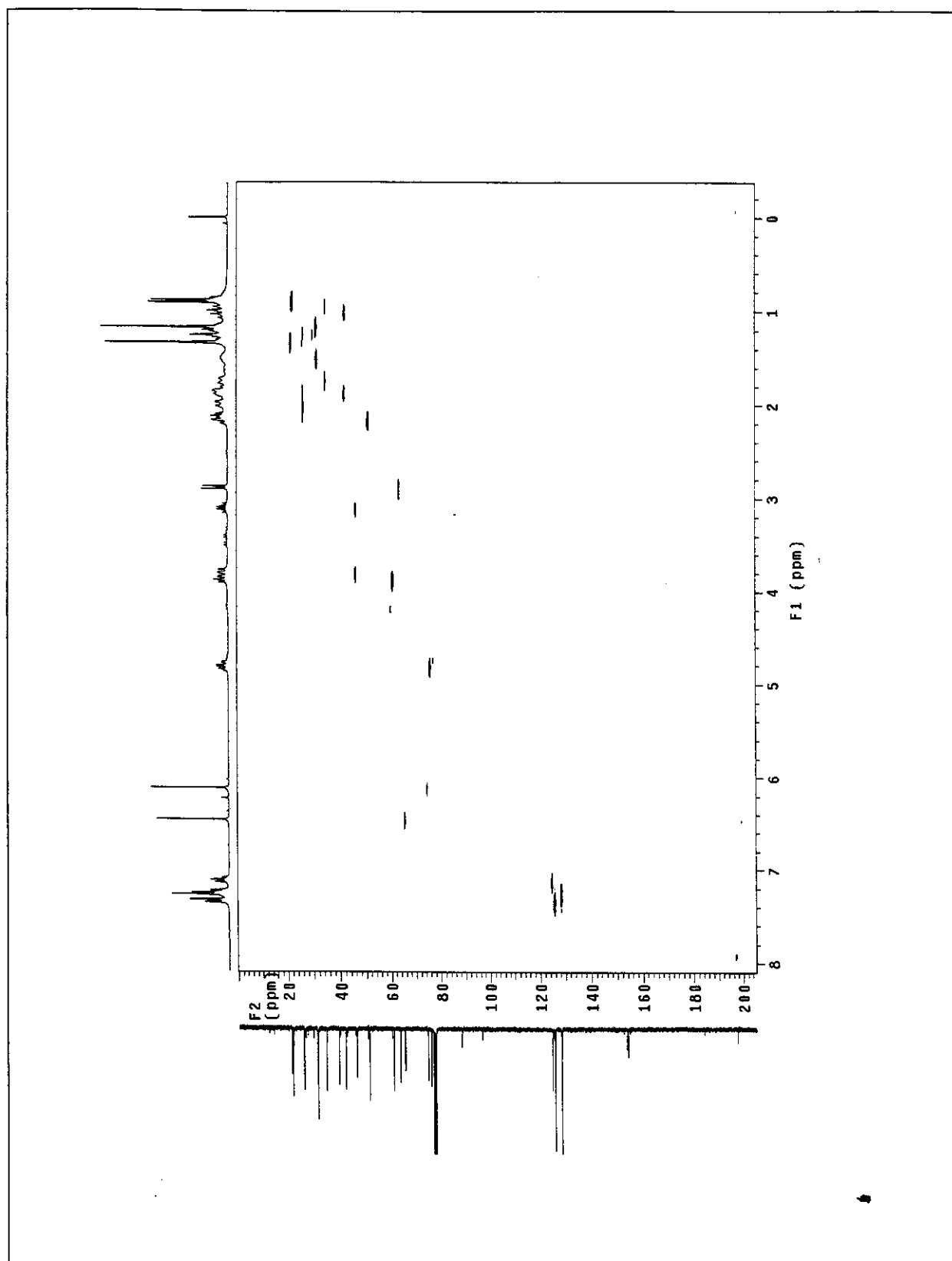
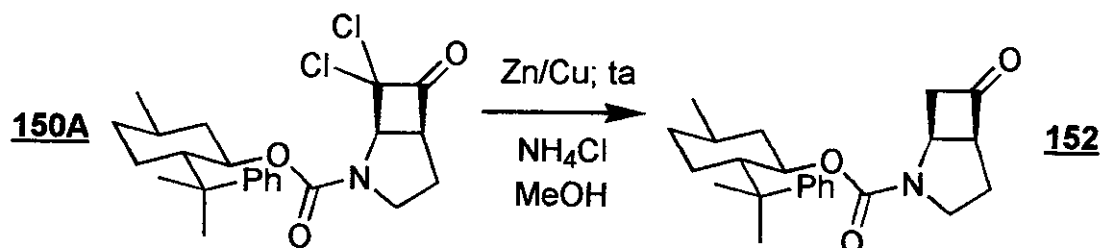


Figura 150: Espectro de HETCOR de 150B.

- Redução da diclorociclobutanona^[94] baseada no 8-fenilmentol:
- Síntese do (1*S*,5*S*)-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**152**).



Em um balão de 10 mL, foram adicionados 42,8 mg (0,0976 mmol) da diclorociclobutanona e 3,5 mL de metanol seco saturado com cloreto de amônio (pH $\approx$ 5,5). Adicionaram-se, então, 209 mg de liga Zn/Cu ($\approx$ 10% em cobre) seca e recentemente preparada. O sistema foi deaerado pela passagem de nitrogênio seco. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. No final deste período, o metanol foi evaporado em evaporador rotatório, e o sólido resultante foi suspenso e agitado com diclorometano por 15 min. Esta suspensão foi filtrada em uma coluna de Celite® ($\approx$ 1 cm de altura), extraíndo-se o resíduo com mais diclorometano. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório fornecendo um óleo incolor. Este foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Com a remoção do eluente, foram obtidos 22,7 mg (63% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como o (1*S*,5*S*)-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**152**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,20$; eluente: acetato etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ + 97,4; $c=2,3$; clorofórmio.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2954(M); 2922(M); 2868(f); 1786(F); 1693(F); 1599(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1495(f); 1410(F); 1331(M); 1180(f); 1095(M); 984(f); 764(M)
e 700(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,32-7,20 (m; 4H); 7,17-7,08 (m; 1H); 4,78 (dt; J = 4,4 e
(CDCl₃, ta): (δ). 10,8 Hz; 1H); 3,34-3,20 (m; 2H); 2,83 (dt; J = 6,9 e 10,5 Hz;
1H); 2,27-2,19 (m; 1H); 2,09-1,96 (m; 1H); 1,91-1,87 (m;
1H); 1,72-1,56 (m; 6H); 1,54-1,42 (m; 1H); 1,36 (s; 3H);
1,29-0,78 (m; 3H); 1,21 (s; 3H) e 0,86 (d; J = 6,6 Hz; 3H).

RMN-¹³C; 125,7 MHz 210,7; 154,2; 152,8; 128,0; 125,5; 124,8; 75,3; 63,8; 53,7;
(CDCl₃, ta): (δ). 51,0; 48,8; 45,2; 42,8; 39,7; 34,8; 31,6; 29,6; 26,7; 25,9; 23,6 e
22,0.

DEPT; 125,7 MHz CH → 128,0; 125,5; 124,8; 75,3; 63,8; 51,0; 48,8 e 31,6.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 53,7; 45,2; 42,8; 34,8; 26,7 e 25,9.
CH₃ → 29,6; 23,6 e 22,0.

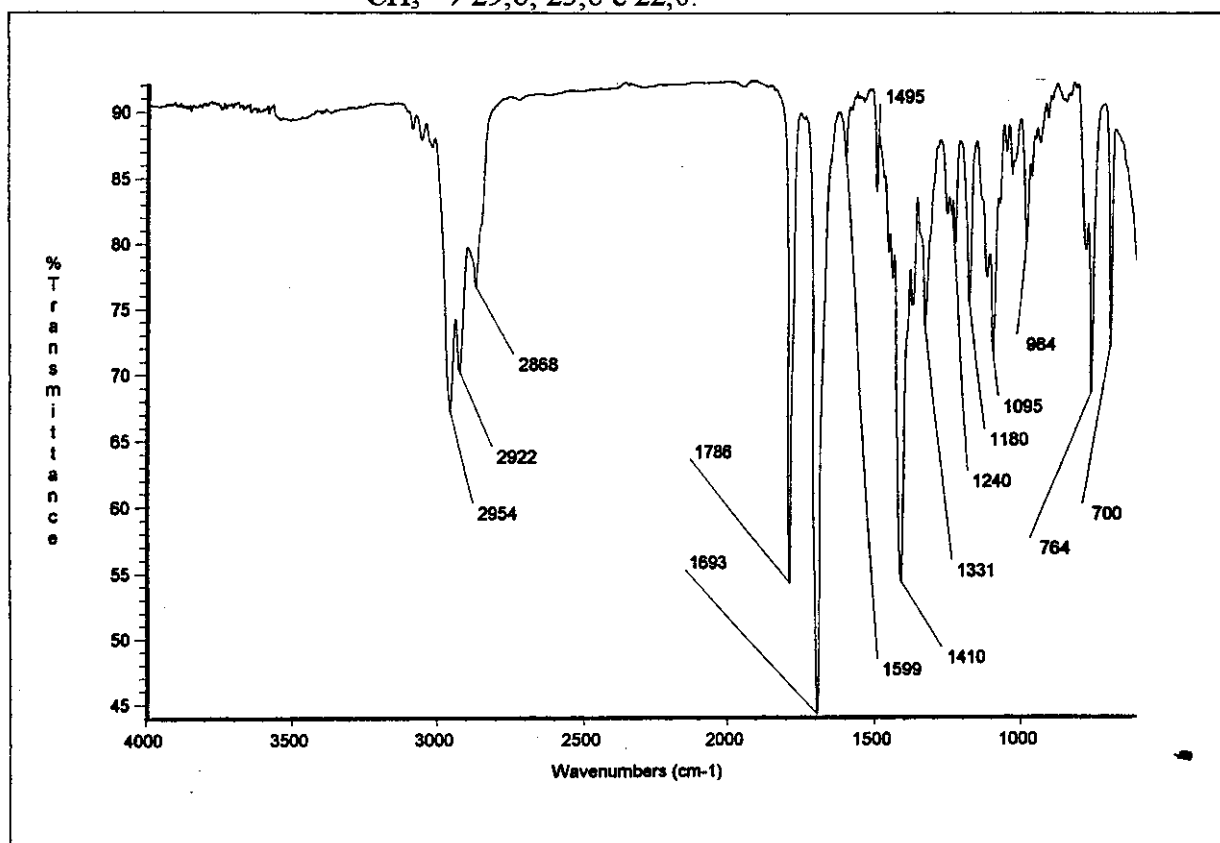


Figura 151: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 152.

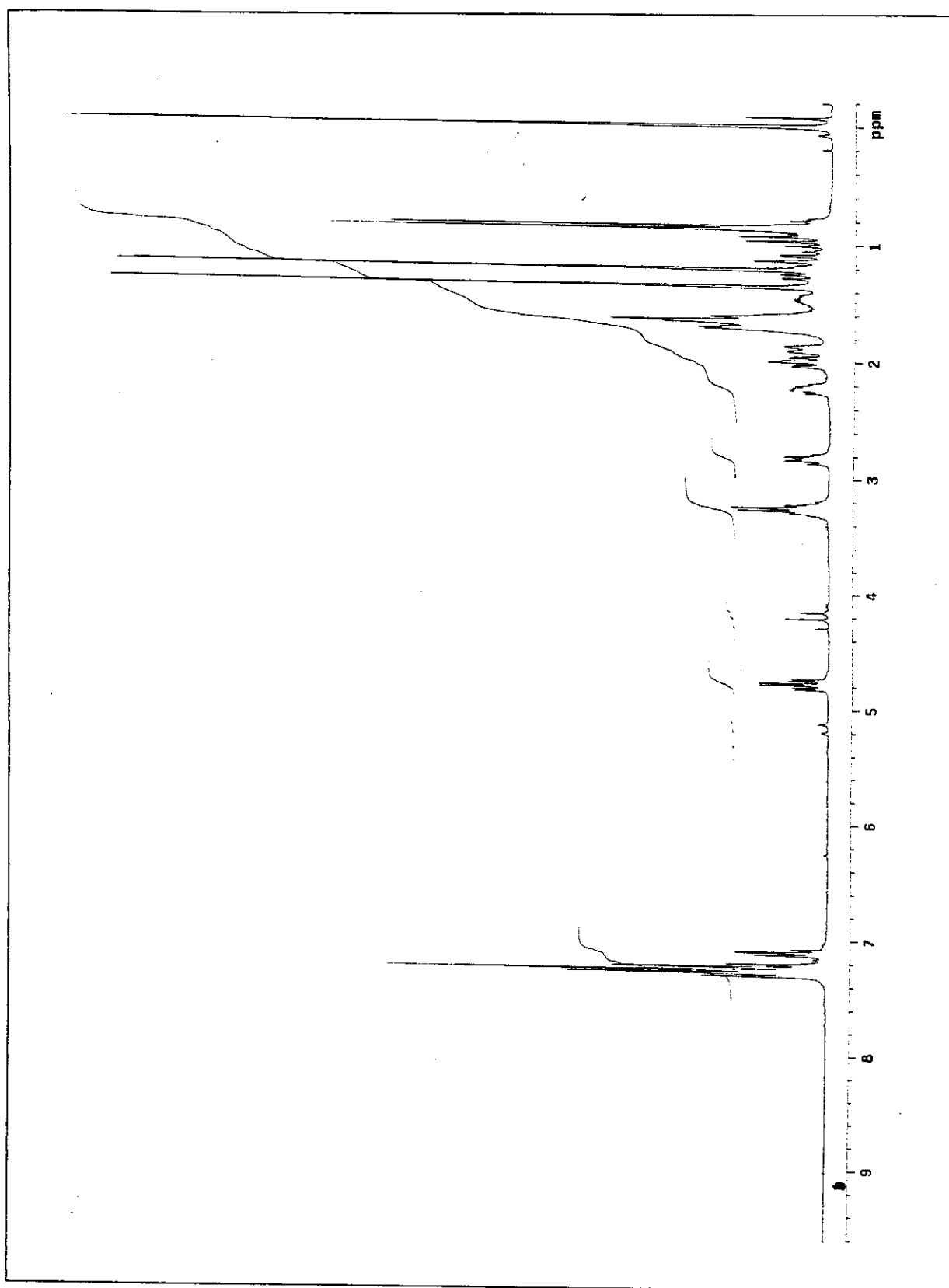


Figura 152: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **152**.

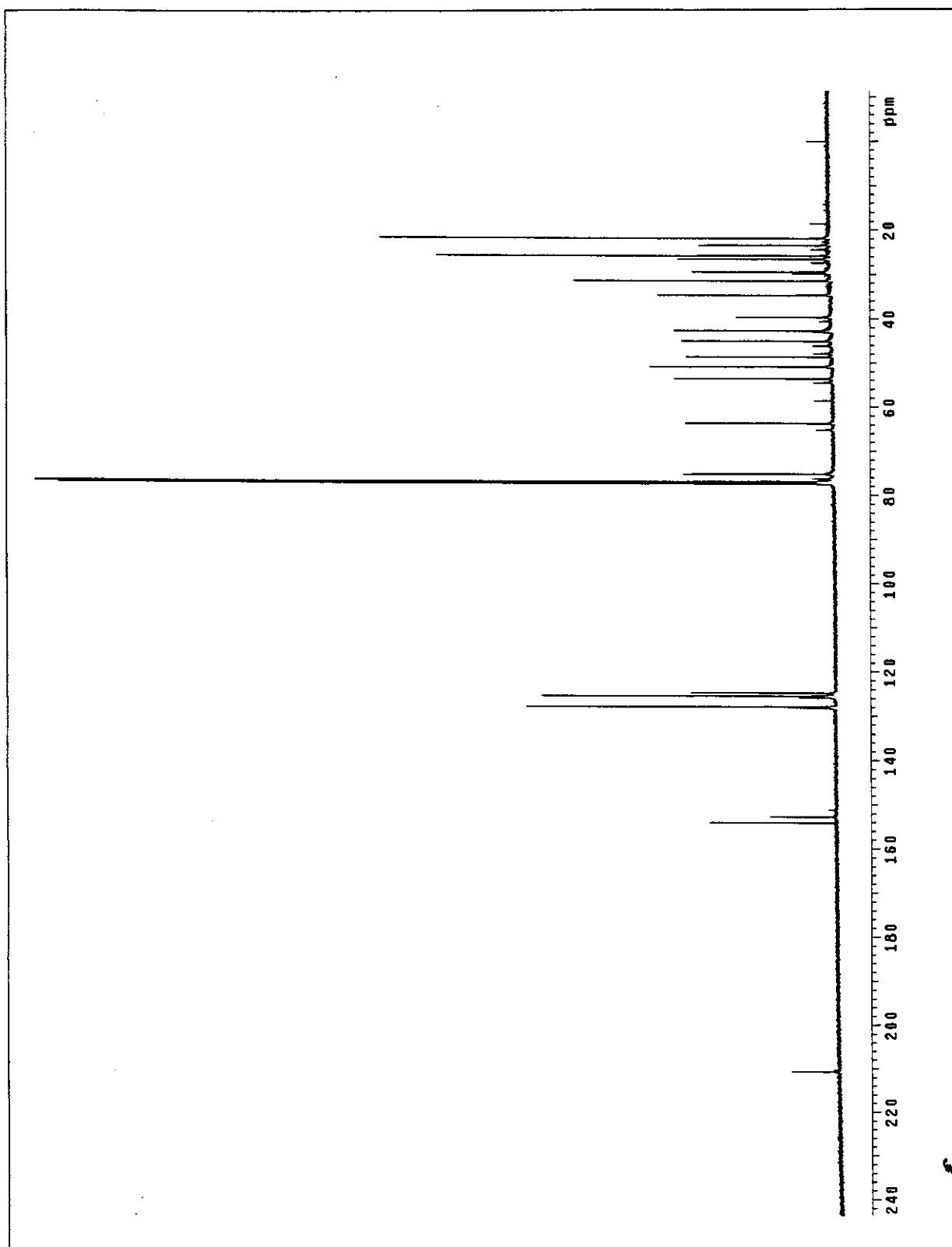


Figura 153: Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz) em CDCl_3 de **152**.

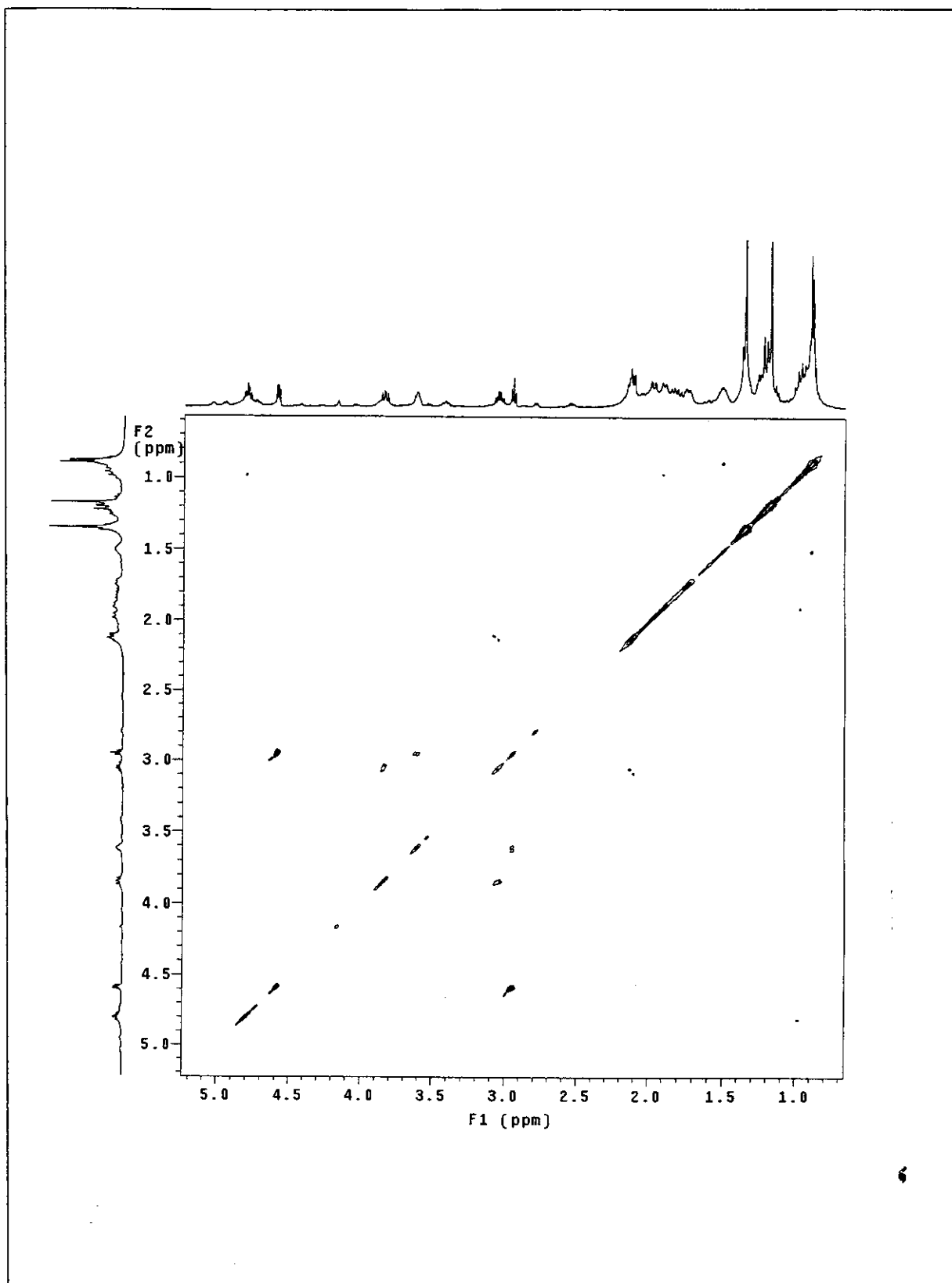
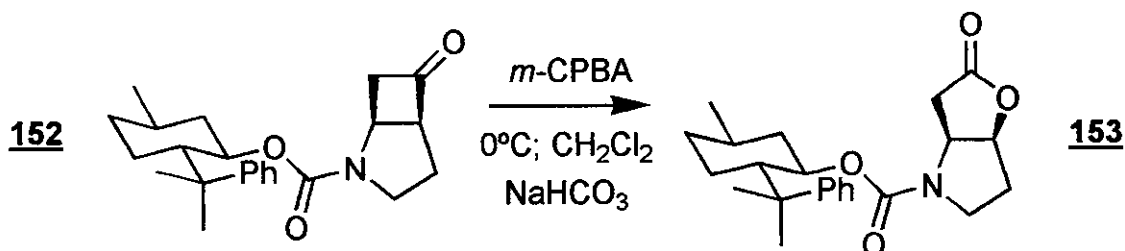


Figura 154: Espectro de COSY (500 MHz) de 152.

- Reação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona (**152**).

- Síntese do (1*S*,5*S*)-3-oxo-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**153**).



Em um balão de 10 mL, foram adicionados 22,7 mg (0,0614 mmol) da ciclobutanona, 10,1 mg de bicarbonato de sódio (0,120 mmol) e 2,0 mL de diclorometano seco. O meio reacional foi refrigerado a 0 °C e agitado intensamente. Adicionaram-se 33,0 mg (0,0951-0,1141 mmol) de ácido metacloroperbenzóico em duas porções (intervalo de 10 min entre as porções) à suspensão. No final de 3 h de agitação, foram adicionados 2,5 mL de solução saturada de sulfito de sódio, e a mistura foi agitada por 15 min. As fases foram separadas, extraindo-se a fase aquosa com mais diclorometano (3x2,5 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, e removeram-se os voláteis em evaporador rotatório. Fracionou-se o resíduo por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com acetato de etila 30% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a eliminação do eluente, obtiveram-se 14,4 mg (62% de rendimento) de um sólido branco. Este foi identificado como o (1*S*,5*S*)-3-oxo-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octano-1-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (**153**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,35$; eluente: acetato etila 30% em hexano.

$[\alpha]_D$ + 46,4; $c=0,6$; clorofórmio.

pf 112,0-113,0 °C.

Massa Calculada: 385,2253; encontrada: 119,0950 + 266,1484 = 385,2434.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2956(M); 2924(M); 1786(F); 1691(F); 1605(f); 1503(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1414(F); 1334(M); 1113(M); 985(M); 897(f); 766(M) e
701(M).

RMN-¹H; 500,0 MHz 7,32-7,22 (m; 4H); 7,15-7,05 (m; 1H); 4,94 (t; J = 4,5 Hz;
(CDCl₃, ta): (δ). 1H); 4,77 (dt; J = 3,5 e 10,2 Hz; 1H); 4,30 (tl; J = 4,5 Hz;
1H); 2,85-2,67 (m; 2H); 2,22-1,97 (m; 2H); 1,94-1,77 (m;
2H); 1,75-1,40 (m; 4H); 1,38-1,12 (m; 2H); 1,33 (s; 3H);
1,17 (s; 3H); 0,98-0,78 (m; 2H) e 0,88 (d; J = 6,0 Hz; 3H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 176,0; 153,5; 153,0; 127,8; 125,4; 124,7; 83,1; 75,1; 57,9;
(CDCl₃, ta): (δ). 50,6; 42,7; 42,4; 39,4; 35,6; 34,5; 31,3; 30,5; 30,2; 26,3; 22,3 e
21,7.

EM[70 eV]: 266(9%); 214(8%); 154(7%); 126(3%); 119(100%) e 91(13%).
(m/z) (abundância).

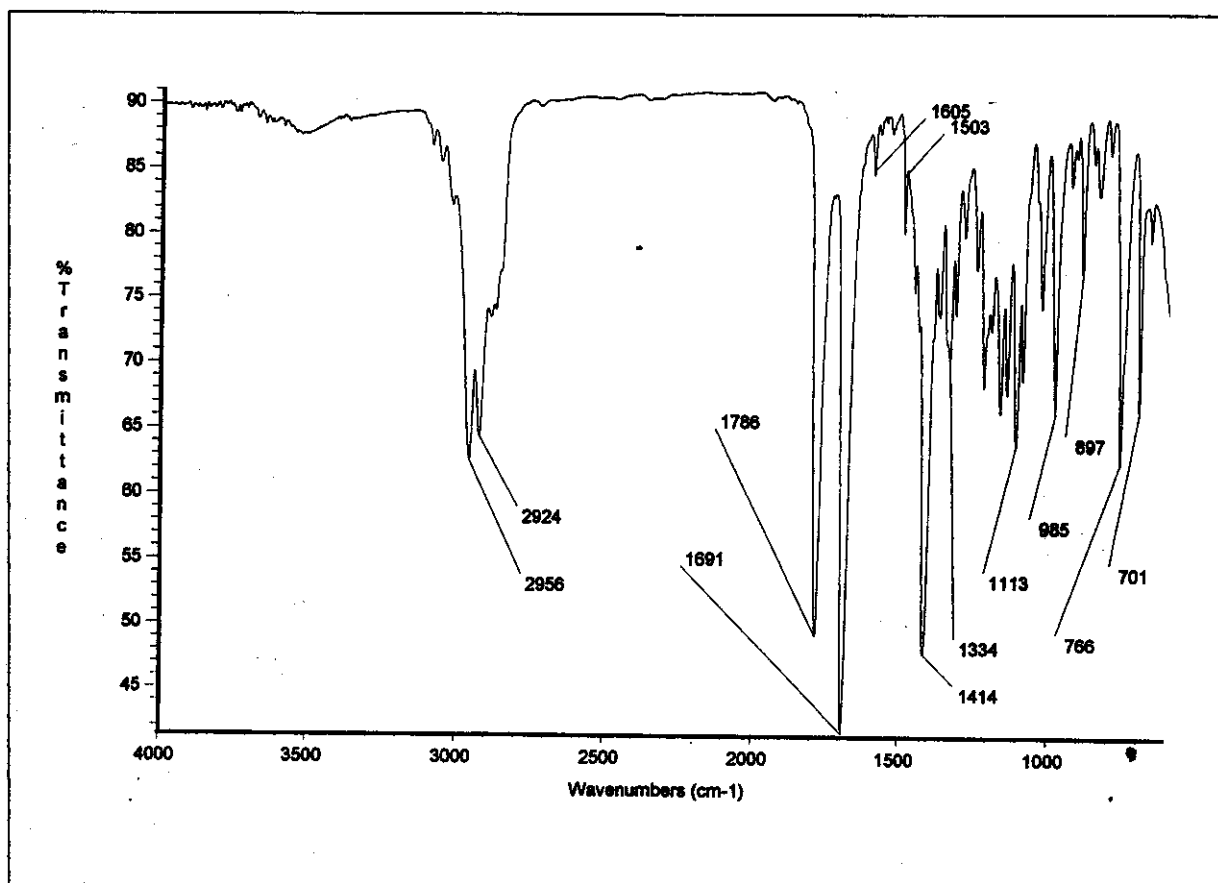


Figura 155: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 153.

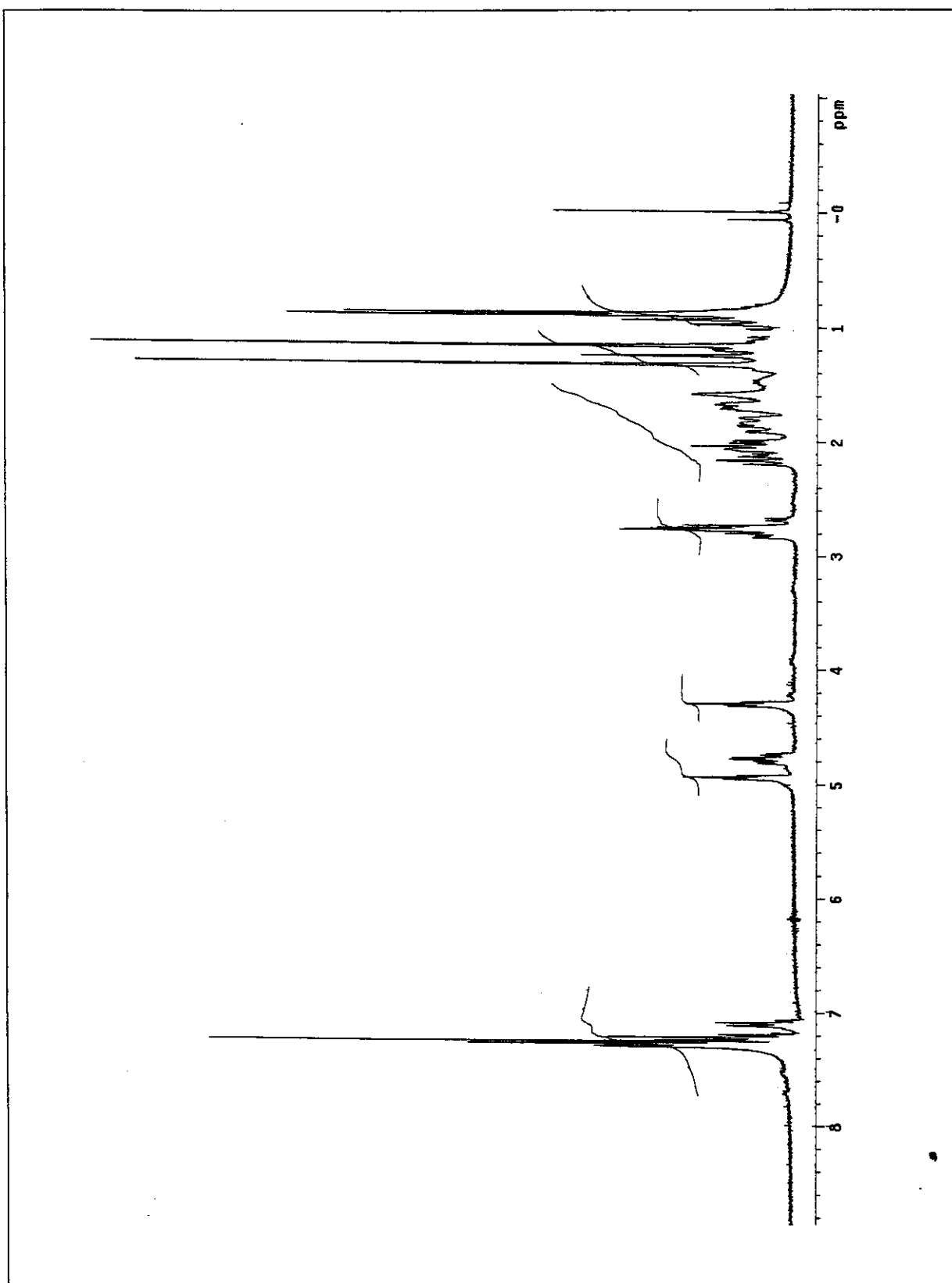


Figura 156: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **153**.

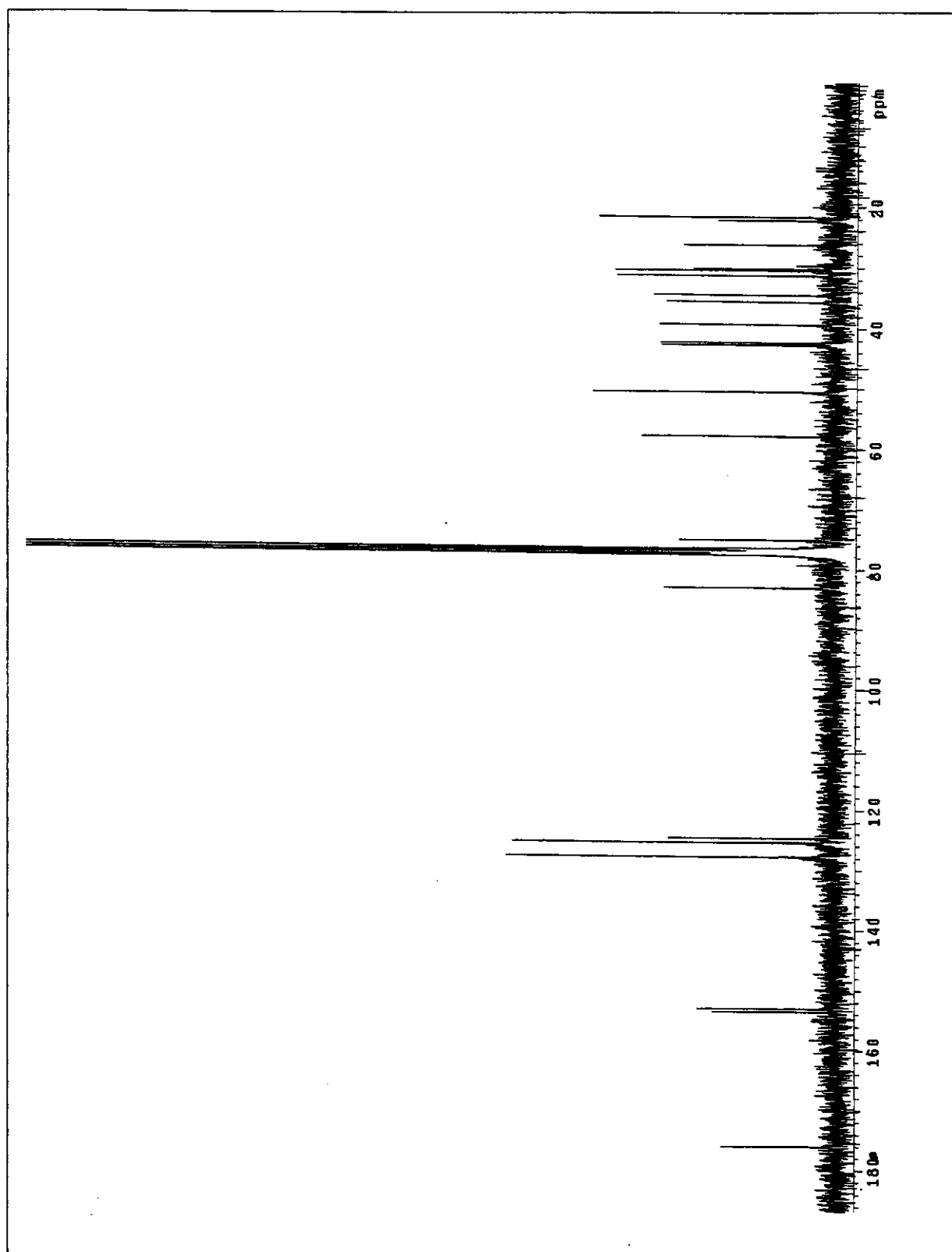


Figura 157: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **153**.

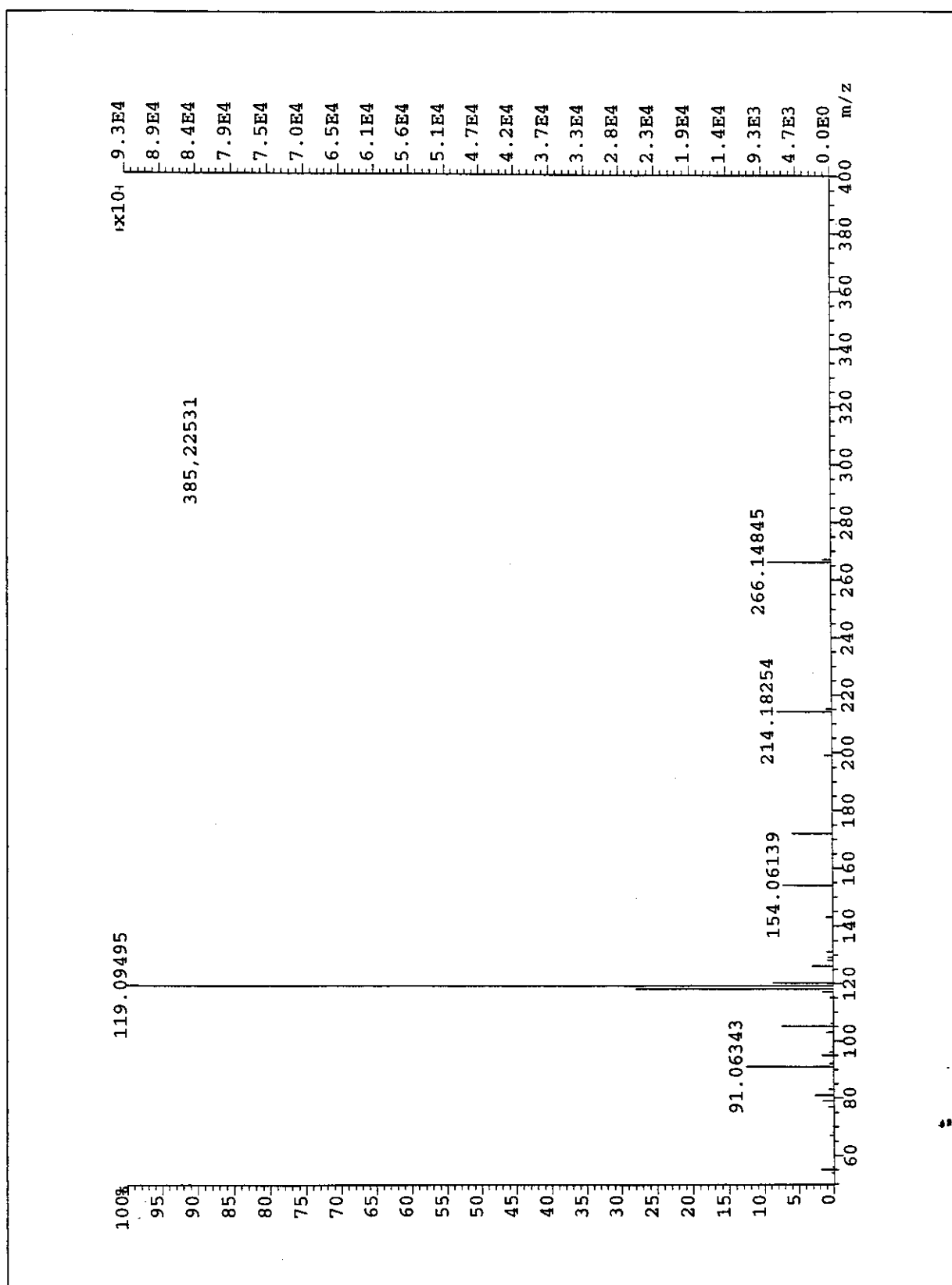
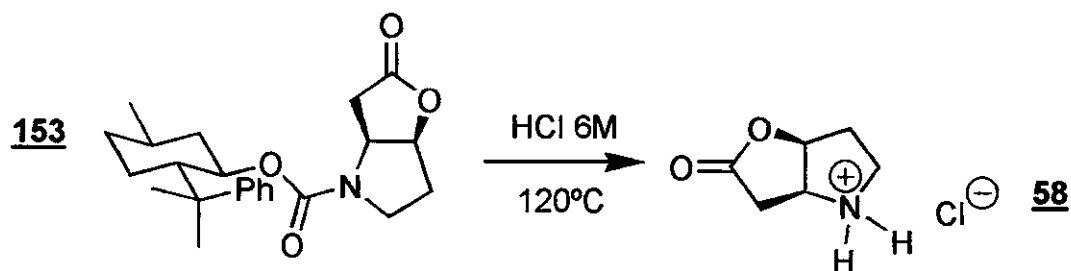


Figura 158: Espectro de Massa de alta resolução (70 eV) de 153.

- Desproteção da lactona de Geissman-Waiss protegida:
- Síntese da (1*S*,5*S*)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (**58**).



Em um balão de 5-mL, adicionaram-se 4,27 mg (0,0111 mmol) da lactona e 1,5 mL de ácido clorídrico 6 M. A mistura foi agitada e aquecida até o refluxo (temperatura do banho $\approx 120^\circ\text{C}$). As condições foram mantidas por 36 horas. No final deste período, evaporou-se o solvente em evaporador rotatório com aquecimento, e lavou-se o resíduo com hexano (3x3 mL). O resíduo lavado foi neutralizado com carbonato de sódio sólido. A mistura formada foi fracionada por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com metanol 30% em clorofórmio (revelado com fosfomolibdato de amônio). Adicionou-se uma gota de ácido clorídrico concentrado às frações que continham a lactona, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório com aquecimento. Após secagem em alto vácuo ($\approx 1\text{ mmHg}$), obteve-se 1,29 mg (71% de rendimento) de um sólido branco. Este material foi caracterizado como sendo o cloridrato da (1*S*,5*S*)-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (**58**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,40$; eluente: metanol 30% em clorofórmio (base livre).
 $[\alpha]_D$ $-45,0$; $c=0,13$; metanol.
 pf $179,5\text{-}181,0^\circ\text{C}$.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): $3321(\text{M})$; $2958(\text{M})$; $2924(\text{M})$; $2854(\text{M})$; $1765(\text{F})$; $1639(\text{M})$;
 (cm^{-1}) (intensidade). $1408(\text{M})$; $1344(\text{f})$; $1169(\text{M})$; $1088(\text{f})$ e $1026(\text{f})$.
 Na forma da base livre

RMN- ^1H ; 500,0 MHz 5,32 (dt; $J = 1,1$ e $5,6$ Hz; 1H); 4,58 (dd; $J = 5,6$ e $9,0$ Hz; 1H); 3,46 (ddd; $J = 3,5$; $7,9$ e $11,4$ Hz; 1H); 3,36 (dt; $J = 6,7$ e $11,4$ Hz; 1H); 3,20 (dd; $J = 9,0$ e $19,8$ Hz; 1H); 2,89 (dd; $J = 1,6$ e $19,8$ Hz; 1H); 2,40-2,34 (m; 1H) e 2,25 (dddd; $J = 5,6$; $7,9$; $11,4$ e $15,1$ Hz; 1H).

RMN- ^{13}C ; 125,7 MHz 82,1; 59,6; 43,9 32,0 e 30,5.
(D_2O , ta): (δ).

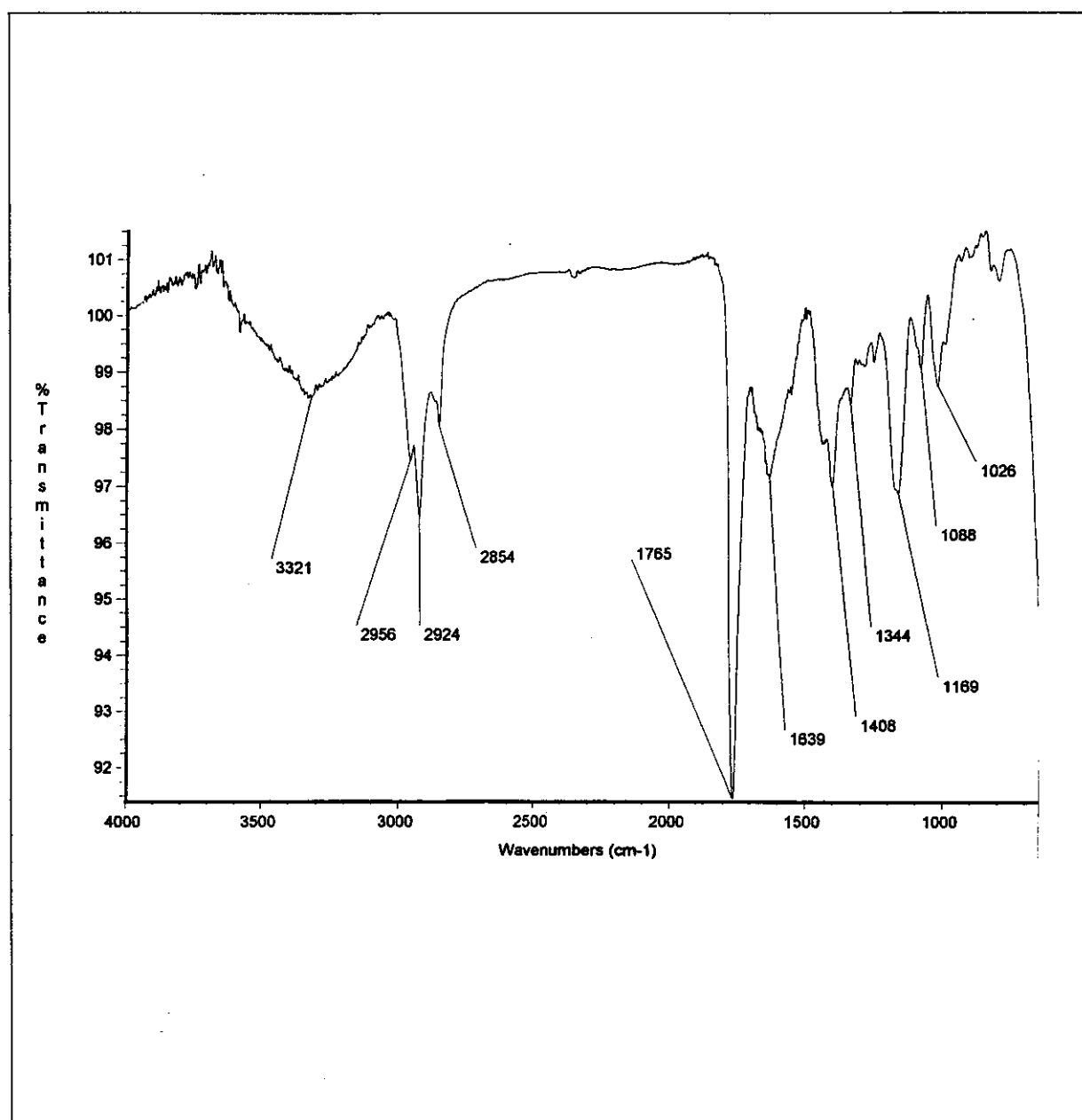


Figura 159: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **49**.

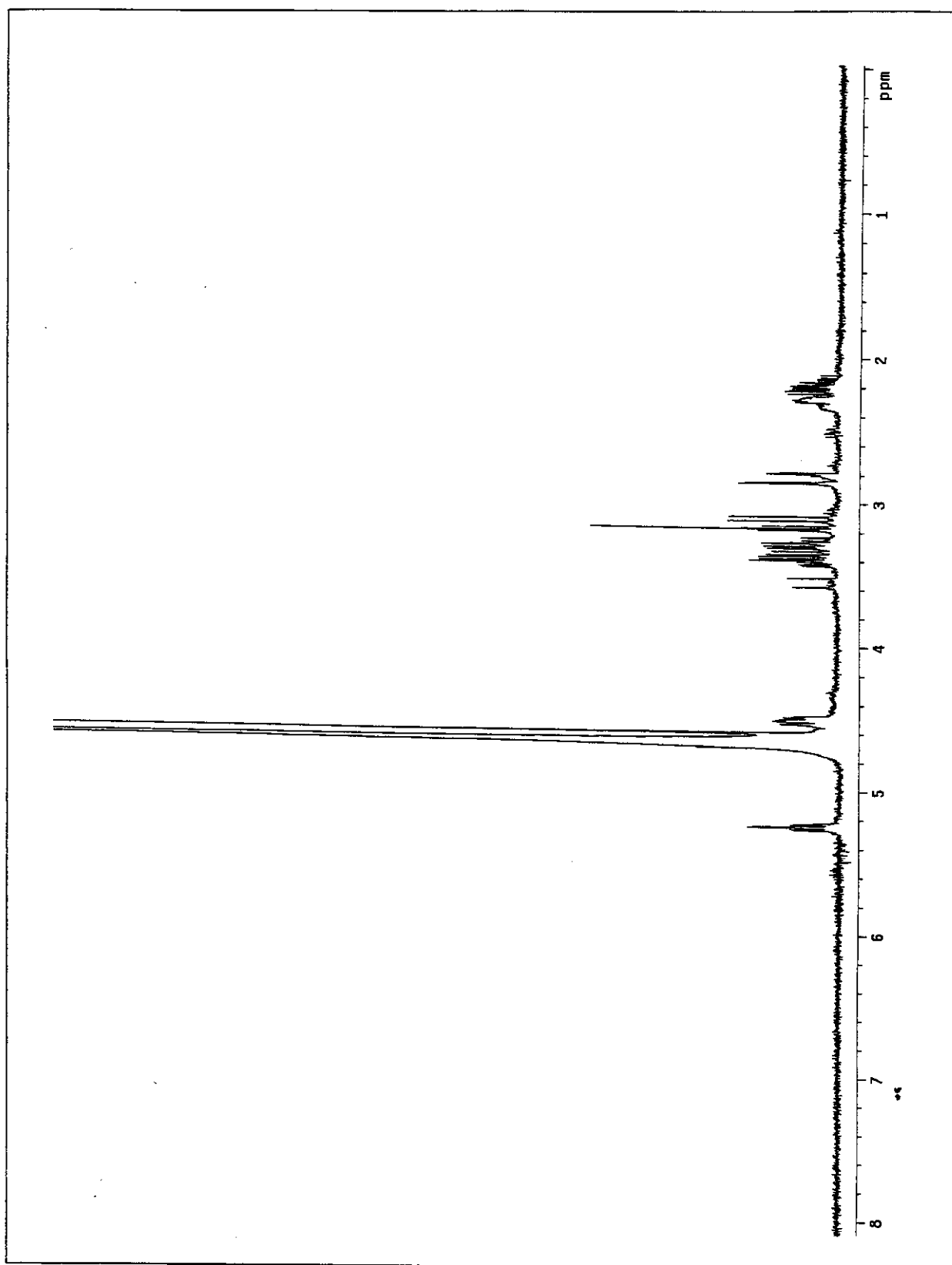


Figura 160: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) em D_2O de 49.

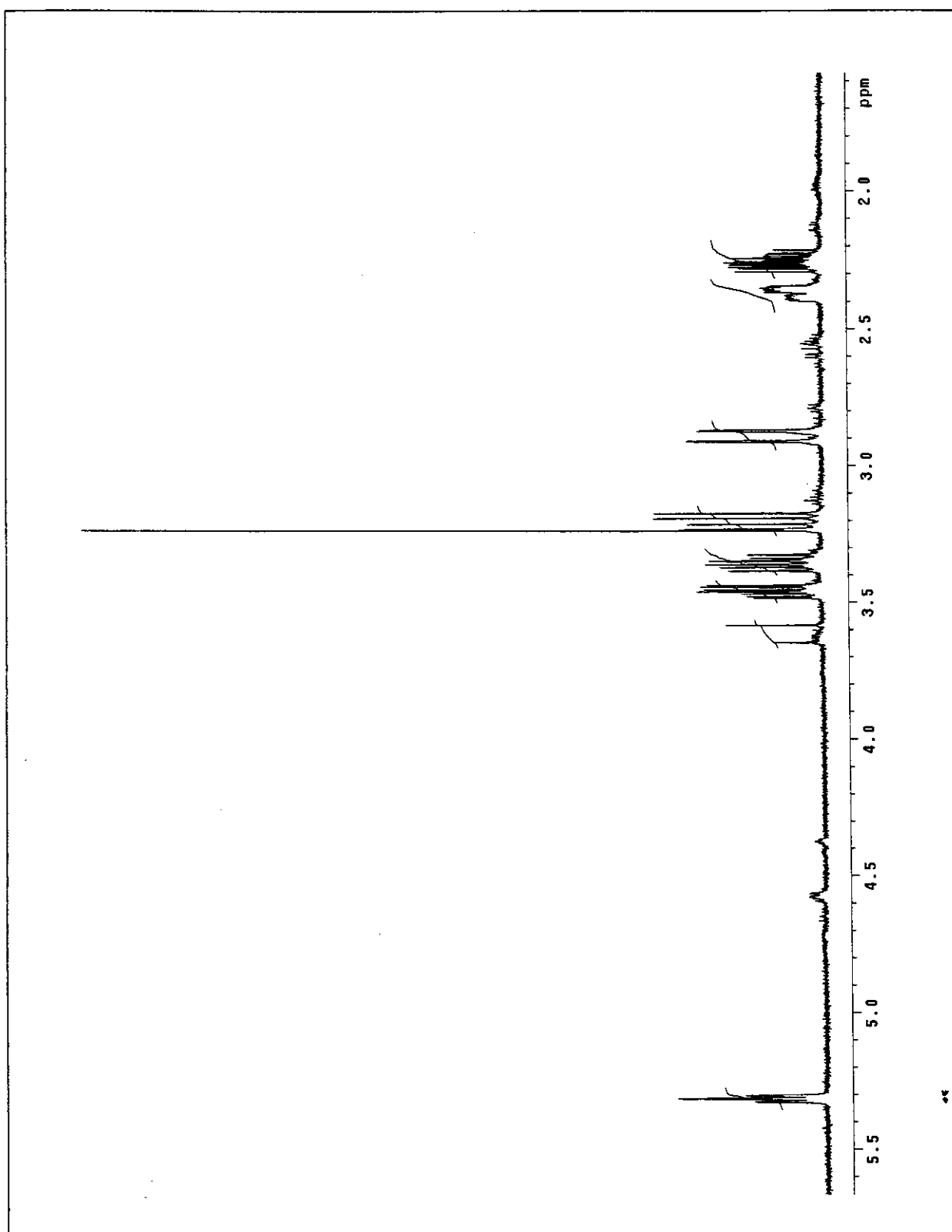


Figura 161: Espectro de RMN ^1H (500 MHz) em D_2O com supressão do sinal de HDO de **58**.

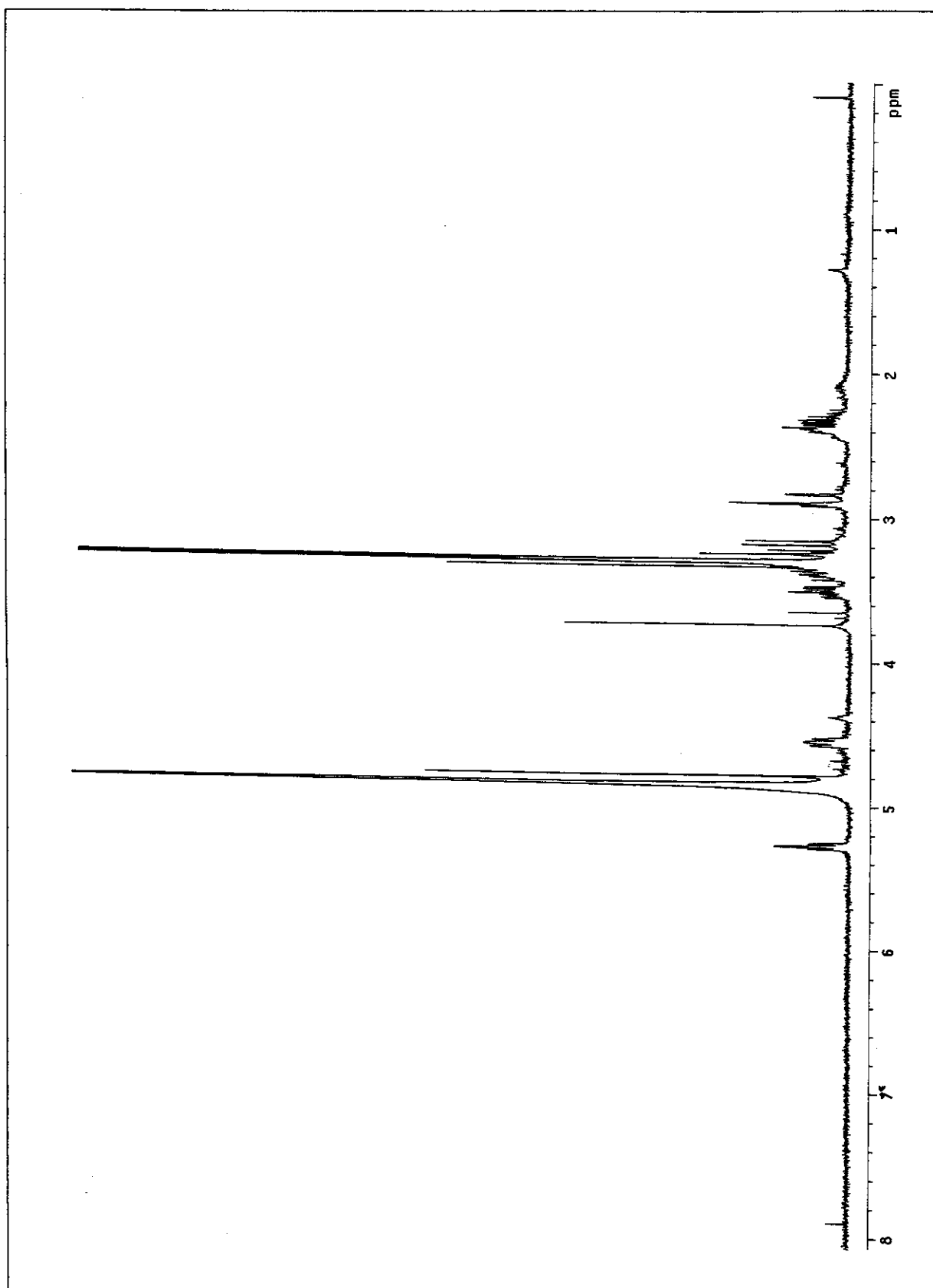


Figura 162: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CD_3OD de **58**.

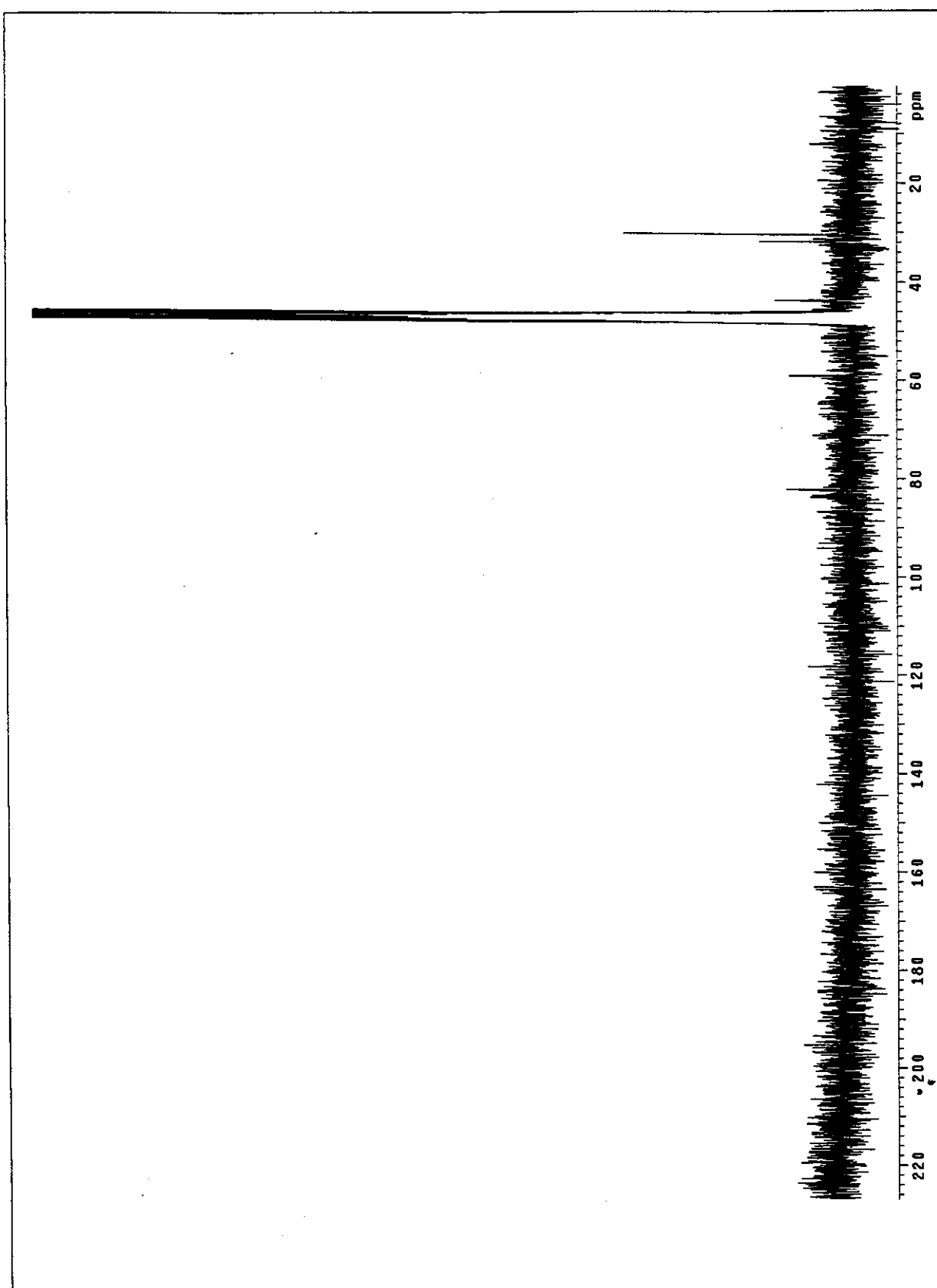
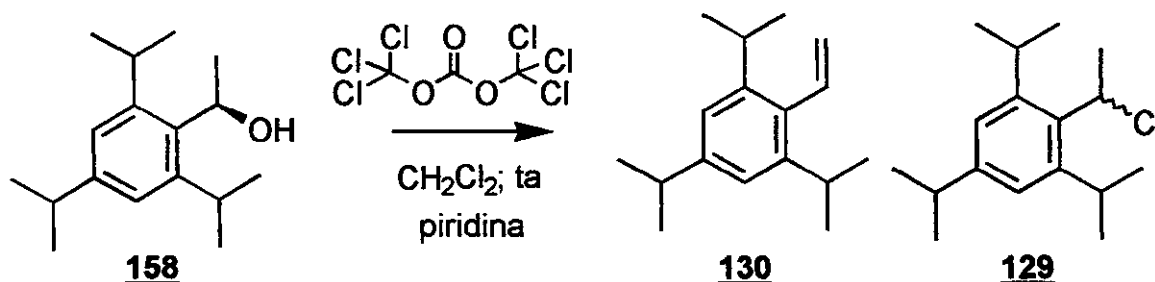


Figura 163: Espectro de RMN^{13}C (75 MHz) em CD_3OD de **58**

- Tentativa de síntese do cloroformato baseado no indutor de Greene:
- Síntese do 1-cloro-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etano e do 1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno.



Em um balão de 25 mL, com um banho de gelo e sob atmosfera de nitrogênio anidro, foram adicionados 30,6 mg (0,103 mmol) de trifosgênio e 5 mL de diclorometano seco. Após a homogeneização do meio, foi adicionada uma solução contendo 61,0 mg (0,246 mmol) de 1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol^[80], 0,03 mL (0,37 mmol) de piridina e 5 mL de diclorometano seco. Após 30 min de agitação a 0 °C, retirou-se o banho de gelo, e agitou-se o meio reacional por 16 h à temperatura ambiente. No final deste período, foram adicionados 10 mL de salmoura gelada. Agitou-se a mistura por 5 minutos, e separaram-se as fases. A orgânica foi lavada com duas porções de 5 mL de cloreto de amônio aquoso saturado e seca com sulfato de magnésio anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, restando um óleo incolor. Este foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 26,2 mg do 1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno como um óleo incolor (46% de rendimento) e 32,2 mg de uma mistura de 1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno e 1-cloro-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etano.

Dados físicos:

1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno:

CCF $R_f \approx 0,85$; eluente: hexano.

Dados espectrais:

1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno (**130**):

IV-(filme, NaCl): 3078(f); 2960(F); 2927(M); 2868(M); 1644(f); 1606(f);
(cm⁻¹) (intensidade). 1566(f); 1460(M); 1381(f); 1362(f); 1317(f); 920(M) e 876(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,02 (s; 2H); 6,79 (dd; J = 11,3 e 17,9 Hz; 1H); 5,52 (dd; J =
(CDCl₃, ta): (δ). 2,3 e 11,3 Hz; 1H); 5,20 (dd; J = 2,3 e 17,9 Hz; 1H);
3,27 (sept; J = 7,0 Hz; 2H); 2,91 (sept; J = 7,0 Hz; 1H);
1,28 (d; J = 7,0 Hz; 6H) e 1,21 (d; J = 7,0 Hz; 12H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 147,4; 146,1; 135,2; 120,4; 119,4; 34,3; 29,9; 24,1 e 23,9.
(CDCl₃, ta): (δ).

DEPT; 75,5 MHz CH → 135,2; 120,4; 34,3 e 29,9.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 119,4.
CH₃ → 24,1 e 23,9.

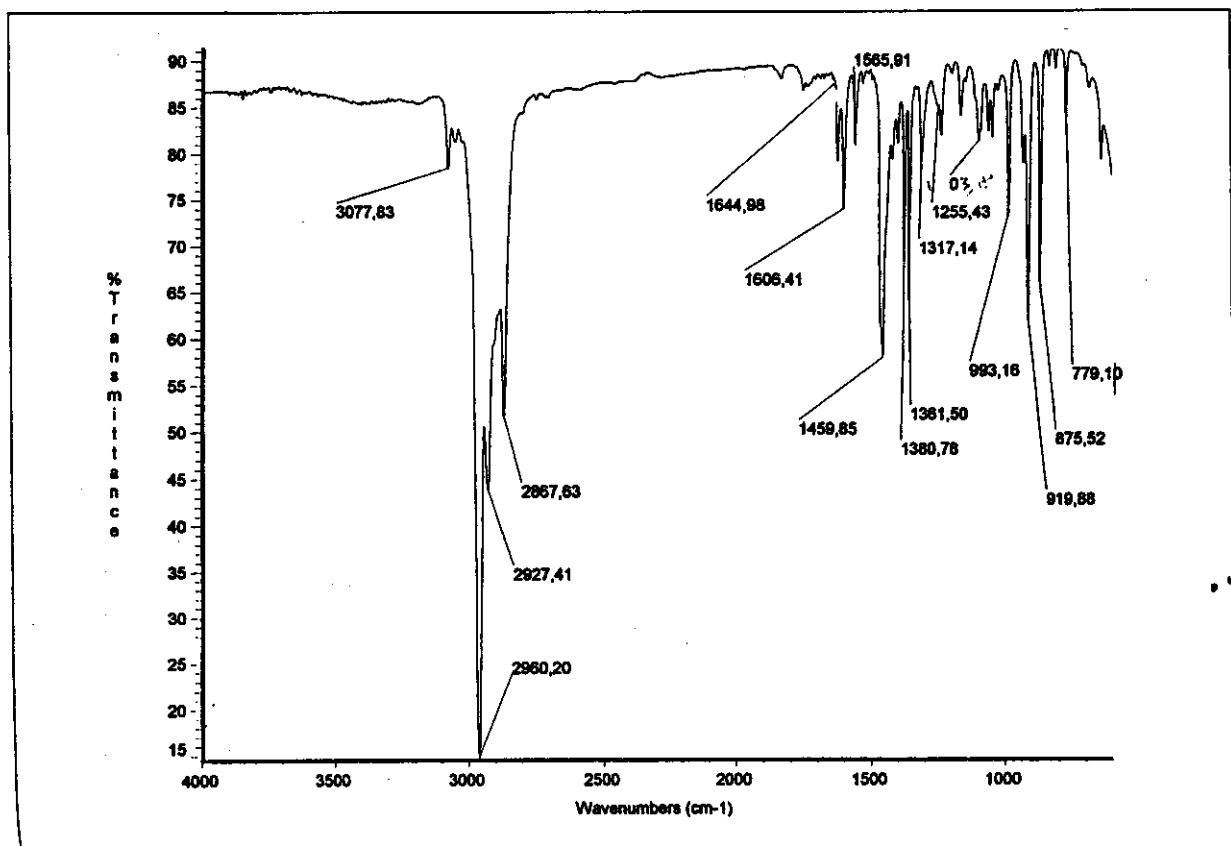


Figura 164: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **130**.

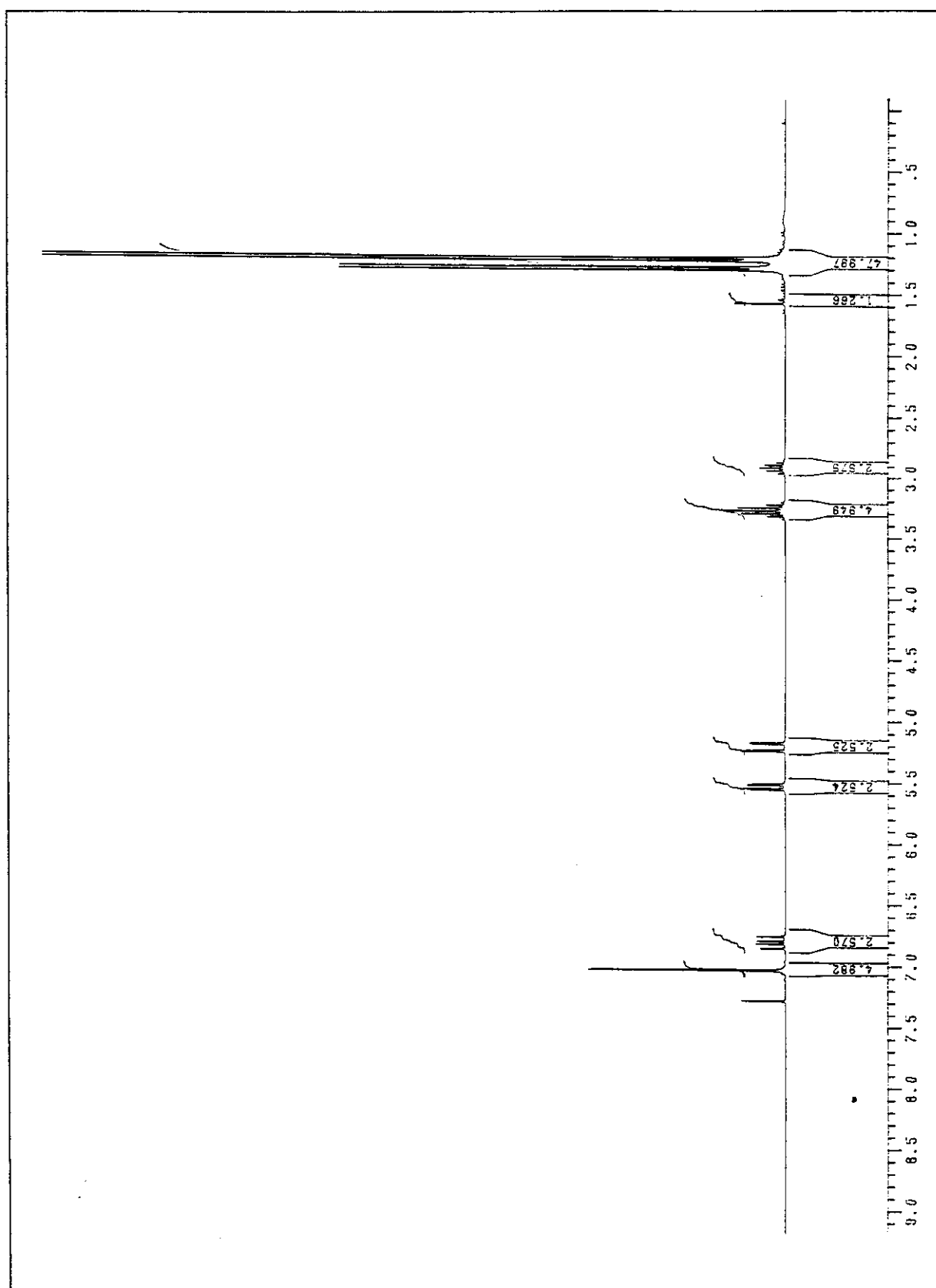


Figura 165: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de 130.

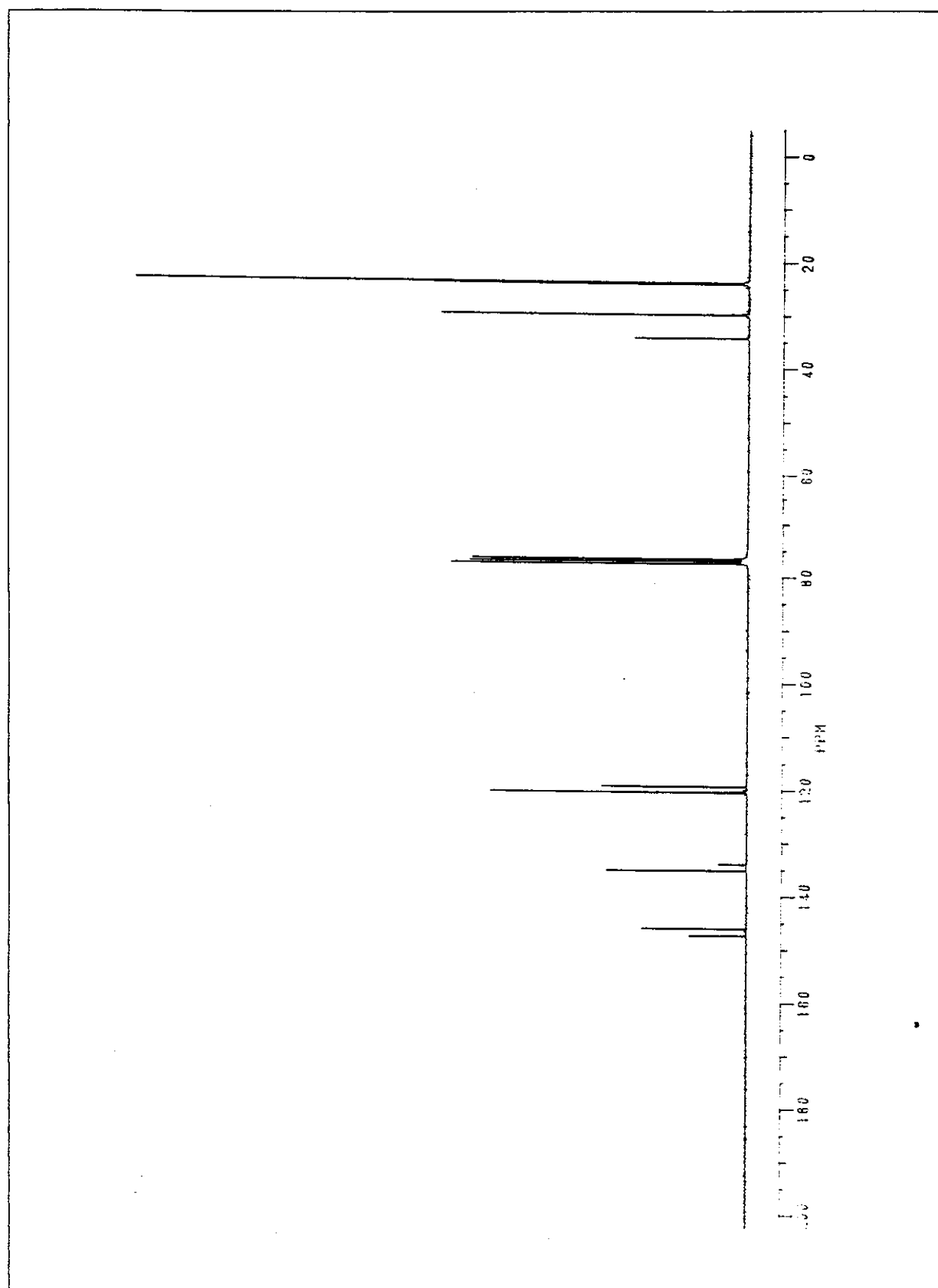


Figura 166: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **130**.

Dados físicos:

1-cloro-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etano [A] + 1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno [B]:

CCF $R_f \approx 0,70-0,80$; eluente: hexano.

Dados espectrais:

1-cloro-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etano [A] + 1,3,5-triisopropil-2-vinilbenzeno [B]:

IV-(filme, NaCl): 2956(F); 2925(F); 2868(F); 1606(f); 1460(M); 1379(M);
(cm^{-1}) (intensidade). 1360(M); 1240(f); 1038(f); 877(f) e 679(f).

RMN- ^1H ; 300,0 MHz [A] $\rightarrow$ 6,99 (sl; 1H); 6,87 (sl; 1H); 5,70 (q; $J = 7,2$ Hz; 1H);
(CDCl_3 , ta): (δ). 3,80-3,75 (m; 1H); 3,15-3,10 (m; 1H); 2,84-2,74 (m; 1H);
1,85 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H); 1,23 (d; $J = 6,8$ Hz; 6H) e 1,17 (d; $J = 6,8$ Hz; 12H).

[B] $\rightarrow$ 6,93 (s; 2H); 6,70 (dd; $J = 11,4$ e $17,9$ Hz; 1H);
5,43 (dd; $J = 2,3$ e $11,4$ Hz; 1H); 5,10 (dd; $J = 2,3$ e $17,9$ Hz;
1H); 3,22-3,13 (m; 2H); 2,84-2,74 (m; 1H); 1,19 (d; $J = 7,1$ Hz; 6H) e 1,12 (d; $J = 6,8$ Hz; 12H).

RMN- ^{13}C ; 75,5 MHz [A] $\rightarrow$ 149,4; 148,4; 144,5; 134,0; 133,4; 123,8; 120,6; 53,5;
(CDCl_3 , ta): (δ). 34,1; 30,1; 29,7; 29,1; 26,0; 24,5; 24,2 e 23,8.

[B] $\rightarrow$ 147,4; 146,1; 135,2; 120,4; 119,4; 34,3; 29,9; 24,1 e
23,9.

DEPT; 75,5 MHz CH $\rightarrow$ 135,2[B]; 133,4[A]; 123,8[A]; 120,6[A]; 120,4[B];
(CDCl_3): (δ). 53,5[A]; 34,3[B]; 34,1[A]; 30,1[A]; 29,9[B]; 29,7[A] e
29,1[A].

$\text{CH}_2 \rightarrow$ 119,4[B].

$\text{CH}_3 \rightarrow$ 26,0[A]; 24,5[A]; 24,2[A]; 24,1[B]; 23,9[B]; 23,8[A].

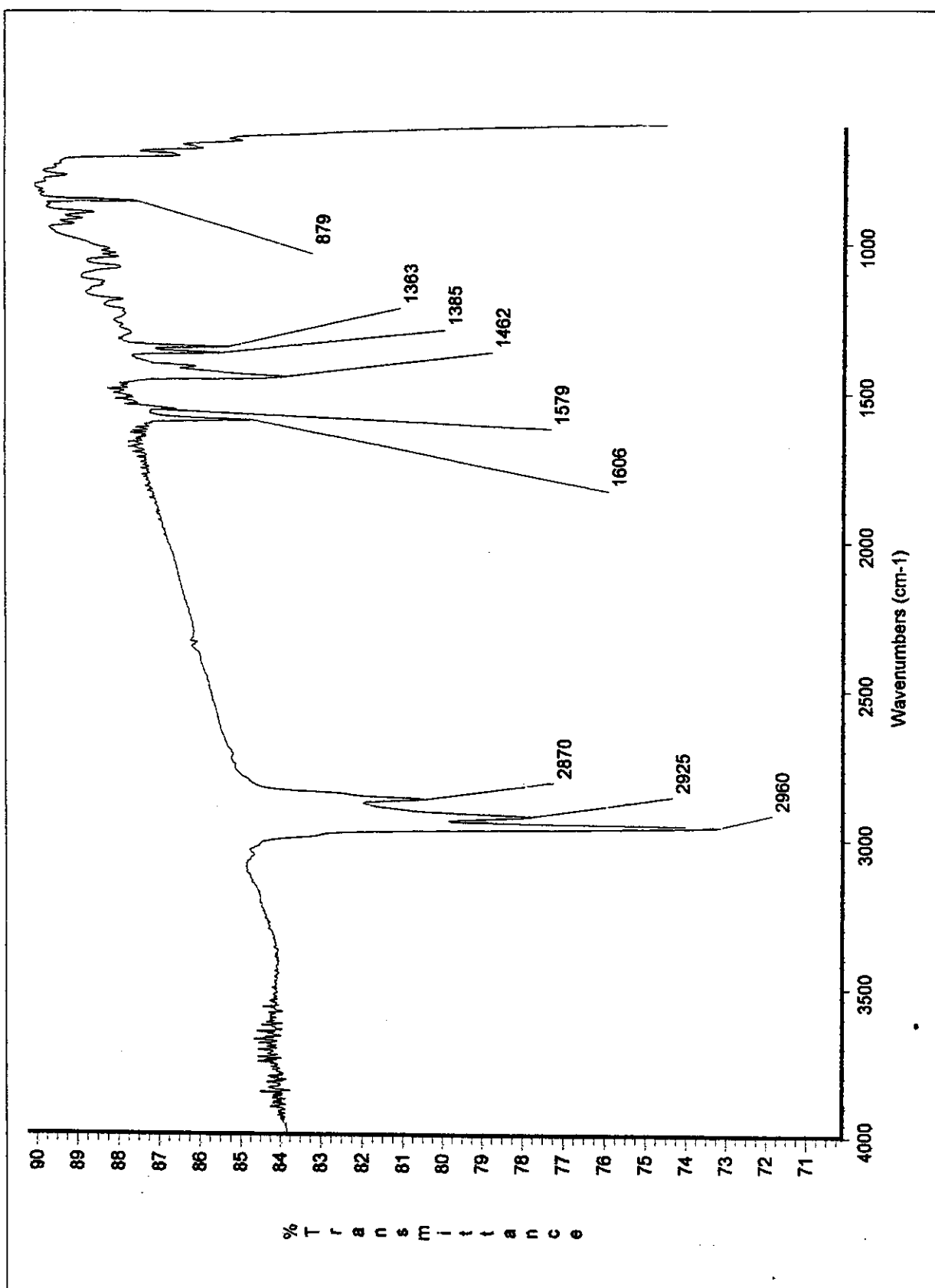


Figura 167: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) da mistura de 129 e 130.

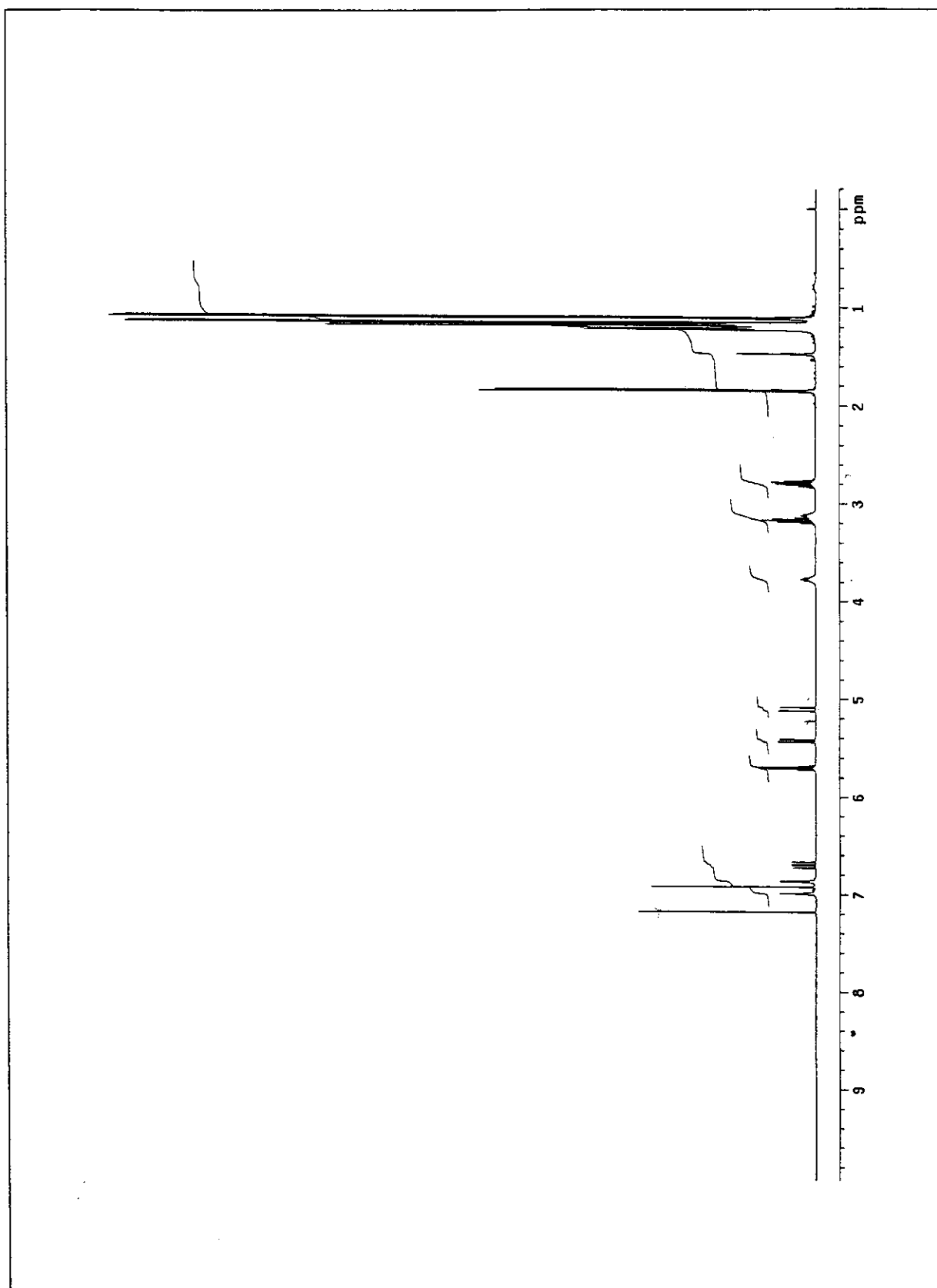


Figura 168: Espectro de RMN ^1H (500 MHz) em CDCl_3 da mistura de **129** e **130**.

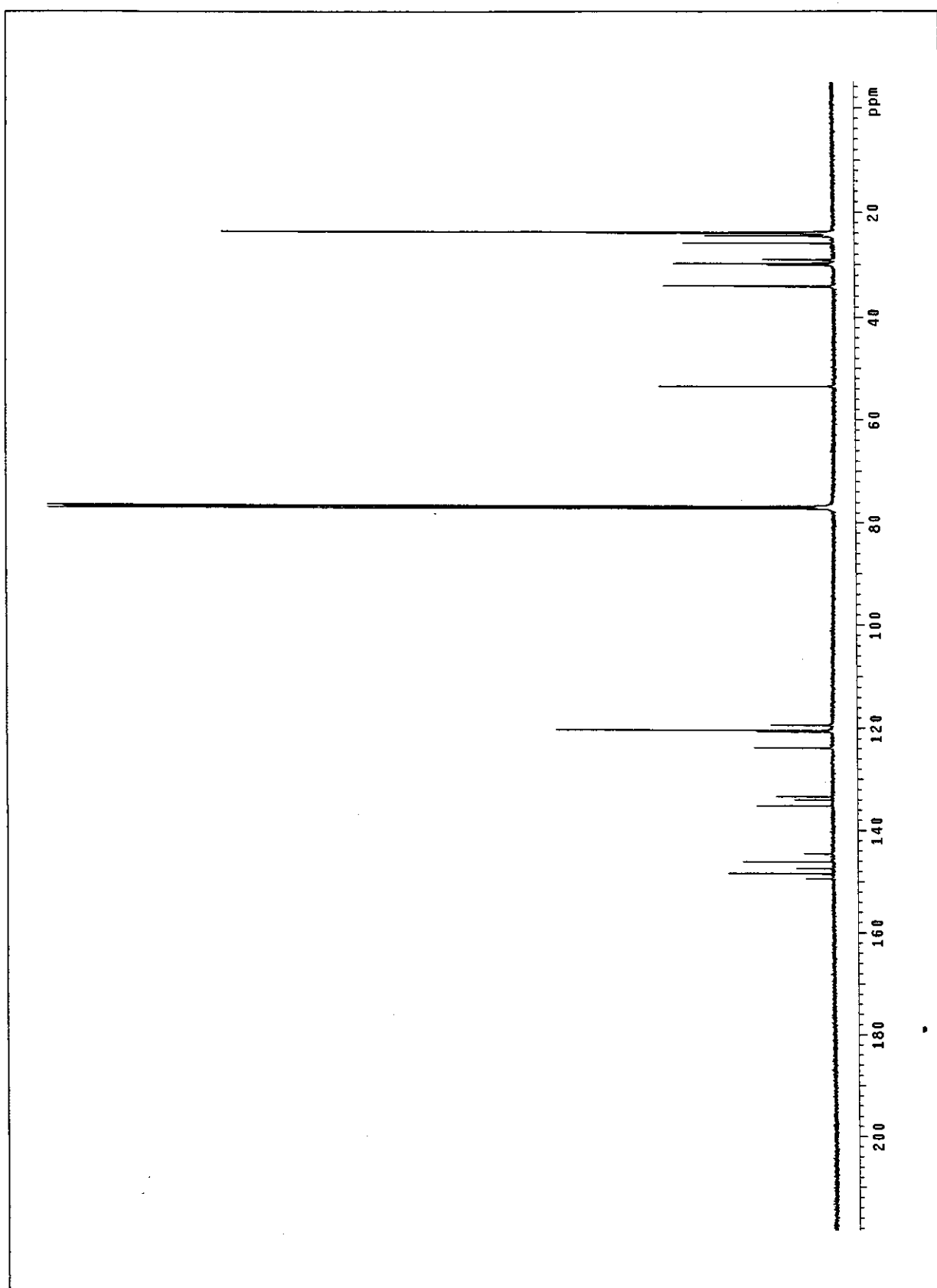
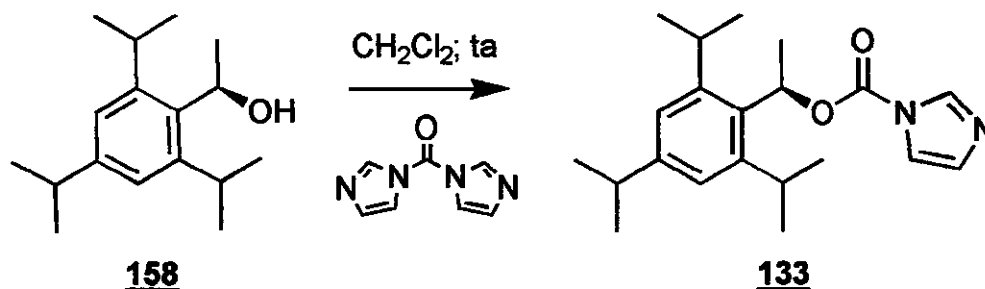


Figura 169: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz) em CDCl_3 da mistura de 129 e 130.

- Preparação do éster carbonilimidazólico do indutor de Greene:
- Síntese do 1H-1-imidazolocarboxilato de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-etila (**133**).



Em um balão de 25 mL, com atmosfera de nitrogênio anidro, adicionaram-se 279 mg (1,721 mmol) de carbonildiimidazol e 9 mL de diclorometano anidro. Após a homogeneização do meio, adicionou-se uma solução de 369 mg (1,48 mmol) de 1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol e 6 mL de diclorometano anidro. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. No final deste período, adicionaram-se 5 mL de água, agitou-se a mistura intensamente. Separaram-se as fases, e lavou-se a fase orgânica mais duas vezes com 5 mL de água. A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e, posteriormente, evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 20% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 437 mg (86% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como o 1H-1-imidazolocarboxilato de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**133**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato de etila 20% em hexano.

$[\alpha]_D$ -52,0; $c=2,1$; acetato de etila.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3120(f); 2957(F); 2870(M); 1752(F); 1610(M); 1470(M);
 (cm⁻¹) (intensidade). 1384(F); 1316(F); 1279(F); 1246(F); 1184(F); 1094(M);
 1052(F); 1001(F); 882(M); 771(M); 740(M); 653(M) e 523(f).
 RMN-¹H; 300,0 MHz 8,16 (s; 1H); 7,44 (sl; 1H); 7,06 (sl; 3H); 6,75 (q; J = 6,8 Hz;

(CDCl₃, ta): (δ). 1H); 3,53 (sl; 2H); 2,87 (sept; J = 7,0 Hz; 1H); [1,81 (d; J = 6,8 Hz) + 1,74 (d; J = 6,8 Hz) = 3H]; 1,34 (d; J = 7,0 Hz; 6H) e [1,26 (d; J = 7,0 Hz) + 1,18 (d; J = 7,0 Hz) = 12H].

RMN-¹³C; 75,5 MHz 149,3; 148,6; 137,3; 135,2; 130,7; 130,4; 123,2; 122,1; 117,2;
(CDCl₃, ta): (δ). 73,4; 67,9; 33,9; 29,3; 25,4; 24,7; 23,7; 23,6 e 21,9.

DEPT; 75,5 MHz CH → 137,1; 130,6; 117,1; 73,4; 34,0 e 29,3.
(CDCl₃): (δ). CH₃ → 24,8; 24,2; 23,7; 23,6 e 22,0.

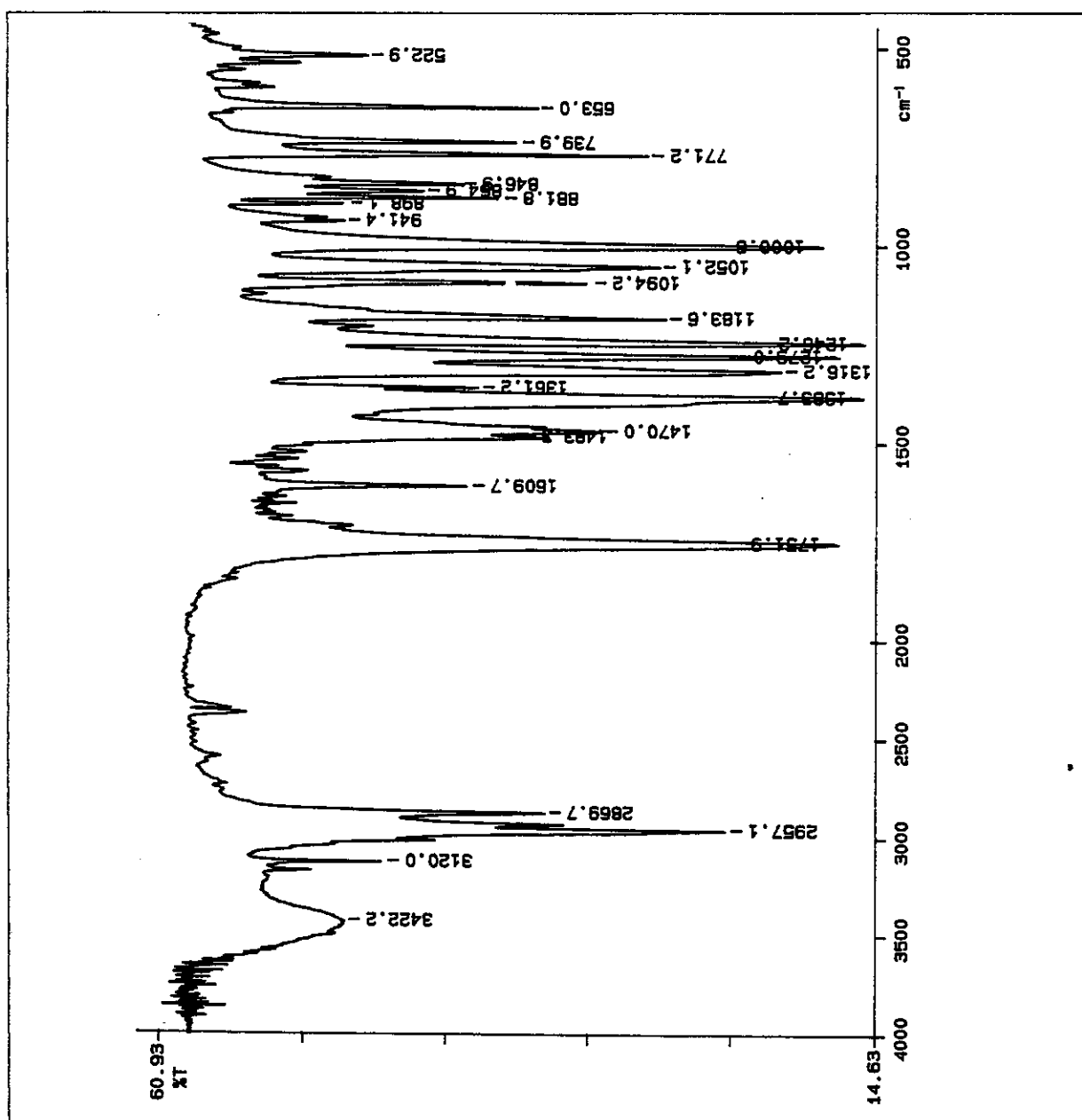


Figura 170: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 133.

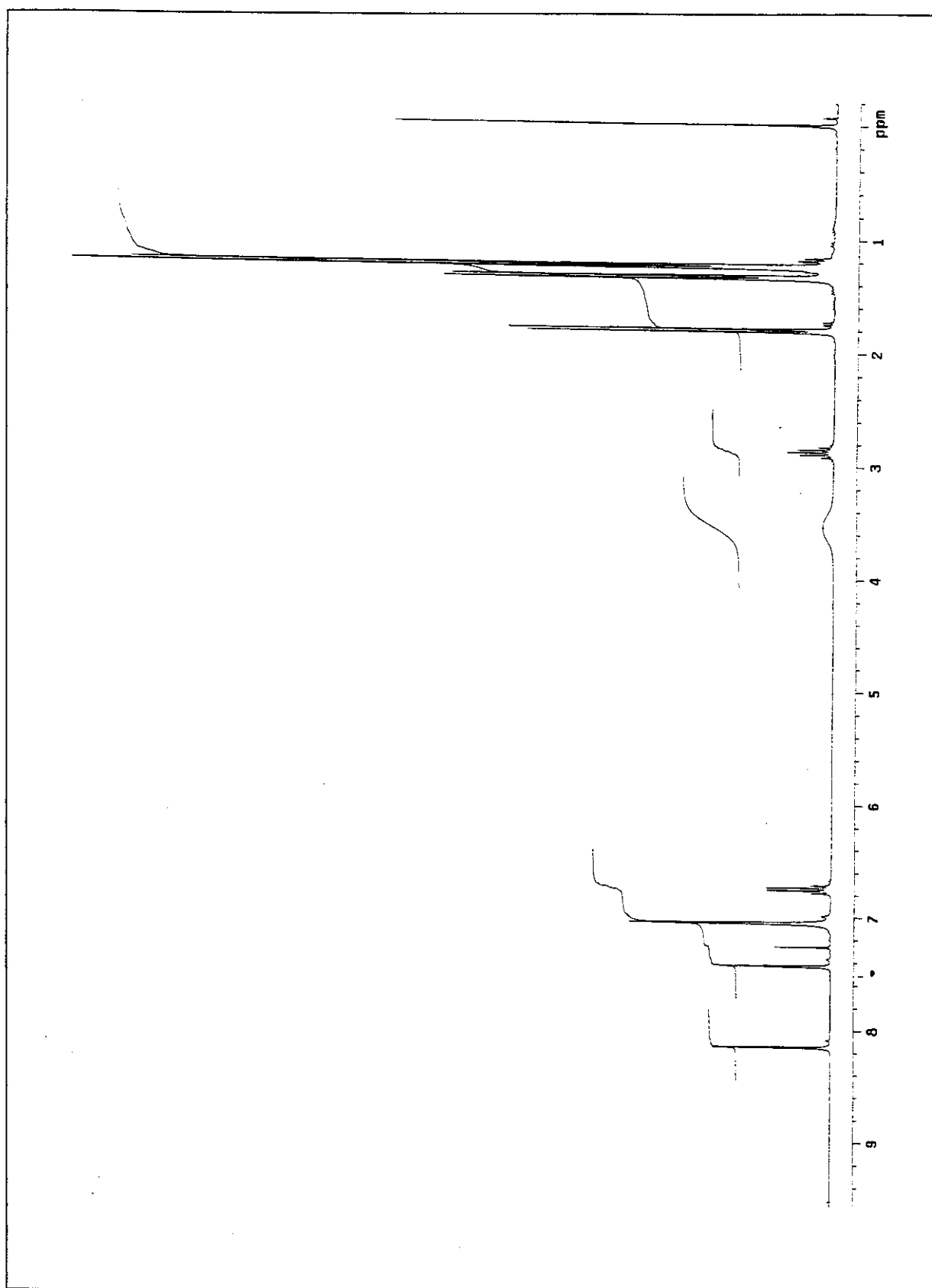


Figura 171: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **133**.

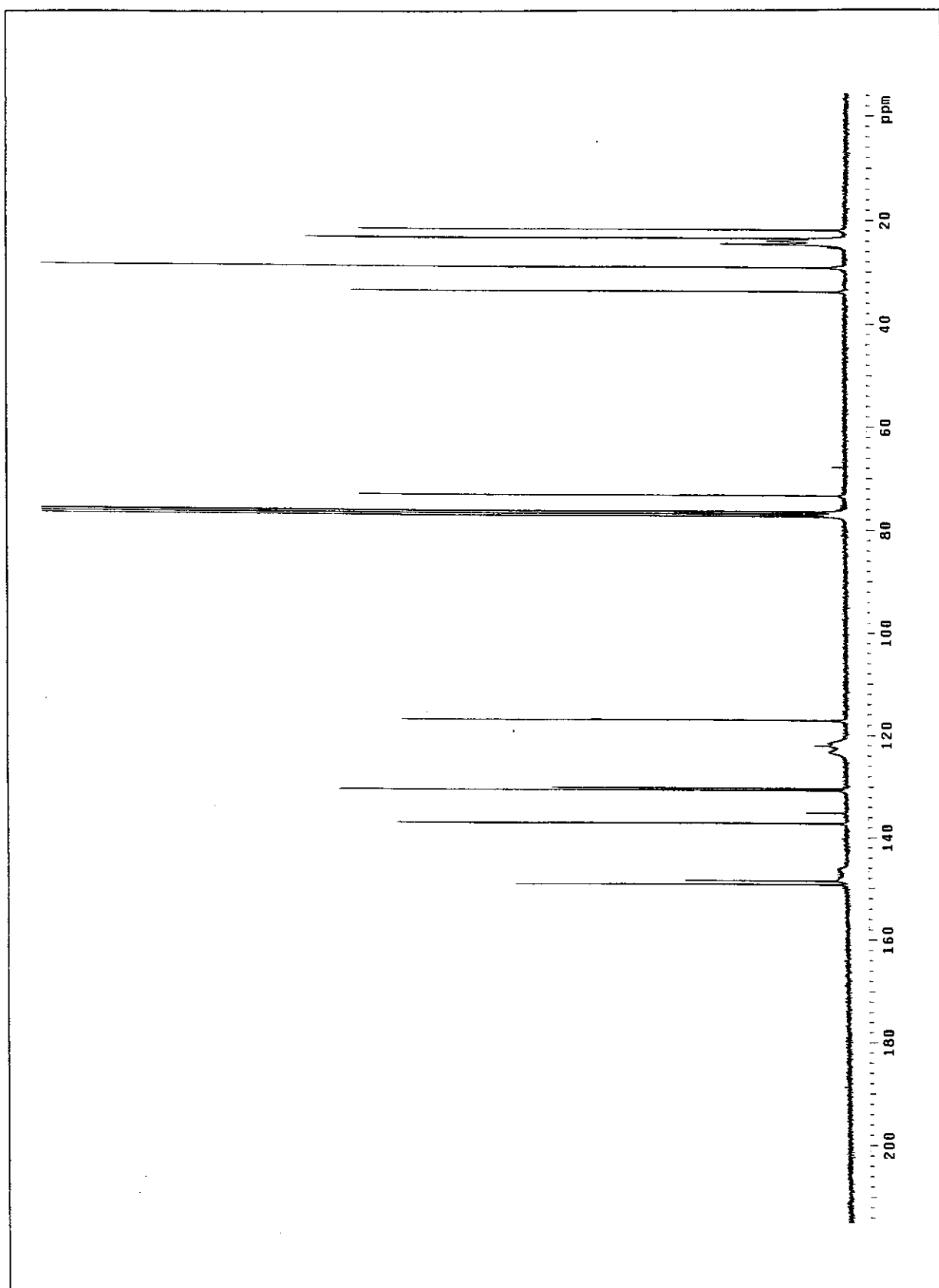
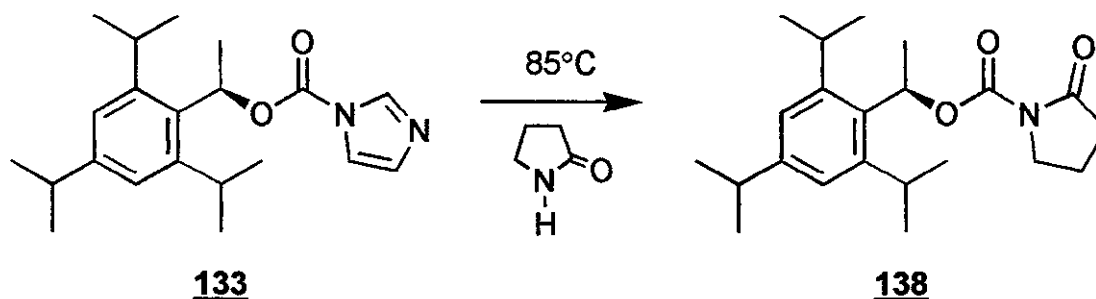


Figura 172: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **172**.

- Síntese da N-acilactama do indutor de Greene:

- Síntese do 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-etila (**138**).



Em um balão de 25 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, adicionaram-se 289 mg (0,845 mmol) do éster carbonilimidazólico do (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol. Adicionaram-se, em seguida, 3,0 mL (40 mmol) de 2-pirrolidinona seca. Aqueceu-se o meio reacional a 85 °C e agitou-se por 52 h. Após este período, resfriou-se o meio reacional até a temperatura ambiente, e adicionaram-se 10 mL de éter etílico e 5 mL de água, agitando-se vigorosamente a mistura bifásica. As fases foram separadas, e lavou-se a fase orgânica mais duas vezes com água (2 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, e evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. Purificou-se o resíduo por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano ($R_f \approx 0,25$; revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, foram obtidos 169 mg (55% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como o 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato, de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-etila (**138**). Isolaram-se ainda, 73,2-mg (35% de rendimento) do (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol (**158**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato de etila 10% em hexano.

$[\alpha]_D$ -48,2; $c=1,1$; acetato de etila.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2960(F); 2931(F); 2870(M); 1790(F); 1759(F); 1712(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1608(M); 1462 (M); 1367 (F); 1248(F); 1189(M); 1105(f);
1058(F); 885(M) e 760(M).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,02 (sl; 2H); 6,61 (q; J = 6,8 Hz; 1H); 3,81 (t; J = 7,1 Hz;
(CDCl₃, ta): (δ). 2H); 3,60 (sl; 2H); 2,86 (sept; J = 7,0 Hz; 1H); 2,51 (t; J =
8,2 Hz; 2H); 2,02 (quint; J = 7,6 Hz; 2H); 1,70 (d; J = 7,0 Hz;
3H); 1,30 (d; J = 7,0 Hz; 6H) e 1,23 (t; J = 6,6 Hz; 12H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 174,4; 151,3; 148,6; 146,2; 131,6; 123,1; 121,4; 70,7; 46,2;
(CDCl₃, ta): (δ). 33,9; 32,6; 29,0; 24,7; 23,7; 23,6; 22,0 e 17,4.

DEPT; 75,5 MHz CH → 70,7; 33,9 e 29,0.
(CDCl₃): (δ). CH₂→ 46,2; 32,6 e 17,4.
CH₃→ 24,7; 23,7; 23,6 e 22,0.

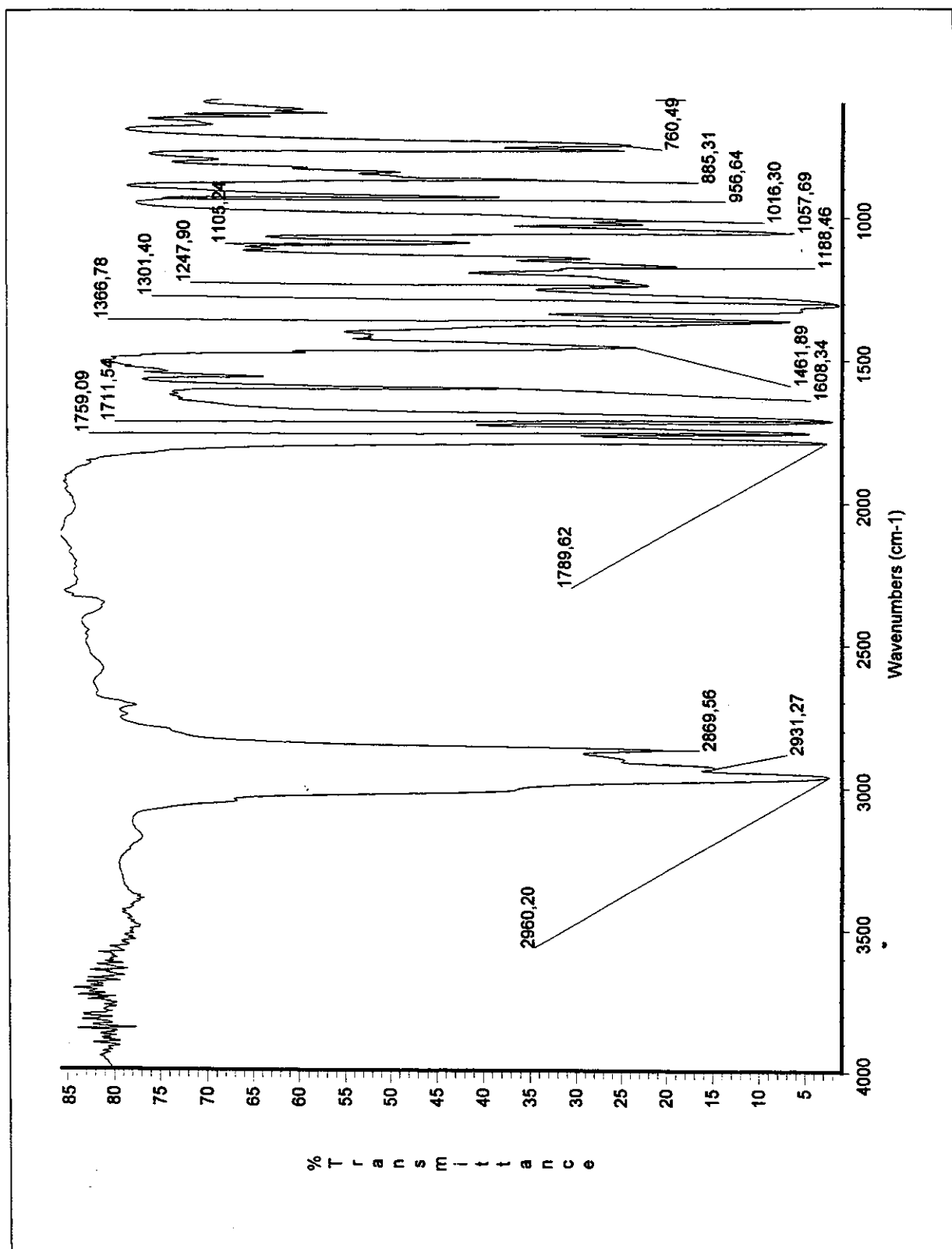


Figura 173: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de **138**.

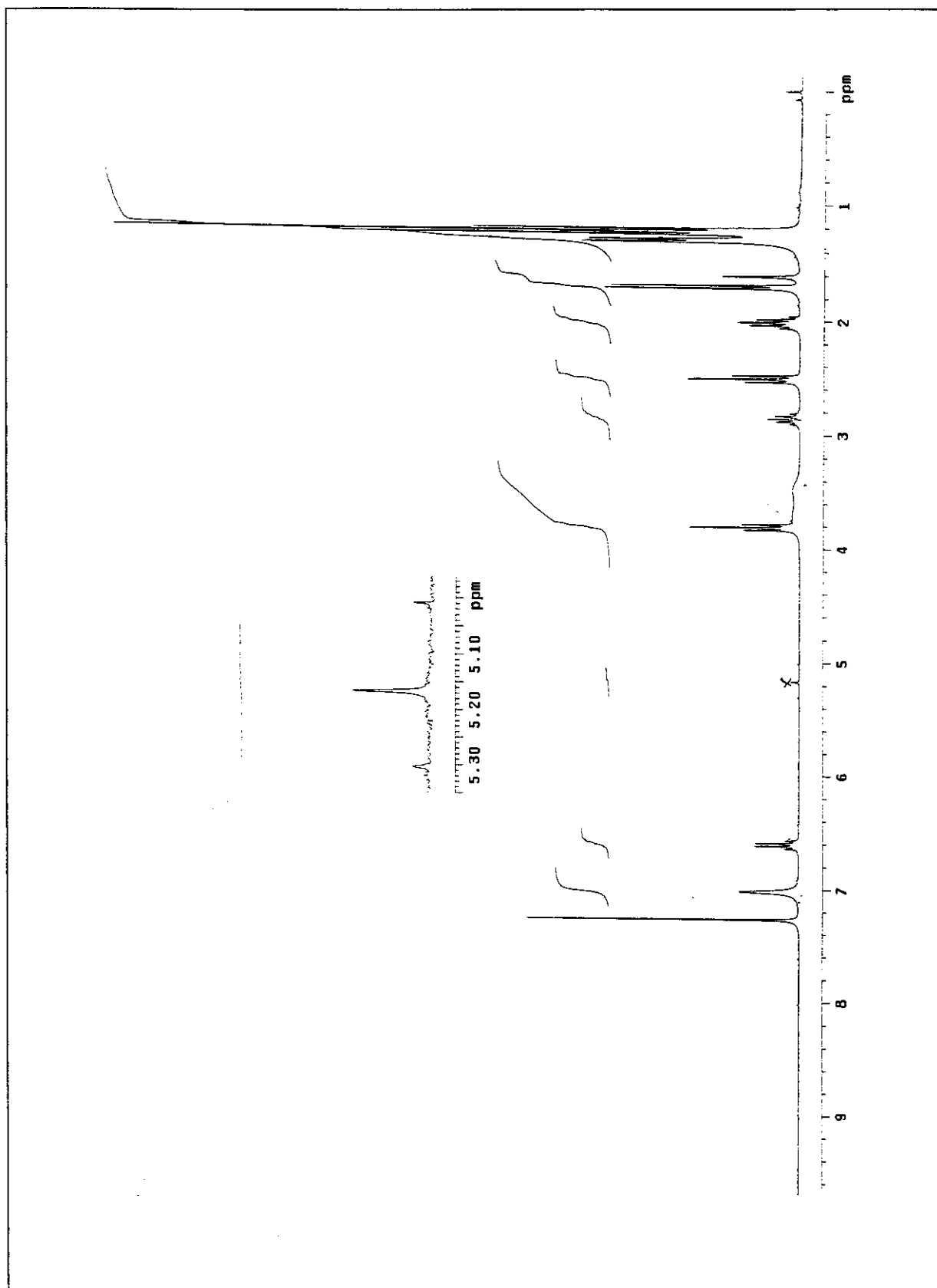


Figura 174: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **138**.

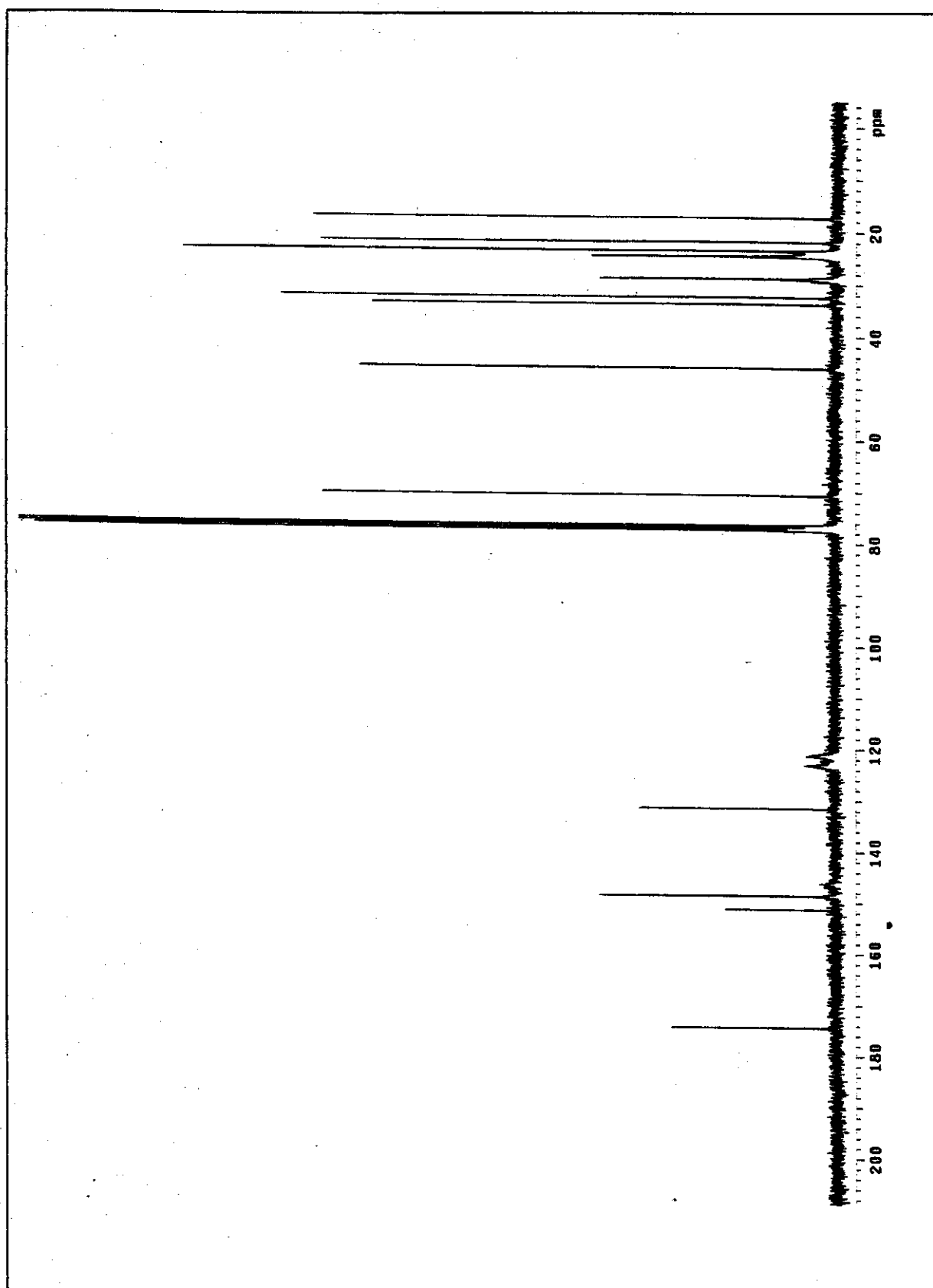
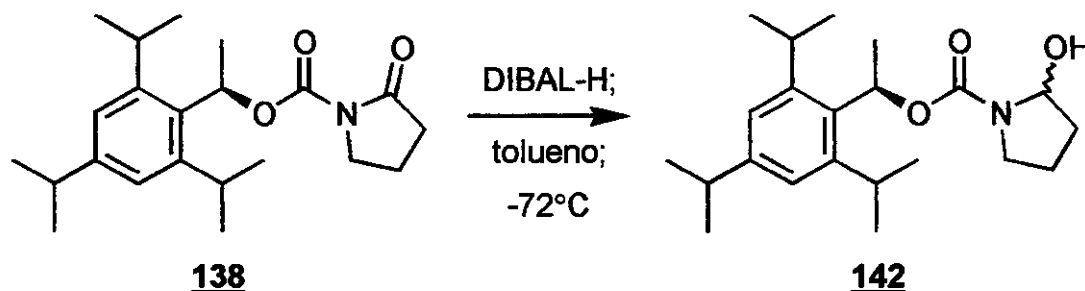


Figura175: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 138.

- Síntese da N-acilactamol do indutor de Greene:

- Síntese do 2-hidroxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**142**).



Em um balão cônico de 5 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 27,8 mg (0,0773 mmol) da N-acilactama do (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)-1-etanol e 0,5 mL de tetraidrofurano seco. O meio reacional foi refrigerado a -72 °C e agitado magneticamente. Adicionou-se, então, 0,12 mL (0,12 mmol, 155 mol%) de uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno lentamente. A adição demorou aproximadamente 5 min. Após este período, agitou-se o meio reacional a -72 °C por 2 h. Ao final deste período, foram adicionados em sequência: 0,17 mL de solução aquosa saturada de acetato de sódio, 0,30 mL de cloreto de amônio aquoso saturado e 2,0 mL de éter etílico. A agitação da mistura bifásica foi mantida por aproximadamente 1 h. Ao final deste período, separou-se a fase orgânica da aquosa, que continha uma suspensão branca, extraindo-se a fase aquosa com mais duas porções de 2,0 mL de éter etílico. Juntaram-se e evaporaram-se as fases orgânicas secas por sulfato de magnésio anidro. O resíduo obtido foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção dos voláteis, obtiveram-se 26,1 mg (93% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi identificado como uma mistura de diastereoisômeros do 2-hidroxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**142**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25$; eluente: acetato de etila 10% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 3440(F); 2956(F); 2867(M); 1684(F); 1606(f); 1417(F);
(cm⁻¹) (intensidade). 1384(F); 1261(f); 1176(f); 1100(M); 1056(M); 989(f); 880(f) e
738(f).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,03 (s; 2H); 6,52 (q; J = 6,8 Hz; 1H); [5,54 (sl) + 5,48 (sl) =
(CDCl₃, ta): (δ). 1H]; 3,75-3,49 (m; 2H); 3,47-3,26 (m; 2H); 2,90-2,80 (m;
1H); 2,18-1,83 (m; 4H); 1,69-1,53 (m; 3H); 1,31 (d; J =
6,6 Hz; 6H) e 1,26-1,14 (m; 12H).

RMN-¹³C; 75,5 MHz 155,6; 154,1; 148,2; 132,6; 132,4; 129,0; 123,1; 121,3; 82,1;
(CDCl₃, ta): (δ). 82,0; 81,1; 69,6; 69,3; 69,1; 46,0; 45,5; 33,9; 33,5; 32,4; 29,1;
29,0 24,6, 23,7, 22,6; 22,4; 22,3 e 21,7.

DEPT; 75,5 MHz CH → 114,9; 85,1; 84,1; 72,3; 72,1; 36,9 e 32,1.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 49,0; 48,5; 36,5; 35,4; 25,6 e 24,7.
CH₃ → 27,6; 26,7; 25,6; 25,4 e 25,3.

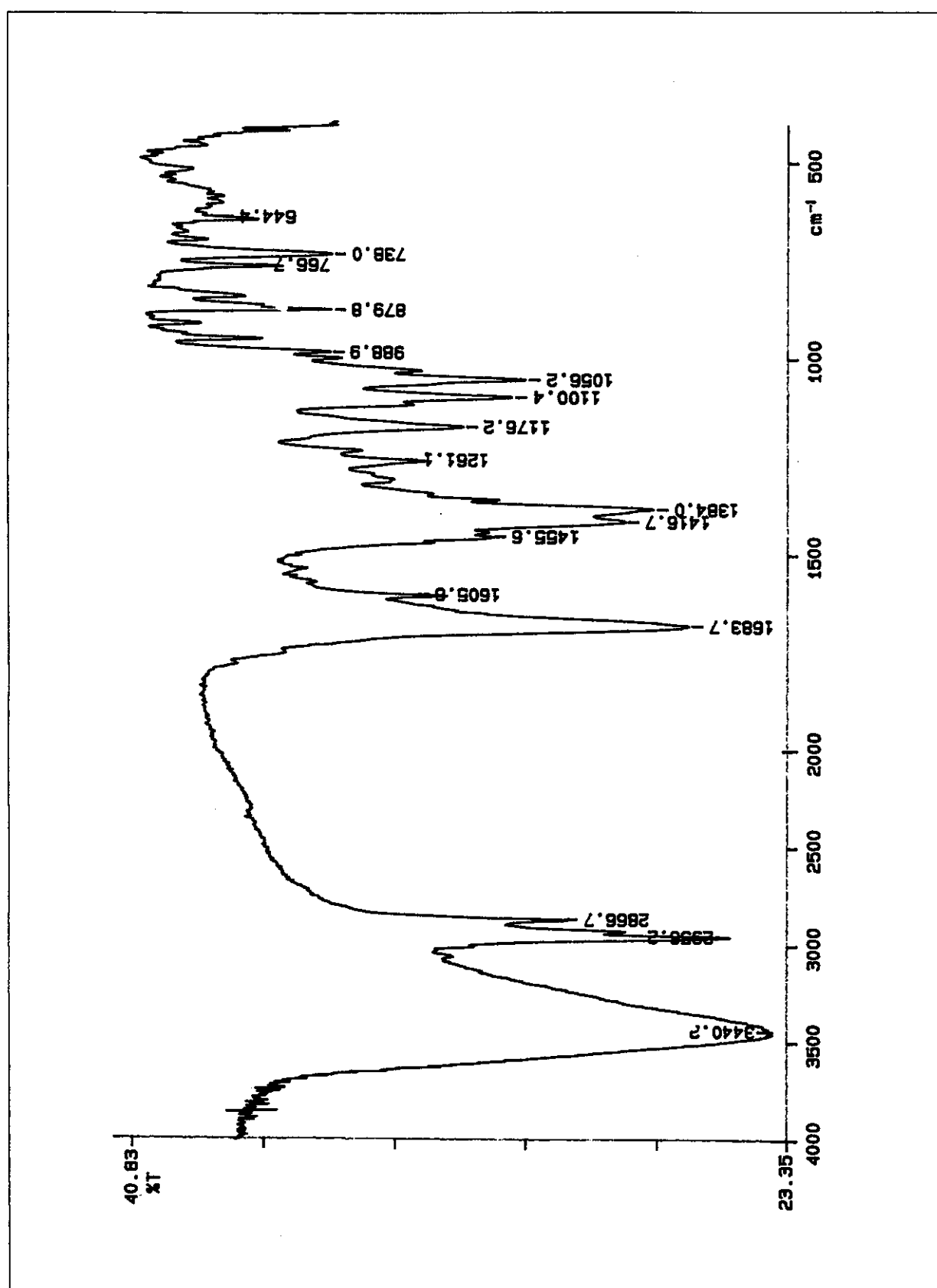


Figura 176: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 142.

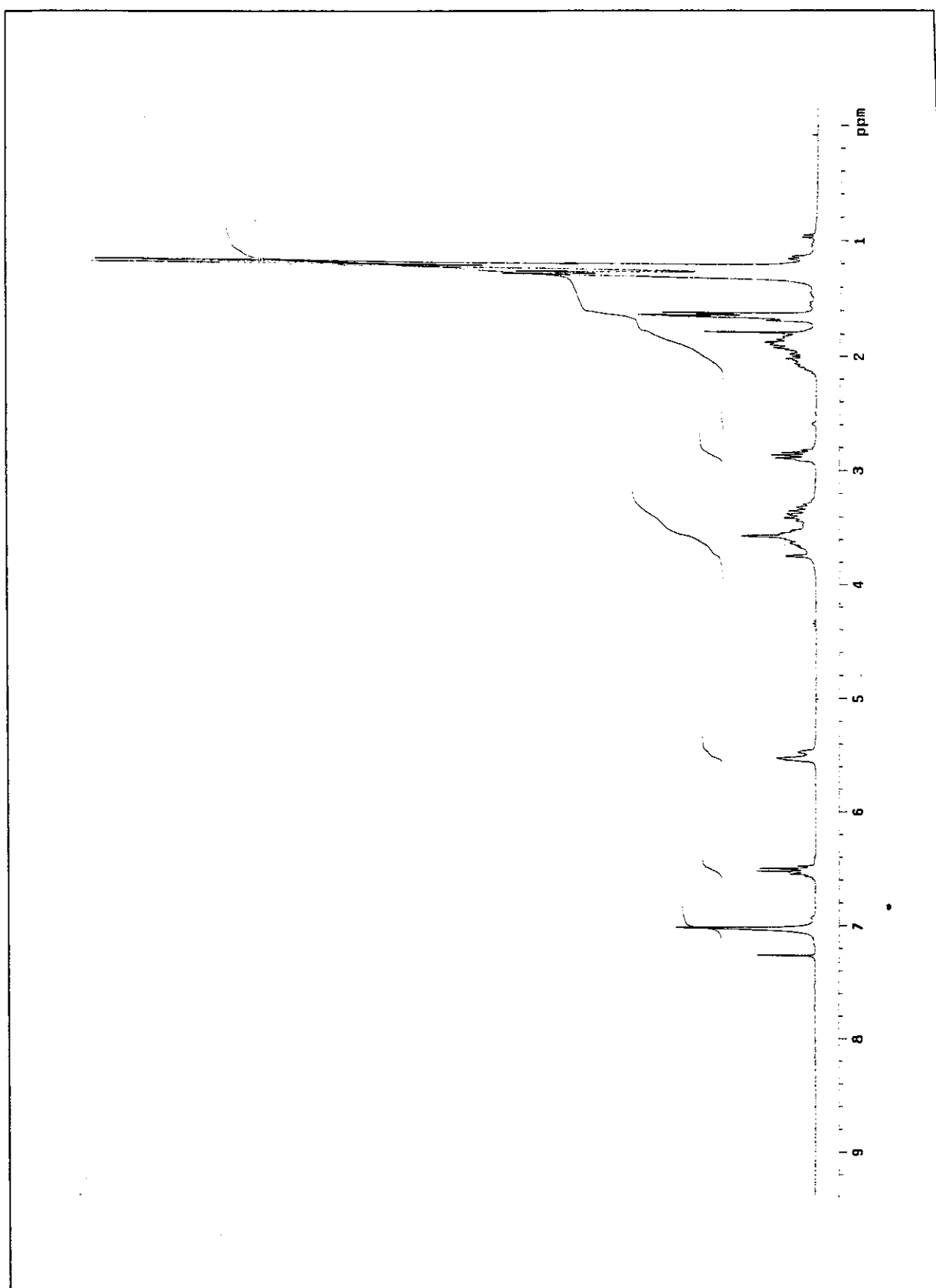


Figura 177: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **142**.

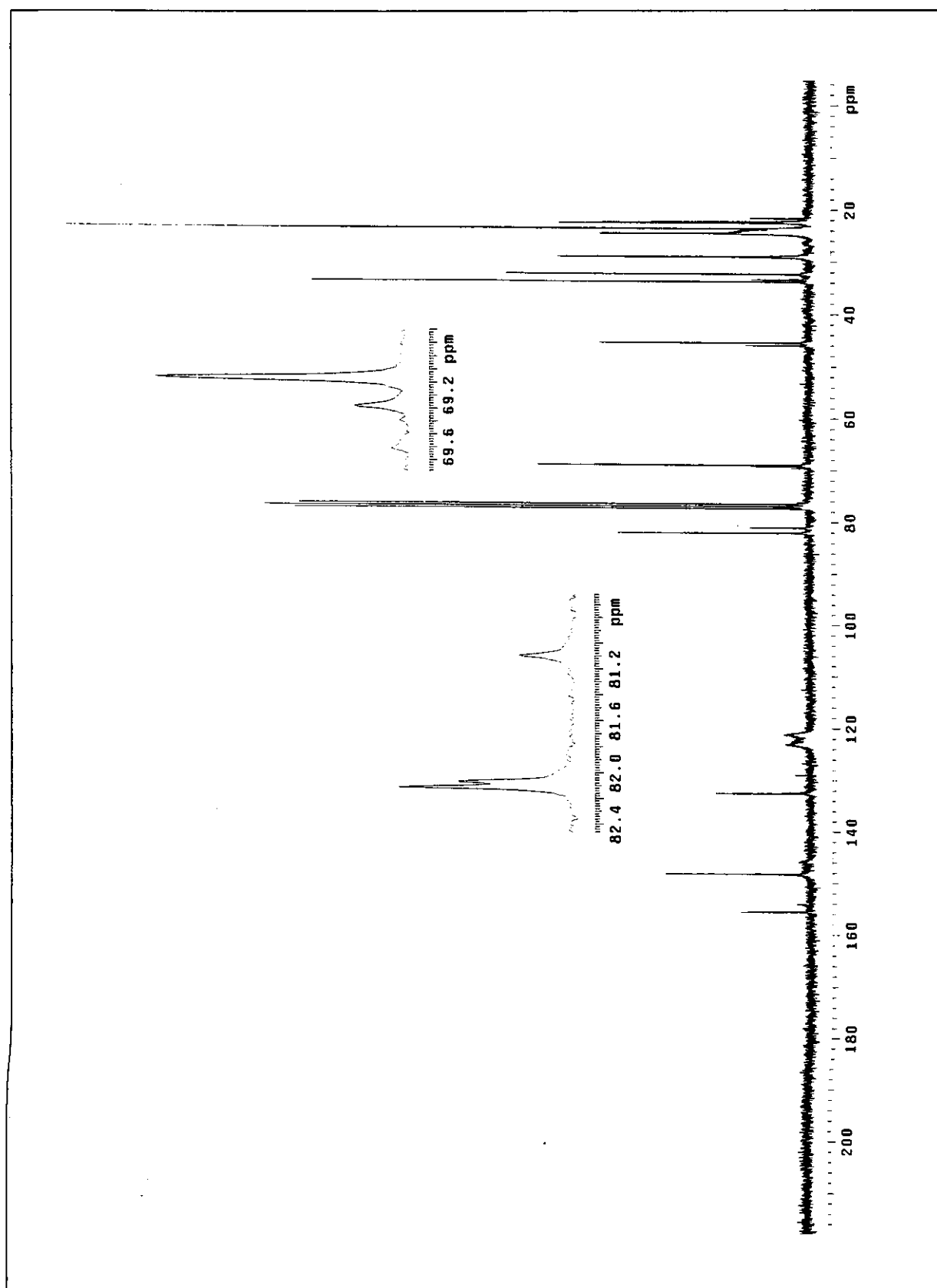
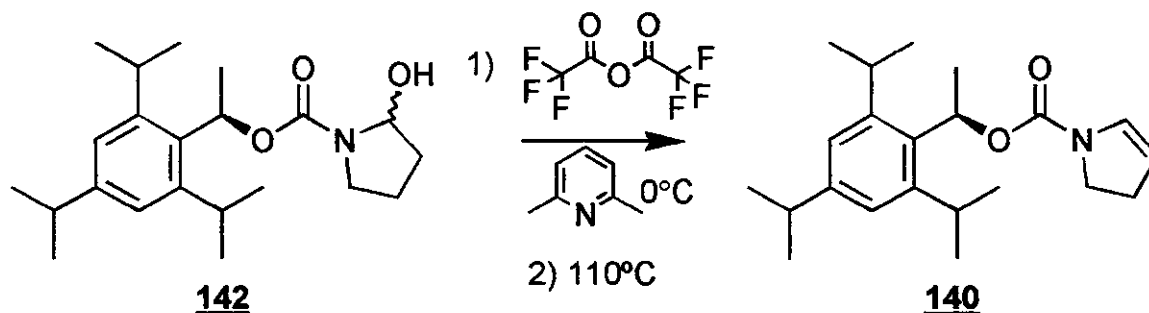


Figura 178: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de **142**.

- Preparação do enecarbamato baseado no indutor de Greene:

- Síntese 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1R)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**140**).



Em um balão cônico de 10 mL, com um condensador de Liebig, foram adicionados 91,7 mg (0,254 mmol) do hemiaminal sob atmosfera de nitrogênio seco. Em seguida, adicionaram-se 5,6 mL de tolueno seco e 0,59 mL (5,1 mmol, 2000-mol%) de 2,6-lutidina seca. Após 15 min de agitação a 0 °C, adicionou-se 0,36 mL (0,255 mmol) de uma solução de 0,10 mL de anidrido trifluoracético em 0,90 mL de tolueno anidro. Manteve-se o meio reacional a 0 °C e em agitação por 12 h. Após este período, a solução foi refluxada por 40 min. Em seguida, tornou-se a baixar a temperatura mergulhando o balão em um banho de gelo e água. Adicionaram-se 2,0 mL de solução aquosa saturada de carbonato de sódio, e separaram-se as fases. A fase aquosa foi extraída com mais duas porções de 2,0 mL de tolueno. Uniram-se e secaram-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio anidro. Adicionou-se bicarbonato de sódio sólido à solução filtrada em uma coluna de 2 cm de Celite®. Os voláteis foram evaporados em alto vácuo (≈ 2 mmHg) a 0 °C. O resíduo amarelado foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 10% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Obtiveram-se, após remoção dos voláteis, 85,4 mg (98% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. Este foi caracterizado como o 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1R)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**140**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,30$; eluente: acetato de etila 10% em hexano.

$[\alpha]_D$ + 2,8; $c=1,3$; hexano.

Massa Calculada: 343,2511; encontrada: 343,2514.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): (cm ⁻¹) (intensidade).	2958(F); 2929(M); 2868(M); 1705(F); 1616(M); 1415(F); 1379(M); 1290(f); 1213(f); 1126(F); 1057(F); 1007(f); 879(M); 758(M) e 704(F).
RMN- ¹ H; 300,0 MHz (CDCl ₃ , ta): (δ).	6,87 (s; 2H); 6,55-6,47 (m; 1H); 6,44-6,36 (m; 1H); [4,92 (sl) + 4,89 (sl) = 1H]; 3,82-3,60 (m; 2H); 3,52 (sl; 2H); 2,79 (quint; J = 7,0 Hz; 1H); 2,69-2,52 (m; 2H); [1,58 (d; J = 7,0 Hz) + 1,50 (d; J = 7,0 Hz) = 3H]; 1,27 (d; J = 6,6 Hz; 6H) e [1,21 (d; J = 7,0 Hz) + 1,13 (d; J = 7,0 Hz) = 12H].
RMN- ¹³ C; 75,5 MHz (CDCl ₃ , ta): (δ).	151,6; 150,9; 147,5; 132,5; 130,9; 129,6; 122,0; 106,8; 106,3; 76,8; 68,2; 45,1; 44,8; 44,5; 33,8; 32,0; 29,4; 28,7; 28,1; 24,5; 24,1; 23,8; 23,7 e 22,1.
DEPT; 75,5 MHz (CDCl ₃): (δ).	CH → 130,9; 129,5; 106,8; 106,3; 68,2; 33,9 e 28,8. CH ₂ → 44,9; 44,6; 29,5 e 28,2. CH ₃ → 24,7; 24,2; 23,9; 23,8 e 22,1.
EM[70 eV]: (m/z) (abundância).	343(6%); 231(100%); 230(79%); 215(37%) e 147(9%).

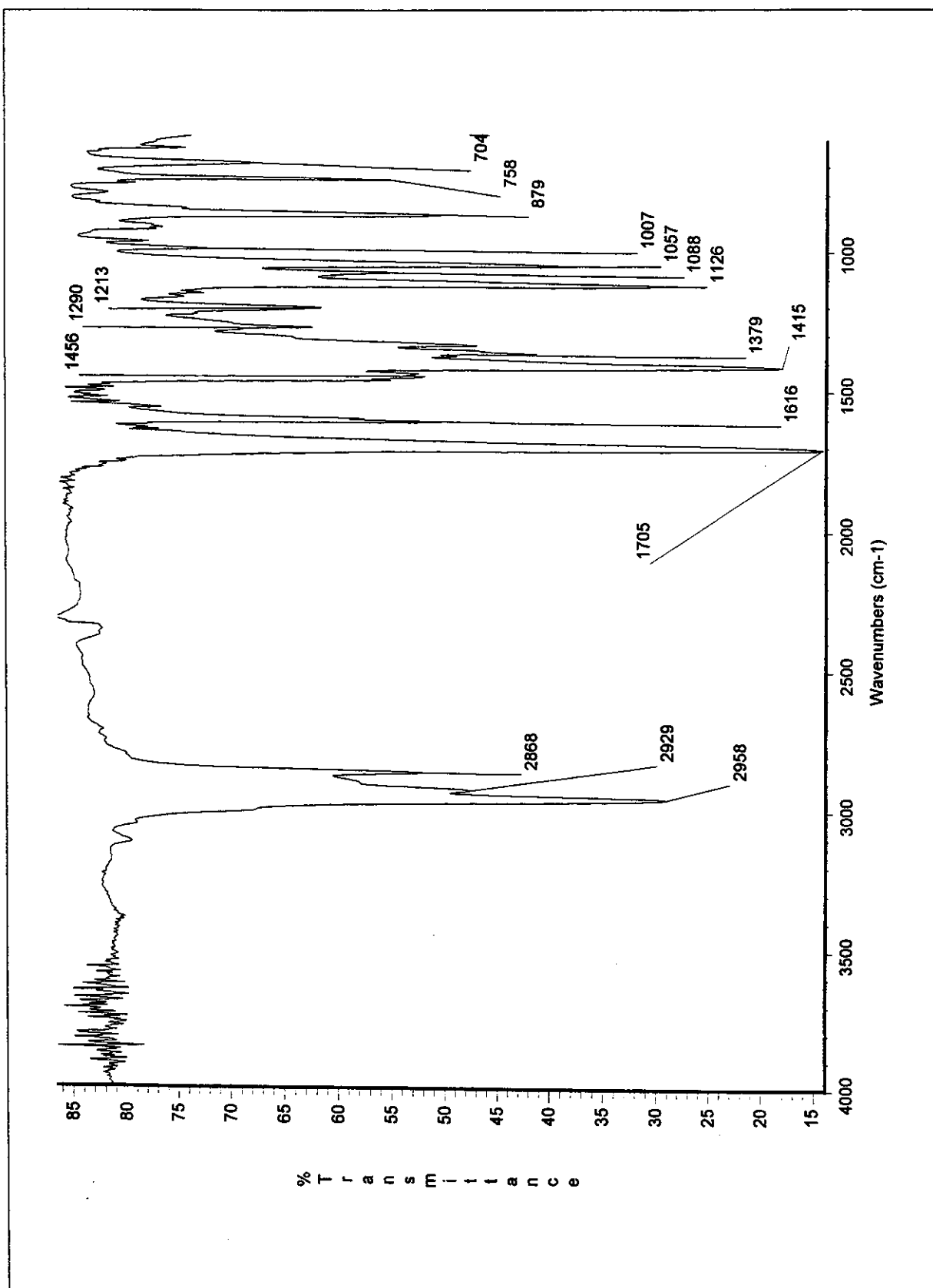


Figura 179: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 140.

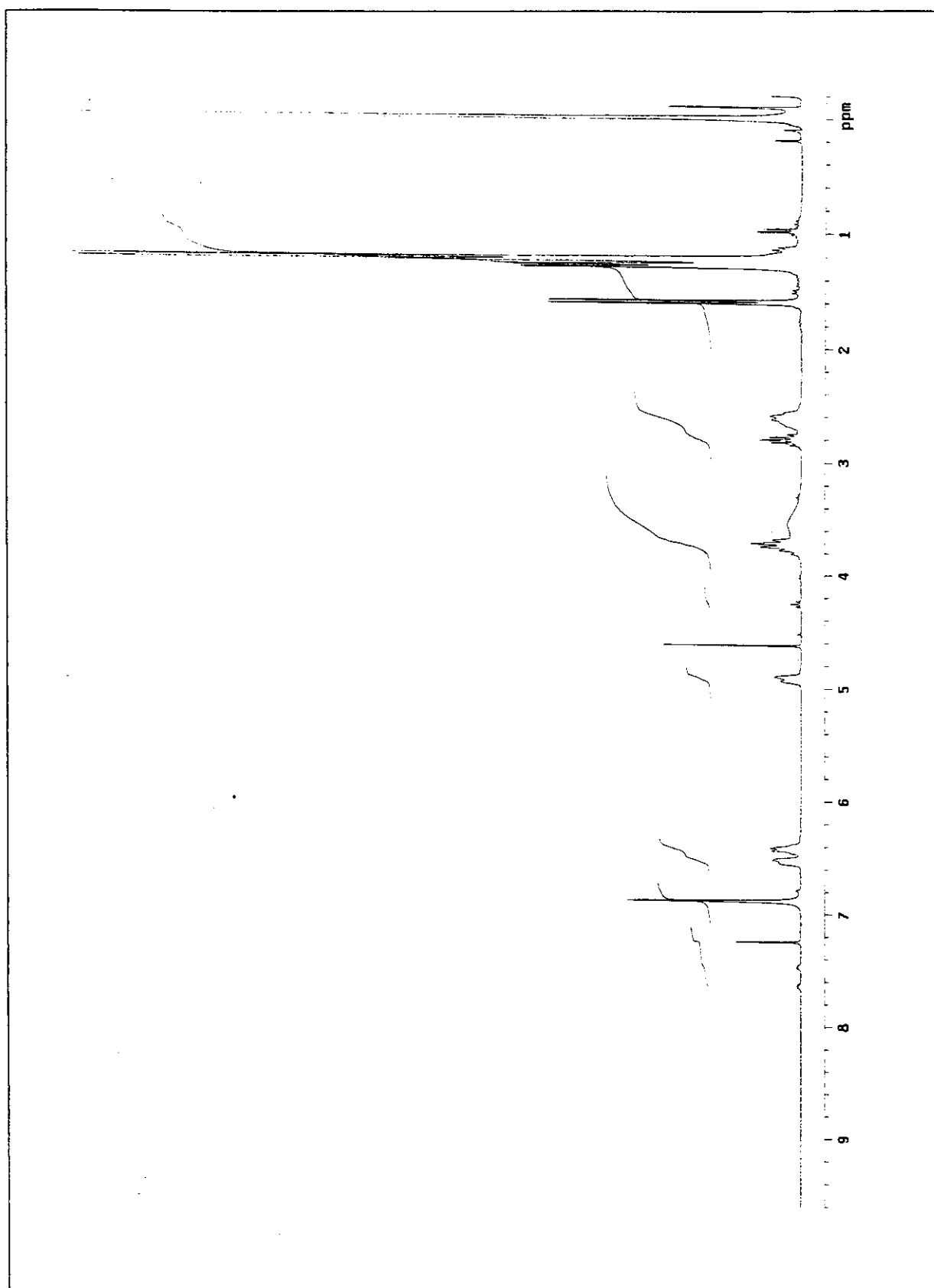


Figura 180: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CCl_4 / TMS de 140.

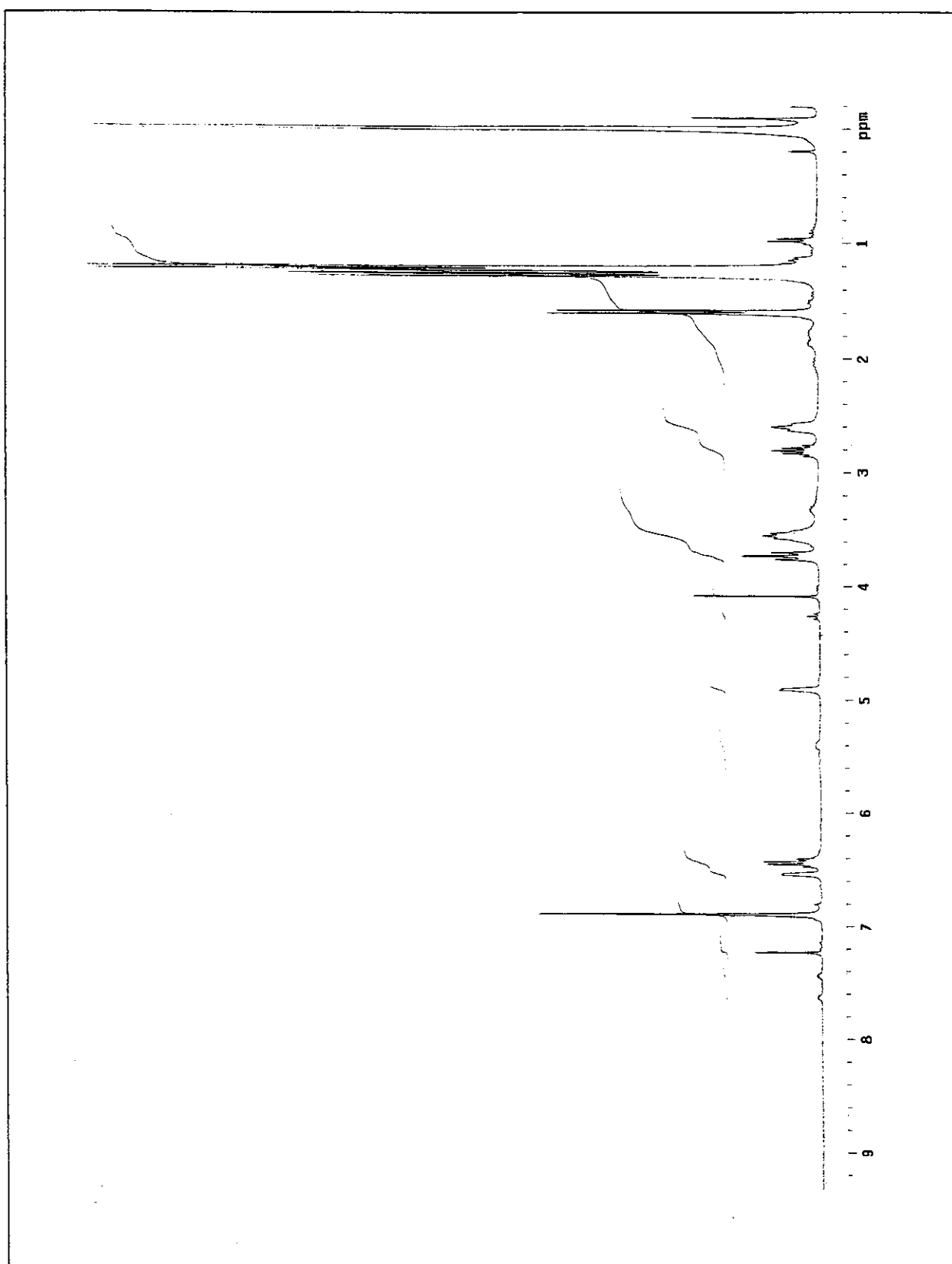


Figura 181: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) a alta temperatura (65°C) em CCl_4/TMS de **140**.

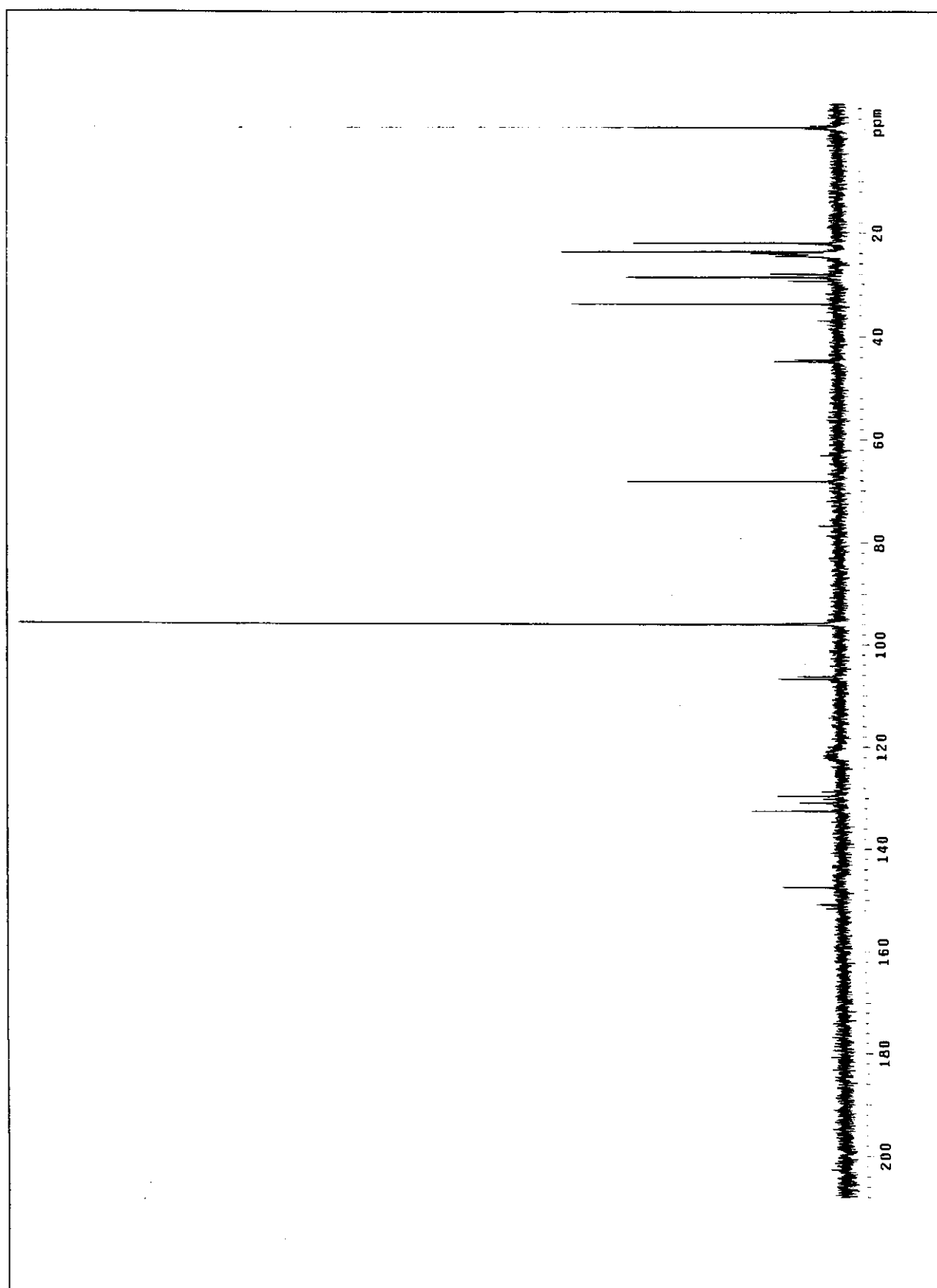


Figura 182: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) em CCl_4 / TMS de 140.

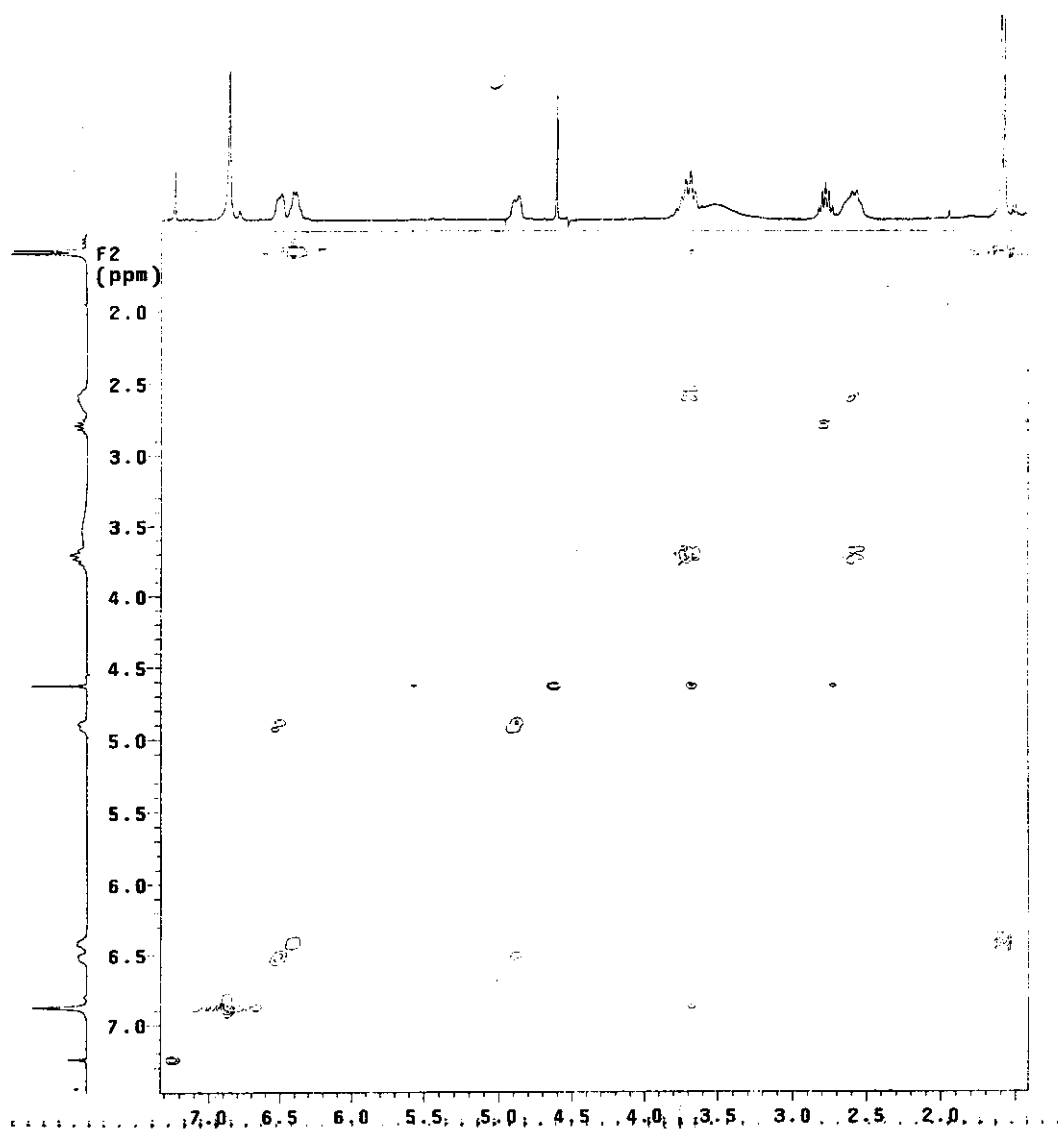


Figura 183: COSY (300 MHz) de 140.

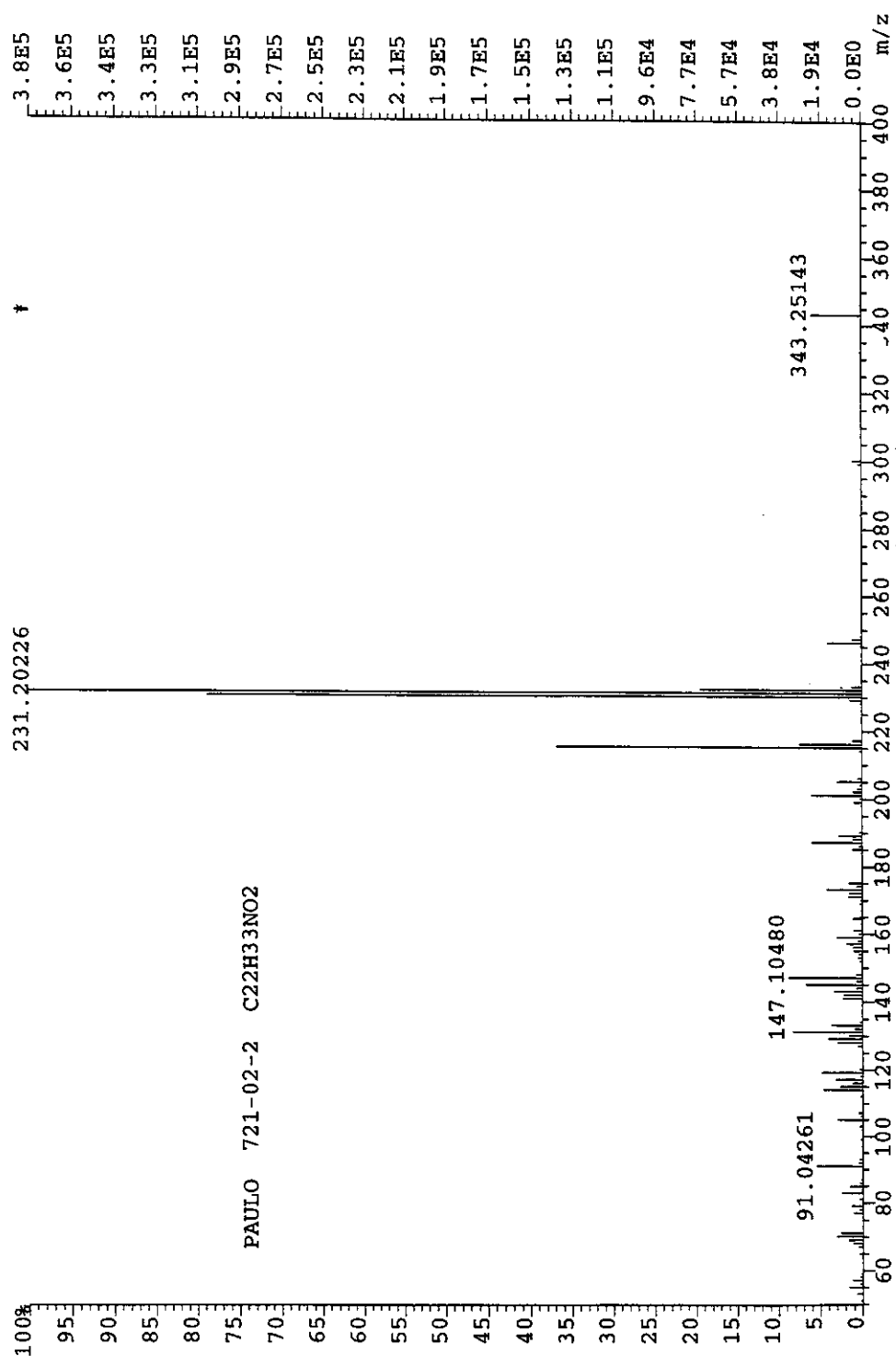
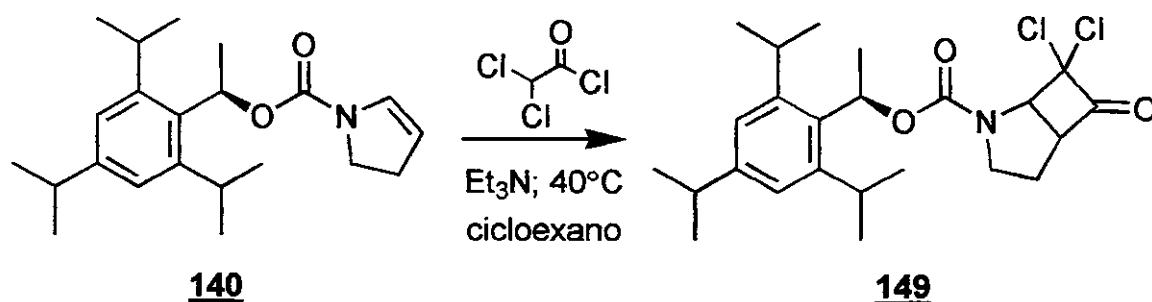


Figura 184: Espectro de massa de alta resolução (70 eV) de 140.

- Preparação da diclorociclobutanona baseada no indutor de Greene:
- Síntese do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**149**).



Em um balão de 10 mL, com atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 27,7 mg (0,0807 mmol) do enecarbamato baseado no indutor de Greene e 0,50 mL de cicloexano seco. Adicionou-se, então, 0,05 mL (0,36 mmol) de trietilamina seca, e aqueceu-se solução a 40 °C. Ao meio reacional, agitado intensamente, adicionou-se lentamente ($\approx$ 45 min) uma solução de 0,03 mL (0,31 mmol) de cloreto de dicloroacetila em 3,0 mL de cicloexano seco. Observou-se a formação de uma suspensão branca logo no início da adição. Ao final deste processo, mantiveram-se a temperatura e a agitação por mais 1 h. Terminado este período, resfriou-se o meio reacional, e filtrou-se a suspensão formada em uma coluna de Celite® ($\approx$ 1 cm de altura). Extraíu-se o resíduo com mais 5 mL de tetraidrofurano, e os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. Fracionou-se o óleo obtido por cromatografia *flash* em sílica gel com acetato de etila 15% em hexano (revelado com iodo ou fosfomolibdato de amônio). Após a remoção do eluente, obtiveram-se 28,6 mg (78% de rendimento) de um líquido incolor viscoso. Este foi identificado como uma mistura dos diastereoisômeros do (1*R**,5*S**)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etila (**149**).

Dados físicos:

CCF $R_f \approx 0,25-0,30$; eluente: acetato de etila 15% em hexano.

Dados espectrais:

IV-(filme, NaCl): 2963(F); 2929(M); 2870(M); 1803(F); 1701(F); 1624(M);
(cm⁻¹) (intensidade). 1460(f); 1404(M); 1385(M); 1220(F); 1113(F); 948(F); 814(F);
769(F); 737(F) e 675(F).

RMN-¹H; 300,0 MHz 7,03 (s; 2H); [6,68 (q; J = 7,0 Hz) + 6,59 (q; J = 7,0 Hz) =
(CDCl₃, ta): (δ). 1H]; [4,98 (d; J = 7,7 Hz) + 4,93 (d; J = 7,3 Hz) + 4,87 (d; J =
7,3 Hz) = 1H]; [4,29 (t; J = 8,2 Hz) + 4,22 (t; J = 8,2 Hz) =
1H]; 3,99-3,90 (m; 1H); 3,78-3,28 (m; 2H); 3,42-3,33 (m;
1H); 2,87 (quint; J = 7,0 Hz; 1H); 2,29 (dd; J = 6,6 e 12,8 Hz;
1H); 2,05-1,90 (m; 1H); [1,70 (s) + 1,68 (s) + 1,65 (s) = 3H];
[1,34 (s) + 1,31 (s) + 1,30 (s) = 6H] e [1,26 (s) + 1,25 (s) +
1,21 (s) = 12H].

RMN-¹³C; 75,5 MHz 197,2; 196,9; 154,9; 154,3; 148,5; 132,1; 123,0; 88,3; 70,0;
(CDCl₃, ta): (δ). 65,2; 61,1; 59,8; 46,6; 46,0; 33,9; 29,5; 29,1; 26,8; 25,9; 24,7;
24,3; 23,7 e 22,2.

DEPT; 75,5 MHz CH → 134,2; 70,3; 65,5; 64,6; 61,4 e 60,0.
(CDCl₃): (δ). CH₂ → 46,9; 46,3; 29,8; 27,1 e 26,2.
CH₃ → 25,0; 24,0; 23,5 e 22,5.

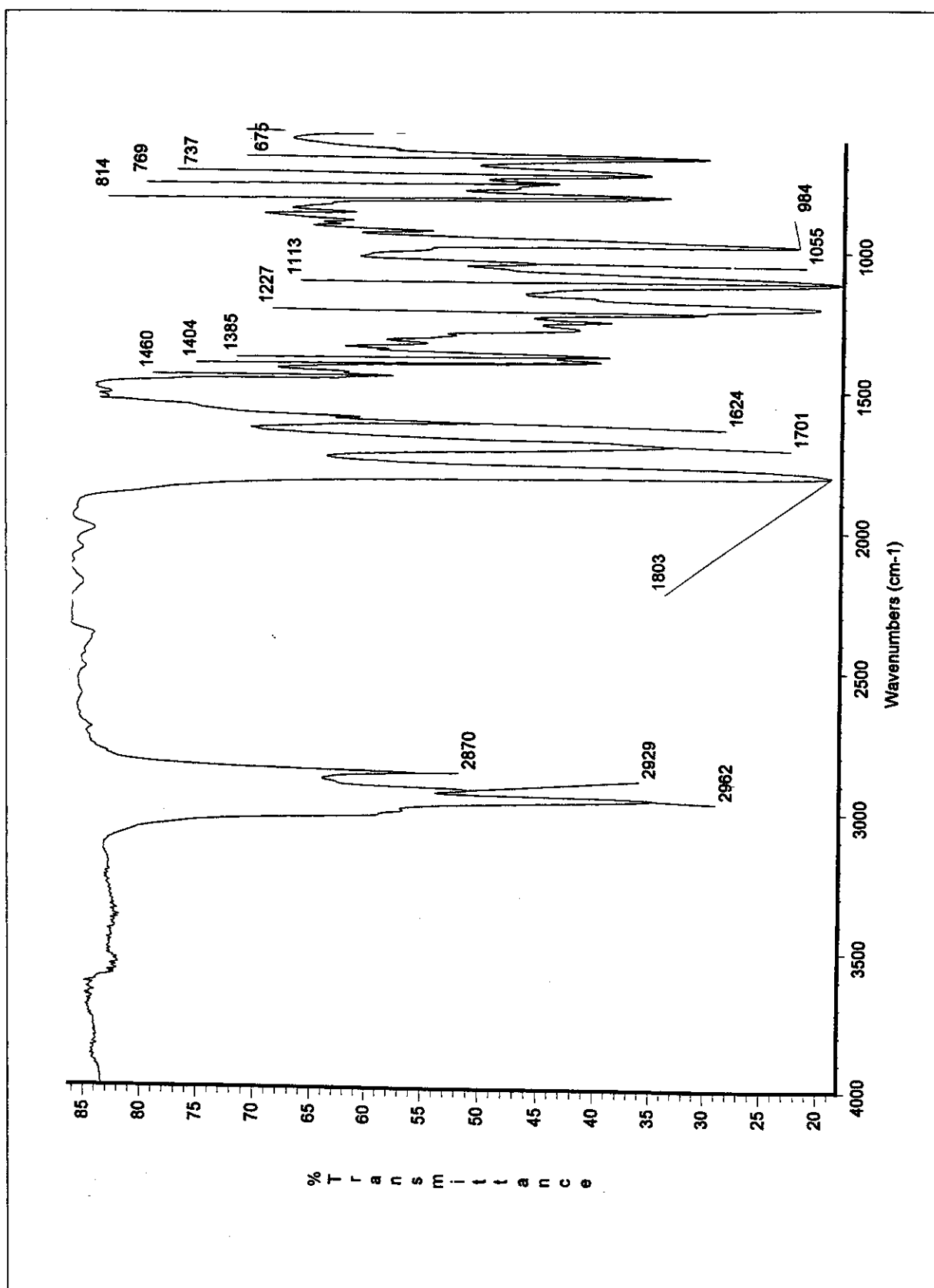


Figura 185: Espectro de infravermelho (filme sobre janela de NaCl) de 149.

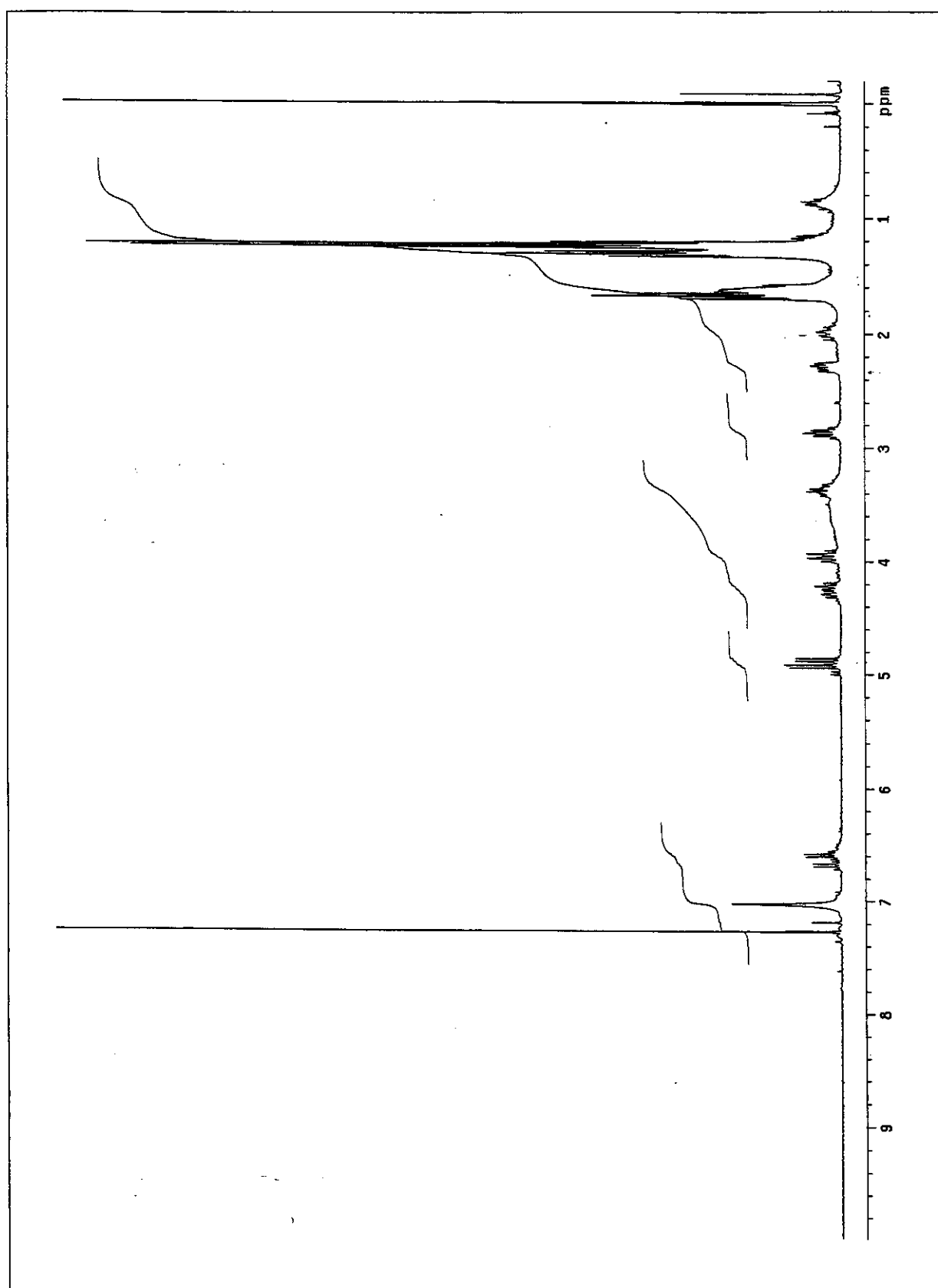


Figura 186: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 de **149**.

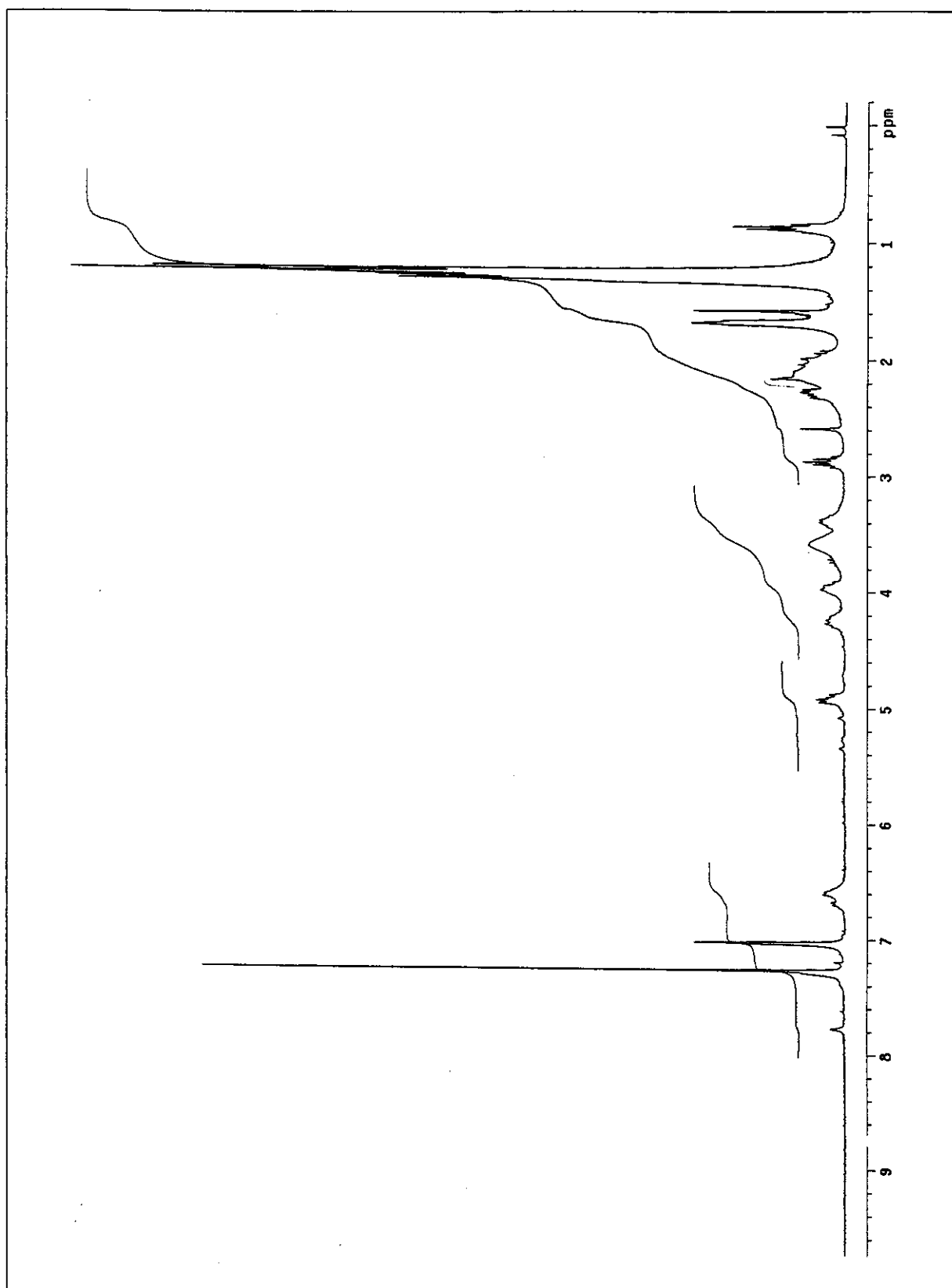


Figura 187: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) a alta temperatura (50°C) em CDCl_3 de **149**.

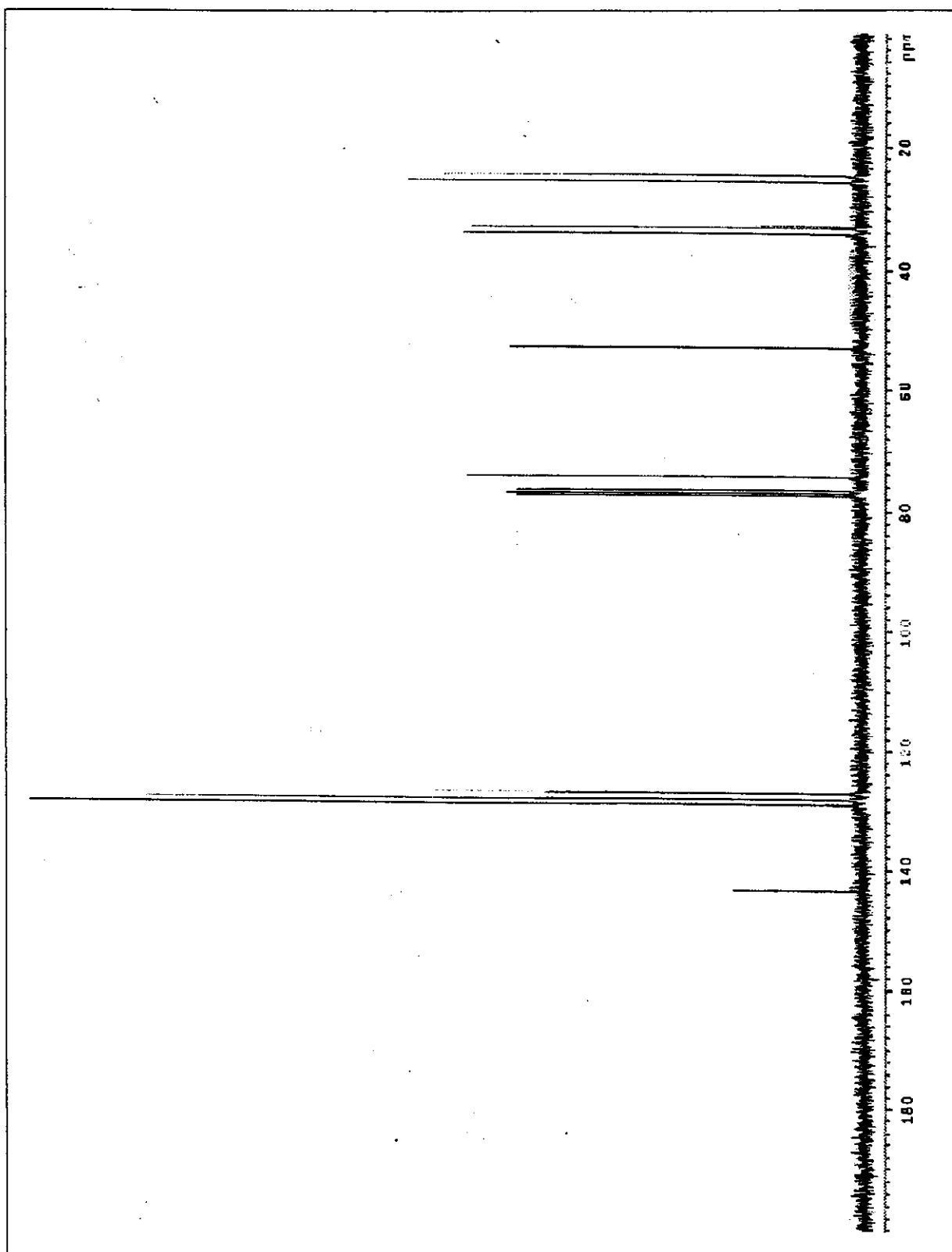


Figura 188: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 de 149

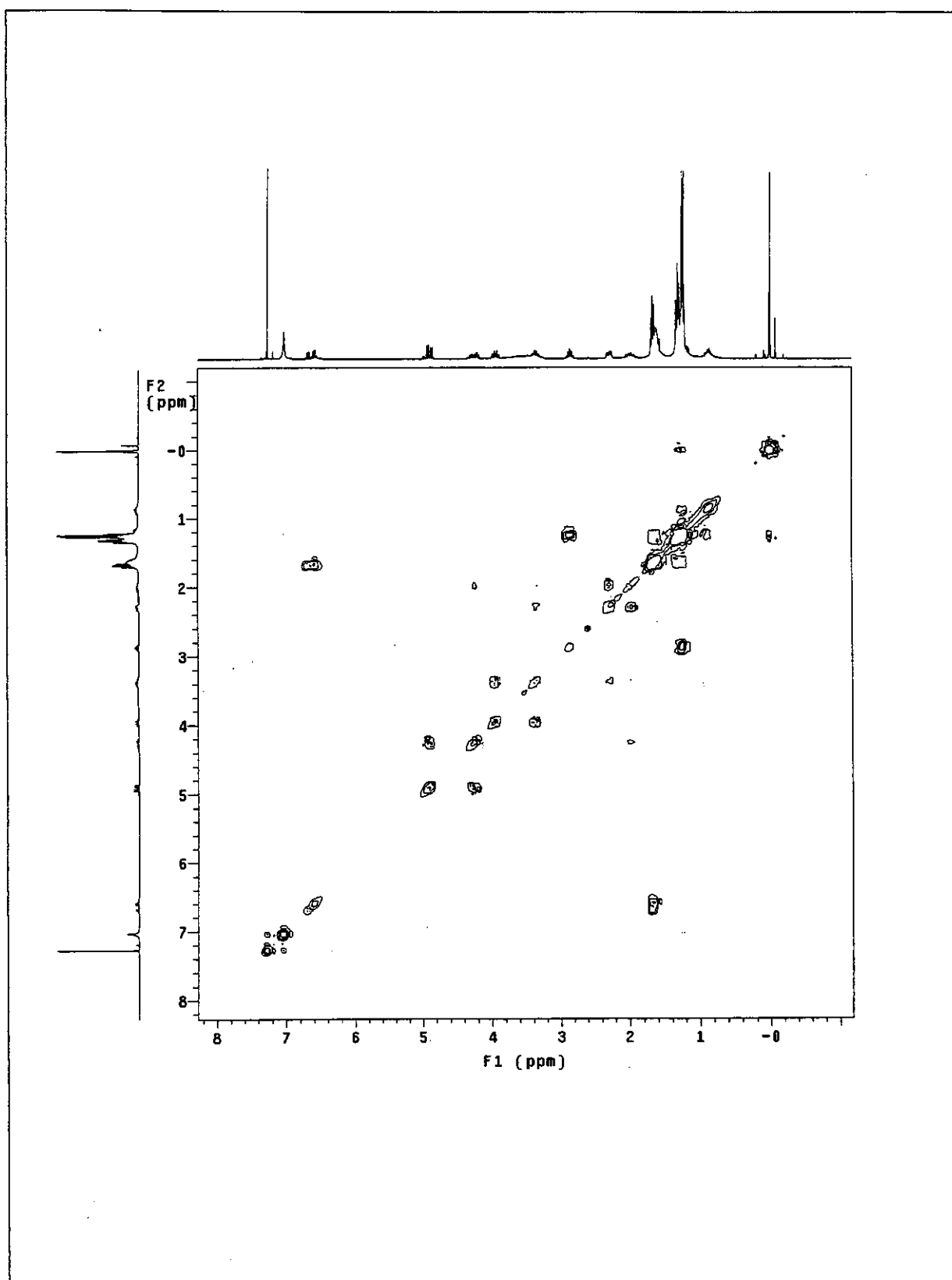


Figura 189: Espectro de COSY (300 MHz) de 149.

5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- [1] a) Wong, H. N. C.; Lau, K.-L.; Tam, K.-F., "The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis", *Top. Curr. Chem.* **1986**, 133, 83-157.
b) Hassner, A.; Naidorf-Meir, S., "From Chlorocyclobutanones to Cage Compounds. Strain, Proximity Effects, and Tandem Rearrangements", *Isr. J. Chem.* **1997**, 37, 141-151.
- [2] Ernst, B.; Bellus, D., "Cyclobutanones and Cyclobutenones in Nature and in Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 797-827.
- [3] a) Staudinger, H., "Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketen", *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51-123.
b) Staudinger, H.; Suter, E., "Ketene, XXXII: Cyclobutan-Derivate aus Diphenyl-keten und Äthylen-Verbindungen", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, 53, 1092-1113.
c) Staudinger, H., "Ketene, eine neue Körperklasse", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1735-1739.
- [4] a) Bottoni, A.; Bernardi, F.; Robb, M. A.; Venturini, A., "MCSCF Study of the Cycloaddition Reaction between Ketene and Ethylene", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2106-2114.
b) Houk, K. N.; Strozier, R. W.; Hall, J. A., "Heterocumulene Molecular Orbitals: Ketenes, Isocyanates, Sulfenes, and Sulfonylamines", *Tetrahedron Lett.* **1974**, 897-900.
- [5] a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R., "Conservation of Orbital Symmetry", **1971**, Verlag Chemie, Weinheim, 178 pp.
b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R., "The Conservation of Orbital Symmetry", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1969**, 8, 781-853.
- [6] Bachrach, S. M.; Salzner, U., "Cycloaddition Reactions between Cyclopentadiene and Ketene. Ab Initio Examination of [2+2] and [4+2] Pathways", *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 237-242.
- [7] Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P., "Kinetik der Cyclobutanon-Bildung aus Diphenylketen und ungesättigten Verbindungen", *Chem. Ber.* **1969**, 102, 3444-3459.

- [8] Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A., "Stereochemistry and Secondary Deuterium Kinetic Isotope Effects in the Cycloadditions of Diphenylketene with Styrene and Deuteriostyrenes", *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4874-4879.
- [9] Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A., "Kinetics of the Cycloadditions of Diphenylketene with 1,1-Diarylethylenes and Styrenes", *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4868-4873.
- [10] a) Moyano, A.; Valenti, E.; Pericàs, M. A., "A Theoretical Study on Ketene-Olefin Cycloadditions. 1. Intermolecular Reactions", *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3582-3593.
 b) Houk, K. N.; Wang, X., "Carbenoid Character in Transition Structures for Reactions of Ketenes with Alkenes", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1754-1756.
 c) Gompper, R.; Wagner, H. U., "Ein Modell zur Beschreibung der Cycloaddition von Keten an Olefine", *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2819-2822.
 d) Coelho, F. A. S.; Lima, M. E. F., "Utilização de α,α -Diclorociclobutanonas em Síntese de Produtos Naturais", *Quim. Nova* **1997**, 20, 279-292.
 e) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D., "Transition Structures of Hydrocarbon Pericyclic Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, 31, 682-708.
 f) Burke, L. A., "Theoretical Study of (2+2) Cycloadditions. Ketenes with Ethylene", *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3149-3155.
- [11] a) Ghosez, L.; Mockel, M.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Houge, C.; Saimoto, H., "Nonstereospecificity in the Cycloadditions of Keteniminium Salts to Olefins. Evidence for a Stepwise Mechanism", *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2251-2254.
 b) Ghosez, L.; Schimdt, C.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Vanlierde, H., "A General Synthesis of Cyclobutanones from Olefins and Tertiary Amides: 3-Hexylcyclobutanone", *Org. Synth.* **1990**, 69, 199-204.
- [12] a) Kotten, G. van; Steen, F. H. van der, "Syntheses of 3-Amino-2-azetidinones: A Literature Survey", *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503-7524.
 b) Cossio, F. P.; Ugalde, J. M.; Lopez, X.; Lecea B.; Palomo, C., "A Semiempirical Theoretical Study on the Formation of β -Lactams from Ketenes and Imines", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 995-1004.
 c) Yamabe, S.; Minato T.; Osamura, Y., "Dual One-centre Frontier-orbital Interactions in [2+2] Cycloaddition of Ketenes", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 450-452.

- [13] Brady, W. T.; Watts, R. D., "Halogenated Ketenes. 36. Reactions of Chloroketenes with Ketene Acetals", *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4047-4050.
- [14] Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Matos, C. R. R., "[2+2] Cycloaddition Reaction of Cyclic Enecarbamates and Enamides with Ketenes. A Short Efficient Synthesis of the Geissman-Waiss Lactone", *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 27-30.
- [15] Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P., "Zur Kinetik der Cycloadditionen des Diphenylketens", *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4485-4489.
- [16] Huisgen, R.; Mayr, H., "Steric Course, Kinetics and Mechanism of the 2+2 Cycloadditions of Alkylphenylketenes to Ethyl *Cis* and *Trans*-Propenyl Ether", *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2969-2972.
- [17] Gompper, R., "Cycloadditions with Polar Intermediates", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1969**, 8, 312-327.
- [18] Tidwell, T. T., "Ketenes", **1995**, John Wiley & Sons, New York, 665 pp.
- [19] Faria, A. R., Tese de Doutorado, UNICAMP **1996**, Campinas.
- [20] Huisgen, R.; Otto, P., "Demonstration of Two Mechanistic Pathways in the Reaction of Dimethylketene with *N*-Isobutenylpyrrolidine", *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5922-5923.
- [21] Hassner, A.; Naidorf-Meir, S., "Reactions and Rearrangements in 2-Oxa[3.2.0]bicycloheptanones", *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5102-5105.
- [22] Greene, A. E.; Charbonnier, F., "Asymmetric Induction in the Cycloaddition Reaction of Dichloroketene with Chiral Enol Ethers. A Versatile Approach to Optically Active Cyclopentenone Derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525-5528.
- [23] a) Greene, A. E., Charbonnier, F.; Luche, M.-J.; Moyano, A., "Enantioselective Ring Construction through Asymmetric Olefin-Ketene Cycloaddition. A Highly Enantiocontrolled Approach to (-)- α -Cuparenone and (+)- β -Cuparenone", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4752-4753.
 b) Greene, A. E.; Murta, M. M.; Azevedo, M. B. M., "Novel, Enantioselective Lactone Construction. First Synthesis of Methyleneolactocin, Antitumor Antibiotic from *Penicillium* sp.", *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567-4569.
 c) Greene, A. E.; Murta, M. M.; Azevedo, M. B. M., "Synthesis and Absolute

- Stereochemistry of (-)-Protolichesterinic Acid, Antitumor, Antibiotic Lactone from Cetraria islandica*", *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537-7541.
- [24] Kover, W. B.; Mattos, M. C. S., "Regiospecific Baeyer-Villiger Oxidation of α,α -Dichlorocyclobutanones: A Norbisabolide γ -Lactone Analogue", *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2895-2907.
- [25] a) Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J., "Chiral Cyclobutanones by [2+2] Cycloaddition of Dichloroketene to Carbohydrate Enol Ethers", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989**, 28, 777-778.
- b) Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y., "Optically Active Cyclobutanones from Glycols: Preparation and Regioselective Cleavage", *Synlett* **1991**, 511-512.
- c) Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y., "Synthesis of Chiral Cyclobutanone Derivatives by Tetrahydropyran Ring-Opening", *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7543-7544.
- [26] Paryzek, Z.; Blaszczyk, K.; Tykarska, E., "Steroidal Cyclobutanones. Part 2. Diastereofacial Selection in the Cycloaddition of Dichloroketene and 3β -Acetoxy-20 α -homopregna-5,20-diene", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 257-261.
- [27] a) Lester, R. A. J.; Collingridge, G. L., "Excitatory Amino Acid Receptors in the Vertebrate Central Nervous System", *Pharmacol. Rev.* **1989**, 40, 143-210.
- b) Watkins, J. C.; Curtis, D. R., "The Excitation and Depression of Spinal Neurones by Structurally Related Amino Acids", *J. Neurochem.* **1960**, 6, 117-141.
- [28] a) Nicholls, D. G., "Proteins, Transmitters and Synapses", **1994**, Blackwell Science, Oxford, 253 pp.
- b) Madsen, U., "Excitatory Amino Acid Receptors", em "A Textbook of Drug Design and Development", Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T.; Madsen, U., Editores, **1994**, Raven Press, New York, p. 425-448
- [29] a) Andersen, P., "Synaptic Transmission and its Relation to Epilepsy", em "Epilepsy: Progress in Treatment", Dam, M., Editor. **1987**, John Wiley & Sons. p. 1-9.
- b) Dingledine, R.; McBain, C. J.; McNamara, J. O., "Excitatory Amino Acid Receptors in Epilepsy", *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, 11, 334-338.

- [30] Meldrum, B.; Garthwaite, J., "Excitatory Amino Acid Neurotoxicity and Neurodegenerative Disease", *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, 11, 379-387.
- [31] a) Bowen, D. M.; Steele, J. E.; Lowe, A. L.; Palmer, A. M., "Tacrine in Relation to Amino Acid Transmitters in Alzheimer's Disease", *Adv. Neurol.* **1990**, 51, 91-96.
 b) Foster, A. C., "Physiology and Pathophysiology of Excitatory Amino Acid Neurotransmitter Systems in Relation to Alzheimer's Disease", *Adv. Neurol.* **1990**, 51, 97-102.
 c) Allain, H.; Bentué-Ferrer, D.; Belliard, S.; Derouesné, C., "Pharmacology of Alzheimer's Disease", *Prog. Med. Chem.* **1997**, 34, 1-67.
- [32] Joyce, J. N.; Hurtig, H. I., "Neurodegenerative Disorders", em "Biological Basis of Brain Function and Disease", Frazer, A.; Molinoff, P. B.; Winokur, A., Editores, **1994**, Raven Press: New York. p. 425-448.
- [33] a) Scatton, B., "Excitatory Amino Acid Receptor Antagonists: A Novel Treatment for Ischemic Cerebrovascular Diseases", *Life Sci.* **1994**, 55, 2115-2124.
 b) Brennan, M. B. "Stroke Drugs Send Researchers Back to the Drawing Board", *Chem. Eng. News* **1996**, 13 de maio, 41-45.
- [34] a) Johnston, D.; Hollmann, M., "NMDA-Receptor-Independent Long-Term Potentiation", *Ann. Rev. Physiol.* **1992**, 54, 489-505.
 b) Gasic, G. P.; Hollmann, M., "Molecular Neurobiology of Glutamate Receptors", *Ann. Rev. Physiol.* **1992**, 54, 507-536.
- [35] a) Watkins, J. C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Honoré, T., "Structure-Activity Relationships in the Development of Excitatory Amino Acid Receptor Agonists and Competitive Antagonists", *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, 11, 25-33.
 b) Watkins, J. C.; Olverman, H. J., "Agonists and Antagonists for Excitatory Amino Acid Receptors", *Trends in Neurosci.* **1987**, 10, 265-272.
 c) Krassner, M. B., "Brain Chemistry", *Chem. Eng. News* **1983**, 29 de agosto, 22-33.
- [36] a) Kenyon, G. L.; Fee, J. A., "Probing the Active Sites of Enzymes with Conformationally Restricted Substrate Analogs", *Prog. Phys. Org. Chem.* **1973**, 10, 381-410.

- [37] a) Koerner, J. F.; Johnson, R. L., "Excitatory Amino Acid Neurotransmission", *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2057-2066.
- b) Moloney, M. G., "Excitatory Amino Acids", *Nat. Prod. Rep.*, **1998**, 15, 205-219.
- [38] a) Collado, I.; Ezquerro, J.; Mateo, A. I.; Rubio, A., "Stereocontrolled Synthesis of 4-Substituted ($\pm$)-Kainic Acids", *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1995-2001.
- b) Parson, A. F., "Recent Developments in Kainoid Amino Acid Chemistry", *Tetrahedron* **1996**, 52, 4149-4174.
- c) Kraus, G. A.; Maeda, H., "A Direct Route to Biologically Active Kainic Acid Analogs", *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2314-2315.
- d) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D., "Design and Synthesis of Conformationally Constrained Amino Acids as Versatile Scaffolds and Peptide Mimetics", *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789-12854.
- e) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G., "The Synthesis of Enantiopure *o*-Methanoprolines and *o*-Methanopiperic Acids by a Novel Cyclopropanation Reaction: The "Flattening of Proline", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, 36, 1881-1884.
- f) Carreira, E. M.; Mish, M. R.; Guerra, F. M., "Asymmetric Dipolar Cycloadditions of $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$: Synthesis of a Novel Class of Amino Acids: Azaprolines", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8379-8380.
- [39] Geissman, T.A.; Waiss, A. C., "The Total Synthesis of (+)-Retronecine", *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 139-142.
- [40] Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchamaru, T.; Guédin-Vuong, D., "Total Synthesis of a Macrocyclic Pyrrolizidine Alkaloid, ($\pm$)-Integerrimine, Utilizing an Activable Protecting Group", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2954-2961.
- [41] Knight, D. W.; Share, A. C.; Gallagher, P. T., "Synthesis of Necine Bases from Homoproline Derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1615-1616.
- [42] Rüeger, H.; Benn, M., "The Enantioselective Synthesis of (+)-Retronecine, (-)-Platynecyne, and (+)-Croalbinecine and its C-1 Epimer", *Heterocycles* **1983**, 20, 1331-1334.
- [43] Dai, W.-M.; Nagao, Y., "Recent Progress in Asymmetric Synthesis of Pyrrolizidines", *Heterocycles* **1990**, 30, 1231-1261.

- [44] Yadav, V. K.; Rüeger, H.; Benn, M., "An Enantioselective Synthesis of (+)-Crotanecine", *Heterocycles* **1984**, 22, 2735-2738.
- [45] Murahashi, S.-I.; Ohtake, H.; Imada, Y., "Synthesis of (R)- and (S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-pyrrolidine N-Oxides - Chiral Nitrones for Synthesis of Biologically Active Pyrrolidine Derivative, Geissman-Waiss Lactone", *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2765-2766.
- [46] a) Wistrand, L. -G.; Thaning, M., "Anodic Methoxylation of Pyrrolidinol Derivatives. Enantioselective Synthesis of cis- and trans-(3R)-3-Hydroxy-prolines", *Acta Chem. Scand.* **1989**, 43, 290-295.
b) Wistrand, L. G.; Thaning, M., "A Short Enantiodivergent Synthesis of the Geissman-Waiss Lactone", *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1406-1408.
- [47] Bloch, R.; Cinquin, C.; Bortolussi, M., "2,5-Dihydroxypyrrole Derivatives as Enantiomerically Enriched Building Blocks: Synthesis of Geissman-Waiss Pyrrolidines", *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 3327-3332.
- [48] Miwa, H.; Okamoto, O.; Miyachi, Y.; Uosaki, Y.; Yamada, K., "An Efficient Enantioselective Synthesis of the (-)-N-(Ethoxycarbonyl)methyl Geissman-Waiss Lactone: A Practical Synthetic Route to (+)-Retronecine", *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2941-2943.
- [49] Benn, M.; Rüeger, H., "A Synthesis of (+)-2-Oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-one (the Geissman-Waiss Lactone)", *Heterocycles* **1982**, 19, 23-25.
- [50] Knight, D. W.; Gallagher, P. T.; Cooper, J., "Expedient Synthesis of (+)-cis-(2R,3S)-3-Hydroxyproline and (-)-(1S,5S)-2-Oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octan-3-one (The Geissman-Waiss Lactone): Formal Enantioselective Synthesis of (-)-Retronecine and Related Pyrrolizidine Alkaloids", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 509-510.
- [51] Paolucci, C.; Venturelli, F.; Fava, A., "Chiral Building Blocks from 1,4:3,6-Dianhydrohexitols. III. An Expeditious Enantiospecific Synthesis of the Geissman-Waiss Lactone", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8127-8128.
- [52] Gurjar, M. K.; Patil, V. J.; Pawar, S. M., "Synthesis of N-Acetyl Derivatives of (1R,5R)-6-Aza-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-one & (1S,5R,8R)-8-O-Benzyl-6-aza-2-

- oxabicyclo[3.3.0]octan-3-one from D-Glucose*", *Ind. J. Chem. B* **1987**, 26, 1115-1120.
- [53] Buchanan, J. G.; Wightman, R. H.; Singh, G., "An Enantiospecific Synthesis of (+)-Retronecine and Related Alkaloids", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1299-1300.
- [54] Buchanan, J. G.; Singh, G.; Wightman, R. H., "Enantiospecific Synthesis of (+)-Retronecine, (+)-Crotonecine, and Related Alkaloids", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2377-2384.
- [55] Shishido, K.; Sukegawa, Y.; Fukumoto, K., "1,2-Asymmetric Induction in Intramolecular Michael Reaction. A Novel and Enantioselective Route to (+)-Geissman Lactone", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 993-1004.
- [56] Kouyama, T.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T., "Facile Synthesis of (+)- and (-)-Geissman-Waiss Lactones", *Heterocycles* **1997**, 44, 479-486.
- [57] Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Carvalho, E. S., "Synthesis of Indolizidine and Pyrrolizidine Alkaloids by the [2+2] Cycloaddition of Endocyclic Enecarbamates to Alkyl Ketenes", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5109-5112.
- [58] Correia, C. R. D.; Pohlit, A. M., "Efficient Synthesis of a New Aminoazasugar and Dihydroxyprolines from an Endocyclic Enecarbamate", *Heterocycles* **1997**, 45, 2321-2325.
- [59] Correia, C. R. D.; Carroll, P. J.; Sugisaki, C. H., "Differential Oxidation of Endocyclic Enecarbamates. Synthesis of Cyclic β -Hydroxy- α -Amino Acids", *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3413-3416.
- [60] Carpes, M. J. S., Dissertação de Mestrado, UNICAMP, **1996**, Campinas.
- [61] Lubell, W. D.; Sharma, R., "Regioselective Enolization and Alkylation of 4-Oxo-N-(9-phenylfluoren-9-yl)proline: Synthesis of Enantiopure Proline-Valine and Hydroxyproline-Valine Chimeras", *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 202-209.
- [62] Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-I.; Kanazawa, T.; Aoki, T., "Electroorganic Chemistry. 60. Electroorganic Synthesis of Enamides and Enecarbamates and Their Utilization in Organic Synthesis", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697-6703.

- [63] Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K., "A Novel Method for the Transformation of Acyclic α,ω -Diamino Acids to Cyclic Unsaturated α -Amino Acids using Anodic Oxidation", *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 1169-1171.
- [64] a) Anderson, G. W.; Callahan, F. M., "t-Butyl Esters of Amino Acids and Peptides and their Use in Peptide Synthesis", *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3359-3363.
 b) Pavlov, S.; Bogavac, M.; Arsenijevic, V., "Une Méthode Préparative Générale d'Esterification des Acides Carboxyliques avec l'Isobutylène en Présence de t-Butanol", *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 12, 2985-2986.
 c) Hurd, C. D.; Spence L. U., "The Pyrolysis of Hydrocarbons: Isobutylene", *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 3561-3572.
- [65] Eberson, L.; Nyberg, K., "Structure and Mechanism in Organic Electrochemistry", *Adv. Phys. Org. Chem.* **1976**, 12, 1-129
- [66] Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K., "Anodic Oxidation of N-Carbomethoxypyrrolidine: 2-Methoxy-N-Carbomethoxypyrrolidine", *Org. Synth.* **1985**, 63, 206-213.
- [67] Baseado em: Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rama Rao, A. V.; Floyd, D.; Lipshutz, B., "A Key Intermediate for the Synthesis of Maytansine and Related Antitumor Agents", *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1051-1054.
- [68] Periasamy, M.; Kanth, J. V. B., "Convenient Method for the Synthesis of Chiral α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinemethanol", *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127-5132.
- [69] Nyberg, K., "Synthesis of Cyclic N-Acylenamines", *Synthesis* **1976**, 545-546.
- [70] Oliveira, D. F., Tese de Doutorado, UNICAMP, 1998, Campinas
- [71] Yoshifuji, S.; Tanaka, K.-I.; Kawai, T.; Nitta, Y., "A Novel Synthesis of L-Pyroglutamic Acid Derivatives from L-Proline: Utility of N-Protecting Group for Ruthenium Tetroxide Oxidation of Cyclic α -Amino Acids", *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3873-3878.
- [72] a) Langlois, N.; Rojas, A., "A Short Synthesis of C-2 Symmetrical (2S,5S)-Pyrrolidine-2,5 Dicarboxylic Acid, A Constituent of Red Alga *Schizymenia Duby*", *Tetrahedron* **1993**, 49, 77-82.
 b) Langlois, N.; Andriamialisoa, R. Z., "Methylpyroglutamate as Chiral Synthons –Asymmetric Synthesis of Antihypertensive Pyrrolidines",

- Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3259-3262.
- [73] Meyers, A.I., "Origin of Stereochemistry in Simple Pyrrolidinone Enolate Alkylations", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4565-4566.
- [74] Fuchs, B., "Conformations of Five-Membered Rings", *Top. Stereochem.* **1978**, 10, 1-94.
- [75] Anderson, J.E., "Chair-Chair Interconversion of Six-Membered Rings", *Top. Curr. Chem.* **1974**, 45, 139-167.
- [76] Greene, A. E.; Deprés, J.-P., "Synthese Selective d'Acides Glutariques a partir d'Olefines", *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7065-7068.
- [77] Greene, A. E.; Deprés, J.-P.; Coelho, F.A.S., "A Simple Procedure for Stereospecific Vicinal Dicarboxylation of Olefins", *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1972-1973.
- [78] Hassner, A. ; Stumer, C., "Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions", **1994**, Pergamon Press, Exeter, 452 pp.
- [79] Correia, C. R. D.; Carpes, M. J. S.; Miranda, P. C. M. L., "Stereoselective Synthesis of Conformationally Restricted Analogues of Aspartic and Glutamic Acids from Enecarbamates", *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1869-1872.
- [80] Utilizamos o pacote MOPAC e o programa HyperChem 3 da HyperCube que continham estes hamiltonianos.
- a) Dewar, M. J. S., "AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model", *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902-2909.
- b) Stewart, J. J. P., "MOPAC: A Semiempirical Molecular Orbital Program", *J. Comp. Aid. Mol. Design.* **1990**, 4, 1-105.
- [81] Crich, D.; Bruncko, M.; Natarajan, S.; Teo, B. K.; Tocher, D. A., "Conformational Analysis of Substituted Hexahydropyrrolo[2,3-b]indoles and Related Systems. An Unusual Example of Hindered Rotation about Sulfonamide S-N Bonds. An X-ray Crystallographic and NMR Study", *Tetrahedron* **1995**, 51, 2215-2228.
- [82] Greene, A. E.; Charbonnier, F., "Asymmetric Induction in the Cycloaddition Reaction of Dichloroketene with Chiral Enol Ethers. A Versatile Approach to Optically Active Cyclopentenone Derivatives", *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525-5528.

- [83] Greene, A. E.; Azevedo, M. B. M., "Chiral Enol Ethers in Asymmetric Synthesis: Preparation of the β -Oxygenated Lactones (-)-Blastmycinolactol, (+)-Blastmycinone, (-)-NFX-2, and (+)-Antimycinone", *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4940-4942.
- [84] Greene, A.E.; Nebois, P., "Novel Enantioselective Approach to γ -Lactams from Chiral Enol Ethers: Synthesis of (-)-Statine", *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5210-5211.
- [85] Greene, A. E.; Azevedo, M. B. M., "Efficient, Large Scale Preparation of (R)- and (S)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethanol, Versatile Chiral Auxiliary for Cyclopentenone, γ -Butyrolactone, and γ -Butyrolactam Synthesis", *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 2707-2710.
- [86] Kraus, G. A.; Neuenschwander, K., "A Facile Synthesis of N-Acyl-2-pyrrolines", *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4791-4792.
- [87] a) Eckert, H.; Forster, B., "Triphosgene, a Crystalline Phosgene Substitute" *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1987**, 26, 894-895.
b) Cotarca, L., "Bis(trichloromethyl) Carbonate in Organic Synthesis", *Synthesis* **1996**, 553-576.
- [88] Leuchs, H.; Geiger, W., "Über die Anhydride von α -Amino-N-carbonsäuren und die von α -Aminosäuren", *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1908**, 41, 1721-1726.
- [89] Wiberg, K. B.; Shryne, T. M., "1,3-Shifts. IV. The Kinetics of the Thermal Rearrangement of α -Phenethyl Chlorocarbonates", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2774-2778.
- [90] a) Staab, H.A., "Synthesis Using Heterocyclic Amides (Azolides)", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1962**, 1, 351-367.
b) Fife, T. H., "Kinetic and Mechanistic Effects of Ease of C-N Bond Breaking in Amide Hydrolysis. The Mechanisms of Hydrolysis of N-Acylimidazoles and N-Acylbenzimidazoles", *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 325-331.
c) Mattern, R. -H.; Gunasekera, S. P.; McConnell, O. J., "Synthesis of Microcolin Analogs Using Trimethylsilylated Lactams", *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2197-2200.
- [91] Ver a referência [70]. Existem alguns trabalhos parecidos na literarura, como por exemplo: a) Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D. G., "A Convenient Procedure for the

- Conversion of N-BOC Protected Pyrrolidinone Derivatives into their Corresponding Enecarbamates*", *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2769-2776.
- b) Dieter, R. K.; Sharma, R. R., "A Facile Preparation of Enecarbamates", *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4180-4184.
- [92] a) Matter, R. H.; Gunasekera, S. P.; McConnell, O. J., "Synthesis of Microcolin Analogs using Trimethylsilylated Lactams", *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2197-2200.
- b) Rigo, B.; Lespagnol, C.; Pauly, M., "Studies on Pyrrolidinone Synthesis of N-Acylpyroglutamic Esters Having Bactericide and Fungicide Properties", *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 49-57.
- [93] Jencks, W. P.; Gilchrist, M., "Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. The Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2622-2637.
- [94] a) Sharpless, K. B., "A Greatly Improved Procedure for Ruthenium Tetraoxide Catalysed Oxidations of Organic Compounds", *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936-3938.
- b) Sheehan, J. C.; Tulis, R. W., "Oxidation of Cyclic Amines with Ruthenium Tetroxide", *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2264-2267.
- [95] O DNMR-SIM é um programa gratuito, baseado no programa comercial DNMR3. Versão de: Fuhler, R.; Lenzen, Th.; Haegele, G. da Universidade Heinrich-Heine, Dusseldorf.
- [96] a) Coelho, F. A. S., "A Simple and Efficient New Approach to the Synthesis of ($\pm$)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butyric Acid (Baclofen)", *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2455-2465.
- b) Danheiser, R. L.; Cha, D. D.; Savariar, S., "3-Butylcyclobutenone", *Org. Synth.* **1990**, 68, 32-40.
- [97] Luche, J. L.; Gemal, A. L., "Haloketone Dehalogenation by Iodide Ion", *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3195-3198.
- [98] Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y. D., "Synthetic Methods and Reactions. 85. Reduction of α -Halo Ketones with Sodium Iodide/Chlorotrimethylsilane", *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3531-3532.
- [99] Townsend, J. M.; Spencer, T. A., "Reduction of α -Haloketones with Lithium Iodide and Boron Trifluoride", *Tetrahedron Lett.* **1971**, 137-140.

- [100] Borowitz, I. J.; Grossman, L. I., "The Reaction of α -Bromoketones with Triphenylphosphine. I. A Novel Debromination Reaction", *Tetrahedron Lett.* **1962**, 471-474.
- [101] Chung, S.-K.; Hu, Q.-Y., "Reaction of α -Haloketones with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ A Convenient Dehalogenation Procedure", *Synth. Commun.* **1982**, 12, 261-266.
- [102] Greene, A. E.; Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P., "Practical Asymmetric Approach to Pyrrolidinones: Efficient Synthesis of (+)-Preussin and (-)-AHPPA.", *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4660-4663.
- [103] a) Prettre, C.G.; Manddaluno J. F.; Gresh, N., "Intramolecular π -Stacking and Asymmetric Induction: A Semiempirical Theoretical Study", *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 793-802.
b) Jones, G. B.; Chapman. B. J., " π -Stacking Effects in Asymmetric Synthesis", *Synthesis* **1995**, 475-497.
- [104] Still, W. C., "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- [105] Suffert, J., "Simple Direct Titration of Organolithium Reagents Using *N*-Pivaloyl-*o*-Toluidine and/or *N*-Pivaloyl-*o*-Benzylaniline", *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509-510.
- [106] Black, T.H., "The Preparation and Reactions of Diazomethane", *Aldrichim. Acta* **1983**, 16, 3-10.
- [107] Arndt, F., "Diazomethane", *Org. Synth. Coll. Vol.* **1943**, 2, 165-167.
- [108] Ghosez, L., "Cycloadditions of Dichloroketene to Olefins and Dienes", *Tetrahedron* **1971**, 27, 615-633.
- [109] Kikugawa, Y.; Li, H.; Sakamoto, T.; Kato, M., "A Convenient *N*-Protection of Pyroglutamate Derivatives", *Synth. Comm.* **1995**, 25, 4045-4052.
- [110] Nagasaka, T., "Introduction of Functional Groups into the α -Position of *N*-Alcoxycarbonylpyrrolidines", *Heterocycles* **1987**, 26, 617-624.
- [111] Greene, A. E.; Deprés, J. -P., "Vicinal Dicarboxylation of an Alkene: *cis*-1-Methylcyclopentane-1,2-dicarboxylic Acid", *Org. Synth.* **1990**, 68, 41-48.