

Marcelo Volpato Marques

**PREPARAÇÃO DE γ,δ -EPÓXI MALONATOS E APLICAÇÃO
NA SÍNTESE DE CICLOPROPANO CARBOXAMIDAS E
 γ -ARILMETIL LACTONAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Doutor em Química
Orientador: Prof. Dr. Marcus
Mandolesi Sá

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marques, Marcelo Volpatto

Preparação de gamma,delta-epóxi malonatos e aplicação na síntese de ciclopropano carboxamidas e gamma-arilmetil lactonas / Marcelo Volpatto Marques ; orientador, Marcus Mandolesi Sá - Florianópolis, SC, 2014.

241 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. epóxi malonatos. 3. ciclopropano carboxamidas. 4. gamma-arilmetil lactonas. I. Sá, Marcus Mandolesi. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade de aprimoramento de minha formação como químico, através do Programa de Pós-Graduação em Química e aos professores do PPGQ que contribuíram para a minha formação durante este período.

Ao professor Carlos Roque Correia (IQ-Unicamp) e ao seu aluno de doutorado Caio Oliveira por fornecer os produtos de Heck-Matsuda.

Ao aluno de doutorado da Unicamp Fabrício Fredo Naciuk pelos artigos científicos concedidos e pela amizade desde os tempos da graduação.

Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural) e à técnica Elis pelas análises de EMAR.

À CAPES pela bolsa e à UFSC, CNPq e INCT-Catálise pelos auxílios concedidos.

Ao professor Marcus Mandolesi Sá pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, pela orientação, incentivo, confiança e principalmente pelo apoio prestado na etapa final do doutorado.

Ao professor Luiz Antonio Mazzini Fontoura, meu professor de iniciação científica, a quem devo muito pelo aprendizado e incentivo, mas principalmente por sua amizade.

À Graça e ao Jadir, aos funcionários da Central de Análises e a todos os demais funcionários da Universidade por todos os serviços prestados.

Aos colegas de laboratório, Lidi, Tula, Luiz Gustavo, Misa, Thaís, Henrique, Marcos, Taíssa, Luciano Silva, Sandro, Jahn, Adrielle, Laís, professor Joussef pela amizade, convivência e pela troca de conhecimentos.

À minha esposa Kênia pelo apoio incondicional sempre que precisei, pelo amor, carinho, pela paciência, pelos lanchinhos de final de tarde trazidos ao laboratório, pelas caronas até a UFSC e dedicação ao cuidar do nosso filho Victor enquanto estava envolvido com o doutorado.

Ao meu filho pela motivação indireta e pela paciência em ter que dividir ou abrir mão de ficar com o papai até mesmo nos finais de semana.

À toda minha família, a todos os meus amigos e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

Não são as espécies mais fortes que sobrevivem
nem as mais inteligentes, e sim as mais suscetíveis
a mudanças.

(Charles Darwin)

RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidos métodos simples e eficientes para a síntese estereosseletiva de ciclopropanos multifuncionalizados e γ -arilmetil lactonas, em ambos os casos, a partir de γ,δ -epóxi malonatos. Estes epóxidos foram preparados pela epoxidação quimiosseletiva de malonatos alilados utilizando Oxone em um sistema bifásico sob condições básicas tamponadas, sendo isolados com rendimentos de 72 a 85%. Os γ,δ -epóxi malonatos obtidos foram, então, utilizados para a síntese estereosseletiva de novos ciclopropanos multifuncionalizados por meio da reação com aminas, promovida por LiCl e sob condições suaves. Esta transformação do tipo dominó envolve inicialmente a ciclopropanação intramolecular via abertura do anel do epóxido a partir do enolato gerado na presença de uma base de Brønsted (amina) e catalisado pelo LiCl. As etapas subsequentes consistem de lactonização e aminólise do anel da lactona gerando as ciclopropano carboxamidas, as quais foram isoladas em bons rendimentos. Este método fornece elevada economia atômica, é extremamente modular, operacionalmente simples e tolera uma variedade de grupos funcionais. O uso de materiais facilmente disponíveis e a utilização de um solvente sustentável (metanol ou etanol) à temperatura ambiente tornam este processo dominó altamente eficaz. A reatividade destes epóxidos foi também testada para preparação de γ -arilmetil lactonas de interesse farmacológico. Na primeira etapa da síntese, a hidrogenólise regiosseletiva dos γ,δ -epóxi malonatos arilados catalisada por paládio, em THF, levou à formação dos respectivos γ -hidróxi malonatos sob condições brandas, em meio neutro e à temperatura ambiente em excelentes rendimentos. A segunda etapa envolve um método *one-pot*, assistido por micro-ondas, de lactonização seguida por descarboxilação dos γ -hidróxi malonatos para fornecer as γ -arilmetil lactonas com diferentes padrões de substituição no anel aromático. Algumas γ -arilmetil lactonas metóxi substituídas, as quais foram preparadas por esta metodologia de três etapas a partir de malonatos alilados em bons rendimentos globais (42 a 59%), são de particular interesse devido a sua ocorrência como metabólitos da catequina, um produto natural encontrado no chá verde.

Palavras-chave: epóxi malonatos; ciclopropano carboxamidas; γ -lactonas.

ABSTRACT

This work presents simple and efficient methods for the stereoselective synthesis of multifunctionalized cyclopropanes as well as γ -arylmethyl lactones from γ,δ -epoxy malonates. The preparation of γ,δ -epoxy malonates was achieved by a chemoselective epoxidation of allylated malonates using Oxone in a two-phase system under buffered basic conditions to give the expected epoxides in high isolated yields (72-85%). The γ,δ -epoxy malonates were then treated with LiCl and a variety of amines under mild conditions for the stereoselective synthesis of novel cyclopropane carboxamides. This domino process involves the initial cyclopropanation via intramolecular ring-opening of γ,δ -epoxy malonates through the cooperative catalysis of LiCl (acting as a Lewis acid) and a Brønsted base (a primary or, in selected cases, a secondary amine). The sequential events consisted of lactonization and aminolysis of the lactone ring that ultimately furnished cyclopropane carboxamides with different substitution patterns in good isolated yields (60-80%). This method proceeds with high atom economy, is remarkably modular, operationally simple and tolerates a variety of functional groups. The involvement of readily available starting materials, the broad scope, and the use of a sustainable solvent (methanol or ethanol) at ambient temperature make this domino process highly effective. The reactivity of the γ,δ -epoxy malonates was also investigated with the aim of obtaining γ -arylmethyl lactones of pharmacological interest. In the first step of the synthesis, the palladium-catalyzed regioselective hydrogenolysis of γ -arylated γ,δ -epoxy malonates in THF led to the formation of the corresponding γ -hydroxy malonates in excellent yields under neutral conditions at room temperature. The second step involved a microwave-assisted one-pot lactonization of the γ -hydroxy malonates followed by decarboxylation to furnish γ -arylmethyl lactones and analogues with different substitution patterns in the aromatic ring. Some methoxy-substituted γ -arylmethyl lactones, which were prepared by this three-step methodology from the allylated malonates in good overall yields, are of particular interest due to their occurrence as metabolites of catechin, a natural product found in green tea.

Keywords: epoxy malonates; cyclopropane carboxamides; γ -lactones.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo de epoxidação de alcenos 1 por ação de perácidos 2	22
Esquema 2. Epoxidação de alcenos usando dimetildioxirano (6a).....	24
Esquema 3. Síntese da cetona quiral 9 em duas etapas a partir de D-frutose (7).....	26
Esquema 4. Possíveis estados de transição A e B a partir da protonação de epóxidos.....	27
Esquema 5. Reação de abertura do epóxi álcool 10 na presença de $Ti(O-i-Pr)_4$	28
Esquema 6. Reações de azidólise do epóxi éster 17 sob condição convencional e quelante: distribuição de produtos.....	30
Esquema 7. Tendências da régio- e estereosseletividade de reações de abertura nucleofílica de epóxidos dependendo do substrato utilizado...30	
Esquema 8. Síntese de heterociclos e lactonas a partir de γ,δ -epóxi ésteres.....	32
Esquema 9. Intermediário sintético para obtenção de γ -lactonas.....	33
Esquema 10. Obtenção das lactonas 20-23 a partir dos γ,δ -epóxi ésteres 19	34
Esquema 11. Síntese da γ -lactona 28 partindo da hidrogenólise do γ,δ -epóxi éster 24	35
Esquema 12. Síntese da azido- γ -lactona 31 partindo do γ,δ -epóxi éster 29	36
Esquema 13. Síntese de γ -lactonas ou δ -lactonas a partir de γ,δ -epóxi ésteres.....	36
Esquema 14. Síntese do pregabalin (39) passando pelo intermediário γ,δ -epóxi éster 37	37
Esquema 15. Preparação esquemática de ciclopropanos a partir de reações do tipo S_N intramolecular.....	39
Esquema 16. Síntese dos ciclopropanos 41 e 42 a partir do azido fosfinato 40	39
Esquema 17. Ciclopropanação da imina 43 gerando o ciclopropano 44	40
Esquema 18. Síntese dos ciclopropanos trissubstituídos 47 a partir dos epóxi ésteres 46	40
Esquema 19. Síntese de ciclopropanos 1,2,3-trissubstituídos 49 e 50 a partir de γ,δ -epoxi- α,β -insaturados 48	40

Esquema 20. Proposta de síntese de γ -lactonas e ciclopropanos a partir de γ,δ -epóxi ésteres.....	43
Esquema 21. Retrossíntese de γ -lactonas e ciclopropanos funcionalizados a partir de γ,δ -epóxi ésteres.....	45
Esquema 22. Algumas possibilidades sintéticas empregando γ,δ -epóxi ésteres substituídos com grupos alquilas ou arilas.....	47
Esquema 23. Proposta para obtenção dos epóxidos 56 e 57 partindo dos ésteres insaturados correspondentes.....	48
Esquema 24. Arilação de alilmalonatos com sais de diazônio via reação de Heck-Matsuda.....	51
Esquema 25. Mecanismo proposto para α -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.....	53
Esquema 26. Formação da ciclopropano carboxamida 63a a partir da abertura intramolecular do anel do γ,δ -epóxi malonato 56a	59
Esquema 27. Preparação das ciclopropano carboxamidas 63 a partir dos γ,δ -epóxi malonatos 56 pela catálise cooperativa envolvendo LiCl e uma amina.....	62
Esquema 28. Proposta de mecanismo para o processo dominó de ciclopropanação/lactonização/aminólise a partir de γ,δ -epóxi malonatos.....	68
Esquema 29. Ataque intramolecular na posição γ - de γ,δ -epóxi malonatos levando à formação de ciclopropanos.....	69
Esquema 30. Mecanismo proposto para etapa de aminólise partindo de ciclopropilideno lactonas.....	71
Esquema 31. Reagentes e condições: (a) <i>m</i> -CPBA, NaHCO ₃ (aq), CH ₂ Cl ₂ ; (b) H ₂ , 10% Pd/C; (c) 1. KOH, MeOH; 2. H ⁺ ; (d) PhH, CuSO ₄ , Δ ; (e) BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 \rightarrow 0 $^{\circ}$ C; (f) MeI, K ₂ CO ₃ , acetona, Δ	72
Esquema 32. Síntese das γ -arilmetil lactonas 67	73
Esquema 33. Síntese da γ -arilmetil lactona 67a	80
Esquema 34. Síntese da γ -arilmetil lactona 67a a partir do hidróxi malonato 70a	81
Esquema 35. Síntese das γ -arilmetil lactonas 67 a partir dos cinamilmalonatos 55	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Epóxidos de importância biológica e industrial	22
Figura 2. Estruturas do dimetildioxirano (6a) e metil(trifluorometil)dioxirano (6b).....	23
Figura 3. Estados de transição para epoxidações de olefinas <i>trans</i> e <i>cis</i> com dioxiranos.....	25
Figura 4. Estados de transição nas reações de azidólise de epóxidos utilizando condições convencionais (a) e quelantes (b).....	30
Figura 5. Estruturas do epóxido carboxilato, éster γ,δ -epoxi- α,β -insaturado e γ,δ -epóxi ester.....	31
Figura 6. Exemplos de γ -lactonas de ocorrência natural e sintética.....	33
Figura 7. Exemplos de ciclopropanos de interesse biológico e farmacêutico.....	37
Figura 8. Exemplos de ciclopropanos geminais com grupos retiradores de elétrons: precursores de aminoácidos.....	38
Figura 9. Ciclopropanos diésteres quirais, precursores para sínteses diastereo- e enantiosseletivas.....	38
Figura 10. Representação do efeito anisotrópico em epóxidos.....	57
Figura 11. Espectros de RMN de ^1H do ciclopropano 63a puro (abaixo) e da mistura de produtos 63a e 63j (acima).....	61
Figura 12. Aminas empregadas nas reações com os epóxi malonatos 56	63
Figura 13. Comparação dos dados de RMN de ^1H da biciclo lactona 64a com modelo da literatura.....	66
Figura 14. Estruturas de metabólitos da catequina do chá-verde 28	63
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do hidróxi éter 72 em CDCl_3 a 200 MHz.....	75
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H da metoxicarbonil lactona 73 em CDCl_3 a 200 MHz.....	75
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H da carboxil lactona 71a em CDCl_3 a 200 MHz.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Azidólise dos epóxidos 13-16 : efeito das condições reacionais na regioselectividade.....	29
Tabela 2. Abertura nucleofílica dos epóxidos 19 : efeito do solvente na conversão dos produtos.....	34
Tabela 3. Reação de alilação do cetoéster 52 : número de equivalente do substrato e proporção de produtos.....	49
Tabela 4. Reação de alilação dos malonatos 53 : condições reacionais e proporção de produtos.....	50
Tabela 5. Reação de epoxidação dos malonatos alilados 55	53
Tabela 6. Reação de epoxidação dos ésteres insaturados 56 em sistema bifásico.....	56
Tabela 7. Otimização do processo dominó utilizando o γ,δ -epóxi malonato 56a e benzilamina (61a).....	59
Tabela 8. Preparação das bicilolactonas 64 a partir de γ,δ -epóxi malonatos 56	65
Tabela 9. Preparação das ciclopropano carboxamidas 63 a partir da aminólise das ciclopropilideno lactonas 64	67
Tabela 10. Reatividade do epóxido 56a frente a reação de hidrogenólise.....	74
Tabela 11. Preparação dos álcoois 70 a partir dos γ,δ -epóxi malonatos 56	77
Tabela 12. Preparação das carboxil lactonas 71 a partir dos hidróxi malonatos 70	79
Tabela 13. Síntese das γ -arilmetil lactonas 67 a partir dos hidróxi malonatos 70	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ – aquecimento;
[O] – oxidação;
AL – ácido de Lewis;
Alq – alquila;
apdt – aparente duplo tripleto;
apt – aparente tripleto;
Ar – arila;
Bn – benzila;
BTEAC – cloreto de benziltriethylamônio;
calcd.- calculado;
CCD – cromatografia em camada delgada;
CTF – catalisador de transferência de fase;
d – duplete;
DABCO – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DCM – diclorometano;
dd – duplo duplete;
ddd – duplo duplo duplete;
DIPEA – *N,N*-diisopropiletilamina;
DMDO – dimetildioxirano;
DMF – *N,N*-dimetilformamida;
DMSO – dimetilsulfóxido;
dq – duplo quarteto;
dt – duplo tripleto;
EMAR – espectrometria de massas de alta resolução;
ENX – 1,3-dipropil-8-[2-(5,6-epoxinorbornil)]-xantina;
Equiv – equivalente(s);
ESI-QTOF MS – *ElectroSpray Ionization Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry*
Et – etila;
EtOH – etanol;
IV – espectroscopia no infravermelho;
LDA – diisopropilamida de lítio;
LiHMDS – hexametildisilazida de lítio;
m-CPBA – ácido *meta*-cloroperbenzóico;
Me – metila;
MeOH – metanol;
MeCN – acetonitrila;
Mont. – Montmorilonita;

MW – micro-ondas;
Nu – nucleófilo;
Ph – fenil;
ppm – partes por milhão;
q – quarteto;
qt – quintupletto;
Ref. – referência;
Rend. – rendimento;
RMN de ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono;
RMN de ^1H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio;
s – simpleto;
sl – simpleto largo;
 $\text{S}_{\text{N}}2$ – substituição nucleofílica bimolecular;
t – tripleto;
t.a. – temperatura ambiente;
TEA – trietilamina;
TFA – ácido trifluoroacético;
THF – tetrahidrofurano;
Ts – *p*-toluenossulfonila;
TsOH.H₂O – ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	OBTENÇÃO DE EPÓXIDOS A PARTIR DE ALCENOS	22
1.2	REATIVIDADE DE EPÓXIDOS.....	2622
1.2.1	Abertura nucleofílica do anel oxirânico	26
1.3	APLICAÇÃO SINTÉTICA DE γ,δ -EPOXIÉSTERES.....	31
1.3.1	γ-Lactonas	32
1.4	CICLOPROPANOS.....	37
2	JUSTIFICATIVAS	43
3	OBJETIVOS	45
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	45
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
4.1	PREPARAÇÃO DOS EPÓXI ÉSTERES.....	48
4.1.1	Obtenção dos ésteres insaturados	48
4.1.2	Epoxidação dos ésteres insaturados	52
4.2	PREPARAÇÃO DOS CICLOPROPANOS.....	58
4.3	REAÇÕES PARA OBTENÇÃO DAS γ -ARILMETIL LACTONAS.....	71
4.3.1	Obtenção dos γ-hidróxi malonatos	73
4.3.2	Obtenção das carboxil lactonas	78
4.3.3	Obtenção das γ-arilmetil lactonas	80
5	CONCLUSÕES	85
6	PARTE EXPERIMENTAL	87
6.1	INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES.....	87
6.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	88
6.2.1	Procedimento geral para a síntese dos ésteres insaturados 54 e 55	88
6.2.2	Procedimento geral para a síntese dos epóxidos 56 e 57	90
6.2.3	Síntese do 4,5-epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil) pentanoato de metila (56'a)	95
6.2.4	Procedimento geral para a síntese das ciclopropano carboxamidas 63	96
6.2.5	Procedimento geral para a síntese das ciclopropilideno lactonas 64	104
6.2.6	Síntese das carboxamidas 63 a partir de ciclopropilideno lactonas 64	106
6.2.7	Procedimento geral para hidrogenólise dos epóxidos 56	106
6.2.8	Síntese das γ-arilmetil lactonas 67 a partir da lactonização-descarboxilação dos γ-hidroximalonatos 70	109
	REFERÊNCIAS	113
	ANEXO A - Espectros dos Ésteres Alilados	125
	ANEXO B - Espectros dos Epóxi Ésteres	138

ANEXO C - Espectros dos Ciclopropanos.....	169
ANEXO D - Espectros dos γ-Hidr3xi Malonatos.....	227
ANEXO E - Espectros das γ-Arilmetil Lactonas.....	237

1. INTRODUÇÃO

Heterociclos formam uma extensa e diversificada classe de compostos naturais e sintéticos dentro da química orgânica. De importância variada, tomam parte em muitos processos bioquímicos, sendo encontrados em metabólitos primários como os ácidos nucleicos, as proteínas e os carboidratos, e também nos secundários como os alcalóides e as porfirinas. Além disso, encontram emprego em diferentes atividades industriais, como a alimentícia, a farmacêutica e a agroquímica. A busca por compostos inéditos com novas propriedades, bem como o desenvolvimento de ferramentas sintéticas mais eficientes para a construção destas estruturas, têm tornado a química dos heterociclos um campo inesgotável de investigações.¹

Heterociclos de três membros, tais como os epóxidos (oxiranos) e aziridinas, são interessantes por apresentarem uma inerente combinação de alta tensão anelar e polarização das ligações C-heteroátomo, o que confere a estes pequenos anéis elevada reatividade. Estes heterociclos são normalmente empregados como intermediários chave na síntese de importantes moléculas de ocorrência sintética ou natural.^{2,3} O proeminente potencial para introduzir dois centros estereogênicos adjacentes com alta economia atômica confere a esta classe de compostos um lugar de destaque na química orgânica sintética.

A reação de abertura do anel de epóxidos com um nucleófilo é bem conhecida e extensamente utilizada. Em muitos casos, tira-se proveito da reatividade do anel do epóxido frente a nucleófilos para introduzir funcionalidade à molécula. Por serem normalmente estereoespecíficas, tais reações podem ser usadas para estabelecer relações estereoquímicas entre os substituintes adjacentes, levando a produtos regio- e diastereosseletivos. Por este método, muitas classes de compostos como álcoois, incluindo dióis e amino álcoois vicinais, entre outros, podem ser preparados.⁴

Além disso, o núcleo oxirânico está presente em diversas estruturas de importantes substâncias naturais e sintéticas de interesse biológico. Por exemplo, em 1997, Belardinelli e colaboradores descreveram a síntese e avaliação biológica da 1,3-dipropil-8-[2-(5,6-epoxinorbornil)]xantina (ENX), um potente anti-hipertensivo sintético (Figura 1).⁵ Mais recentemente, Yoshikawa e colaboradores isolaram do extrato metanólico da semente da *Nigella sativa* uma série de alcalóides diterpênicos chamados Nigellamines A₁₋₅, os quais apresentaram pronunciada atividade hipolipidêmica (Figura 1).⁶

Além das aplicações farmacológicas, epóxidos simples, como o óxido de propileno (Figura 1), podem ser empregados como monômeros na obtenção de poliésteres alifáticos, os quais são polímeros de larga aplicação industrial.⁷

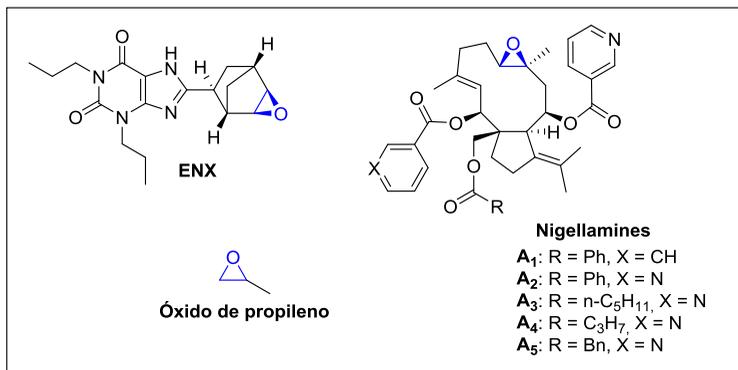
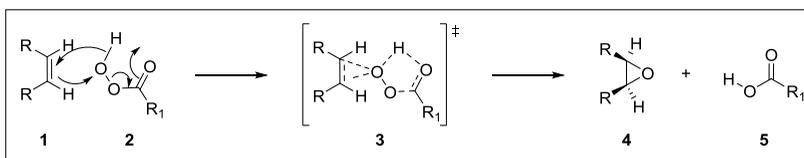


Figura 1. Epóxidos de importância biológica e industrial.

1.1 OBTENÇÃO DE EPÓXIDOS A PARTIR DE ALCENOS

A formação de um oxirano (**4**) por epoxidação de um alceno (**1**) submetido à ação de um perácido (peroxiácido) (**2**) é conhecida como *Reação de Prilezhaev*, apesar deste nome ser pouco usado para este tipo de transformação (Esquema 1).⁸



Esquema 1. Mecanismo de epoxidação de alcenos **1** por ação de perácidos **2**.

O oxigênio da hidroxila de um perácido apresenta alto caráter eletrofílico quando comparado ao de um ácido carboxílico. O perácido **2** pode reagir com o alceno **1** pela transferência deste átomo de oxigênio para fornecer o oxirano (epóxido) **4** e o ácido carboxílico **5**. O caminho da reação passa por um estado de transição do tipo *butterfly* (borboleta) **3**,⁹ no qual o oxigênio eletrofílico é adicionado à dupla ligação carbono-carbono ao mesmo tempo em que o próton migra para o oxigênio carboxílico do ácido. O mecanismo concertado envolvendo este tipo de

estado de transição está de acordo com os dados experimentais, uma vez que a adição estereoespecífica *sin* coplanar é observada. Desta forma, a relação estereoquímica entre os substituintes no alceno **1** é mantida no oxirano **3**. Além da estereoespecificidade, a reação apresenta elevada quimiosseletividade, podendo ser realizada na presença de vários grupos como alquila, arila, hidroxila, carbonila, dentre outros, com exceção apenas das funções amina, aldeído e cetona, as quais podem ser afetadas pelo reagente.

Alcenos podem ser epoxidados por uma variedade de perácidos, dos quais o ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) tem sido o mais usado.¹⁰ Entretanto, as epoxidações com perácidos são mais eficientes somente para olefinas ricas em elétrons.¹¹ Além disso, a maioria dos perácidos são instáveis e devem ser preparados imediatamente antes da sua utilização. O emprego destes reagentes exige ainda cuidados adicionais por apresentarem potencial risco de explosão. Já com relação ao uso do *m*-CPBA, a formação de resíduos clorados seria mais uma desvantagem para sua utilização.

Uma alternativa que tem sido aplicada para epoxidação de alcenos é o uso de dioxiranos como agentes oxidantes. As transformações com estes reagentes também levam a produtos regio- e estereosseletivos. Além disso, as reações são rápidas, eficientes, brandas e mais seguras. Muitos métodos têm sido desenvolvidos usando estes oxidantes,¹²⁻¹⁴ sendo que os dioxiranos mais utilizados são o dimetildioxirano (**6a**) e o metil(trifluorometil)dioxirano (**6b**) (Figura 2).

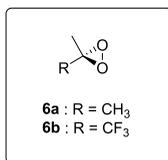
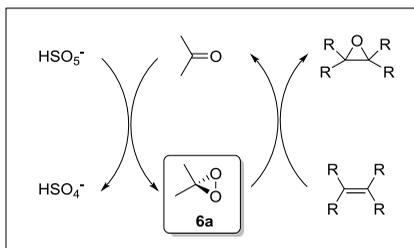


Figura 2. Estruturas do dimetildioxirano (**6a**) e metil(trifluorometil)dioxirano (**6b**).

Ambos os reagentes são gerados a partir da reação entre o peroxomonossulfato de potássio (KHSO₅) e a cetona correspondente na presença de uma base fraca, geralmente NaHCO₃ ou K₂CO₃, e podem ser utilizados *in situ* ou em solução como espécies isoladas. Oxone (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) é uma fonte comum do componente ativo KHSO₅. Além de ser disponível comercialmente, é um reagente de baixo custo. O processo de formação do dioxirano envolve o ataque nucleofílico da Oxone sobre o carbono carbonílico com subsequente

perda de hidrogenossulfato de potássio. Por fim, a transferência do oxigênio ao alceno, através de um mecanismo concertado, forma o epóxido e regenera a cetona inicial (Esquema 2).



Esquema 2. Epoxidação de alcenos usando dimetildioxirano (**6a**).

Como mencionado anteriormente, a transferência do oxigênio do dioxirano para alcenos é uma adição estereoespecífica. Desta forma, alcenos com geometria *Z* levam a epóxidos *cis* enquanto que alcenos *E* levam a epóxidos *trans*. Assim como no caso dos perácidos, um mecanismo concertado tem sido descrito para epoxidação com dioxiranos.¹³ Neste caso, é possível especular geometrias para o estado de transição, as quais podem apresentar orientação espiro ou planar (Figura 3). Dados cinéticos são úteis para distinguir entre estas duas geometrias. A reatividade relativa para epoxidação de alcenos substituídos a partir do dioxirano é similar à mostrada nas reações com perácidos, por exemplo, tetrassubstituído > trissubstituído > dissustituído > monossustituído. Desta forma, é observado que o efeito eletrônico doador de cada substituinte alquila aumenta a reatividade sobre a ligação dupla. Entretanto, no caso dos dioxiranos o efeito estérico é mais importante do que nos perácidos, uma vez que a maioria das olefinas *trans* apresentam menor reatividade do que seu estereoisômero *cis* em reações com dioxiranos. Esta observação sustenta a proposta de geometria espiro para o estado de transição, visto que a aproximação do reagente sobre a olefina *cis* sofre menor repulsão, enquanto que na orientação planar ambos estereoisômeros sofreriam repulsões equivalentes (Figura 3).¹³

A recuperação da cetona nesse processo viabiliza a formação de mais dioxirano a partir da Oxone, sendo assim a epoxidação pode ser catalítica em relação à cetona. Embora não apresente vantagem para o dimetildioxirano, pois acetona é um reagente simples e barato,

proporciona oportunidades para uma epoxidação assimétrica catalítica utilizando cetonas quirais.^{15,16}

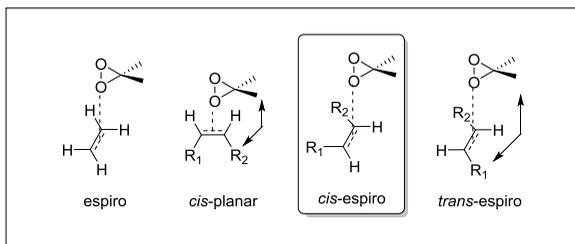


Figura 3. Estados de transição para epoxidações de olefinas *trans* e *cis* com dioxiranos.

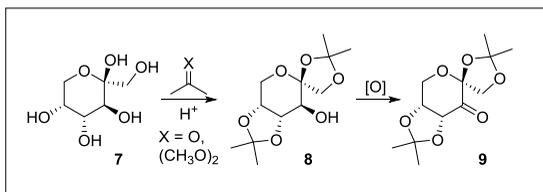
Os epóxidos quirais são importantes blocos construtores para a síntese de compostos enantiomericamente puros, principalmente na obtenção de moléculas biologicamente ativas. A epoxidação catalítica assimétrica é uma técnica especialmente útil para produção destes compostos quirais, a qual é aplicada tanto em centros acadêmicos quanto na indústria. Deste modo, a busca pelo desenvolvimento de novos catalisadores quirais capazes de levar a centros estereogênicos com alta eficiência tem sido sempre um desafio para a síntese assimétrica.¹⁷

Dentro deste contexto, a organocatálise assimétrica vem apresentando um impacto significativo em síntese orgânica na última década.¹⁸⁻²⁰ Além da reconhecida eficiência catalítica, organocatalisadores possuem diversas vantagens em relação aos complexos de metais de transição tradicionalmente empregados em síntese assimétrica, incluindo maior estabilidade, facilidade de acesso e menor custo. Dentre estes, destacam-se os dioxiranos quirais gerados *in situ* a partir de Oxone e cetonas quirais.^{15,16}

Por exemplo, um organocatalisador interessante, prático e de fácil acesso é a cetona quiral **9**, um derivado da frutose desenvolvido por Shi¹⁶ e colaboradores, que na presença de Oxone promove a epoxidação assimétrica de olefinas di- e trissubstituídas em altos excessos enantioméricos. A preparação de **9** pode ser convenientemente realizada em duas etapas a partir da dicetalização da D-frutose (**7**) seguida de oxidação do álcool **8** para a cetona correspondente (Esquema 3).

O fato de **7** ser um carboidrato abundante e oriundo de fontes renováveis, além de um produto alimentício amplamente disponível em estabelecimentos comerciais, torna atraente o seu emprego na

epoxidação assimétrica de vários compostos, tais como vinilsilanos 2,2-disubstituídos, dienos conjugados, hidroxialcenos e enol ésters.¹⁶



Esquema 3. Síntese da cetona quiral **9** em duas etapas a partir de D-frutose (**7**).

1.2 REATIVIDADE DE EPÓXIDOS

Epóxidos são intermediários versáteis em química orgânica sintética^{2,4} devido a capacidade de sofrer abertura do anel sob uma variedade de condições reacionais.^{4,21} A inerente tensão do anel e a polarização das ligações C-O conferem ao núcleo oxirânico alta reatividade em reações de abertura ou expansão anelar.²² A estratégia mais prática e largamente utilizada para a síntese de compostos 1,2-difuncionalizados é via abertura nucleofílica do anel empregando um ácido de Lewis (AL) ou de Brønsted ou ainda uma base forte como agente promotor da reação.²³⁻²⁶

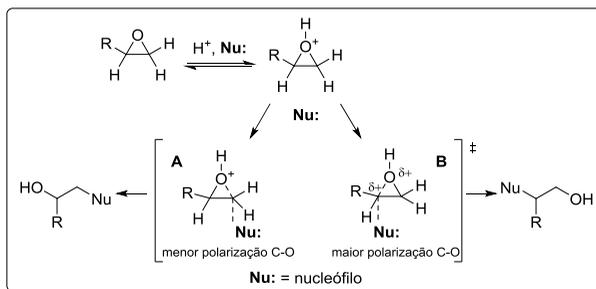
Reações de abertura do anel do epóxido podem gerar um grande número de compostos, tais como álcoois β-substituídos com nucleófilos heteroatômicos e produtos de rearranjo fornecendo compostos carbonílicos e álcoois alílicos.

1.2.1 Abertura nucleofílica do anel oxirânico

Epóxidos podem sofrer abertura do anel sob condições básicas ou ácidas. Nas reações conduzidas em meio básico, a ruptura do centro oxirânico ocorre através de um nucleófilo forte, o qual causa normalmente a quebra da ligação do epóxido (C-O) no carbono menos substituído, uma vez que esta é a posição mais acessível ao ataque nucleofílico, lembrando que o mecanismo é do tipo S_N2.⁴ Como visto anteriormente, estas reações resultam em uma relação *anti* entre o oxigênio do epóxido e o nucleófilo. Por outro lado, nas reações conduzidas em meio ácido tais considerações são mais complexas. A ligação de um próton ao oxigênio enfraquece a ligação C-O e facilita a ruptura até mesmo por nucleófilos mais fracos. Se a ligação C-O estiver

mais intacta no estado de transição (**A**), o nucleófilo ataca a posição menos substituída pelas mesmas razões estereas mencionadas na condição reacional básica. Por sua vez, se a quebra de C-O é mais completa no estado de transição (**B**), a orientação oposta é observada. Esta mudança na regioquímica é devido à capacidade do carbono mais substituído (com grupos doadores de elétrons) de estabilizar melhor o desenvolvimento da carga positiva (Esquema 4).

Vários reagentes que podem promover a abertura do anel de epóxidos estão descritos na literatura.²⁷⁻³⁰ Em muitas destas reações, principalmente as que ocorrem sob condições ácidas, a formação de mistura de regioisômeros e outros produtos indesejados são observados. Além disso, alguns desses catalisadores relatados sofrem desvantagens relacionadas à alta acidez, natureza não catalítica dos reagentes, longo tempo de reação e manipulação inconveniente. Outra carência apresentada pela maioria destes métodos é a aplicação limitada somente a certos substratos,^{31,32} como por exemplo, anéis monossustituídos e 2,3-dissustituídos simétricos. Deste modo, poucos são os trabalhos que apresentam abertura regioseletiva de epóxidos dissustituídos não simétricos, tais como 2-fenil-3-alkil substituídos.³³ Portanto, a introdução de novos métodos para a abertura nucleofílica do anel de epóxidos que seja regioseletivo, amplamente aplicável e atue sob condições brandas é desejável.

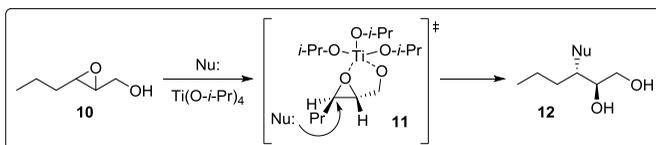


Esquema 4. Possíveis estados de transição **A** e **B** a partir da protonação de epóxidos.

Nas reações de abertura do anel de epóxidos, a regio- e estereosseletividade são dependentes de uma combinação de parâmetros reacionais, tais como natureza do substrato, solvente, temperatura e presença ou não de aditivos.³³⁻³⁷

Por exemplo, epóxidos contendo grupos polares próximos ao anel podem sofrer abertura regioseletiva dependendo do meio reacional

utilizado. Neste caso, quando um ácido de Lewis é empregado como espécie coordenante, o nucleófilo acaba sendo induzido a atacar regioselectivamente. Um trabalho que exemplifica muito bem este tipo de comportamento foi descrito por Sharpless³⁴ e colaboradores utilizando $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ como catalisador no controle da regioselectividade da reação de abertura do epóxi álcool **10** frente a vários nucleófilos (Esquema 5). A ativação regioespecífica do anel através da coordenação do metal com os dois átomos de oxigênio, formando um estado de transição do tipo quelato **11**, favorece a obtenção de **12** como produto do ataque ao carbono menos impedido. No mesmo trabalho, algumas reações nucleofílicas também foram conduzidas sem a presença de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, e como esperado, nenhum produto foi obtido, mostrando assim a necessidade deste ácido de Lewis na ativação do anel.



Esquema 5. Reação de abertura do epóxi álcool **10** na presença de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$.

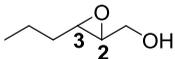
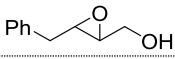
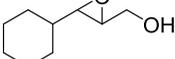
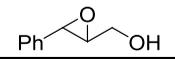
Em trabalho posterior, os mesmos autores apresentaram uma série de reações de azidólise de epóxidos utilizando $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2$ como fonte do ânion azida e também como agente complexante, obtendo assim misturas de azido diois a partir do ataque nucleofílico em C-3 ou em C-2 em proporção variada, dependendo se a reação é feita sob condições de quelação ou convencionais usando $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$.³³ Alguns exemplos são apresentados na Tabela 1.

Como observado, nas reações de azidólise dos epóxidos **13-15** utilizando a espécie quelante foi obtido um aumento expressivo na seletividade do ataque nucleofílico ao C-3, devido justamente à formação de um estado de transição semelhante ao apresentado no Esquema 5. Por exemplo, a reação do epóxi álcool **14** com $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ gera uma razão de produto C3:C2 de 58:42, enquanto que quando tratado com $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2$ esta relação tem um aumento significativo para 96:4.

Na maioria dos casos, a regioselectividade alcançada com este reagente é muito superior àquelas fornecidas utilizando condições convencionais. Exceto quando o substrato exibe uma inerente preferência pela abertura no C-3, como ocorre com o epóxido **16**, que

independe das condições reacionais usadas para fornecer o produto de abertura na posição benzílica em excelente seletividade. Outra vantagem apresentada pelo uso do agente quelante seria com relação à considerável diminuição do tempo reacional, o que pode ser notado em todas as situações.

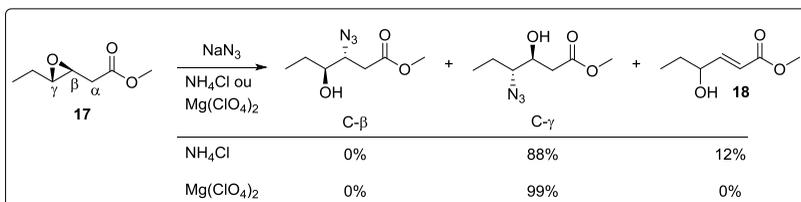
Tabela 1. Azidólise dos epóxidos **13-16**: efeito das condições reacionais na regioseletividade.

Substrato	Condições	Tempo (min)	Regioseletividade C-3:C-2
13 	NaN ₃ /NH ₄ Cl Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ (N ₃) ₂	420 5	85:15 97:3
14 	NaN ₃ /NH ₄ Cl Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ (N ₃) ₂	210 10	58:42 96:4
15 	NaN ₃ /NH ₄ Cl Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ (N ₃) ₂	600 15	63:37 95:5
16 	NaN ₃ /NH ₄ Cl Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₂ (N ₃) ₂	165 5	100:0 100:0

Existem outros métodos na literatura que também descrevem a abertura de epóxidos funcionalizados de forma regio- e estereosseletiva.^{35,36} Um estudo mais amplo, com relação à regioseletividade de abertura de epóxidos, é aquele reportado por Crotti e colaboradores empregando diversas condições reacionais e utilizando substratos com variado padrão de substituição.^{35,37}

Por exemplo, analisando as reações de azidólise do epóxi éster **17**, pode-se observar que a abertura do anel com o ânion azida leva somente à formação do produto de abertura em C- γ independente se a reação é feita sob condições convencionais (NaN₃/NH₄Cl) ou de quelação (Esquema 6).³⁵

Esta constatação indica que o comportamento deste epóxido é fortemente dominado pelo efeito indutivo retirador de elétrons do grupo acetato ($-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) ligado ao C- β (Figura 4). Além disso, em decorrência da basicidade do ânion azoteto e da elevada acidez do H- α do epóxido **17**, ainda é observado, nas condições convencionais, a formação do álcool alílico **18** como subproduto de abertura do anel.



Esquema 6. Reações de azidólise do epóxi éster **17** sob condição convencional e quelante: distribuição de produtos.

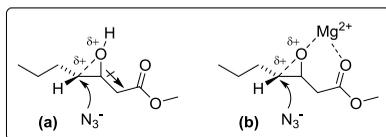
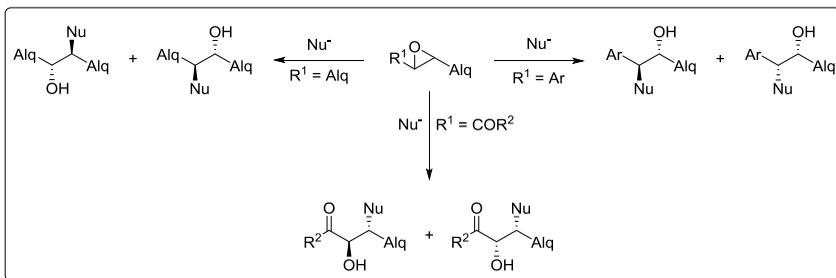


Figura 4. Estados de transição nas reações de azidólise de epóxidos utilizando condições convencionais (a) e quelantes (b).

Alguns modelos comuns de abertura nucleofílica do anel de epóxidos com diferentes padrões de substituição e os produtos esperados para cada reação são apresentados no Esquema 7.



Esquema 7. Tendências da regio- e estereosseletividade de reações de abertura nucleofílica de epóxidos dependendo do substrato utilizado.

Os epóxidos 1,2-dialquil substituídos ($\text{R}^1 = \text{Alq}$) normalmente não apresentam problemas de diastereosseletividade em reações de abertura, levando sempre à formação de produtos *anti*, entretanto, a regioseletividade do ataque nucleofílico pode ser baixa. Por outro lado, nas transformações com oxiranos 1-aryl-2-alkil dissustituídos ($\text{R}^1 = \text{Ar}$), a regioseletividade é alcançada com o nucleófilo atacando seletivamente o carbono benzílico. Porém, neste caso, a estereoquímica dos produtos pode ser *anti* ou *syn*. Este comportamento também é observado na abertura de epóxidos 1,2-dissustituídos com um grupo alquil e outro sendo retirador de elétrons ($\text{R}^1 = \text{COR}^2$).

1.3 APLICAÇÃO SINTÉTICA DE γ,δ -EPOXIÉSTERES

Os epóxidos contendo grupamento carbonila normalmente empregados em reações de abertura de anel são os oxiranos carboxilatos e os ésteres γ,δ -epóxi- α,β -insaturados.² Poucos são os casos em que γ,δ -epóxiésteres saturados aparecem descritos como substratos neste tipo de síntese (Figura 5).

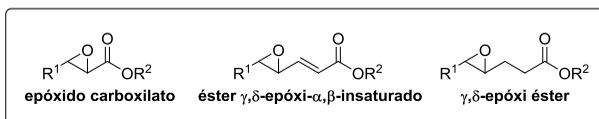
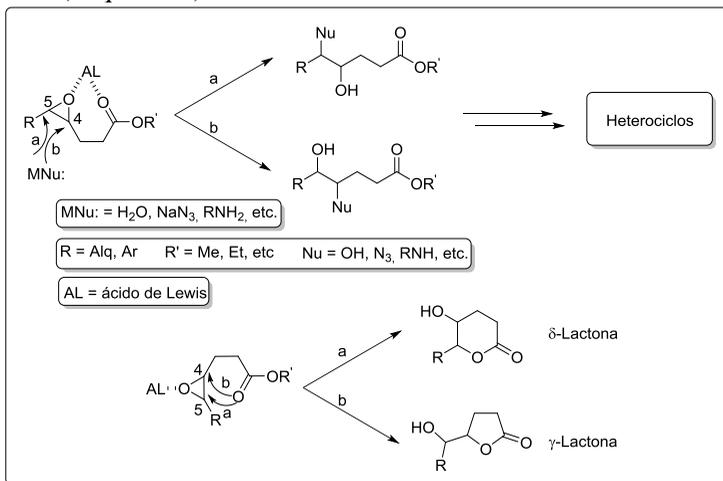


Figura 5. Estruturas do epóxido carboxilato, éster γ,δ -epóxi- α,β -insaturado e γ,δ -epóxi éster.

Da mesma forma que os epóxidos mais relatados, os γ,δ -epóxiésteres podem ser explorados como promissores blocos de construção em protocolos que envolvam abertura do anel com nucleófilos sob condições quelantes, pois o grupo carboxilato destes

compostos também atua como grupo polar para coordenação com ácidos de Lewis.^{38,39} Além disso, este grupo carboxilato adicional pode ainda funcionar como nucleófilo interno e levar a formação direta de γ ou δ -lactonas (Esquema 8).⁴⁰⁻⁴²



Esquema 8. Síntese de heterociclos e lactonas a partir de γ,δ -epóxi ésteres.

1.3.1 γ -Lactonas

γ -Lactonas são ésteres cíclicos de cinco membros de grande ocorrência natural e largo espectro de aplicações.⁴³ O núcleo lactônico está presente em diversas moléculas de importância biológica, como no ácido ascórbico ou Vitamina C, o qual é um nutriente essencial na dieta dos humanos por exercer papel fundamental em diversos processos bioquímicos⁴⁴ (Figura 6). Devido as suas propriedades antioxidantes, também é utilizado como aditivo alimentar na indústria de alimentos.⁴⁵ Além disso, diversos são os exemplos de γ -lactonas com atividades biológicas reconhecidas e interessantes, incluindo ação antialimentar,⁴⁶ antifúngica⁴⁷ e anticâncer^{44,48} (Figura 6).

Compostos contendo o núcleo lactônico que apresentam atividades biológicas normalmente vêm acompanhados de outros grupos funcionais ligados ao seu anel. Desta forma, as configurações relativas e absolutas destes heterociclos funcionalizados, bem como a natureza química dos grupos substituintes, são fatores que exercem papel fundamental nas propriedades biológicas das γ -lactonas. Assim, o desenvolvimento de metodologias eficientes para sintetizar γ -lactonas

multifuncionalizadas tem atraído atenção dos químicos orgânicos sintéticos.^{40-42,49,50}

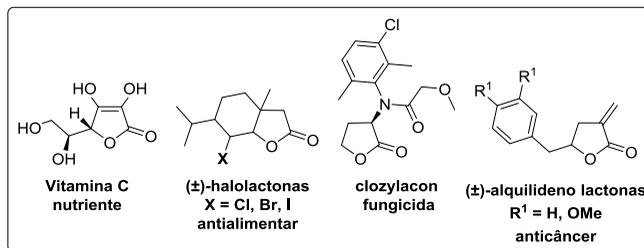
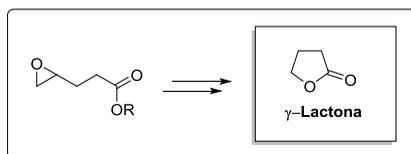


Figura 6. Exemplos de γ -lactonas de ocorrência natural e sintética.

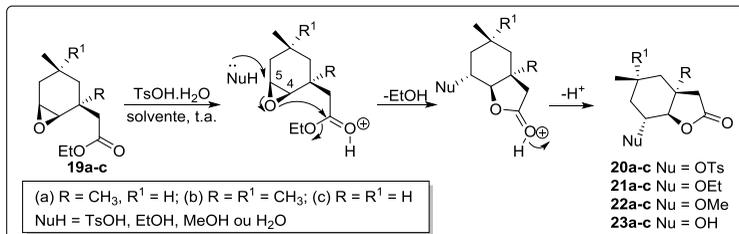
Uma metodologia bastante descrita na literatura para preparação destes compostos é através da abertura do anel de γ,δ -epoxiésteres seguida de ciclização intramolecular^{38-42,49-51} (Esquema 9).



Esquema 9. Intermediário sintético para obtenção de γ -lactonas.

Dentro desse contexto de aplicação sintética de γ,δ -epoxiésteres, algumas reações de abertura de anel regioseletivas e suas posteriores transformações podem ser citadas. Vários compostos, tais como γ - ou δ -lactonas, os quais são intermediários avançados na síntese de moléculas de ocorrência natural ou biologicamente ativas, têm sido convenientemente preparados a partir desses oxiranos.^{40-42,49-52} Deste modo, a utilização destes compostos é uma estratégia sintética muito atrativa devido a facilidade com que a ciclização ocorre sob condições relativamente brandas. Porém, alguns destes métodos apresentam baixa seletividade, utilização de substratos de difícil acesso e pouca diversidade estrutural.

Um exemplo interessante deste tipo de lactonização é a abertura dos γ,δ -epoxiésteres **19** submetidos a reação com ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado à temperatura ambiente utilizando como solvente benzeno, etanol ou metanol (Esquema 10).⁵⁰



Esquema 10. Obtenção das lactonas **20-23** a partir dos γ,δ -epóxi ésteres **19**.

Os resultados deste trabalho são apresentados na Tabela 2. Como observado, em cada reação mais de um produto foi obtido e a composição desta mistura se mostrou dependente do solvente empregado.

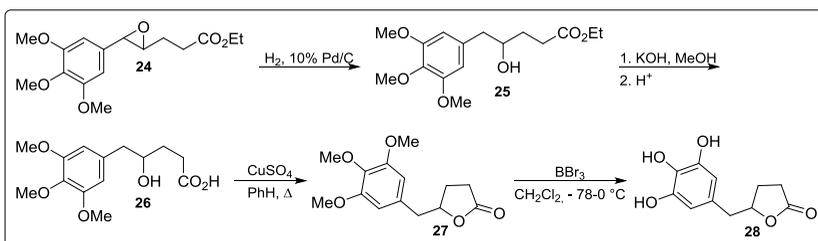
O uso de benzeno na lactonização dos epóxidos **19a-c** forneceu as lactonas tosiladas **20a-c** em alta conversão. Por outro lado, nas reações utilizando álcool metílico ou etílico, as correspondentes alcóxi lactonas **21** ou **22** foram obtidas como produto principal. Apesar de menos relevante, pode-se ainda notar que a própria água, presente no meio reacional, também atuou como nucleófilo nas reações conduzidas em benzeno fornecendo as hidróxi lactonas **23**. Embora estas condições reacionais levem à formação de subprodutos em função do solvente usado, em nenhum dos casos os autores observaram a obtenção de anéis de 6 membros oriundos do ataque em C-4, mostrando assim a regioselectividade da metodologia.

Tabela 2. Abertura nucleofílica dos epóxidos **19**: efeito do solvente na conversão dos produtos.

Substrato	Solvente	Conversão (%)			
		20	21	22	23
19a	Benzeno	95	1 ^a	-	4
19b	Benzeno	96	1 ^a	-	3
19c	Benzeno	92	3 ^a	-	5
19a	Etanol	16	84	-	-
19b	Etanol	8	92	-	-
19c	Etanol	6	94	-	-
19a	Metanol	7	1 ^a	92	-
19b	Metanol	16	1 ^a	83	-
19c	Metanol	5	-	95	-

^aObtido a partir do etóxido remanescente.

Como modelo de metodologia para síntese de lactonas envolvendo a obtenção de um álcool intermediário a partir da abertura de um γ,δ -epoxiéster, pode-se descrever a reação de hidrogenólise do γ,δ -epoxiéster **24** utilizando Pd como catalisador. Esta condição levou a incorporação do hidrogênio de forma seletiva na posição benzílica (Esquema 11).⁵¹

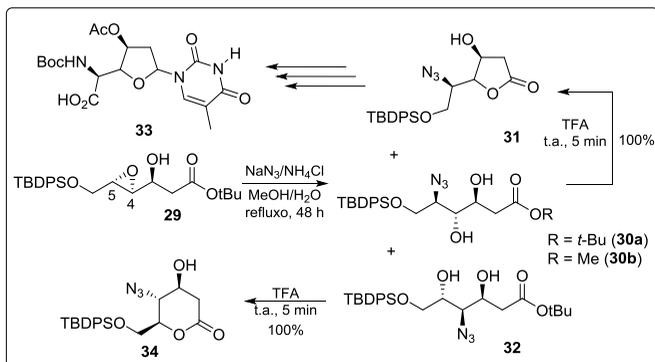


Esquema 11. Síntese da γ -lactona **28** partindo da hidrogenólise do γ,δ -epóxiéster **24**.

Na sequência, o hidróxi éster **25** obtido foi hidrolisado com KOH em metanol e o hidróxi ácido **26** gerado foi ciclizado em benzeno sobre refluxo na presença de CuSO_4 para fornecer a γ -lactona aril-trimetoxilada **27**. Por fim, o tratamento com BBr_3 removeu os três grupos metóxi gerando o produto racêmico **28**, o qual é um metabólito da catequina do chá-verde com potencial aplicação na prevenção do câncer.

Com respeito às reações de azidólise, um exemplo seria a metodologia descrita⁵² a partir do γ,δ -epoxiéster **29**, a qual leva à formação de heterociclos de 5 ou 6 membros (Esquema 12). A introdução regio- e estereoespecífica do grupo azido utilizando condições convencionais ($\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ em MeOH/ H_2O) levou à formação de quatro produtos. Os compostos **30a**, **30b** e **31** foram gerados a partir da abertura do anel em C-5, enquanto que o ataque nucleofílico sobre C-4 forneceu o azidoalcoól **32**. Embora tenha ocorrido mistura de produtos, a regioseletividade observada para a reação foi de 94:6 em favor da abertura do anel em C-5. Os ésteres *tert*-butílico **30a** e metílico **30b** foram quantitativamente transformados na azido γ -lactona **31** na presença de ácido trifluoracético. O produto **31** é um dos intermediários chave na estratégia sintética para preparação do análogo da timidina **33**. A mesma condição foi também efetuada com o

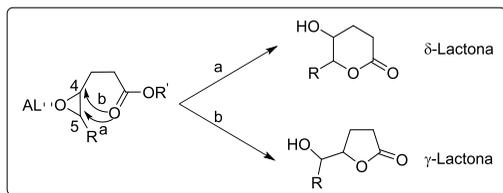
éster regioisomérico **32**, levando, porém, à azido δ -lactona **34** em alto rendimento.



Esquema 12. Síntese da azido- γ -lactona **31** partindo do γ,δ -epóxi éster **29**.

Além da alternativa de abertura nucleofílica com o ânion azoteto ou outros nucleófilos, existe ainda a possibilidade dos epóxidos reagirem na presença de espécies quelantes como SmI_2 ,³⁸ $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$,³⁹ ou ZnCl_2 ⁴⁰ para formar γ -hidroxi- δ -lactonas ou δ -hidroxi- γ -lactonas (Esquema 13). Neste caso, a obtenção do anel de 5 ou 6 membros também é dependente do substrato utilizado e das condições reacionais envolvidas.

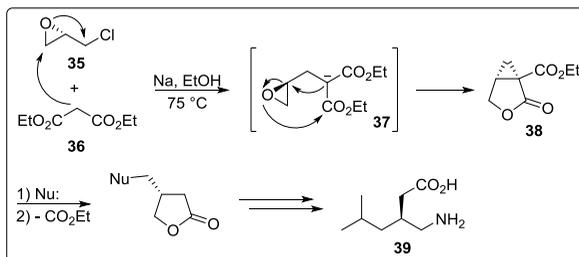
Como pôde ser apontado nas metodologias discutidas, são poucos os exemplos de reações que possibilitam o isolamento de intermediários sem que ocorra ciclização.^{51,52} Desta forma, na maioria desses casos de abertura do anel de γ,δ -epoxiésteres com nucleófilos, uma inerente ciclização direta ocorre levando à formação de γ - ou δ -lactonas.^{40-42,49,50}



Esquema 13. Síntese de γ -lactonas ou δ -lactonas a partir de γ,δ -epóxi ésteres.

Além disso, considerando os γ,δ -epoxiésteres como intermediários de reação, uma síntese muito interessante de ciclopropano lactonas tem sido descrita.⁵³⁻⁵⁹ Como exemplo, cita-se a

formação da lactona bicíclica **38** preparada a partir da epicloridrina (**35**) e malonato de dietila (**36**) na presença de uma base forte (Esquema 14).⁵⁹



Esquema 14. Síntese do pregabalin (**39**) passando pelo intermediário γ,δ -epóxi éster **37**.

Assim, o enolato **37** do γ,δ -epoxiéster formado atua como nucleófilo promovendo abertura do anel do epóxido e em seguida ocorre a lactonização. A formação desta biciclo lactona é uma etapa chave na preparação do pregabalin (**39**), um fármaco anticonvulsivo usado para o tratamento de pacientes com dor neuropática periférica.

1.4 CICLOPROPANOS

Os ciclopropanos estão presentes em uma variedade de moléculas de importância biológica e farmacêutica. Esta classe de substâncias orgânicas contendo o núcleo ciclopropânico, obtidas tanto de fontes naturais quanto sinteticamente, apresentam um largo espectro de propriedades biológicas incluindo inibição enzimática e ação inseticida, antifúngica, herbicida, antimicrobiana, antibiótica, antibacteriana, antitumoral e antiviral (Figura 7).⁶⁰⁻⁶⁶

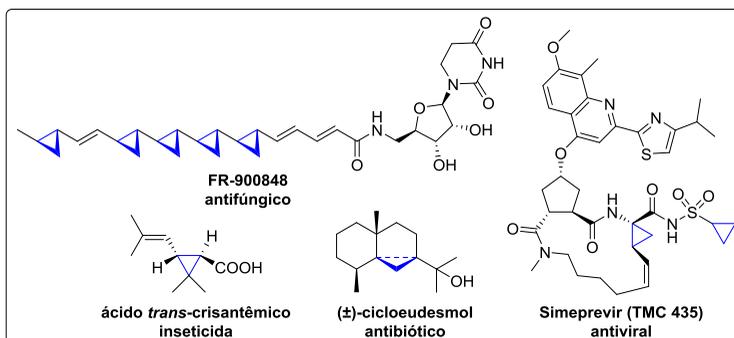


Figura 7. Exemplos de ciclopropanos de interesse biológico e farmacêutico.

Ciclopropanos são também intermediários versáteis em química orgânica sintética.^{58,60,61} A alta tensão do carbociclo de três membros confere a esta classe de compostos elevada reatividade frente à nucleófilos, eletrófilos e espécies radiculares. Desta forma, são normalmente empregados como intermediários chave na síntese de diversos produtos naturais.^{58,60,61,67-69} Já ciclopropanos possuindo dois grupos eletro-retiradores geminais são precursores importantes para a síntese de ciclopropil aminoácidos de importância biológica^{57,70} (Figura 8).

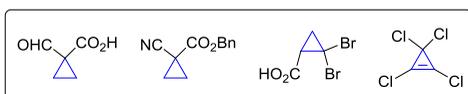


Figura 8. Exemplos de ciclopropanos geminais com grupos retiradores de elétrons: precursores de aminoácidos.

Além disso, 1,1-diésteres ciclopropanos quirais substituídos simultaneamente por grupos retiradores e doadores de elétrons, tais como os da Figura 9, são conhecidos por sofrer reações de cicloadição levando a produtos com elevada diastereo- e enantiosseletividade.⁷¹⁻⁷³

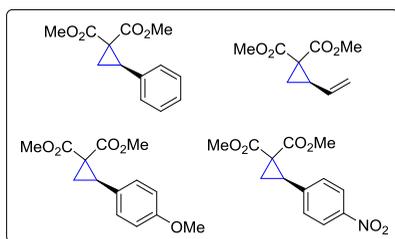
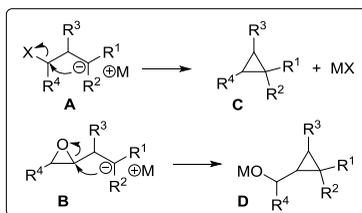


Figura 9. Ciclopropanos diésteres quirais, precursores para sínteses diastereo- e enantiosseletivas.

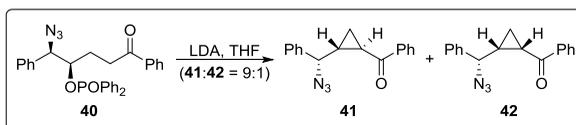
Devido ao interesse na química de ciclopropanos funcionalizados, uma variedade de métodos que descrevem a preparação desses carbociclos têm sido recentemente relatados na literatura.^{58,61,74-76} Uma das metodologias mais desenvolvidas se baseia nas reações do tipo S_N (substituição nucleofílica) intramolecular envolvendo o ataque de um nucleófilo do tipo carbânion a um sítio eletrofílico pré-existente, os quais são separados apenas por um átomo de carbono. Entretanto, apesar desta estratégia ser explorada com sucesso para os substratos do tipo **A** contendo diferentes grupos de saída "X"⁷⁷⁻⁷⁹ e também para epóxidos do

tipo **B**^{53,59,80-82} (Esquema 15), a necessidade do uso de bases fortes ou reagentes organometálicos instáveis sob condições anídras é uma séria restrição para aplicação mais ampla destas metodologias. Além disso, em muitos casos, a disponibilidade dos materiais de partida não é trivial, a diversidade estrutural é limitada a alguns exemplos e a estereosseletividade da reação para formação do ciclopropano substituído é apenas moderada.



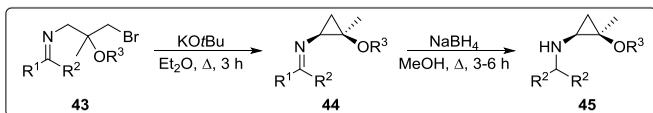
Esquema 15. Preparação esquemática de ciclopropanos a partir de reações do tipo S_N intramolecular.

Como exemplo de metodologia envolvendo a utilização de substratos **A**, pode-se descrever a ciclopropanação do azido fosfinato **40** na presença de uma base forte. Este método leva à formação de uma mistura de ciclopropanos **41** e **42**, os estereoisômeros *trans* e *cis*, respectivamente (Esquema 16).⁷⁸



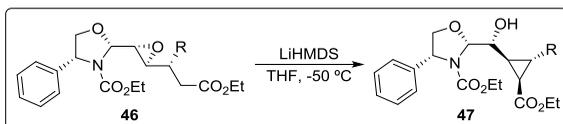
Esquema 16. Síntese dos ciclopropanos **41** e **42** a partir do azido fosfinato **40**.

Um outro exemplo são as *N*-(arilideno)-2-alcoxi-3-bromo-2-metilpropiliminas **43**, obtidas através de uma alcoxilação regioseletiva das *N*-(2-metil-2-propenil)iminas correspondentes, que representam blocos de construção multifuncionalizados com promissora aplicação sintética. As iminas substituídas **43** foram desprotonadas aos ânions correspondentes na presença de uma base forte, sofrendo na sequência ciclização intramolecular com alta diastereosseletividade para fornecer as ciclopropiliminas **44** (*cis:trans* = 95:5). Estas *cis*-ciclopropiliminas mostraram ser excelentes precursores de novos β -amino éteres **45** (Esquema 17).⁷⁹



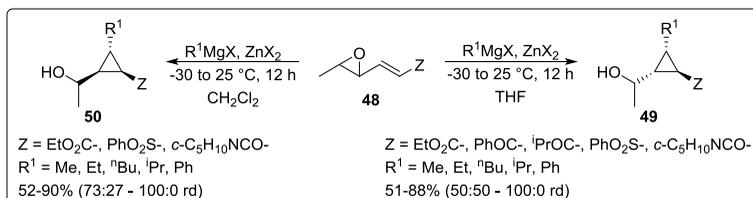
Esquema 17. Ciclopropanação da imina **43** gerando o ciclopropano **44**.

Com relação aos epóxidos, apesar de serem utilizados como precursores de ciclopropanos desde a década de 80,⁸⁰ apenas recentemente tem sido dada a devida atenção a estes interessantes substratos. Ainda assim, poucos são os casos em que epóxidos aparecem descritos como material de partida neste tipo de síntese. Como exemplo, é descrita a metodologia empregando os epoxiésteres altamente funcionalizados **46**, os quais são transformados nos seus respectivos enolatos por tratamento com LiHMDS. Subsequentemente, a ciclização destes compostos intermediários, com alto controle estereosseletivo, fornece os ciclopropanos trissubstituídos **47** em bons rendimentos (Esquema 18).⁸¹



Esquema 18. Síntese dos ciclopropanos trissubstituídos **47** a partir dos epóxi ésteres **46**.

Em outro método, trialquilzincatos ou reagentes de Grignard na presença de quantidades catalíticas de sais de Zn(II), em THF ou CH₂Cl₂, reagem com cetonas, ésteres, sulfonas e amidas γ,δ -epoxi- α,β -insaturados **48** para fornecer ciclopropanos 1,2,3-trissubstituídos **49** via um processo de fechamento do anel iniciado pela adição de Michael (Esquema 19).⁸²



Esquema 19. Síntese de ciclopropanos 1,2,3-trissubstituídos **49** e **50** a partir de γ,δ -epóxi- α,β -insaturados **48**.

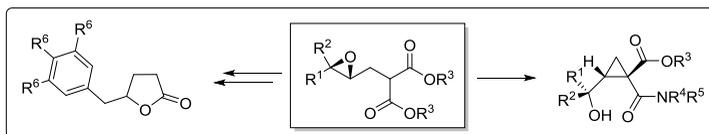
Esta reação de adição conjugada mediada por zincatos exibe excelente diastereosseletividade para a formação de 1,2-*trans*-2,3-*cis* ciclopropanos **49** a partir dos substratos cetona e éster, empregando THF como solvente. Entretanto, a mudança de solvente para CH₂Cl₂ leva ao isômero 1,2-*cis*-2,3-*trans* **50**. Já com sulfonas e amidas a diastereosseletividade da reação em THF para formação do ciclopropano é baixa, enquanto que em CH₂Cl₂ a diastereosseletividade encontrada para obtenção do 1,2-*cis*-2,3-*trans* **55** cicloprano é elevada.

2. JUSTIFICATIVAS

γ -Lactonas e ciclopropanos multifuncionalizados constituem compostos de grande interesse dentro da química orgânica. Estas importantes classes de hetero e carbociclos estão presentes como subunidades nas estruturas de diversas substâncias com variadas atividades biológicas. Além disso, são também intermediários versáteis em química orgânica sintética. As configurações absolutas e relativas destes ciclos e a natureza dos substituintes do anel podem exercer papéis fundamentais nas propriedades biológicas de γ -lactonas e ciclopropanos, bem como de seus derivados.

Diversos métodos estão descritos na literatura para a síntese de γ -lactonas e ciclopropanos multifuncionalizados, destacando-se aqueles que envolvem a abertura do anel de γ,δ -epoxiésteres seguidos de ciclização. Entretanto, muitas destas abordagens apresentam desvantagens, como a falta de diversidade estrutural, a disponibilidade limitada de substratos e baixas estereosseletividades.

γ,δ -Epóxi ésteres constituem blocos de construção pouco explorados, porém bastante atraentes em síntese, devido à sua alta funcionalização e à possibilidade de construção de dois centros estereogênicos vizinhos de forma controlada mediante abertura com nucleófilos. Desta forma, propõe-se o desenvolvimento de uma metodologia para obtenção de γ -lactonas de interesse farmacológico utilizando γ,δ -epoxiésteres como materiais de partida, bem como a partir destes mesmos substratos desenvolver um método de reação estereosseletiva para formação de ciclopropanos multifuncionalizados (Esquema 20).



Esquema 20. Proposta de síntese de γ -lactonas e ciclopropanos a partir de γ,δ -epóxi ésteres.

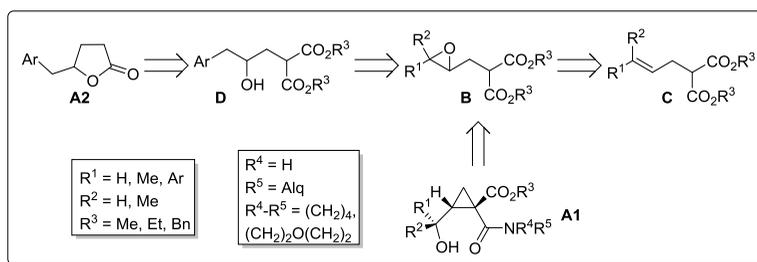
3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia de síntese de γ -arilmethyl lactonas (metabólitos da catequina do chá-verde, pg 35) e ciclopropanos multifuncionalizados a partir de γ,δ -epoxiésteres.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Preparação e reatividade do γ,δ -epoxiéster do tipo B (Esquema 21)



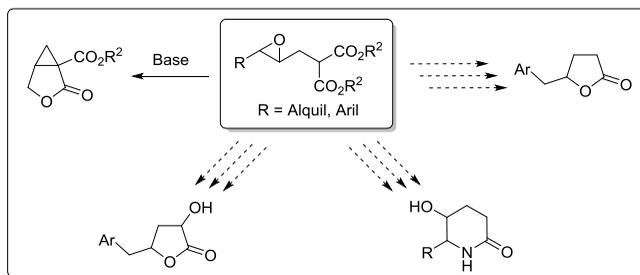
Esquema 21. Retrossíntese de γ -arilmethyl lactonas e ciclopropanos funcionalizados a partir de γ,δ -epoxi ésteres.

- Preparar γ,δ -epoxi ésteres do tipo **B** a partir de ésteres γ,δ -insaturados tipo **C**;
- Estudar a reatividade dos γ,δ -epoxi ésteres do tipo **B** na presença de aminas e de um ácido de Lewis, visando a obtenção dos ciclopropanos multifuncionalizados do tipo **A1**.
- Estudar a reatividade dos γ,δ -epoxi ésteres arilados do tipo **B** frente a condições de hidrogenólise, visando a obtenção dos produtos de cadeia aberta do tipo **D** de forma regioselectiva;
- Estudar a ciclização e descarboxilação dos intermediários de cadeia aberta do tipo **D** para obtenção das γ -arilmethyl lactonas do tipo **A2**.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Partindo-se de um γ,δ -epoxiéster substituído com um grupo alquila ou arila, uma série de reações de abertura de anel regioseletivas e suas posteriores transformações são possíveis de serem realizadas (Esquema 22).

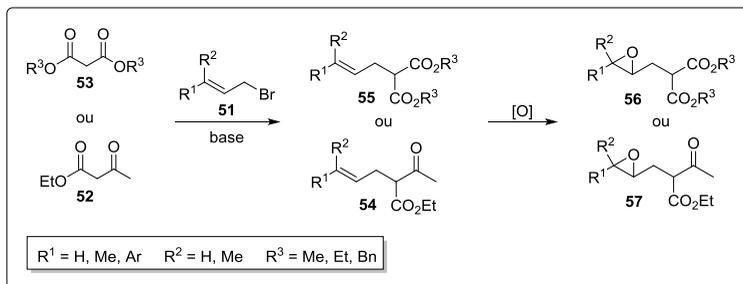
Como citado anteriormente, vários compostos tais como γ -lactonas, δ -lactamas e ciclopropanos substituídos, que são intermediários avançados na síntese de moléculas de ocorrência natural ou biologicamente ativas,^{51,59,83,84} podem ser convenientemente preparados a partir desses oxiranos.



Esquema 22. Algumas possibilidades sintéticas empregando γ,δ -epóxi ésteres substituídos com grupos alquila ou arila.

Desta forma, neste trabalho, foram desenvolvidas e adaptadas metodologias que utilizassem condições reacionais brandas e reagentes atóxicos e facilmente disponíveis, visando a obtenção destes γ,δ -epoxiésteres e sua posterior aplicação.

O projeto foi fundamentado principalmente na preparação do epóxi malonato **56**. Assim, inicialmente foi estudada uma rota sintética partindo-se do éster insaturado **55** (Esquema 23). Convenientemente, também foram testados na etapa de epoxidação outros substratos que possam agregar variedade estrutural aos produtos γ -arilmetil lactonas e ciclopropanos funcionalizados de interesse.



Esquema 23. Proposta para obtenção dos epóxidos **56** e **57** partindo dos ésteres insaturados correspondentes.

4.1. PREPARAÇÃO DOS EPÓXI ÉSTERES

4.1.1 Obtenção dos ésteres insaturados

A primeira etapa da estratégia sintética para preparação dos epoxiésteres **56** e **57** consiste na inserção da cadeia insaturada à sistemas 1,3-dicarbônicos. A abordagem descrita aqui consistiu na alquilação de enolatos, oriundos de compostos 1,3-dicarbonylados, por brometos alílicos (Esquema 23).

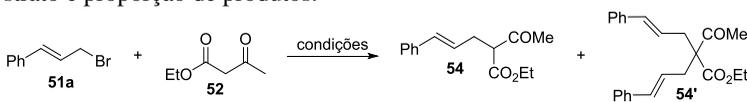
Um problema que pode acontecer nas reações de substituição alílica de brometos por compostos 1,3-dicarbonylados em meio básico seria com relação à seletividade, podendo ocorrer a formação de uma mistura de produtos mono- e dialilados. Deve-se observar, portanto, que o produto inicial de alquilação ainda possui um hidrogênio ácido α às carbonilas e ésteres dialilados podem ser obtidos por transformações sucessivas.⁸⁵⁻⁸⁷ Assim, inicialmente foi estudada a seletividade da reação entre o brometo cinâmílico (**51a**) e o cetoéster **52**, com o objetivo de obter apenas o produto monoalilado **54** em detrimento do **54'** (Tabela 3).

Como variáveis, no controle do grau de substituição da reação, foram primeiramente estudados a influência da relação molar entre os substratos **51a** e **52** e também o efeito da base na seletividade da reação para obtenção de **54**. Foram testadas como base DABCO, TEA, DIPEA, DBU e K_2CO_3 . Entretanto, apenas as duas últimas levaram à formação do produto esperado com bom grau de conversão. As reações foram conduzidas em acetona ou em sistema bifásico de DCM/ H_2O , à t.a. ou sob refluxo, acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) e encerradas após o consumo do material de partida (brometo **51**). Depois do tratamento aquoso, o produto bruto obtido foi analisado por RMN de ^1H . Os resultados mais expressivos envolvendo a

seletividade na formação do produto **54** e **54'** são apresentados na Tabela 3.

Em todos os casos a proporção do produto monoalilado **54** foi superior ao do dialilado **54'**. As reações entre o brometo **51a** e um excesso do cetoéster **52** (entradas 2, 3, 6 e 8) levaram a uma maior conversão para **54**. O uso do reagente 1,3-dicarbonilado **52** em excesso, porém, causou dificuldades na etapa de purificação. Quando DBU foi utilizado (entradas 1 a 3), a maior seletividade foi alcançada com o emprego de 3 equivalentes de **52**.

Tabela 3. Reação de alilação do cetoéster **52**: número de equivalentes do substrato e proporção de produtos.^a



#	52 (Equiv)	Base (Equiv)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Produtos (%) 54:54' ^b
1	1,0	DBU (2,0)	Acetona	25	24	60:40
2	2,0	DBU (2,0)	Acetona	25	24	85:15
3	3,0	DBU (2,0)	Acetona	25	24	95:5
4	1,0	K ₂ CO ₃ (1,5)	DCM/H ₂ O ^c	25	72	85:15
5	1,0	K ₂ CO ₃ (5,0)	DCM/H ₂ O ^c	25	48	85:15
6	1,5	K ₂ CO ₃ (5,0)	DCM/H ₂ O ^c	25	24	95:5
7	1,0	K ₂ CO ₃ (5,0)	DCM/H ₂ O ^c	60	6	85:15
8	1,5	K ₂ CO ₃ (5,0)	DCM/H ₂ O ^c	60	6	95:5

^a Condições: brometo **51a** (1,0 mmol), cetoéster **52**, base, acetona (1,0 mL) ou DCM/H₂O (2,5/1,0 mL). ^b A razão **54:54'** foi determinada por RMN de ¹H. ^c Utilização de 0,2 equiv de BTEAC.

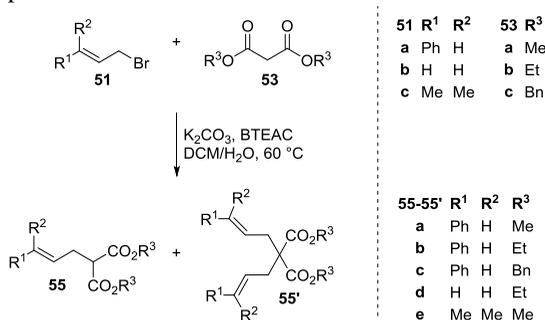
Em todos os casos a proporção do produto monoalilado **54** foi superior ao do dialilado **54'**. As reações entre o brometo **51a** e um excesso do cetoéster **52** (entradas 2, 3, 6 e 8) levaram a uma maior conversão para **54**. O uso do reagente 1,3-dicarbonilado **52** em excesso, porém, causou dificuldades na etapa de purificação. Quando DBU foi utilizado (entradas 1 a 3), a maior seletividade foi alcançada com o emprego de 3 equivalentes de **52**.

Nas reações conduzidas em misturas de DCM e água foi utilizado cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC) como catalisador de transferência de fase (CTF). Nestes sistemas, K₂CO₃ foi a base empregada. A influência do uso de excesso do nucleófilo e da base foi investigada. Observou-se uma maior seletividade para o produto **54** com

o uso de 1,5 equivalentes de **52** (entradas 6 e 8). A maior concentração da base não influenciou na razão dos produtos obtidos (**54:54'**), mas diminuiu o tempo reacional (comparar entradas 4 e 5) e facilitou a remoção do reagente 1,3-dicarbonilado no tratamento aquoso. Resultados similares foram obtidos com o aumento da temperatura (comparar entradas 5 e 7).

A melhor condição obtida para a formação seletiva do derivado monoalilado **54** foi estendida para as preparações seletivas dos malonatos monoalilados **55a-e** empregando os correspondentes brometos alílicos **51** e compostos 1,3-dicarbonilados **53** (Tabela 4). Assim, este estudo mostrou que o emprego de K_2CO_3 sob condições de catálise por transferência de fase fornece os produtos monoalilados com alta seletividade e sem a necessidade de empregar grande excesso do nucleófilo. Após a purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel, os alcenos **54** e **55a-e** foram obtidos com rendimentos de 60-75%. Todos os produtos foram submetidos a análises espectroscópicas por IV e RMN de 1H (ver Anexo A).

Tabela 4. Reação de alilação dos malonatos **53**: condições reacionais e proporção de produtos.^a

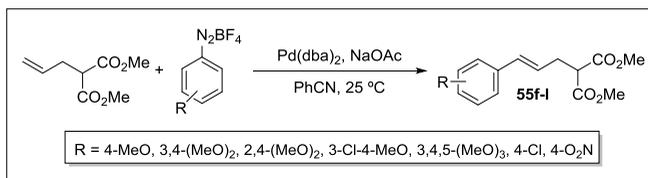


#	Brometo	Malonato	Tempo (h)	55-55'	Produtos 55:55' ^b
1	51a	53a	24	a	95:5
2	51a	53b	24	b	95:5
3	51a	53c	10	c	95:5
4	51b	53a	72	d	100:0
5	51c	53b	24	e	100:0

^a Condições: brometo **51** (1,0 mmol), malonato **53** (1,5 mmol), K_2CO_3 (5,0 mmol), BTEAC (0,2 mmol), DCM/ H_2O (2,5/1,0 mL), aquecimento em banho de óleo à 60 °C. ^b A razão **55:55'** foi determinada por RMN de 1H .

Os espectros no IV apresentam a banda intensa do estiramento da ligação C=O de éster próximo a 1740 cm^{-1} . Nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **54** e **55a-c**, são observados dois sinais característicos dos hidrogênios olefínicos, um duplete próximo a 6,46 ppm e um duplo tripleto a 6,13 ppm. A constante de acoplamento de 15,8 Hz confirma a geometria *E* da dupla ligação. Para o composto alílico terminal **55d** são observados três sinais para os hidrogênios da olefina: um multiplete em 5,76 ppm (CH) e dois dupletos referentes ao CH_2 em 5,07 e 5,00 ppm. No caso do alceno trissubstituído **55e**, o único sinal do hidrogênio olefínico aparece como um multiplete em 4,97-4,93 ppm. Além disso, são observados em todos os casos o sinal correspondente ao hidrogênio α carbonílico como um tripleto em 3,56 ppm para **54** e **55a-c**, 3,38 ppm para **55d** e 3,26 ppm para **55e**, todos com constante de acoplamento de 7,6 Hz. A análise dos dados espectrais obtidos e a comparação com aqueles descritos na literatura confirmam as estruturas dos ésteres **54**⁸⁸ e **55**.⁸⁹⁻⁹² Apesar de até o momento não existirem relatos na literatura sobre o alceno **55c**, os dados espectroscópicos observados estão de acordo com o padrão de sinais apresentados para os demais ésteres. Contudo, a confirmação definitiva da sua estrutura se dará mediante análise dos espectros dos produtos das transformações subsequentes.

Recentemente, Correia e colaboradores⁹³ desenvolveram uma metodologia para obtenção dos cinamilmalonatos **55f-1** a partir da arilação regio- e estereosseletiva de alilmalonatos com sais de diazônio via reação de Heck-Matsuda.^{93,94} Uma das vantagens apresentadas pelo método inclui a possibilidade de obtenção do produto **55** com diversos padrões de substituição no anel aromático (Esquema 24).



Esquema 24. Arilação de alilmalonatos com sais de diazônio via reação de Heck-Matsuda.

Desta forma, em colaboração com o Prof. Carlos Roque Correia (IQ-Unicamp), os ésteres **55f-1** foram sintetizados e fornecidos ao nosso grupo de pesquisa para serem testados de maneira similar aos ésteres alilados **55a-e** em reações de epoxidação e posterior abertura do anel.

4.1.2 Epoxidação dos ésteres insaturados

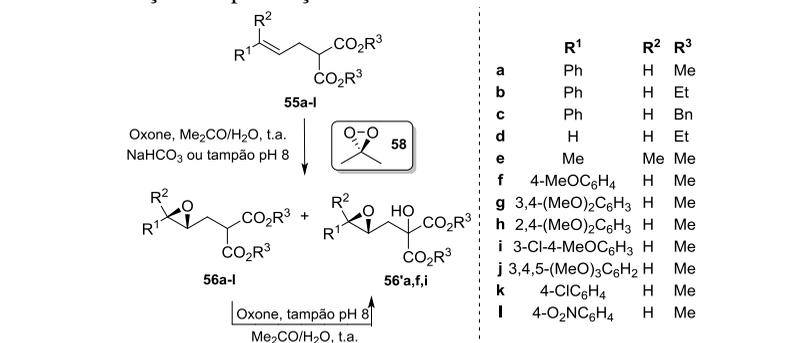
Alcenos podem ser epoxidados por ação de vários peroxiácidos. O mais comumente utilizado é o ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA).¹⁰ Entretanto, a instabilidade, o risco de explosão e a geração de resíduos clorados são alguns pontos negativos que tornam o seu uso restrito. Alternativamente, o emprego de dioxiranos em reações de epoxidação apresenta como vantagens o uso de condições mais brandas que aquelas com *m*-CPBA e uma maior eficiência reacional.^{13,14} Dimetildioxirano (DMDO, **58**, Tabela 5) tem sido amplamente empregado e pode ser convenientemente gerado *in situ* a partir de KHSO_5 , acetona e uma base fraca como NaHCO_3 .⁹⁵ Uma fonte comum do componente ativo KHSO_5 é a Oxone ($2.\text{KHSO}_5.\text{KHSO}_4.\text{K}_2\text{SO}_4$), um reagente disponível comercialmente e barato. Assim, foi estudada a epoxidação dos malonatos alilados **55** usando Oxone em acetona sob condições básicas. As reações realizadas mais expressivas e os epóxidos obtidos são apresentados na Tabela 5.

As epoxidações dos ésteres insaturados **55a,d,f,i** foram conduzidas com Oxone (1,1-2,5 equiv) em acetona/água à temperatura ambiente, usando NaHCO_3 (4,8 equiv.) ou tampão de fosfato ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 1,0 mol L^{-1} , pH 8). As reações foram acompanhadas por CCD e encerradas com adição de EtOAc. O produto bruto obtido após tratamento aquoso foi analisado por RMN de ^1H .

A partir das reações dos malonatos alilados **55a** e **55f** empregando NaHCO_3 como base, observou-se a formação de dois produtos (entradas 1 e 2). Por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H dos produtos reacionais brutos foi possível verificar que além do epóxi malonato **56**, também foram obtidas quantidades consideráveis do epóxido α -hidroxilado **56'**.

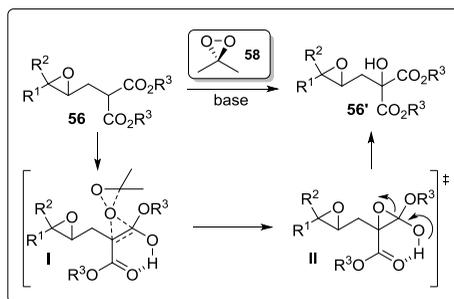
De fato, conforme descrito na literatura, embora a epoxidação com DMDO (**58**) venha sendo aplicada com sucesso para um grande número de olefinas, a presença de um grupo funcional adicional no substrato pode levar a reações laterais, como a α -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados. O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no Esquema 25.⁹⁶

Em meio básico o epóxi malonato **56** tem o próton α à carbonila removido formando o enol, o qual é epoxidado pelo DMDO (**58**) gerando um estado de transição do tipo **I**. A subsequente abertura do anel do epóxido **II** obtido, leva ao produto α -hidroxilado **56'**.

Tabela 5. Reação de epoxidação dos malonatos alilados **55**.^a

#	Malonato	Oxone (Equiv)	Condição Básica	Tempo (h)	Razão 56:56' ^b
1	55a	1,3	NaHCO ₃	0,75	80:20
2	55f	1,3	NaHCO ₃	0,75	45:55
3	55d	1,3	tampão	14	100:0 ^c
4	55a	1,3	tampão	0,75	95:5 ^c
5	55f	1,3	tampão	0,75	90:10
6	55f	1,1	tampão	0,75	95:5
7	55i	1,1	tampão	0,50	70:30
8	55a	2,5	tampão	2,0	0:100
9	56a	1,1	tampão	1,0	0:100

^a Condições: éster **55** (1,0 mmol), NaHCO₃ (4,8 mmol) ou tampão (K₂HPO₄/KH₂PO₄ 1,0 mol L⁻¹, pH 8, 5,0 mL), acetona (5,0 mL), Oxone em H₂O (5,0 mL), temperatura ambiente. ^b Distribuição relativa dos produtos (%) foi determinada por integração do RMN de ¹H (200 MHz). ^c Rendimento de 80% após coluna cromatográfica.

**Esquema 25.** Mecanismo proposto para α -hidroxilação de compostos 1,3-dicarbonilados.

Na tentativa de evitar a formação deste tipo de subproduto, estudou-se a utilização de uma outra condição básica, tal como a epoxidação na presença de uma solução tampão (pH 8), a qual levou a formação seletiva dos epóxidos desejados **56a** e **56d** em bons rendimentos a partir dos respectivos malonatos alilados (entradas 3 e 4). Por outro lado, para o substrato metoxi-substituído **55f** a epoxidação não foi tão seletiva nestas mesmas condições (entrada 5), mas a razão pôde ser melhorada pela diminuição da quantidade de Oxone (entrada 6). As mesmas condições foram aplicadas para o malonato alilado **55i**, entretanto, a seletividade observada neste caso foi de 70:30 (entrada 7).

Neste estudo de epoxidação, quando o substrato empregado foi o cetoéster alilado **54** (ver Esquema 23, pg 48), independentemente da base utilizada, o comportamento da reação foi diferente do observado para os malonatos alilados **55**. Em NaHCO_3 foi obtida uma mistura complexa de difícil interpretação por RMN de ^1H , além da presença de material de partida residual. Já no meio tamponado, apenas o material de partida foi recuperado, mesmo após um longo tempo reacional.

Além disso, foi também estudada a possibilidade de formação exclusiva do produto α -hidroxilado **56'** sob condições tampão. Um exemplo é a preparação de **56'a**, o qual pode ser obtido tanto pelo éster insaturado **55a** (entrada 8, Tabela 5, pg 53) quanto pelo epóxi malonato **56a** empregando excesso de agente oxidante (entrada 9). No espectro de RMN de ^1H do epóxido α -hidroxilado **56'a**, a incorporação do grupo hidroxila à estrutura é confirmada pelo sinal de um simpleto largo em 3,99 ppm relativo ao hidrogênio do OH (troca prototrópica com D_2O), bem como pela ausência do duplo duplete em aproximadamente 3,63 ppm referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono α (observado para o epóxido **56a**).

Como observado, a oxidação seletiva para alguns dos malonatos alilados **55** em meio aquoso sob condições brandas foi alcançada pelo controle do pH utilizando tampão básico de fosfato. Entretanto, também foi notada a sensibilidade destes compostos em meio básico, devido à acidez do hidrogênio ácido α à carbonila que pode levar à formação de produtos α -hidroxilados. Portanto, com o objetivo de melhorar a quimiosseletividade obtida na formação do epóxi malonato **56i** a partir do malonato alilado **55i** e tornar a epoxidação aplicável para o ceto éster **54**, uma outra condição reacional foi testada. De maneira geral, o procedimento também usa uma combinação de acetona e Oxone como oxidante, mas num sistema bifásico com acetato de etila e água empregando NaHCO_3 como base.⁹⁷ Como o dimetildioxirano (**58**)

apresenta elevada solubilidade em solventes orgânicos, acredita-se que o mesmo esteja presente em ambas as fases. Desta forma, o dioxirano **58** gerado na fase aquosa migra para a fase orgânica sem a necessidade de um catalisador de transferência de fase. Já a base inorgânica permanece na fase aquosa, não existindo a possibilidade de transferir-se para a fase orgânica. Assim, a epoxidação dos ésteres insaturados **55** foi conduzida com Oxone (1,3 equiv.) em acetona/água/EtOAc à temperatura ambiente, usando tanto NaHCO_3 (4,8 equiv) ou tampão fosfato ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 1,0 mol L^{-1} , pH 8). As reações foram acompanhadas por CCD e encerradas após o consumo do material de partida. O produto bruto obtido após tratamento aquoso, e em alguns casos, posteriormente purificado por coluna cromatográfica foi analisado por RMN de ^1H (Tabela 6).

Em todos os casos, as reações foram seletivas levando somente ao produto epoxidado **56**. Buscando reproduzir a metodologia original,⁹⁷ a qual usa NaHCO_3 como base, obteve-se a epoxidação seletiva, entretanto, com conversão de apenas 35% (entrada 1). Por outro lado, quando a condição tampão foi utilizada pôde-se obter o epóxido de interesse **56a** com bom rendimento (entrada 2). Desta forma, esta mesma metodologia foi estendida para os outros ésteres alilados **55** derivados das reações de alilação e Heck-Matsuda. Assim, a epoxidação sob condições tampão em sistema bifásico sem catalisador de transferência de fase levou à formação dos demais epóxidos desejados **56** com rendimentos na faixa de 72 a 90%.

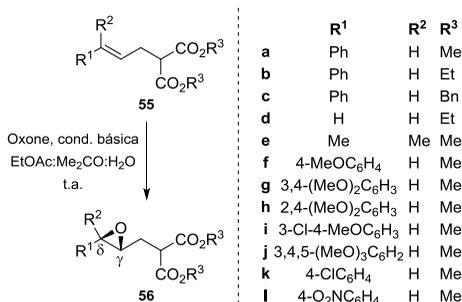
Além disso, nestas mesmas condições tamponadas em sistema bifásico o cetoéster alilado **54** (ver Esquema 23, pg 48) também foi epoxidado com sucesso gerando o epóxido correspondente com rendimento de 70% (após coluna cromatográfica).

Durante os estudos de epoxidação, notou-se que os epóxidos derivados dos alcenos aril-metoxilados decompõem-se quando submetidos à cromatografia de coluna em sílica gel ou armazenados em solução durante dias. Logo, os rendimentos apresentados na Tabela 6 para os epóxidos metoxilados **56g-j** são referentes ao produto bruto obtido após o tratamento aquoso.

Os espectros de RMN de ^1H , entretanto, não mostram sinais de outras substâncias como subprodutos ou material de partida, nem mesmo o produto α -hidroxilado indicando a pureza do epóxido obtido. Isto porque, o fato do epóxido malonato **56** estar solvatado na fase orgânica anula a possibilidade de formação do enolato pela base (presente apenas na fase aquosa) e sua subsequente oxidação pelo DMDO (**58**).⁹⁶

Já a baixa reatividade dos substratos que apresentam olefina desativada e substituintes retiradores de elétrons (entradas 5, 10-12) deixam a reação mais lenta. Inclusive, no caso do composto alílico terminal **55d** e nitro-substituído **55l**, uma quantidade maior de Oxone foi necessária para que a reação ocorresse num período de tempo viável.

Tabela 6. Reação de epoxidação dos ésteres insaturados **55** em sistema bifásico.^a



#	Éster	Oxone (Equiv)	Condição Básica	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	55a	1,3	NaHCO ₃	24	- ^c
2	55a	1,3	tampão	2	75
3	55b	1,3	tampão	4	80
4	55c	1,3	tampão	1	72
5	55d	2,5	tampão	8	80
6	55e	1,3	tampão	1	82
7	55g	1,3	tampão	2	80 ^d
8	55h	1,3	tampão	1	85 ^d
9	55i	1,3	tampão	2	90 ^d
10	55j	1,3	tampão	6	90 ^d
11	55k	1,3	tampão	4	74
12	55l	2,0	tampão	8	75

^a Condições: éster **55** (1,0 mmol), EtOAc (10 mL), acetona (5,0 mL), tampão fosfato (K₂HPO₄/KH₂PO₄ 1,0 mol L⁻¹, pH 8, 10 mL) ou 4,8 equiv de NaHCO₃, Oxone em H₂O (5,0 mL), temperatura ambiente. ^b Rendimento após coluna cromatográfica. ^c Reação 100% quimiosseletiva, mas com apenas 35% de conversão. ^d Rendimento após tratamento aquoso (produto degrada na coluna).

Por fim, devido a falta do reagente de partida, apenas alguns dos epóxidos **56** foram submetidos a análises espectroscópicas de IV, RMN

de ^1H e RMN de ^{13}C , além de serem analisados por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) (ver Anexo B). No espectro de IV dos epóxidos **56**, é possível observar uma banda em aproximadamente 3000 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C-H de anéis oxirânicos. Nos espectros de RMN de ^1H dos epóxidos **56**, observa-se que os hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- γ e C- δ (ver Tabela 6, pg. 56) encontram-se mais blindados do que os mesmos hidrogênios nas olefinas de partida. Nos espectros dos epóxidos com substituintes arila **56a-c,f-l**, estes hidrogênios aparecem em 3,0 e 3,6 ppm. Os hidrogênios em C- δ de **56h** (Ar = 2,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$) e **56l** (Ar = 4-O $_2$ NC $_6$ H $_4$), diferente dos demais epóxidos, apresentam deslocamento em 3,91 e 3,76 ppm, respectivamente. De fato, o efeito anisotrópico do anel aromático contendo o substituinte *o*-metoxilado em **56h**, que pode estar mudando a conformação do anel aromático produzindo a desproteção, e o efeito retirador de elétrons do substituinte NO $_2$ em **56l** desblinda consideravelmente estes núcleos. Já para o epóxido terminal **56d**, o sinal do hidrogênio do anel oxirânico ligado ao carbono C- γ apresenta deslocamento em 3,00-2,95 ppm e os dois H ligados ao C- δ em 2,73 e 2,48 ppm. No caso do epóxido trissubstituído **56e**, o hidrogênio do anel oxirânico aparece em 2,77 ppm. Em todos os casos, comparados aos alcenos de partida, estes deslocamentos químicos mais baixos são esperados já que os hidrogênios ligados ao núcleo oxirânico estão blindados devido ao efeito anisotrópico comum em anéis de três membros (Figura 10).⁹⁸

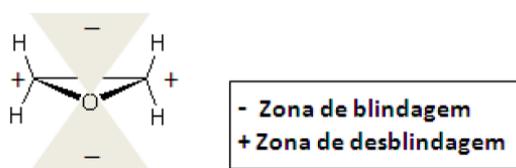


Figura 10. Representação do efeito anisotrópico em epóxidos.

As constantes de acoplamento entre os hidrogênios metínicos ligados ao anel oxirânico são em média de 2,0 Hz para os arilados **56a-c,f-l** e 2,6 Hz para o epóxido terminal **56d**, valores estes que estão dentro da faixa esperada para epóxidos *trans*.⁹⁹ A configuração *trans* dos epóxidos **56a-c,f-l** é esperada, uma vez que os respectivos alcenos de partida possuem geometria *E*. Isso ocorre devido à reação de epoxidação com o dioxirano ser estereoespecífica *sin*, como discutido anteriormente.

Já os espectros de RMN de ^{13}C mostram os sinais dos carbonos metínicos C- γ e C- δ próximos a 59 e 60 ppm, confirmando as estruturas propostas para os epóxidos **56**. A comparação dos dados espectrais obtidos para o epóxido **56e** com aqueles relatados na literatura confirmam a sua estrutura.¹⁰⁰ Com relação aos dados espectroscópicos dos demais epóxidos **56**, todos estão de acordo com as informações espectrais descritas para o análogo *trans*-4,5-epoxi-5-fenilpentanoato de etila.¹⁰¹ Além disso, os epóxidos sintetizados, **56a-e** e **56j** e o epóxido α -hidroxilado **56'a**, foram submetidos a análise por EMAR e tiveram as suas estruturas confirmadas por meio dos valores de massa exata obtidos para cada epóxido analisado.

A partir dos resultados obtidos, pôde-se observar que a epoxidação dos malonatos alilados **55** foi mais efetiva em condições básicas tamponadas devido à capacidade de manutenção do pH reacional ao longo da transformação. Entretanto, a epoxidação seletiva de **55** somente foi realizada com sucesso em sistema bifásico usando Oxone e acetato de etila (sem CTF) sob condições brandas e pelo controle do pH com o tampão básico de fosfato.

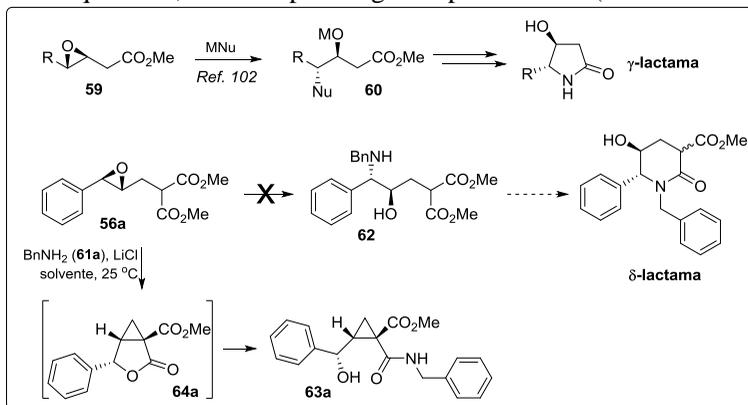
4.2. PREPARAÇÃO DOS CICLOPROPANOS

O desenvolvimento de uma nova metodologia de obtenção de ciclopropano carboxamidas teve início a partir de um resultado até então inesperado para abertura do anel do γ,δ -epóxi éster **56a**. Com base na linha de pesquisa do grupo em reações de abertura nucleofílica do anel de epóxido acetatos **59**, para fornecer ésteres β,γ -difuncionalizados **60** como intermediários na síntese de γ -lactamas,¹⁰² foi também explorada a reatividade do homólogo γ,δ -epóxi éster **56a**. Neste caso, o epóxido **56a** foi colocado a reagir com aminas primárias, por exemplo BnNH_2 (**61a**), na presença do cloreto de lítio com a intenção de obter-se o amino álcool **62** como o produto de um ataque nucleofílico na posição benzílica,¹⁰³ que posteriormente poderia ser ciclizado formando a respectiva δ -lactama (Esquema 26). No entanto, nestas condições, foi obtido apenas a ciclopropano carboxamida **63a** como um único diastereoisômero contendo três centros estereogênicos adjacentes.

Com o objetivo de descrever os parâmetros que controlam esta transformação de ciclopropanação seguida de lactonização e aminólise (reação dominó), no processo de preparação da ciclopropano carboxamida **63a**, foi utilizada como modelo a reação entre o epóxi malonato **56a** e a benzilamina (**61a**) empregando uma variedade de

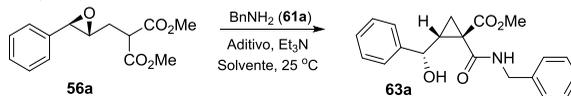
condições reacionais. Os resultados mais expressivos envolvendo a formação do ciclopropano **63a** são apresentados na Tabela 7.

Como pode ser visto a partir dos dados da Tabela 7, LiCl mostrou ser o único aditivo capaz de promover a reação intramolecular de maneira efetiva (entrada 1). Visto que, as reações na presença de Li₂CO₃ ou NaCl levaram à conversões baixas do material de partida, menores que 20%, mesmo após longo tempo reacional (entradas 2 e 3).



Esquema 26. Formação da ciclopropano carboxamida **63a** a partir da abertura intramolecular do anel do γ,δ -epóxi malonato **56a**.

Tabela 7. Otimização do processo dominó utilizando o γ,δ -epóxi malonato **56a** e benzilamina (**61a**).^a



#	Aditivo (equiv)	Et ₃ N (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Rend. 63a (%) ^b
1	LiCl (1,0)	-	MeCN	16	92
2	Li ₂ CO ₃ (3,0)	-	EtOH:H ₂ O (1:1)	2	- ^c
3	NaCl (5,0)	-	MeCN	96	- ^c
4	LiOH (3,0)	-	MeCN:H ₂ O (1:1)	2	- ^d
5	Mg(ClO ₄) ₂ (1,0)	-	MeCN	19	- ^e
6	-	-	MeCN	19	- ^e
7	LiCl (1,0)	0,2	MeCN	2	85
8	LiCl (3,0)	-	MeCN	2	70
9 ^f	LiCl (1,0)	-	MeCN	2	90
10	LiCl (1,0)	1,2	MeCN	2	85
11	LiCl (1,0)	0,2	EtOH	2	89 ^g
12	LiCl (0,5)	0,2	EtOH	2	75
13	LiCl (1,0)	0,2	MeOH	2	90

^a Condições: epóxido **56a** (1,0 mmol), benzilamina (1,2 mmol), aditivo, Et₃N, solvente (1,0 mL). ^b Rendimento referente ao produto obtido após tratamento aquoso. ^c Conversão abaixo de 20%. ^d Formação de uma mistura complexa. ^e Material de partida recuperado. ^f Foram utilizados 2,4 mmol de benzilamina. ^g Formação de 5% do subproduto de transesterificação **63j**.

Além disso, o uso de LiOH gerou uma mistura complexa de difícil interpretação por RMN de ¹H (entrada 4). A utilização de Mg(ClO₄)₂ ou a ausência de aditivos levou à recuperação total do epóxido **56a** (entradas 5 e 6). A coadição de uma quantidade pequena de trietilamina (TEA, 0,2 equiv), para atuar como uma base extra, diminuiu significativamente o tempo da reação (entrada 7). O uso de quantidades maiores dos reagentes não melhorou os resultados (entradas 8-10).

O emprego de solventes alcoólicos apresentou vantagens sobre acetonitrila (entradas 11-13), não só devido aos rendimentos ligeiramente superiores mas também por causa do processo ser mais sustentável.¹⁰⁴ Por outro lado, foi observado que o uso de etanol como solvente conduziu a formação de uma pequena quantidade (ca. 5%) de um produto de transesterificação **63j**, cuja separação do produto principal **63a** mostrou-se difícil. A obtenção de **63j** pôde ser atestada pela presença dos sinais referentes aos hidrogênios da etila, um multiplete a 4,06 ppm e um tripleto em 1,17 ppm pertencentes ao CH₂ e CH₃, respectivamente (Figura 11). Consequentemente, metanol foi escolhido como solvente para estender a transformação dominó para uma variedade de aminas, bem como para outros γ,δ -epoxi malonatos **56**.

Já o emprego de uma quantidade inferior do sal de lítio (0,5 equiv) também possibilitou a formação da carboxamida **63a**, entretanto, neste caso, com uma conversão mais baixa de 75 % (entrada 12). Assim, o uso de LiCl (1,0 equiv) em combinação com TEA (0,2 equiv) foi a condição preferida devido a maior velocidade reacional e rendimento obtido.

Este procedimento sequencial de ciclopropanação, lactonização e aminólise foi então estendido para um número de aminas e γ,δ -epoxi malonatos **56** (Esquema 27). Aminas alifáticas primárias **61a-g** e aminas cíclicas secundárias **61h,i** (Figura 12) foram usadas com sucesso levando à formação exclusiva, em todos os casos, da ciclopropano carboxamida multifuncionalizada **63** como um único diastereoisômero (cujas caracterizações serão discutidas mais adiante). Embora o procedimento de purificação não tenha sido otimizado, as reações forneceram bons rendimentos dos produtos isolados (60-80%) e foram altamente tolerantes para uma variedade de grupos funcionais presentes

na estrutura da amina de partida, demonstrando assim a generalidade da metodologia.

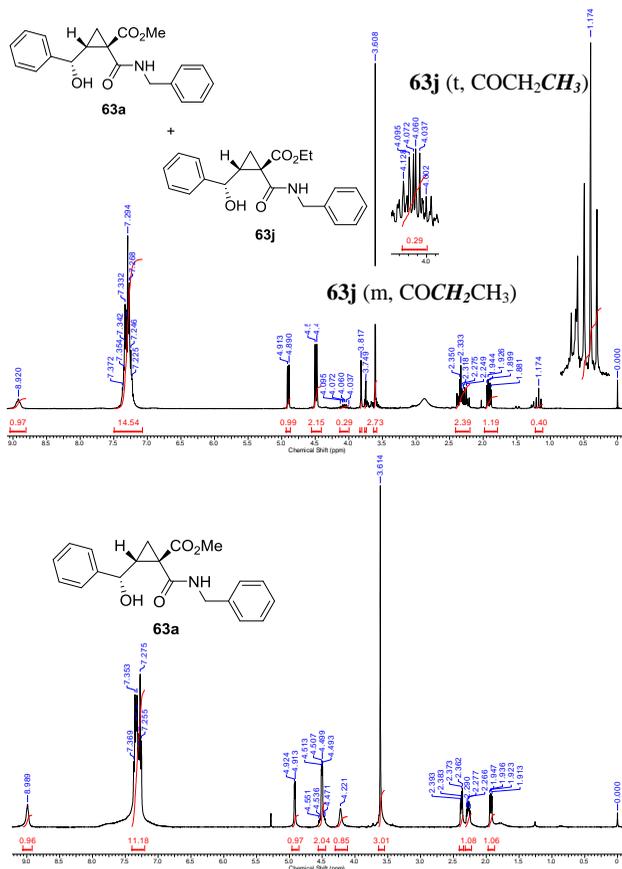
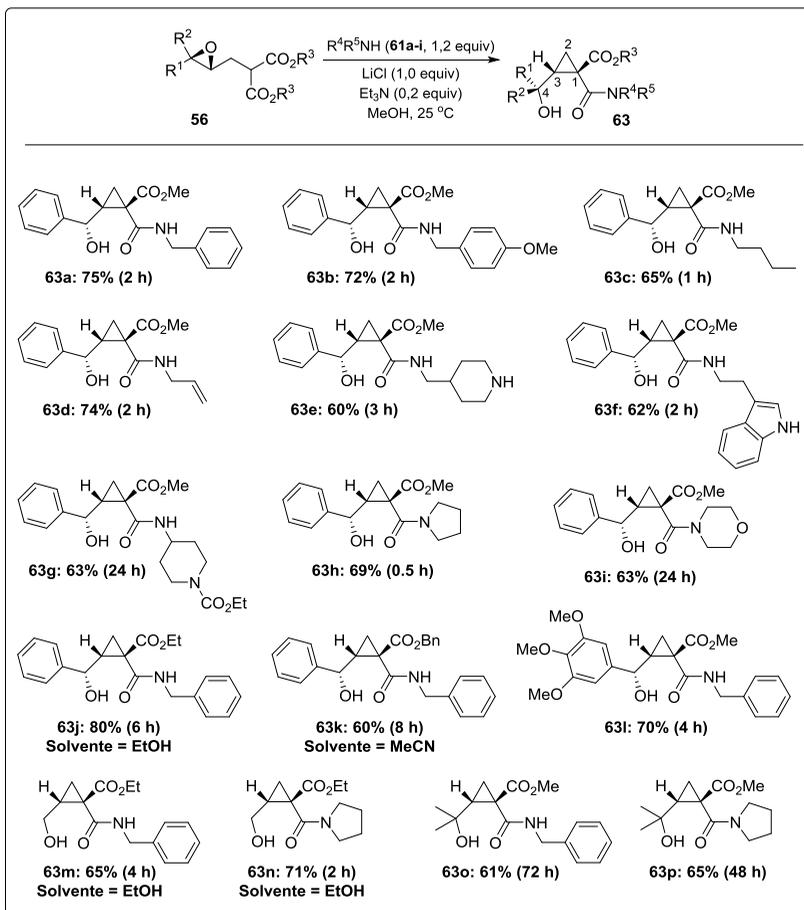


Figura 11. Espectros de RMN de ¹H do ciclopropano **63a** puro (abaixo) e da mistura de produtos **63a** e **63j** (acima).

No entanto, a velocidade da reação depende da estrutura dos reagentes envolvidos. Assim, aminas primárias ramificadas (RCH₂NH₂) são mais reativas do que as aminas secundárias (RR'NH), tal como ilustrado pela reação do γ,δ -epóxi malonato **56a** com 4-(aminometil)piperidina (**61e**) para fornecer a carboxamida **63e** como único produto, e a formação lenta de **63i** quando morfolina (**61i**) foi usada. Apesar de ser uma amina secundária, a pirrolidina (**61h**) foi uma exceção, devido a sua reatividade superior entre as aminas testadas (ver a formação de **63h**, e também **63n** e **63p**, Esquema 27). Já a amina

primária α -ramificada **61g** testada foi menos reativa e levou à formação lenta da carboxamida **63g**, a qual foi isolada com um rendimento razoável.



Esquema 27. Preparação das ciclopropano carboxamidas **63** a partir dos γ,δ -epóxi malonatos **56** pela catálise cooperativa envolvendo LiCl e uma amina.

Além disso, uma amina primária impedida e aminas aromáticas também foram submetidas às mesmas condições reacionais (Figura 12). A *tert*-butilamina (**61j**) volumosa foi incapaz de gerar a correspondente carboxamida **63** nas condições estudadas, provavelmente devido a uma nucleofilicidade reduzida causada por restrições espaciais. No entanto, o

γ,δ -epóxi malonato **56a** de partida foi completamente consumido para dar origem à ciclopropilideno lactona **64a** (Esquema 26, pg 59).

As aminas aromáticas testadas, anilina (**61k**) e *p*-anisidina (**61l**), também forneceram o intermediário bicíclico **64a** como único produto sem ser observado qualquer traço da correspondente carboxamida **63**. Isto está possivelmente associado com a baixa nucleofilicidade do grupo amino devido a deslocalização do par de elétrons através do anel aromático. Portanto, a ordem de reatividade observada ($t\text{-BuNH}_2 \sim \text{ArNH}_2 \ll \text{RR}'\text{NH} \sim \text{RR}'\text{CHNH}_2 \ll \text{RCH}_2\text{NH}_2 \sim (\text{CH}_2)_4\text{NH}$) é afetada pelos efeitos estereoeletrônicos e pode ser relacionada, pelo menos em parte, ao caráter nucleofílico^{105,106} de cada amina em estudo.

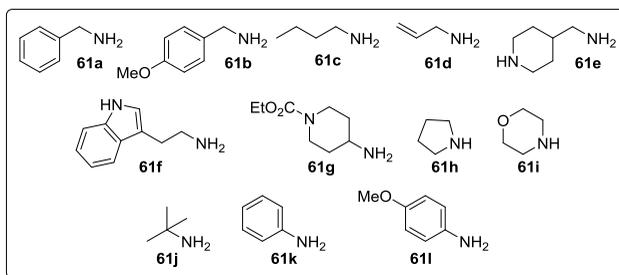


Figura 12. Aminas empregadas nas reações com os epóxi malonatos **56**.

Outros γ,δ -epóxi malonatos **56** com diferentes padrões de substituição também foram testados na transformação dominó e comportaram-se do mesmo modo que o epóxido modelo **56a**. Assim, obteve-se como único produto da reação estereosseletiva e em bons rendimentos as respectivas ciclopropano carboxamidas **63j-p** (Esquema 27, pg 62). A função diéster proveniente do γ,δ -epóxi malonato **56** parece causar pouca influência na formação dos produtos (comparar **63a** com **63j** e **63k**). A diferença observada na velocidade da reação pode, possivelmente, estar associada com o solvente utilizado em cada caso. A fim de evitar a reação de transesterificação foi utilizado como solvente o álcool correspondente à porção alcóxido do epóxido malonato **56**, ou seja, metanol para ésteres metílicos $(\text{CO}_2\text{Me})_2$ e etanol para os etílicos $(\text{CO}_2\text{Et})_2$. A reação com **56** contendo a função dibenzil $(\text{CO}_2\text{Bn})_2$ foi realizada em acetonitrila, uma vez que, o uso de álcool benzílico como solvente não é trivial e causaria dificuldade de separação no tratamento reacional.

A substituição na posição δ - (R^1/R^2) foi variada a partir de epóxidos do tipo estireno dissustituídos (**56a-c,k**), monossustituído (**56d**) e trissustituído (**56e**). No caso deste último, os tempos de reação para formação de **63o** e **63p** foram muito superiores, 3 e 2 dias, respectivamente. A diferença nos resultados pode ser atribuída à característica dos epóxidos precursores, os quais são mais substituídos e, por esta razão, mais impedidos. Portanto, a preparação das ciclopropano carboxamidas **63a-p** a partir dos γ,δ -epóxi malonatos **56a-e,j** empregando condições suaves e reagentes prontamente disponíveis foi desenvolvida com êxito.

As ciclopropano carboxamidas do tipo **63** foram caracterizadas por espectroscopia no IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , além de serem submetidas a análises por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) (ver Anexo C). Nos espectros de IV das carboxamidas **63**, a maioria sólidos cristalinos (ver parte experimental), são observadas bandas largas na região de aproximadamente $3400\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ relativas ao estiramentos das ligações O-H e N-H, além das bandas em torno de 1700 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} características do estiramento das ligações C=O de ésteres e amidas, respectivamente. É possível também observar uma banda em aproximadamente 2850 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C-H de anéis ciclopropano. Nos espectros de RMN de ^1H dos ciclopropanos **63** são observados, na maioria dos casos, como sinais relativos ao núcleo ciclopropânico, dois duplos dupletos em torno de 2,30 e 1,90 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos (CH_2) ligados ao C-2 e o hidrogênio metínico ligado ao C-3 que aparece desdobrado como um duplo duplo duplete em torno de 2,20 ppm. Além disso, pode-se observar também que os hidrogênios metilênicos, e principalmente os metínicos, encontram-se mais blindados do que os mesmos hidrogênios no epóxido de partida. Aliás, este efeito de proteção é ainda mais pronunciado nos compostos **63g,h,i,m,n,p**. Por outro lado, nestes casos, quem se torna mais blindado com a mudança do substituinte, principalmente da porção amida da molécula, são os hidrogênios metilênicos (CH_2) das carboxamidas **63h,i** oriundas de aminas cíclicas secundárias, apresentando deslocamentos para os dois duplos dupletos em torno de 1,80 e 1,60 ppm.

Já os espectros de RMN de ^{13}C da maioria dos compostos mostram os sinais típicos das C=O de ésteres e amidas em 172 e 168 ppm. Outro sinal importante para caracterização é o C-4 carbinólico em 70 ppm. Com relação ao anel do ciclopropano, pode-se observar os sinais do C-3 próximo a 40 ppm, C-1 em 32 ppm e C-2 em 20 ppm,

confirmando as estruturas propostas para as carboxamidas **63**. Além disso, por não estarem descritos na literatura, os ciclopropanos sintetizados foram submetidos a análise por EMAR e tiveram as suas estruturas confirmadas por meio dos valores de massa exata obtidos para cada carboxamida analisada.

Para compreender melhor o mecanismo envolvido na transformação dominó, promovida pela catálise combinada de LiCl com uma amina, foi realizado um estudo mais detalhado. Como observado anteriormente, as aminas fracamente nucleofílicas testadas, *t*-BuNH₂ (**61j**) e aminas aromáticas (**61k,l**), não forneceram as correspondentes ciclopropano carboxamidas **63**. Em vez disso, foi observado o consumo dos γ,δ -epóxi malonatos de partida **56a,d,e** gerando um intermediário que pôde ser isolado e caracterizado como sendo as ciclopropilideno lactonas **64a-c** (Tabela 8, entradas 1-3).

Tabela 8. Preparação das bicilolactonas **64** a partir de γ,δ -epóxi malonatos **56**.^a

#	56	R ¹	R ²	R ³	Base	Solv.	Tempo (h)	64	Rend. (%) ^b
1	a	Ph	H	Me	<i>t</i> -BuNH ₂	MeOH	0,5	a	60
2	d	H	H	Et	<i>t</i> -BuNH ₂	EtOH	0,5	b	62
3	e	Me	Me	Me	<i>t</i> -BuNH ₂	MeOH	8	c	65
4	a	Ph	H	Me	Et ₃ N	EtOH	6	a	58
5 ^c	a	Ph	H	Me	Et ₃ N	MeOH	1	a	65
6	a	Ph	H	Me	Et ₃ N	MeCN	6	a	- ^d
7	a	Ph	H	Me	DBU	MeCN	6	a	- ^d
8	a	Ph	H	Me	Et ₃ N	MeOH	24	a	- ^{e,f}
9	a	Ph	H	Me	-	MeOH	24	a	- ^f

^a Condições: epóxido **56** (1,0 mmol), LiCl (1,0 mmol), base (1,2 mmol), solvente (1,0 mL), t.a.. ^b Rendimento referente ao produto isolado após purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel. ^c μ W: Temperatura máxima exibida no reator de micro-ondas monomodo = 60 °C (potência = 2 W). ^d Reação foi incompleta (conversão abaixo de 60%). ^e Reação foi realizada na ausência de LiCl. ^f Material de partida foi recuperado.

No caso dos epóxidos do tipo estireno (**56a**) e mono-substituído (**56d**), a formação de **64a** e **64b** foi concluída em menos de 1 h, enquanto que para o epóxido trissubstituído **56e** a reação demorou 8 h. A utilização de LiCl combinado com uma base convencional, tal como Et₃N no lugar de *t*-BuNH₂ (**61j**), também provocou a formação da ciclopropilideno lactona **64a** esperada com conversão superior a 95% e isolada com bom rendimento. No entanto, a reação necessitou de períodos prolongados a 25 °C (comparar entradas 1 e 4) ou 1 h sob aquecimento por micro-ondas (entrada 5). A mudança do solvente para MeCN foi ainda mais prejudicial para a formação de **64a** (entrada 6), bem como o uso de uma base mais forte, tal como DBU (entrada 7). Finalmente, é também importante salientar que na ausência de LiCl ou de qualquer base nenhum produto foi formado e que o epóxido **56** foi recuperado inalterado (entradas 8 e 9), provando assim que a transformação requer a adição de ambos os promotores (ácido de Lewis e base de Brønsted) ao meio reacional.

A ciclopropilideno lactona **64b** (R¹ = R² = H) e análogos têm sido frequentemente utilizadas como precursores para a síntese de ciclopropanos ativos biologicamente.^{53,59,70,80} Diferentes preparações do núcleo ciclopropilideno lactona são encontradas na literatura e podem ser divididos em três estratégias distintas: (i) a ciclopropanação intramolecular catalisada por metais de transição de α -diazó ésteres ligados a uma porção alílica,^{107,108} (ii) a reação de malonatos com análogos de epícloridrina em meio fortemente básico,^{53,59,109} e (iii) abertura do anel intramolecular de γ,δ -epóxi ésteres catalisada por base.^{80,81} No entanto, a síntese de ciclopropilideno lactonas substituídas (R¹ e/ou R² \neq H)^{55,80,109-110} é muito menos acessível por qualquer um destes métodos. A este respeito, a preparação sob condições suaves da ciclopropilideno lactona **64a** γ -fenil substituída e do derivado *gem*-dimetil **64c**,¹⁰⁹ obtidos aqui em bons rendimentos, é digna de nota.

Em todas as reações de ciclopropanação estudadas, foi observado no produto bruto apenas um diastereoisômero. No caso particular da ciclopropilideno lactona **64a**, a configuração relativa dos dois centros estereogênicos derivados do anel do epóxido foi atribuída a partir da análise do espectro de RMN de ¹H, em que o hidrogênios metínicos adjacentes mostraram entre si uma constante de acoplamento (*J*) de 5,0 Hz, o que é característico de um arranjo *cis* com base na equação de Karplus (Figura 13).

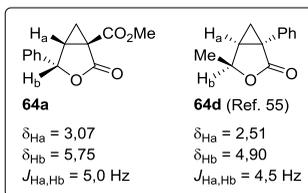
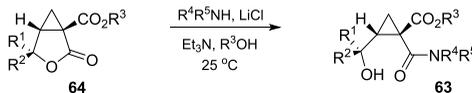


Figura 13. Comparação dos dados de RMN de ^1H da biciclo lactona **64a** com modelo da literatura.

Este valor de J para a lactona **64a** está de acordo com o descrito na literatura para a biciclo lactona **64d** de estrutura semelhante com configuração *cis*, cuja constante é de 4,5 Hz.⁵⁵

Com o objetivo de comprovar a participação das ciclopropilideno lactonas **64** como intermediárias no processo dominó, foi investigada a sua reatividade em condições de aminólise (Tabela 9).

Tabela 9. Preparação das ciclopropano carboxamidas **63** a partir da aminólise das ciclopropilideno lactonas **64**.^a



#	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Base	<i>t</i> (h)	Rend. (%) ^b
1 ^c	Ph	H	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-	4	95
2 ^c	Ph	H	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Et ₃ N	3	95
3	Ph	H	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Et ₃ N	1	96
4	Ph	H	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	H	BnNH ₂	2	94
5	Ph	H	Me	(CH ₂) ₄	H	Et ₃ N	0,2	80
6	Ph	H	Me	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	H	Et ₃ N	24	63
7	Ph	H	Me	(CH ₃) ₃ C	H	Et ₃ N	24	- ^d
8	Ph	H	Me	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	Et ₃ N	24	- ^d
9	H	H	Et	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Et ₃ N	2 ^e	84
10	Me	Me	Me	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Et ₃ N	14	82

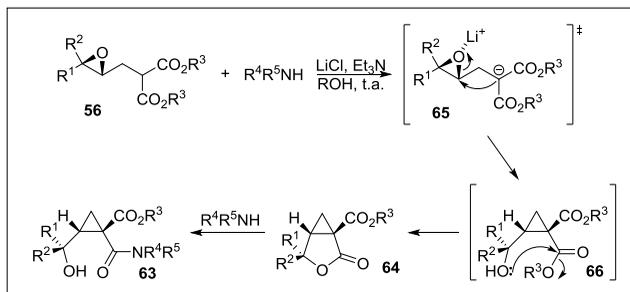
^a Condições: **64** (1,0 mmol), amina (1,2 mmol), LiCl (1,0 mmol), base (0,2 mmol), MeOH (1,0 mL). ^b Rendimento referente ao produto obtido após tratamento aquoso. ^c Reação foi realizada na ausência de LiCl. ^d Material de partida foi recuperado. ^e EtOH foi usado como solvente em vez de MeOH.

Embora a reação entre a ciclopropilideno lactona **64a** e BnNH₂ (**61a**) tenha ocorrido a t.a. sem adição de LiCl (entradas 1 e 2), a velocidade foi significativamente melhorada na presença do sal de lítio (entrada 3). Como discutido anteriormente, a TEA atua como uma base extra e a adição de uma quantidade pequena (0,2 quiv) desta amina

diminui significativamente o tempo reacional para formação das carboxamidas **63**. Assim, o somatório de equivalentes das aminas empregadas no processo, 0,2 equiv da amina catalítica e 1,2 equiv da amina nucleofílica, dá um total de 1,4 equiv. Desta forma, a importância de Et_3N em acelerar esta etapa em particular foi apoiada pelo fato de que a substituição da quantidade desta amina utilizada (0,2 equiv), pela mesma quantidade de benzilamina (**61a**, 0,2 equiv mais 1,2 equiv usados normalmente, total de 1,4 equiv), levou a uma diminuição na velocidade para formação do produto de aminólise **63a** (comparar as entradas 3 e 4).

A mudança da amina para uma mais nucleofílica, como a pirrolidina (**61h**), levou à formação da carboxamida **63h** correspondente em apenas alguns minutos (entrada 5). Por outro lado, quando a morfolina (**61i**) foi empregada, esta mostrou-se incapaz de promover uma alta conversão da lactona **64a** para a carboxamida **63i** mesmo depois de um longo tempo reacional, como poderia ser esperado para um nucleófilo fraco (entrada 6). Nucleófilos mais fracos, tais como a *t*-butilamina (**61j**) e *p*-anisidina (**61l**), foram incapazes de reagir com **64a** nas condições indicadas (entradas 7 e 8). As aminólises das ciclopropilideno lactonas não substituída **64b** e dimetil-substituída **64c** com BnNH_2 (**61a**) na presença de LiCl e Et_3N também foram realizadas, fornecendo as ciclopropano carboxamidas **63m** e **63o** correspondentes (entradas 9 e 10). A ciclopropilideno lactona dimetil-substituída **64c**, mais volumosa, reagiu mais lentamente em comparação com as lactonas **64a** e **64b**, entretanto, levou a uma boa conversão para a carboxamida **63o** em 14 h (entrada 10).

As observações descritas aqui apoiam o conceito de catálise cooperativa exercida pela combinação de um ácido de Lewis suave (LiCl) e uma base de Brønsted (amina) em todas as etapas da transformação dominó. O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no Esquema 28.



Esquema 28. Proposta de mecanismo para o processo dominó de ciclopropanação/lactonização/aminólise a partir de γ,δ -epóxi malonatos.

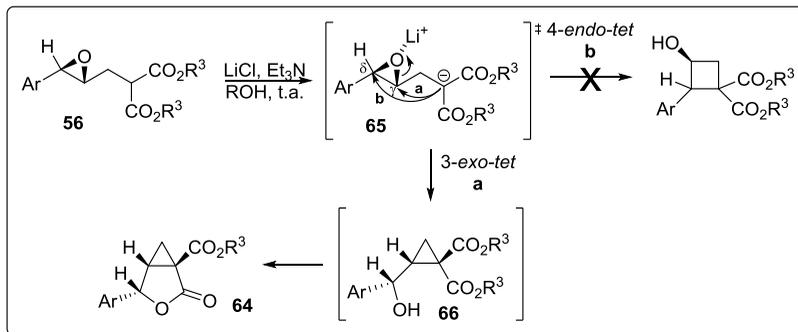
Inicialmente, a amina remove o próton α à carbonila do epóxido **56** levando à formação de um enolato estabilizado **65**. A seguir, ocorre o ataque intramolecular do carbânion ao carbono C- γ do anel do epóxido ativado pelo lítio originando o ciclopropano **66**, o qual sofre uma nova ciclização gerando a lactona **64**. Por fim, a etapa de aminólise envolve a abertura do anel da lactona a partir de uma amina nucleofílica fornecendo as ciclopropano carboxamidas **63**.

Portanto, este processo do tipo dominó envolve inicialmente a ciclopropanação intramolecular dos γ,δ -epoxi malonatos **56** pela abertura do anel oxirânico, promovida por meio da catálise combinada do LiCl (como um ácido de Lewis) e uma base (uma amina primária ou secundária atuando com uma base de Brønsted). Os eventos sequenciais consistem de lactonização e aminólise fornecendo as ciclopropanos carboxamidas **63** com diferentes padrões de substituição. A seguir, algumas considerações sobre as etapas envolvidas na transformação dominó serão discutidas.

Com relação à formação do carbociclo, poderia se esperar a formação de um anel de quatro membros como produto, ou seja, um ciclobutano. Esta possibilidade pode ser levantada considerando que normalmente as posições benzílicas de epóxidos derivados de estireno são mais reativas frente à adição nucleofílica, no caso dos γ,δ -epóxi malonatos **56** a posição δ -. Ao invés disto, o ataque intramolecular ocorreu somente na posição γ - levando ao carbociclo de três membros **63** (Esquema 29),¹¹¹ o que está de acordo com as regras de Baldwin para as reações de ciclização, neste caso, 3-exo-tet (favorável) *versus* 4-endo-tet (desfavorável).

Além disso, como pode ser esperado para uma reação do tipo S_N2 , o ataque *anti* ao anel do epóxido levou a inversão de configuração

na posição γ -, o que está de acordo com a relação estereoquímica *cis* dos prótons metínicos adjacentes encontrados na ciclopropilideno lactona **64a**, como discutido anteriormente⁵⁵ (Figura 13, pg 66).



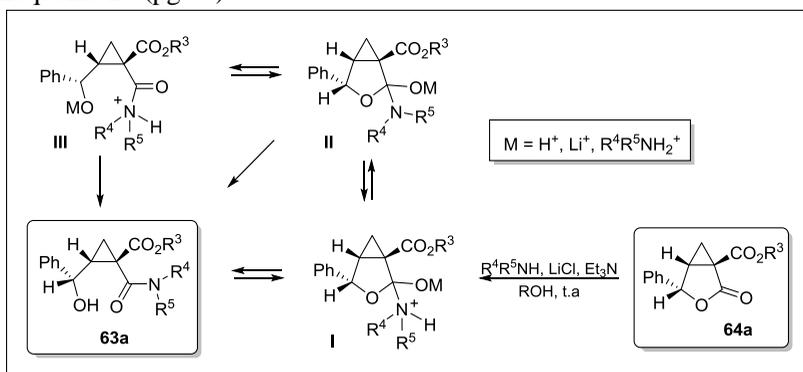
Esquema 29. Ataque intramolecular na posição γ - de γ,δ -epóxi malonatos levando à formação de ciclopropanos.

No caso da formação da ciclopropilideno lactona **64** a partir dos γ,δ -epóxi malonatos **56**, ambos agentes promotores, LiCl e uma base, são essenciais para que a transformação ocorra. Cada catalisador pode estar envolvido de forma associada na ativação da reação, ou seja, influenciando na reatividade do centro nucleofílico (promovido pela base que forma o enolato) e da porção epóxido eletrofílica (que é ativado por coordenação com LiCl). Embora o papel da amina como um agente de desprotonação seja bem aceito, outros efeitos menos compreensíveis podem tomar parte na formação das ciclopropilideno lactonas **64**. Os resultados obtidos anteriormente sugerem que o processo como um todo não necessita de uma base relativamente forte, uma vez que bases convencionais, tais como Et₃N e DBU, foram menos eficazes como catalisador do que a *t*-butilamina (ver Tabela 7, pg 59). Entretanto, parece ser necessário o emprego de bases com ligações NH que possivelmente facilitem a transferência de próton de um intermediário para o outro e estabilizem as espécies aniônicas por ligações de hidrogênio.

Já na etapa de aminólise do anel da lactona **64** por uma amina nucleofílica (primária ou secundária), a ausência do LiCl ou da base adicional não inviabiliza a reação. Entretanto, a participação individual ou em parceria do ácido de Lewis e da base acelera claramente o processo (ver Tabela 8, pg 65). Portanto, é possível que o LiCl participe como um ácido de Lewis fraco também na etapa de aminólise, por

ativação do grupo carbonila da lactona, facilitando o ataque nucleofílico pela amina. O papel da Et_3N , por sua vez, pode ajudar a transferência de hidrogênio entre os intermediários **I-III**, formando as ciclopropano carboxamidas **63** e regenerando os catalisadores (Esquema 30).

Uma constatação importante sobre o método desenvolvido é de que, no caso das aminas mais reativas, toda a reação dominou a partir dos γ,δ -epóxi malonatos **56** para formação das ciclopropano carboxamidas **63** não leva mais do que 1-2 horas a $25\text{ }^\circ\text{C}$ para ser concluída. Períodos equivalentes também podem ser observados na metodologia de duas etapas envolvendo o isolamento das ciclopropilideno lactonas **64** seguido pela aminólise do anel da lactona levando às carboxamidas **63**, o que apoia a formação do intermediário **64** tal como proposto no Esquema 28 (pg 68).



Esquema 30. Mecanismo proposto para etapa de aminólise partindo de ciclopropilideno lactonas.

4.3 REAÇÕES PARA OBTENÇÃO DAS γ -ARILMETIL LACTONAS

γ -Lactonas são compostos com reconhecida importância biológica, como por exemplo os metabólitos da catequina do chá-verde **28a** e **28b**, os quais possuem potencial atividade farmacológica como anti-inflamatório e anticâncer^{51,112} (Figura 14).

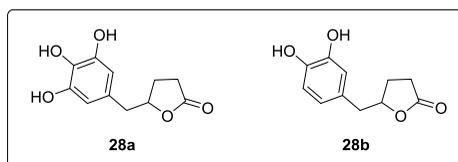
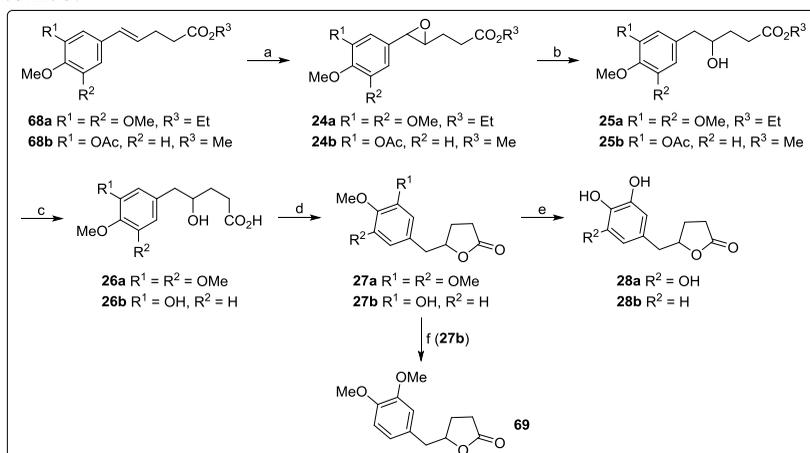


Figura 14. Estruturas de metabólitos da catequina do chá-verde **28**.

Recentemente, Rice e colaboradores⁵¹ descreveram a síntese e atividade biológica destes metabólitos da catequina do chá-verde **28a** e **28b** e dos seus derivados metoxilados **27a** e **69** (Esquema 31). Embora os autores tenham utilizado métodos clássicos e reagentes amplamente empregados, alguns inconvenientes podem ser observados na rota sintética descrita. Por exemplo, a olefina **68b**, precursora do epóxido **24b**, foi obtida por reação de Heck na forma de uma mistura de estereoisômeros *E* e *Z*, além de outros possíveis isômeros. Além disso, *m*-CPBA foi escolhido como agente de epoxidação, apesar das desvantagens e riscos associados ao seu uso. Por fim, a etapa de ciclização foi conduzida usando benzeno como solvente, o qual é tóxico.¹⁰⁴



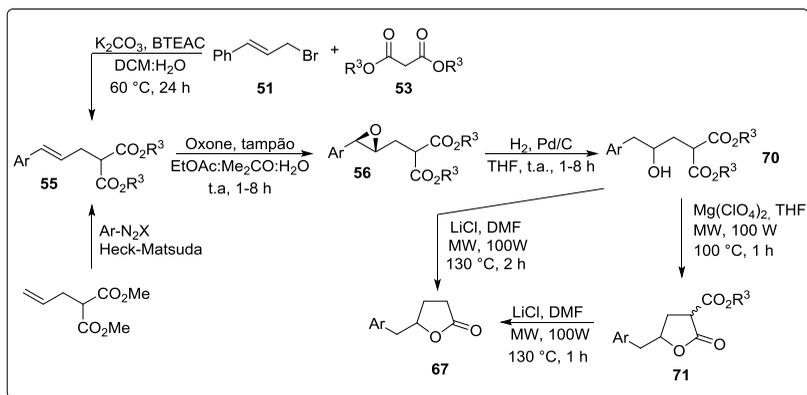
Esquema 31. Reagentes e condições: (a) *m*-CPBA, NaHCO₃ (aq), CH₂Cl₂; (b) H₂, 10% Pd/C; (c) 1. KOH, MeOH; 2. H⁺ (d) PhH, CuSO₄, Δ; (e) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 → 0 °C; (f) MeI, K₂CO₃, acetona, Δ.

Desta forma, visando ampliar a diversidade estrutural e também diminuir o número de etapas na síntese de γ -lactonas monossusbtituídas **67**, além de utilizar condições reacionais mais brandas do que aquelas relatadas na metodologia original,⁵¹ estudou-se a aplicação dos arilmalonatos epoxidados **56** na preparação desta classe de compostos (Esquema 32).

Como já discutido anteriormente (seção 4.1.1), na primeira etapa os ésteres alílicos **55** foram obtidos por reação de alquilação dos compostos 1,3-dicarbonilados **53** pelos brometos alílicos **51** ou pela

arilação do alilmalonato de dimetila com sais de diazônio via reação de Heck-Matsuda. Cabe lembrar que, independente da metodologia utilizada, a olefina é obtida de forma seletiva e com bons rendimentos. Os ésteres alilados **55** foram então epoxidados usando Oxone sob condições tampão em sistema bifásico levando à formação dos epóxidos desejados **56** em bons rendimentos (ver Tabela 6, pg 56).

Assim, a proposta é fundamentada na hidrogenólise regioseletiva dos γ,δ -epóxi malonatos arilados **56** levando à formação dos respectivos γ -hidróxi malonatos **70** seguidos por sua lactonização-descarboxilação para gerar as γ -arilmetil lactonas **67** análogas aos metabólitos da catequina do chá-verde (Esquema 32). Como a etapa inicial é de hidrogenólise, apenas os epóxidos arilados **56a-c,f-l** poderão ser utilizados nesta rota sintética. Isto porque, somente ligações C-X (X = N ou O) benzílicas ou alílicas podem sofrer hidrogenólise na presença de paládio.¹¹³



Esquema 32. Síntese das γ -arilmetil lactonas **67**.

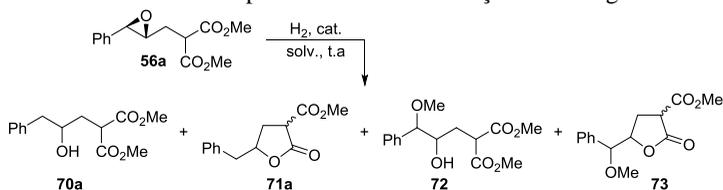
4.3.1 Obtenção dos γ -hidróxi malonatos

Para a etapa seguinte de hidrogenólise, alguns testes foram realizados utilizando o epóxido **56a** como substrato modelo (Tabela 10). A reação, quando conduzida sob atmosfera de H_2 em MeOH à temperatura ambiente na presença de Pd, levou apenas à formação do álcool **70a** (entrada 1). Entretanto, após ter sido submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, observou-se que, ao invés de

isolar o álcool, obteve-se a carboxil lactona **71a** como uma mistura de diastereoisômeros.

Desta forma, na tentativa de obter em uma única etapa a carboxil lactona **71a** a partir do epóxido **56a**, foram realizadas algumas reações de hidrogenólise na presença de aditivos levemente ácidos com o objetivo de promover a ciclização. Porém, pela análise dos espectros de RMN de ^1H dos produtos reacionais brutos foi possível verificar que, dependendo das condições reacionais empregadas, diferentes resultados foram obtidos. Assim, além dos produtos de hidrogenólise **70** e **71** (cujas caracterizações serão discutidas mais adiante), observou-se também a formação, por meio de metanólise, do hidróxi éter **72** e da correspondente metoxycarbonil lactona **73**.

Tabela 10. Reatividade do epóxido **56a** frente a reação de hidrogenólise.^a



#	Cat.	Aditivo	Solvente	<i>t</i> (h)	Produtos (%) ^a			
					70a	71a	72	73
1	Pd/C	-	MeOH	1	100	0	0	0
2	Pd/C	Mont. K-10 ^c	MeOH	6	0	0	0	100
3	Pd/C	SiO ₂ ^d	MeOH	6	0	25	30	45
4 ^e	Pd/C	-	MeOH	0,5	55	9	21	15
5 ^f	PdCl ₂	-	MeOH	0,5	0	0	95	5
6	Pd/C	-	THF	1	100	0	0	0

^a Condições: **56a** (1,0 mmol), Pd/C 10% (10% m/m) ou PdCl₂ (10% m/m), sob atmosfera de H₂, solvente (10 mL). ^b Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^c Montmorilonita K-10/substrato **56a** = 300 mg/mmol. ^d SiO₂/substrato **56a** = 900 mg/mmol. ^e Epóxido **56a** foi utilizado sem purificação prévia. ^f Reação realizada na ausência de H₂.

No espectro de RMN de ^1H do hidróxi éter **72** (Figura 15), a incorporação do grupo metoxila à estrutura é confirmada pelos sinais de um simpleto em 3,26 ppm, relativo aos hidrogênios metílicos (CH₃),

bem como um duplete em 4,13 ppm ($J = 5,0$ Hz) referente ao hidrogênio metínico (CH_3OCH) ligado ao carbono benzílico C- δ .

Já no espectro de RMN de ^1H da metoxicarbonil lactona **73** (Figura 16), é observado a formação de uma mistura equimolar de diastereoisômeros. Como sinais relativos à obtenção desta mistura de metoxicarbonil lactonas, são observados um multiplete em 5,11 ppm (2H), referentes aos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos benzílicos C- δ , de ambos os isômeros, e dois multipletos em 4,79 e 4,66 ppm correspondentes a cada um dos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos carbinólicos C- γ . Além disso, são vistos os dois simpletos em 3,33 e 3,30 ppm relativos aos hidrogênios metílicos (CH_3) das metoxilas ligadas aos carbonos carbinólicos C- γ em cada isômero.

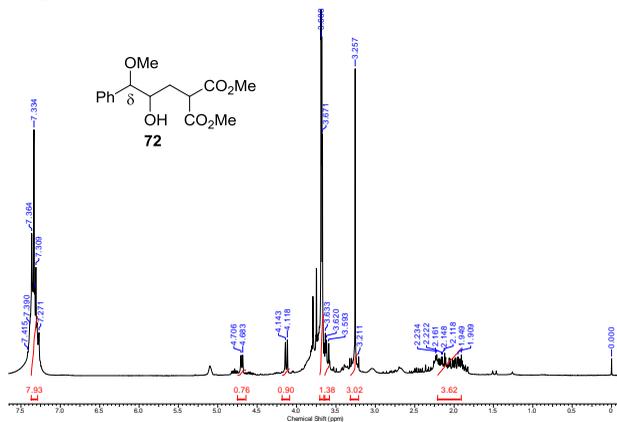


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do hidróxi éter **72** em CDCl_3 a 200 MHz.

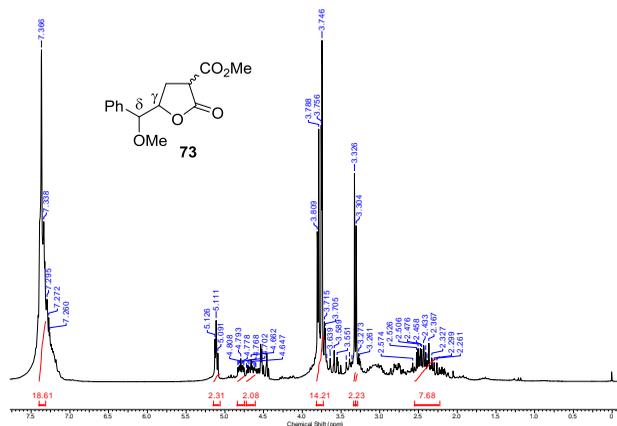


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H da metoxicarbonil lactona **73** em CDCl_3 a 200 MHz.

Quando a reação foi realizada na presença de Montmorilonita K-10, apenas a metoxicarbonil lactona **73** foi obtida (Tabela 10, entrada 2), indicando que esta argila comercial é um promotor promissor de **73**. Já empregando sílica ao meio reacional, a transformação não foi seletiva, ocorrendo a formação dos produtos de hidrogenação **71** e em maior proporção os de alcoólise **72** e **73** (entrada 3). Nestes casos, o fato de ser observado principalmente a formação dos produtos de alcoólise deve estar relacionado com a adição destes aditivos ao meio reacional. Isto porque são capazes de ativar o anel do epóxido para o ataque nucleofílico do MeOH (nucleófilo fraco) e ainda desativar o paládio, aderindo à superfície do catalisador e tornando o processo de hidrogenólise catalítica ineficiente.

Como os epóxidos metoxilados decompõem-se quando submetidos à cromatografia em coluna de sílica gel, os mesmos foram utilizados na reação de hidrogenólise sem purificação prévia. Entretanto, antes disto, para verificar a influência de algum resíduo reacional da epoxidação sobre a transformação em estudo, foi realizada uma reação de hidrogenólise a partir do epóxido **56a** bruto, sem prévia purificação. Como resultado, observou-se a formação de uma mistura de produtos de hidrogenólise e alcoólise (entrada 4), diferente do visto anteriormente para o uso de **56a** purificado, quando apenas o produto hidrogenado **70a** foi obtido (entrada 1).

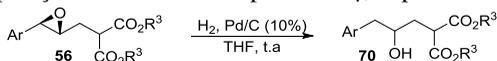
Desta forma, o resultado pode ser compreendido pela existência de espécies oxidantes presentes no meio, uma vez que Oxone é utilizada para formação destes epóxidos. Este oxidante mesmo presente em quantidade pequena seria suficiente para produzir Pd^{2+} a partir da oxidação do Pd^0 , utilizado na reação de forma catalítica (10% m/m) como Pd/C (10%). Na forma oxidada, o metal transforma-se em um ácido de Lewis, o qual poderia ser capaz de promover a ativação do anel do epóxido facilitando o ataque nucleofílico do solvente. Para confirmar esta hipótese, foi realizada uma tentativa de metanólise do epóxido **56a** na presença de PdCl_2 e ausência de H_2 (entrada 5). Como esperado, observou-se a formação do éter **72**, proveniente do metanol utilizado na reação, além de um pouco do respectivo produto de ciclização **73**, confirmando o papel do Pd^{2+} na catálise da reação. Alternativamente, para se evitar a formação dos produtos de alcoólise, THF foi usado como solvente. Esta modificação resultou, neste caso, na formação exclusiva do produto de hidrogenólise **70a** (entrada 6). Desta forma, a

melhor condição obtida para o derivado **70a** foi estendida para as preparações dos álcoois **70b-f** empregando os correspondentes epóxidos **56** (Tabela 11, entradas 1 a 6).

De fato, a hidrogenólise dos epóxidos **56** catalisada por paládio em THF levou à formação dos respectivos álcoois **70** em excelentes rendimentos. Cabe ressaltar que a hidrogenação seletiva na posição benzílica do epóxido ocorreu sob condições brandas, utilizando apenas uma bexiga preenchida com H₂ acoplada ao balão reacional, em meio neutro e à temperatura ambiente. Além disso, o tratamento reacional é simples, sendo que os álcoois **70** foram obtidos com alto grau de pureza após filtração do catalisador em celite, seguido de evaporação do solvente.

É importante destacar que o efeito eletrônico do substituinte do grupo arila não inviabilizou a reação, o que permite uma ampla diversificação do padrão de substituição no anel aromático dos álcoois sintetizados. No entanto, quando se utilizou os epóxidos com maior número de grupos metoxila ligados ao anel aromático, tais como os **56h** (Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃) e **56j** (Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂), foi observada a necessidade de um tempo reacional maior para que os respectivos álcoois **70c** e **70e** fossem obtidos (entradas 3 e 5). Como o número de exemplos é pouco, fica difícil estabelecer uma relação direta entre a velocidade da reação e o efeito do substituinte no anel aromático.

Tabela 11. Preparação dos álcoois **70** a partir dos γ,δ -epóxi malonatos **56**.^a



#	Ar	R ³	Tempo (h)	70	Rend. (%) ^b
1	Ph	Me	1	a	98
2	Ph	Et	1	b	91
3	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	8	c	95
4	3-Cl-4-MeOC ₆ H ₃	Me	1	d	95
5	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	8	e	93
6	4-ClC ₆ H ₄	Me	1	f	90

^a Condições: **56** (1,0 mmol), Pd/C 10% (10% m/m), H₂ (balão), THF (10 mL). ^b Rendimento referente ao produto obtido após filtração em celite.

Os álcoois **70** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H e RMN de ¹³C (ver Anexo D). Nos espectros de RMN de ¹H são observados em todos os casos, como sinais relativos à incorporação do hidrogênio pela hidrogenólise, dois duplos dupletos em torno de 2,80 e 2,65 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) ligados ao C- δ

benzílico, além do multiplete em torno de 3,80 ppm respectivo ao hidrogênio metínico ligado ao C- γ carbinólico. As constantes de acoplamento entre estes hidrogênios são em média de 8,2 Hz ($J_{\text{Ha,Hc}}$) e 4,4 Hz ($J_{\text{Hb,Hc}}$). Estes valores estão de acordo com os descritos na literatura para um álcool modelo estruturalmente semelhante, o 1-fenilbutan-2-ol.^{114,115}

Já os espectros de RMN de ^{13}C dos produtos analisados **70a,c,e** mostram os sinais típicos dos carbonos carbinólicos (CH-OH) dos álcoois em torno de 70,5 ppm. Com relação a posição benzílica pode-se observar os sinais do C- δ próximo a 44,3 ppm, além do C- β em 35,7 ppm, confirmando as estruturas propostas para os álcoois **70**. Além disso, a análise dos dados espectrais obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura para o composto similar 1-fenilbutan-2-ol^{114,115} confirmaram a estrutura dos álcoois **70**.

4.3.2 Obtenção das carboxil lactonas

Como observado no estudo acima, a abertura do anel dos γ,δ -epóxi malonatos a partir da hidrogenólise não conduziu a uma ciclização direta, o que levaria à formação das γ -lactonas de interesse na mesma etapa. Apesar de algumas condições reacionais já terem sido testadas, no intuito de realizar a ciclização *one pot*, uma outra alternativa poderia ser estudada.

Desta maneira, a partir do álcool intermediário **70** obtido outras condições reacionais que aumentem a reatividade sobre a carbonila dos ésteres devem ser consideradas. Assim, uma segunda etapa ácida pode ser empregada para promover a ciclização, como por exemplo, usando perclorato de magnésio [$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$]. Este ácido de Lewis tem se mostrado um catalisador eficiente em várias reações orgânicas,^{116,117} devido, principalmente à sua capacidade de coordenação com compostos 1,3-dicarbonílicos.¹¹⁷ Além disso, considerando-se o caráter térmico da transformação reacional, a irradiação de energia de micro-ondas¹¹⁸ se apresenta como uma alternativa para aumentar a velocidade de formação das carboxil lactonas **71**.

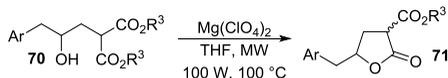
Desta forma, a ciclização dos álcoois **70** catalisada por $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ e sob irradiação por micro-ondas levou à formação das respectivas lactonas **71** como uma mistura equimolar de diastereoisômeros em bons rendimentos (Tabela 12).

As carboxil lactonas **71** foram caracterizadas pela análise dos espectros de RMN de ^1H dos produtos reacionais brutos. Nos espectros

de RMN de ^1H são observados em todos os casos a formação de uma mistura de diastereoisômeros, como exemplificado pelo espectro do composto **71a** (Figura 17). Como sinais relativos à obtenção desta mistura de lactonas, são observados um quinteto em torno de 4,92 ppm ($J = 6,6$ Hz) e um duplo quarteto em torno de 4,64 ppm ($J = 8,6$ e 6,6 Hz), referentes aos hidrogênios metínicos (**CH**) ligados aos C- γ carbinólicos de cada diastereoisômero.

Apesar desta condição ter apresentado resultado satisfatório, algumas variáveis poderiam ter sido investigadas, como o emprego do catalisador em quantidade catalítica e a realização da reação à temperaturas menores. Da mesma forma, alguns ensaios controle poderiam ter sido testados para verificar a necessidade do uso de catalisador sob irradiação por micro-ondas. Entretanto, antes da possibilidade de otimização da reação o produto foi submetido à etapa seguinte de descarboxilação para preparação da lactona **67**. Desta forma, como os resultados a seguir foram mais interessantes do ponto de vista sintético, optou-se por não investigar mais afundo esta etapa de obtenção das carboxil lactonas **71** a partir dos álcoois **70**.

Tabela 12. Preparação das carboxil lactonas **71** a partir dos hidróxi malonatos **70**.^a



#	70	Ar	R ³	Tempo (h)	71	Rend. (%) ^b
1	a	Ph	Me	1	a	87
2	b	Ph	Et	2	b	73
3	c	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	0,5	c	95
4	d	3-Cl-4-MeOC ₆ H ₃	Me	1	d	80
5	e	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	1	e	90
6	f	4-ClC ₆ H ₄	Me	1	f	80

^a Condições: **70** (1,0 mmol), Mg(ClO₄)₂ (1,0 mmol), THF (10 mL), MW (100 W, 100 °C). ^b Rendimento referente ao produto obtido após tratamento aquoso.

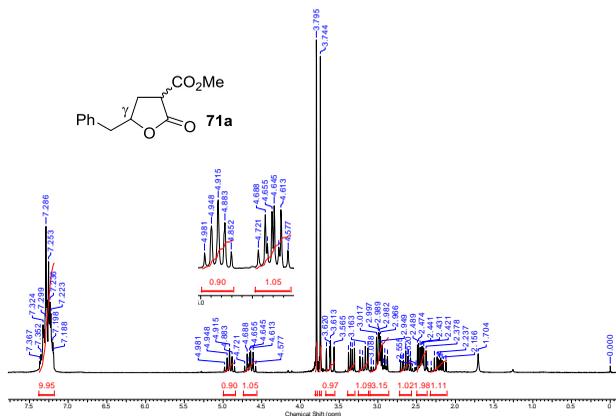


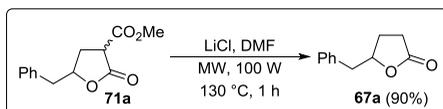
Figura 17. Espectro de RMN de ¹H da carboxil lactona **71a** em CDCl₃ a 200 MHz.

4.3.3 Obtenção das γ -arilmetil lactonas

A partir das carboxil lactonas **71** obtidas, prosseguiu-se para a próxima e última etapa, ou seja, a descarboxilação visando a obtenção das γ -lactonas de interesse **67** utilizando a metodologia de Krapcho.¹¹⁹ Esta é uma reação química de ésteres com ânions haletos em um solvente polar aprótico na presença de um pouco de água e sob aquecimento. Nenhum ácido ou base é necessário e, apesar da temperatura elevada, as condições são relativamente brandas. Para que a transformação ocorra, o éster deve conter um grupo retirador de elétrons na posição beta, tais como ésteres malônicos, β -cetoésteres, α -cianoésteres ou α -sulfonilésteres. A metodologia funciona melhor com ésteres metílicos, uma vez que é basicamente uma reação do tipo S_N2, em que ocorre a substituição do carboxilato pelo Cl⁻. O cloreto é um nucleófilo fraco, mas se torna mais reativo em solventes como o DMSO ou DMF, pois não é solvatado pelos mesmos. Logo que o carboxilato é substituído, a alta temperatura favorece a descarboxilação irreversível com a formação dos subprodutos CH₃Cl e CO₂, que são liberados como gases. Além disso, no caso de derivados de malonatos, a reação é um processo sintético útil para remover um grupo éster sem hidrolisar o

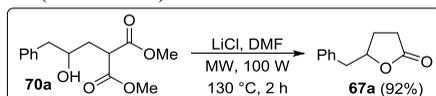
outro. A forma alternativa (por exemplo, hidrólise básica) destrói ambos os grupos ésteres.

Desta forma, para a descarboxilação das carboxil lactonas **71** foram aplicadas as condições descritas por Krapcho. Como reação modelo, foi usada a lactona **71a** (1,0 mmol) colocando-a a reagir na presença de LiCl (5,0 mmol) em DMF com traços de água sob irradiação por micro-ondas à 130 °C (100 W) durante 1 h (Esquema 33).



Esquema 33. Síntese da γ -arilmetil lactona **67a**.

Assim, a descarboxilação da carboxil lactona **71a** catalisada por LiCl levou a formação da respectiva γ -lactona **67a** em excelente rendimento, após tratamento aquoso. Por meio da consideração das condições reacionais empregadas para a descarboxilação (aquecimento e o uso de um ácido de Lewis) foi realizado um teste com o objetivo de obter a lactona alvo **67a** diretamente a partir do álcool **70a** (Esquema 34). De fato, utilizando os mesmos reagentes da reação anterior (LiCl, DMF, 130 °C) pôde-se obter de maneira direta a lactonização-descarboxilação do álcool **70a**. Logo, as duas etapas ocorreram sequencialmente no mesmo tubo reacional resultando na formação da lactona **67a** com 92% de rendimento, após tratamento aquoso. Assim, o desenvolvimento bem sucedido dessa nova metodologia para a síntese da lactona **67a** em micro-ondas a partir da lactonização-descarboxilação do álcool **70a** possibilitou estender essa condição para a preparação das demais lactonas **67** (Tabela 13).



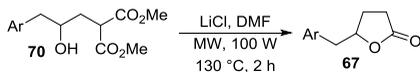
Esquema 34. Síntese da γ -arilmetil lactona **67a** a partir do hidróxi malonato **70a**.

hidróxi

Foram empregados hidroximalonatos **70** contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons, os quais foram obtidos principalmente a partir dos cinamilmalonatos disponibilizados pelo grupo do Prof. Roque. Desta forma, foi possível a síntese de γ -arilmetil lactonas análogas aos metabólitos da catequina do chá-verde com

diferentes padrões de substituição no anel aromático, em rendimentos de 80 a 92%.

Tabela 13. Síntese das γ -arilmethyl lactonas **67** a partir dos hidróxi malonatos **70**.^a

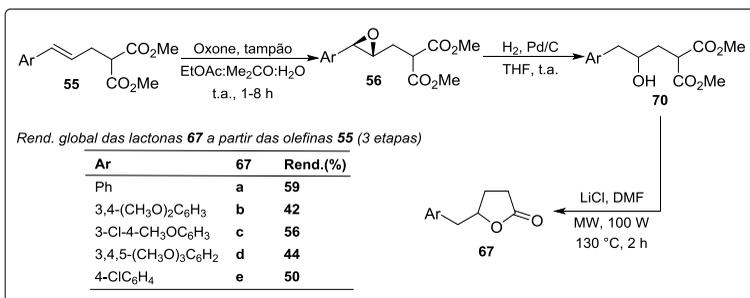


#	Ar	67	Rend. (%) ^b
1	Ph	a	92
2	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	b	82
3	3-Cl-4-MeOC ₆ H ₃	c	92
4	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	d	82
5	4-ClC ₆ H ₄	e	80

^a Condições: **57** (1,0 mmol), LiCl (5,0 mmol), H₂O (2,0 mmol), DMF (3,5 mL), MW (100 W, 130 °C). ^b

Rendimento referente ao produto obtido após tratamento aquoso.

Como os γ,δ -epóxi malonatos arilmethylados não podem ser colunados (degradam) e nem os álcoois (ciclizam na coluna), os rendimentos isolados para as lactonas sintetizadas foram obtidos após as etapas de epoxidação, hidrogenólise e lactonização-descarboxilação (Esquema 35).



Esquema 35. Síntese das γ -arilmethyl lactonas **67** a partir dos cinamilmalonatos **55**.

As lactonas **67** obtidas foram caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C, além de serem submetidas a análises por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) (ver Anexo E). Nos espectros de IV, observa-se uma banda em aproximadamente 1770

cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C=O de γ -lactonas. Nos espectros de RMN de ^1H , são observados em todos os casos o desaparecimento dos sinais correspondentes às metoxilas dos ésteres de partida **70**, indicando a reação de lactonização-descarboxilação. Além disso, como sinal referente à lactonização pode ser visto um quinteto em torno de 4,70 ppm ($J = 6,3$ Hz), correspondente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao C- γ carbinólico.

Já os espectros de RMN de ^{13}C mostram os sinais típicos dos carbonos da carbonila (C=O) das lactonas em torno de 170,0 ppm. Com relação a posição carbinólica, pode-se observar os sinais do C- γ próximo a 80,7 ppm confirmando as estruturas propostas para as γ -lactonas. Complementarmente, a análise dos dados espectrais obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura para as γ -arilmetil lactonas **67a**, ¹²⁰**67b**⁵¹ e **67d**⁵¹ comprovaram as estruturas das lactonas **67**. Além disso, as γ -arilmetil lactonas **67a-d** foram submetidas a análise por EMAR e tiveram as suas estruturas confirmadas por meio dos valores de massa exata obtidos para cada lactona analisada.

Desta forma, foram obtidas cinco γ -arilmetil lactonas **67**, duas delas inéditas (**67c,e**), em três etapas sintéticas e com bons rendimentos globais, a partir de condições reacionais brandas e empregando como alternativa energética o micro-ondas. Além disso, a metodologia desenvolvida permite uma maior diversidade estrutural para esta classe de compostos a partir do uso de outros cinamilmalonatos derivados das reações de Heck-Matsuda.

5. CONCLUSÕES

O desenvolvimento de uma metodologia para epoxidação quimiosseletiva de malonatos alilados, utilizando Oxone em um sistema bifásico sob condições básicas tamponadas, foi realizado com sucesso fornecendo os γ,δ -epóxi malonatos com rendimentos de 72 a 90%. Nestas mesmas condições reacionais um cetoéster alilado foi igualmente epoxidado gerando o epóxido correspondente isolado com rendimento de 70%, mostrando assim a potencial versatilidade do método. Adicionalmente, a extensão deste processo para a epoxidação de outros substratos funcionalizados, incluindo a versão assimétrica, está sob investigação.

O γ,δ -epóxi malonato α -hidroxilado foi também sintetizado de forma exclusiva em meio aquoso sob condições brandas utilizando tampão básico de fosfato. O α -hidroxilado pôde ser obtido tanto pelo malonato alilado quanto pelo γ,δ -epóxi malonato correspondente empregando excesso de agente oxidante.

Na primeira fase do trabalho, a reatividade dos γ,δ -epóxi malonatos foi testada no desenvolvimento de um processo do tipo dominó envolvendo a ciclopropanação intramolecular dos γ,δ -epóxi malonatos pela abertura do anel oxirânico, promovida por meio da catálise do LiCl e de uma base de Brønsted (aminas). Os eventos sequenciais de lactonização e aminólise forneceram as ciclopropanos carboxamidas inéditas com diferentes padrões de substituição. Este método simples e eficiente sob condições brandas gerou as ciclopropanos carboxamidas isoladas com rendimentos de 60 a 80%. A metodologia é extremamente modular, operacionalmente simples e tolera uma variedade de grupos funcionais. Toda a transformação prossegue com elevada economia atômica e gera um subproduto quase inofensivo (MeOH ou EtOH, dependendo do malonato utilizado). A reação fornece como produto um único diastereoisômero e até três centros estereogênicos podem ser perfeitamente obtidos a partir dos produtos substituídos com o grupo arila. Todas as vantagens acima mencionadas, incluindo o uso de materiais facilmente disponíveis e a utilização de um solvente sustentável (metanol ou etanol) à temperatura ambiente torna este processo dominó altamente eficaz. Futuramente, a partir do epóxido enantiomericamente puro, cuja preparação está sob investigação, poderá ser desenvolvida a versão assimétrica destes ciclopropanos.

Em outra etapa do trabalho, a reatividade dos γ,δ -epóxi malonatos foi também testada na síntese de γ -arilmetil lactonas análogas aos metabólitos da catequina do chá-verde. O estudo desta rota sintética teve início com a hidrogenólise dos γ,δ -epóxi malonatos arilados catalisada por paládio em THF, a qual levou à formação dos γ -hidróxi malonatos em excelentes rendimentos. Cabe ressaltar que a hidrogenação seletiva na posição benzílica do epóxido ocorreu sob condições brandas, em meio neutro e à temperatura ambiente. Por fim, a partir da lactonização seguida por descarboxilação dos hidróxi malonatos obtidos foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de γ -arilmetil lactonas com diferentes padrões de substituição no anel aromático. Do mesmo modo, as γ -arilmetil lactonas foram preparadas em três etapas sintéticas a partir dos malonatos alilados sob condições reacionais brandas e em bons rendimentos globais de 42 a 59%. Afim de incrementar o escopo do projeto, pretende-se desenvolver a versão assimétrica destas lactonas a partir do γ,δ -epóxi malonato enantiomericamente puro.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl_3 . Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS em 0,00 ppm ou ao solvente (7,26 ppm para RMN de ^1H e em 77,16 ppm para RMN de ^{13}C) como padrão interno. Os espectros de IV foram obtidos em KBr ou ZnSe, utilizando um espectrômetro FT-Perkin-Elmer 16PC, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (*ElectroSpray Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry*) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de $3\ \mu\text{L}/\text{min}$, utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e ácido fórmico grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

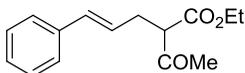
As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não-invasivos.

O catalisador Pd/C 10% foi obtido da Sigma-Aldrich. Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. Colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV, I_2 , ou solução de ácido fosfomolibdico para visualização.

6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1 Procedimento geral para a síntese dos ésteres insaturados 54 e 55.

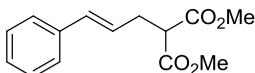
A uma mistura do brometo **51** (1,0 mmol) e do composto 1,3-dicarbonilado **52** ou **53** (1,5 mmol) em diclorometano (2,5 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, adicionou-se uma solução aquosa de K₂CO₃ (5,0 mmol, 1,0 mL) seguido de BTEAC (0,2 mmol). Em seguida, a reação foi aquecida em banho de óleo à 60 °C. As reações foram acompanhadas por CCD (hexano/AcOEt 90:10) e encerradas após o consumo total do material partida (Tabela 3 e 4). Após a mistura resfriar até a temperatura ambiente, as fases foram separadas e a fase orgânica lavada com H₂O destilada, HCl 1,0 mol L⁻¹ e solução saturada de NaCl, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o éster insaturado **54** ou **55** como um óleo, com exceção de **55c** (sólido marrom). Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) forneceu os ésteres puros.

(4E)-2-Acetil-5-fenilpent-4-enoato de etila (54)⁸⁸

Rendimento: 73%. Óleo castanho claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,32-7,18 (m, 5H), 6,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,11 (dt, *J* = 16,0, 7,2 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz).

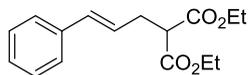
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3026, 2982, 2937, 1740, 1715, 1369, 1222, 1028, 969, 746, 695.

(4E)-5-Fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (55a)⁸⁹

Rendimento: 64%. Óleo castanho claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,32-7,17 (m, 5H), 6,46 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

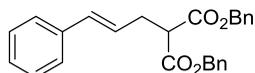
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3028, 2955, 1736, 1436, 1232, 1154, 969, 746, 695.

(4E)-5-Fenil-2-(etoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (55b)⁹⁰

Rendimento: 60%. Óleo castanho claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,34-7,19 (m, 5H), 6,48 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,16 (dt, *J* = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 6,8 Hz).

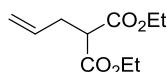
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3028, 2984, 1732, 1371, 1264, 1232, 1177, 1030, 748, 702.

(4E)-5-Fenil-2-(benziloxicarbonil)pent-4-enoato de benzila (55c)

Rendimento: 70%. Sólido marrom claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,37-7,25 (m, 15H), 6,46 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 16,0 e 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 4H), 3,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

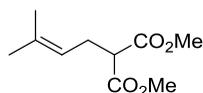
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3030, 2947, 1746, 1456, 1328, 1267, 1216, 1134, 744, 695.

2-(Etoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (55d)⁹¹

Rendimento: 69%. Óleo incolor.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,76 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 2984, 1736, 1371, 1238.

5-Metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (55e)⁹²

Rendimento: 75%. Óleo incolor.

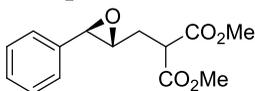
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,97\text{-}4,93$ (m, 1H), 3,62 (s, 6H), 3,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 2957, 1738, 1438, 1340, 1275, 1242, 1152, 1040$.

6.2.2 Procedimento geral para a síntese dos epóxidos 56 e 57.

A uma mistura contendo o alceno **54** ou **55** (1,0 mmol), acetato de etila (10 mL), acetona (5,0 mL) e tampão fosfato ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 1,0 mol L^{-1} , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada lentamente uma solução de Oxone (1,3 mmol) em H_2O (5,0 mL) por um período de 1 h. As reações foram acompanhadas por CCD (hexano:AcOEt 80:20 ou 60:40) e encerradas após o consumo total do material partida (Tabela 6). O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1,0 mol L^{-1} e solução saturada de NaCl, seco sobre Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 80:20 a 60:40) forneceu o epóxido puro, exceto para os epóxidos metoxiaril substituídos **56g-j** os quais foram usados na etapa seguinte sem prévia purificação.

4,5-Epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (56a)



Rendimento: 75%. Óleo amarelo claro.

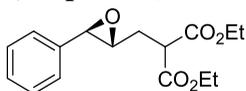
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35\text{-}7,28$ (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 8,9, 5,8$ Hz, 1H), 3,05 (ddd, $J = 6,6, 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,40 (ddd, $J = 14,2, 8,9, 4,8$ Hz, 1H), 2,18 (apdt, $J = 14,2, 6,2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,3$ (C), 169,2 (C), 136,9 (C), 128,5 (2 \times CH), 128,3 (CH), 125,6 (2 \times CH), 60,0 (CH), 58,9 (CH), 52,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 48,5 (CH), 31,5 (CH₂).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3066, 2983, 2939, 1750, 1733, 1498, 1465, 1370, 1032, 754, 699$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 287,0890; encontrado 287,0891.

4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)-5-fenilpentanoato de etila (56b)



Rendimento: 80%. Óleo amarelo claro.

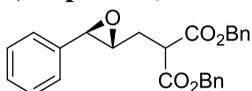
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35\text{-}7,28$ (m, 3H), $7,24\text{-}7,22$ (m, 2H), $4,20$ (q, $J = 7,3$ Hz, 4H), $3,66$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $3,59$ (dd, $J = 8,9$, $6,0$ Hz, 1H), $3,06$ (ddd, $J = 6,8$, $4,9$, $2,0$ Hz, 1H), $2,37$ (ddd, $J = 14,2$, $8,9$, $4,9$ Hz, 1H), $2,19$ (apdt, $J = 14,2$, $6,2$ Hz, 1H), $1,26$ (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), $1,25$ (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168,9$ (C), $168,8$ (C), $137,0$ (C), $128,5$ ($2 \times \text{CH}$), $128,3$ (CH), $125,6$ ($2 \times \text{CH}$), $61,81$ (CH_2), $61,77$ (CH_2), $60,2$ (CH), $59,0$ (CH), $48,9$ (CH), $31,5$ (CH_2), $14,10$ (CH_3), $14,09$ (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3066$, 2981 , 2939 , 1748 , 1730 , 1498 , 1465 , 1369 , 1030 , 862 , 698 .

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $315,1203$; encontrado $315,1205$.

4,5-Epoxi-2-(benziloxicarbonil)-5-fenilpentanoato de benzila (56c)



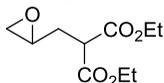
Rendimento: 72%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35\text{-}7,16$ (m, 15 H), $5,18$ (s, 2H), $5,17$ (s, 2H), $3,73$ (dd, $J = 8,6$, $6,0$ Hz, 1H), $3,65$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $3,05$ (ddd, $J = 6,5$, $4,8$, $2,0$ Hz, 1 H), $2,44$ (ddd, $J = 14,1$, $8,6$, $4,8$ Hz, 1 H), $2,24$ (apdt, $J = 14,1$, $6,3$ Hz, 1 H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168,6$ (C), $168,5$ (C), $136,9$ ($2 \times \text{C}$), $135,2$ (C), $128,65$ ($2 \times \text{CH}$), $128,61$ (CH), $128,52$ ($2 \times \text{CH}$), $128,49$ ($2 \times \text{CH}$), $128,33$ ($2 \times \text{CH}$), $128,31$ ($2 \times \text{CH}$), $128,29$ ($2 \times \text{CH}$), $125,7$ ($2 \times \text{CH}$), $67,52$ (CH_2), $67,51$ (CH_2), $60,0$ (CH), $58,9$ (CH), $48,9$ (CH), $31,5$ (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3062$, 3032 , 1747 , 1731 , 1497 , 1454 , 1153 , 882 , 751 , 697 .

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $439,1516$; encontrado $439,1516$.

4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (56d)

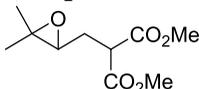
Rendimento: 80%. Óleo incolor.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,22-4,13$ (m, 4H), 3,49 (dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 4,7, 2,6$ Hz, 1H), 2,22 (ddd, $J = 14,4, 8,7, 4,7$ Hz, 1H), 1,96 (dt, $J = 14,4, 6,4$ Hz, 1H), 1,25-1,21 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168,9$ (C), 168,8 (C), 61,6 (CH_2), 61,5 (CH_2), 49,5 (CH), 48,9 (CH), 47,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 14,0 (CH_3), 13,9 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 2985, 2941, 1750, 1733, 1447, 1267, 1370, 1238, 1156, 1031, 925, 853$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239,0890; encontrado 239,0893.

4,5-Epoxi-5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (56e)¹⁰⁰

Rendimento: 82%. Óleo incolor.

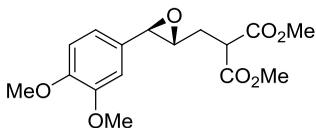
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,75$ (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H) 2,24 (ddd, $J = 13,7, 8,8, 4,8$ Hz, 1H), 1,99 (ddd, $J = 13,7, 7,8, 6,2$ Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,45$ (C), 169,42 (C), 61,5 (CH), 59,0 (C), 52,8 (CH_3), 52,7 (CH_3), 49,2 (CH), 28,4 (CH_2), 24,7 (CH_3), 18,8 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 2959, 1738, 1438, 1279, 1238, 1158$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239,0890; encontrado 239,0890.

4,5-Epoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (56g)

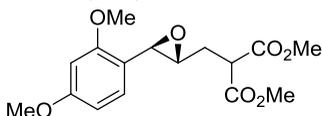


Rendimento: 80%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 6,80 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,01 (ddd, J = 6,7, 4,8, 2,0 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 14,2, 8,6, 4,8 Hz, 1H), 2,14 (apdt, J = 14,2, 6,1 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 169,24 (C), 169,19 (C), 149,4 (C), 149,3 (C), 129,5 (C), 118,5 (CH), 111,3 (CH), 108,3 (CH), 59,8 (CH), 59,0 (CH), 56,03 (CH_3), 55,97 (CH_3), 52,8 (CH_3), 52,7 (CH_3), 48,5 (CH), 31,5 (CH_2).

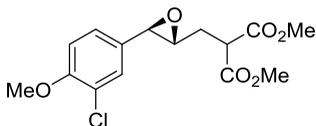
4,5-Epoxi-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (56h)



Rendimento: 85%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,44-6,40 (m, 2H), 3,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,61 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 2,97 (ddd, J = 6,5, 4,6, 2,0 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 14,0, 8,6, 4,6 Hz, 1H), 2,18 (dt, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H).

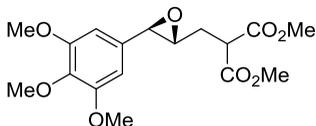
5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (56i)



Rendimento: 90%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 6,5, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 14,0, 8,7, 4,7 Hz, 1H), 2,15 (apdt, J = 14,0, 6,2 Hz, 1H).

4,5-Epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoato de metila (56j)



Rendimento: 90%. Óleo amarelo claro.

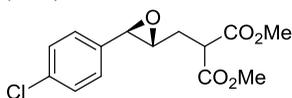
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 6,45 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,99 (ddd, J = 6,8, 5,0, 2,0 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 14,2, 8,6, 5,0 Hz, 1H), 2,16 (apdt, J = 14,2, 6,2 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 169,24 (C), 169,19 (C), 153,6 (2 \times C), 138,2 (C), 132,6 (C), 102,6 (2 \times CH), 60,9 (CH), 60,0 (CH), 59,2 (CH₃), 56,3 (2 \times CH₃), 52,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 48,6 (CH), 31,5 (CH₂).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3000, 2953, 2840, 1756, 1731, 1591, 1504, 1237, 1128, 1006, 833, 733.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_8^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 377,1207; encontrado 377,1193.

5-(4-Clorofenil)-4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (56k)



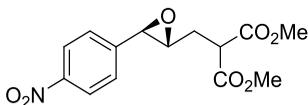
Rendimento: 74%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 6,8, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 14,1, 8,7, 4,8 Hz, 1H), 2,17 (apdt, J = 14,1, 6,0 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 169,3 (C), 169,2 (C), 135,6 (C), 134,1 (C), 128,8 (2 \times CH), 127,0 (2 \times CH), 60,2 (CH), 58,4 (CH), 53,0 (CH₃), 52,9 (CH₃), 48,5 (CH), 31,5 (CH₂).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3000, 2951, 1741, 1726, 1492, 1434, 1346, 1291, 1162, 1089, 828, 557.

4,5-Epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(4-nitrofenil)pentanoato de metila (56l)



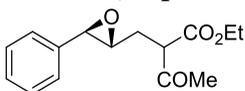
Rendimento: 75%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 6,6, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 14,2, 8,8, 5,1 Hz, 1H), 2,19 (apdt, J = 14,2, 5,9 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 169,1 (C), 169,0 (C), 147,8 (C), 144,5 (C), 126,4 (2 \times CH), 123,8 (2 \times CH), 60,8 (CH), 57,9 (CH), 53,0 (CH₃), 52,9 (CH₃), 48,4 (CH), 31,4 (CH₂).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3003, 2957, 1755, 1733, 1606, 1527, 1438, 1351, 1109, 853, 749, 696, 552.

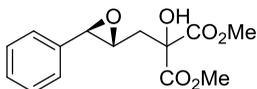
2-Acetil-4,5-epoxi-5-fenilpentanoato de etila (57)



Rendimento: 70%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,20 (m, 5H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 6,6, 4,6, 2,0 Hz, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

6.2.3 Síntese do 4,5-epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (56'a)



A uma solução do alceno **53** (1,0 mmol) em acetona (10 mL) e tampão fosfato ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$, 1,0 mol L^{-1} , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada lentamente uma solução de Oxone (2,5 mmol) em H_2O (10 mL) por um período de 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (hexano:AcOEt 70:30) e encerrada após 2 h. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1,0 mol L^{-1} e solução saturada de NaCl, seco sobre Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo pálido. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 70:30) forneceu o epóxido α -hidroxilado **56'a** puro como um óleo incolor.

Rendimento: 60%. Óleo incolor.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,33\text{-}7,20$ (m, 5H), 3,99 (sl, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,15 (ddd, $J = 6,6, 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 14,6, 4,8$ Hz, 1H), 2,39 (dd, $J = 14,6, 6,6$ Hz, 1H).

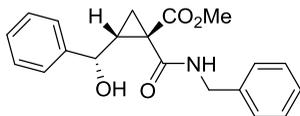
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 170,8$ (C), 170,2 (C), 137,1 (C), 128,6 (2 \times CH), 128,3 (CH), 125,7 (2 \times CH), 77,5 (C), 58,6 (CH), 57,9 (CH), 53,8 (CH_3), 53,6 (CH_3), 37,8 (CH_2).

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_6^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303,0839; encontrado 303,0835.

6.2.4 Procedimento geral para a síntese das ciclopropano carboxamidas **63**.

A uma solução contendo o epóxido malonato **56** (1,0 mmol) e uma amina primária ou secundária (1,2 mmol) em 1,0 mL de um dado solvente (metanol para **56a,e,j**; etanol para **56b,d**; acetonitrila para **56c**) a 25 °C foram adicionados Et_3N (0,20 mmol) e LiCl (1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25 °C e as reações foram acompanhadas por CCD (hexano:AcOEt 3:2 ou 1:4) até o consumo total do material partida (Esquema 27). Após, a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 mol L^{-1} e diluída com AcOEt. A seguir, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaCl, secos sobre Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida para gerar um produto bruto oleoso. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 60:40 a 20:80) ou recristalização com AcOEt (para **63f**) forneceu os produtos desejados **63**.

1-(Benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63a**)



Rendimento: 75%. P.F. (°C): 109,0-110,1 (sólido branco).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,99$ (sl, 1H), 7,37-7,25 (m, 10H), 4,92 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 14,9, 5,8$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 14,9, 5,8$ Hz, 1H), 4,22 (sl, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,38 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,27 (ddd, $J = 9,4, 8,2, 4,4$ Hz, 1H), 1,93 (dd, $J = 9,4, 4,2$ Hz, 1H).

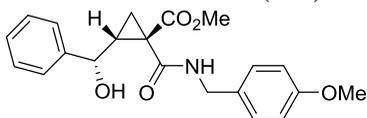
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,8$ (C), 167,9 (C), 143,7 (C), 137,9 (C), 128,7 (2 \times CH), 128,6 (2 \times CH), 127,74 (2 \times CH), 127,72

(CH), 127,5 (CH), 126,3 (2 × CH), 70,1 (CH), 52,6 (CH₃), 44,0 (CH₂), 40,9 (CH), 32,2 (C), 20,3 (CH₂).

IV (ZnSe, cm⁻¹): $\nu = 3347, 3031, 2954, 2854, 1713, 1644, 1539, 1454, 1440, 1334, 1150, 700.$

EMAR (ESI positivo) calcd. para C₂₀H₂₁NNaO₄⁺ [M+Na]⁺ 362,1363; encontrado 362,1367.

2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63b)



Rendimento 72%. Óleo incolor.

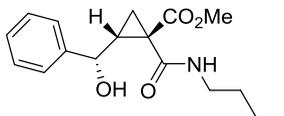
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,70$ (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,62 (sl, 1H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,84 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,5$ (C), 167,1 (C), 158,7 (C), 143,6 (C), 129,8 (C), 128,9 (2 × CH), 128,3 (2 × CH), 127,4 (CH), 126,0 (2 × CH), 113,8 (2 × CH), 69,9 (CH), 55,0 (CH₃), 52,3 (CH₃), 43,2 (CH₂), 40,0 (CH), 32,1 (C), 20,0 (CH₂).

IV (ZnSe, cm⁻¹): $\nu = 3348, 3028, 2952, 2834, 1710, 1643, 1513, 1249, 1149, 1033, 701.$

EMAR (ESI positivo) calcd. para C₂₁H₂₄NO₅⁺ [M+H]⁺ 370,1649; encontrado 370,1651.

1-(1-Butilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63c)



Rendimento: 65%. P.F. (°C): 58,0-59,4 (sólido branco).

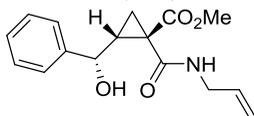
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,56$ (sl, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 4,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,63 (sl, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,30 (dd, $J = 8,0, 4,3$ Hz, 1H), 2,21 (ddd, $J = 9,4, 8,0, 5,2$ Hz, 1H), 1,87 (dd, $J = 9,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,8$ (C), 167,4 (C), 143,7 (C), 128,3 (2 \times CH), 127,4 (CH), 126,1 (2 \times CH), 69,9 (CH), 52,4 (CH_3), 40,5 (CH), 39,6 (CH_2), 32,0 (C), 31,2 (CH_2), 20,0 (CH_2), 19,9 (CH_2) 13,7 (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3445, 3342, 3025, 2963, 2935, 2855, 1711, 1636, 1543, 1437, 1254, 1145, 704$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,1700; encontrado 306,1700.

1-(Alilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63d)



Rendimento: 74%. P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 82,0-83,1 (sólido branco).

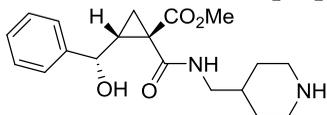
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,65$ (sl, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,19-5,11 (m, 2H), 4,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,48 (sl, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,30 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,89 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,7$ (C), 167,6 (C), 143,7 (C), 133,7 (CH), 128,4 (2 \times CH), 127,6 (CH), 126,2 (2 \times CH), 116,2 (CH_2), 70,0 (CH), 52,5 (CH_3), 42,2 (CH_2), 40,6 (CH), 32,1 (C), 20,2 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3420, 3347, 3033, 2958, 1707, 1654, 1542, 1437, 1145, 704$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,1387; encontrado 290,1387.

2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(piperidin-4-il)metilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63e)



Rendimento: 60%. P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 146,5-147,3 (sólido branco).

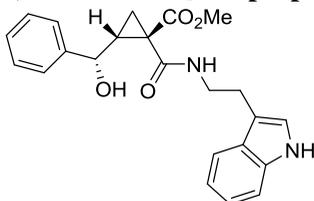
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,79$ (sl, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 4,88 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,25-3,05 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,35 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,24 (ddd, $J = 9,6, 8,3, 4,1$ Hz, 1H), 1,91 (dd, $J = 9,6, 4,2$ Hz, 1H), 1,68-1,56 (m, 3H), 1,17-1,08 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173,1$ (C), $167,8$ (C), $143,9$ (C), $128,5$ ($2 \times \text{CH}$), $127,7$ (CH), $126,3$ ($2 \times \text{CH}$), $70,0$ (CH), $52,6$ (CH_3), $46,1$ ($2 \times \text{CH}_2$), $45,9$ (CH_2), $40,8$ (CH), $36,2$ (CH), $32,1$ (C), $30,9$ ($2 \times \text{CH}_2$), $20,0$ (CH_2).

IV (ZnSe , cm^{-1}): $\nu = 3349, 3295, 3028, 2924, 2857, 1707, 1654, 1534, 1442, 1145, 703$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,1965; encontrado 347,1967.

2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63f)



Rendimento: 62%. P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 110,6-111,4 (sólido branco).

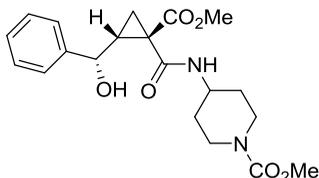
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,73$ (sl, 1H), $8,12$ (sl, 1H), $7,62$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,39$ - $7,27$ (m, 6H), $7,21$ (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,13$ (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,04$ (s, 1H), $4,87$ (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), $4,40$ (sl, 1H), $3,70$ - $3,65$ (m, 2H), $3,57$ (s, 3H), $3,00$ (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), $2,35$ (dd, $J = 8,2, 4,5$ Hz, 1H), $2,21$ (ddd, $J = 9,7, 8,2, 3,8$ Hz, 1H), $1,89$ (dd, $J = 9,7, 4,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,7$ (C), $168,2$ (C), $143,8$ (C), $136,5$ (C), $128,7$ ($2 \times \text{CH}$), $127,8$ (CH), $127,5$ (C), $126,4$ ($2 \times \text{CH}$), $122,3$ (CH), $122,1$ (CH), $119,5$ (CH), $118,9$ (CH), $113,1$ (C), $111,3$ (CH), $70,0$ (CH), $52,6$ (CH_3), $41,1$ (CH), $40,4$ (CH_2), $32,3$ (C), $25,3$ (CH_2), $19,9$ (CH_2).

IV (ZnSe , cm^{-1}): $\nu = 3412, 3328, 3058, 3032, 2950, 2850, 1713, 1650, 1536, 1454, 1150, 745$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,1809; encontrado 393,1810.

1-[(1-Etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63g)



Rendimento: 63%. Óleo amarelo.

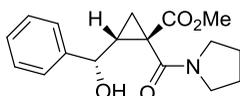
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 4,88 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03-3,93 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,34 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J = 9,2, 8,2, 4,0 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 172,8 (C), 166,7 (C), 155,4 (C), 143,6 (C), 128,4 (2 \times CH), 127,6 (CH), 126,1 (2 \times CH), 70,1 (CH), 61,3 (CH_2), 52,5 (CH_3), 46,6 (CH), 42,3 (2 \times CH_2), 40,3 (CH), 31,9 (C), 31,4 (2 \times CH_2), 20,2 (CH_2), 14,6 (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3414, 3338, 3029, 2980, 2950, 2858, 1708, 1692, 1533, 1440, 1273, 1238, 1143, 731.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,2020; encontrado 405,2019.

2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (63h)



Rendimento: 69%. P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 110,5-111,1 (sólido branco).

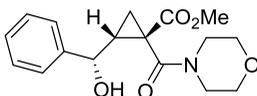
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,39-7,28 (m, 5H), 5,03 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,09 (d, J = 4,0 Hz, 1H, troca com D_2O), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,24 (ddd, J = 9,5, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,76 (dd, J = 7,7, 4,4 Hz, 1H), 1,55 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 171,1 (C), 165,7 (C), 142,9 (C), 128,3 (2 \times CH), 127,7 (CH), 126,5 (2 \times CH), 70,6 (CH), 52,6 (CH_3), 46,6 (CH_2), 46,3 (CH_2), 34,2 (CH), 33,5 (C), 25,6 (CH_2), 23,8 (CH_2), 17,9 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3427, 3030, 2972, 2948, 2876, 1719, 1612, 1447, 1297, 1153, 700.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,1543; encontrado 304,1545.

2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(morfolino-4-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (63i)



Rendimento: 63%. Óleo amarelo.

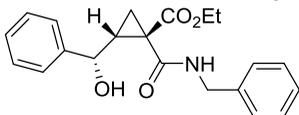
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,28 (m, 5H), 4,97 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,30 (m, 7H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,30 (ddd, J = 9,2, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,77 (dd, J = 7,4, 4,1 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 171,1 (C), 166,0 (C), 142,6 (C), 128,5 (2 \times CH), 127,9 (CH), 126,5 (2 \times CH), 70,6 (CH), 66,1 (CH_2), 65,6 (CH_2), 52,6 (CH_3), 46,2 (CH_2), 42,4 (CH_2), 33,6 (CH), 32,0 (C), 18,5 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3406, 3061, 2957, 2904, 2859, 1725, 1632, 1438, 1269, 1114, 701.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 342,1312; encontrado 342,1317.

1-(Benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (63j)



Rendimento: 80%. Óleo amarelo.

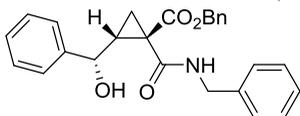
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,01 (sl, 1H), 7,38-7,26 (m, 10H), 4,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 2,37 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 9,4, 8,4, 4,8 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 172,2 (C), 167,5 (C), 143,6 (C), 137,8 (C), 128,5 (2 \times CH), 128,4 (2 \times CH), 127,6 (2 \times CH), 127,5 (CH), 127,3 (CH), 126,1 (2 \times CH), 70,0 (CH), 61,6 (CH_2), 43,8 (CH_2), 40,3 (CH), 32,1 (C), 20,2 (CH_2), 13,8 (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3412, 3346, 3061, 3028, 2979, 2930, 2872, 1710, 1653, 1536, 1454, 1326, 1254, 1150, 1021, 699.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,1700; encontrado 354,1702.

1-(Benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (63k)



Rendimento: 60%. Óleo incolor.

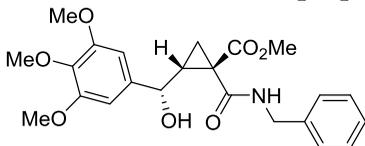
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,84 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 15H), 5,07 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,7, 5,3 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 14,7, 5,3 Hz, 1H), 4,11 (sl, 1H), 2,37-2,27 (m, 2H), 1,94 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 172,1 (C), 167,6 (C), 143,6 (C), 137,9 (C), 134,9 (C), 128,75 (2 \times CH), 128,73 (2 \times CH), 128,6 (CH), 128,5 (2 \times CH), 128,1 (2 \times CH), 127,8 (2 \times CH), 127,7 (CH), 127,5 (CH), 126,2 (2 \times CH), 70,1 (CH), 67,3 (CH_2), 44,0 (CH_2), 40,8 (CH), 32,3 (C), 20,4 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3347, 3088, 3063, 3031, 2927, 1707, 1644, 1538, 1454, 1328, 1256, 1148, 1134, 697.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,1676; encontrado 438,1675.

1-(Benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63l)



Rendimento: 70%. Óleo marrom.

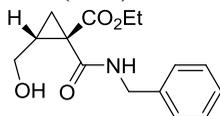
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,62 (s, 2H), 4,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J = 9,4, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 172,9 (C), 168,1 (C), 153,3 (3 \times C), 139,5 (C), 137,8 (C), 128,8 (2 \times CH), 127,60 (CH), 127,56 (2 \times CH), 103,0 (2 \times CH), 69,9 (CH), 60,8 (CH_3), 56,1 (2 \times CH_3), 52,7 (CH_3), 44,0 (CH_2), 41,2 (CH), 32,2 (C), 20,3 (CH_2).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3349, 3029, 2951, 2839, 1711, 1652, 1593, 1538, 1456, 1330, 1126, 701$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_7^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 452,1680; encontrado 452,1680.

1-(Benzilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (63m)



Rendimento: 65%. P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 62,4-63,1 (sólido branco).

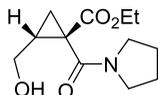
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,56$ (sl, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 4,57 (dd, $J = 14,9, 5,5$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 14,9, 5,5$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, troca com D_2O), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,87 (dd, $J = 7,8, 4,2$ Hz, 1H), 1,78 (dd, $J = 9,8, 4,2$ Hz, 1H), 1,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,9$ (C), 167,7 (C), 138,0 (C), 128,5 (2 \times CH), 127,4 (2 \times CH), 127,2 (CH), 61,5 (CH_2), 60,3 (CH_2), 43,7 (CH_2), 33,6 (CH), 32,9 (C), 19,3 (CH_2), 13,9 (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3420, 3346, 3087, 3063, 2985, 2877, 1724, 1624, 1540, 1272, 1167, 1024, 732$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,1387; encontrado 278,1385.

2-(Hidroximetil)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (63n)



Rendimento: 71%. Óleo incolor.

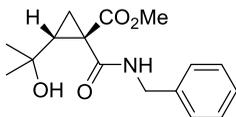
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,19$ -3,97 (m, 2H), 3,90 (dd, $J = 12,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,52-3,30 (m, 4H), 3,00 (dd, $J = 12,4, 10,4$ Hz, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,53 (dd, $J = 9,0, 4,4$ Hz, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01 (dd, $J = 6,9, 4,4$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170,5$ (C), 166,2 (C), 63,1 (CH_2), 61,4 (CH_2), 46,8 (CH_2), 46,0 (CH_2), 34,1 (C), 31,0 (CH), 25,7 (CH_2), 24,0 (CH_2), 19,0 (CH_2), 14,0 (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3401, 3090, 2978, 2878, 1723, 1620, 1446, 1281, 1149, 1034$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $C_{12}H_{20}NO_4^+$ $[M+H]^+$ 242,1387; encontrado 242,1388.

1-(Benzilcarbamoil)-2-(2-hidroxi-prop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (63o)



Rendimento: 61%. Óleo amarelo.

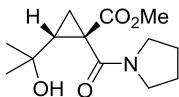
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9,30 (sl, 1H), 7,36-7,27 (m, 5H), 4,56 (dd, J = 14,8, 5,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 14,8, 5,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,08 (apt, J = 9,6 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173,0 (C), 170,0 (C), 137,7 (C), 128,7 (2 \times CH), 127,7 (2 \times CH), 127,5 (CH), 67,8 (C), 52,6 (CH_3), 45,8 (CH), 44,0 (CH_2), 32,0 (C), 31,2 (CH_3), 29,6 (CH_3), 20,8 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3327, 3063, 3028, 2972, 1726, 1650, 1538, 1454, 1273, 1152, 700.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $C_{16}H_{22}NO_4^+$ $[M+H]^+$ 292,1543; encontrado 292,1542.

2-(2-Hidroxi-prop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (63p)



Rendimento: 65%. P.F. ($^{\circ}C$): 61,1-62,3 (sólido branco).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,01 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 5H), 1,55 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171,8 (C), 167,7 (C), 67,9 (C), 53,0 (CH_3), 47,3 (CH_2), 46,6 (CH_2), 40,6 (CH), 33,3 (C), 30,8 (CH_3), 28,4 (CH_3), 26,1 (CH_2), 24,2 (CH_2), 17,5 (CH_2).

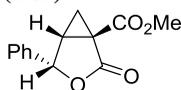
IV (ZnSe, cm^{-1}): ν = 3367, 2974, 2880, 1730, 1619, 1448, 1267, 1154.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $C_{13}H_{21}NNaO_4^+$ $[M+Na]^+$ 278,1363; encontrado 278,1366.

6.2.5 Procedimento geral para a síntese das ciclopropilideno lactonas **64**.

A uma solução do epóxi malonato **56** (1,0 mmol) em 1,0 mL de um dado solvente (metanol para **56a,e** ou etanol para **56d**) a 25 °C, sob agitação magnética, foram adicionados a base (triethylamina ou *t*-butilamina, 1,2 mmol) e LiCl (1,0 mmol). As reações foram acompanhadas por CCD (hexano:AcOEt 60:40) até o consumo total do material partida (Tabela 8). Após, a reação foi encerrada com adição de HCl 1,0 mol L⁻¹ e diluída com AcOEt. A seguir, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaCl, secos sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrados sob pressão reduzida gerando como produto bruto um óleo amarelo. Purificação por coluna cromatográfica sobre sílica gel (hexano:AcOEt 60:40) forneceu os produtos **64** como um óleo incolor.

4-Fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**64a**)



Rendimento: 60%. Óleo incolor.

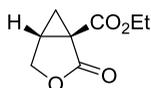
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,42-7,30 (m, 5H), 5,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,07 (dt, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 1,39 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 169,8 (C), 166,8 (C), 136,1 (C), 128,6 (2 × CH), 128,4 (CH), 125,2 (2 × CH), 77,1 (CH), 52,8 (CH₃), 32,3 (CH), 31,0 (C), 18,6 (CH₂).

IV (ZnSe, cm⁻¹): ν = 3064, 3031, 2954, 1789, 1731, 1441, 1384, 1316, 1266, 1203, 1094, 1041, 974, 757.

EMAR (ESI positivo) calcd. para C₁₃H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ 233,0808; encontrado 233,0810.

2-Oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**64b**)⁵⁹



Rendimento: 62%. Óleo incolor.

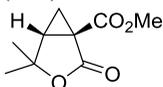
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,30 (dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 4,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,69 (dt, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 1H),

2,05 (dd, $J = 8,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,31 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170,6$ (C), 166,6 (C), 67,0 (CH_2), 61,8 (CH_2), 29,2 (C), 27,9 (CH), 20,7 (CH_2), 14,0 (CH_3).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 2981, 2909, 1788, 1726, 1383, 1318, 1190, 1088, 1046$. EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 171,0652; encontrado 171,0653.

4,4-Dimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (64c)^{110a}



Rendimento: 65%. Óleo incolor.

RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,75$ (s, 3H), 2,50 (dd, $J = 8,1, 5,3$ Hz, 1H), 1,91 (dd, $J = 8,1, 5,3$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,8$ (C), 167,4 (C), 81,1 (C), 52,9 (CH_3), 37,7 (CH), 31,4 (C), 29,1 (CH_3), 23,8 (CH_3), 20,0 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3067, 2982, 2964, 1782, 1731, 1441, 1382, 1328, 1093, 1047, 927$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185,0808; encontrado 185,0806.

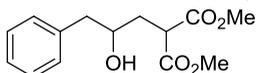
6.2.6 Síntese das carboxamidas 63 a partir de ciclopropilideno lactonas 64.

A uma solução contendo a ciclopropilideno lactona **64** (1,0 mmol) e uma amina primária ou secundária (1,2 mmol) em 1,0 mL de um dado solvente (metanol para **64a,c** ou etanol para **64b**) a 25 °C, foram adicionados Et_3N (0,20 mmol) e LiCl (1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25 °C e as reações foram acompanhadas por CCD (hexano:AcOEt 3:2 ou 1:4) até o consumo total do material de partida (Tabela 9). Após, a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 mol L^{-1} e diluída com AcOEt. A seguir, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaCl, secos sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrados sob pressão reduzida para gerar a ciclopropano carboxamida **63**. Os dados espectroscópicos obtidos para os produtos **63** estão de acordo com aqueles descritos a partir do processo dominó (item 6.2.4).

6.2.7 Procedimento geral para hidrogenólise dos epóxidos **56**.

A uma solução do epóxido **56** (1,0 mmol) em THF (10 mL), sob agitação magnética, foi adicionado Pd/C 10% (10% m/m) e o sistema foi preenchido com H₂ (bexiga). A reação foi agitada a 25 °C até ser completada (monitorado por CCD hexano:AcOEt 60:40, Tabela 11). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite e o sólido insolúvel foi lavado com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o γ -hidroximalonato **70** como um óleo amarelo claro, o qual foi usado na próxima etapa sem purificação prévia.

5-Fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**70a**)

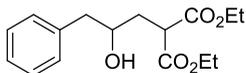


Rendimento: 98%. Óleo amarelo claro.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,35-7,18 (m, 5H), 3,87-3,66 (m, 8H), 2,85 (dd, J = 13,6, 4,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 13,6, 8,2 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 14,2, 8,3, 3,0 Hz, 1H) 2,03 (ddd, J = 14,2, 9,6, 6,0 Hz, 1H), 1,85 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 170,3 (C), 170,0 (C), 137,8 (C), 129,5 (2 \times CH), 128,7 (2 \times CH), 126,7 (CH), 70,5 (CH), 52,71 (CH₃), 52,67 (CH₃), 48,8 (CH), 44,3 (CH₂), 35,7 (CH₂).

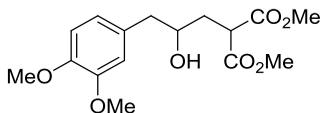
2-(Etoxicarbonil)-5-fenil-4-hidroxipentanoato de etila (**70b**)



Rendimento: 91%. Óleo amarelo claro.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,41-7,18 (m, 5H), 4,28-4,14 (m, 4H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 14,2, 8,6, 3,0 Hz, 2H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

5-(3,4-Dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**70c**)

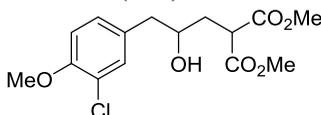


Rendimento: 95%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 6,80-6,70 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,73-3,62 (m, 8H), 2,79 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 14,0, 8,3, 3,2 Hz, 1H) 2,01 (ddd, J = 14,0, 9,6, 6,0 Hz, 1H), 1,80 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 170,4 (C), 170,1 (C), 149,3 (C), 148,1 (C), 130,3 (C), 121,5 (CH), 112,8 (CH), 111,7 (CH), 70,6 (CH), 56,1 (CH_3), 56,0 (CH_3), 52,73 (CH_3), 52,71 (CH_3), 48,9 (CH), 43,9 (CH_2), 35,7 (CH_2).

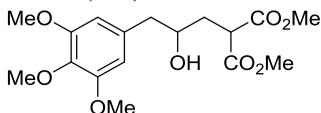
5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (70d)



Rendimento: 95%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78-3,64 (m, 8H), 2,75 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,6, 8,2 Hz, 1H) 2,18 (ddd, J = 14,2, 8,6, 3,0 Hz, 1H), 1,99 (ddd, J = 14,2, 9,6, 5,7 Hz, 1H), 1,84 (sl, 1H).

4-Hidroxi-2-(metoxicarbonil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoato de metila (70e)

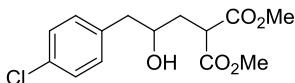


Rendimento: 93%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 6,41 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 8H), 2,79 (dd, J = 13,8, 4,1 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 8,6 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 14,2, 8,4, 3,0 Hz, 1H) 2,03 (ddd, J = 14,2, 9,6, 6,0 Hz, 1H), 1,76 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 170,3$ (C), $170,0$ (C), $153,3$ ($2 \times$ C), $136,8$ (C), $133,6$ (C), $106,4$ ($2 \times$ CH), $70,3$ (CH), $60,7$ (CH_3), $56,1$ ($2 \times$ CH_3), $52,6$ (CH_3), $52,5$ (CH_3), $48,7$ (CH), $44,6$ (CH_2), $35,7$ (CH_2).

5-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (70f)



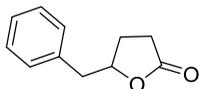
Rendimento: 90%. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,37$ - $7,06$ (m, 4H), $3,89$ - $3,64$ (m, 8H), $2,80$ (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), $2,67$ (dd, $J = 13,6, 8,0$ Hz, 1H), $2,19$ (ddd, $J = 14,2, 8,6, 3,0$ Hz, 1H), $2,07$ - $1,87$ (m, 2H).

6.2.8 Síntese das γ -arilmetil lactonas **67 a partir da lactonização-descarboxilação dos γ -hidroximalonatos **70**.**

A um tubo de vidro de 10 mL contendo uma solução do γ -hidroximalonato **70** (1,0 mmol) em DMF (3,5 mL) foram adicionados LiCl (5,0 mmol) e H_2O (2,0 mmol). O tubo foi selado com um septo, colocado dentro do reator de micro-ondas e a mistura foi aquecida à 130°C (potência máxima = 100 W) sob agitação. As reações foram acompanhadas por CCD (hexano:AcOEt 6:4) e encerradas após 2 h. Depois de resfriar até a t.a., a mistura foi diluída com AcOEt e lavada com água. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e os extratos orgânicos combinados foram lavados com HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e solução saturada de NaCl, secos com Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer a γ -arilmetil lactona **67** como um óleo castanho. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 6:4) gerou as lactonas puras.

5-Benzildihidrofuran-2(3H)-ona (67a)¹²⁰



Rendimento: 59% (3 etapas). Óleo incolor.

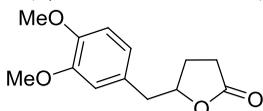
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,36\text{-}7,20$ (m, 5H), 4,70 (qt, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,53-2,33 (m, 2H), 2,31-2,13 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 176,9$ (C), 136,0 (C), 129,3 (2 x CH), 128,5 (2 x CH), 126,8 (CH), 80,7 (CH), 41,2 (CH_2), 28,5 (CH_2), 27,0 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 3025, 2942, 1772, 1762, 1496, 1453, 1352, 1176, 1024, 700$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 177,0910; encontrado 177,0916.

5-(3,4-Dimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (67b)⁵¹



Rendimento: 42% (3 etapas). Óleo amarelo.

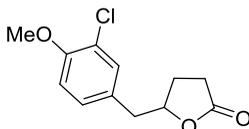
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,84\text{-}6,73$ (m, 3H), 4,72 (qt, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (dd, $J = 14,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 14,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,55-2,16 (m, 3H), 2,03-1,84 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 177,1$ (C), 148,9 (C), 148,0 (C), 128,4 (C), 121,5 (CH), 112,7 (CH), 111,4 (CH), 80,8 (CH), 55,8 (2 x CH_3), 40,7 (CH_2), 28,5 (CH_2), 26,8 (CH_2).

IV (ZnSe, cm^{-1}): $\nu = 2937, 2835, 1770, 1590, 1518, 1260, 1236, 1176, 1026, 804, 765$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1121; encontrado 237,1124.

5-(3-Cloro-4-metoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (67c)



Rendimento: 56% (3 etapas). Sólido amarelo.

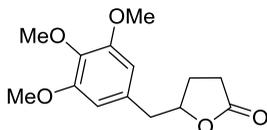
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,19$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,62 (qt, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,91 (dd, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 176,8$ (C), 153,9 (C), 130,9 (CH), 129,2 (C), 128,8 (CH), 122,3 (C), 112,2 (CH), 80,6 (CH), 56,1 (CH_3), 40,1 (CH_2), 28,6 (CH_2), 27,1 (CH_2).

IV (ZnSe , cm^{-1}): $\nu = 2968, 2915, 1776, 1503, 1258, 1177, 1067, 1025$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 263,0445; encontrado 263,0446.

5-(3,4,5-Trimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (67d)⁵¹



Rendimento: 44% (3 etapas). Óleo castanho.

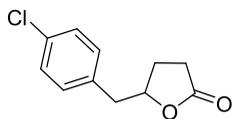
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,40$ (s, 2H), 4,70 (qt, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (dd, $J = 14,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 14,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,44-2,15 (m, 3H), 2,00-1,81 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 177,0$ (C), 153,3 (2 x C), 137,1 (C), 131,7 (C), 106,6 (2 x CH), 80,7 (CH), 60,8 (CH_3), 56,2 (2 x CH_3), 41,6 (CH_2), 28,6 (CH_2), 27,1 (CH_2).

IV (ZnSe , cm^{-1}): $\nu = 2938, 2839, 1769, 1589, 1504, 1462, 1423, 1332, 1244, 1179, 1083, 1006$.

EMAR (ESI positivo) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267,1227; encontrado 267,1225.

5-(4-Clorobenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (67e)



Rendimento: 50% (3 etapas). Óleo castanho.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,32$ (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,21-7,06 (m, 3H), 4,69 (qt, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 14,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,45-2,18 (m, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H).

IV (ZnSe , cm^{-1}): $\nu = 2946, 2928, 1775, 1492, 1177, 1091, 1014$.

REFERÊNCIAS

1. Katritzky, A. R.; Introduction: Heterocycles; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126.
2. Padwa, A.; Murphree, S. S.; Epoxides and aziridines – a mini review; *Arkivoc* **2006**, *3*, 6-33.
3. Nemoto, H.; Synthetic Organic Chemistry Based on Small Ring Compounds; *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 961-974.
4. Parker, R. E.; Mechanisms of Epoxide Reactions; *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737-799.
5. Pfister, J. R.; Belardinelli, L.; Lee, G.; Lum, R. T.; Milner, P.; Stanley, W. C.; Linden, J.; Baker, S. P.; Schreiner, G.; Synthesis and Biological Evaluation of the Enantiomers of the Potent and Selective A1-Adenosine Antagonist 1,3-Dipropyl-8-[2-(5,6-epoxynorbornyl)]-xanthine; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1773-1778.
6. Morikawa, T.; Xu, F.; Ninomiya, K.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; Nigellamines A3, A4, A5, and C, New Dolabellane-Type Diterpene Alkaloids, with Lipid Metabolism-Promoting Activities from the Egyptian Medicinal Food Black Cumin; *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 494-497.
7. Jeske, R. C.; DiCiccio, M. A.; Coates, G. W.; Alternating Copolymerization of Epoxides and Cyclic Anhydrides: An Improved Route to Aliphatic Polyesters; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11330-11331.
8. Laue, T.; Plagens, A.; *Named Organic Reactions*, 2nd ed., Wiley: Chichester, 2004; p 222.
9. Woods, K. W.; Beak, P.; The Endocyclic Restriction Test: An Experimental Evaluation of the Geometry at Oxygen in the Transition Structure for Epoxidation of an Alkene by a Peroxy Acid; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6281-6283.
10. Larock, R. C.; *Comprehensive Organic Transformation: a guide to functional group preparation*, 2nd ed., Wiley: New York, 1999.
11. Deubel, D. V.; Frenking, G.; Gisdakis, P.; Herrmann, W. A.; Rösch, N.; Sundermeyer, J.; Olefin Epoxidation with Inorganic Peroxides. Solutions to Four Long-Standing Controversies on the Mechanism of Oxygen Transfer; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 645-652.

12. Shi, Y.; Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496.
13. Curci, R.; Dinoi, A.; Rubino, M. F.; Dioxirane oxidations: Taming the reactivity-selectivity principle; *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 811-822.
14. Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; DePue, J. S.; Wilde, R. G.; Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391-1407.
15. Yang, D.; Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation Reactions; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505.
16. Wong, O. A.; Shi, Y.; Organocatalytic Oxidation. Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Ketones and Iminium Salts; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.
17. Xia, Q.-H.; Ge, H.-Q.; Ye, C.-P.; Liu, Z.-M.; Su, K.-X.; Advances in Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Asymmetric Epoxidation; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603-1662.
18. MacMillan, D. W. C.; The advent and development of organocatalysis; *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
19. Pellissier, H.; Asymmetric organocatalysis; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331.
20. Dondoni, A.; Massi, A.; Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.
21. Smith, J. G.; Synthetically Useful Reactions of Epoxides; *Synthesis* **1984**, 629-656.
22. Zwanenburg, B.; Synthetic potential of heteroatomic ring systems; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 423-430.
23. Sharghi, M.; Nasser, M. A.; Niknam, K.; Phenol-Containing Macrocyclic Diamides as New Catalysts in the Highly Regioselective Conversion of Epoxides to β -Hydroxy Thiocyanates; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7287-7293.
24. Hodgson, D. M.; Gibbs, A.; Lee, G. R. P.; Enantioselective Desymmetrisation of Achiral Epoxides; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361-14384.
25. Taylor, S. K.; Reactions of Epoxides with Ester, Ketone and Amide Enolates; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1149-1163.

26. Taylor, S. K.; Fried, J. A.; Grassl, Y. N.; Marolewski, A. E.; Pelton, E. A.; Poel, T.-J.; Rezanka, D. S.; Whittaker, M. R.; Stereoselective Reactions of Ester Enolates with Epoxides; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7304-7307.
27. Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L.; Ring Opening of Epoxides with Sodium Azide in Water. A Regioselective pH-Controlled Reaction; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6094-6096.
28. Sekar, G.; Singh, V. K.; An Efficient Method for Cleavage of Epoxides with Aromatic Amines; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 287-289.
29. Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Suresh, E.; Jasra, R. V.; Efficient method for ring opening of epoxides with amines by NaY zeolite under solvent-free conditions; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*, 162-169.
30. Olah, G. A.; Fung, A. P.; Mieder, D.; Synthetic Methods and Reactions; 68. Nafion-H-Catalyzed Hydration and Methanolysis of Epoxides; *Synthesis* **1981**, 280-282.
31. Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S.; Highly regioselective ring opening of epoxides and aziridines using cerium(III) chloride; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955-3958.
32. Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S.; Cerium(III) Chloride Promoted Highly Regioselective Ring Opening of Epoxides and Aziridines Using NaN_3 in Acetonitrile: A Facile Synthesis of 1,2-Azidoalcohols and 1,2- Azidoamines; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 343-345.
33. Caron, M.; Carlier, P. R.; Sharpless, K. B.; Regioselective Azide Opening of 2,3-Epoxy Alcohols by $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2(\text{N}_3)_2]$: Synthesis of α -Amino Acids; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5185-5187.
34. Caron, M.; Sharpless, K. B.; $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -Mediated Nucleophilic Openings of 2,3-Epoxy Alcohols. A Mild Procedure for Regioselective Ring-Opening; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.
35. Azzena, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M.; Regiochemical Control of the Ring Opening of 1,2-Epoxides by Means of Chelating Processes. 11. Ring Opening Reactions of Aliphatic Mono- and Difunctionalized *cis* and *trans* 2,3- and 3,4-Epoxy Esters; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13409-13422.

36. Ha, J. D.; Kim, S. Y.; Lee, S. J.; Kang, S. K.; Ahn, J. H.; Kim, S. S.; Choi, J.-K.; Regio- and stereoselective ring opening of vinyl epoxides with MgBr₂; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5969-5972.
37. Crotti, P.; Ferretti, M.; Macchia, F.; Stoppioni, A.; Nucleophilic Participation of Phenyl in the Ring-Opening Reactions of cis - and trans -2,3-Dibenzyloxirane; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4706-4711.
38. Park, H. S.; Kwon, D. W.; Lee, K.; Kim, Y. H.; A novel synthesis of γ -lactones by tandem epoxide opening-cyclization reaction mediated by samarium(II) diiodide; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1616-1618.
39. Antoniotti, S.; Duñach, E.; Tin(IV) triflimidate-catalyzed cyclization of epoxy esters to functionalized δ -hydroxy- γ -lactones; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2536-2539.
40. Nacro, K.; Baltas, M.; Escudier, J.-M.; Gorrichon, L.; Stereoselective synthesis of five and/or six membered ring hydroxylactones obtained by Lewis acid mediated reaction of γ,δ -epoxy- β -hydroxyesters; access to 5-methylated 2-deoxysugars; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 659-672.
41. Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L.; A Short Synthesis of Substituted β -Hydroxy γ -Butyrolactones and 2-Deoxyhexofuranosides; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1439-1442.
42. Devianne, G.; Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L.; Synthesis of a 3-Deoxy-D-arabino-2-heptulosonic Acid Derivative; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7343-7347.
43. Fraga, B. M.; Natural sesquiterpenoids; *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 943-972.
44. Du, J.; Cullen, J. J.; Buettner, G. R.; Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer; *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1826*, 443-457.
45. <http://www.food.gov.uk>, acessada em Março 2014.
46. Szczepanik, M.; Grudniewska, A.; Zawitowska, B.; Wawrzencyk, C.; Structure-related antifeedant activity of halolactones with a p-menthane system against the lesser mealworm, *Alphitobius diaperinus* Panzer; *Pest. Manag. Sci.* **2013**, no prelo.
47. Blaser, H.-U.; Spindler, S.; Enantioselective catalysis for agrochemicals. The case histories of (S)-metolachlor, (R)-metalaxyl and clozylacon; *Top. Catal.* **1997**, *4*, 275-282.

48. Janecki, T.; Błaszczyk, E.; Studzian, K.; Janecka, A.; Krajewska, U.; Różalski, M.; Novel Synthesis, Cytotoxic Evaluation, and Structure-Activity Relationship Studies of a Series of α -Alkylidene- γ -lactones and Lactams; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3516-3521.
49. Lochynski, S.; Frackowiak, B.; Olejniczak, T.; Ciunik, Z.; Wawrzenczyk, C.; Lactones. Part 15: Synthesis of chiral spiro-lactones with a carane system-insect feeding deterrents; *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 1761-1767.
50. Wawrzenczyk, C.; Grabarczyk, M.; Bialonska, A.; Ciunik, Z.; Lactones. Part 16: Lactonization of γ,δ -epoxy esters with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6595-6601.
51. Lambert, J. D.; Rice, J. E.; Hong, J.; Houa, Z.; Yang, C. S.; Synthesis and biological activity of the tea catechin metabolites, M4 and M6 and their methoxy-derivatives; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 873-876.
52. Dehoux, C.; Fontaine, E.; Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L.; Total Synthesis of a Thymidine 2-Deoxypolyoxin C Analogue; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2601-2608.
53. Burgess, K.; Ho, K.-K.; Asymmetric Syntheses of All Four Stereoisomers of 2,3-Methanomethionine; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5931-5936.
54. Burgess, K.; Ho, K.-K.; Ke, C.-Y.; Synthesis of a Valuable Cyclopropyl Chiron for Preparations of 2,3-Methanoamino Acids; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767-3768.
55. Shuto, S.; Ono, S.; Hase, Y.; Kamiyama, N.; Takada, H.; Yamasihita, K.; Matsuda, A.; Conformational Restriction by Repulsion between Adjacent Substituents on a Cyclopropane Ring: Design and Enantioselective Synthesis of 1-Phenyl-2-(1-aminoalkyl)-*N,N*-diethylcyclopropanecarboxamides as Potent NMDA Receptor Antagonists; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 915-923.
56. Dzolic, Z.; Kristafor, V.; Cetina, M.; Nagl, A.; Hergold-Brundic, A.; Mrvos-Sermek, D.; Burgemeister, T.; Grdisa, M.; Slade, N.; Pavelic, K.; Balzarini, J.; Clercq, E. D.; Mintas, M.; Synthesis, Structural Studies, and Biological Evaluation of Some Purine Substituted 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acids and 1-

- Amino-1-hydroxymethylcyclopropanes; *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids* **2003**, *22*, 373-389.
57. Gnad, F.; Reiser, O.; Synthesis and Applications of β -Aminocarboxylic Acids Containing a Cyclopropane Ring; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603-1623.
58. Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B.; Stereoselective Cyclopropanation Reactions; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
59. Ok, T.; Jeon, A.; Lee, J.; Lim, J. H.; Hong, C. S.; Lee, H.-S.; Enantiomerically Pure Synthesis of β -Substituted γ -Butyrolactones: A Key Intermediate to Concise Synthesis of Pregabalin; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7390-7393.
60. Faust, R.; Fascinating Natural and Artificial Cyclopropane Architectures; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251-2253.
61. Audran, G.; Pellissier, H.; Synthesis of Methylene- and Alkylidene-cyclopropane Derivatives; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 575-608.
62. O'Meara, J. A.; Lemke, C. T.; Godbout, C.; Kukolj, G.; Lagacé, L.; Moreau, B.; Thibeault, D.; White, P. W.; Linàs-Brunet, M.; Molecular Mechanism by Which a Potent Hepatitis C Virus NS3-NS4A Protease Inhibitor Overcomes Emergence of Resistance; *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 5673-5681.
63. Cummings, M. D.; Lindberg, J.; Lin, T.-I.; Kock, H.; Lenz, O.; Lilja, E.; Felländer, S.; Baraznenok, V.; Nyström, S.; Nilsson, M.; Vrang, L.; Edlund, M.; Rosenquist, A.; Samuelsson, B.; Raboisson, P.; Simmen, K.; Induced-Fit Binding of the Macrocyclic Noncovalent Inhibitor TMC435 to its HCV NS3/NS4A Protease Target; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1652-1655.
64. Lenz, O.; Verbinnen, T.; Lin, T.-I.; Vijgen, L.; Cummings, M. D.; Lindberg, J.; Berke, J. M.; Dehertogh, P.; Fransén, E.; Scholliers, A.; Vermeiren, K.; Ivens, T.; Raboisson, P.; Edlund, M.; Storm, S.; Vrang, L.; Kock, H.; Fanning, G. C.; Simmen, K. A.; In Vitro Resistance Profile of the Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor TMC435; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1878-1887.
65. MacMillan, J. B.; Xiong-Zhou, G.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F.; Phorbosides A-E, Cytotoxic Chlorocyclopropane Macrolide

- Glycosides from the Marine Sponge *Phorbasp* sp. CD Determination of C-Methyl Sugar Configurations; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3699-3706.
66. Chen, E. Y.; Total Synthesis of (\pm)-Cycloeuodesmol and (\pm)-Epicycloeuodesmol; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3246-3250.
67. Carson, C. A.; Kerr, M. A.; Heterocycles from Cyclopropanes: Applications in Natural Product Synthesis; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051-3060.
68. Tang, P.; Qin, Y.; Recent Applications of Cyclopropane-Based Strategies to Natural Product Synthesis; *Synthesis* **2012**, *44*, 2969-2984.
69. Grover, H.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A.; γ -Substituted Butanolides from Cyclopropane Hemimalonates: An Expedient Synthesis of Natural (*R*)-Dodecan-4-olide; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4838-4841.
70. Brackmann, F.; de Meijere, A.; Natural Occurrence, Syntheses, and Applications of Cyclopropyl-Group-Containing α -Amino Acids. 2. 3,4- and 4,5-Methanoamino Acids; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538-4583.
71. Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S.; Highly Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans via Lewis Acid-Catalyzed Cyclopropane/Aldehyde Cycloadditions; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057-1059.
72. Carson, C. A.; Kerr, M. A.; Diastereoselective Synthesis of Pyrrolidines via the Yb(OTf)₃ Catalyzed Three-Component Reaction of Aldehydes, Amines, and 1,1-Cyclopropanediester; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242-8284.
73. Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B.; Cycloadditions of Aromatic Azomethine Imines with 1,1-Cyclopropane Diesters; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689-692.
74. Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Díaz, M. R.; An Efficient Catalytic Chromium-Mediated Iodocyclopropanation Reaction: Stereoselective Synthesis of Iodocyclopropanecarboxamides; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 49-52.
75. Ishikawa, S.; Sheppard, T. D.; D'Oyley, J. M.; Kamimura, A.; Motherwell, W. B.; A Rapid Route to Aminocyclopropanes via

- Carbamatoorganozinc Carbenoids; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10060-10063.
76. Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Arisawa, M.; Shuto, S.; Palladium-Catalyzed Arylation of Cyclopropanes via Directing Group-Mediated C(sp³)-H Bond Activation to Construct Quaternary Carbon Centers: Synthesis of *cis*- and *trans*-1,1,2-Trisubstituted Chiral Cyclopropanes; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6202-6205.
77. Wells, G. J.; Yan, T.-H.; Paquette, L. A.; Silicon in Organic Synthesis. 24. Preparation and Selected Reactions of Functionalized 1-(Trimethylsilyl)-Substituted Cyclopropanes; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3604-3609.
78. Fox, D. J.; Pedersen, D. S.; Petersen, A. B.; Warren, S.; Diphenylphosphinoyl chloride as a chlorinating agent - the selective double activation of 1,2-diols; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3117-3119.
79. Mangelinckx, S.; Kadam, S. T.; Semina, E.; Callebaut, G.; Colpaert, F.; De Smaele, D.; De Kimpe, N.; Synthesis of *cis*-2-alkoxycyclopropylamines via intramolecular cyclization of 2-azaallylic anions derived from alkoxybrominated *N*-(arylidene)-2-methyl-2-propenylamines; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3728-3735.
80. Majewski, M.; Snieckus, V.; Synthesis of Pyrethroid Amides via Epoxy Amide Cyclization; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2682-2687.
81. Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; Claisen rearrangement of allylic alcohols prepared through *N*-Boc-2-acyloxazolidine methodology. Application to the synthesis of trisubstituted cyclopropanes; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8301-8305.
82. Dhakal, R. C.; Dieter, R. K.; Regio- and Stereocontrol in the Michael-Initiated Ring-Closure Reactions of γ,δ -Epoxy- α,β -unsaturated Esters, Ketones, Sulfones, and Amides; *J. Org. Chem.* **2013**, *72*, 12426-12439.
83. Pansare, S. V.; Paul, E. K.; Synthesis of (+)-L-733,060, (+)-CP-99,994 and (2*S*,3*R*)-3-hydroxypipercolic acid: Application of an organocatalytic direct vinylogous aldol reaction; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2119-2125.
84. Chen, B.; Yin, H.-F.; Wang, Z.-S.; Xu, J.-H.; New synthesis of harzialactone A via kinetic resolution using recombinant *Fusarium proliferatum* lactonase; *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 237-240.

85. Liao, M.; Duan, X.; Liang, Y.; Ionic liquid/water as a recyclable medium for Tsuji–Trost reaction assisted by microwave; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3469-3472.
86. Ranu, C. B.; Chattopadhyay, K.; Adak, L.; Solvent-Controlled Highly Selective Bis-and Monoallylation of Active Methylene Compounds by Allyl Acetate with Palladium(0) Nanoparticle; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4595-4598.
87. Bhar, S.; Chaudhuri, K. S.; Sahu, G. S.; Panja, C.; Solvent-free synthesis of 4,4-bis-functionalized-1,6-dienes and 1,6 diynes on the surface of neutral alumina; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 911-916.
88. Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J.; Intra/Intermolecular Direct Allylic Alkylation via Pd(II)-Catalyzed Allylic C-H Activation; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901-12903.
89. Co, T. T.; Paek, S. W.; Shim, S. C.; Cho, C. S.; Kim, T.-J.; 1,2-Ferrocenediylazaphosphinines: An Unusual Coordination Behavior and Application to Allylic Alkylation; *Organometallics* **2003**, *22*, 1475-1482.
90. Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y.; An Improved Catalytic System, Pd(PPh₃)₄/PhCOOH Combined Catalyst, for the Allylation of Carbon Pronucleophiles with Allenes; *Synthesis* **2004**, *13*, 2186-2190.
91. Kundu, P. K.; Singh, R.; Ghosh, S. K.; Silicon assisted diversified reaction of a β -silylmethylene malonate with dimethylsulfoxonium methylide; *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 382-388.
92. Nyfeler, E.; Renaud, P.; Decarboxylative Radical Azidation Using MPDOC and MMDOC Esters; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 985-988.
93. Oliveira, C. C.; Santos, E. A. F.; Correia, C. R. D.; Arliação régio-e estereosseletiva de alil-malonatos via reação de Heck-Matsuda; *Resumos da 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Florianópolis, Brasil, 2011.
94. Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Callonnec, F. L.; Fouquet, E.; Recent advances in the Heck-Matsuda reaction in heterocyclic chemistry; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815-2831.
95. Broshears, W. C.; Esteb, J. J.; Richter, J.; Wilson, A. M.; Simple Epoxide Formation for the Organic Laboratory Using Oxone; *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1018-1019.

96. Adam, W.; Smerz, A. K.; Nickel-Catalyzed Hydroxylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds by Dimethyldioxirane; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5799-5804.
97. Hashimoto, N.; Kanda A.; Practical and Environmentally Friendly Epoxidation of Olefins Using Oxone; *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 405-406.
98. Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C.; *Spectrometric identification of organic compounds*, 5^a ed., John Wiley: New York, 1991.
99. Dietze, E. C.; Kuwano, E.; Hammock, B. D.; Spectrophotometric Substrates for Cytosolic Epoxide Hydrolase; *Anal. Biochem.* **1994**, *216*, 176-187.
100. Campaña, A. G.; Fuentes, N.; Gómez-Bengoá, E.; Mateo, C.; Oltra, J. E.; Echavarren, A. M.; Cuerva, J. M.; Sodium Tetramethoxyborate: An Efficient Catalyst for Michael Additions of Stabilized Carbon Nucleophiles; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8127-8130.
101. Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Rao, C. L.; Poly(ethylene Glycol) (400) as Superior Solvent Medium against Ionic Liquids for Catalytic Hydrogenations with PtO₂; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2196-2199.
102. Bisol, T. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M.; Nucleophilic Ring-Opening of Epoxide and Aziridine Acetates for the Stereodivergent Synthesis of β -Hydroxy and β -Amino γ -Lactams; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 948-962.
103. Tokuda, O.; Aikawa, T.; Ikemoto, T.; Kurimoto, I.; Remarkable switch of regioselectivity in epoxide ring opening of 3-benzyl-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptane with amines: practical synthesis of *trans*-4-amino-3-hydroxypiperidines and *trans*-3-amino-4-hydroxypiperidines; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2832-2834.
104. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M.; Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation; *Green Chem.* **2008**, *10*, 31-36.
105. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 2001; p 286 e 437.

106. Lide, D. R.; *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 2003-2004, 84th ed.; CRC Press: Boca Raton, 2003.
107. Lin, W.; Charette, A. B.; Rhodium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of Substituted Allylic Cyanodiazooacetates; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547-1552.
108. Bolsønes, M.; Bonge-Hansen, H. T.; Bonge-Hansen, T.; Intramolecular Cyclopropanation of Bromodiazooacetates; *Synlett* **2014**, *25*, 221-224.
109. Sharpless, K. B.; Behrens, C. H.; Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Takatani, M.; Viti, S. M.; Walker, F. J.; Woodard, S. S.; Stereo and Regioselective Openings of Chiral 2,3-Epoxy Alcohols. Versatile Routes to Optically Pure Natural Products and Drugs. Unusual Kinetic Resolutions; *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 589-604.
110. a) Es-Sayed, M.; Devine, P.; Burgess, L. E.; de Meijere, A.; Meyers, A. I.; An Asymmetric Synthesis of Novel Aminocyclopropyl Carboxylic Acids (ACC); *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 141-142. b) Kitagawa, O.; Inoue, T.; Hirano, K.; Taguchi, T.; Ionic Iodocarbocyclization Reactions of 4-Alkenyl- and 4-Alkynylmalonate Derivatives; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3106-3112.
111. Ver referência 105 p 1140.
112. Lubet, R. A.; Yang, C. S.; Lee, M.-J.; Hara, Y.; Kepetanovic, I. M.; Crowell, J. A.; Steele, V. E.; Juliana, M. M.; Grubbs, C. J.; Preventive effects of Polyphenon E on urinary bladder and mammary cancers in rats and correlations with serum and urine levels of tea polyphenols; *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2022-2028.
113. Ver referência 105 p 622.
114. Rieke, R. D.; Wehmeyer R. M.; Wu, T.-C.; Ebert, G. W.; New Organocopper Reagents Prepared Utilizing Highly Reactive Copper; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 443-454.
115. Zushi, S.; Kodama, Y.; Fukuda, Y.; Nishihata, K.; Nishio, M.; Hirota, M.; Uzawa, J.; An Occurrence of Attractive Alkyl-Phenyl Interaction. The Conformations of Several 1-Phenyl-2-alkanols; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2113-2119.
116. Bartoli, G.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L.; Taking Up the Cudgels for Perchlorates: Uses and Applications in Organic

- Reactions under Mild Conditions; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2037-2049.
117. Yang, D.; Yan, Y.-L.; Lui, B.; Mild α -Halogenation Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds Catalyzed by Lewis Acids; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7429-7431.
118. de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; Irradiação de Microondas Aplicada à Síntese Orgânica: Uma História de Sucesso no Brasil; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497-506.
119. Krapcho, A. P.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen Jr., E. G. E.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P.; Synthetic Applications and Mechanism Studies of the Decarbalkoxylations of Geminal Diesters and Related Systems Effected in Me₂SO by Water and/or by Water with Added Salts; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138-147.
120. Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M.; Asymmetric Direct Vinylogous Aldol Reaction of Furanone Derivatives Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine Base; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1902-1905.

Anexo A – Espectros dos Ésteres Alilados

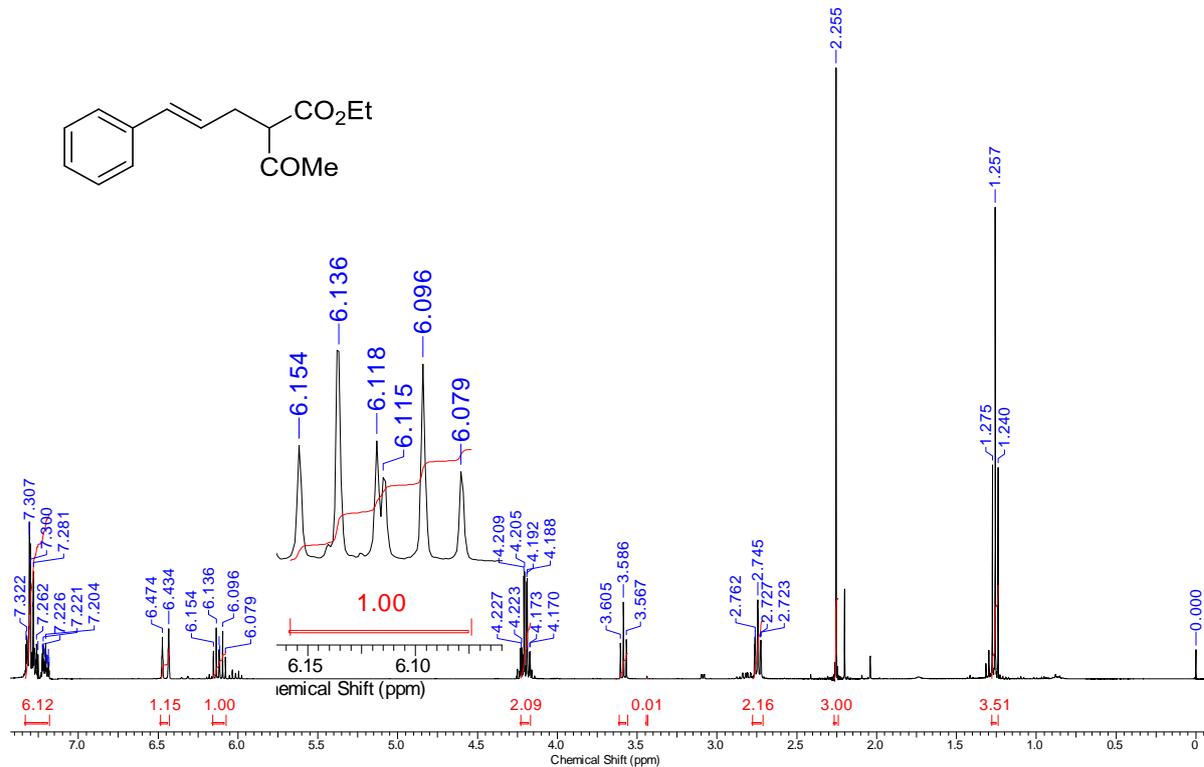


Figura 1 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (4E)-2-acetil-5-fenilpent-4-enoato de etila (**54**).

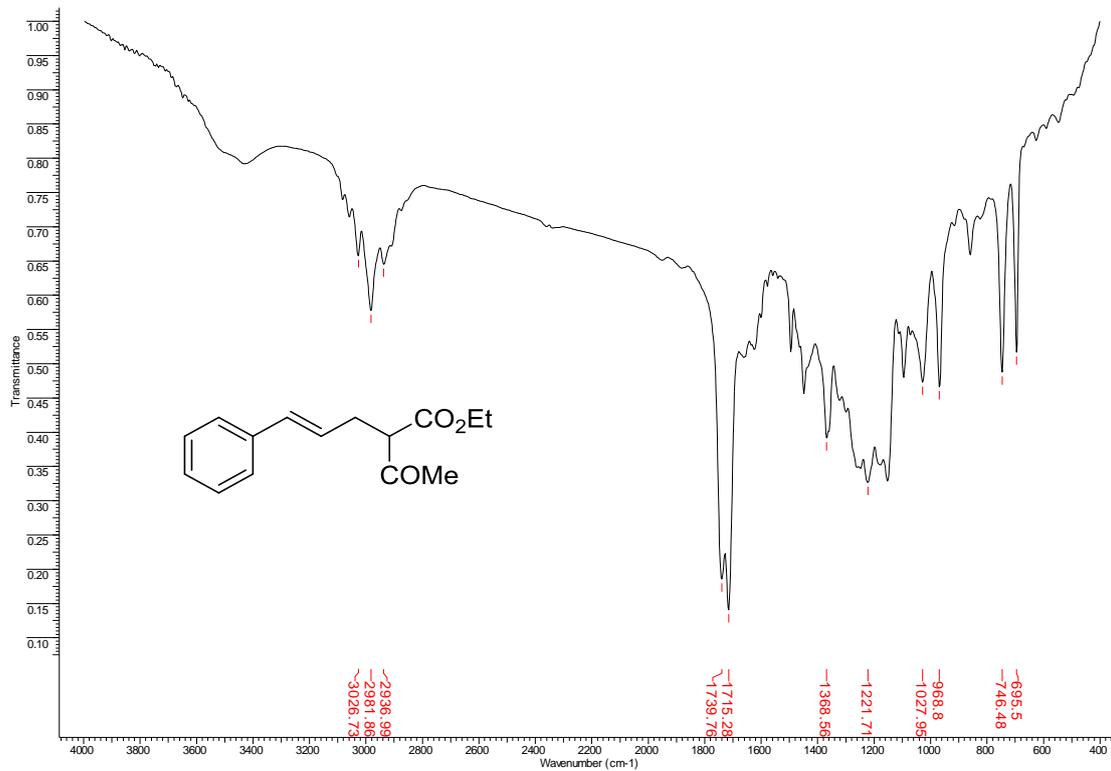


Figura 2 - Espectro de IV (KBr) do (4E)-2-acetil-5-fenilpent-4-enoato de etila (54).

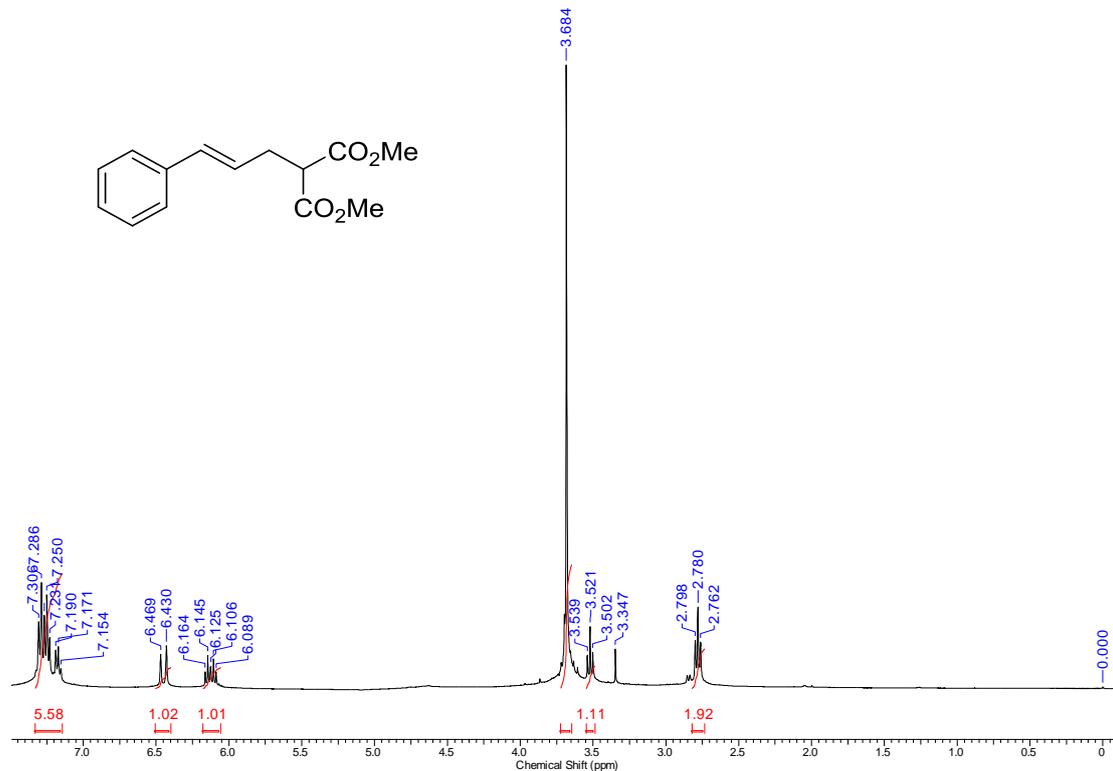


Figura 3 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (E)-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (**55a**).

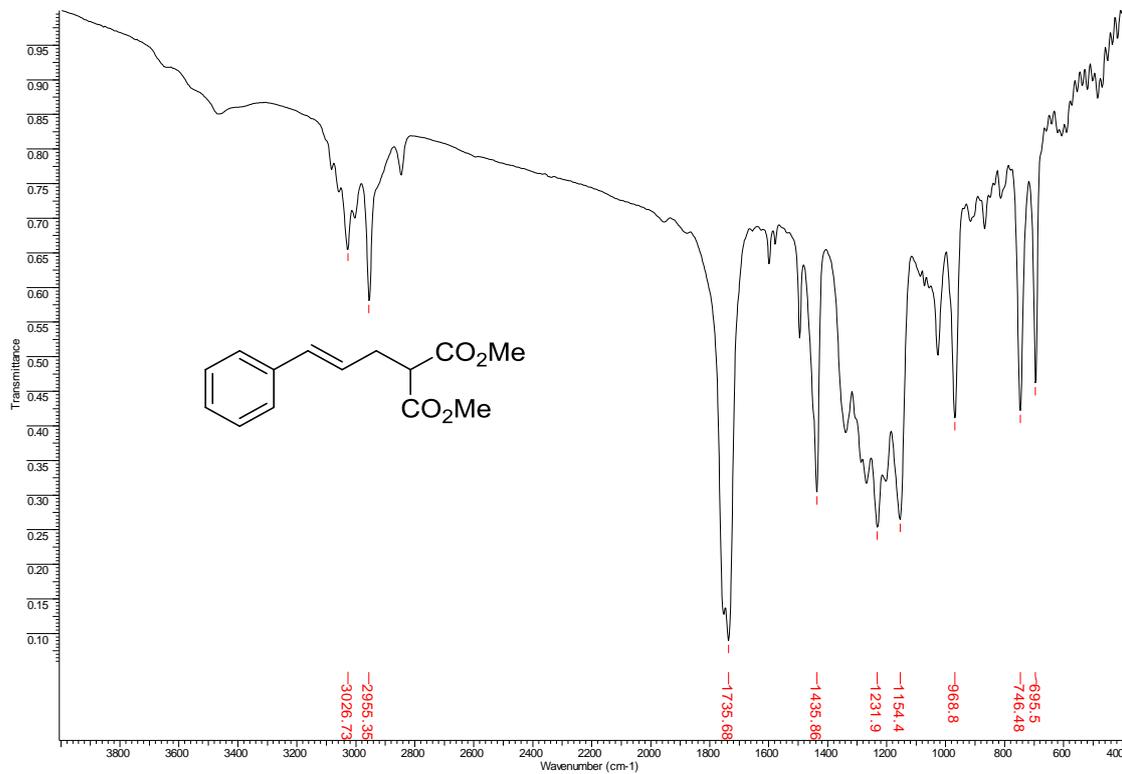


Figura 4 - Espectro de IV (KBr) do (4E)-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de metila (**55a**).

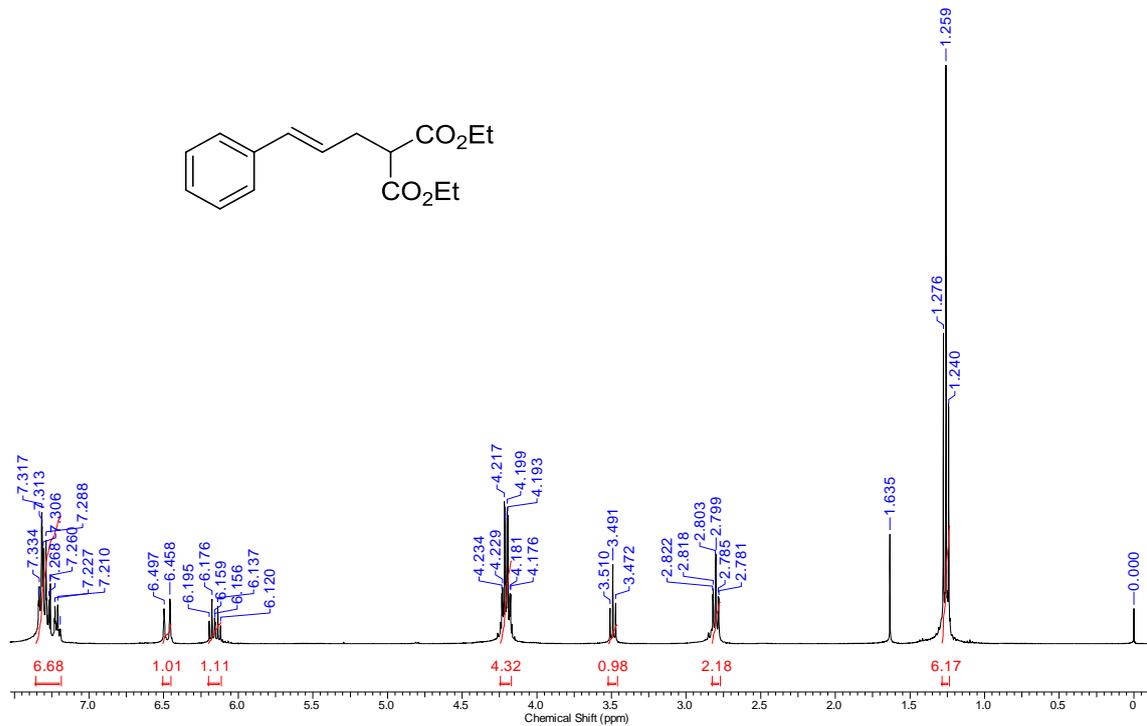


Figura 5 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (4E)-5-fenil-2-(etoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**55b**).

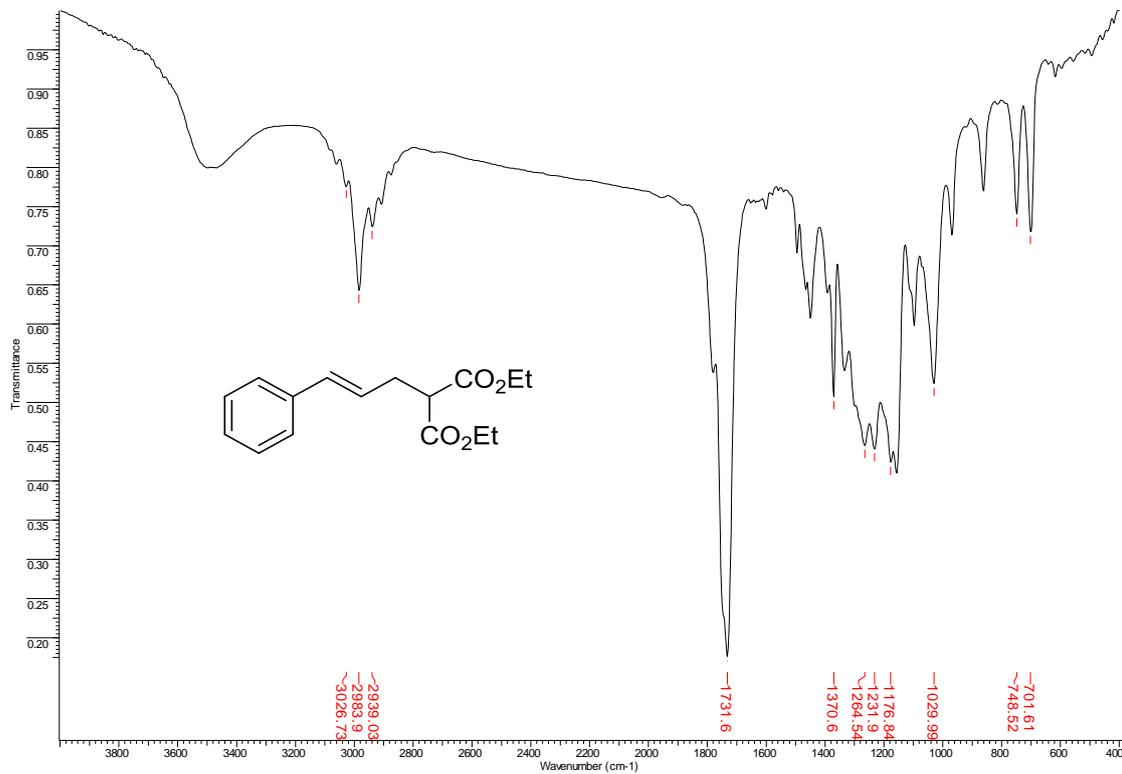


Figura 6 - Espectro de IV (KBr) do (4E)-5-fenil-2-(etoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**55b**).

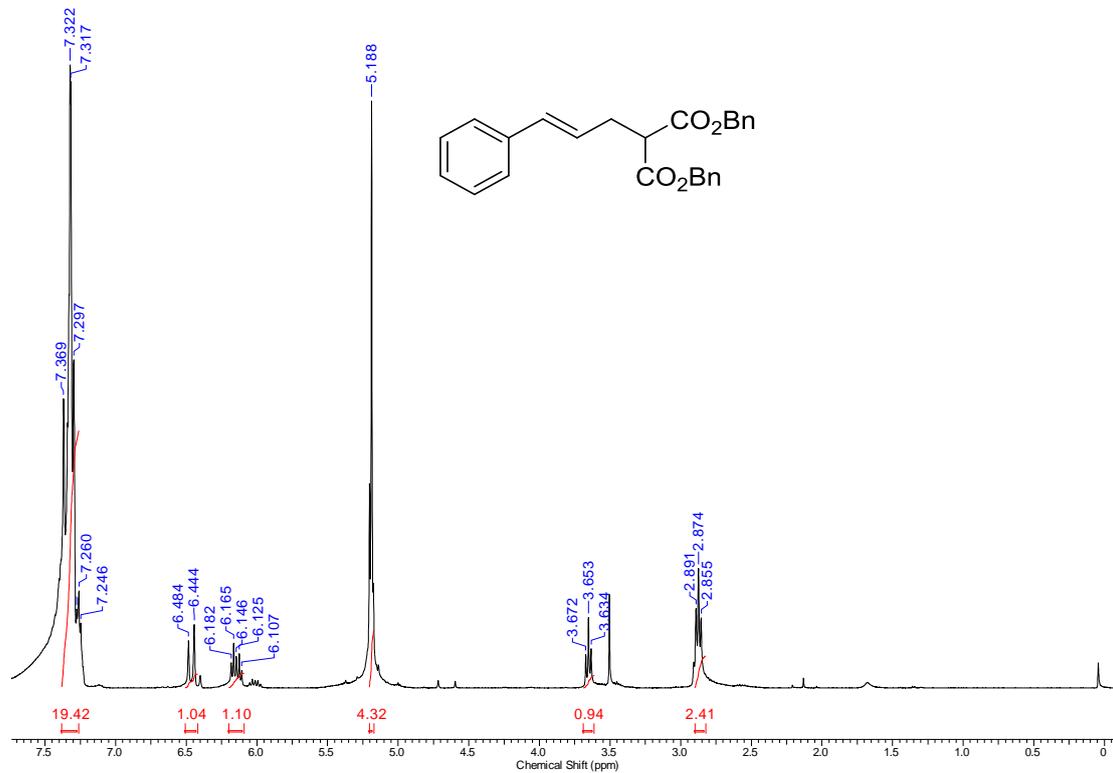


Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (4*E*)-5-fenil-2-(benzoyloxycarbonyl)pent-4-enoato de benzila (**55c**).

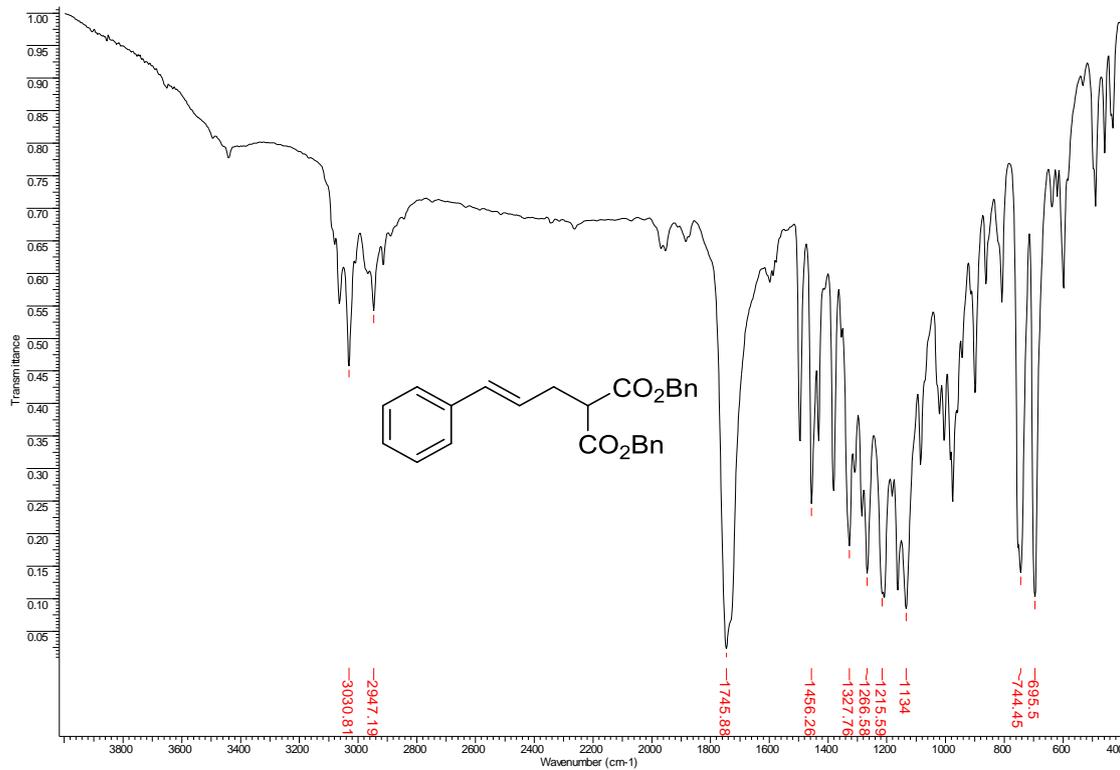


Figura 8 - Espectro de IV (KBr) do (E)-5-fenil-2-(benziloxicarbonil)pent-4-enoato de benzila (55c).

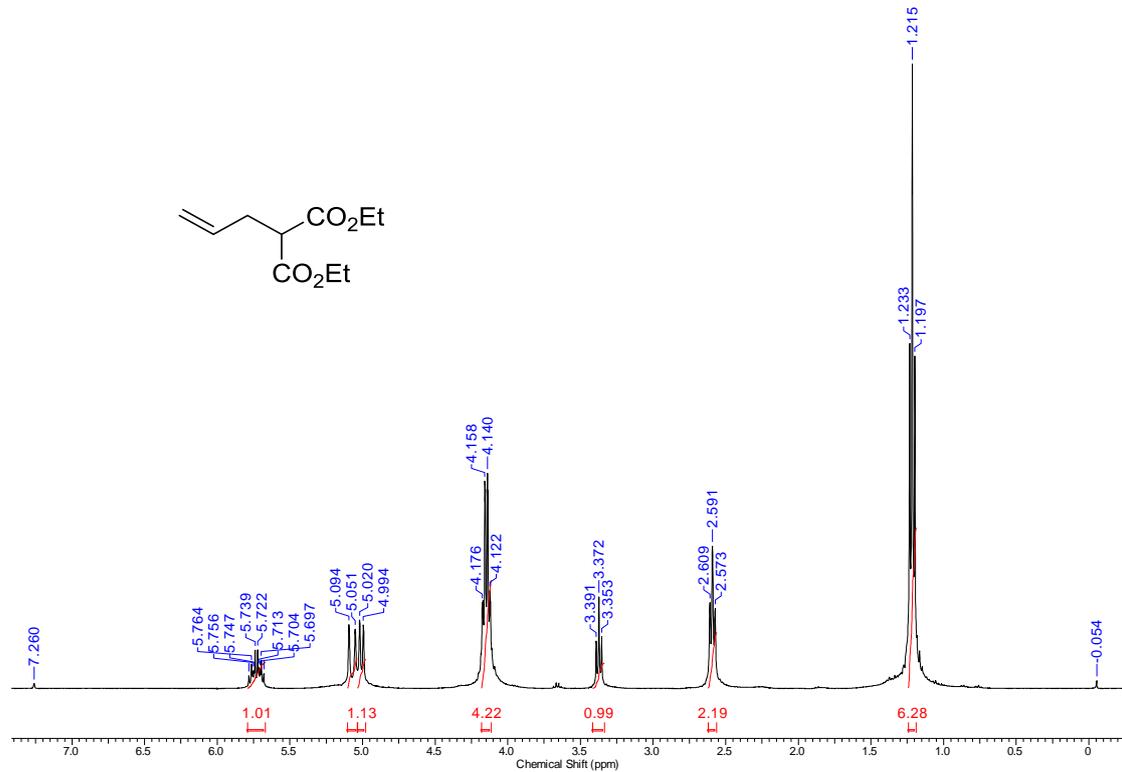


Figura 9 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(etoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**55d**).

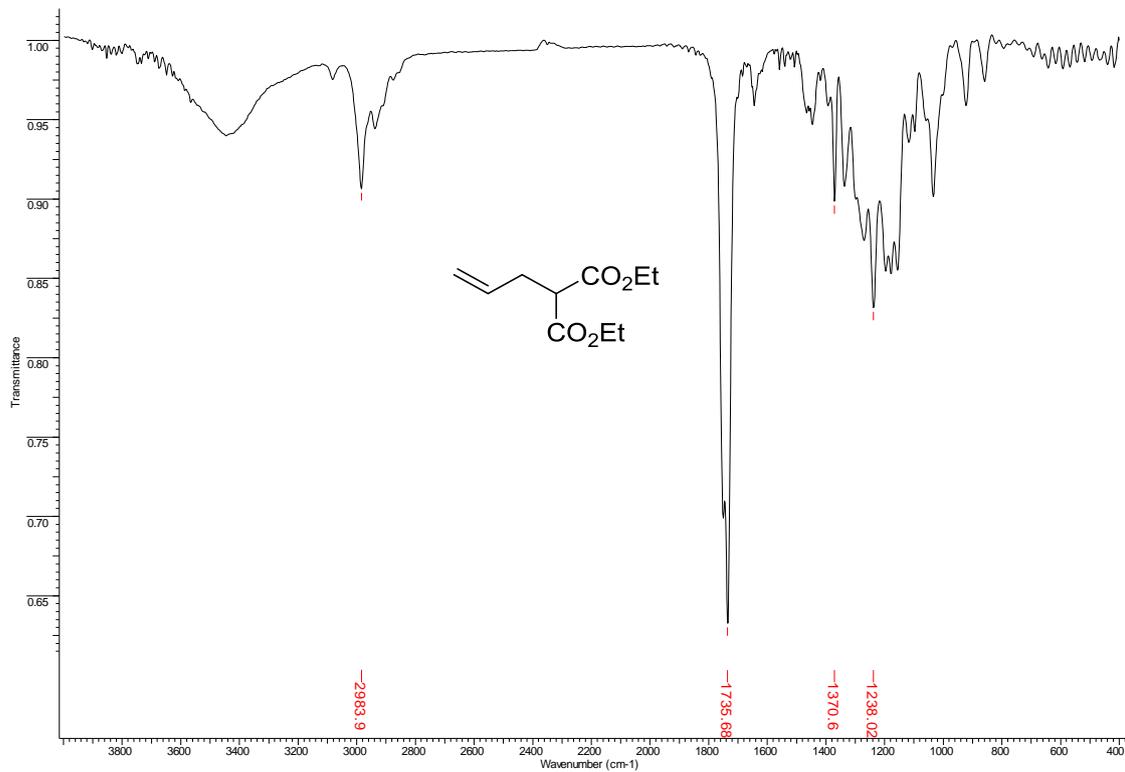


Figura 10 - Espectro de IV (KBr) do 2-(etoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**55d**).

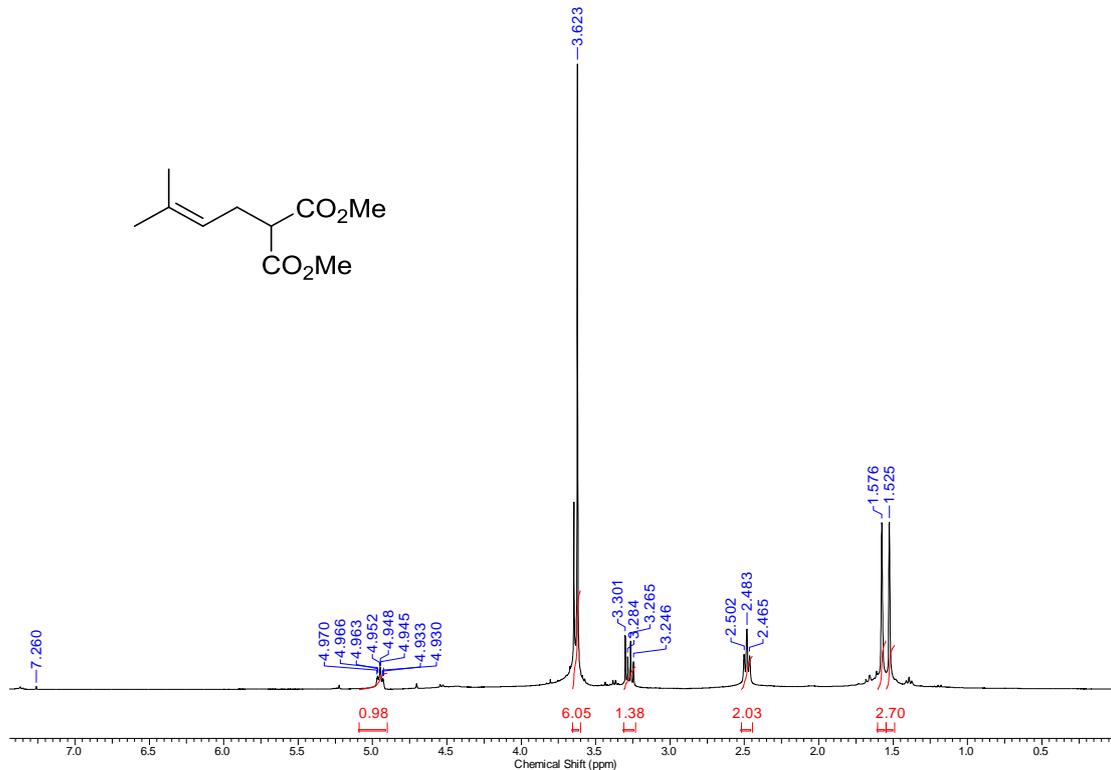


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (**55e**).

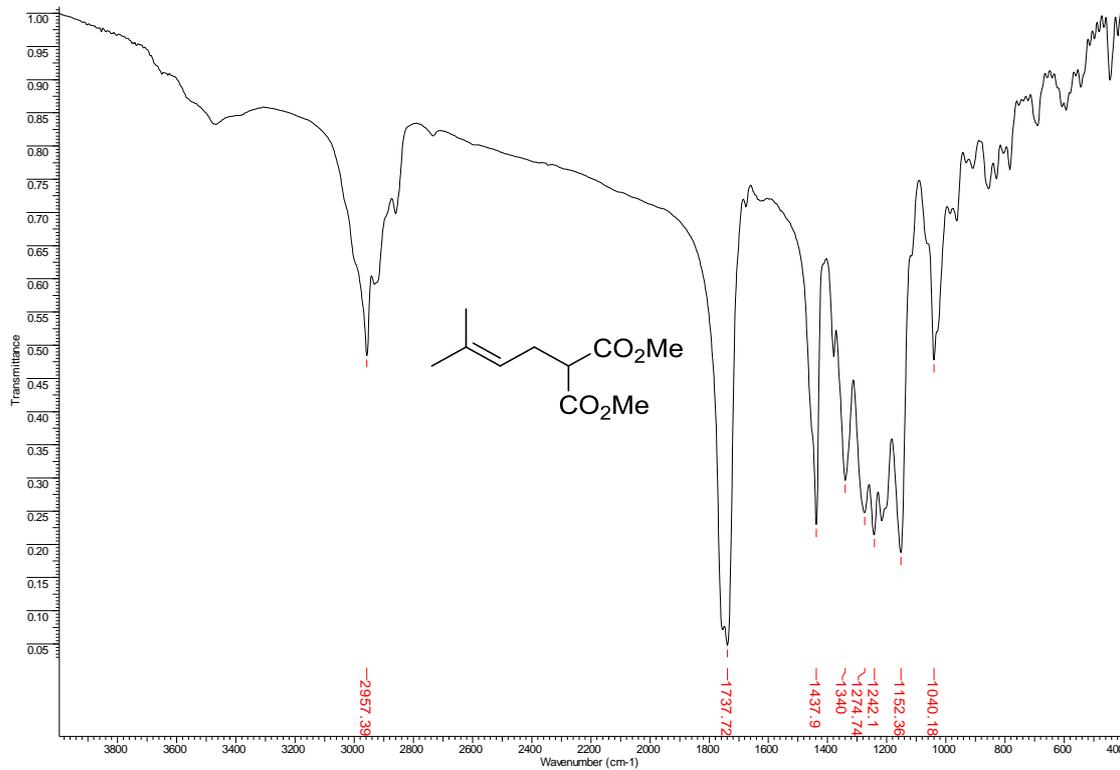


Figura 12 - Espectro de IV (KBr) do 5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (**55e**).

Anexo B – Espectros dos Epóxi Ésteres

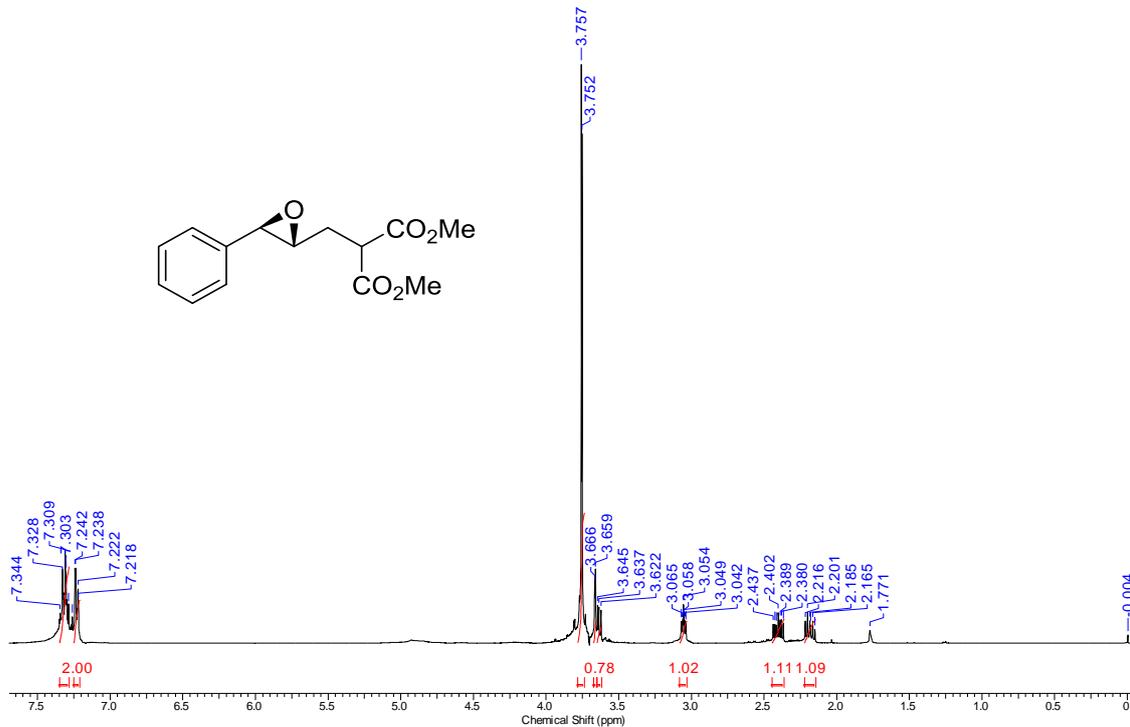
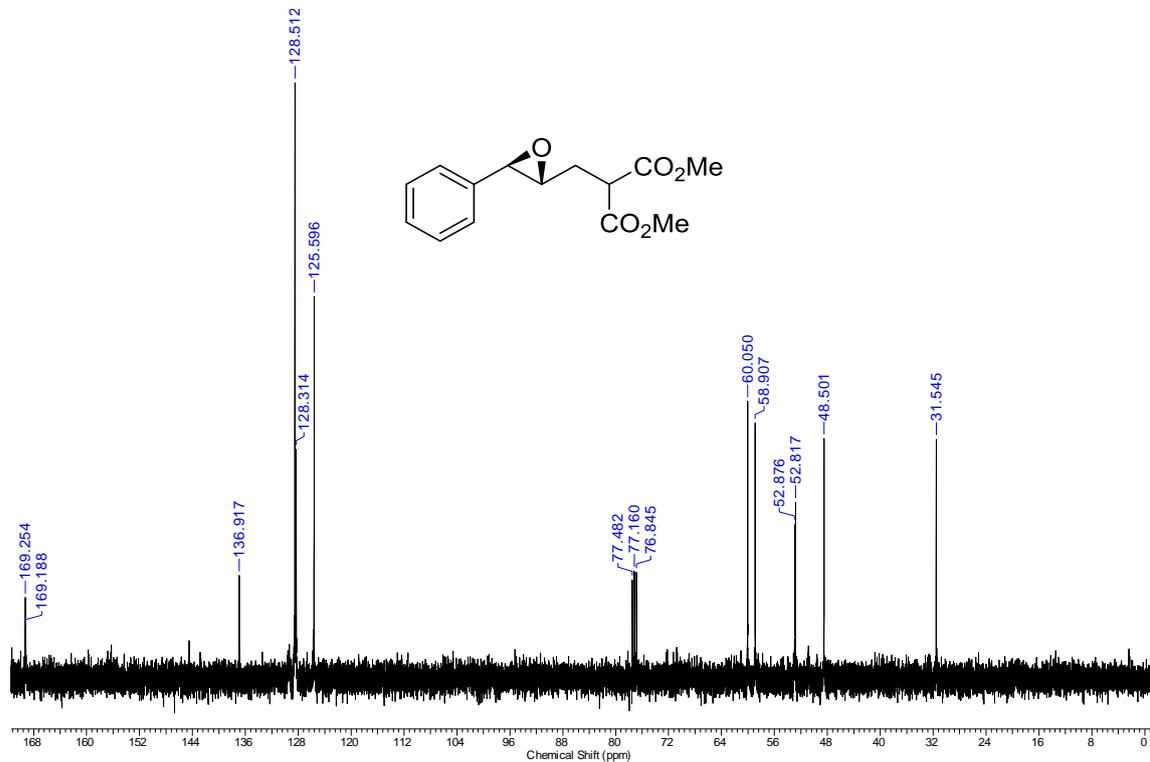


Figura 13 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56a**).



Figuro 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56a**).

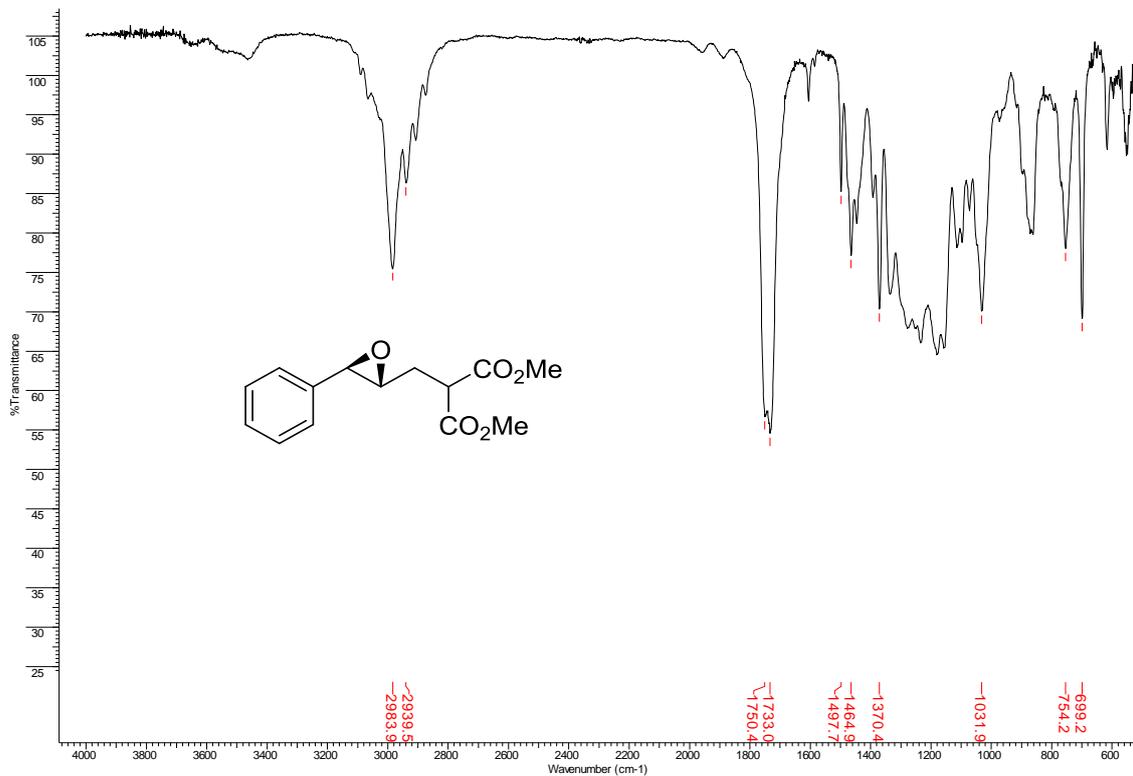


Figura 15 - Espectro de IV (ZnSe) do 4,5-epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56a**).

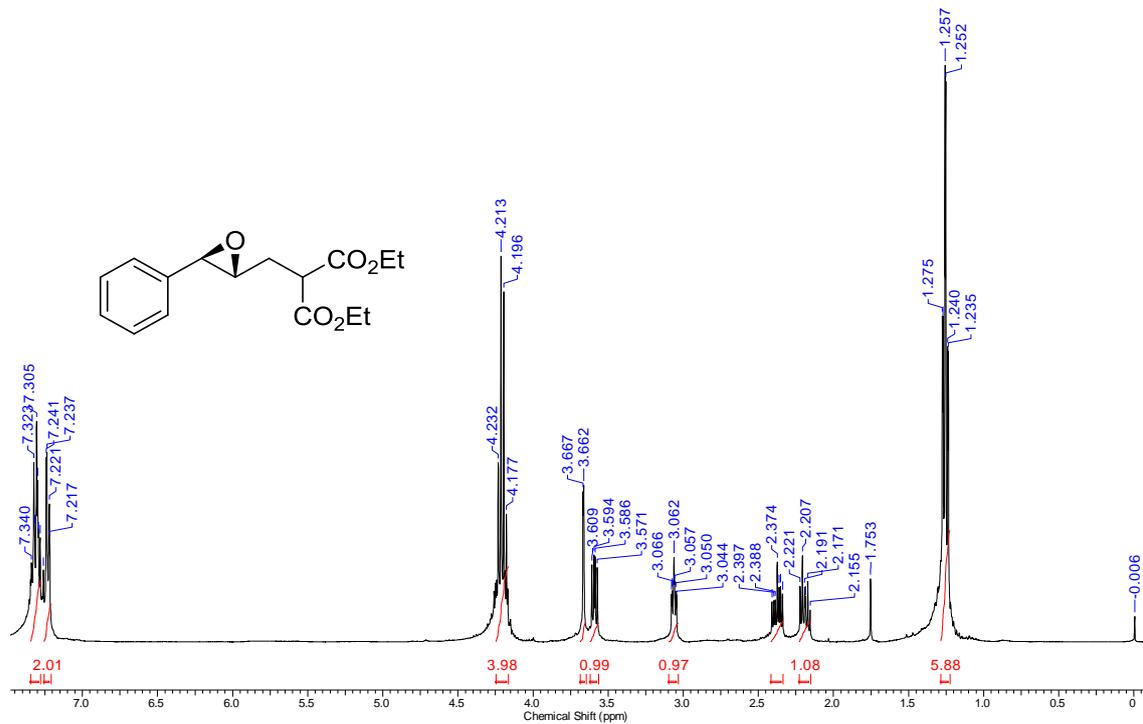


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)-5-fenilpentanoato de etila (**56b**).

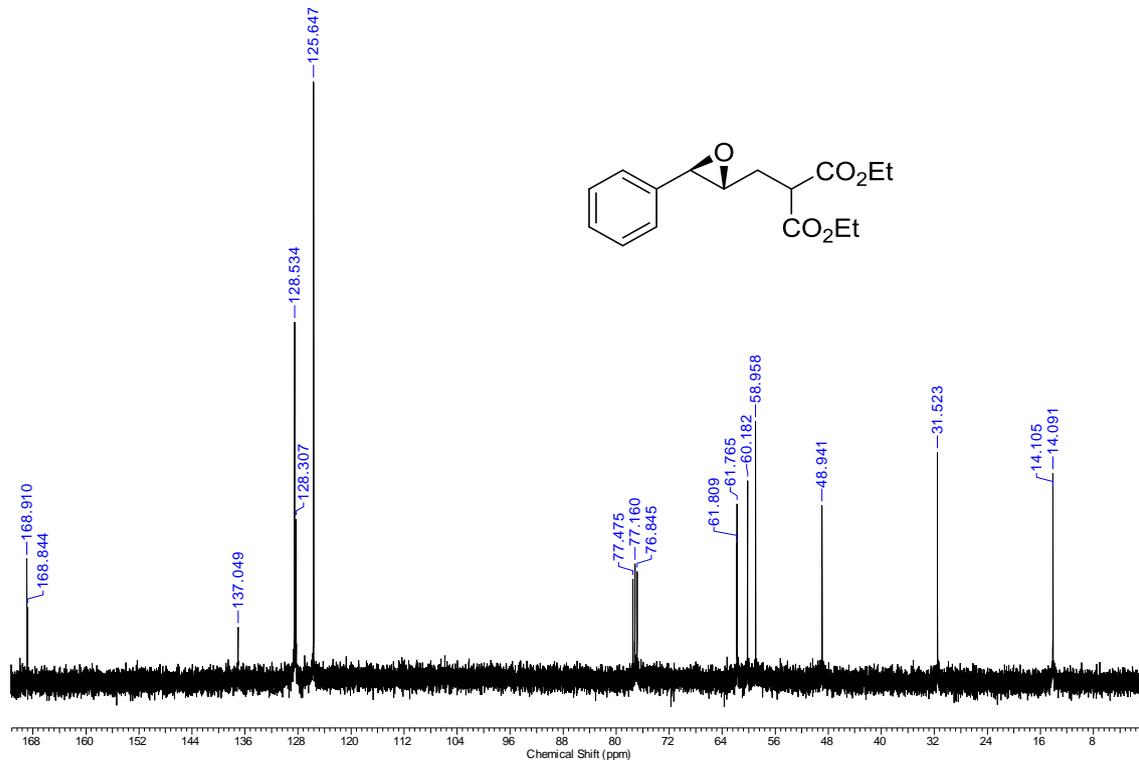


Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)-5-fenilpentanoato de etila (**56b**).

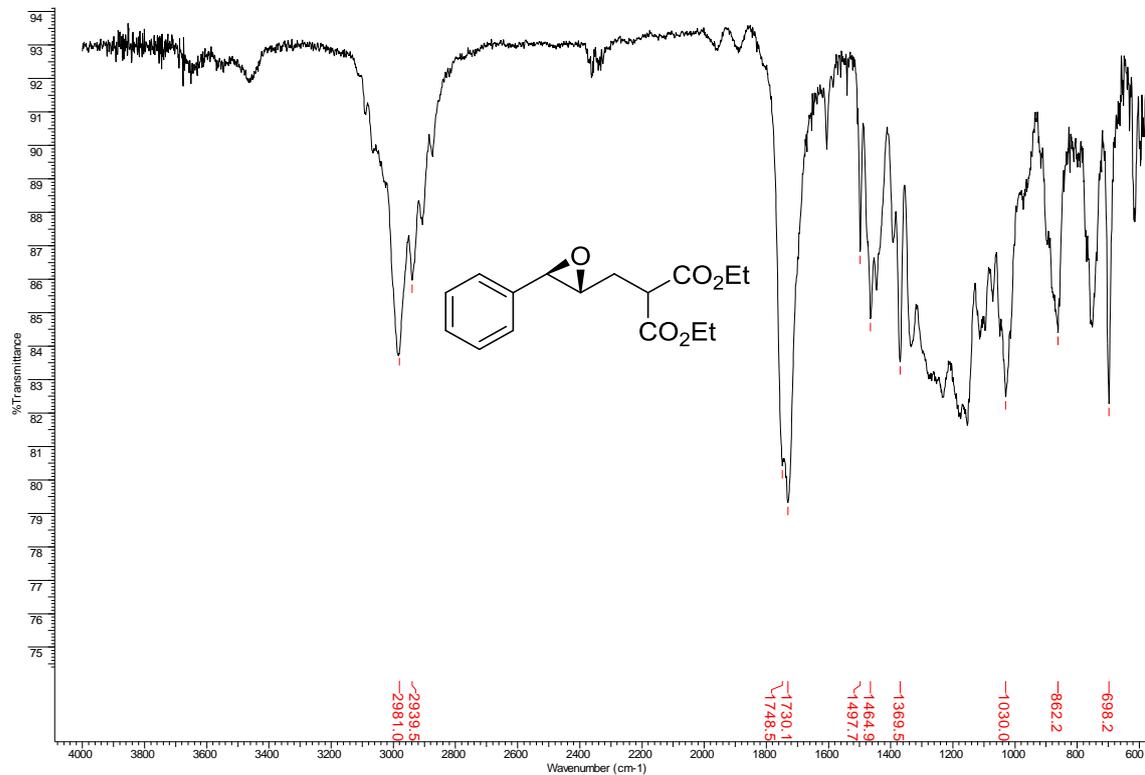


Figura 18 - Espectro de IV (ZnSe) do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)-5-fenilpentanoato de etila (**56b**).

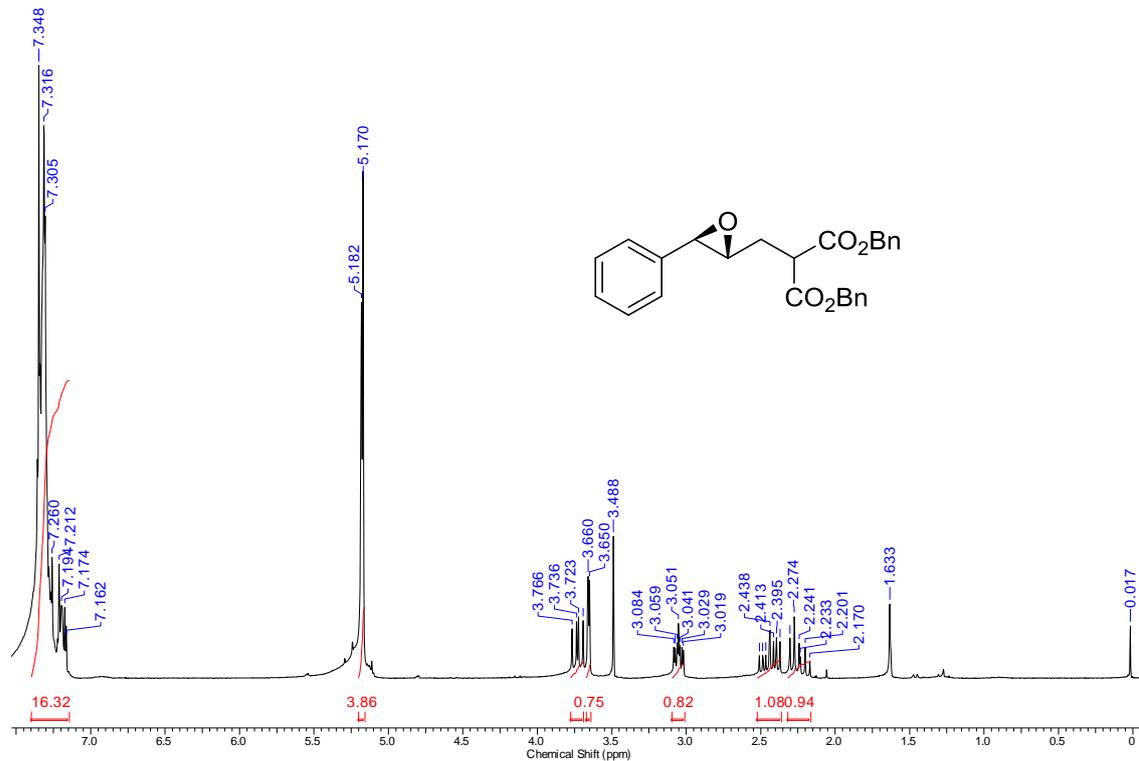


Figura 19 - Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-2-(benziloxycarbonil)-5-fenilpentanoato de benzila (**56c**).

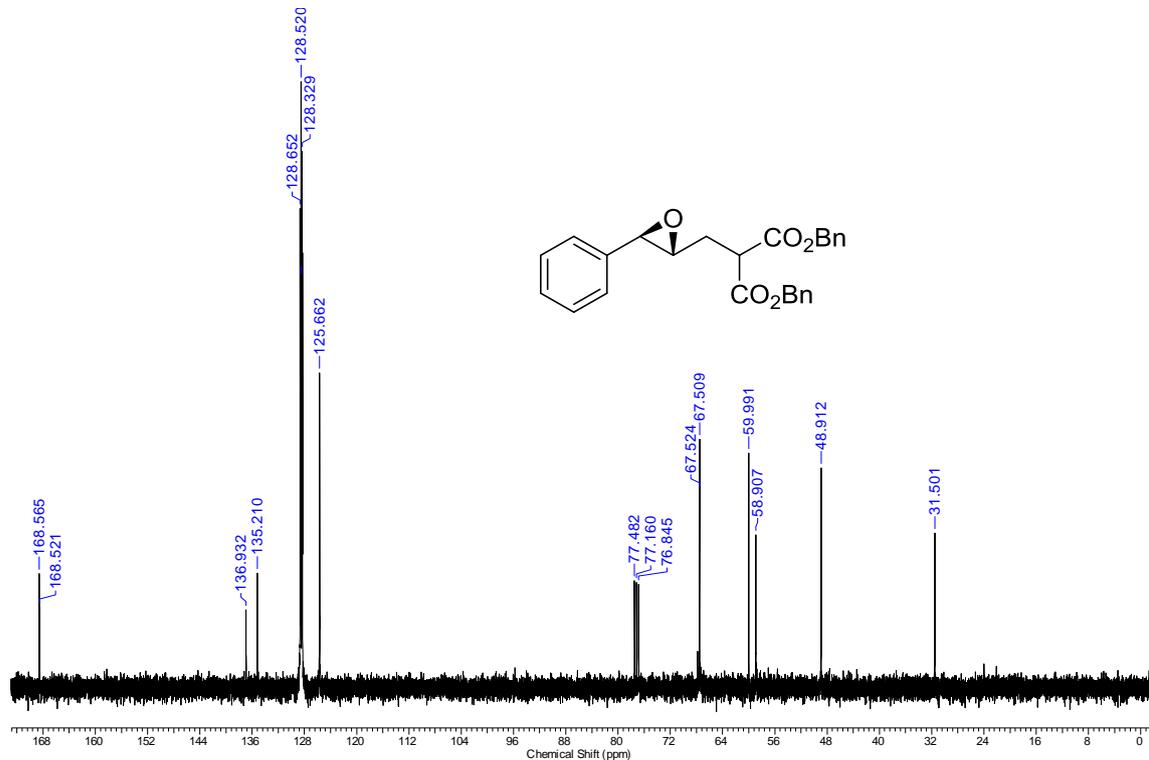


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-2-(benzoyloxycarbonyl)-5-fenilpentanoato de benzila (**56c**).

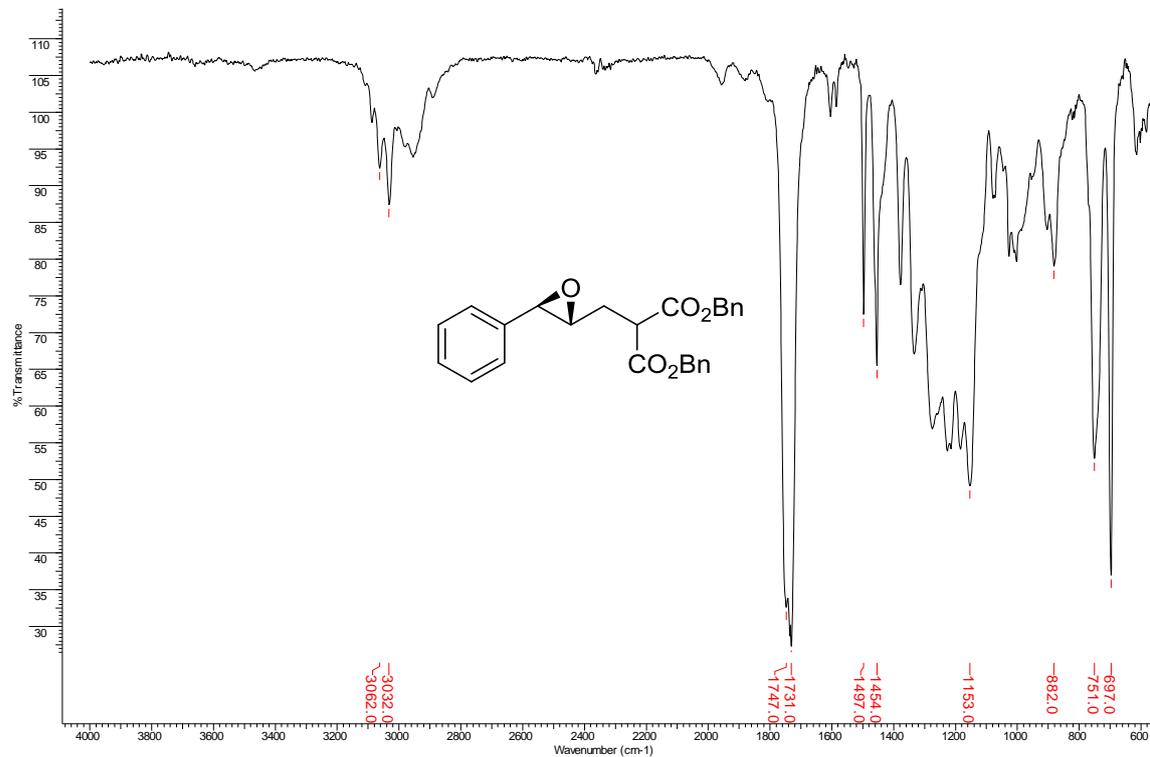


Figura 21 - Espectro de IV (ZnSe) do 4,5-epoxi-2-(benziloxicarbonyl)-5-fenilpentanoato de benzila (**56c**).

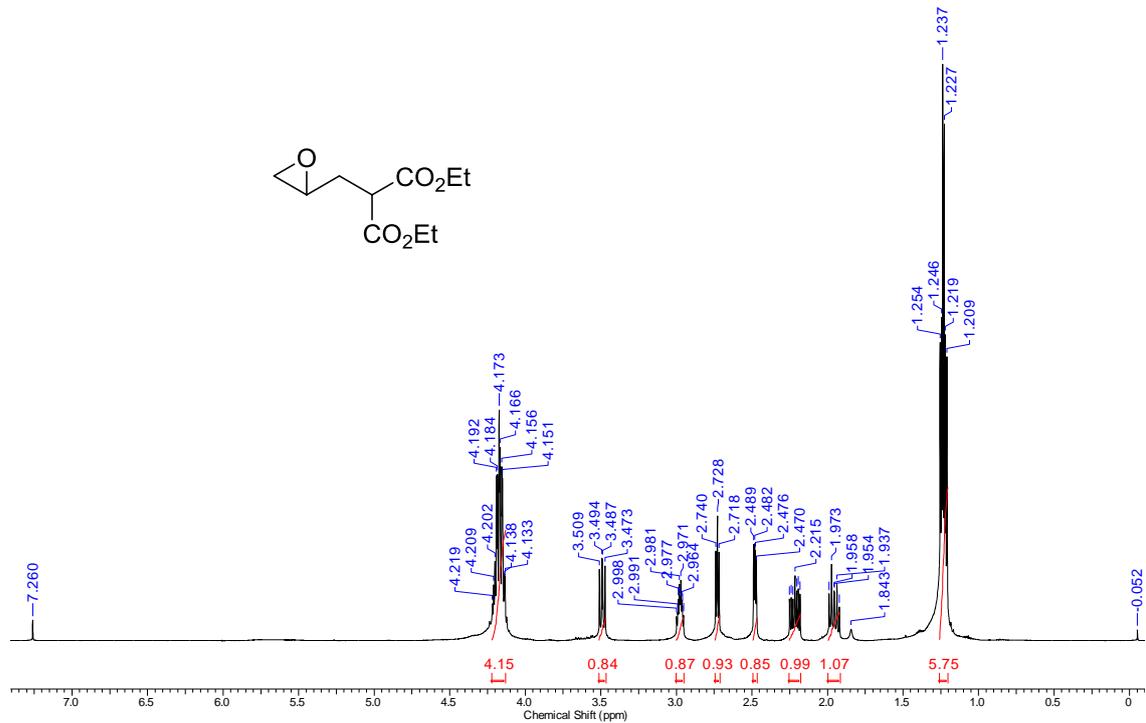


Figura 22 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (**56d**).

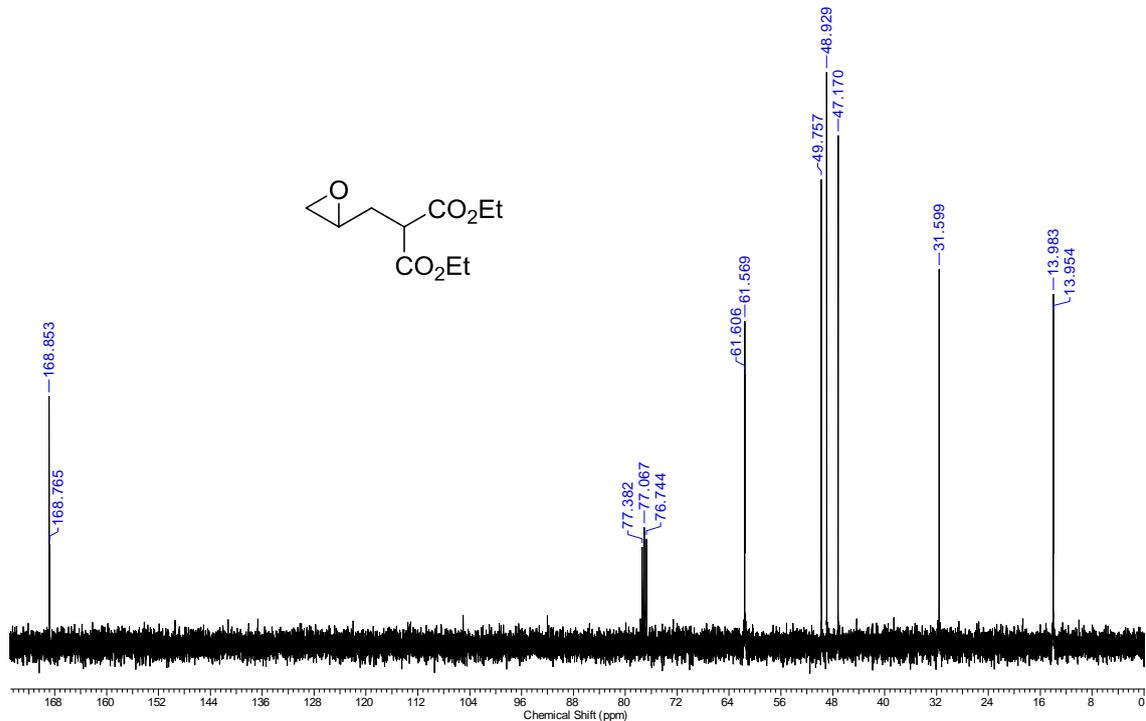


Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (**56d**).

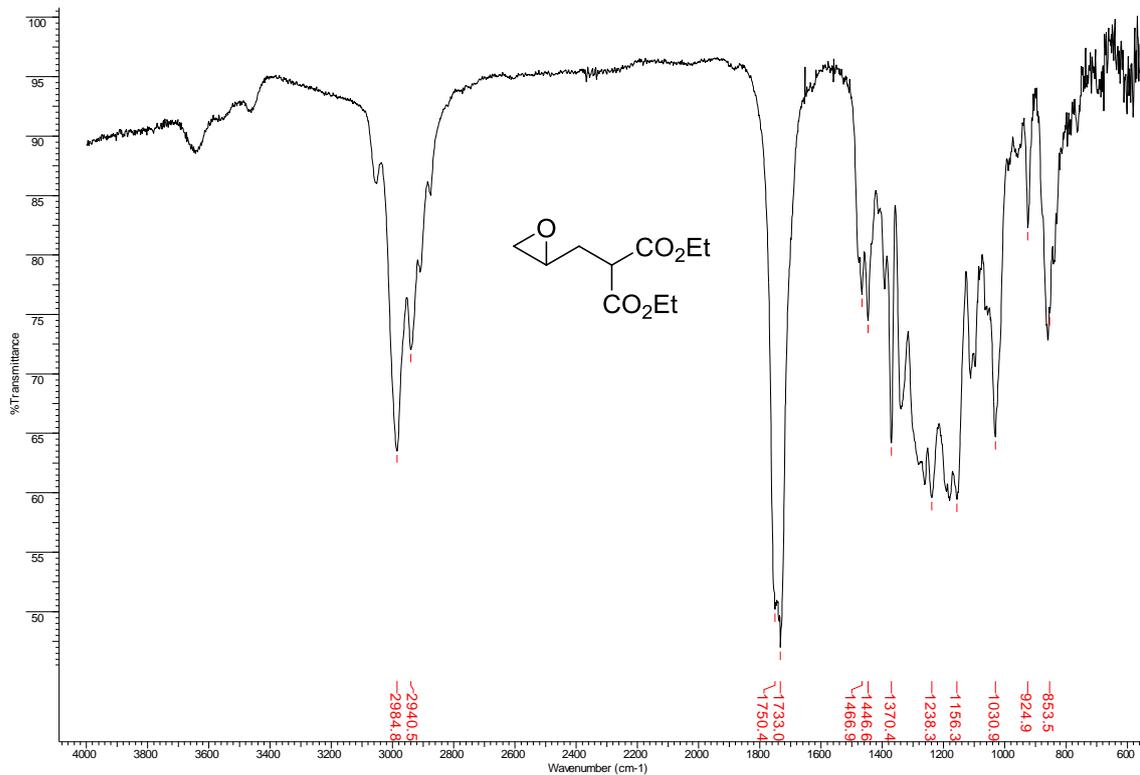


Figura 24 - Espectro de IV (KBr) do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (**56d**).

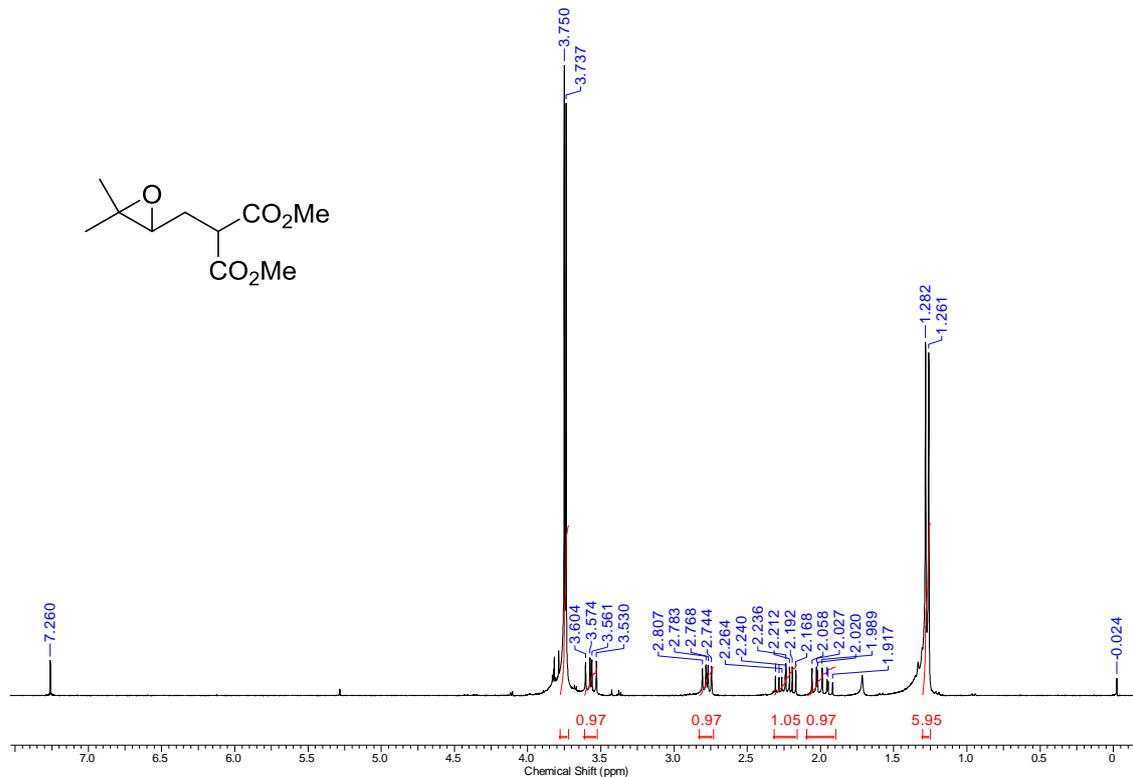


Figura 25 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (**56e**).

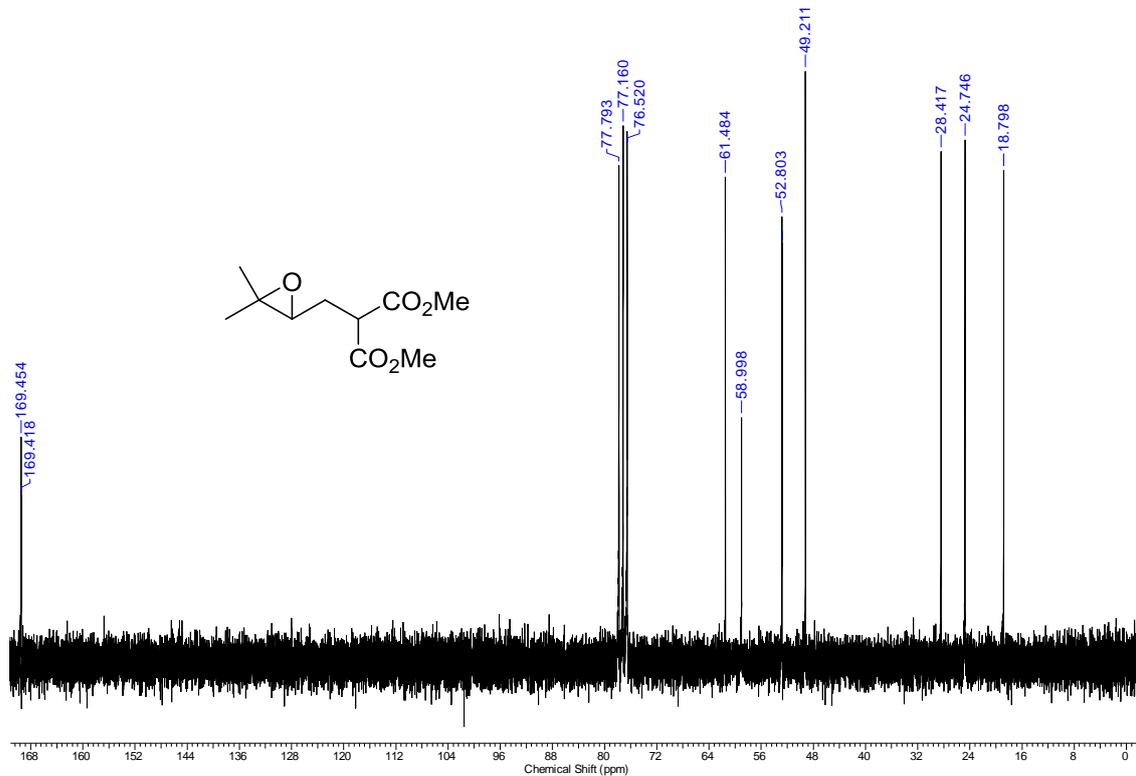


Figura 26 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (**56e**).

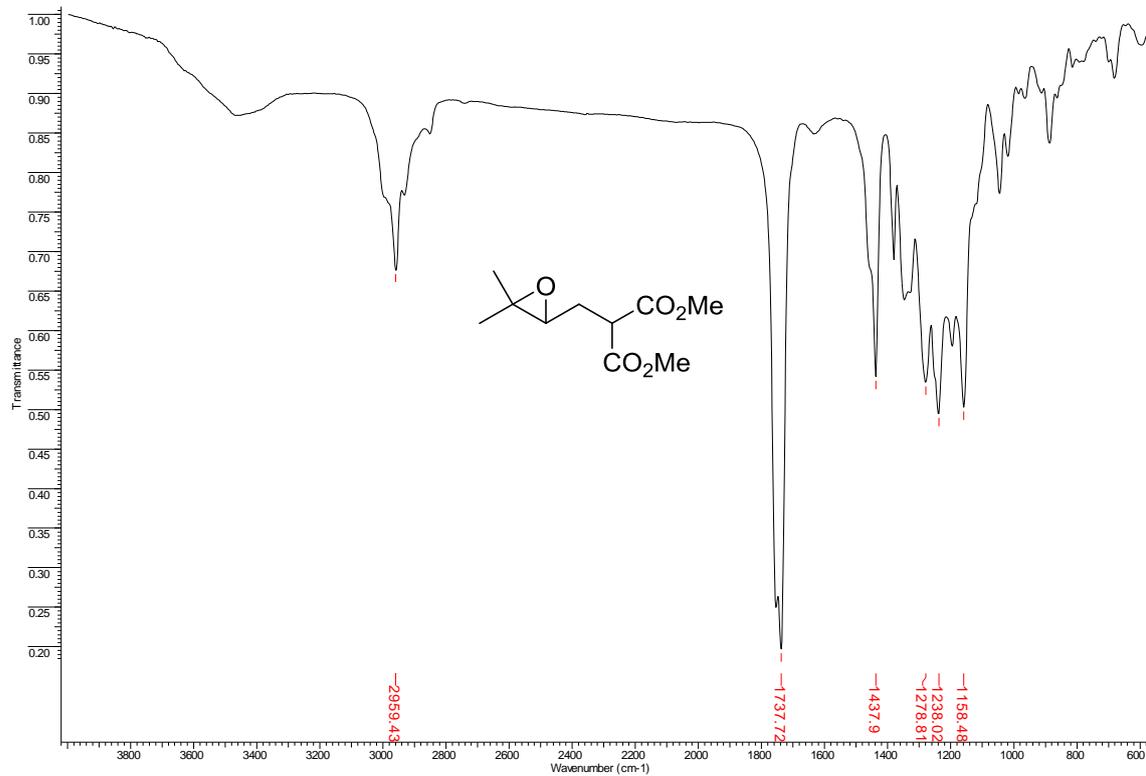


Figura 27 - Espectro de IV (KBr) do 4,5-epoxi-5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (**56e**).

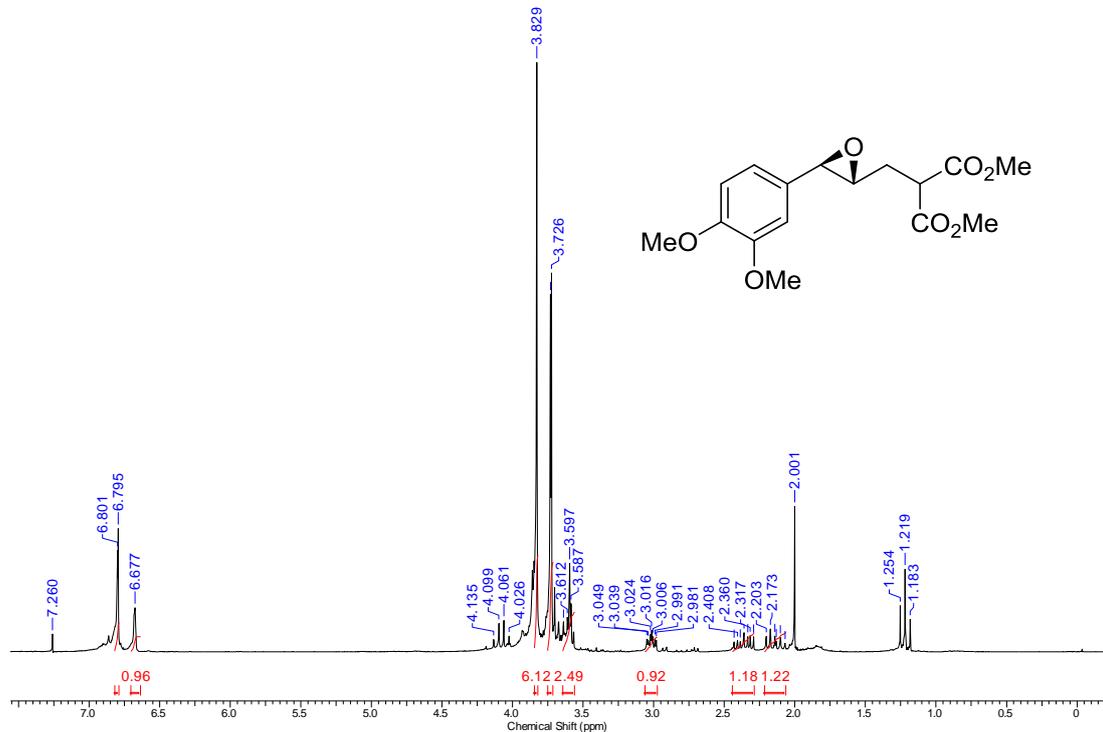


Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56g**).

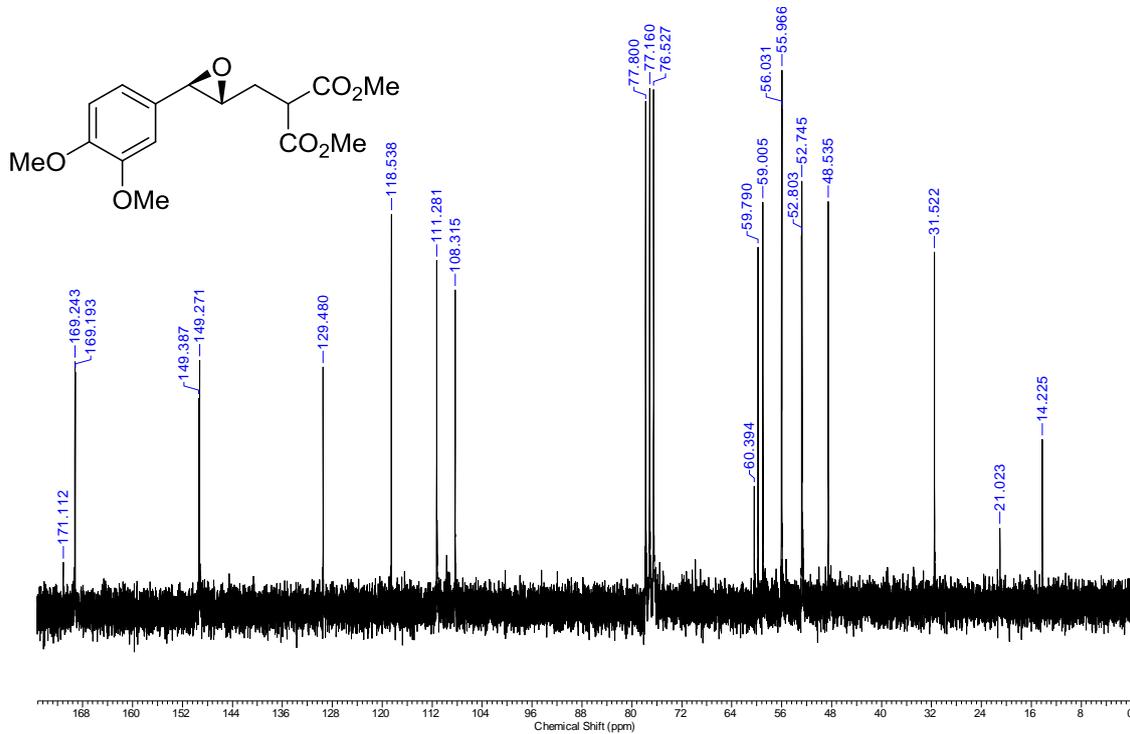


Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56g**).

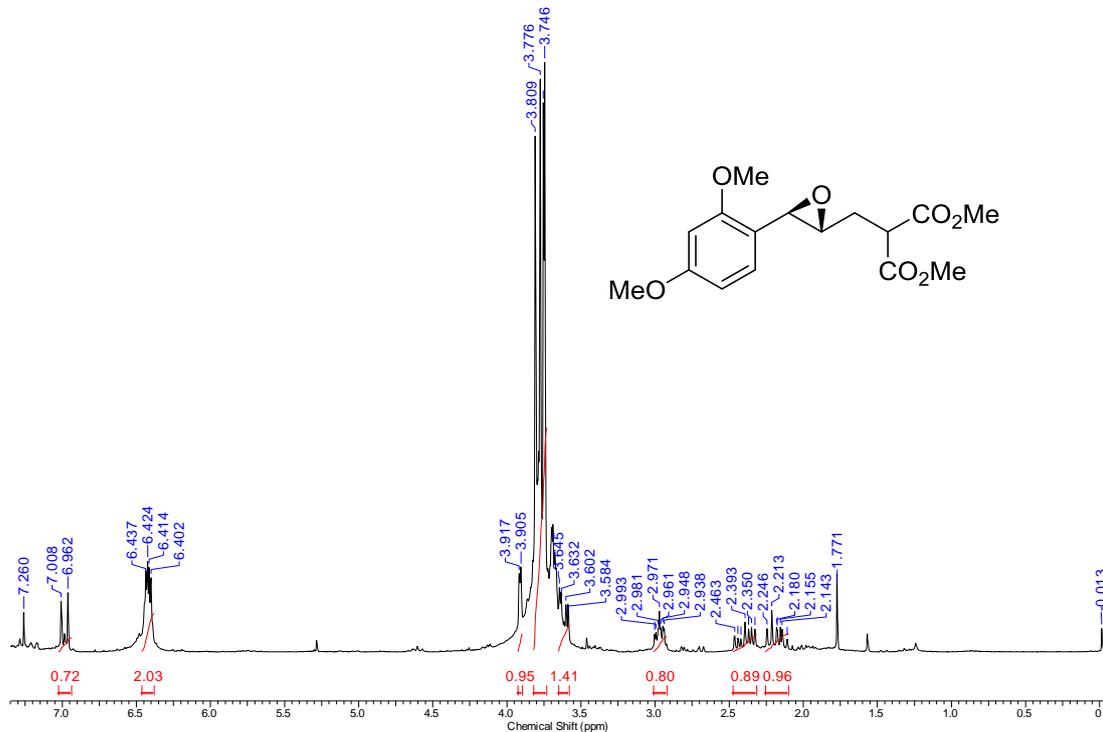


Figura 30 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56h**).

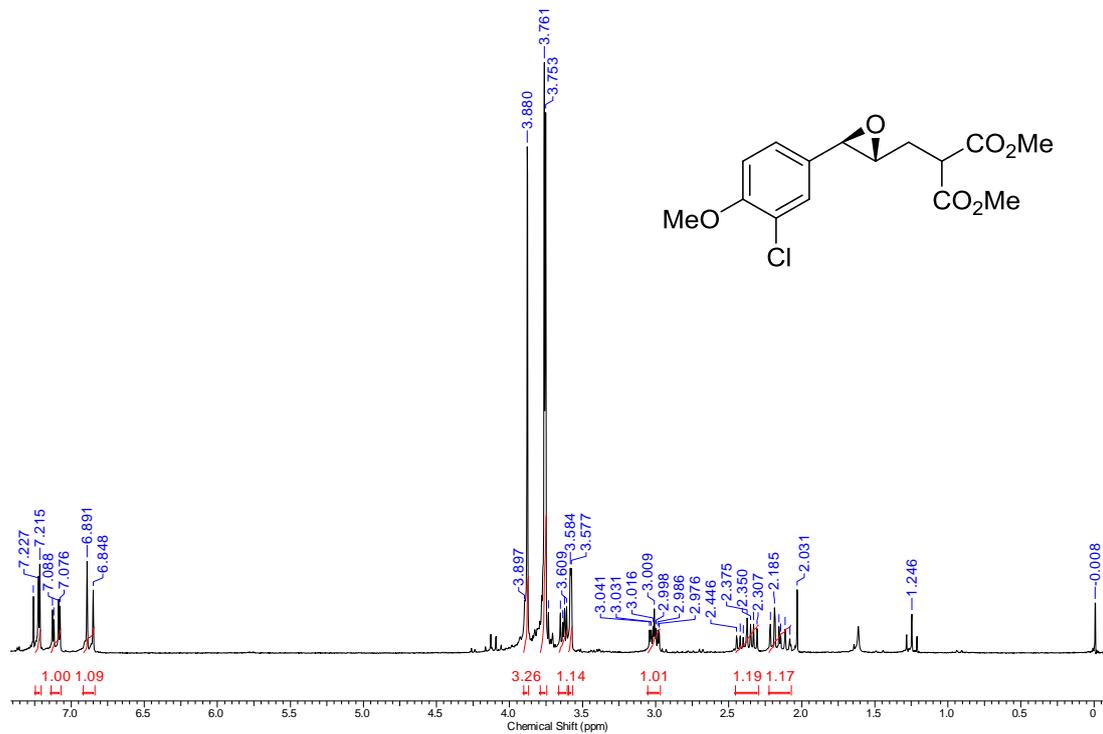


Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56i**).

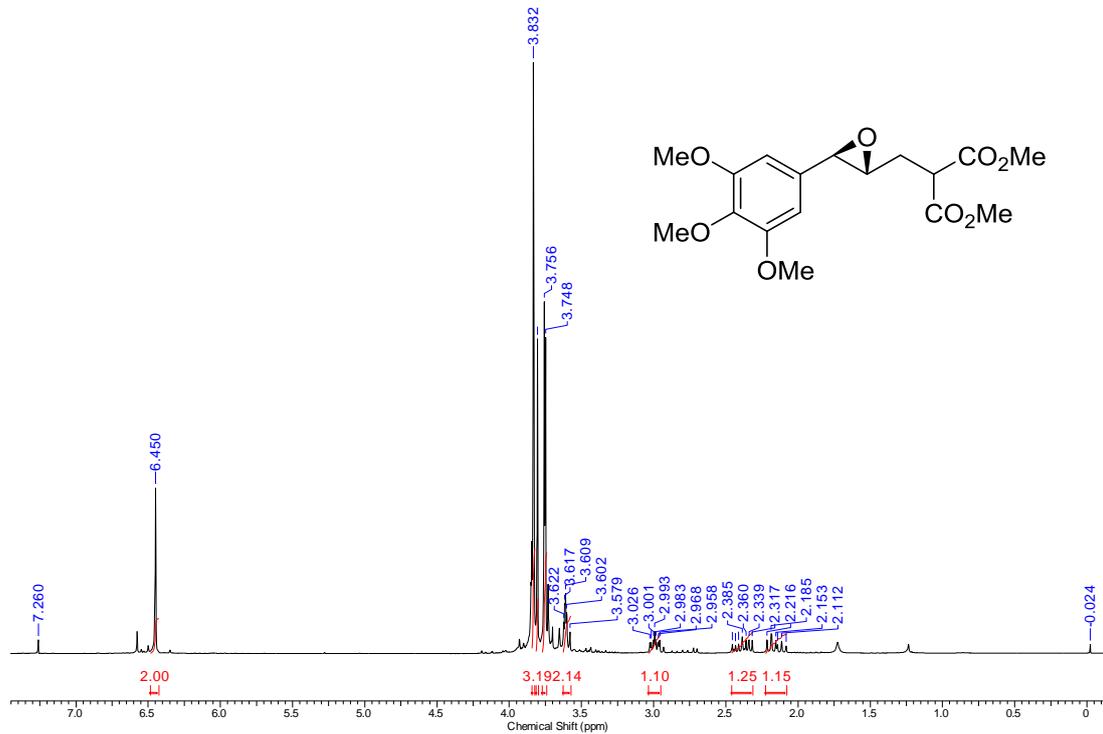


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoato de metila (**56j**).

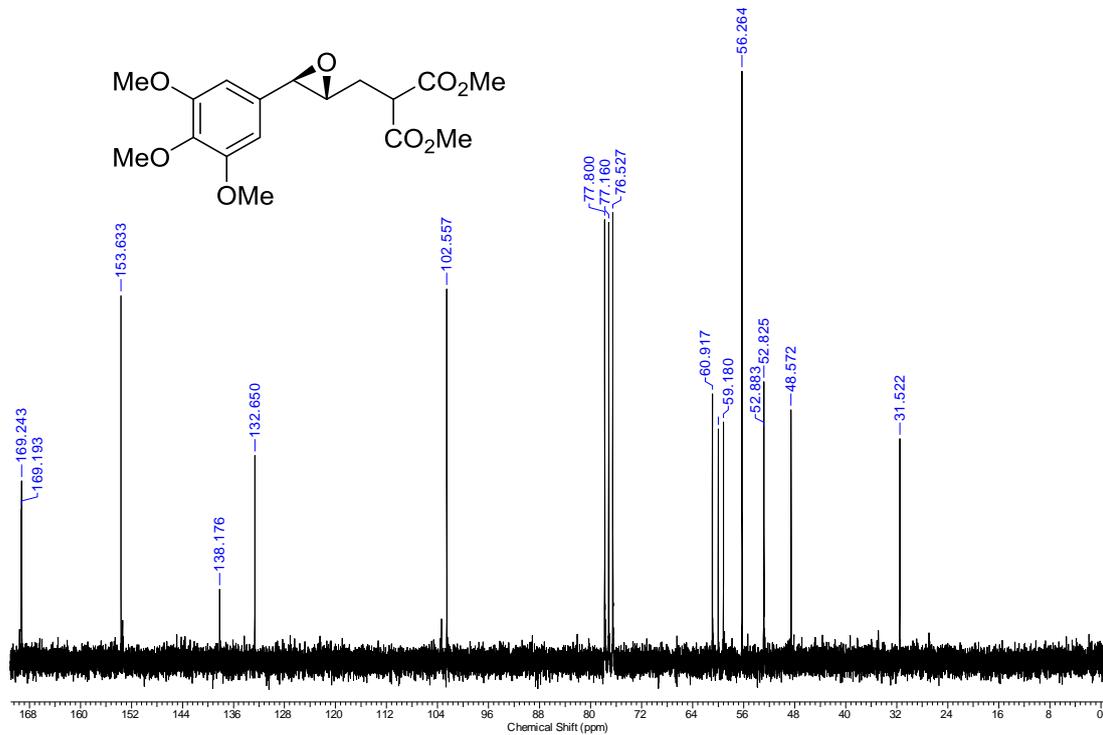


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoato de metila (**56j**).

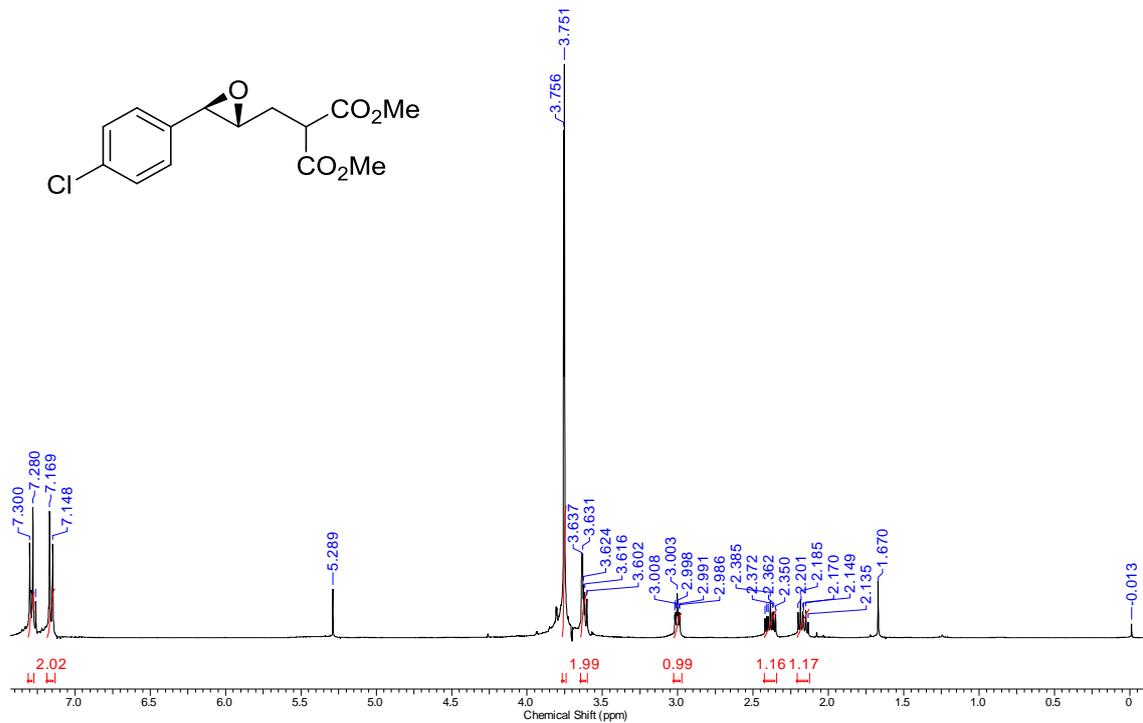


Figura 34 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-(4-clorofenil)-4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56k**).

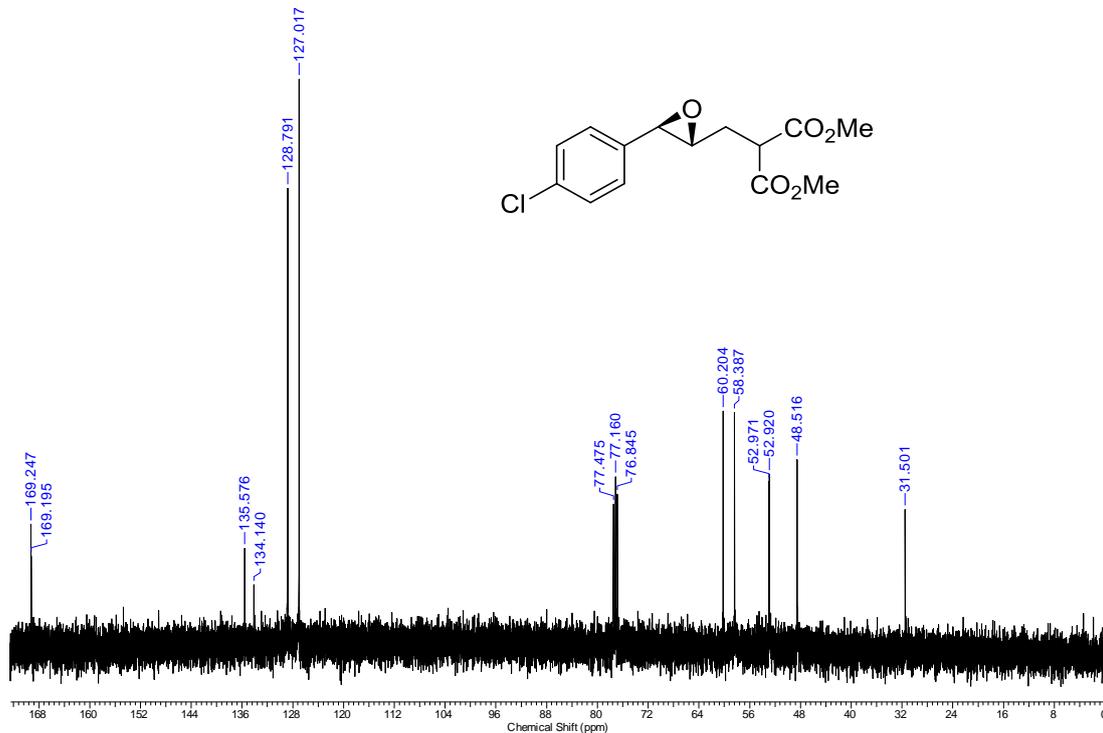


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 5-(4-clorofenil)-4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56k**).

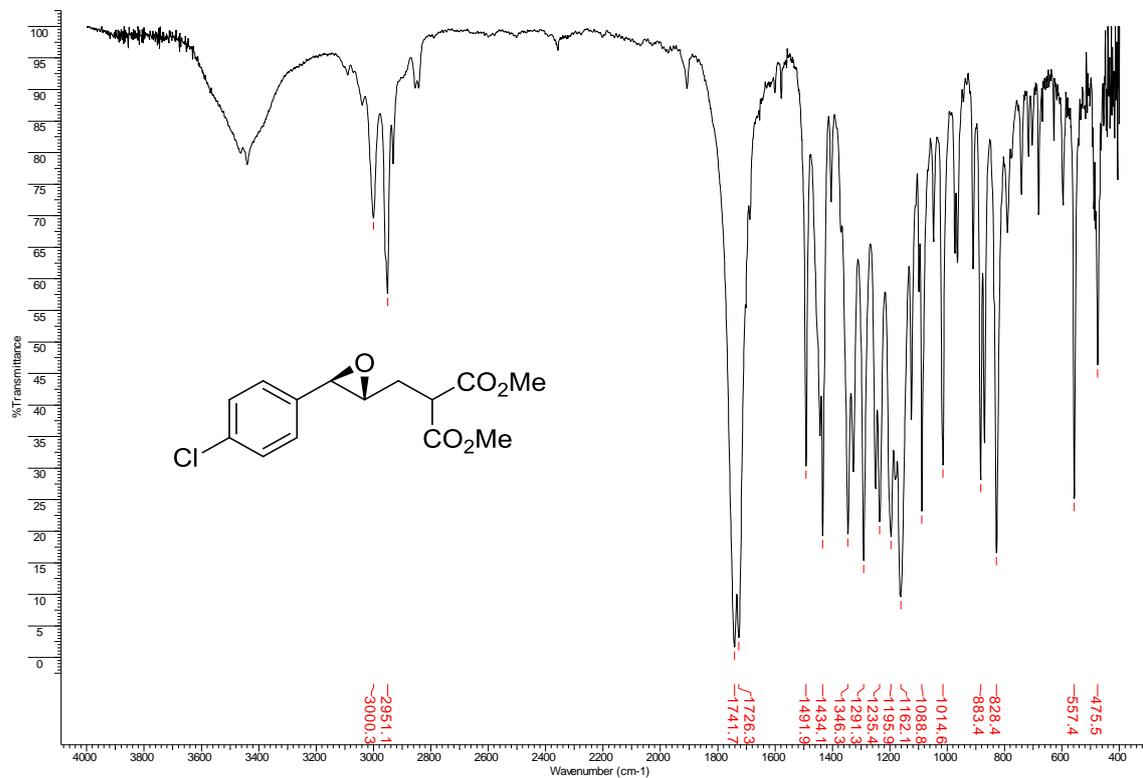


Figura 36 - Espectro de IV (KBr) do 5-(4-clorofenil)-4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56k**).

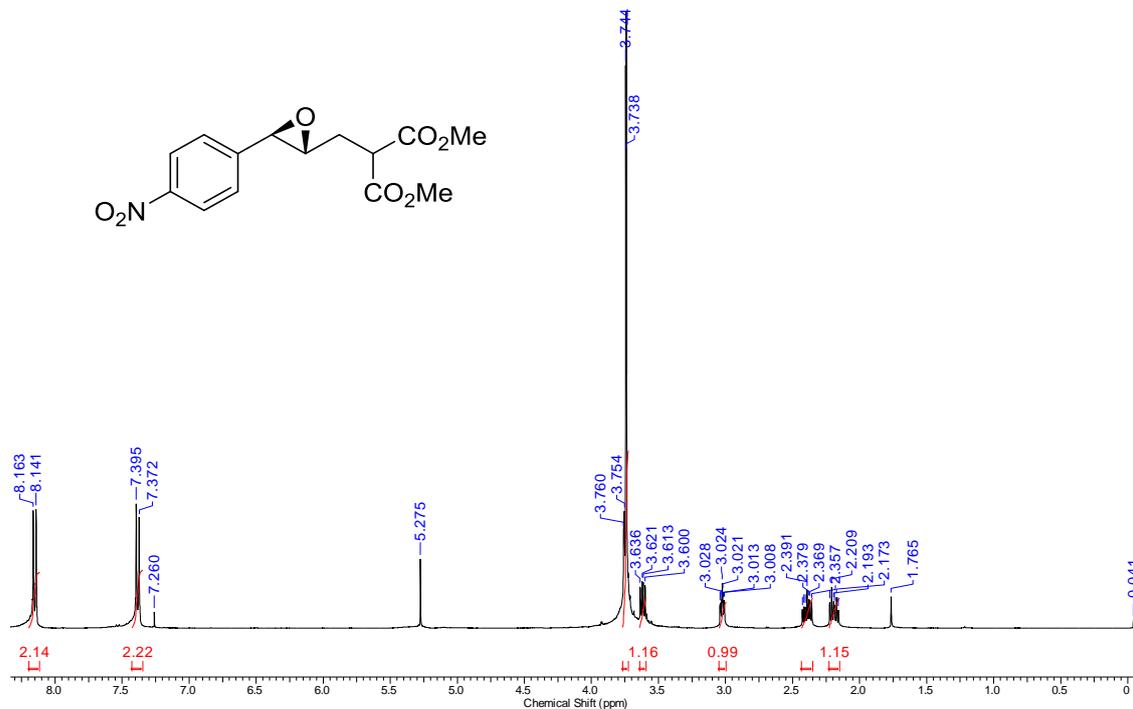


Figura 37 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(4-nitrofenil)pentanoato de metila (**561**).

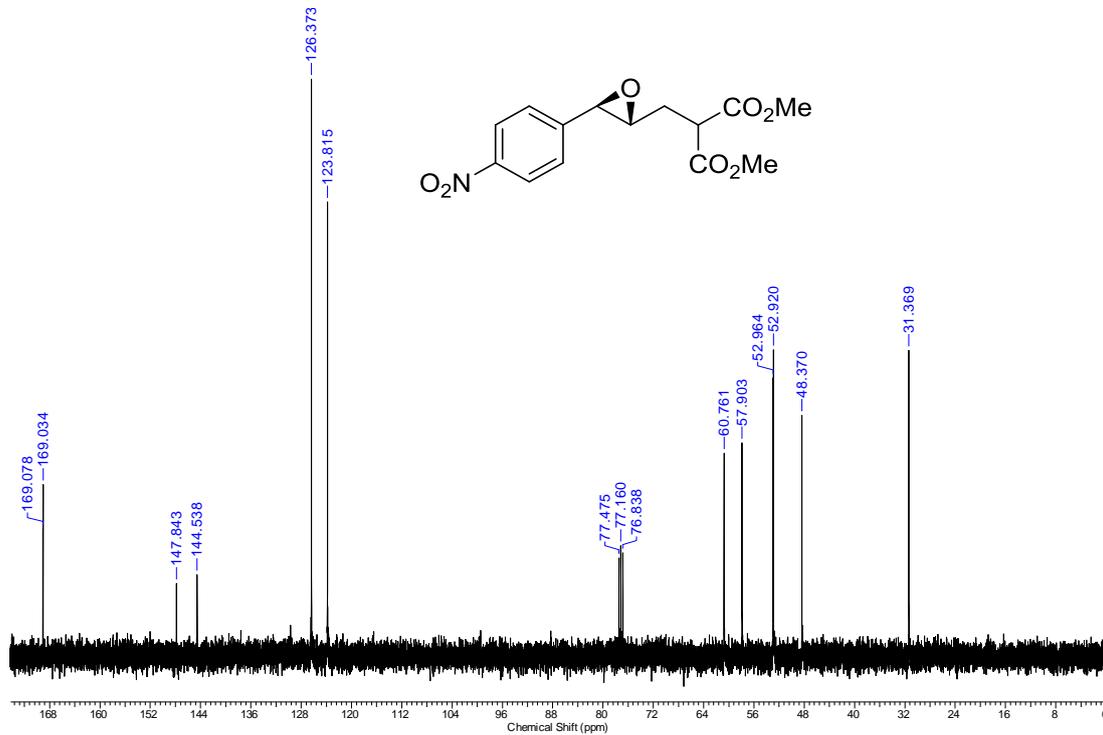


Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(4-nitrofenil)pentanoato de metila (**56I**).

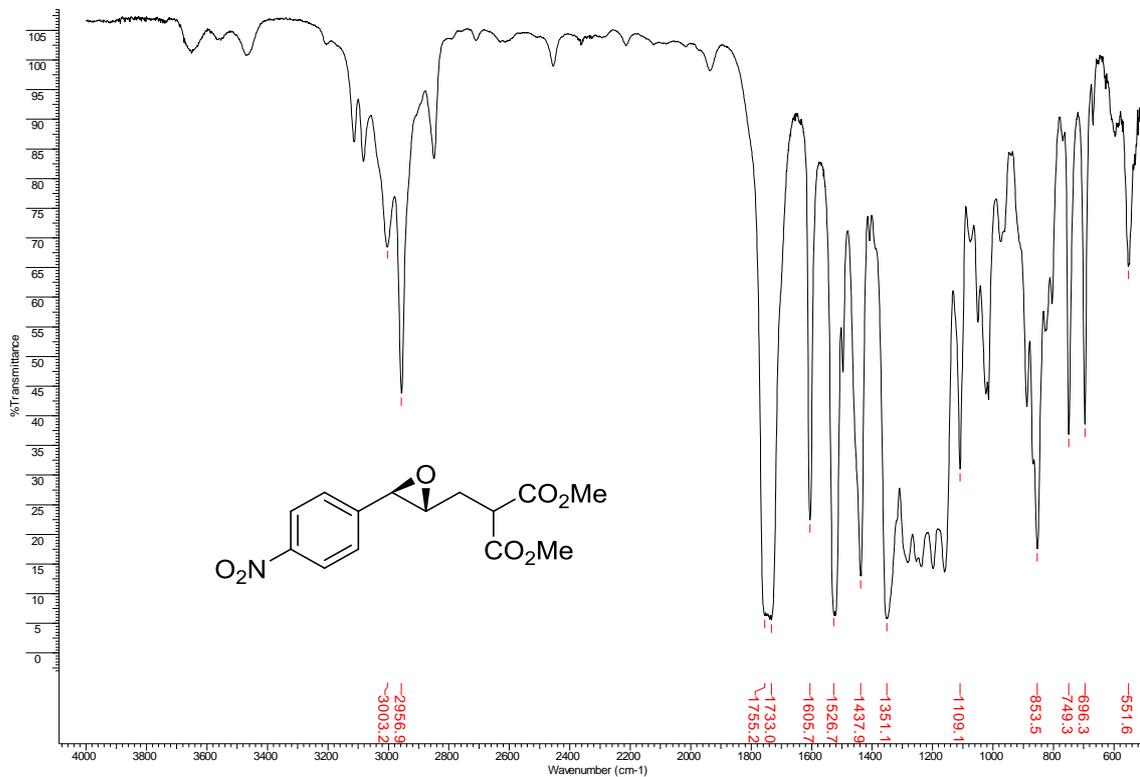


Figura 39 - Espectro de IV (ZnSe) do 4,5-epoxi-2-(metoxicarbonil)-5-(4-nitrofenil)pentanoato de metila (**561**).

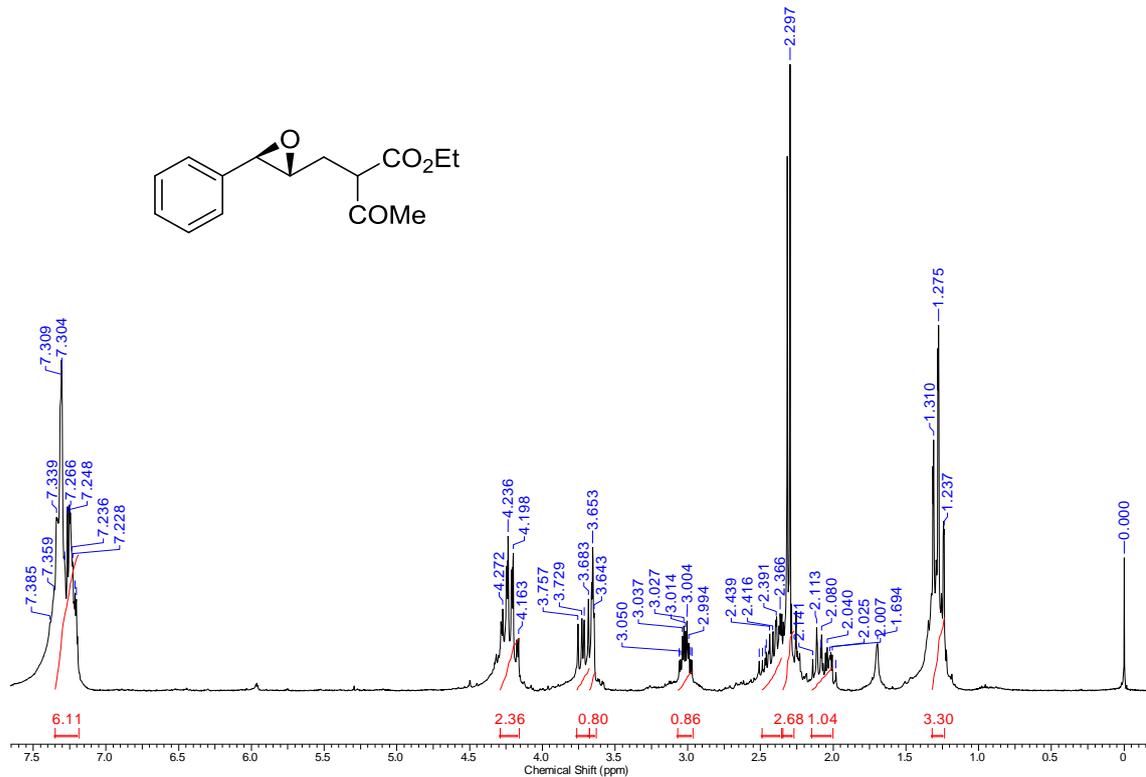


Figura 40 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-acetil-4,5-epoxi-5-fenilpentanoato de etila (**57**).

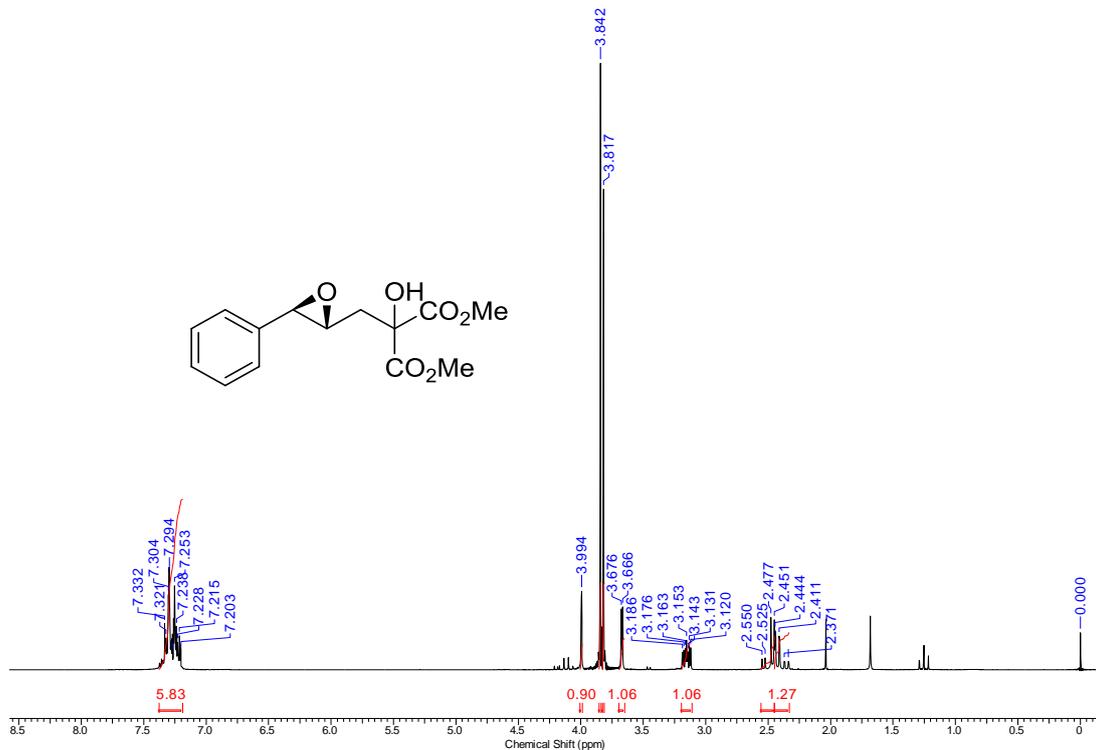


Figura 41 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 4,5-epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56'a**).

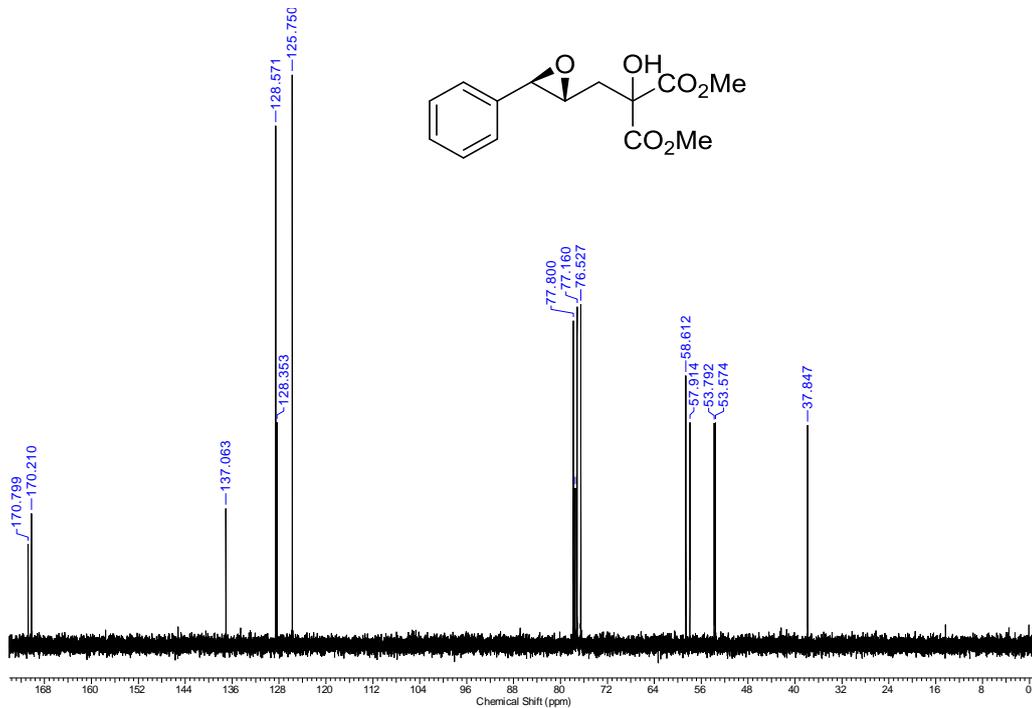


Figura 42 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4,5-epoxi-5-fenil-2-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**56'a**).

Anexo C – Espectros dos Ciclopropanos

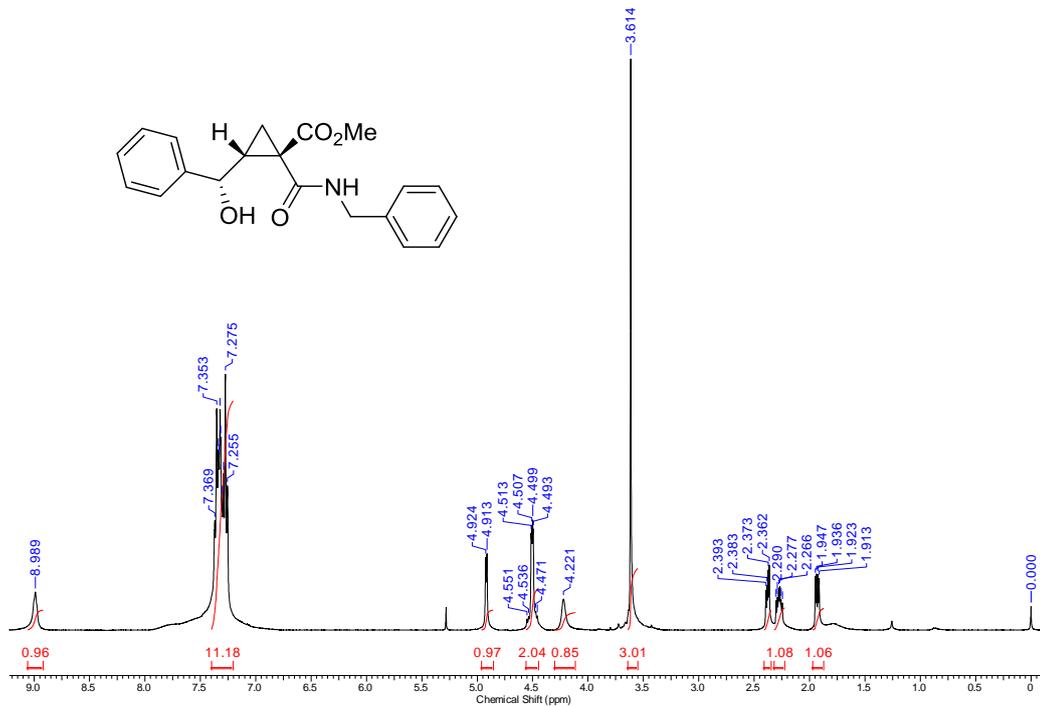


Figura 43 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilcarbamoi)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63a**).

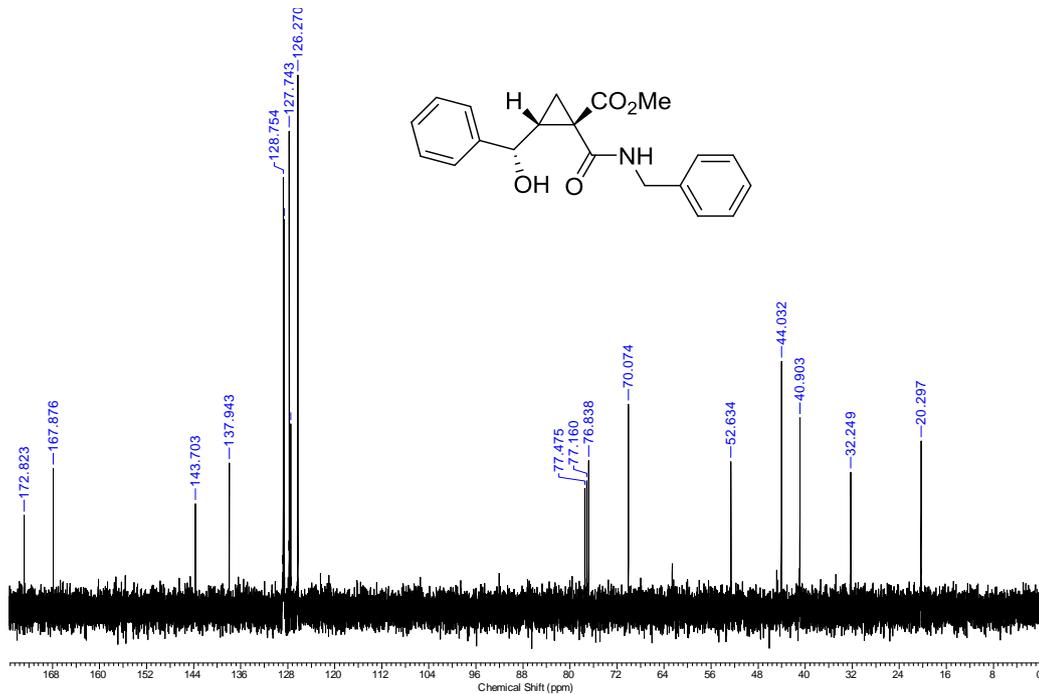


Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63a**).

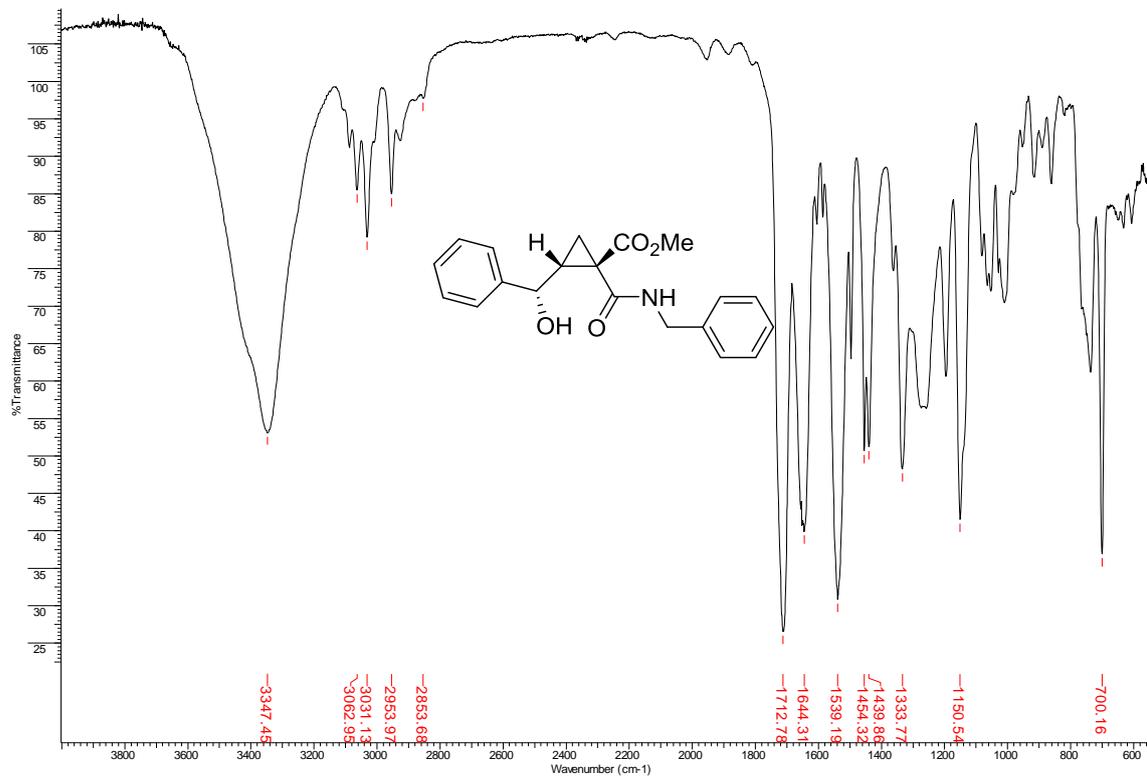


Figura 45 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63a**).

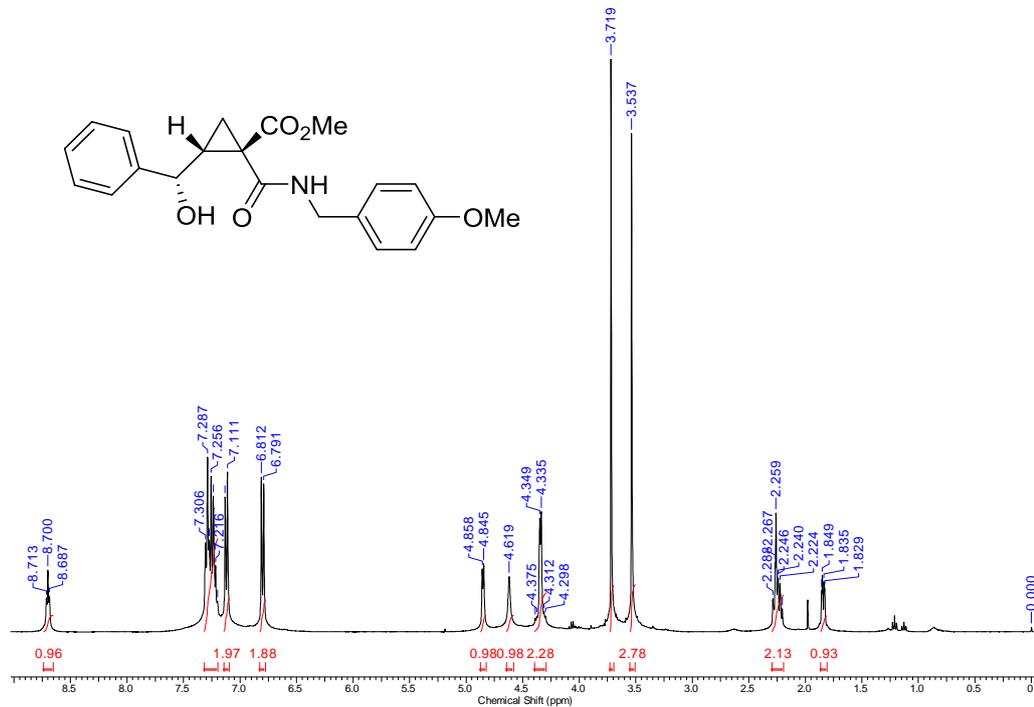


Figura 46 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63b**).

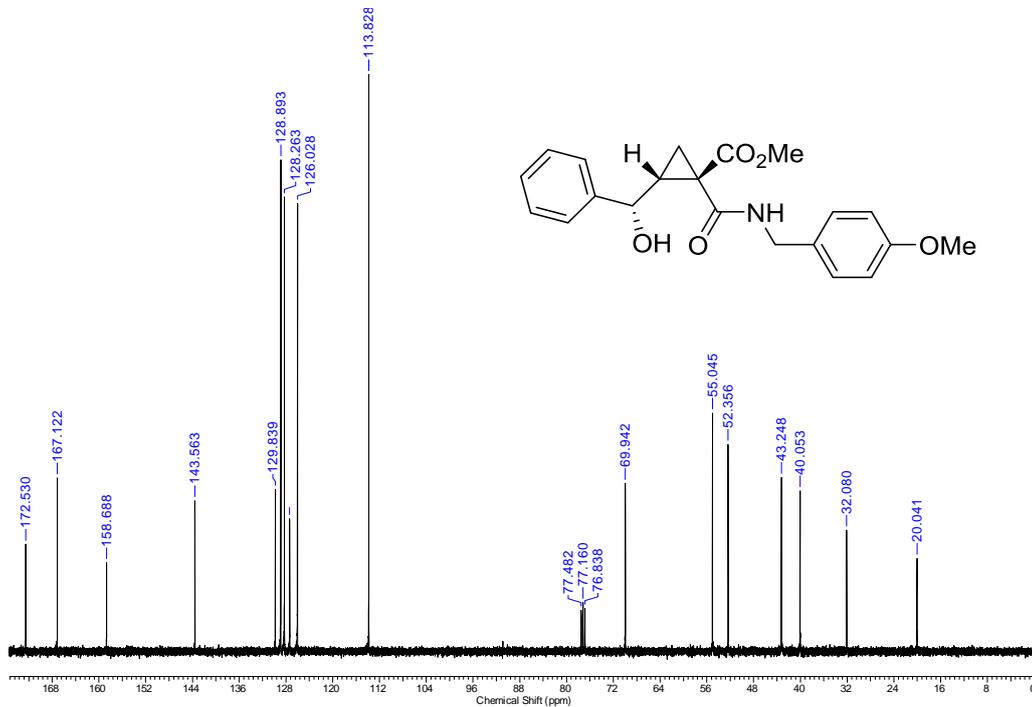


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63b**).

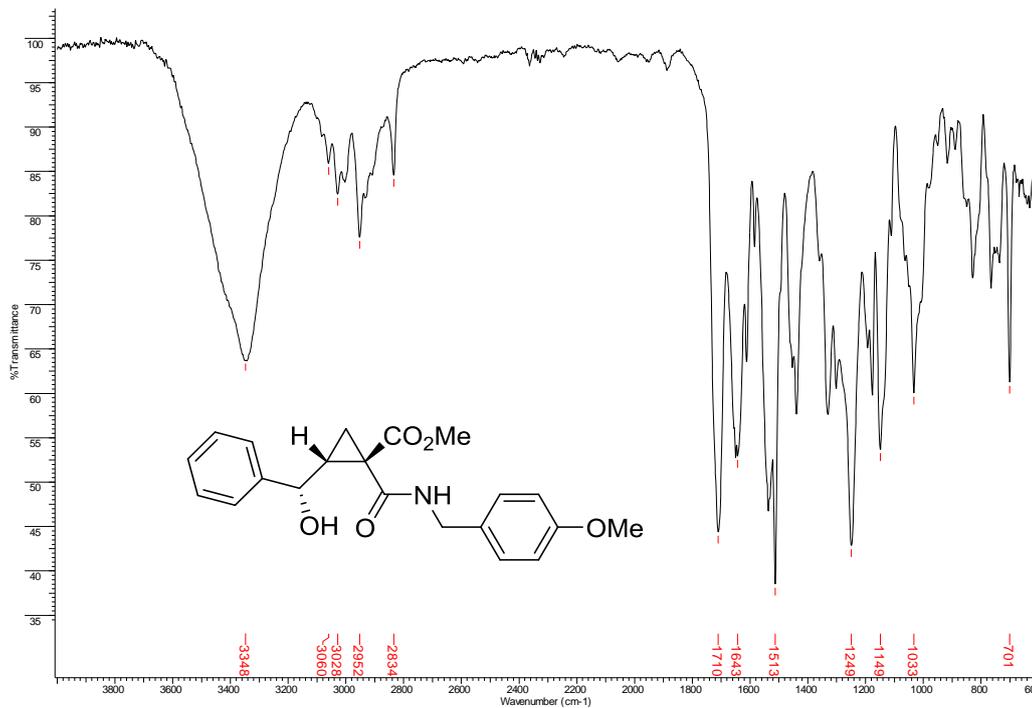


Figura 48 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (63b).

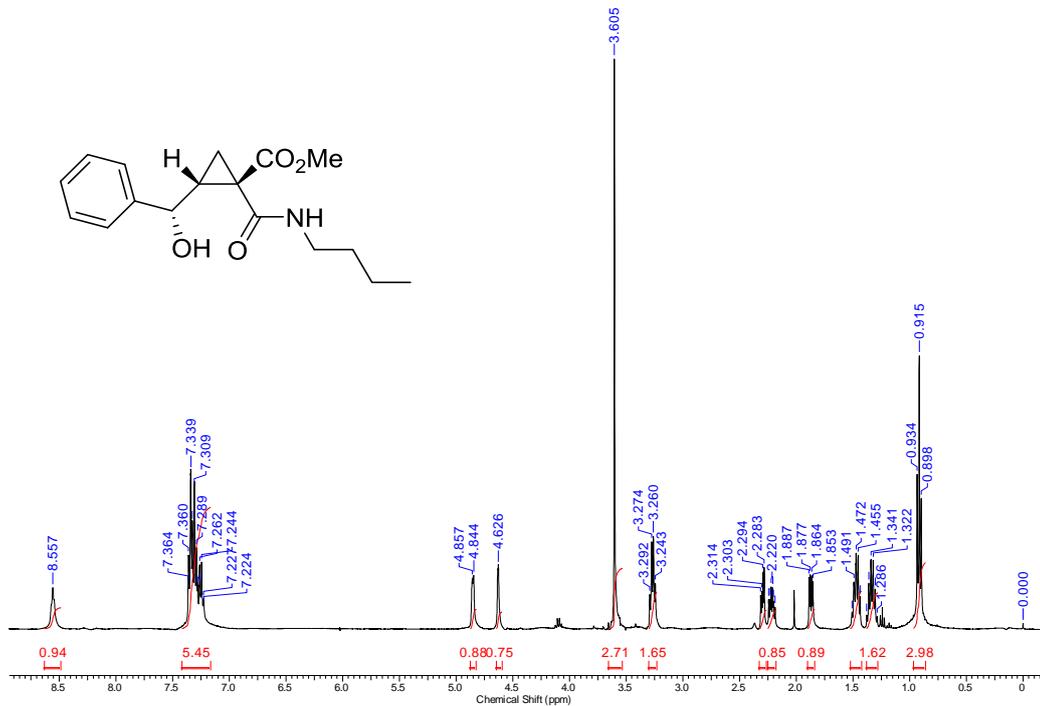


Figura 49 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(1-butilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63c**).

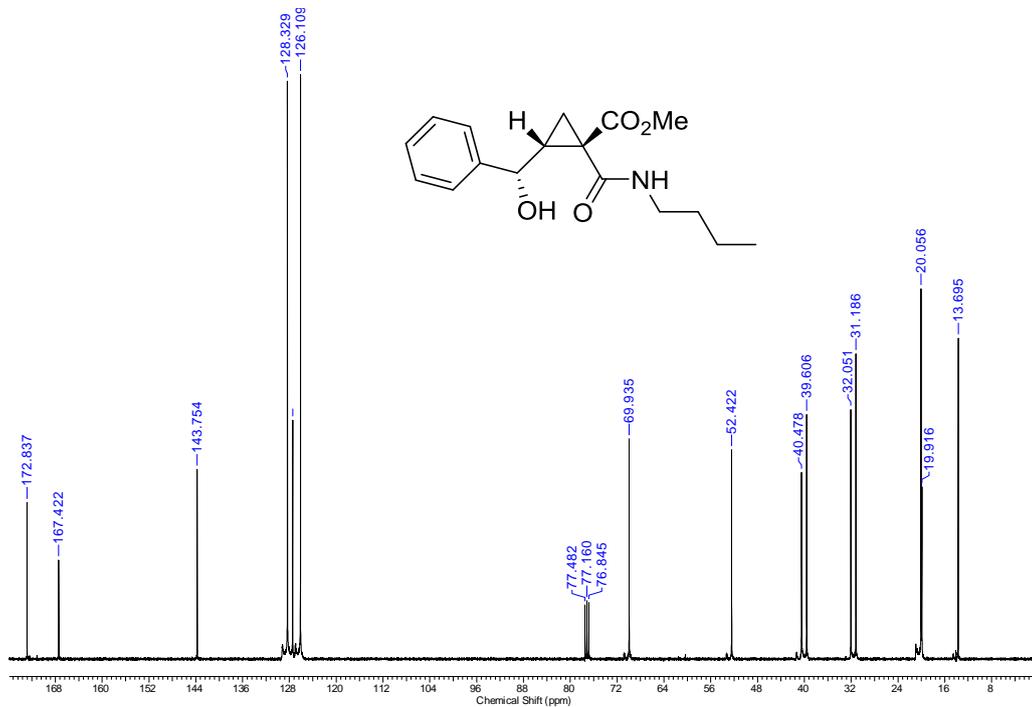


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(1-butilcarbamoi)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63c**).

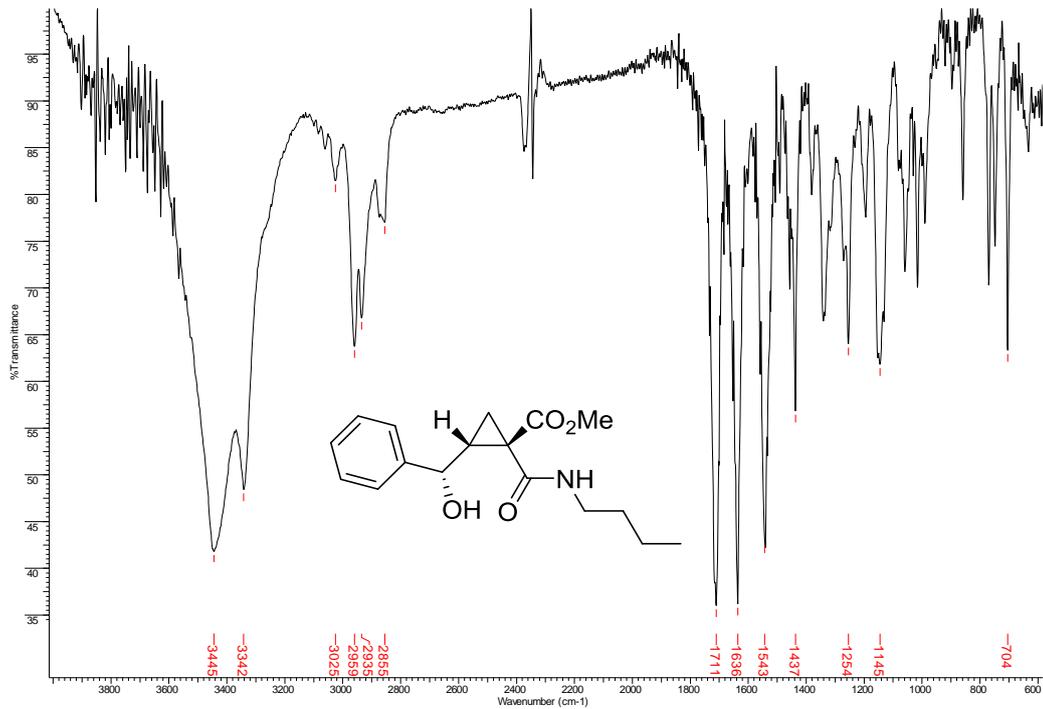


Figura 51 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(1-butilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63c**).

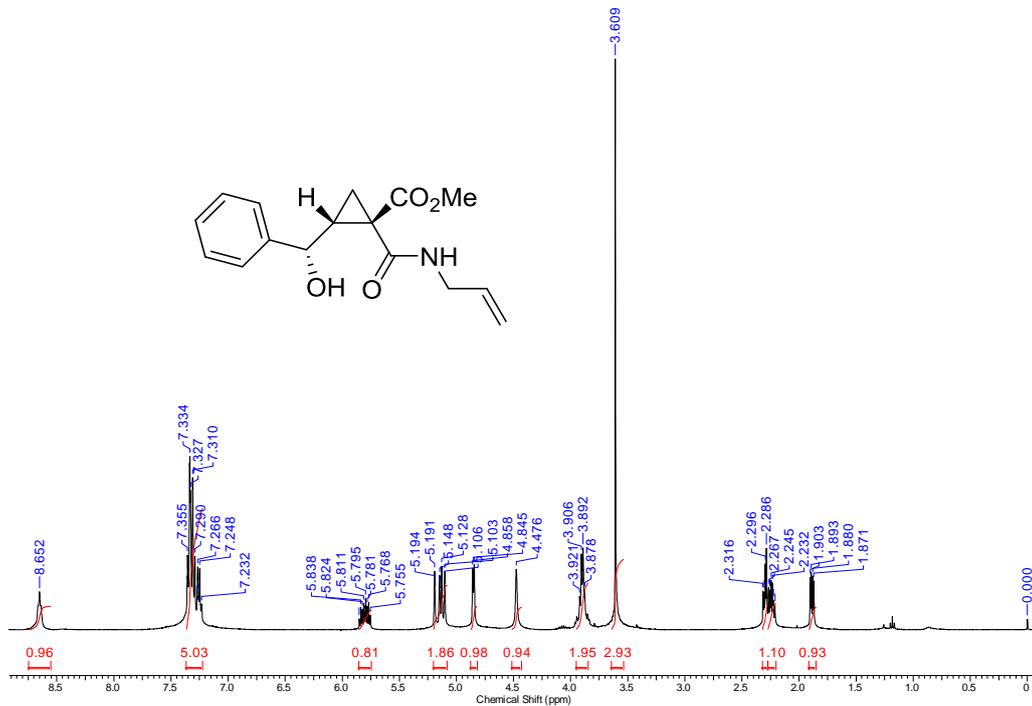


Figura 52 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63d**).

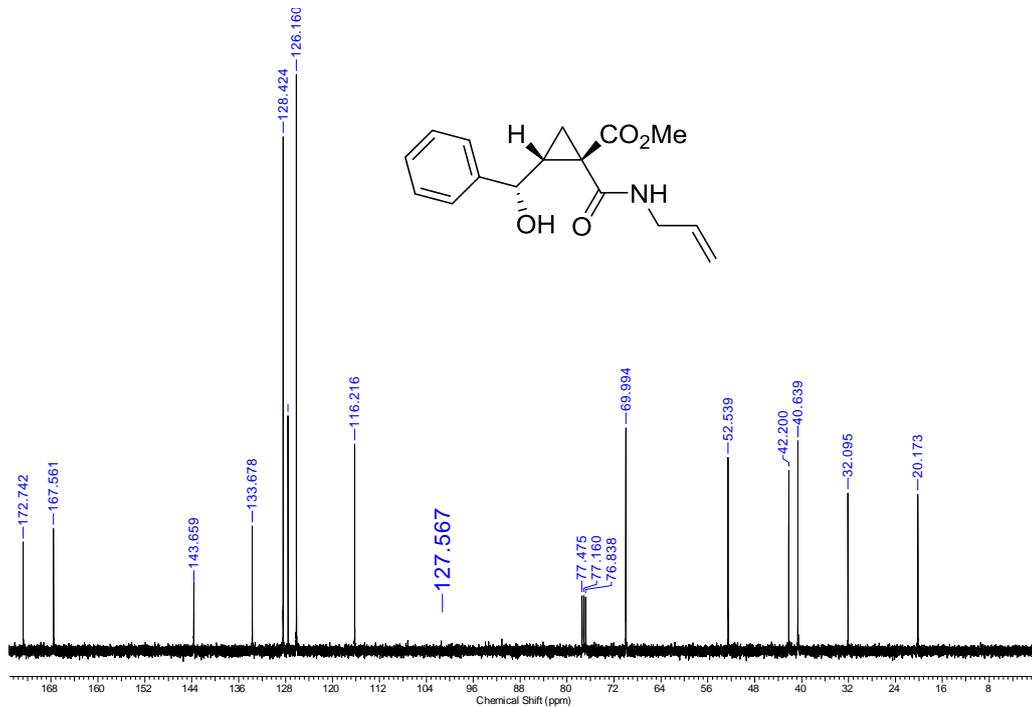


Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(alilcarbamoi)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63d**).

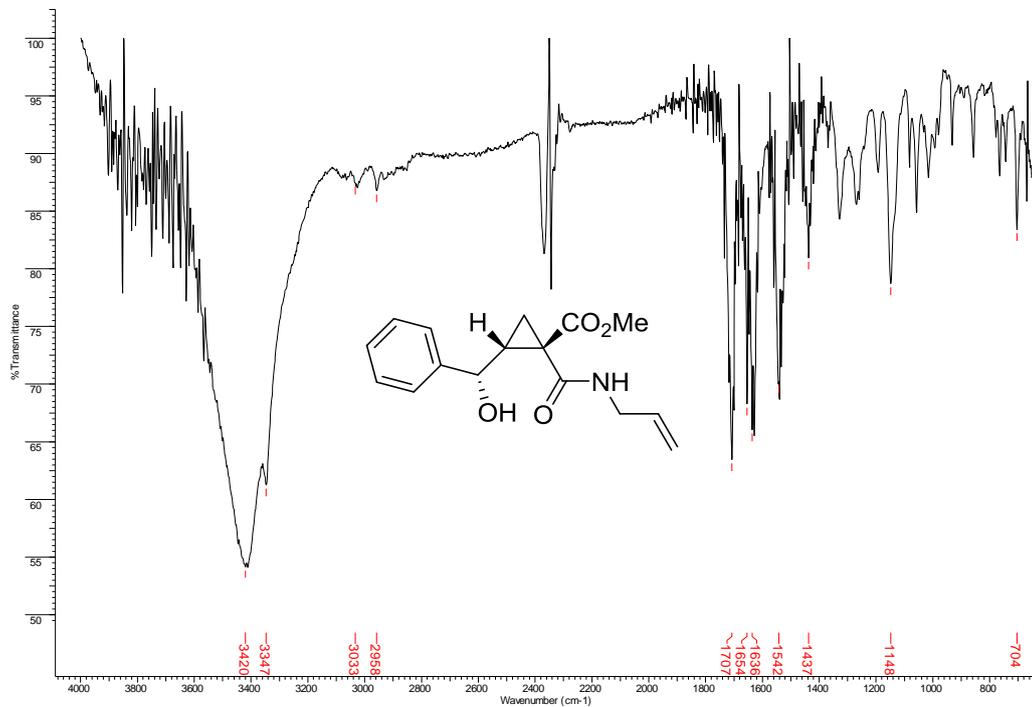


Figura 54 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63d**).

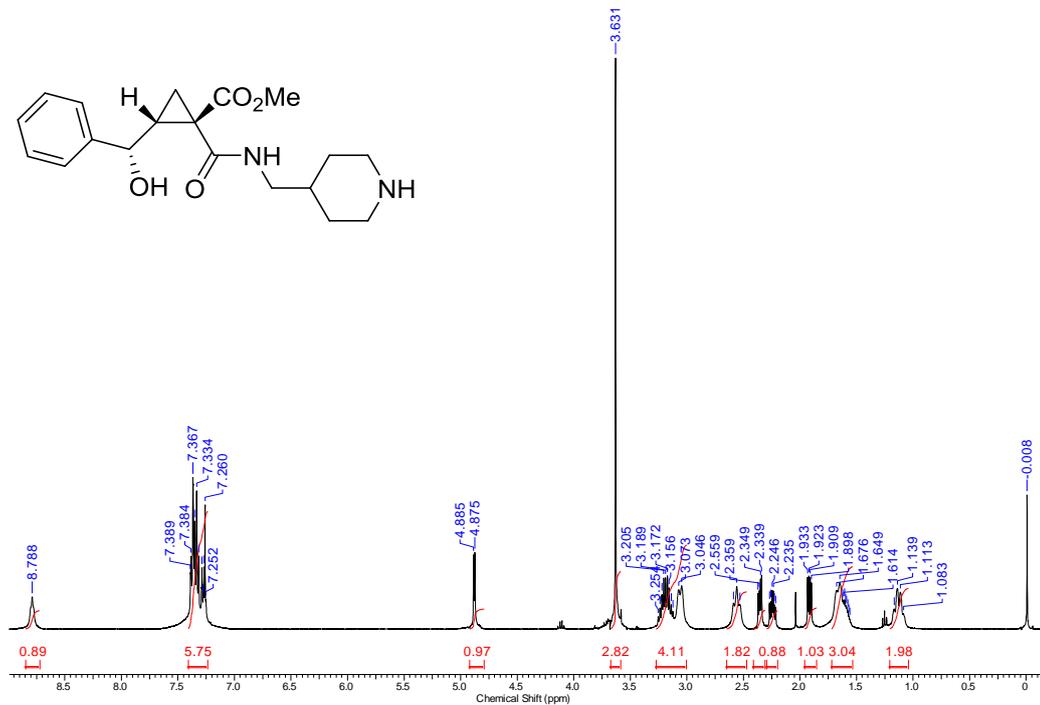


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(piperidin-4-il)metilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63e**).

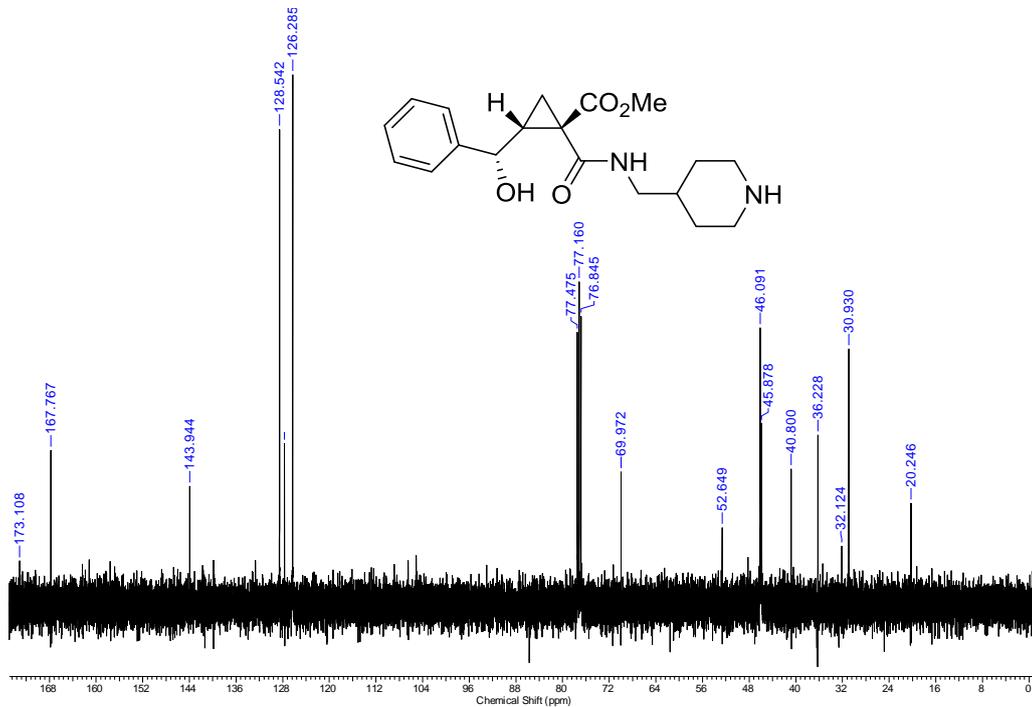


Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(piperidin-4-il)metilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63e**).

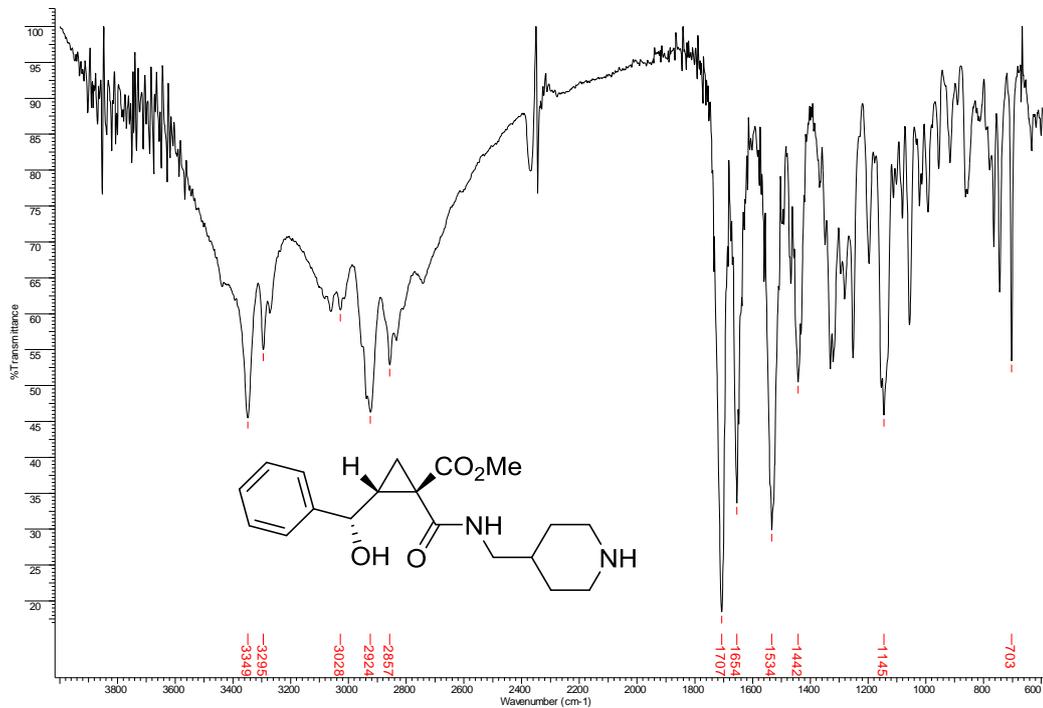


Figura 57 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[(piperidin-4-il)metilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63e**).

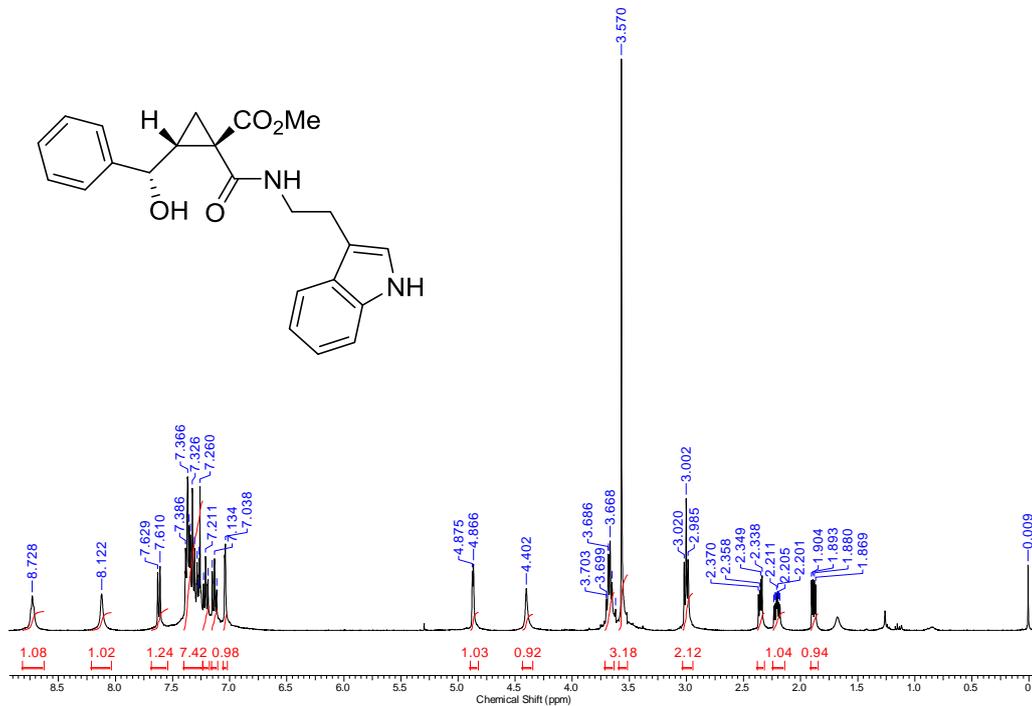


Figura 58 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63f**).

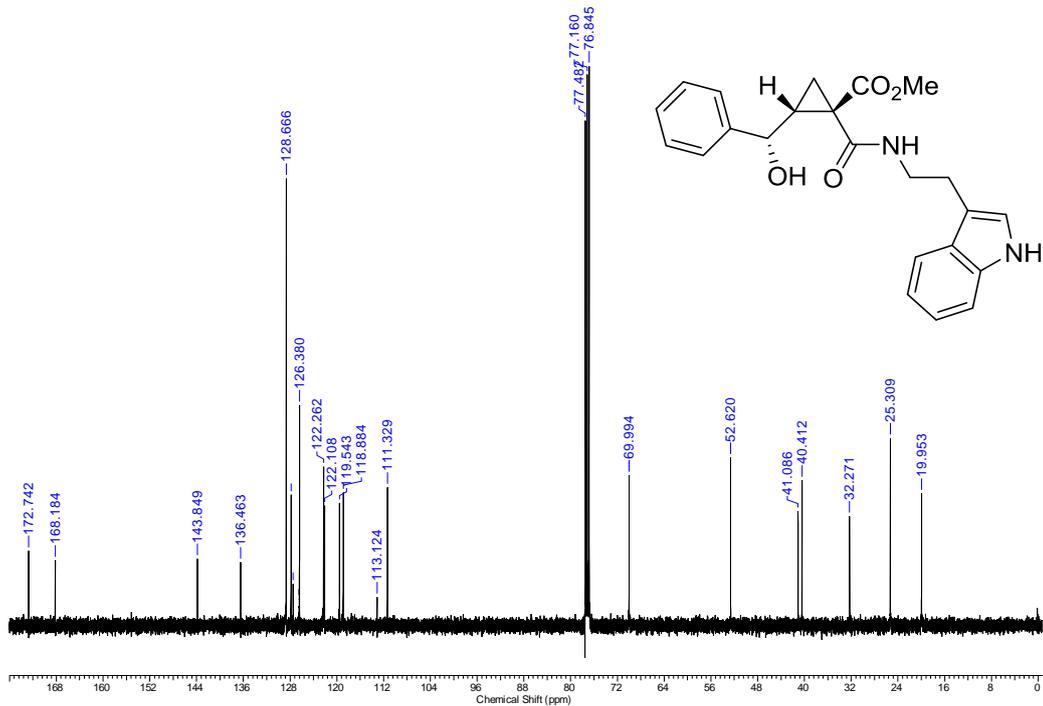


Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[2-(1H-indol-3-yl)etilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63f**).

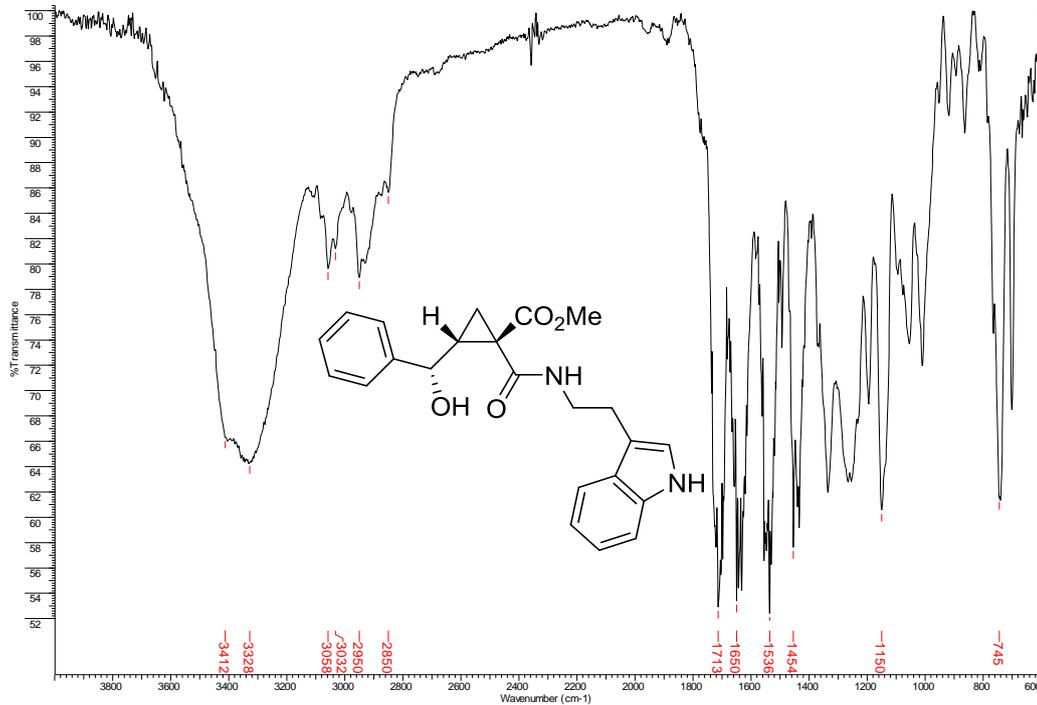


Figura 60 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-[2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63f**).

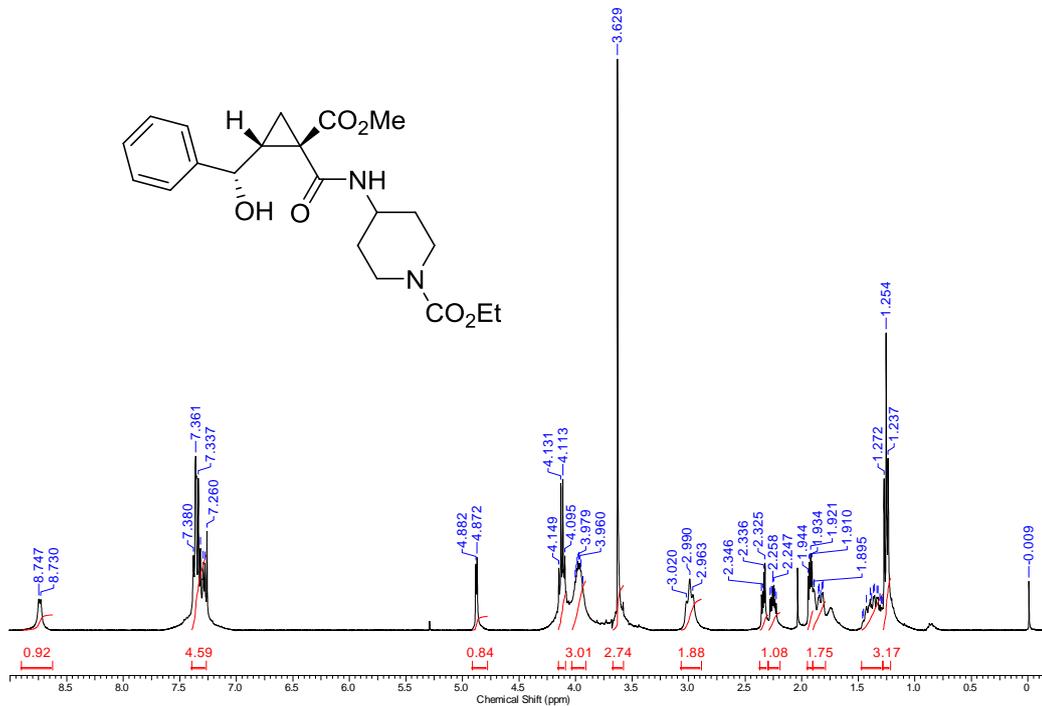


Figura 61 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-[(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63g**).

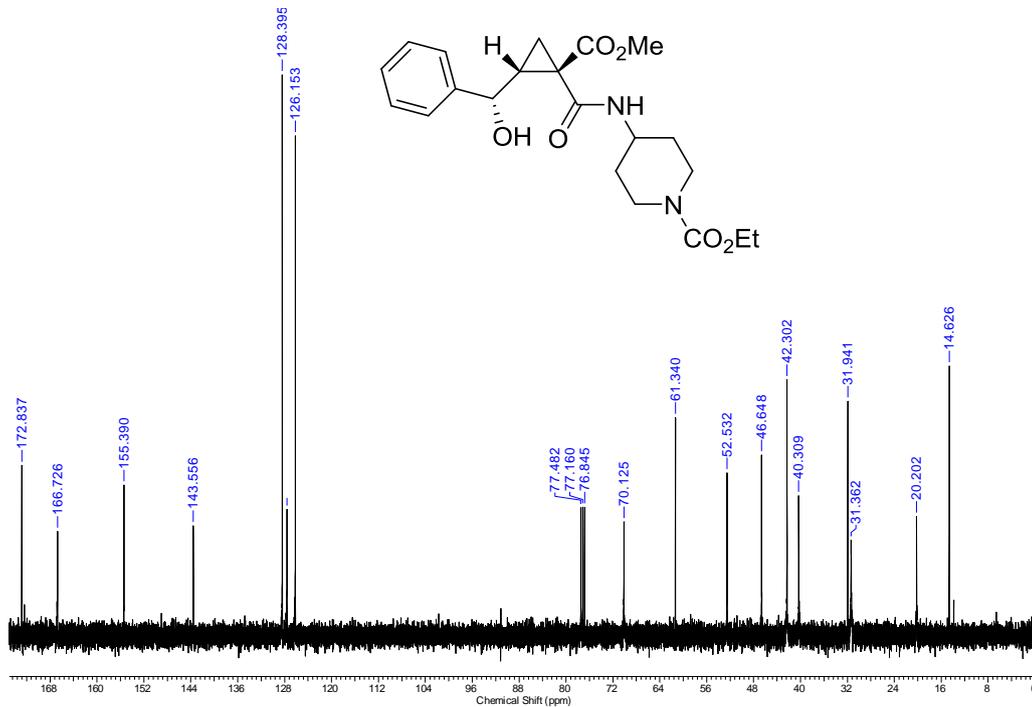


Figura 62 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-[(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbamoi]l]-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63g**).

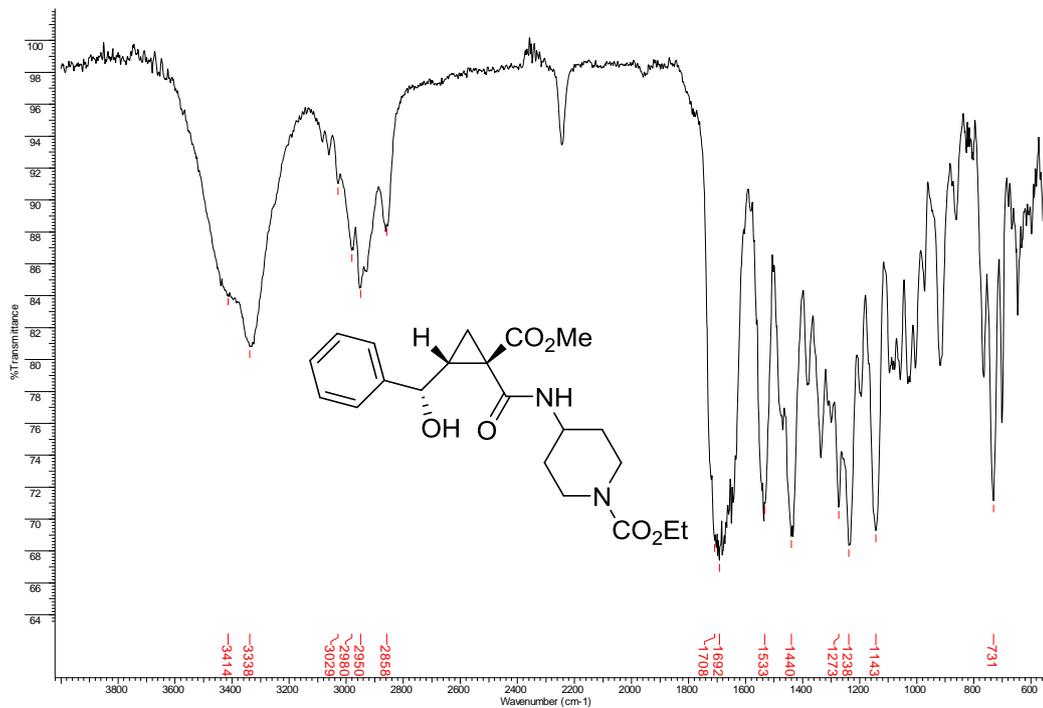


Figura 63 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-[(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbamoi]-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63g**).

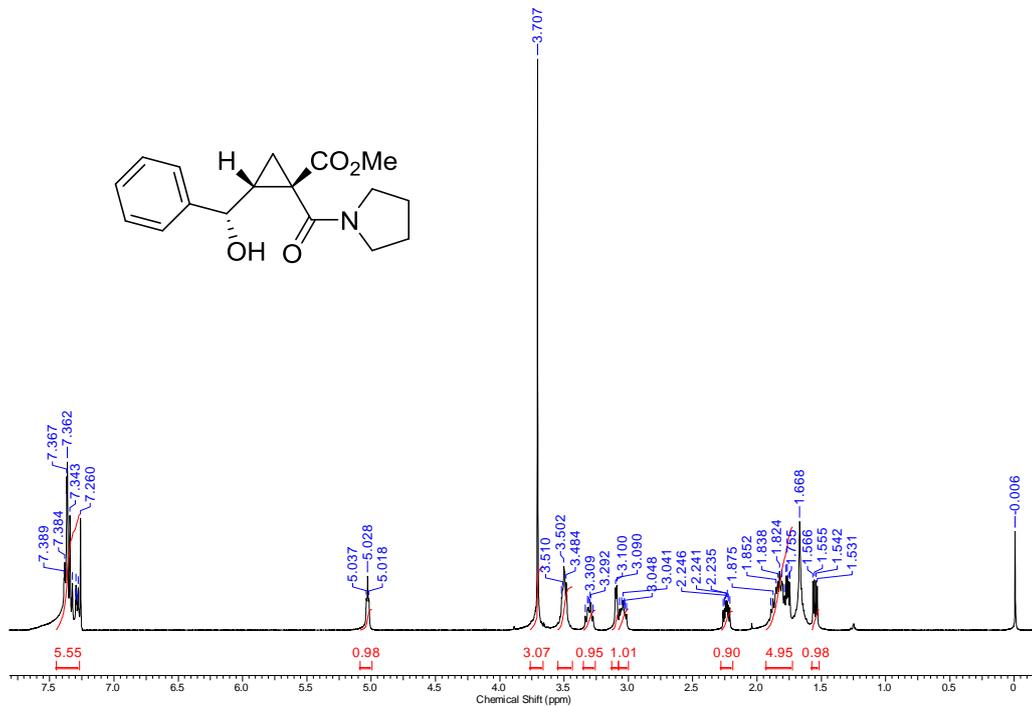


Figura 64 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63h**).

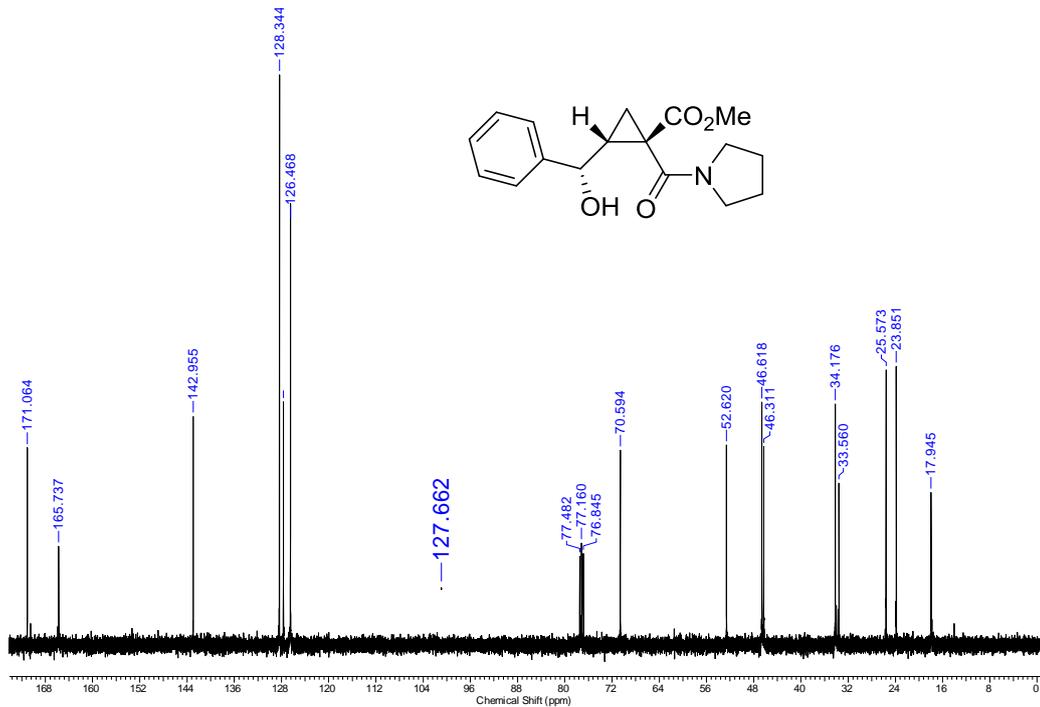


Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63h**).

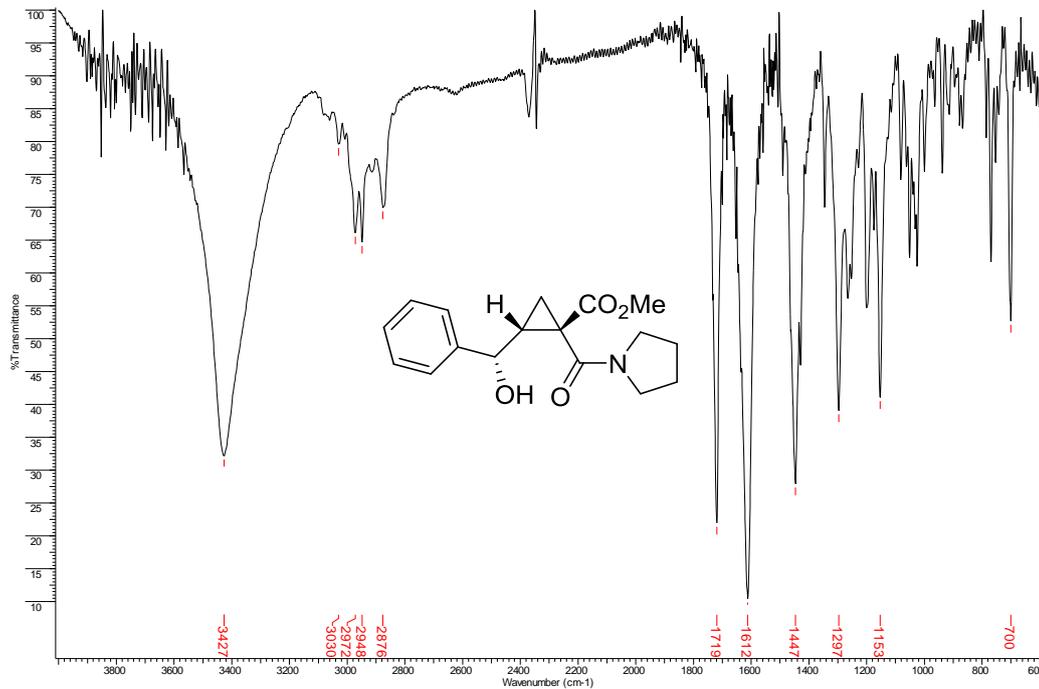


Figura 66 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63h**).

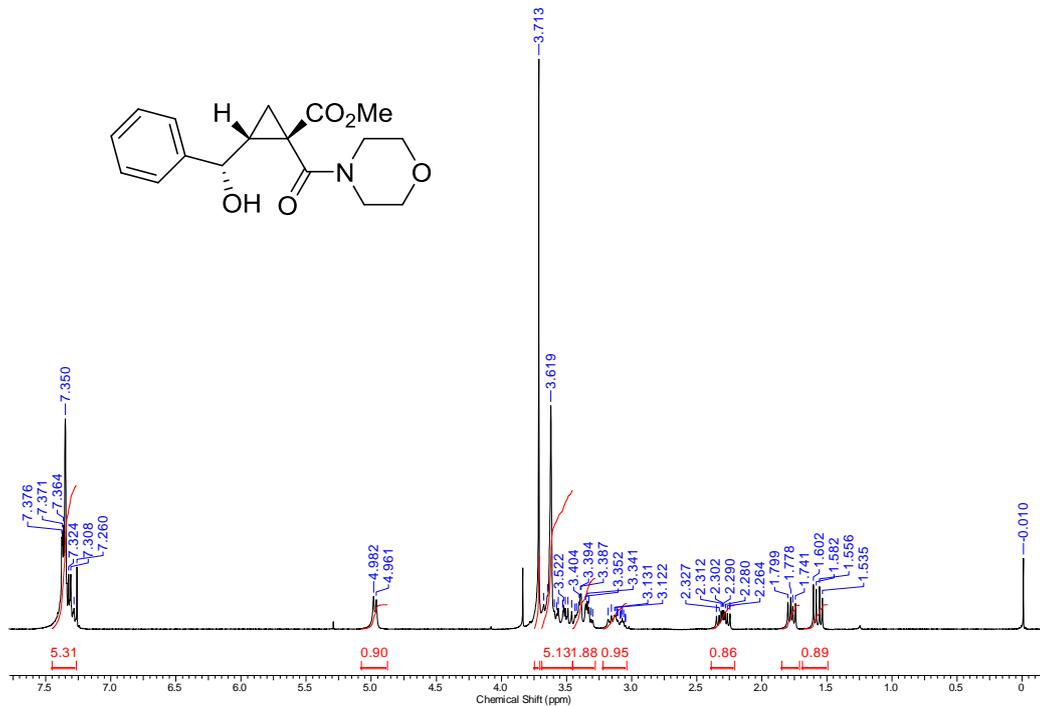


Figura 67 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(morfolino-4-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63i**).

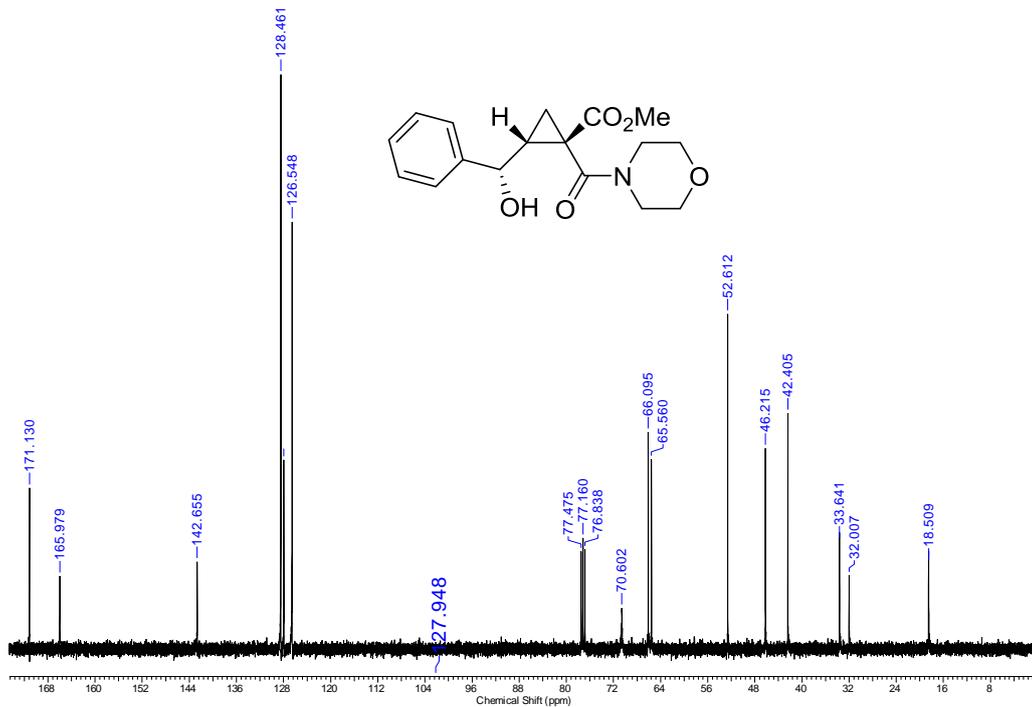


Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(morfolino-4-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63i**).

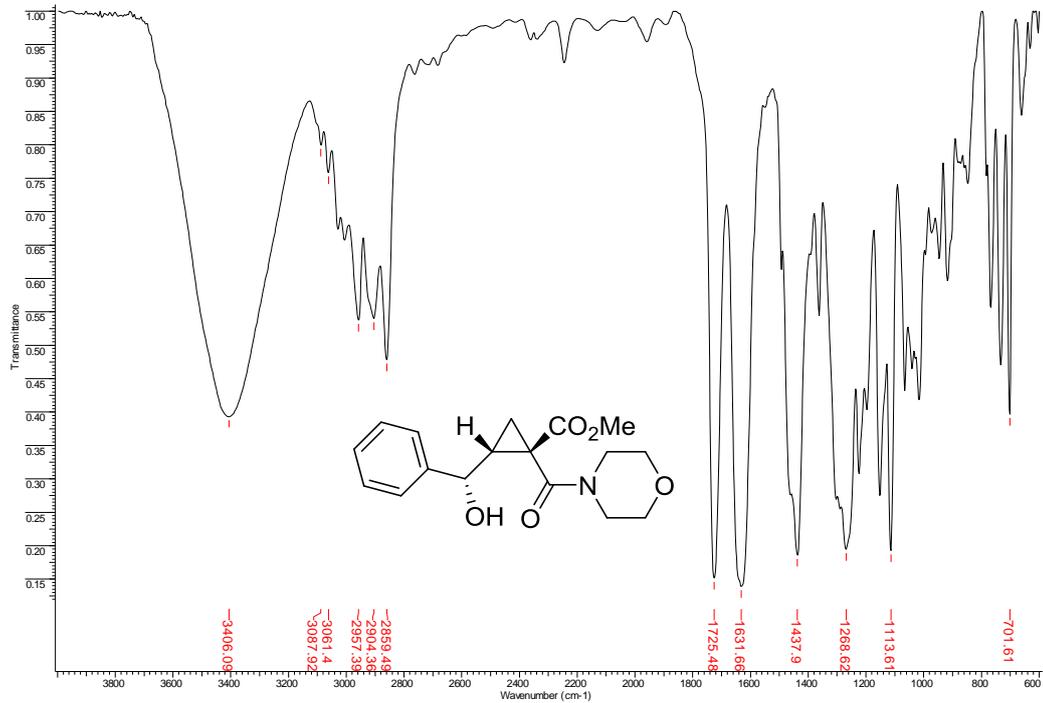


Figura 69 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-[hidroxi(metil)fenil]-1-(morfolino-4 carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63i**).

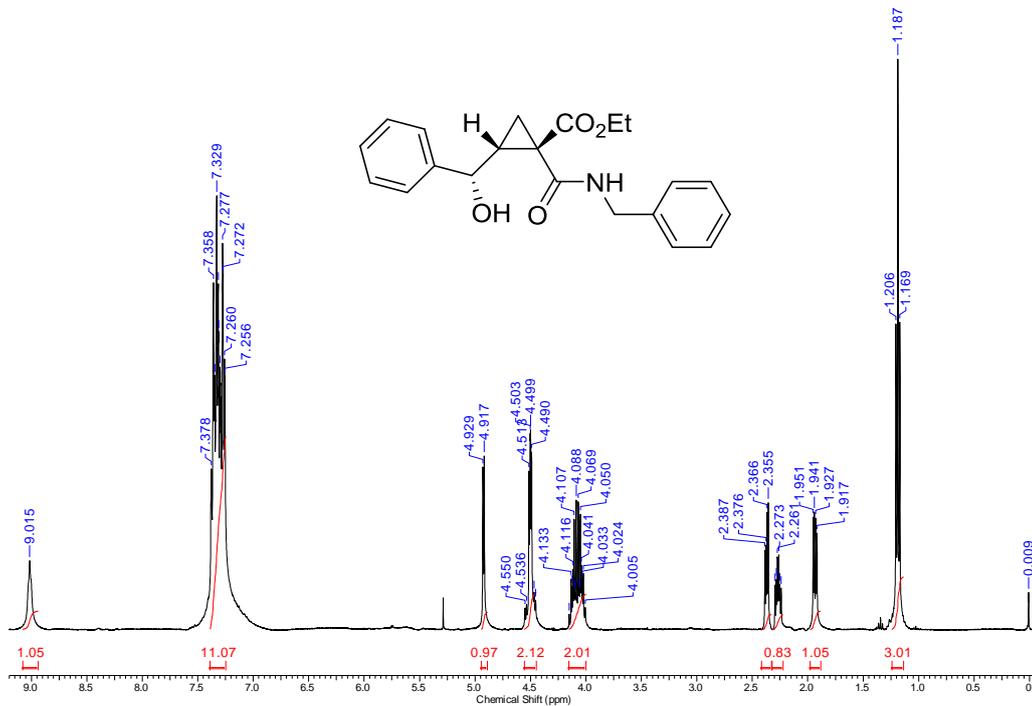


Figura 70 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilcarbamoi)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63j**).

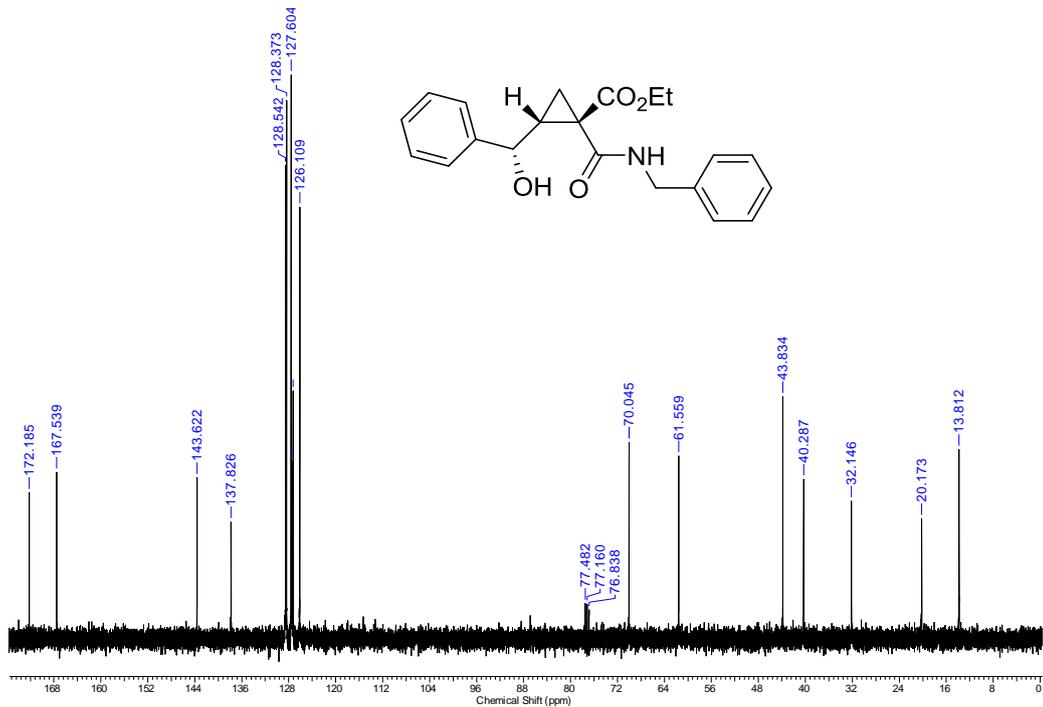


Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63j**).

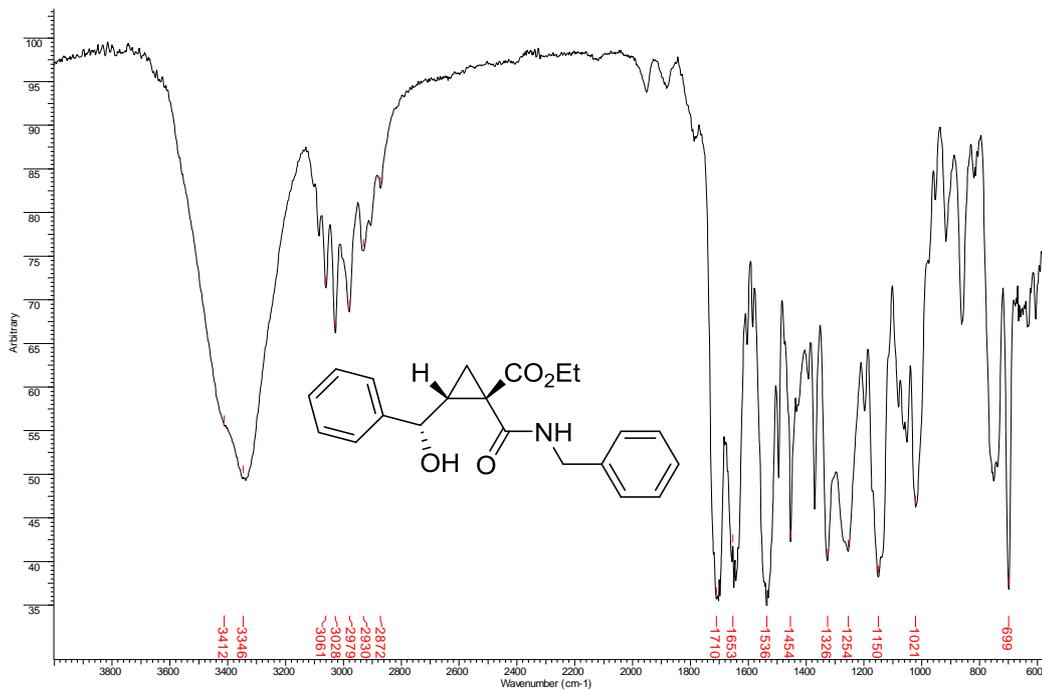


Figura 72 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(benzylcarbamoyl)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63j**).

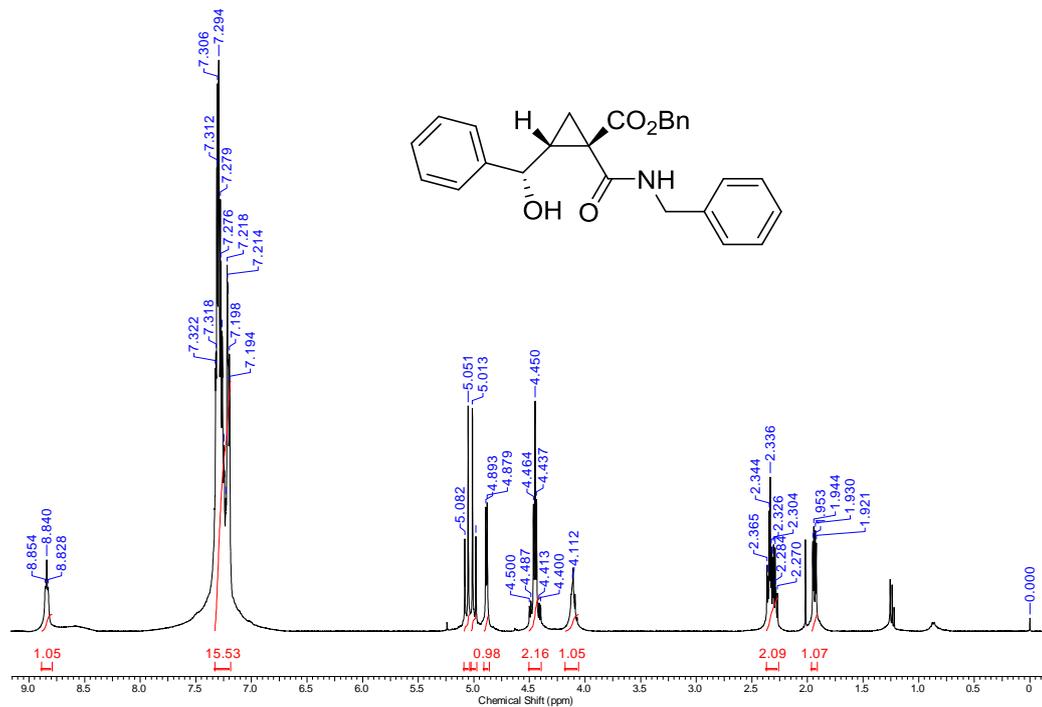


Figura 73 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilcarbamoi)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (**63k**).

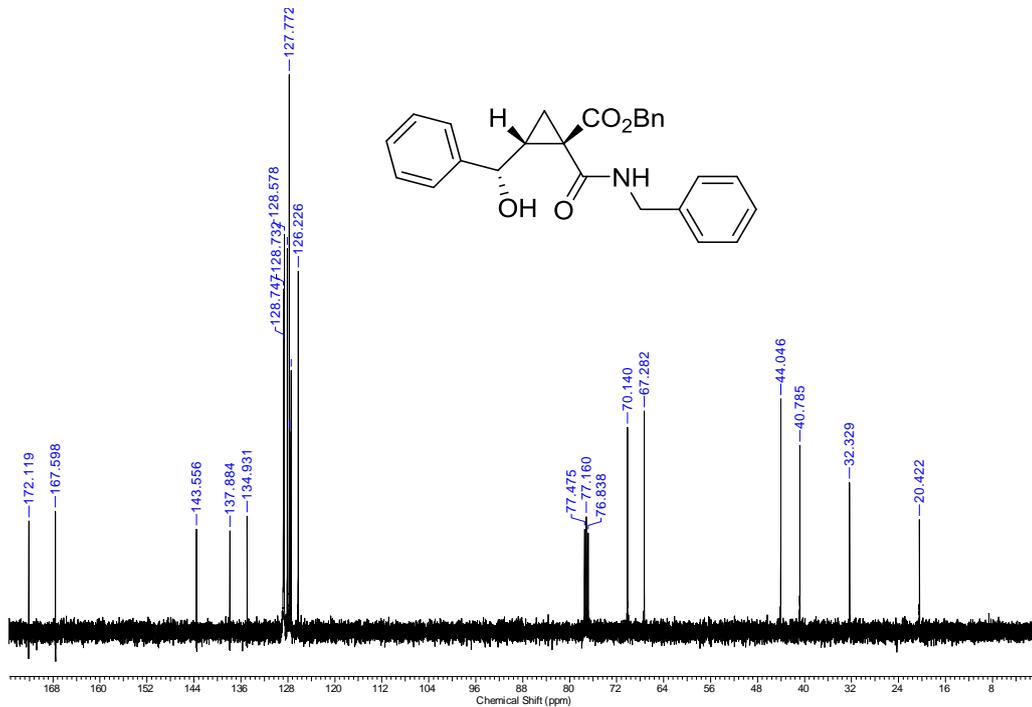


Figura 74 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilarcamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (**63k**).

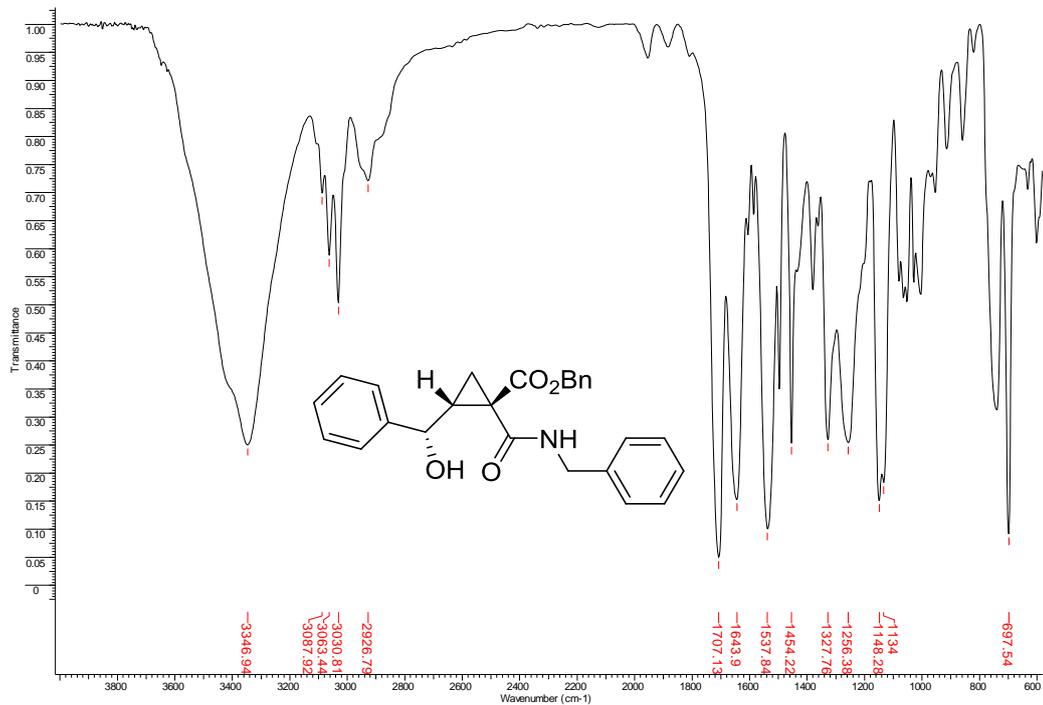


Figura 75 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(metil)fenil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (**63k**).

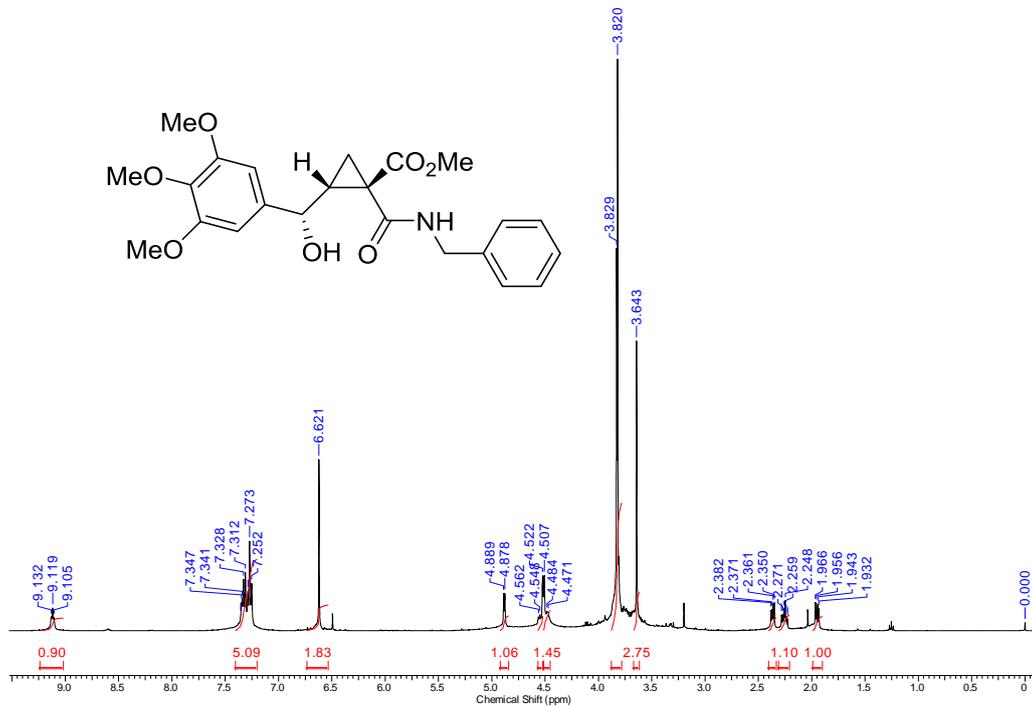


Figura 76 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63I**).

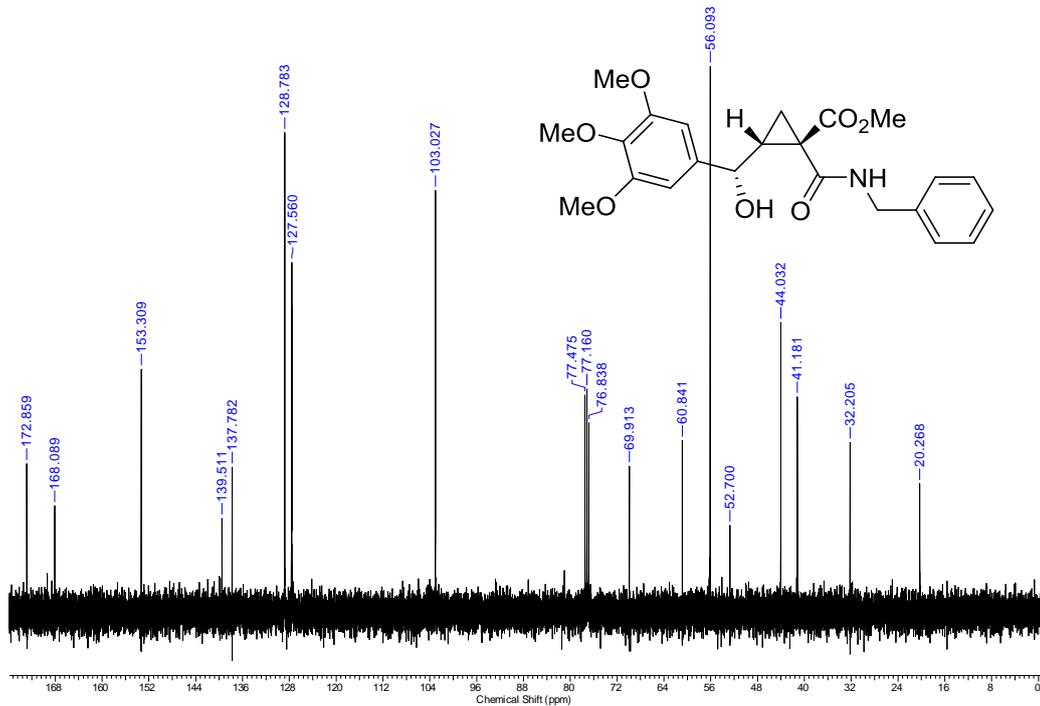


Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(benzilcarbamoi)-2-[hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63I**).

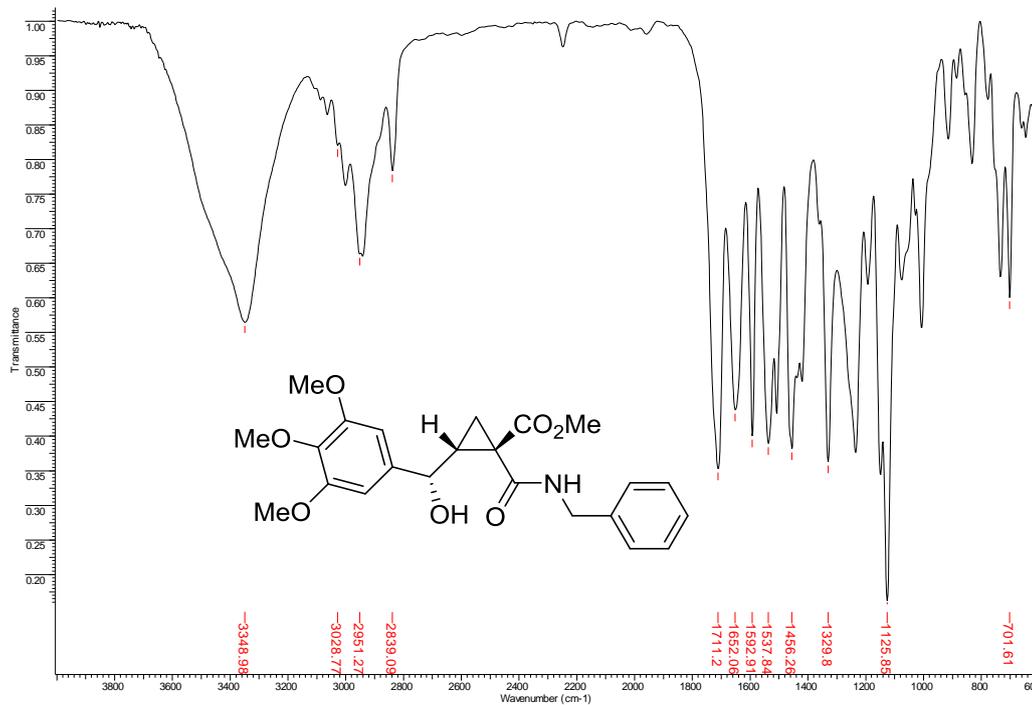


Figura 78 - Espectro de IV (KBr) do 1-(benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**631**).

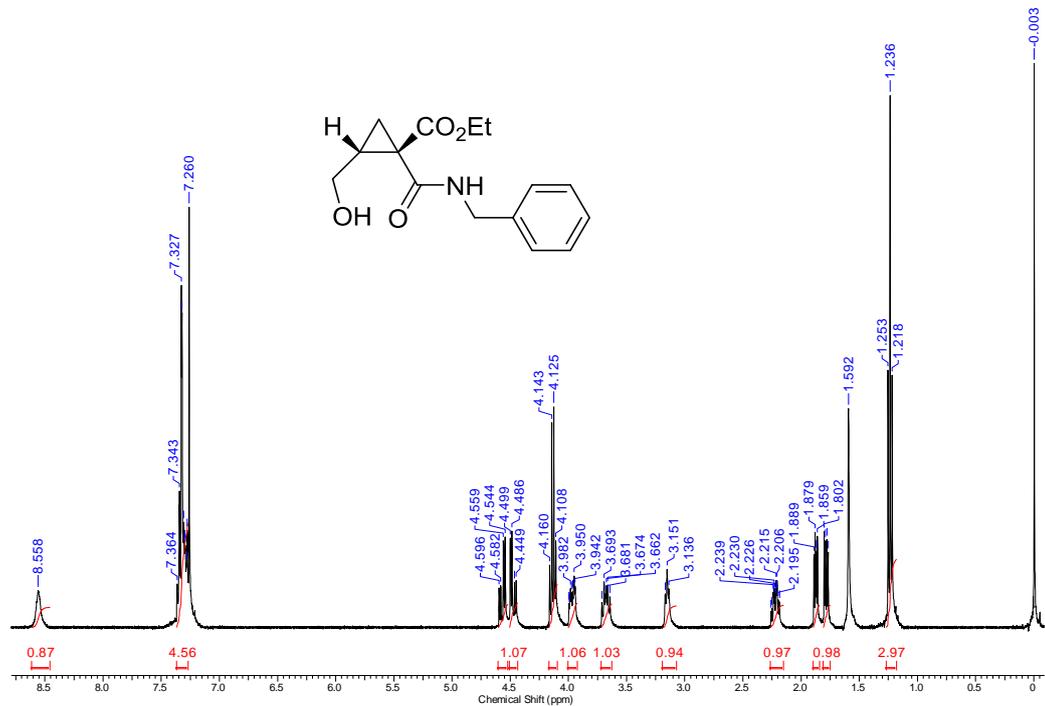


Figura 79 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilcarbamoi)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63m**).

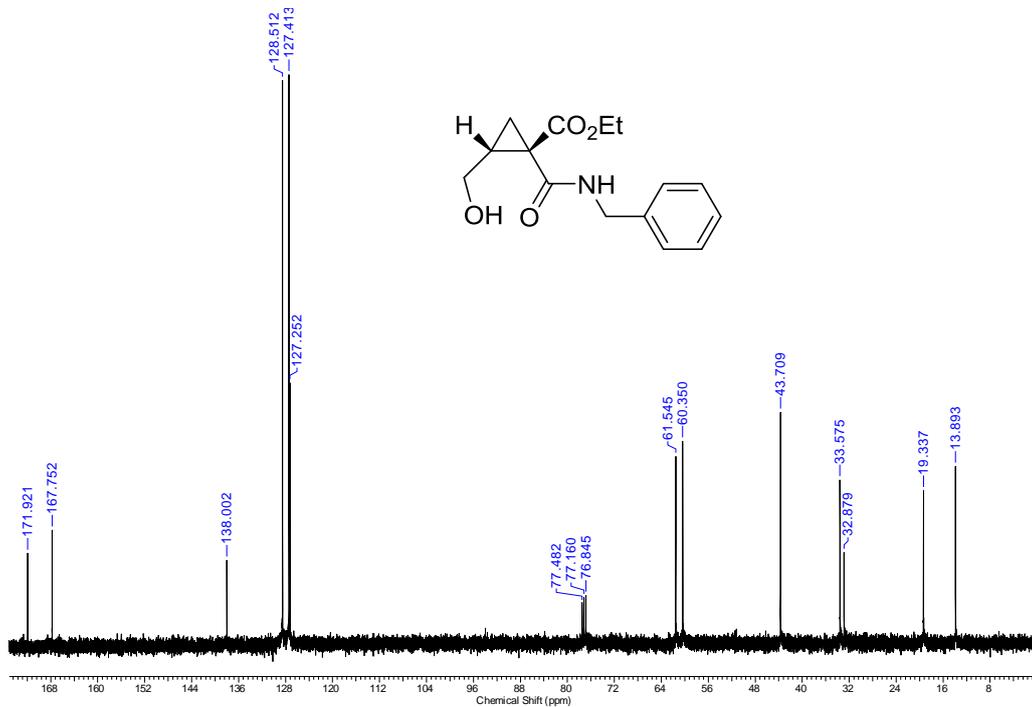


Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(benzilcarbamoi)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63m**).

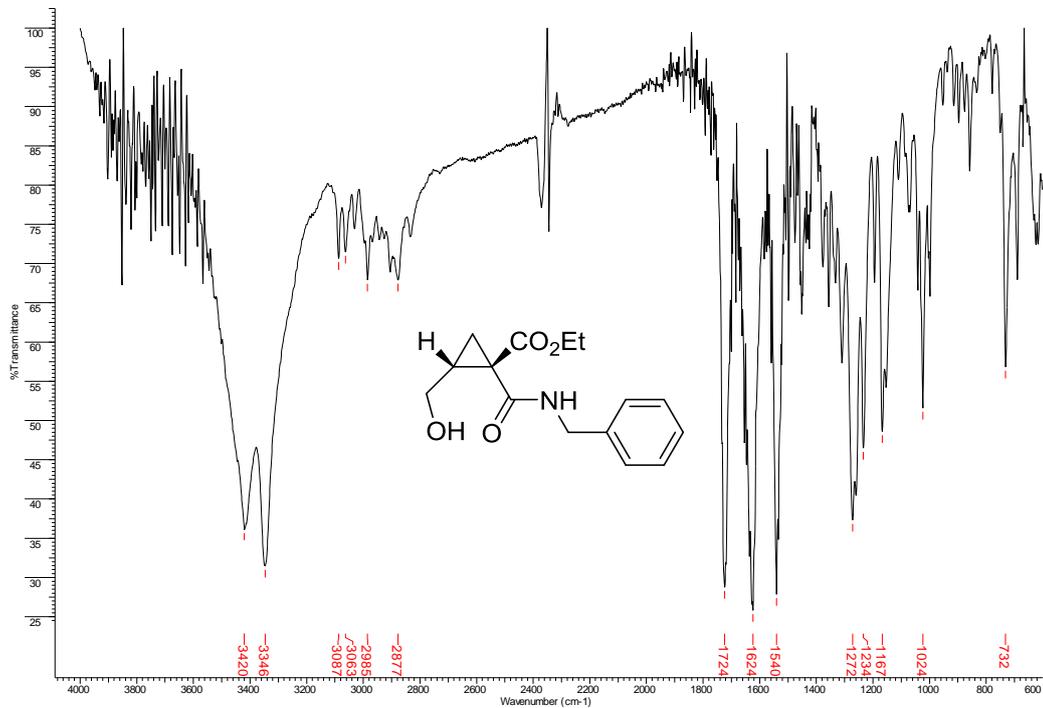


Figura 81 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(benzylcarbamoyl)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63m**).

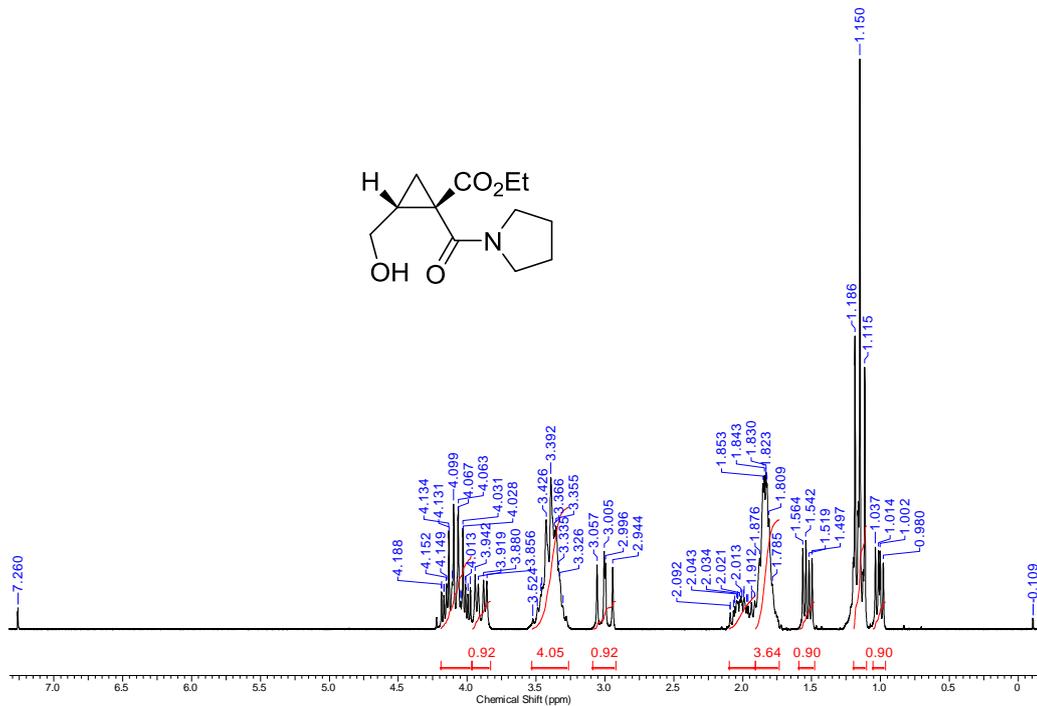


Figura 82 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-(hidroximetil)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (56n).

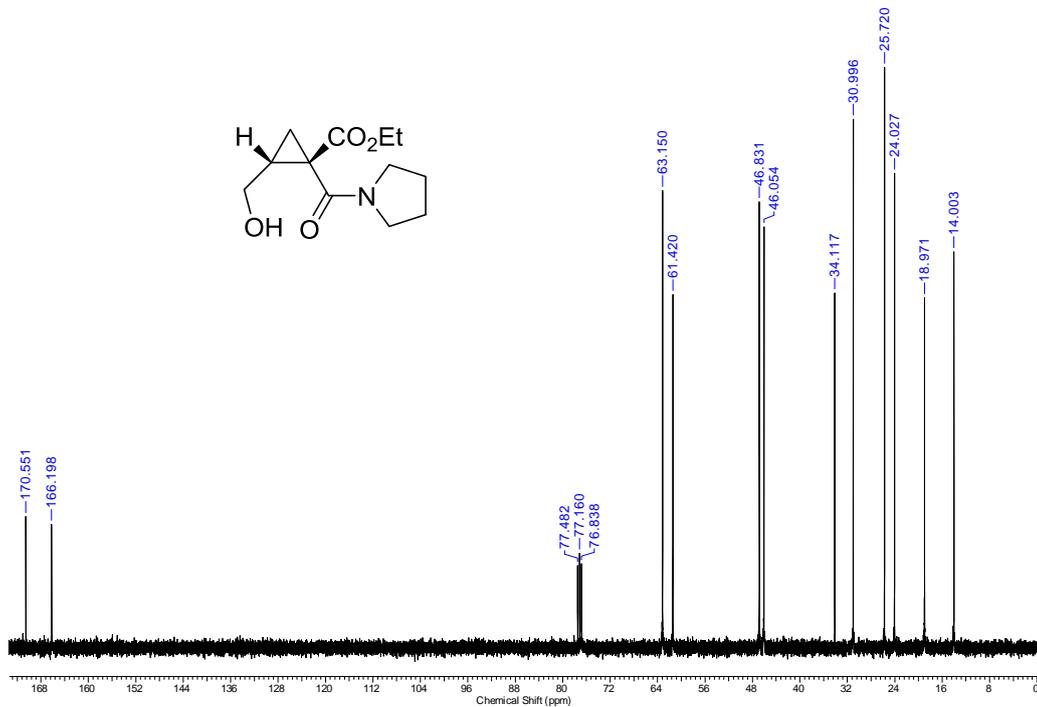


Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(hidroximetil)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63n**).

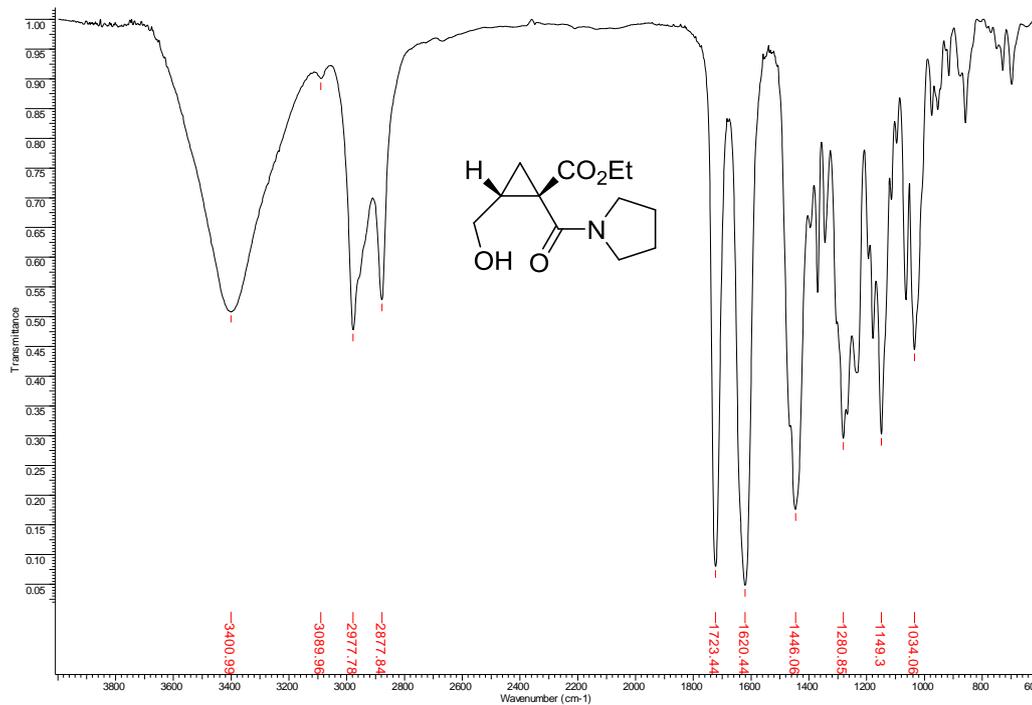


Figura 84 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-(hidroximetil)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**63n**).

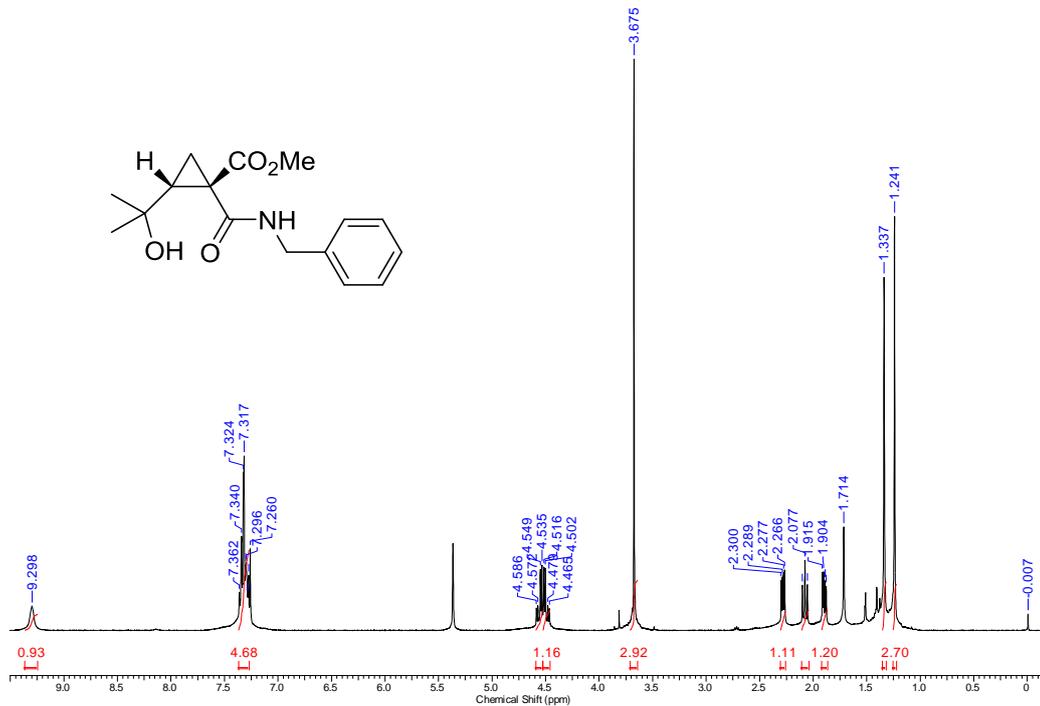


Figura 85 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(benzilarbamoi)-2-(2-hidroxi-prop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63o**).

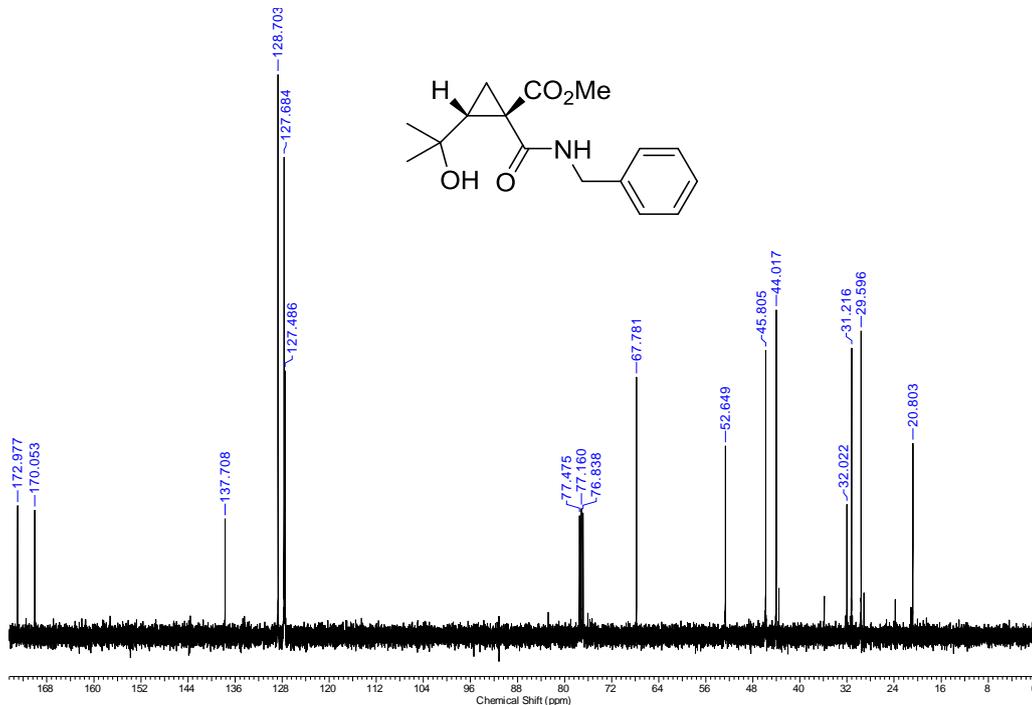


Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(benzilcarbamoi)-2-(2-hidroxiprop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63o**).

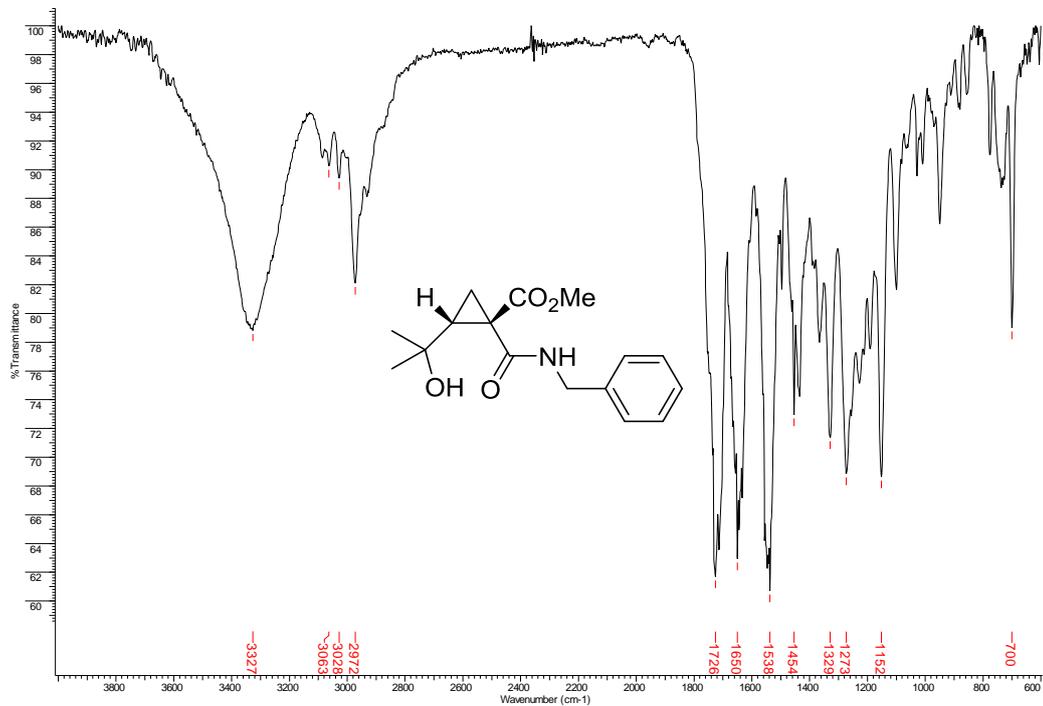


Figura 87 - Espectro de IV (ZnSe) do 1-(benzilcarbamoil)-2-(2-hidroxioprop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63o**).

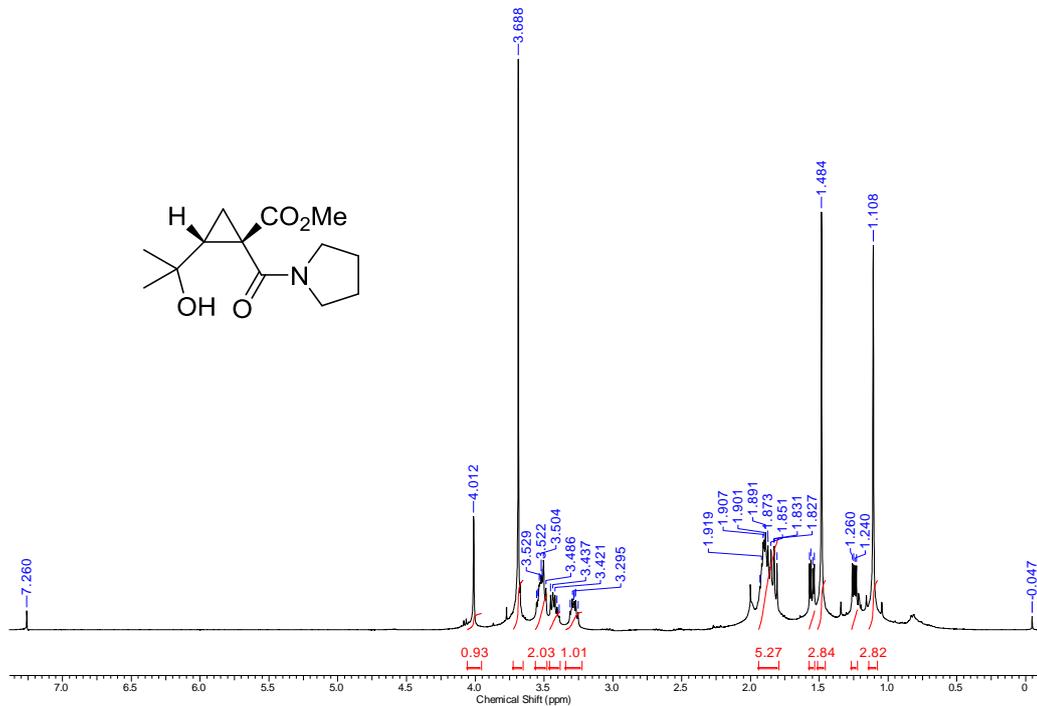


Figura 88 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(2-hidroxioprop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63p**).

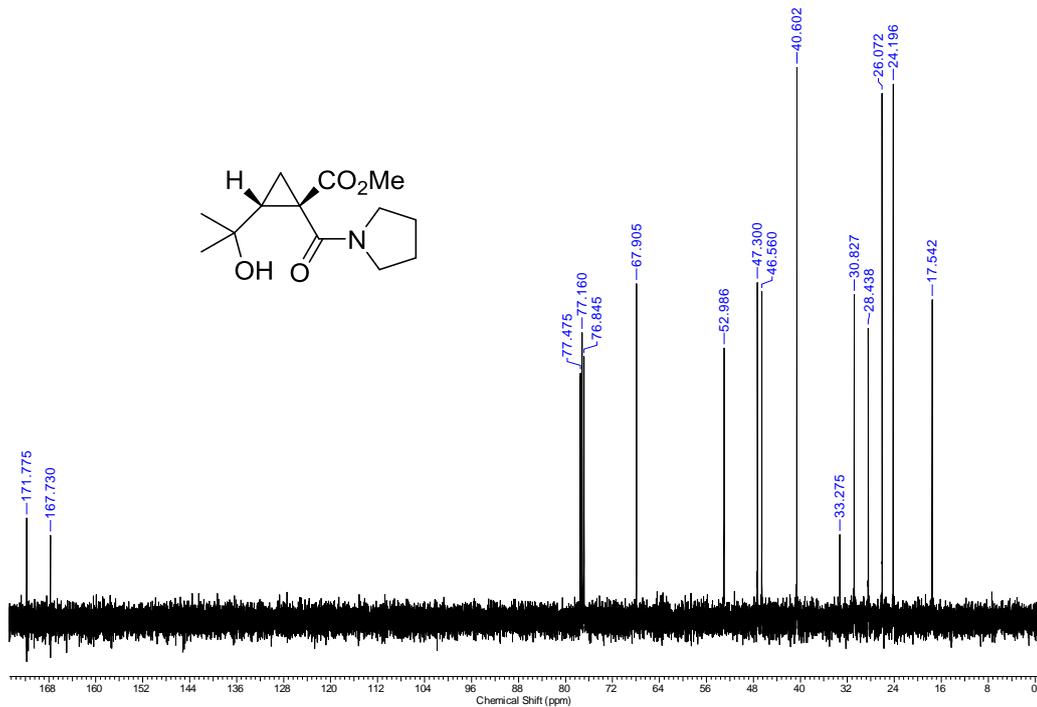


Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(2-hidroxiprop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63p**).

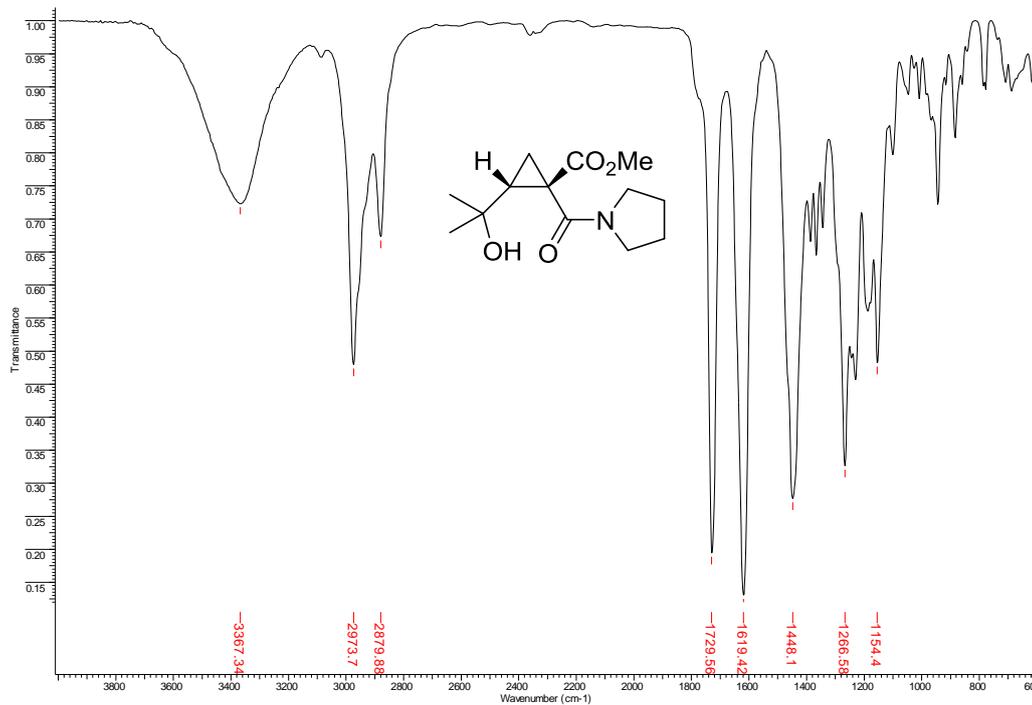


Figura 90 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-(2-hidroxi-prop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**63p**).

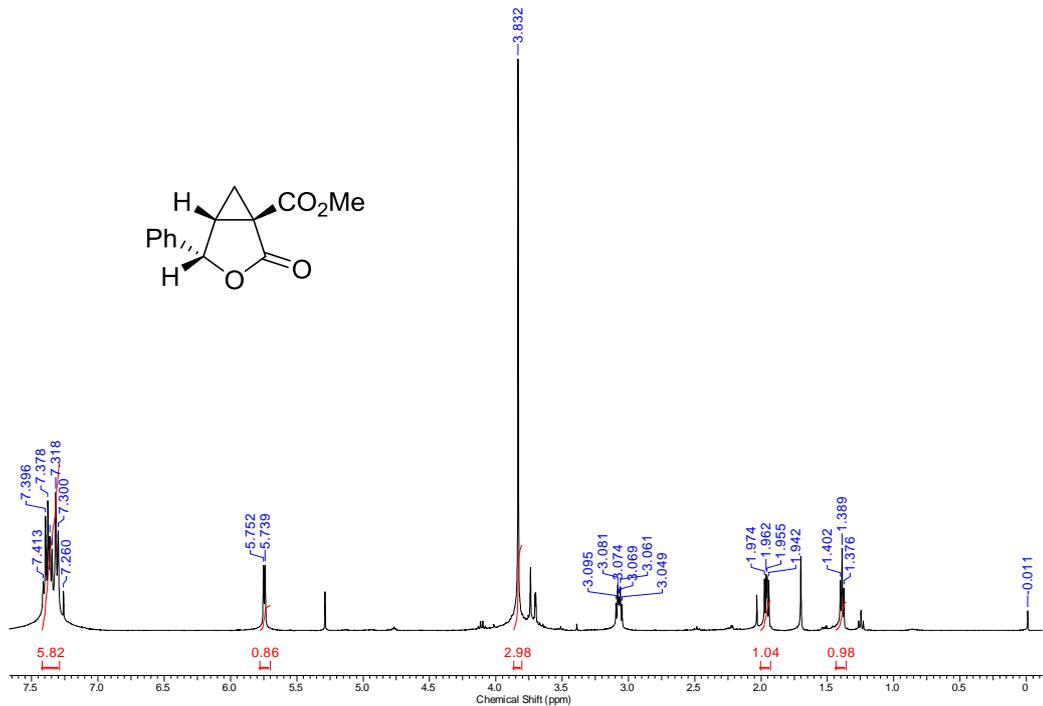


Figura 91 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (65a).

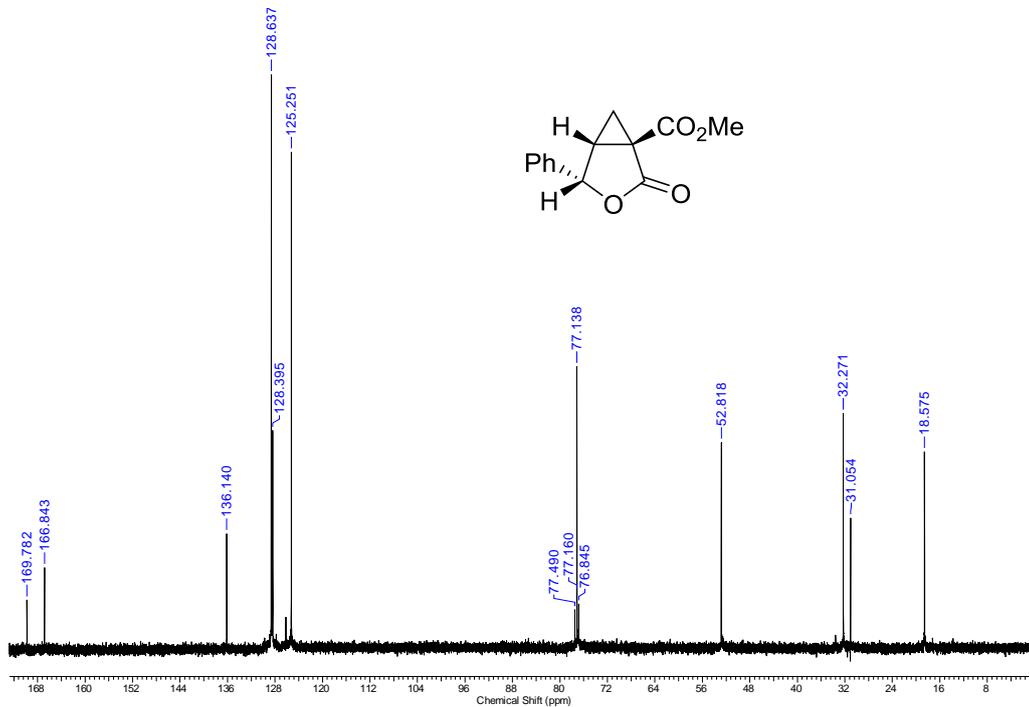


Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (65a).

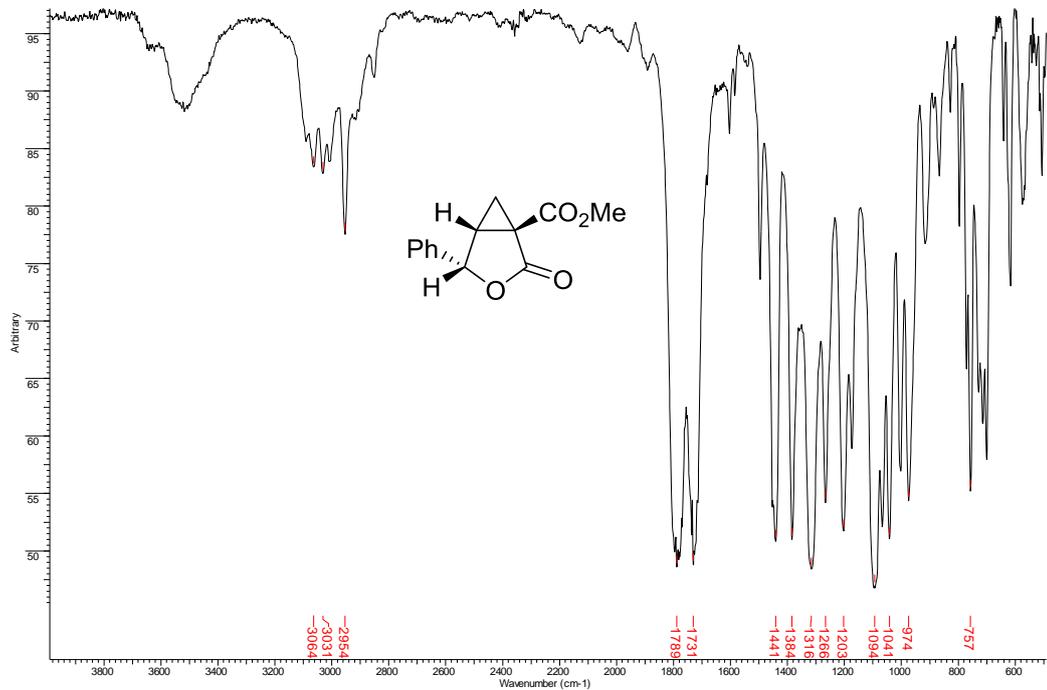


Figura 93 - Espectro de IV (ZnSe) do 4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**65a**).

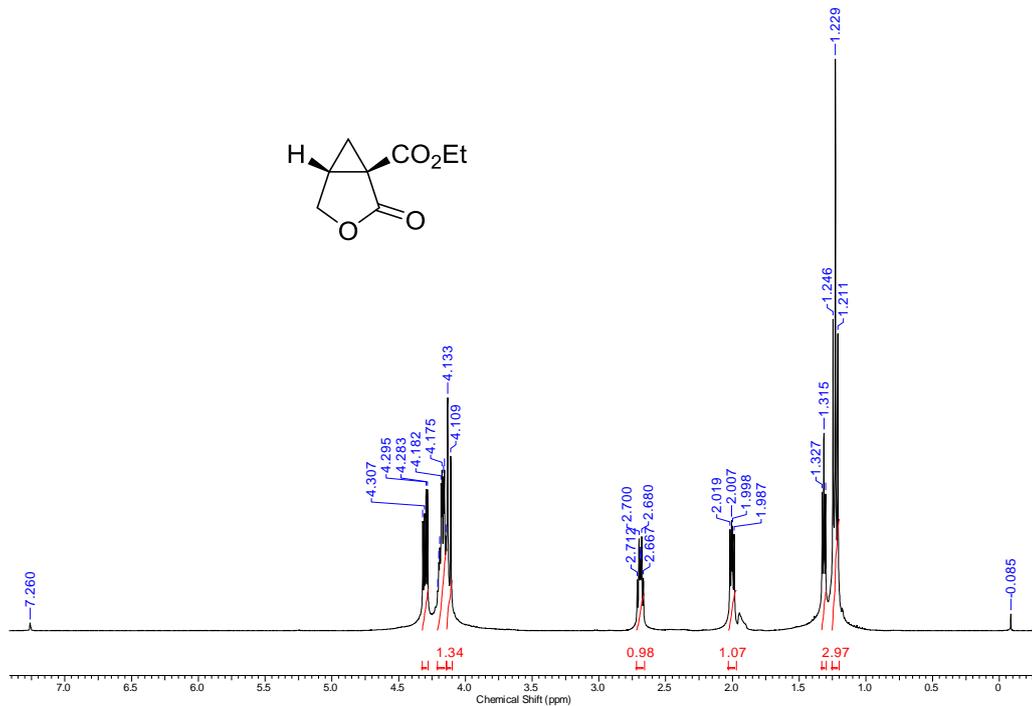


Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**65b**).

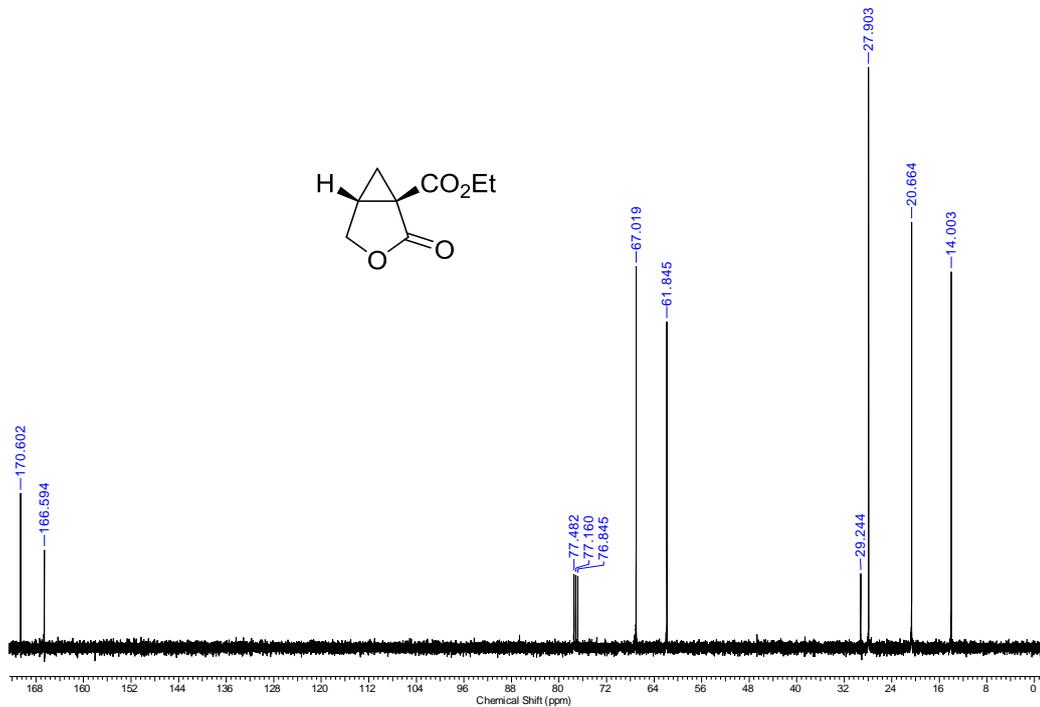


Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**65b**).

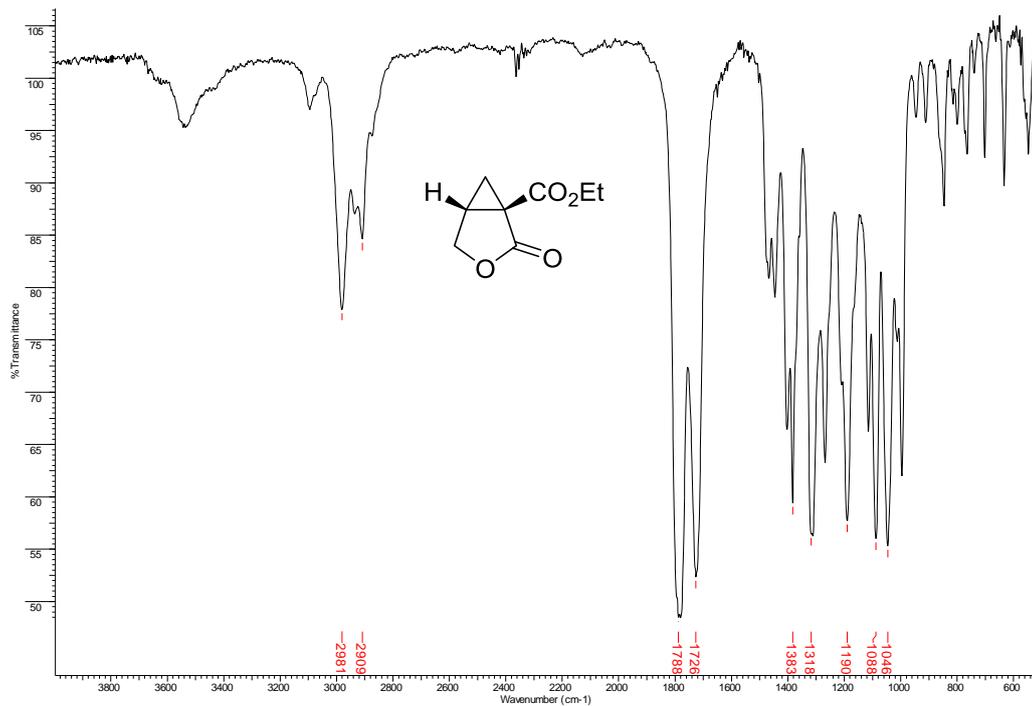


Figura 96 - Espectro de IV (ZnSe) do 2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**65b**).

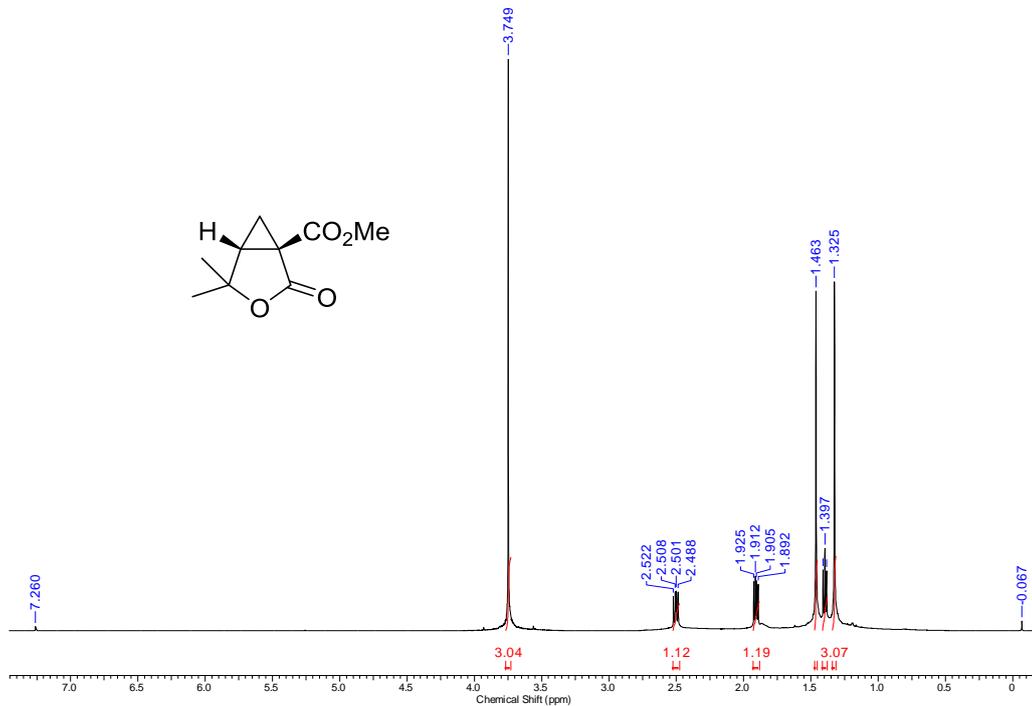


Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4,4-dimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (65c).

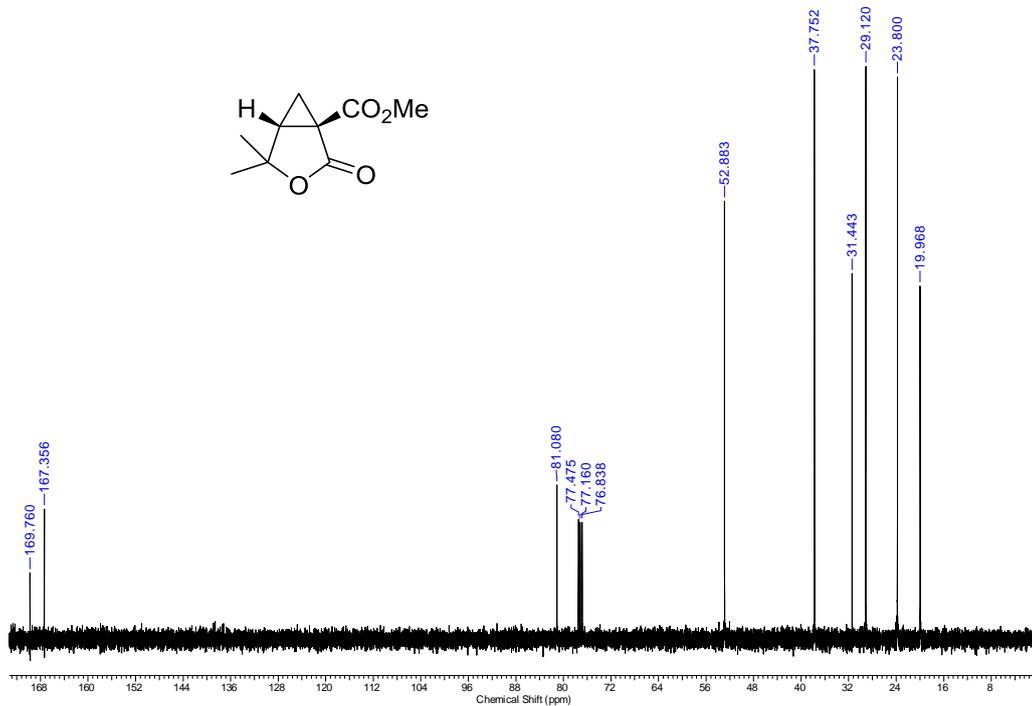


Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4,4-dimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (65c).

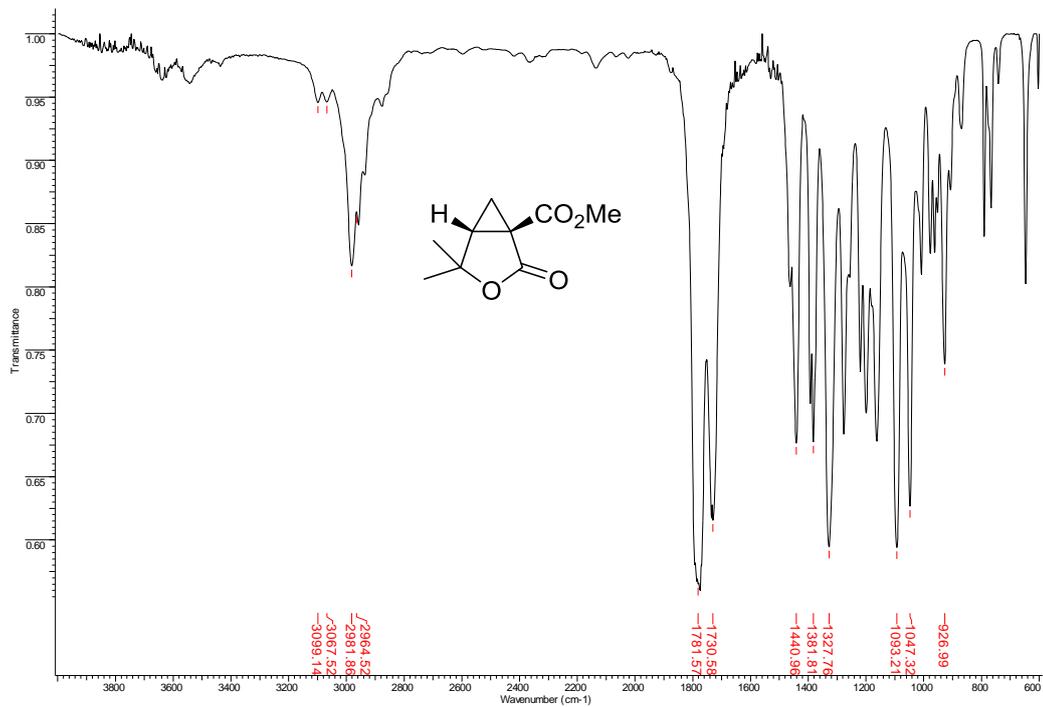


Figura 99 - Espectro de IV (ZnSe) do 4,4-dimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**65c**).

Anexo D – Espectros dos γ -Hidróxi Malonatos

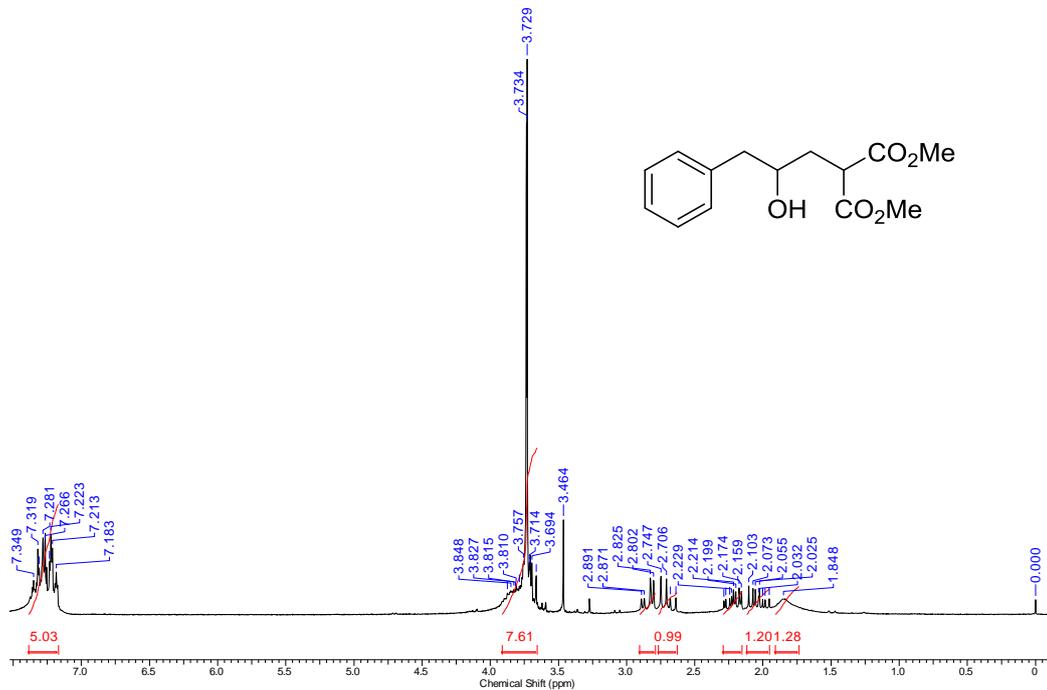


Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 5-fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**70a**).

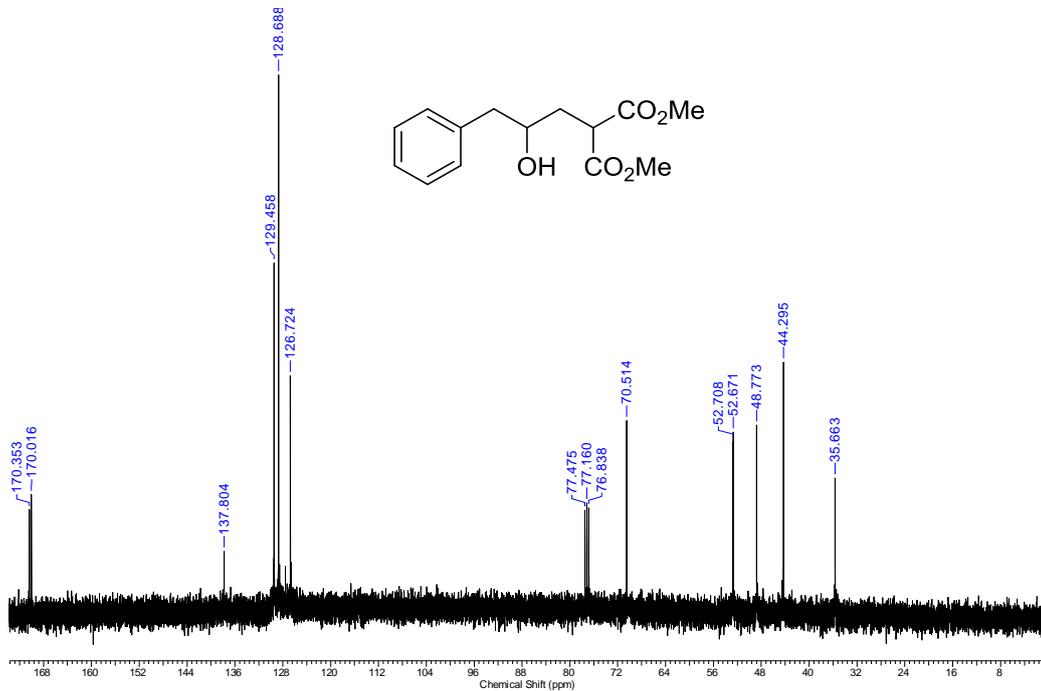


Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 5-fenil-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**70a**).

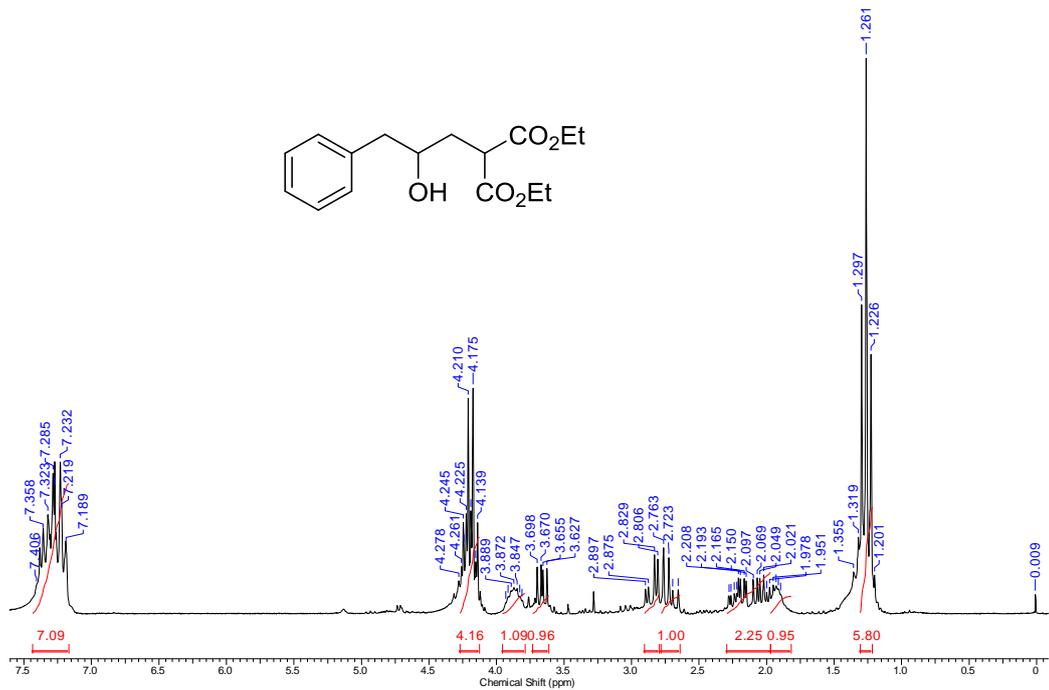


Figura 102 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-(etoxicarbonil)-5-fenil-4-hidroxipentanoato de etila (**70b**).

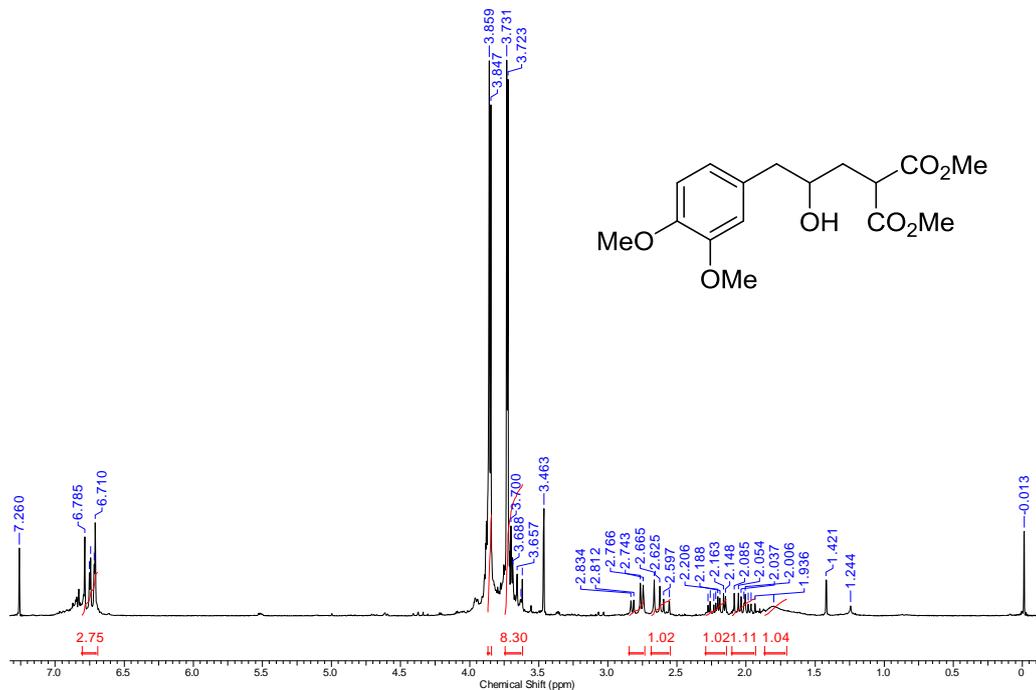


Figura 103 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (70c).

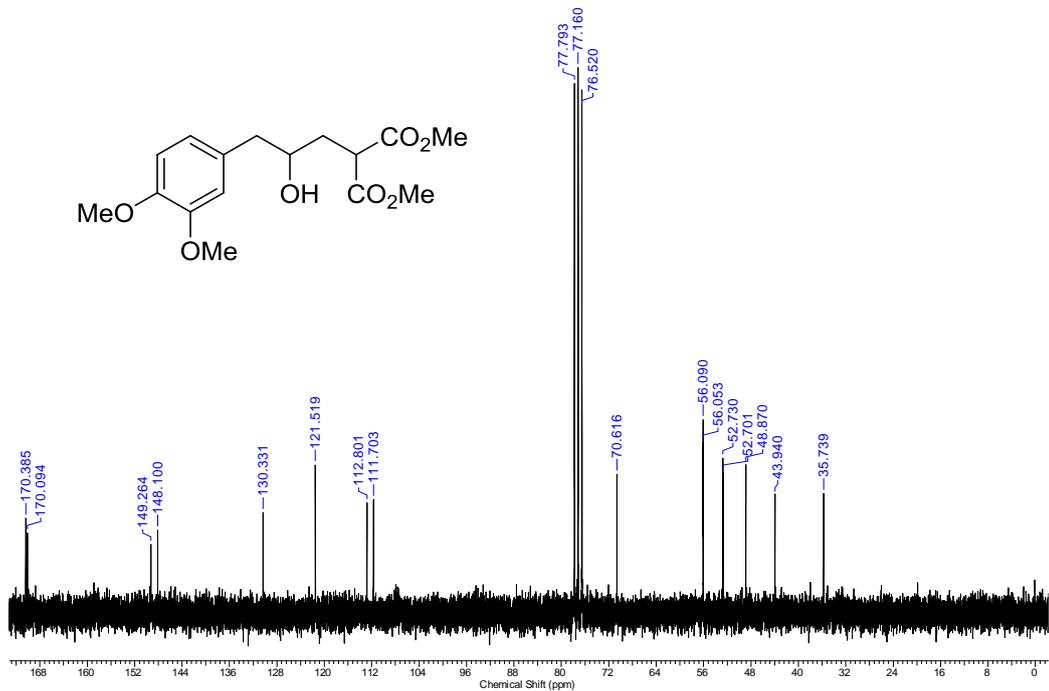


Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**70c**).

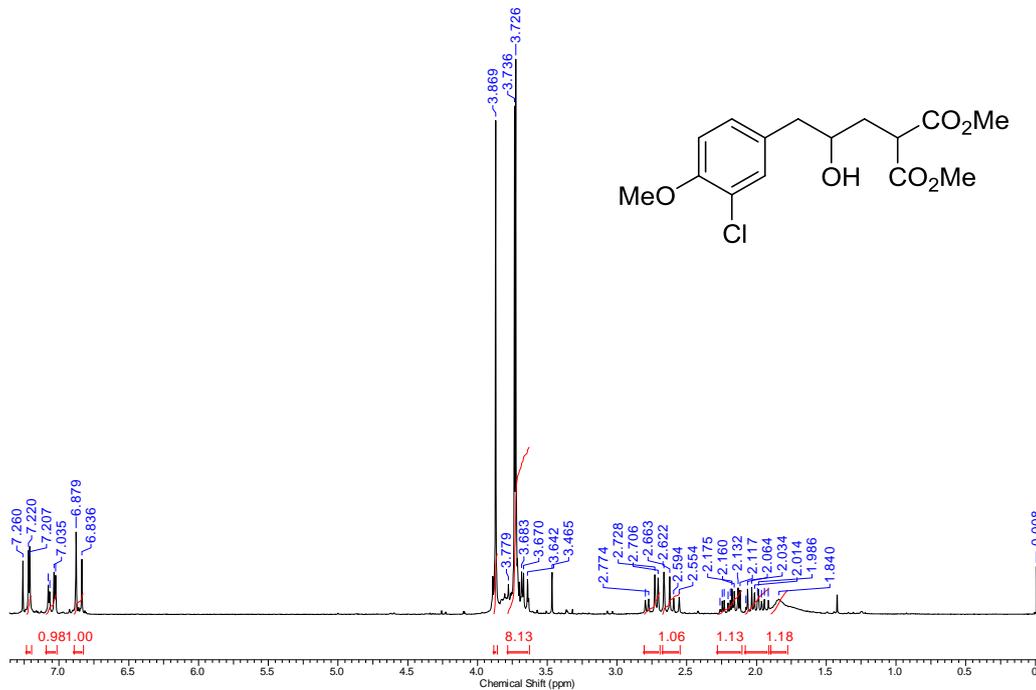


Figura 105 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 5-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**70d**).

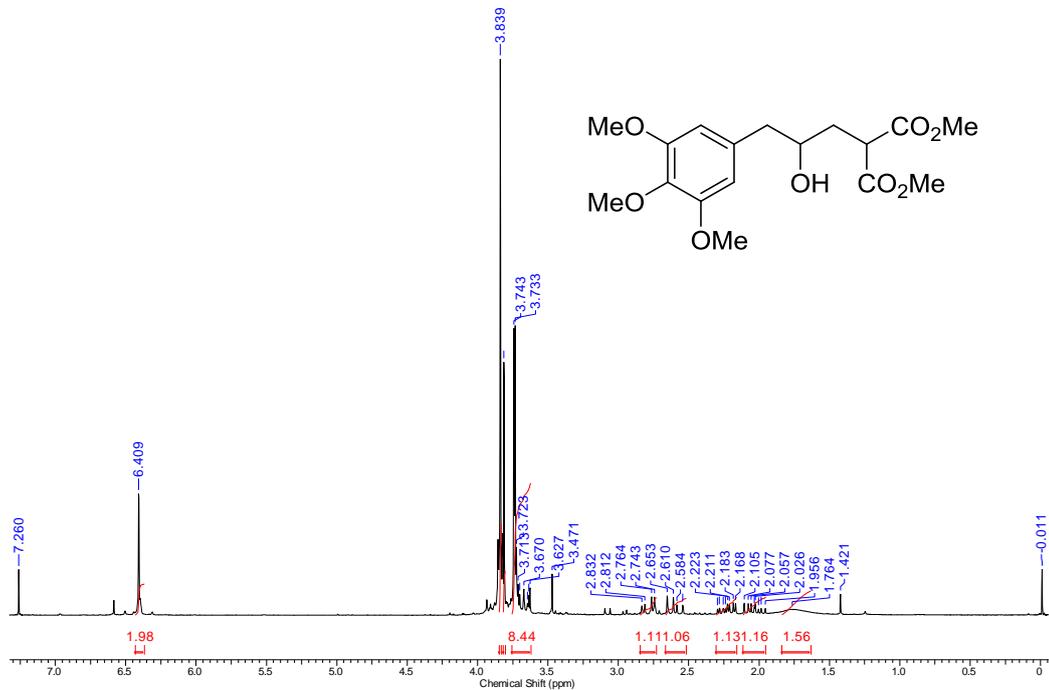


Figura 106 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoato de metila (70e).

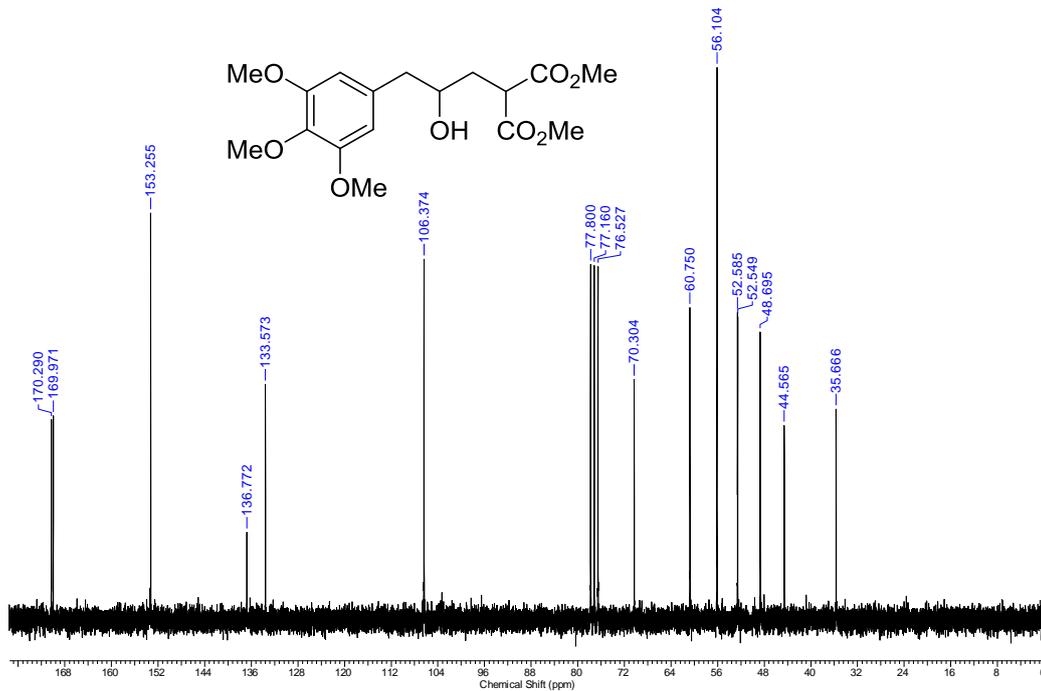


Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoato de metila (**70e**).

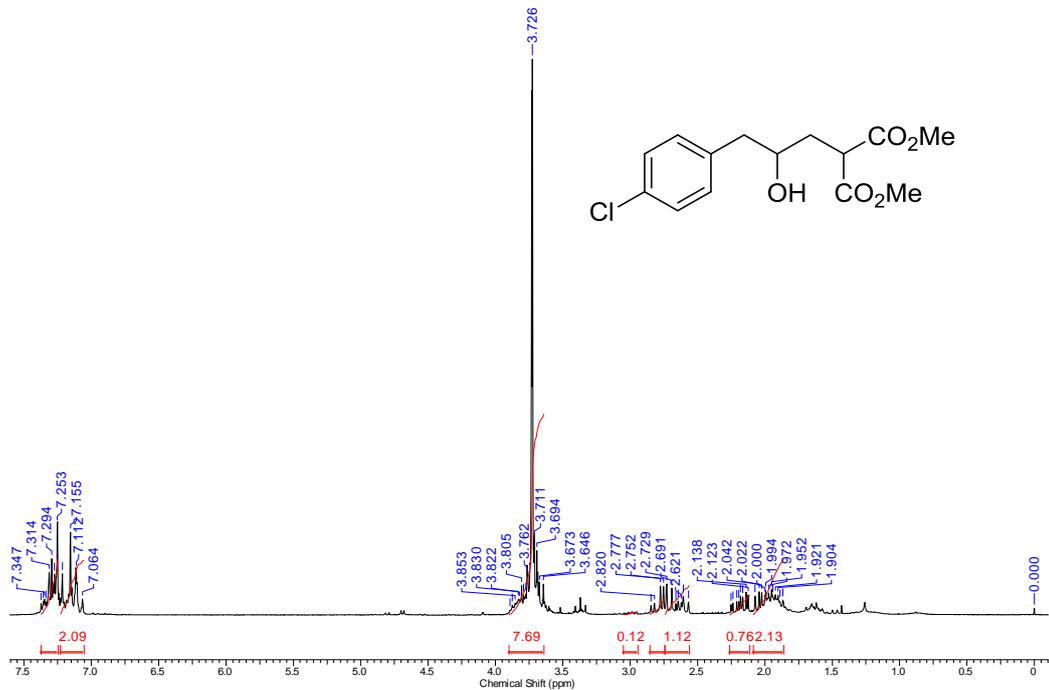


Figura 108 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 5-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (70f).

Anexo E – Espectros das γ -Arilmetil Lactonas

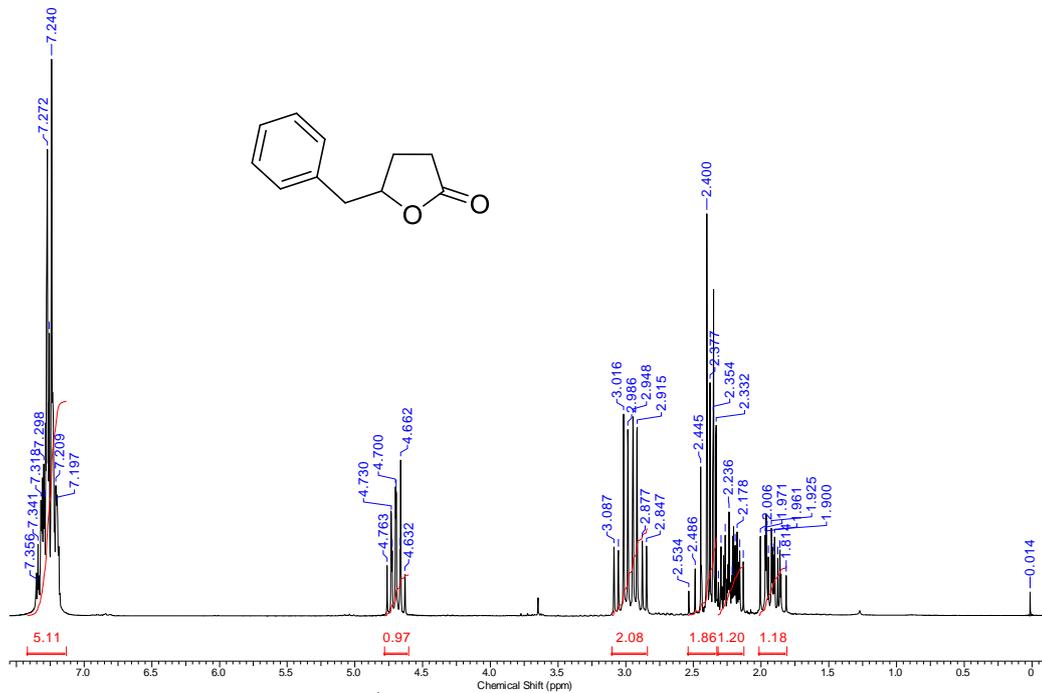


Figura 109 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 5-benzildihidrofuran-2(3H)-ona (**67a**).

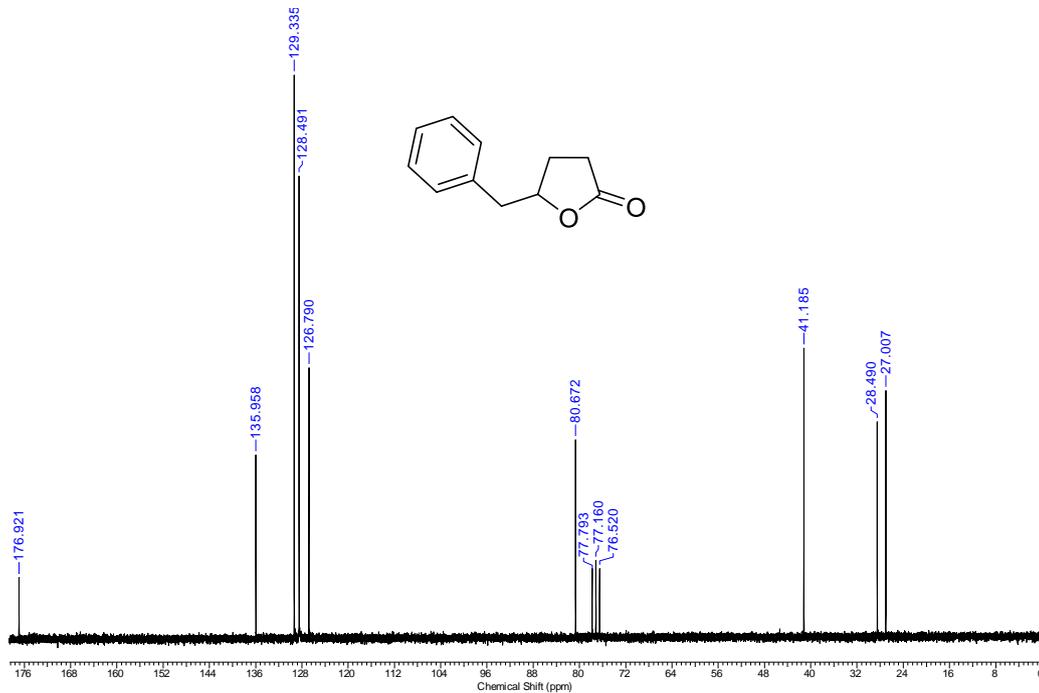


Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 5-benzildihidrofuran-2(3H)-ona (**67a**).

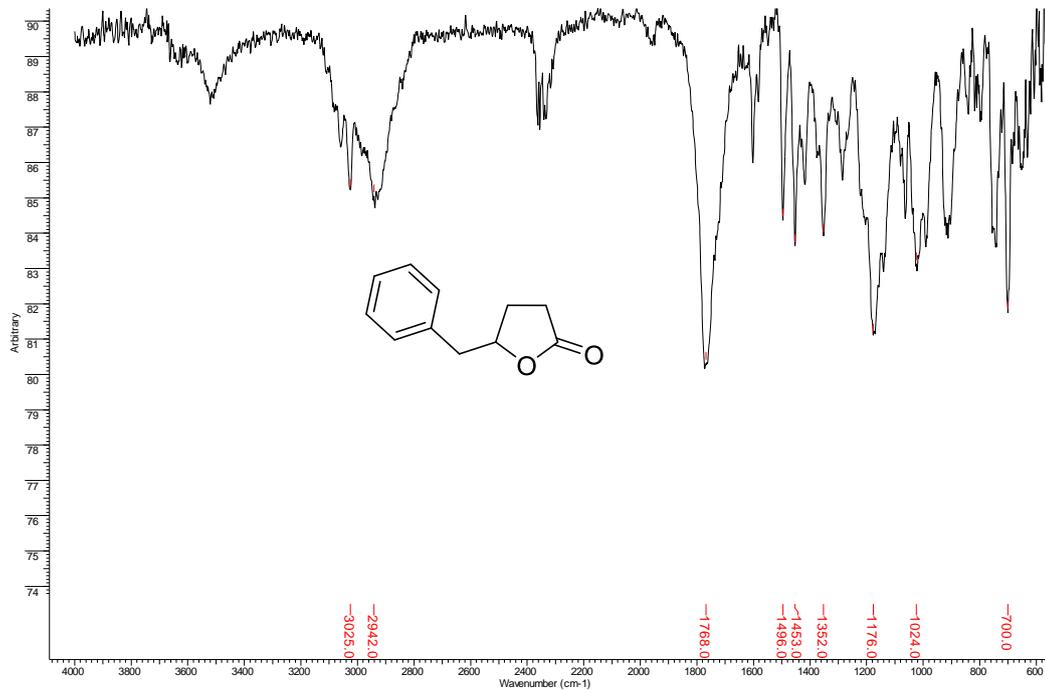


Figura 111 - Espectro de IV (ZnSe) do 5-benzildihidrofuran-2(3H)-ona (**67a**).

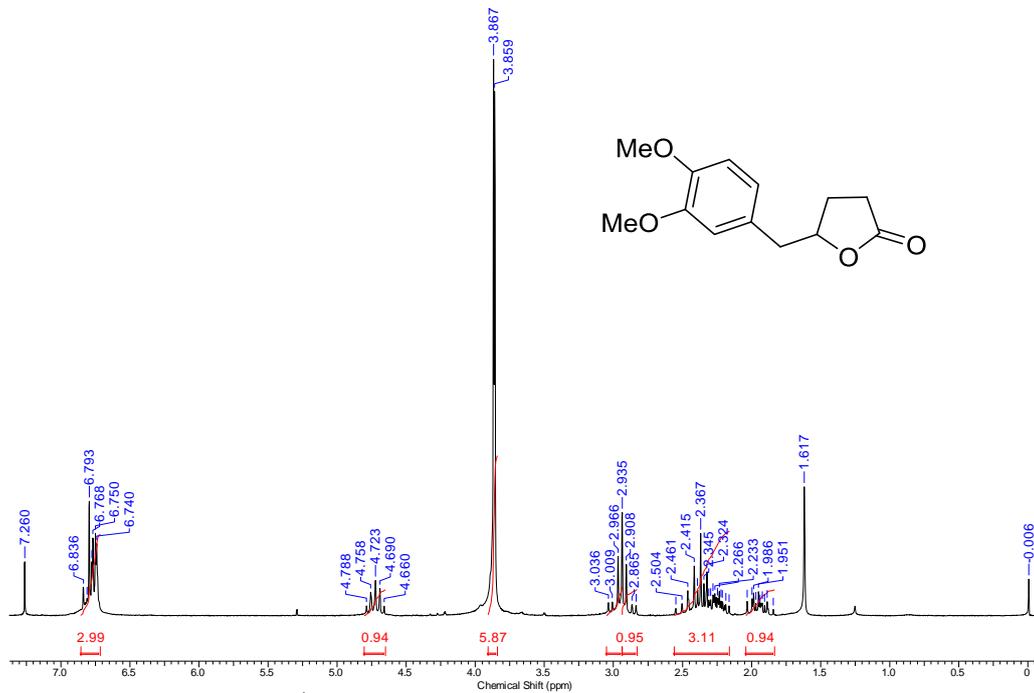


Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 5-(3,4-dimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67b**).

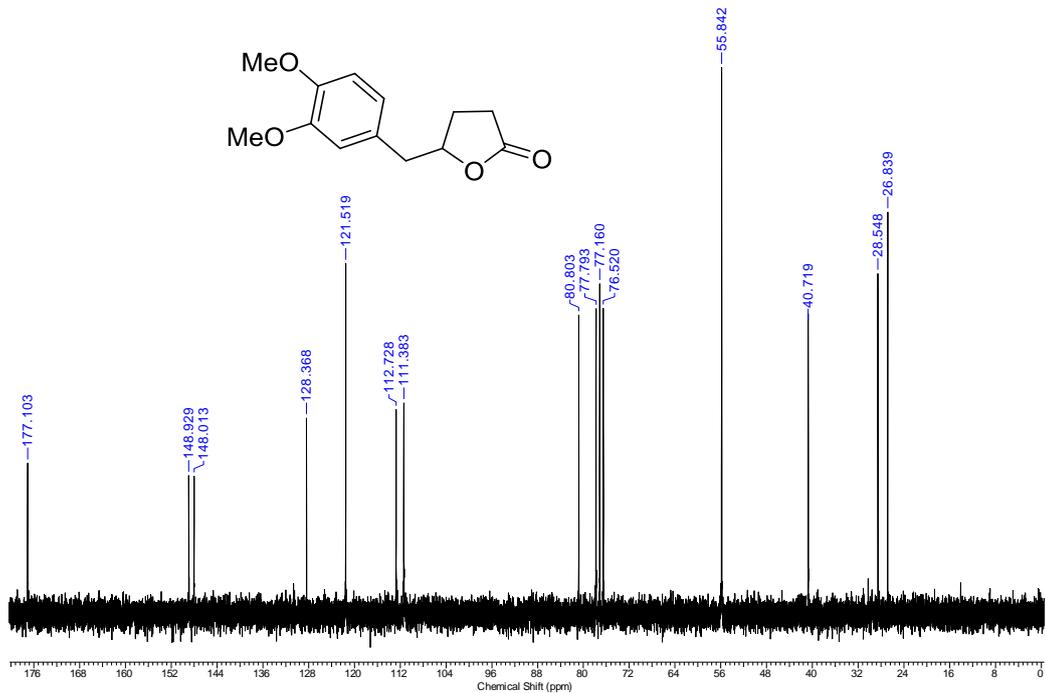


Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 5-(3,4-dimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67b**).

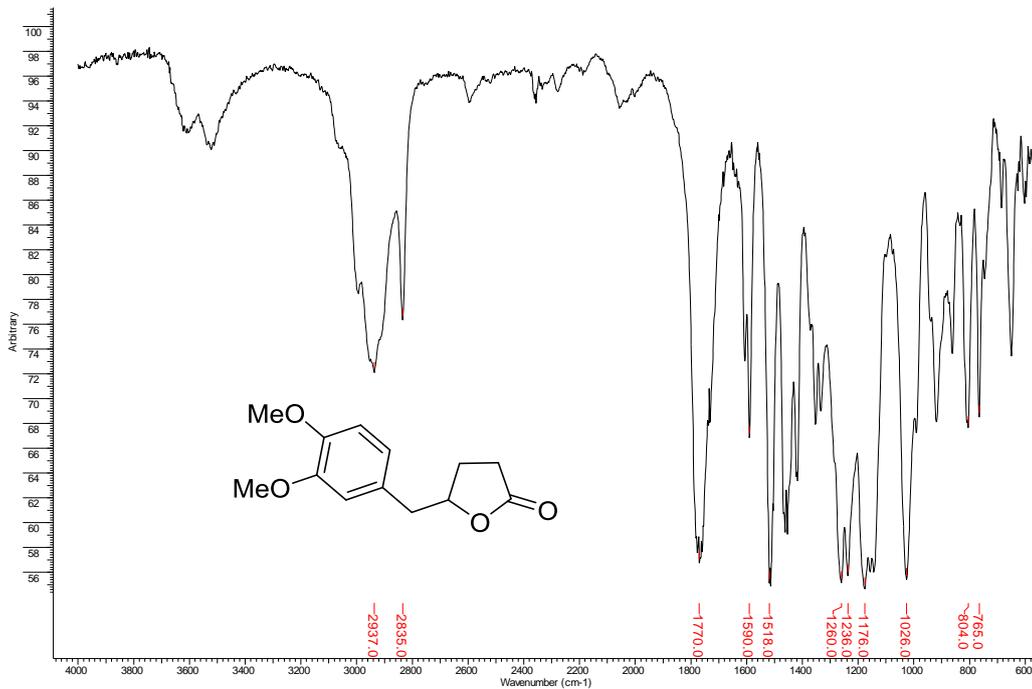


Figura 114 - Espectro de IV (ZnSe) do 5-(3,4-dimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67b**).

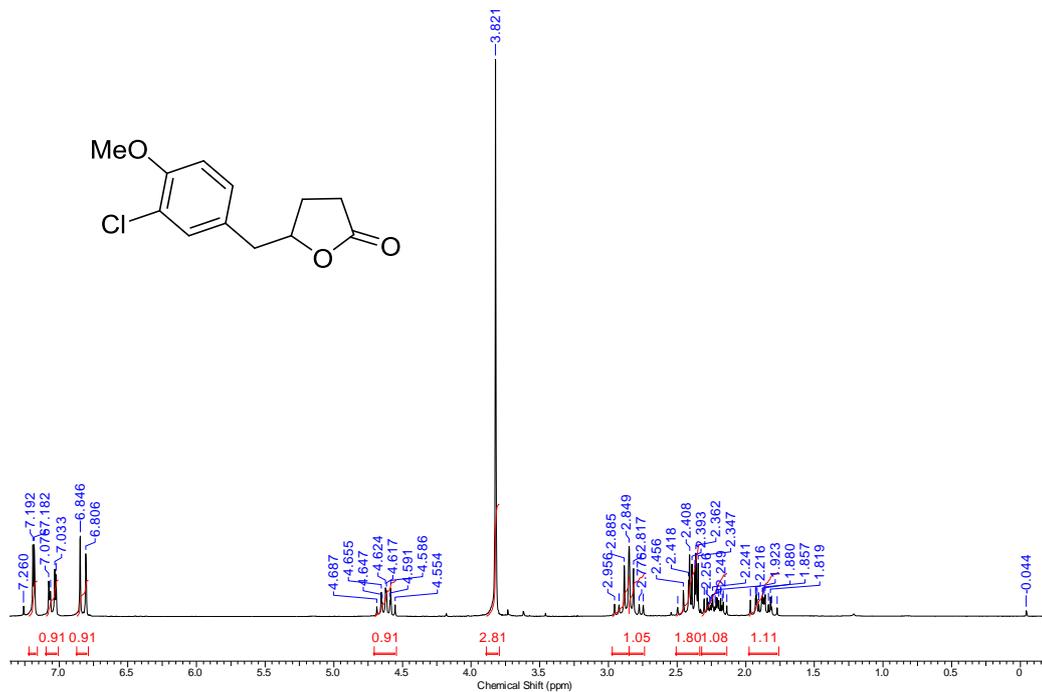


Figura 115 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 5-(3-cloro-4-metoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67c**).

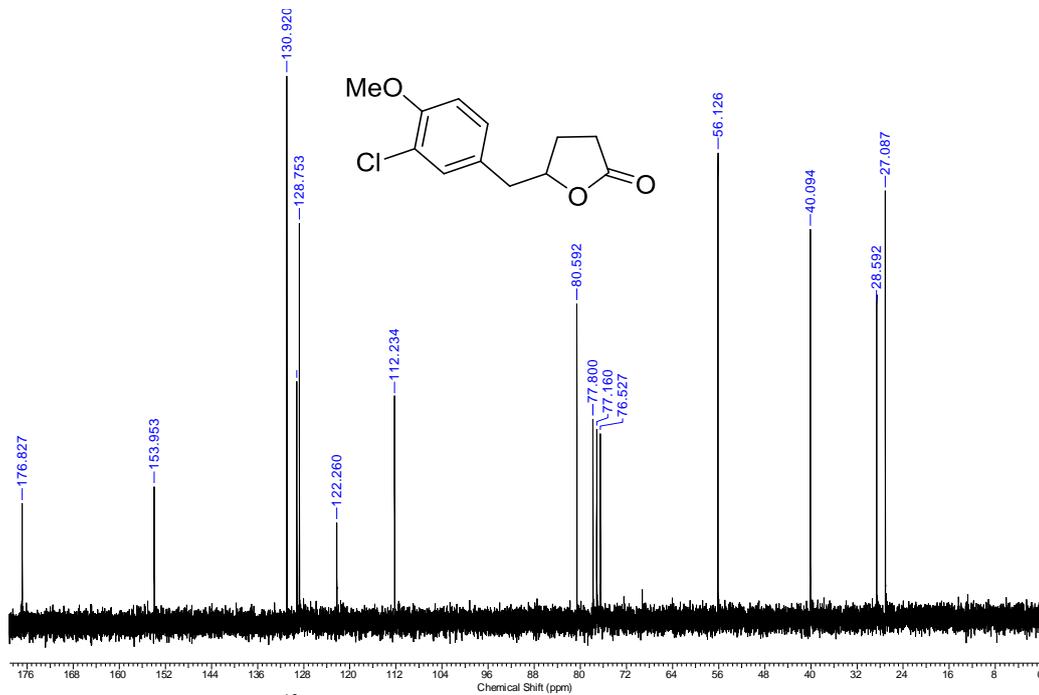


Figura 116 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 5-(3-cloro-4-metoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67c**).

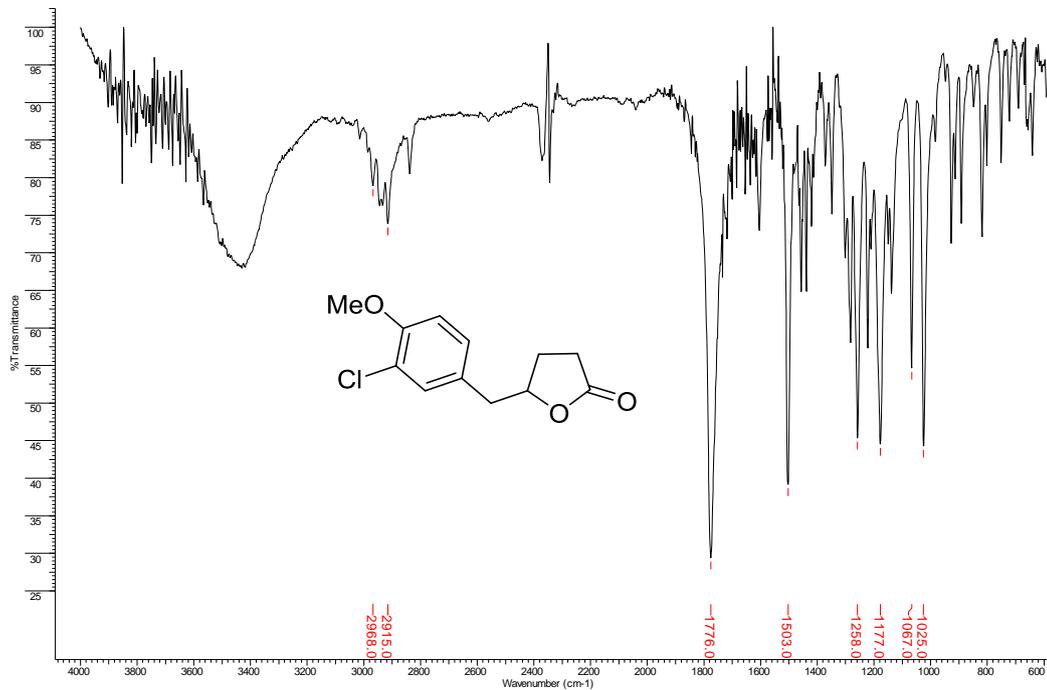


Figura 117 - Espectro de IV (ZnSe) do 5-(3-cloro-4-metoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67c**).

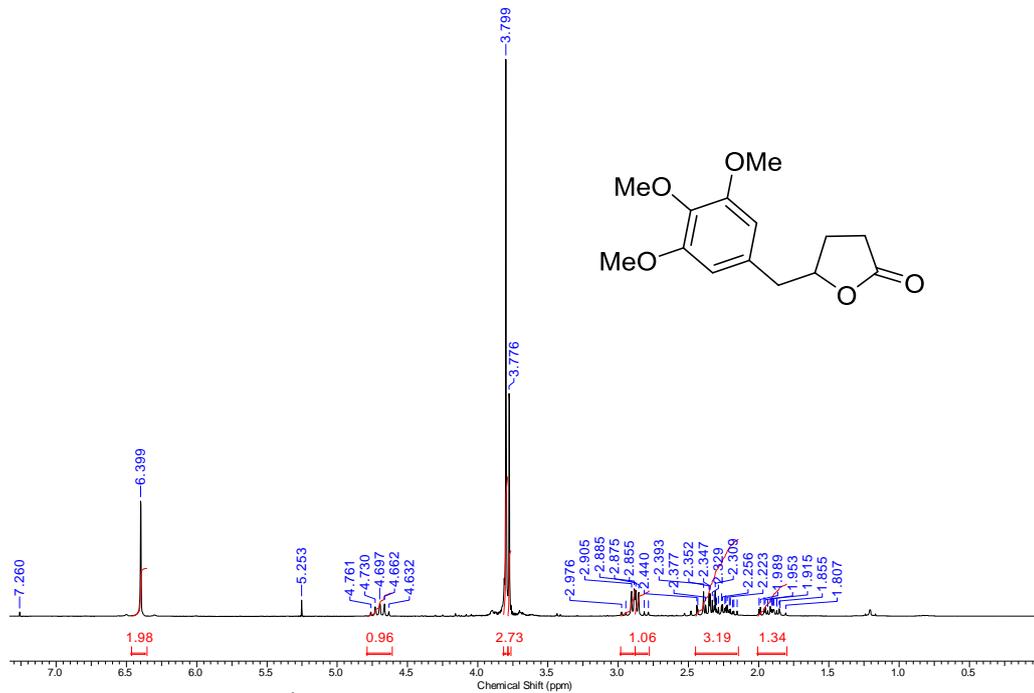


Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 5-(3,4,5-trimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67d**).

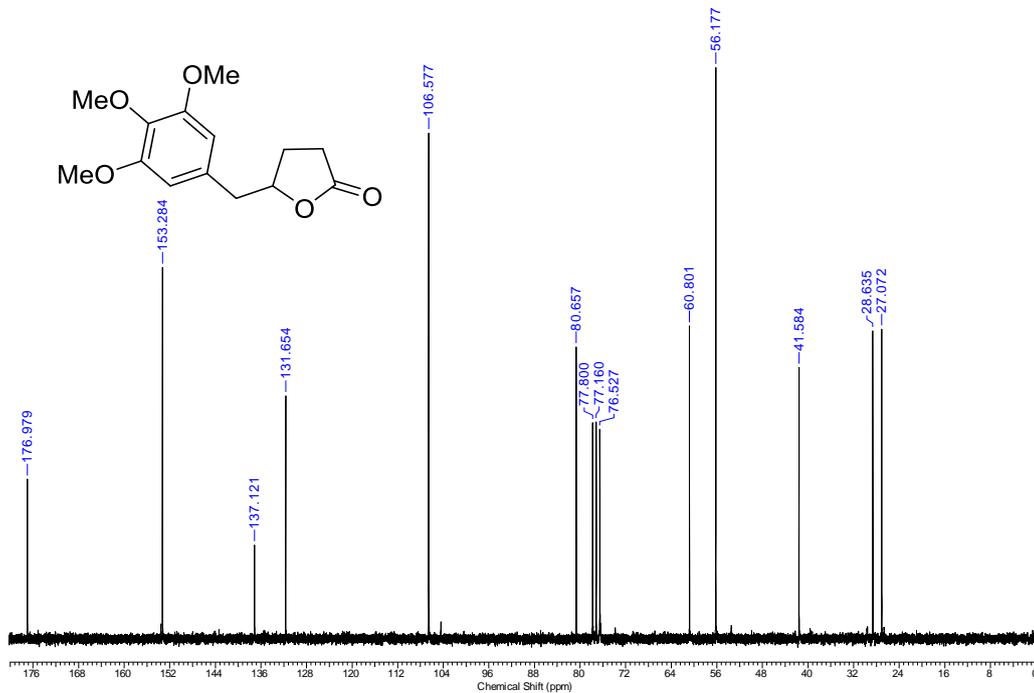


Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) 5-(3,4,5-trimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67d**).

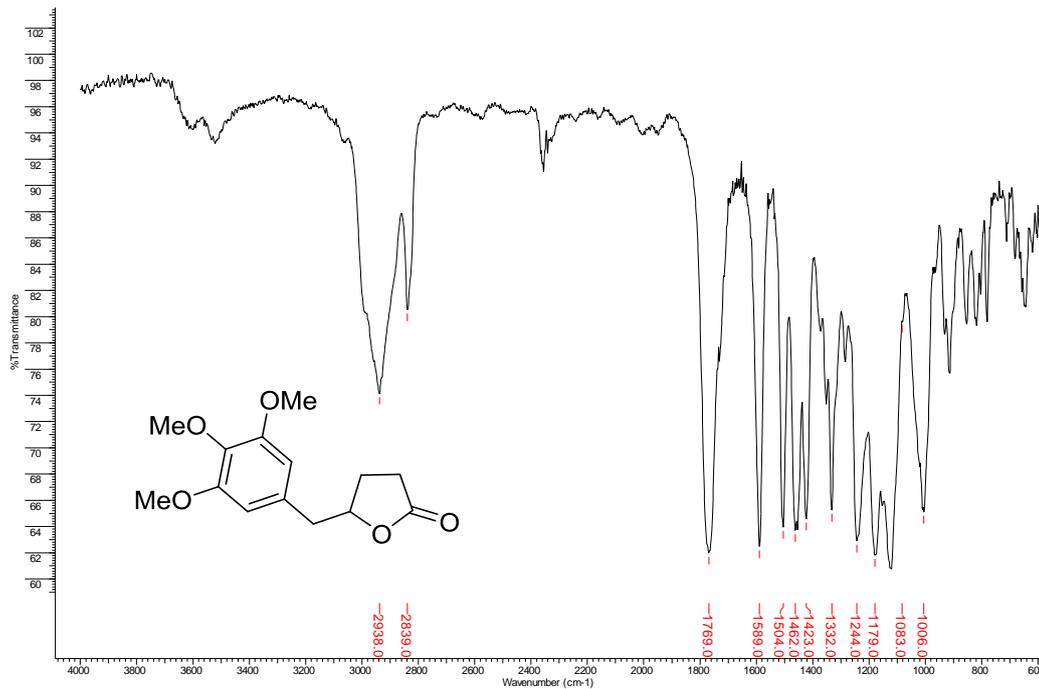


Figura 120 - Espectro de IV (ZnSe) do 5-(3,4,5-trimetoxibenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67d**).

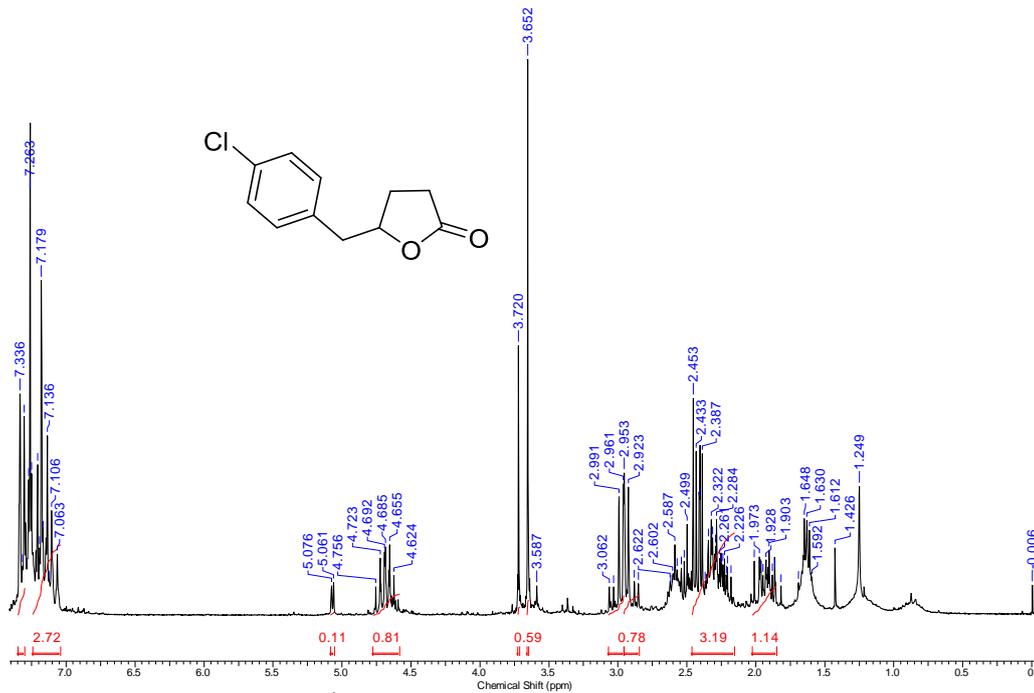


Figura 121 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 5-(4-clorobenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67e**).

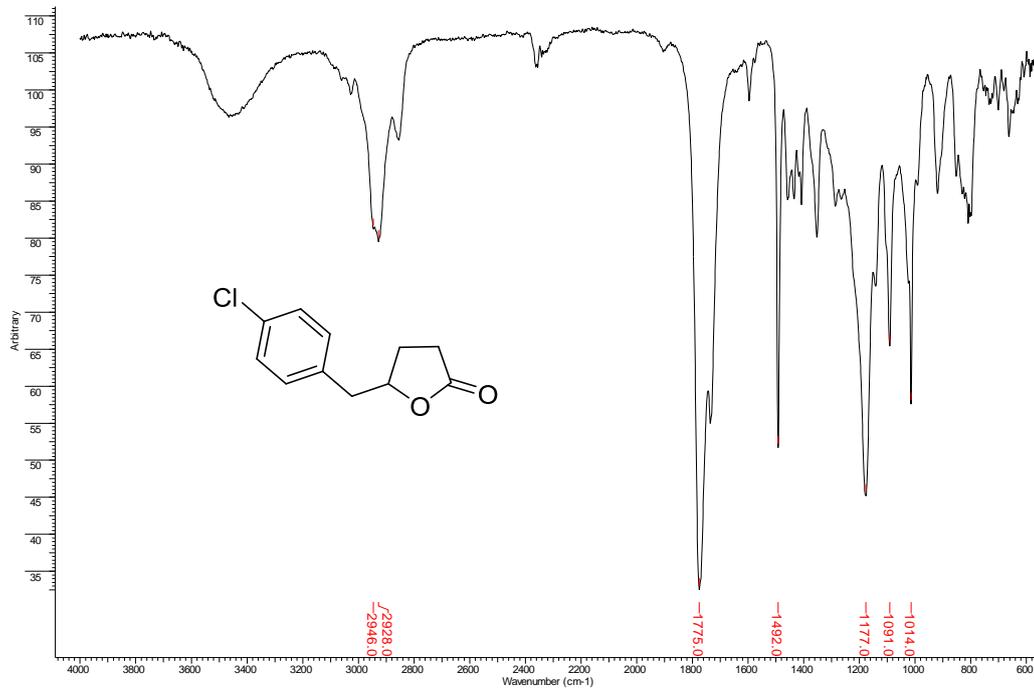


Figura 122 - Espectro de IV (ZnSe) do 5-(4-clorobenzil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**67e**).