



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Síntese de pirrolidinonas bioativas catalisada por sais de bismuto e radiação micro-ondas na cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas e difenilciclopropenona

Dissertação de Mestrado

José Cláudio Serafim Vieira da Silva

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, Junho de 2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Grupo de Pesquisa em Síntese
Química e Bioatividade Molecular

Síntese de pirrolidinonas bioativas catalisada por sais de bismuto e radiação micro-ondas na cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas e difenilciclopropenona

José Cláudio Serafim Vieira da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, Junho de 2015

Não há acaso, não há coincidência.

Sistema de Bibliotecas – IQ/UFBA

Silva, José Cláudio Serafim Vieira da
Síntese de pirrolidinonas bioativas catalisada por sais de bismuto e radiação
micro-ondas na cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas e difenilciclopropanona.
/ José Cláudio Serafim Vieira da Silva. – 2015.
136 f.

Orientadora: Prof. Dr. Sílvio do Desterro Cunha
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química,
Salvador, 2015

1. Síntese orgânica. 2. Bismuto. 3. Compostos heterocíclicos. 4. Radiação -
Microondas. I. Cunha, Sílvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto
de Química. III. Título.

CDD – 547
CDU – 547.54.057

Sumário

Agradecimentos.....	III
Resumo.....	V
Abstract.....	VI
Índice.....	VII
Lista de Esquemas.....	IX
Lista de Figuras.....	X
Lista de Tabelas.....	XI
Abreviaturas e símbolos.....	XII

Agradecimentos

Inicialmente eu quero agradecer a minha Mãe, que nessa jornada tem me acompanhado de pertinho, colada em mim para não perder nenhum momento importante, mesmo que o momento seja de tristeza ou de derrota, por que ela me ensinou como tirar as melhores lições do fracasso, para tentar um novo começo. Na escrita da dissertação me deu muito apoio moral quando me sentia incapaz. Te amo mãe, Cláudia Junias Serafim!

Agradeço ao meu companheiro, meu parceiro para todas as horas e todos os conflitos, Neidison, que do seu jeito bem sagaz me estimulou a terminar o mestrado quando as coisas não iam muito bem. Por ser uma pessoa paciente e me ensinar isso da “melhor” forma possível.

Para minha tia Asenate, meu grande abraço e beijão tia! Te amo!!! Jó, Olga, vovó Creuza, linda meu muito obrigado por me apoiarem na minha empreitada. Lucas e Ayná meus primos, que eu possa servir, não de modelo, mas como um exemplo de perseverança para você e que você consiga atingir seus objetivos com sucesso.

Agradeço aos meus queridos colegas de laboratório, que alguns hoje e para sempre são meus amigos de muitas fofocas e contos de vida maravilhosos, sinto falta disso desde já. Um abraço e um beijo de Claudinho para Sâmia Lima e Otelício Costa meus companheiros de curso na graduação e parceiros nas pesquisas em laboratório adoro nossos papos “cabeça”, a Rosiene Matos (Romildo) pela parceria e amizade sincera de bancada “side-to-side”, a Lourenço Botelho, meu co-orientador e grande amigo, lembro do primeiro dia que entrei no laboratório e ele foi me enchendo de atividades sem saber que eu não sabia nada... Obrigado Lore, por acreditar em mim e me apoiar nos momentos que precisei. Para Raimundo meu grande amigo de lab, de nossas conversas e resenhas e aprendizado meu muito obrigado! A Melise Lemos, meu grande abraço e carinho. Tiago Fontes meu amigo (Tico) grande abraço e saudade de fazer inglês com você. Agradeço a Danilo Galvão e aos meus coleguinhas IC's: Fernando (O alpha), Geisy, Tarcila, Nathalia (Espanhola) e Caio.

Quero deixar um grande abraço e memorável mensagem de amizade que aconteceu do nada entre mim e Mateus Melo, amigo de coração obrigado pelos nossos “smoke break”, pelas risadas e momentos impagáveis de alegria e compartilhamento. Quero agradecer também a essa “pessoinha” que está nos bastidores da minha vida, sabe de tudo e tem memória de elefante, vulgo “mozi” – woman você é o “cara”, no acaso do destino ficamos muito mais do que colegas de trabalho, viramos amigos de longas datas, Mariana BBB, meu grande abraço e beijo para você e que fique registrado para todo sempre meu carinho eterno por você.

Muita gente para agradecer, mas não posso deixar de falar do meu chefe! My big boss! Muito mais do que um orientador deve ser, muito mais do que um orientador precisa ser. Um grande amigo, de personalidade forte. E um bom contador de histórias, Prof.º Silvio. Tenho grande admiração e respeito. Lhe admiro por ser uma pessoa espontânea e sempre otimista até o último instante. Lhe respeito pela bagagem que o senhor tem, e todos sabemos que precisamos de muita força, foco e fé em algo para crescer na ciência. Mas como sempre o senhor diz, síntese orgânica made Bahia!

Não poderia deixar de falar dos meus amigos do inglês, Lud, Icki e Manu, meu grande obrigado por serem meus amigos e desbravar comigo essa aventura de aprender uma nova língua de uma forma tão divertida!

Resumo

Nesse trabalho foram estudadas e desenvolvidas novas metodologias para síntese de *N*-heterociclos de cinco membros, 2-pirrolidinonas, através da aplicação da reação de cicloadição formal aza-[3+2]; A metodologia aplicada foi pautada nos princípios da química verde, como: reações sem solvente, uso de catalisadores de bismuto, aplicação de radiação de micro-ondas, levando à construção de 2-pirrolidinonas *N*-substituídas com substituintes retiradores e doadores de elétrons.

A metodologia de catalise por bismuto foi estendida para a síntese de biciclos do tipo pirrolizidínicos, produzindo-os em uma faixa menor de tempo, núcleo presente em muitos alcaloides já conhecidos por sua toxicidade e aplicação como fármacos. Estudos com programas de bioinformática foram realizados para predição das propriedades biológicas das moléculas sintetizadas.

Abstract

In this work has been studied and developed new ways to synthesize five-membered N-heterocycles, 2-pyrrolidinones, through the application of a formal cycloaddition aza-[3+2] reaction. The methodology applied was based on green chemistry principles: solvent less, the use of bismuth catalyst, applying microwaves radiation, which allowed the construction of 2-pyrrolidinones electrodonating and withdrawing substituents.

This method of catalysis bismuth was extended to the synthesis of the bicycle pyrrolizidine type, producing them on a smaller time range, this nucleus have been present in too many natural alkaloids known for used as pharmaceuticals. Studies with bioinformatics programs were performed to predict the biological properties of the synthesized molecules.

Índice

1 – Introdução	1
2 – Alcaloides pirrolizidínicos.....	2
2.1 – Atividade biológica	3
2.1.1 – Rotas sintéticas para alcaloides pirrolizidínicos	4
2.2 – Química verde.....	5
3 – Difenilciclopropenona	10
4 – Enaminonas	12
4.1 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas com difenilciclopropenona	14
5 – Ensaio de viabilidade celular <i>in vitro</i> do núcleo pirroloazepínico, os núcleos pirrolizidínicos e as pirrolidinonas na linhagem glioblastoma GL-15	21
6 – Objetivos	25
7 – Resultados e discussão.....	26
7.1 – Reação multicomponente entre difenilciclopropenona, aminas e β -ceto ésteres	26
7.2 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona via radiação de micro-ondas	29
7.2.1 – Síntese do composto 17h	41
7.3 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona via radiação de micro-ondas e catalise de sais de bismuto.....	42
7.4 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona via aquecimento convencional e catalise de sais de bismuto	44
7.5 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas cíclicas e difenilciclopropenona via radiação de micro-ondas e catalise de sais de bismuto.....	46
7.6 – Cálculos <i>in silico</i> do coeficiente de partição (log P) e indicadores de atividade biológica dos núcleos pirrolidinonas, pirrolizidínicos e o pirroloazepínico	51
8 – Conclusões	54
9 – Parte Experimental	56
9.1 – Materiais e métodos.....	56
9.2 – Procedimento geral para a síntese das pirrolidinonas não-substituídas	57
9.3 – Obtenção de 2-pirrolonas <i>N</i> -substituídas por catálise de bismuto:.....	59
9.3.1 – Método A ($\text{BiNO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$).....	59
9.3.2 – Método B (Bi_2O_3)	59
9.4 – Formação do núcleo pirrolizidínico 11a	62
9.5 – Transformações de grupo funcional.....	62

10. – Referências 64

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Exemplo de economia atômica entre a reação de Diels-Alder e a reação de Wittig.....	6
Esquema 2 – Reação de Stobbe com solvente e sem solvente.....	6
Esquema 3 – Preparação de β -enaminonas em fase sólida e irradiação micro-ondas.....	7
Esquema 4 – Formação de epóxidos catalisada por complexo de rutênio.....	8
Esquema 5 – Síntese de cumarinas catalisada por BiCl_3	8
Esquema 6 – Mecanismo de formação de tetrahydroquinolina enantiomericamente pura	9
Esquema 7 – Síntese de núcleos indolizidínicos, quinolizidínicos e <i>N</i> -benzoilguanidinas	10
Esquema 8 – Reação de cicloadição [3+2] catalisada por complexo de ródio entre alcino e difenilciclopropenona.....	11
Esquema 9 – Estrutura básica de enaminonas, formas tautoméricas e efeito “ <i>push-pull</i> ”	13
Esquema 10 – Isômeros das enaminonas acíclicas.....	13
Esquema 11 – Formação de pirazol-pirimidina usando enaminonas.....	14
Esquema 12 – Reação de Diels-Alder com dieno de Dane.....	15
Esquema 13 – Síntese de 4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol via cicloadição [3+2].....	15
Esquema 14 – Reação de enaminona acíclicas e difenilciclopropenona.....	16
Esquema 15 – Mecanismo proposto para a formação da 2-pirrolidinona.....	17
Esquema 16 – Síntese de alcaloides pirrolizidínicos polifuncionalizados.....	19
Esquema 17 – Proposta mecanística para formação dos anéis pirrolizidínicos.....	20
Esquema 18 – Síntese de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos de maleimidas e anidrido maléico.....	21
Esquema 19 – Síntese do composto 14	23
Esquema 20 – Escopo da reação entre enaminonas cíclicas e acíclicas e difenilciclopropenona.....	26
Esquema 21 – Reação multicomponente para formação de 2-pirrolidinonas <i>N</i> -substituídas.....	27
Esquema 22 – Reação <i>one-pot</i> para síntese de 2-pirrolidinonas <i>N</i> -substituídas.....	28
Esquema 23 – Síntese de enaminonas secundárias <i>N</i> -substituídas.....	29
Esquema 24 – Formação de pirrolidona não substituídas.....	30
Esquema 25 – Tentativa de bromação dos anéis aromáticos.....	42
Esquema 26 – Formação de 2-pirrolidinonas <i>N</i> -funcionalizadas.....	43
Esquema 27 – Síntese da enaminona cíclica 21	46
Esquema 28 – Síntese do biciclo pirrolizidínico 11a via cicloadição formal aza-[3+2].....	47
Esquema 29 – Transformação de grupo do grupo éster do composto 11a	50
Esquema 30 – Tentativas de transformação de grupo no composto 11b	50
Esquema 31 – Formação de 2-pirrolidinonas não-substituídas.....	57
Esquema 32 – Formação de 2-pirrolidinonas <i>N</i> -substituídas.....	59
Esquema 33 – Formação do composto 11a	62
Esquema 34 – Formação da hidrazida 11b	62
Esquema 35 – Hidrólise do éster do composto 17b	63

Lista de Figuras

Figura 1 – Correlação da síntese orgânica com diversas áreas.....	2
Figura 2 – Estrutura básica dos anéis pirrolizidínicos.....	2
Figura 3 – Tipos diferentes de alcaloides pirrolizidínicos diferenciados pela estrutura.....	2
Figura 4 – Cimetidina.....	4
Figura 5 – Acessos sintéticos comuns para a formação de anéis pirrolizidínicos.....	5
Figura 6 – Indicação dos centros nucleofílicos, eletrofílicos e ressonância das ciclopropenonas.....	10
Figura 7 – Estrutura da difenilciclopropenona.....	11
Figura 8 – Ciclopropenonas de origem natural.....	12
Figura 9 – Regioquímica Kascheres e anti-Kascheres para enaminonas e ciclopropenonas.....	18
Figura 10 – Ensaio biológico de citotoxicidade em GL-15 dos compostos 11a-b , 14 , 17b-c por 72 horas com 100 µM dos compostos solubilizados em DMSO 0,1%.....	22
Figura 11 – Espectro de infravermelho do composto 17a em filme de CH ₂ Cl ₂	31
Figura 12 – Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do composto 17a	33
Figura 13 – Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 60 MHz) e estrutura do composto 17a	33
Figura 14 – Espectro de infravermelho do composto 17b em KBr.....	34
Figura 15 – Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) do composto 17b	35
Figura 16 – Estrutura de Newman para os hidrogênios diastereotópicos do grupo – OCH ₂ CH ₃	36
Figura 17 – Triângulo de pascal para os hidrogênios diastereotópicos do grupo – OCH ₂ CH ₃	36
Figura 18 – Expansão do RMN de ¹ H da região dos hidrogênios aromáticos do composto 17b	37
Figura 19 – Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) e estrutura do composto 17b	38
Figura 20 – Espectro de infravermelho do composto 17c em KBr.....	40
Figura 21 – Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) do composto 17c	41
Figura 22 – Estruturas das pirrolidinonas sintetizadas via cicloadição formal aza-[3+2]..	45
Figura 23 – Núcleos 2-pirrolidinonas 17a-g e pirrolizidínico 11a	47
Figura 24 – Estrutura de Raio-X do composto 11a	49
Figura 25 – Estruturas dos compostos testados no MOLINSPIRATION® e OSIRIS®	51
Figura 26 – Produtos teóricos de hidrólise testados <i>in silico</i>	54
Figura 27 – Escopo dos <i>N</i> -heterociclos sintetizados.....	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Condições para síntese <i>one-pot</i> sem solvente de 2-pirrolidinonas <i>N</i> -substituídas	28
Tabela 2 – Formação de pirrolidonas não substituídas sob radiação micro-ondas	30
Tabela 3 – Condições testadas para reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enamionas secundárias e difenilciclopropenona via radiação micro-ondas e catalise de bismuto	43
Tabela 4 – Condições testadas para reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enamionas secundárias e difenilciclopropenona via aquecimento convencional e catalise de bismuto	45
Tabela 5 – Metodologia de síntese de núcleo pirrolizidínico 11a com a aplicação de ácidos de Lewis como catalisadores	48
Tabela 6 – Metodologia de síntese de núcleo pirrolizidínico com a aplicação de radiação de micro-ondas	48
Tabela 7 – Cálculos <i>in silico</i> usando o programa Osiris [®] , para os compostos sintetizados	52
Tabela 8 – Cálculos <i>in silico</i> usando o programa Molinspiration [®] , para os compostos 17a-h , 11a , 11b e 14	53

Abreviaturas e símbolos

cLog P	coeficiente de partição (octanol/água)
Cy	ciclohexil
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddt	duplo duplo tripleto
DMSO	dimetil sulfóxido
dt	duplo tripleto
Et	etil
GPCR	receptor acoplado da enzima G
h	horas
hept.	hepteto
ICM	moduladores de canais iônicos
<i>J</i>	constante de acoplamento
KI	inibidor de quinase
m	multipleto
min.	minutos
nALH	número de aceptores de ligação de hidrogênio
nDLH	número de doadores de ligações de hidrogênio
Ni(acac) ₂	acetoacetato de níquel (II)
NRL	receptor de ligante nuclear
P.F.	ponto de fusão
Ph	fenil
PI	inibidor de protease
q	quarteto

S	singleto
sext.	sexteto
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
TPSA	área de superfície polar
tt	triplo tripleto

1 – Introdução

A síntese orgânica é um ramo da química que vem desenvolvendo-se bastante com o passar do tempo, sendo necessária e aplicada em diversos campos de pesquisa, como a síntese de fármacos, fabricação de novos materiais, entendimento dos mecanismos de sobrevivência dos seres vivos de modo geral.¹

Durante meados do século XIX até o início do século XX as principais atividades do químico orgânico sintético eram: elucidação de estruturas de produtos naturais, investigação de reações básicas e a preparação de substâncias novas¹. Até esse período poucas substâncias orgânicas haviam sido obtidas de forma relativamente pura e a elucidação das suas estruturas foi um grande desafio para a teoria estrutural da época.²

Atualmente a descoberta científica e sua aplicação são rapidamente absorvidas pela sociedade, como produto tecnológico.³ Praticamente não há separação entre produção científica e tecnológica. Aliado a todos esses avanços ocorre a interdisciplinaridade, levando a síntese orgânica a unir-se com a biologia, a química medicinal e a ciências de materiais.³

A interdisciplinaridade entre diversas áreas e a síntese orgânica torna essa ciência bem versátil e de grande aplicabilidade para quase todos os setores, seja tecnológico ou acadêmico. Basicamente existem algumas áreas que estabelecem contato direto com a síntese orgânica, são elas: biocombustíveis, química verde, ciências de materiais, catalise, medicamentos e fármacos e química biológica (Figura 1).³

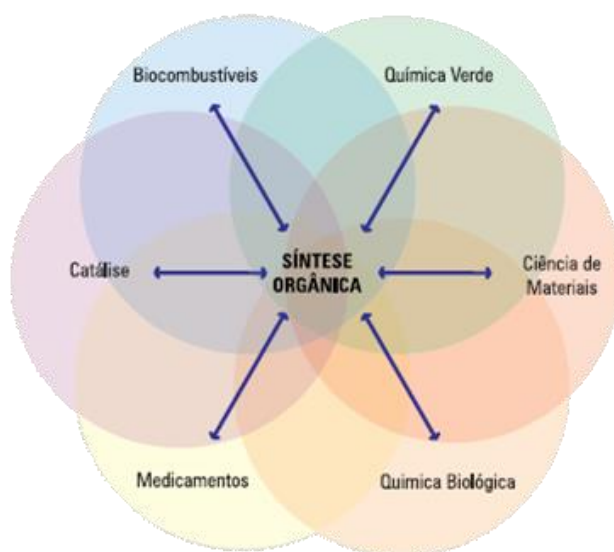


Figura 1 – Correlação da síntese orgânica com diversas áreas³

2 – Alcaloides pirrolizidínicos

Alcaloides pirrolizidínicos são azabicyclo[3.3.0]octanos com diversas substituições e porções oxigenadas, largamente encontrados no reino vegetal e em algumas espécies de animais herbívoros, que sequestram tais alcaloides como uma defesa contra predadores.⁴ Tais compostos possuem um perfil estrutural diverso e são subdivididos entre as famílias necina, australina e hiacintacina (Figura 2).

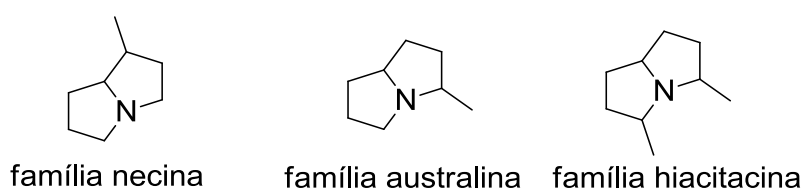


Figura 2 – Estrutura básica dos anéis pirrolizidínicos⁵

Os alcaloides do tipo necina podem ainda ser classificados em três grupos: simples amino álcoois ou dióis, ésteres simples dos aminoálcoois e como lactonas macrocíclicas (Figura 3).⁵

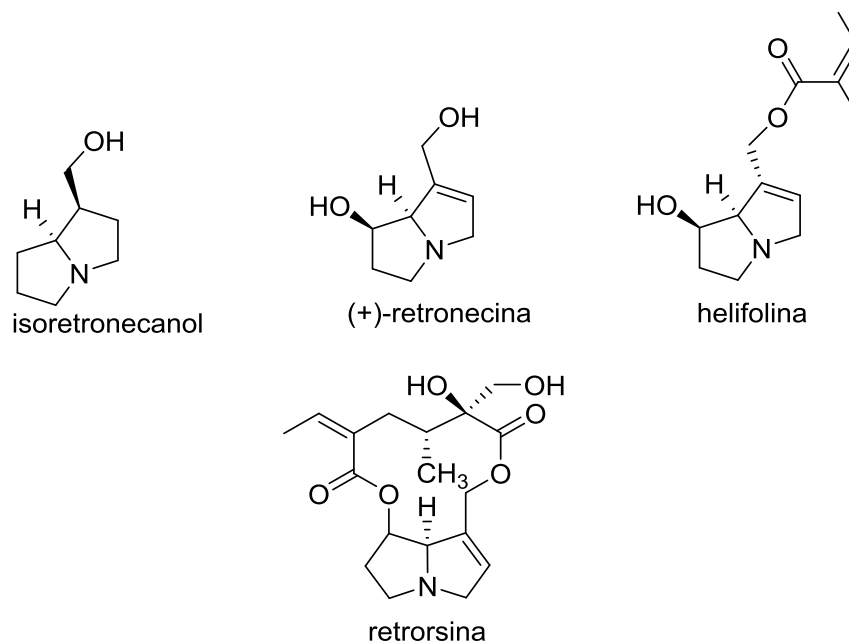


Figura 3 – Tipos diferentes de alcaloides pirrolizidínicos diferenciados pela estrutura⁴

Atualmente, existem cerca de 390 alcaloides conhecidos pertencentes a esse grupo, que apresentam uma grande variação quanto à atividade biológica, que muda conforme os substituintes presentes no esqueleto.⁴

2.1 – Atividade biológica

Plantas, animais e microrganismos produzem alcaloides com diferentes finalidades. Alguns exemplos da aplicabilidade desses alcaloides presentes nos organismos vivos são: material tóxico para defesa contra predadores; como compostos voláteis que servem como atraentes para outros organismos da mesma ou de outras espécies; ou como pigmentos e corantes. A especificidade dos alcaloides é uma característica bastante utilizada na área farmacêutica, onde aqueles que apresentam atividade biológica podem combater diversas mazelas de forma específica, sem o comprometimento do organismo vivo tratado.⁶

Na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos muitas áreas afins trabalham em conjunto, a farmacologia, a bioquímica, a química orgânica sintética e a química medicinal, contribuindo de forma pontual a fim de construir modelos de

predição molecular cada vez mais acurados. À química medicinal, área da ciência que engloba essa multidisciplinaridade, cabem diversas atribuições como: isolamento, síntese e/ou modificações moleculares, entre outras, visando o planejamento racional de novas substâncias bioativas.^{7, 8}

Adicionalmente, é inerente à química medicinal a identificação ou elucidação estrutural desde sua composição atômica até a proposição final em modelos matemáticos, considerando as interações entre a estrutura química e a atividade farmacológica ou toxicológica do novo candidato a fármaco.^{8, 9}

Os avanços na biologia molecular, na década de 80, permitiram entender os mecanismos de ação de várias fisiopatologias, trazendo a possibilidade de abordar o desenvolvimento racional de substâncias bioativas baseado agora no mecanismo de ação pretendido. Aplicado pela descoberta da cimetidina, um fármaco desenvolvido para o tratamento de úlcera duodenal, (Figura 4).^{10, 11}

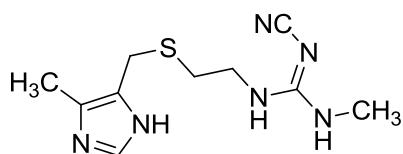


Figura 4 – Cimetidina¹²

A química medicinal atua com o conhecimento de estratégias metodológicas híbridas como: *HTS* (triagem biológica automatizada), *SAR* (relação da estrutura-atividade) e *QSAR* (quantificação da relação estrutura atividade), que visam a coleta de informações para a criação de modelos estatísticos com capacidade de predição das propriedades moleculares das substâncias bioativas.^{12,13} Sendo assim, a química medicinal, de forma integrada com as áreas citadas, tem um papel indispensável no desenvolvimento, planejamento e descoberta de novos fármacos.¹⁴

2.1.1 – Rotas sintéticas para alcaloides pirrolizidínicos

Diversas estratégias sintéticas foram desenvolvidas para a síntese de alcaloides pirrolizidínicos e algumas desconexões mais comuns para o esqueleto azabicyclo[3.3.0]octano estão representadas abaixo (Figura 5). Essas estratégias

incluem desde ciclizações radiculares, reações de aza-eno, até vários tipos de cicloadição dipolar.¹⁵

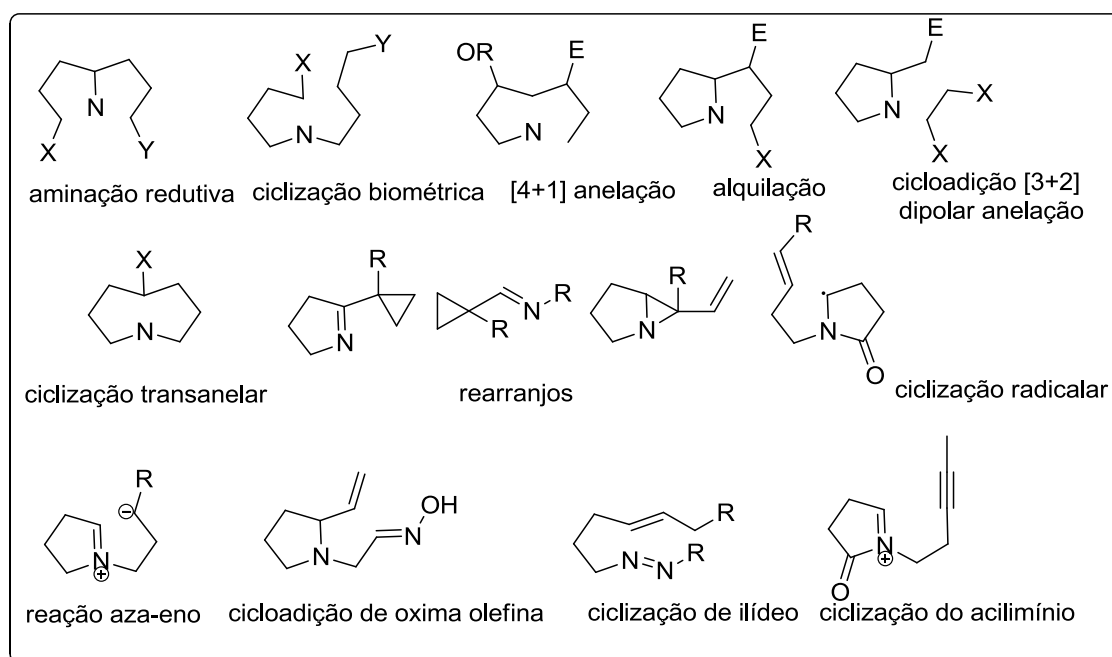


Figura 5 – Acessos sintéticos comuns para a formação de anéis pirrolizidínicos¹⁵

A síntese de azabiciclo[3.3.0]octanos polifuncionalizados tem despertado grande interesse devido à atividade biológica diferenciada apresentada por esta classe de compostos, como: antitumoral, hipotensivo, ações hepatotóxicas, atração de insetos, tanto como produtos naturais, quanto análogos não-naturais.¹⁵

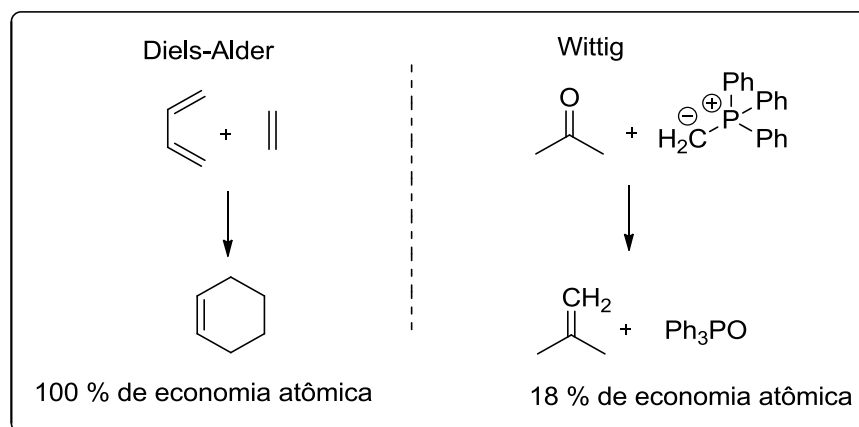
2.2 – Química verde

Química Verde é o conceito aplicado a algumas boas condutas que podem diminuir o impacto sobre a economia e o meio ambiente provocado no desenvolvimento de novas substâncias e/ou materiais. Uma filosofia que estabelece parâmetros de segurança, manuseio e geração de resíduos.¹⁶

Economia atômica, redução ou eliminação do uso de solventes, fontes alternativas de energia e reações catalíticas são alguns princípios aplicados no desenvolvimento de novas metodologias.¹⁷

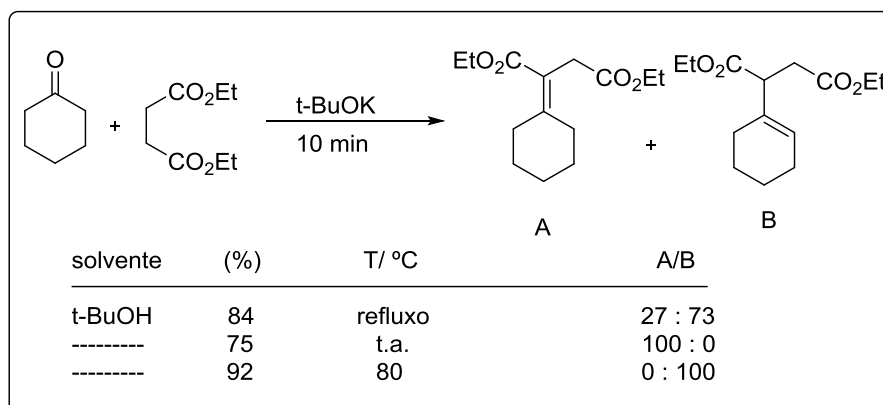
A economia de átomos é a máxima incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos. Esse termo foi introduzido inicialmente por Trost.¹⁸

Em termos de economia atômica, as reações de adição e cicloadição são tidas como processos ideais, pois todos os átomos dos reagentes estão presentes no produto final, (Esquema 1).^{18, 19}



Esquema 1 – Exemplo de economia atômica entre a reação de Diels-Alder e a reação de Wittig¹⁹

Reações sem solventes e/ou reações em fase sólida empregando suportes como argila e sílica, tem levado a formação dos produtos desejados mantendo o alto rendimento e a seletividade esperada. Minimizando a formação de resíduos e etapas posteriores de purificação, (Esquema 2).²⁰



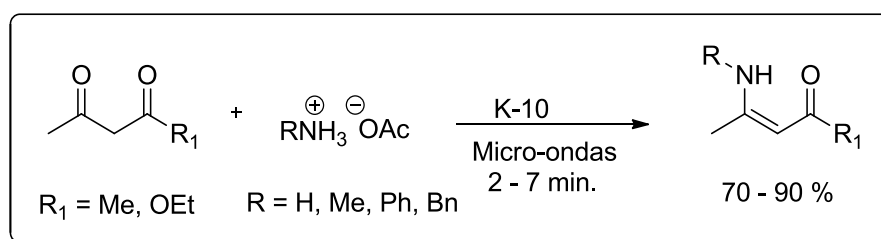
Esquema 2 – Reação de Stobbe com solvente e sem solvente²⁰

A radiação de micro-ondas tem se mostrado, entre outras, como uma fonte alternativa de transferência de energia aplicável a síntese orgânica podendo, em alguns casos, substituir o aquecimento convencional. Aliado a este fato, o uso de micro-ondas, por vezes, não exige o uso de solventes.²¹

A radiação de micro-ondas atua diretamente nas moléculas reagentes, resultando em um rápido aumento de temperatura no interior do recipiente. O contrário do que ocorre no aquecimento convencional, que depende da transferência de energia do sistema para as paredes do recipiente e desse para as moléculas reagentes, provocando um gradiente de energia, fazendo com que as moléculas não atinjam a temperatura necessária para que a reação ocorra com a mesma rapidez.²²

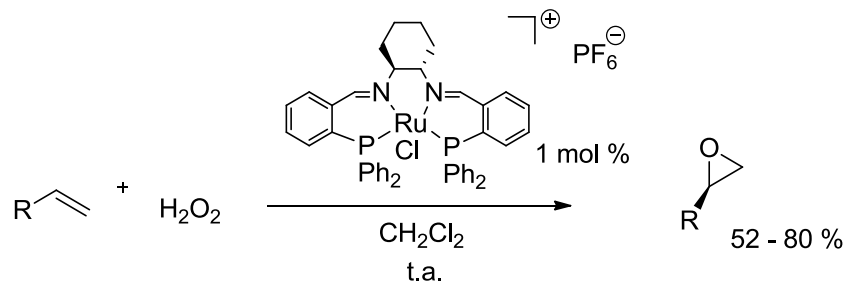
Sendo assim, o uso de radiação de micro-ondas em síntese orgânica pode conciliar o aquecimento direcionado e a possibilidade de redução no tempo reacional, o que representa uma economia energética substancial na obtenção dos produtos de interesse.²²

Por exemplo, uma aplicação do uso da radiação de micro-ondas foi na preparação de β -enaminonas a partir de compostos dicarbonílicos, sem o uso de solventes, em apenas quinze minutos em um equipamento doméstico de micro-ondas, (Esquema 3).²³



Esquema 3 – Preparação de β -enaminonas em fase sólida e irradiação micro-ondas²³

A eliminação ou diminuição da quantidade de substâncias coadjuvantes em uma reação é sempre desejável, o que pode ser alcançado com o uso de catalisadores.²⁴ Existem catalisadores sintéticos (Esquema 4), porém também há a possibilidade do uso de micro-organismos ou enzimas como catalisadores.²⁵



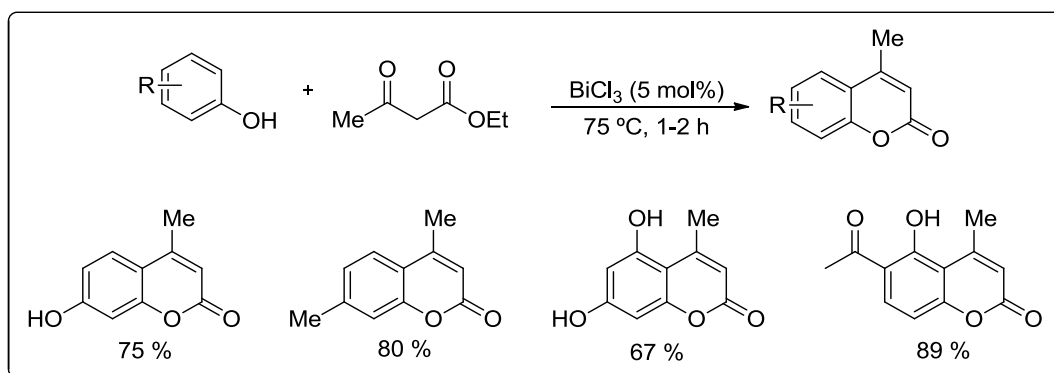
Esquema 4 – Formação de epóxidos catalisada por complexo de rutênio²⁴

O uso de catalisadores assimétricos e/ou enzimáticos é bem visto pelos princípios da química verde, embora deva ser realizado em condições específicas, atmosfera inerte, controle de temperatura e pressão, entre outros.²⁶ Em adição, os altos custos destes catalisadores, bem como a sua conservação, limitam a sua aquisição e uso.

Considerando as condutas da química verde a busca por materiais e substâncias de fácil manipulação, menores riscos e com maior robustez é necessária para a elaboração e desenvolvimento de novas metodologias.²⁷

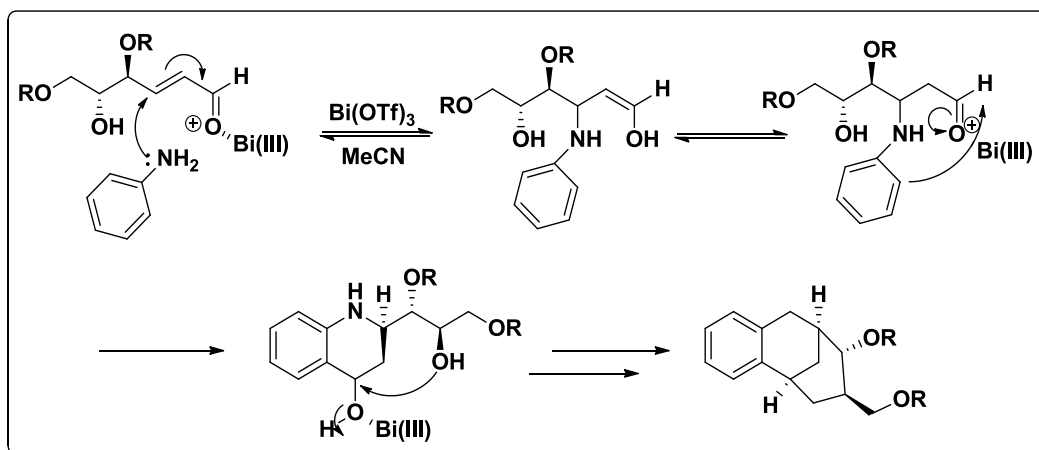
Nesse contexto, o bismuto e seus derivados vem se destacando. O átomo de bismuto é relatado como o metal pesado mais estável da tabela periódica. Não apresenta toxicidade ou capacidade carcinogênica, como os elementos que o circundam na tabela periódica.²⁸

O átomo de bismuto tem dois estados de oxidação, Bi (III) e Bi (V). Sendo o Bi (III) a forma mais estável e aplicada em síntese orgânica.²⁹ Reações de alilação, C- e O-alkilação, oxidações, dihidroxilações, clivagem de acetais, abertura de epóxidos, cicloadições, aza-cicloadições, entre outras, são catalisadas por bismuto, (Esquema 5).³⁰⁻³³



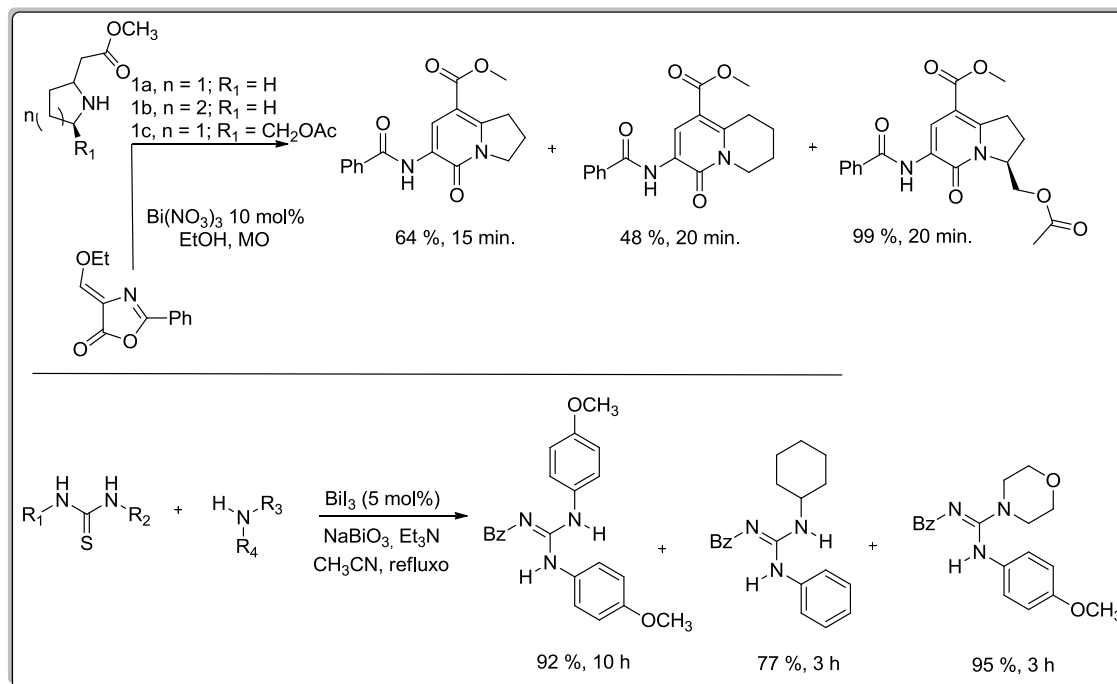
Esquema 5 – Síntese de cumarinas catalisada por BiCl₃³²

Os compostos de bismuto são classificados como ácidos de Lewis. Numerosos ácidos de Lewis foram desenvolvidos e aplicados em síntese orgânica, com a finalidade de formar ligações C-C ou C-X (X = Cl, Br, etc.). No Esquema 6, abaixo, segue um exemplo de uma reação para formação de um composto enantiomericamente puro, catalisada por triflato de bismuto (III).³⁰⁻³³



Esquema 6 – Mecanismo de formação de tetraidroquinolina enantiomericamente pura³¹

O grupo de pesquisa GPSQ vem usando o bismuto e seus derivados na formação de heterociclos quinolizidínicos e indolizidínicos partindo de enaminonas cíclicas e também nas reações de guanilação usando tiouréias para formação de *N*-benzoilguanidinas. As reações foram conduzidas em aquecimento convencional e radiação de micro-ondas, os produtos apresentaram rendimentos de bons a moderados, mostrando que o bismuto é uma ferramenta eficaz e robusta para a síntese derivados da reação de guanilação e *N*-heterociclos, (Esquema 7).^{35, 36}



Esquema 7 – Síntese de núcleos indolizídnicos, quinolizídnicos e *N*-benzoilguanidinas^{35, 36}

3 – Difencilciclopropenona

As ciclopropenonas são compostos que contém um grupo carbonila em um anel insaturado de três membros, e são conhecidas por sua aplicabilidade em diversas reações como: descarboxilação, adição, oxidação e substituição; dentre essas, as reações de adição são as mais importantes, uma vez que as ciclopropenonas apresentam quatro sítios suscetíveis a adição (Figura 6).^{37, 38}

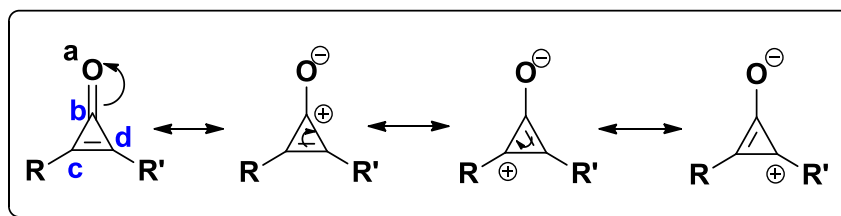
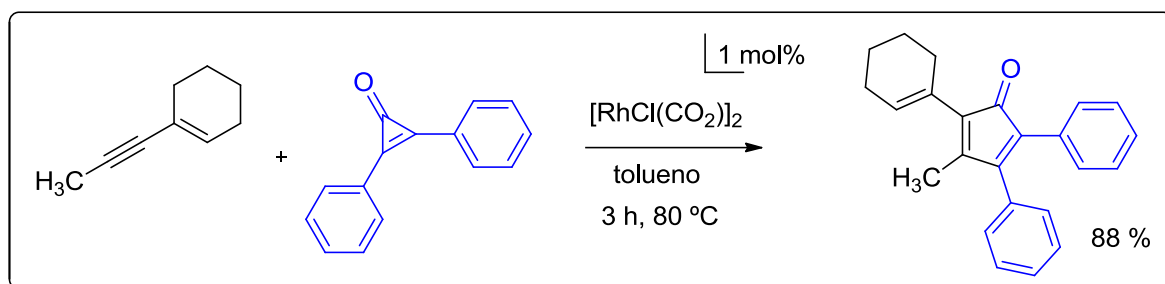


Figura 6 – Indicação dos centros nucleofílicos, eletrofílicos e ressonância das ciclopropenonas³⁹

Reações de adição eletrofílica ocorrem no oxigênio da carbonila, já reações de adição nucleofílica acontecem em qualquer carbono do anel devido a deslocalização de carga positiva (Figura 6).^{38, 39} Contudo, estudos mostraram que ciclopropenonas também são capazes de participar de reações de cicloadição e acontecem através das ligações C=O, C-O e C=C do anel ciclopropenonas, (Esquema 8).^{39, 40}



Esquema 8 – Reação de cicloadição [3+2] catalisada por complexo de ródio entre alcino e difenilciclopropenona⁴⁰

A química das ciclopropenonas e a sua aplicação na síntese de carbo e heterocíclicos são temas bem documentados. O anel de três membros das ciclopropenonas possui alta energia anelar ($\sim 70 \text{ Kcal mol}^{-1}$), apresentando um caráter aromático que estabiliza o sistema.³⁹⁻⁴¹ A difenilciclopropenona foi o primeiro composto sintetizado pertencente à classe das ciclopropenonas.⁴²⁻⁴⁴ A difenilciclopropenona é um sensibilizador de contato da derme, além de ser estimulante das atividades da enzima epóxido-hidrase^{43, 44}.

As ciclopropenonas naturais são bioativas frente a algumas doenças, tornando a sua síntese ainda mais valiosa, pois esses compostos apresentam atividade citotóxica moderada, por exemplo: na atividade contra uma gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, (Figura 7).⁴⁴⁻⁴⁹

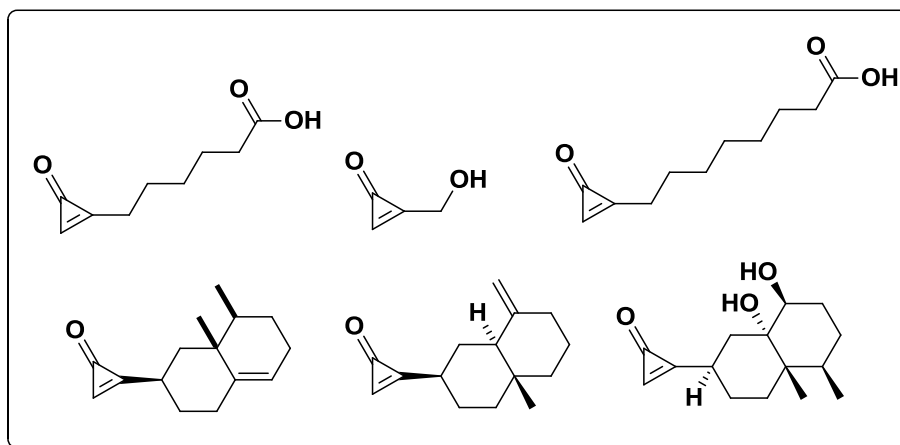


Figura 7 – Ciclopropenonas de origem natural ⁴⁴⁻⁴⁹

4 – Enaminonas

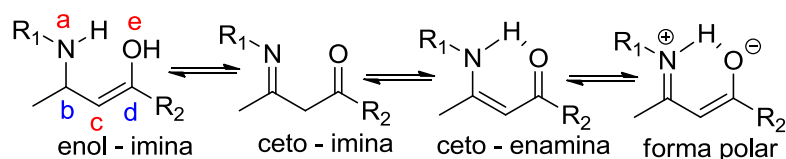
Uma estratégia adotada para a síntese de heterociclos bem consistente, é partir de uma classe de moléculas versáteis e reativas. Moléculas que sejam facilmente obtidas e que possuam pontos reativos em sua estrutura, levando a formação de outras estruturas densamente funcionalizadas.

Enaminonas são uma classe de moléculas apontadas com grande potencial para aplicação como blocos de construção na síntese orgânica, possuindo assim uma grande aplicabilidade na síntese de *N*-heterociclos, que são intermediários para a síntese de alcaloides e seus análogos.⁵⁰⁻⁵²

O termo enaminona foi inicialmente proposto por Greenhill, para designar as moléculas que apresentam o sistema conjugado $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$ ⁵¹, esses compostos, também podem ser chamados de β -enamino cetona, β -enamino éster, β -aminoenona, acilvinilamino e acilenamina.⁵¹

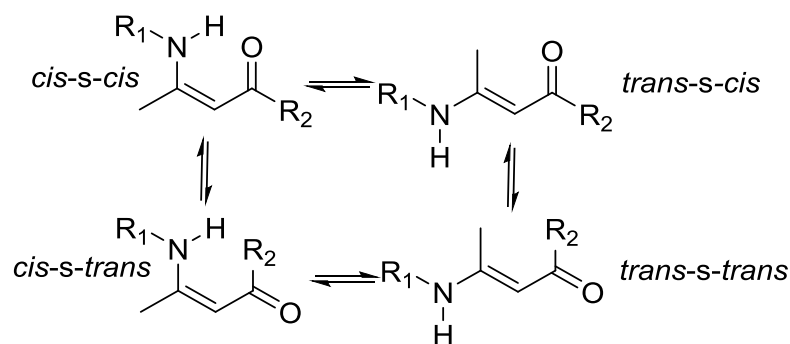
O sistema conjugado presente nas enaminonas, permite a deslocalização dos elétrons pela sua própria estrutura, através de um efeito de ressonância conhecido de “*push-pull*”. Este efeito torna as enaminonas compostos etileno capto-ativos, consistindo na porção amina responsável pelo aumento da densidade eletrônica e o grupo carbonila por diminuí-la. Essa deslocalização eletrônica, presente nas

enaminonas permite que elas possam agir com eletrófilos ou nucleófilos, sendo os centros “a, c, e”, nucleofílicos e “b, d” os centros eletrofílicos.⁵⁰⁻⁵² As formas ceto-enamina e polar são de maior contribuição devido à possibilidade de formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular, quando um dos substituintes no nitrogênio é um átomo de hidrogênio, (Esquema 9).⁵²



Esquema 9 – Estrutura básica de enaminonas, formas tautoméricas e efeito “push-pull”⁵²

A restrição rotacional das ligações σ , e a diminuição da barreira de isomerização da ligação dupla olefínica permitem que as enaminonas possam ser encontradas em até quatro possíveis formas isoméricas diferentes (Esquema 10).⁵²⁻⁵³ O tipo e o volume dos substituintes podem favorecer uma determinada forma isomérica, em função de uma planaridade para extensão da conjugação do sistema π ou uma menor tensão estrutural.⁵³



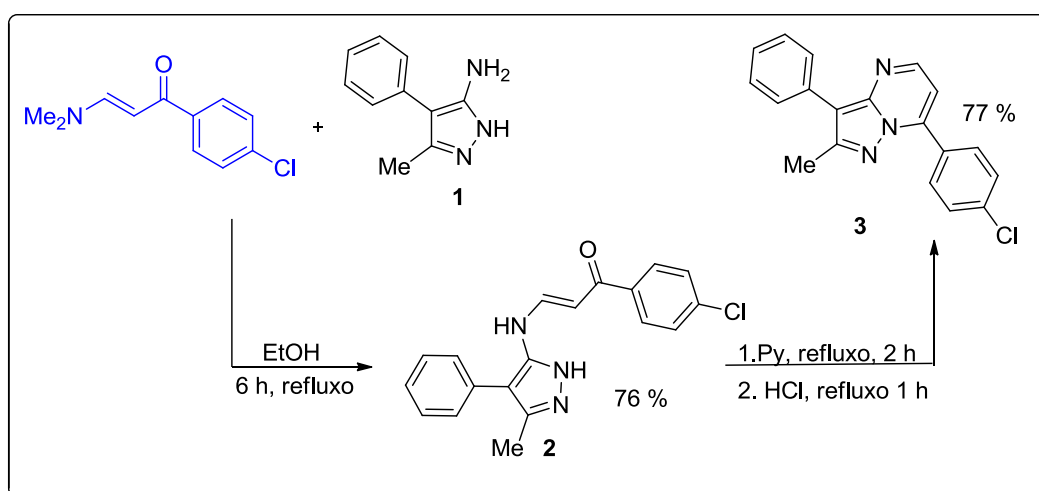
Esquema 10 – Isômeros das enaminonas acíclicas⁵²

O caráter ambifílico das enaminonas é o que as tornam versáteis e aplicáveis como blocos de construção em síntese orgânica podendo reagir com diversos

compostos nucleofílicos, eletrofílicos ou ambifílicos, formando uma grande variedade de novas substâncias complexas.⁵²

É conhecido na literatura que reações com reagentes polidentados, como as enamionas geralmente produzem *N*-heterociclos. Além disso, enamionas são também citadas como ferramentas sintéticas de construção para novos candidatos a fármacos.⁵³⁻⁵⁵

Almazroa e colaboradores relataram o estudo de reações envolvendo enamionas e aminoheterociclos, como a pirazolamina **1**, levando a formação do derivado pirazol substituído **2** que, em seguida, passa por uma etapa de ciclização em piridina, produzindo o composto **3** em bom rendimento,⁵⁶ (Esquema 11)

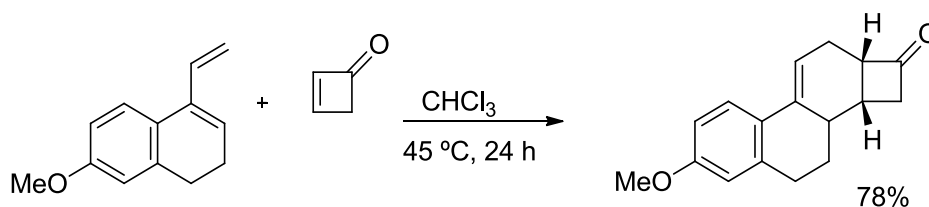


Esquema 11 – Formação de pirazol-pirimidina usando enamionas⁵⁶

4.1 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enamionas com difenilciclopropenona

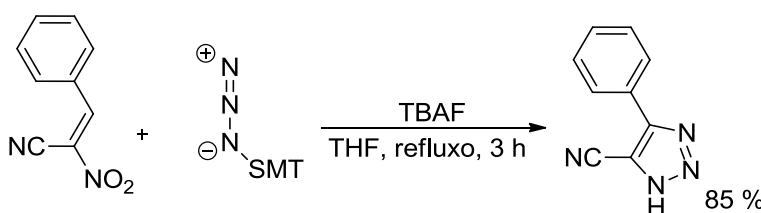
Reações de cicloadição são exemplos de reações pericíclicas, onde dois reagentes se combinam, levando a quebra de ligações π e formação de novas ligações σ , formando um novo anel.

De acordo com o número de átomos envolvidos na formação do produto é possível dar a nomenclatura adequada à reação de cicloadição. Por exemplo, nas reações de Diels-Alder se utiliza os elétrons π contidos nos orbitais p das ligações duplas para que ocorra a cicloadição, quando cita-se o termo [4+2] para as reações de Diels-Alder contabiliza-se a quantidade de átomos envolvidos no processo de cicloadição. São quatro átomos de um reagente e dois átomos do outro. Esse processo ocorre concertado, ou seja, o movimento de elétrons, quebra e formação de ligações não passa por um intermediário iônico⁵⁷, (Esquema 12).⁵⁸



Esquema 12 – Reação de Diels-Alder com dieno de Dane⁵⁸

A reação de cicloadição [3+2], também chamada de reação de cicloadição 1,3 dipolar segue um esquema de mecanismo análogo à reação de Diels-Alder⁵⁷ (Esquema 13)⁵⁸.

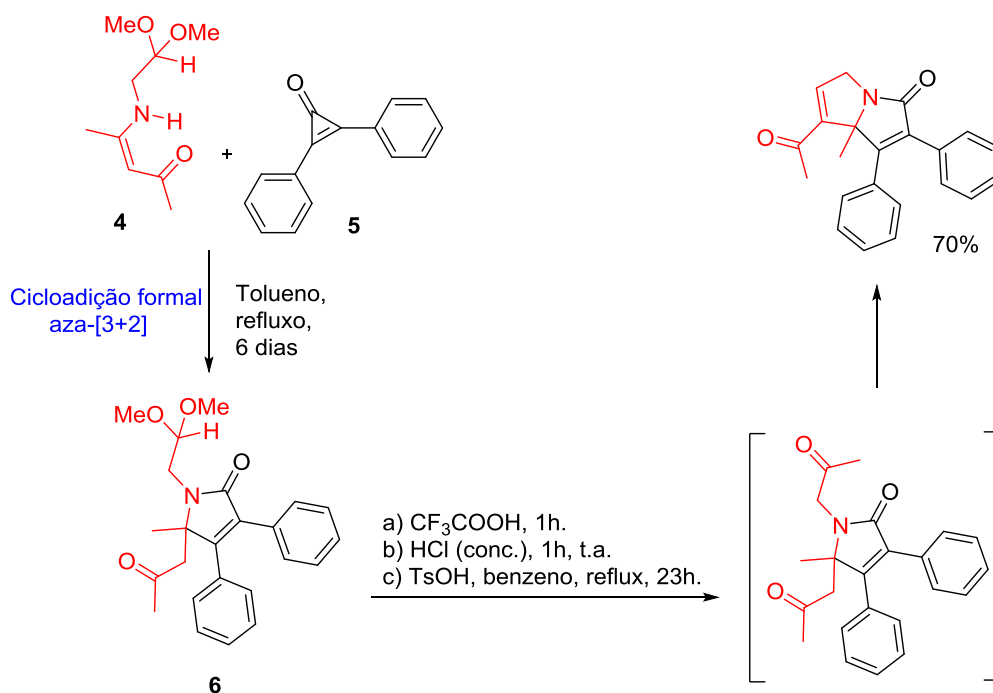


Esquema 13 – Síntese de 4-fenil-1H-1,2,3-triazol via cicloadição [3+2]⁵⁹

Quando se fala em cicloadição formal aza-[3+2], indica que o processo de cicloadição passa por um intermediário iônico. O termo formal é introduzido para diferenciar as cicloadições formais das reações pericíclicas (Diels-Alder).⁵⁷

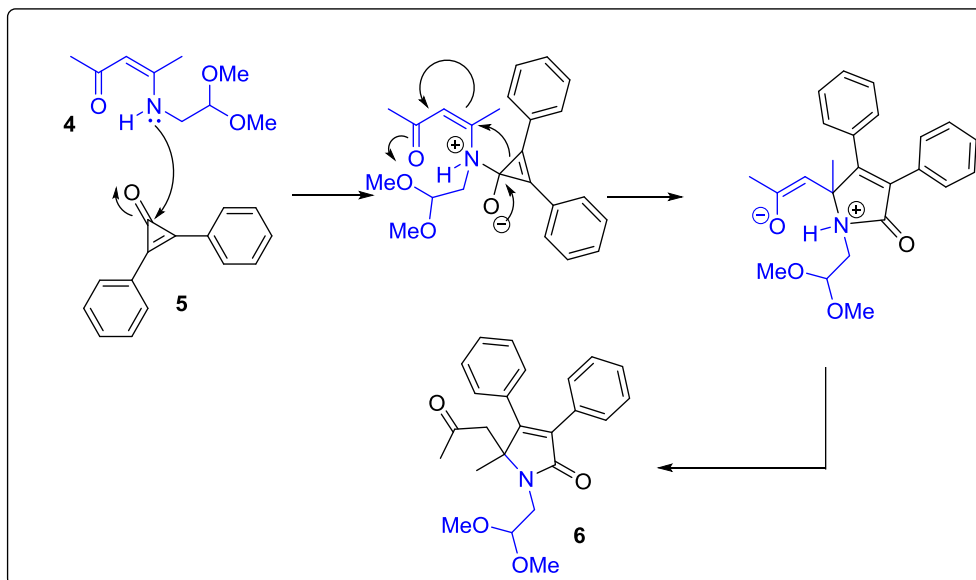
Kascheres e colaboradores relataram o uso de enaminonas como blocos construtores de *N*-heterociclos. Descreveram a reação de difenilciclopropenona e enaminonas acíclicas primárias e secundárias via reação de cicloadição formal aza-

[3+2], promovendo uma rota para o acesso a 1,5-di-hidro-2*H*-pirrol-2-onas funcionalizadas, **6**, no Esquema 14 está representada a formação do núcleo pirrolizidínico em quatro etapas.^{60, 61}



Esquema 14 – Reação de enaminona acíclicas e difenilciclopropenona⁶¹

A reação ocorre com a formação de um anel de cinco membros, onde a enaminona contribui com dois átomos e a difenilciclopropenona contribui com três átomos. Em outra etapa, uma ciclicização leva a formação do composto **7**, um núcleo de *alcaloide-like* pirrolizidínico.⁶⁰ Esse exemplo demonstra a eficácia da reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre a difenilciclopropenona e as enaminonas acíclicas. Em apenas uma etapa é possível atingir moléculas funcionalizadas.



Esquema 15 – Mecanismo proposto para a formação da 2-pirrolidinona⁶⁰

No mecanismo acima, proposto por Kascheres e colaboradores, a enaminona atua como nucleófilo atacando um dos centros eletrofílicos da difenilciclopropenona **5** conduzindo a um intermediário iônico. Um par de elétrons do átomo de oxigênio restaura a dupla ligação com o átomo de carbono, ao passo que uma ligação σ do anel ciclopropenona ataca o carbono diretamente ligado ao átomo de nitrogênio, levando ao núcleo pirrolidinona, composto **6** (Esquema 15).⁶¹

Foi observado que a regioquímica do produto final era determinada pela orientação dos grupos carbonílicos das enaminonas e das ciclopropenonas. Cunha classificou essa orientação de acordo com a Figura 9.⁶²

Quando os grupos carbonílicos estiverem orientados para lados opostos (Cabeça-Cauda), a regioquímica do produto de cicloadição é do tipo Kascheres. Se a orientação dos grupos carbonílicos estiver para o mesmo lado (Cabeça-Cabeça), a regioquímica do produto de cicloadição é do tipo anti-Kascheres.^{62, 63}

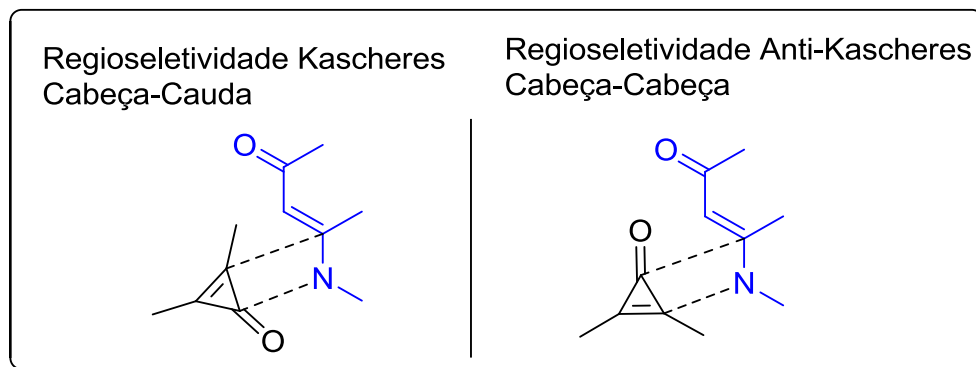
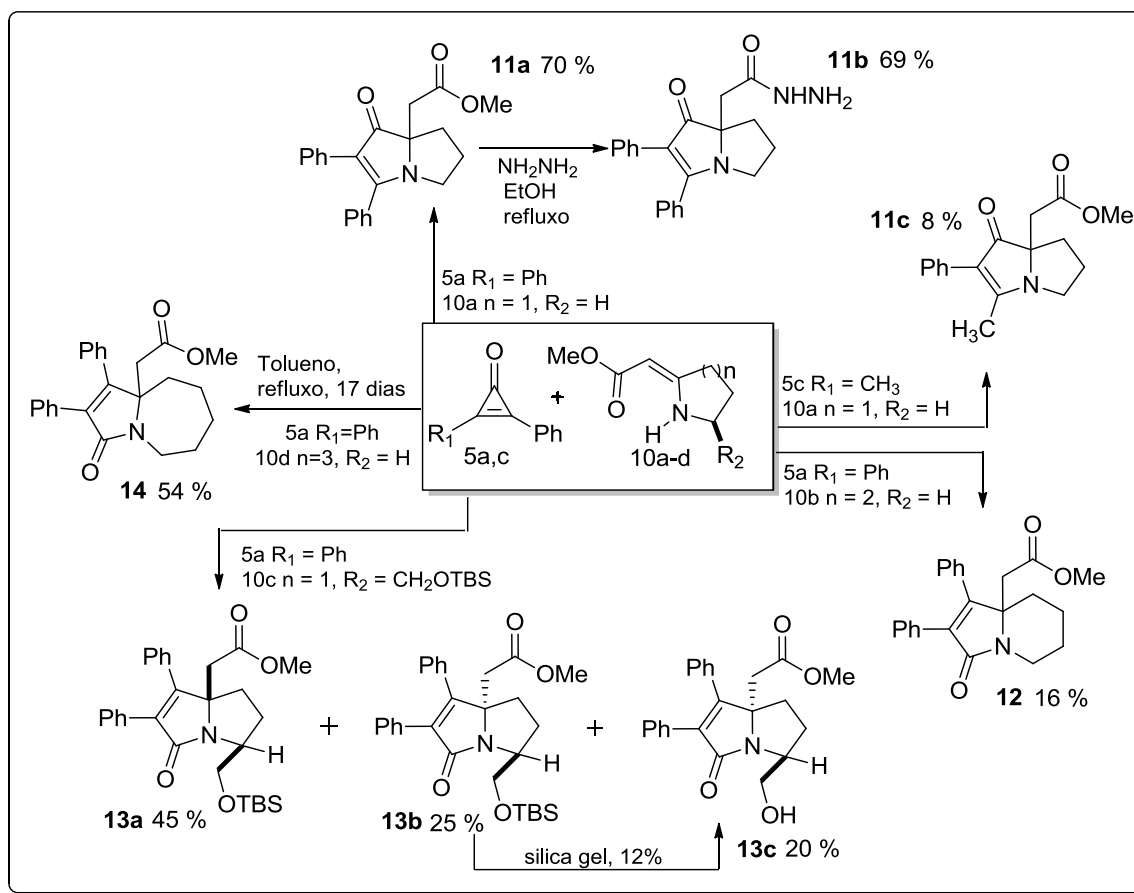


Figura 9 – Regioquímica Kascheres e anti-Kascheres para enaminonas e ciclopropenonas⁶⁵

Observando o mecanismo e o produto final da reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre a enaminona acíclica **4** e a difenilciclopropenona **5** (Esquema 15), nota-se a regioquímica Kascheres e a orientação dos grupos carbonílicos do tipo Cabeça-Cauda, confirmado por Kascheres através de dados de infravermelho.^{62, 63}

Geralmente, o acesso a azabiciclos **7**, exige uma longa rota de síntese para atingir o núcleo pirrolizidínico. Aplicando o conhecimento do uso de enaminonas e as ciclopropenonas como blocos de construção de *N*-heterociclos, dada a grande versatilidade desses compostos, Cunha e colaboradores reportaram o uso de enaminonas cíclicas e ciclopropenonas, para a síntese de núcleos pirrolizidínicos, indolizidínicos e pirroloazepínicos funcionalizados, visando uma grande economia atômica e de número de etapas.⁶⁵⁻⁶⁷ Várias rotas foram testadas e estão demonstradas no esquema abaixo (Esquema 10). Testes foram realizados com enaminonas cíclicas de cinco, seis e sete membros. Além disso, também foram testadas a metilfenilciclopropenona e a difenilciclopropenona.⁶⁵

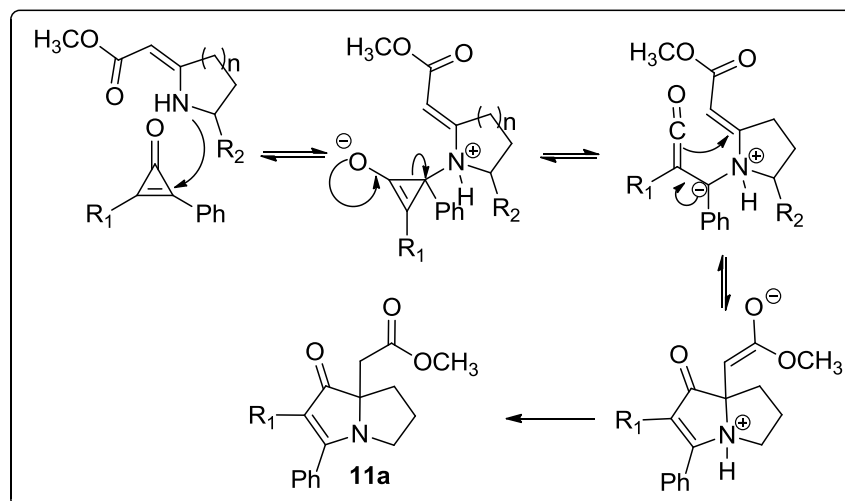


Esquema 16 – Síntese de alcaloides pirrolizidínicos polifuncionalizados⁶⁵⁻⁶⁷

No entanto, o uso de enaminonas cíclicas, em alguns casos, levou ao produto com a regioquímica anti-Kascheres, compostos **12**, **13a-c** e **14**, onde os grupos carbonílicos estão orientados para lados opostos.

A proposta mecanística apresentada por Cunha e colaboradores, para justificar a formação dos produtos com a regioquímica anti-Kascheres segue abaixo (Esquema 17), onde a ciclização é do tipo *5-exo-trig*, fornecendo o núcleo pirrolizidínico.⁶⁵

No mecanismo, a enaminona atua como nucleófilo atacando o centro eletrofílico da difenilciclopropenona conduzindo a um intermediário ceteno, que passa por uma eletrociclização que envolve seis elétrons π , levando ao fechamento do anel, produzindo um núcleo tipo pirrolizidínico.⁶⁵



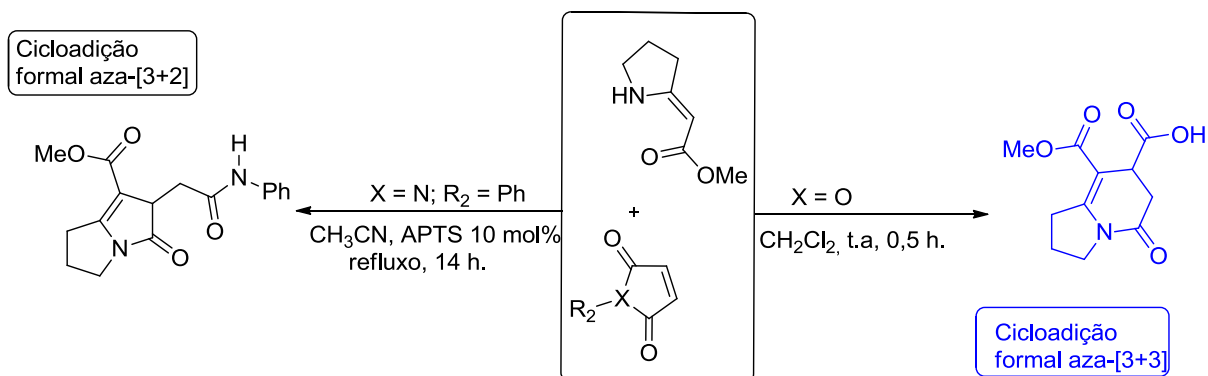
Esquema 17 – Proposta mecanística para formação dos anéis pirrolizidínicos⁶⁵

Relatos de produtos naturais de origem marinha, na literatura, ressaltam que compostos que possuem grupos arila adjacentes apresentam atividades biológicas marcantes, como: atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral. Além disso, alguns exemplares possuem a habilidade de inibição celular de polimerases. Portanto, a síntese de *N*-heterociclos com dois grupos arila em posições adjacentes apresenta um papel importante na contribuição e desenvolvimento de novos fármacos com essas propriedades.⁶⁸

As enaminonas apresentam boa reatividade frente a eletrófilos, porém o comportamento da enaminona pode variar. Uma pequena variação na natureza dos substituintes tanto na enaminona, quanto na outra molécula podem influenciar a natureza do produto formado.⁶⁹ Cunha e colaboradores publicaram um artigo abordando a variação reacional de enaminonas cíclicas em reações de cicloadição formal aza-[3+3] e -[3+2], as enaminonas foram testadas frente a dois eletrófilos: as maleimidas e o anidrido maléico. Nota-se que a enaminona cíclica de cinco membros frente a maleimida produz um núcleo pirrolozidínico. Quando a mesma enaminona reage com anidrido maléico o produto observado é um núcleo indolizidínico.⁶⁹

Essas reações demonstram que as enaminonas podem formar, em apenas uma etapa, diferentes núcleos de produtos naturais como: pirrolizidínico,

indolizidínico e pirroazepínico apenas variando as condições reacionais, (Esquema 18).⁶⁹



Esquema 18 – Síntese de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos de maleimidas e anidrido maléico⁶⁹

Portanto, as enaminonas são blocos de construção, versáteis na síntese de heterociclos nitrogenados, são fáceis de serem obtidas e manipuladas, seguindo os princípios de química verde. Nas reações de cicloadição apresentam boa economia atômica e grande redução no número de etapas do método sintético.

5 – Ensaios de viabilidade celular *in vitro* do núcleo pirroloazepínico, os núcleos pirrolizidínicos e as pirrolidinonas na linhagem glioblastoma GL-15

Glioblastoma multiforme é o tumor mais comum e agressivo do cérebro primário em seres humanos. Geralmente pacientes diagnosticados com glioblastoma multiforme veem a óbito em até quatorze meses. Apesar das diversas modalidades terapêuticas, o prognóstico é ruim, levando o paciente a óbito em até dois anos com tratamento de quimioterapia e radioterapia. A morte ocorre devido a edema cerebral ou hipertensão intracraniana.⁷⁰⁻⁷²

Vários grupos de pesquisa têm concentrado esforços na síntese de novos compostos que possuam atividade citotóxica. Entre tais compostos, os alcaloides

exercem um papel importante. *Alcaloide-like* são sintetizados com diversas variações estruturais e são conhecidos pela marcante atividade anticâncer e como agentes citotóxicos, representam uma classe muito interessante, além de demonstrar outras formas de bioatividade.⁷³

Reações de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas e difenilciclopropenona são versáteis na produção de *N*-heterociclos de cinco, seis e sete membros densamente substituídos. Os *N*-heterociclos sintetizados são classificados como *alcaloides-like*, pois apresentam núcleo de alcaloides, e podem apresentar atividade bioativa frente às células cancerosas, porém não são encontrados na natureza. Trabalhos em curso no grupo de pesquisa GPSQ levaram a criação de uma biblioteca de moléculas com tais características. Essas moléculas foram postas a teste de atividade biológica na linhagem de células cancerosas GL-15, (Figura 10).⁷⁴

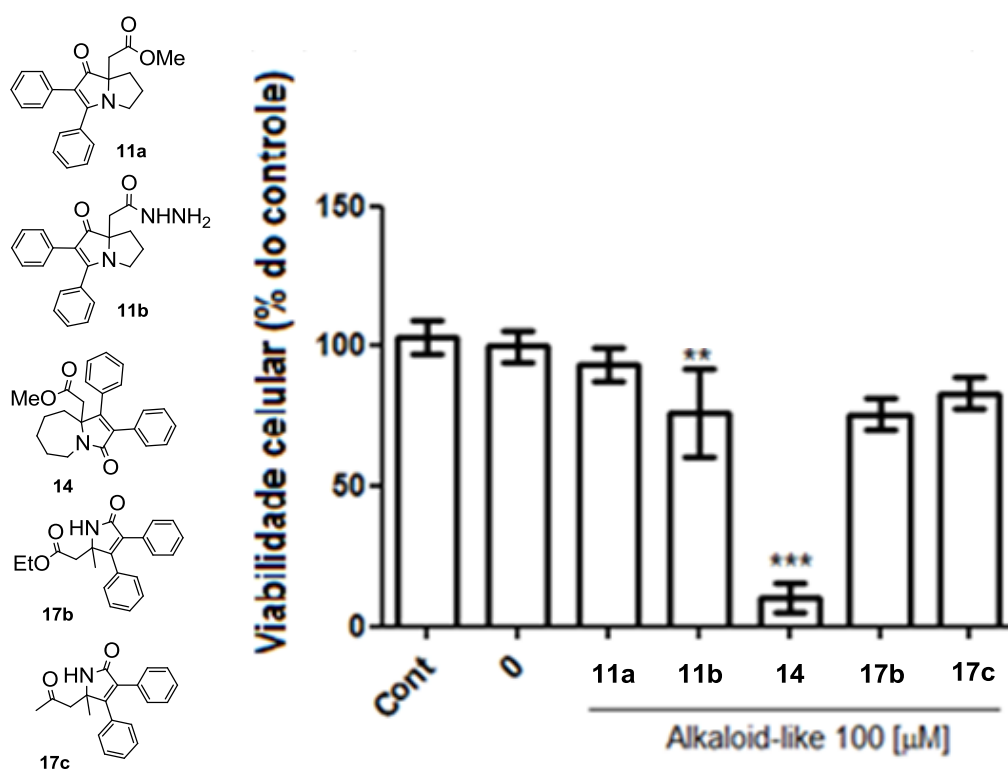
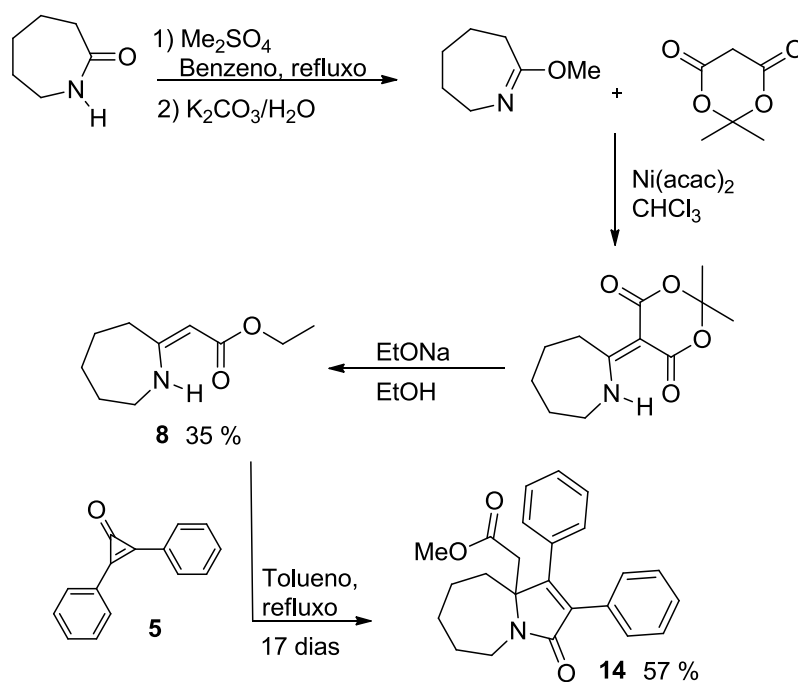


Figura 10 – Ensaio biológico de citotoxicidade em GL-15 dos compostos **11a-b**, **14**, **17b-c** por 72 horas com 100 μM dos compostos solubilizados em DMSO 0,1%⁷⁴

Resultados interessantes apontam que as estruturas testadas apresentam atividade bioativa de moderada a alta contra a linhagem de glioblastoma GL-15, de

modo que o composto **14** foi o mais promissor de todos no teste de viabilidade celular, (Figura 10).⁷⁴

A rota sintética para a obtenção do composto **14** possui várias etapas. Feita a partir da caprolactama, através da sua reação com dimetilssulfato para fornecer a *O*-metilcaprolactima que após reação com ácido de Meldrum, na presença de Ni(acac)₂ em clorofórmio, fornece o alquilideno. Após reação desse alquilideno com etóxido de sódio em etanol, a enaminona de sete membros foi obtida.⁷⁵ O composto **8** reagiu com a difenilciclopropenona **5** em tolueno por dezessete dias, levando a formação do composto **14** com rendimento de 57% (Esquema 19).



Esquema 19 – Síntese do composto **14**

Tendo em vista que o processo descrito acima e representado pelo Esquema 19 é longo e exige manipulação de solventes secos e atmosfera inerte para a formação da enaminona cíclica de sete membros, apenas a etapa de formação do biciclo, via reação de cicloadição formal aza-[3+2], se enquadra nos parâmetros da química verde.

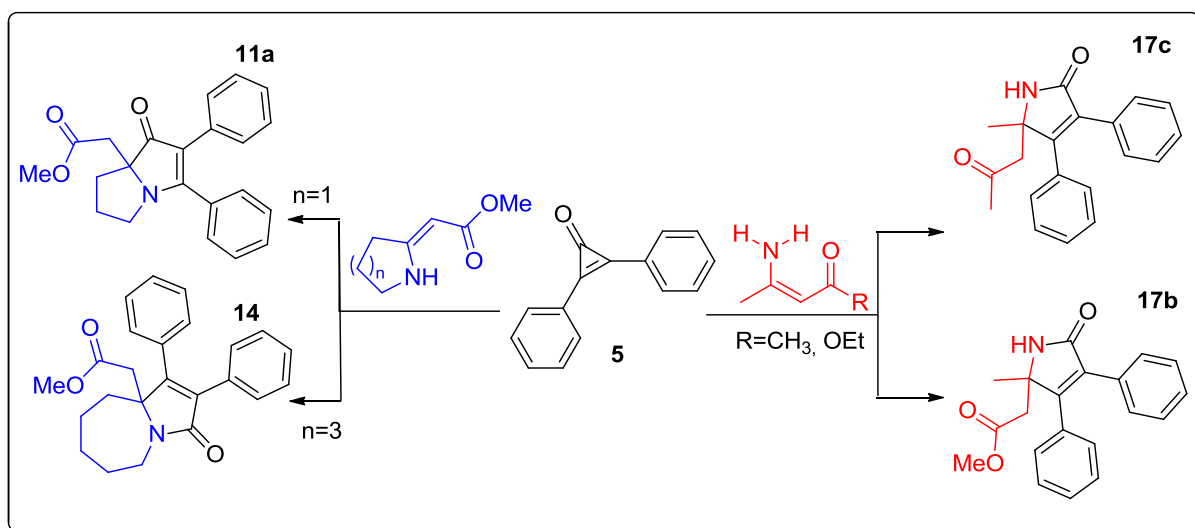
Uma possibilidade seria a elaboração de uma nova rota sintética para atingir esse biciclo. Como os testes iniciais de viabilidade celular indicaram o coeficiente de partição octanol/água ($\log P$) como o fator provável para a eficiência do composto **14**, que relaciona a parte hidrofóbica do composto **14** e as suas interações celulares. Os compostos **17b** e **17c** apresentam uma moderada atividade biológica, observado que possuem a mesma regioquímica do composto **14**. Logo, a inserção de substituintes no nitrogênio pode provocar o mesmo efeito do biciclo **14**.⁷⁴

6 – Objetivos

Este trabalho tem como objetivos: (i) aumentar o escopo de 2-pirrolidinonas obtidas por meio da reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e a difenilciclopropenona; (ii) fazer um estudo metodológico entre as alternativas de reações sem solventes, catalise por ácidos de Lewis, uso de micro-ondas como fonte de energia para síntese de *N*-heterociclos; (iii) promover mudanças estruturais nos compostos pirrolidinonas e pirrolizidínico; (iv) investigar as propriedades moleculares dos compostos sintetizados por meio dos programas de bioinformática Osiris[®] e Molinspiration[®]; (v) Comparar os resultados obtidos (*in silico*) com o teste biológico do composto **14**.

7 – Resultados e discussão

Considerando os princípios de química verde, o uso de ciclopropenonas e enamionas na construção de *N*-heterociclos, a reação entre enamionas cíclicas e acíclicas e a difenilciclopropenona foi revisitada com o intuito de enquadrar a síntese de *N*-heterociclos do tipo pirrolizidínico, composto **11a** e 2-pirrolidinonas, compostos **17b** e **17c** aos conceitos de química verde, (Esquema 20).

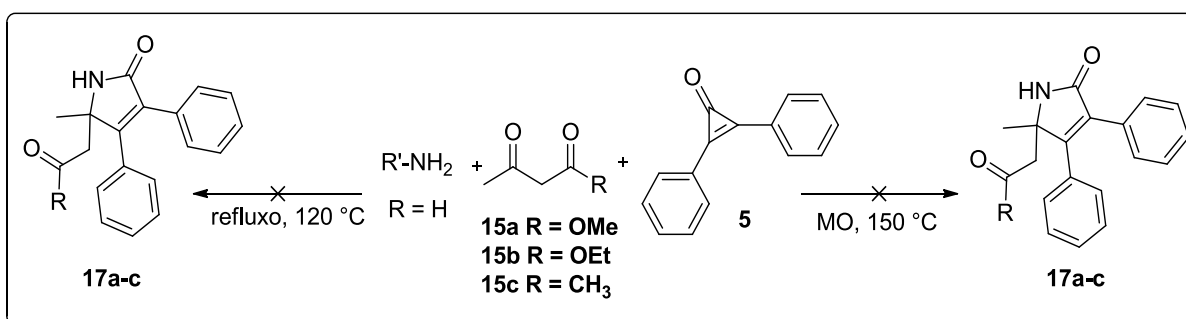


Esquema 20 – Escopo da reação entre enamionas cíclicas e acíclicas e difenilciclopropenona

7.1 – Reação multicomponente entre difenilciclopropenona, aminas e β -ceto ésteres

Reações multicomponentes ocorrem quando três ou mais reagentes são adicionados ao mesmo tempo a um sistema reacional para formar um produto que agrega características estruturais de cada um dos reagentes. São conhecidas pela simplicidade no processo, poder de conversão total dos reagentes em produtos, reação de alta economia atômica energética e emprego de moléculas simples e pequenas como material de partida. Essas características são atrativas e podem ser acopladas a eficiência da reação de cicloadição formal aza-[3+2].^{76, 77}

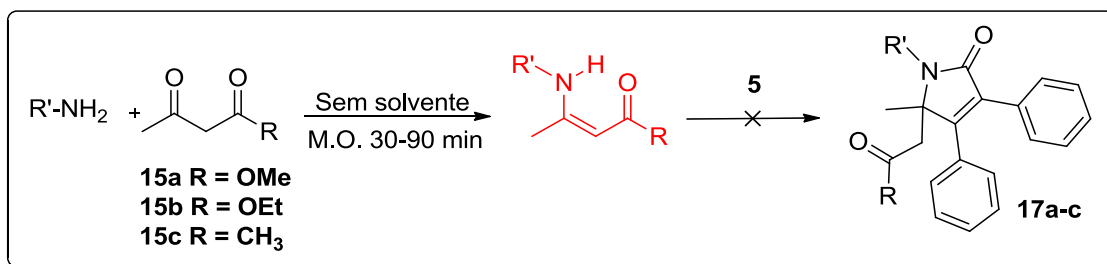
Foram realizadas tentativas de síntese dos compostos **17a-c** via reação multicomponente. Nesse processo utilizou-se a difenilciclopropenona **5**, os β -cetoésteres **15a-c** e as aminas correspondentes, adicionados ao mesmo tempo em um balão em refluxo (Esquema 21). Outra alternativa, para testar a viabilidade do processo multicomponente e torná-lo favorável energeticamente foi aplicar a radiação micro-ondas como fonte de energia alternativa, (Esquema 21). Porém, nenhuma das alternativas testadas levou ao produto desejado, houve a formação de uma mistura complexa e nenhum reagente inicial foi recuperado.



Esquema 21 – Reação multicomponente para formação de 2-pirrolidinonas *N*-substituídas

Em seguida, aplicou-se o conceito de reação *one-pot*, a enaminona foi preparada via micro-ondas e sem solvente, de acordo como descrito na literatura⁷⁸, (Esquema 22). Após a formação da enaminona correspondente, a difenilciclopropenona **5** foi adicionada ao meio reacional e a radiação micro-ondas foi aplicada em ciclos de dez minutos nas condições descritas na Tabela 1. Não foi observada a formação dos produtos de interesse, além da formação de diversos subprodutos visualizados em cromatografia de camada delgada (CCD).

O procedimento foi aplicado para a síntese de enaminonas primárias, secundárias com grupos alquílicos e um derivado da etanolamina. Todas enaminonas geradas nesse processo foram comparadas de acordo com o índice de retenção em CCD com seus padrões previamente preparados e purificados e dados de infravermelho.



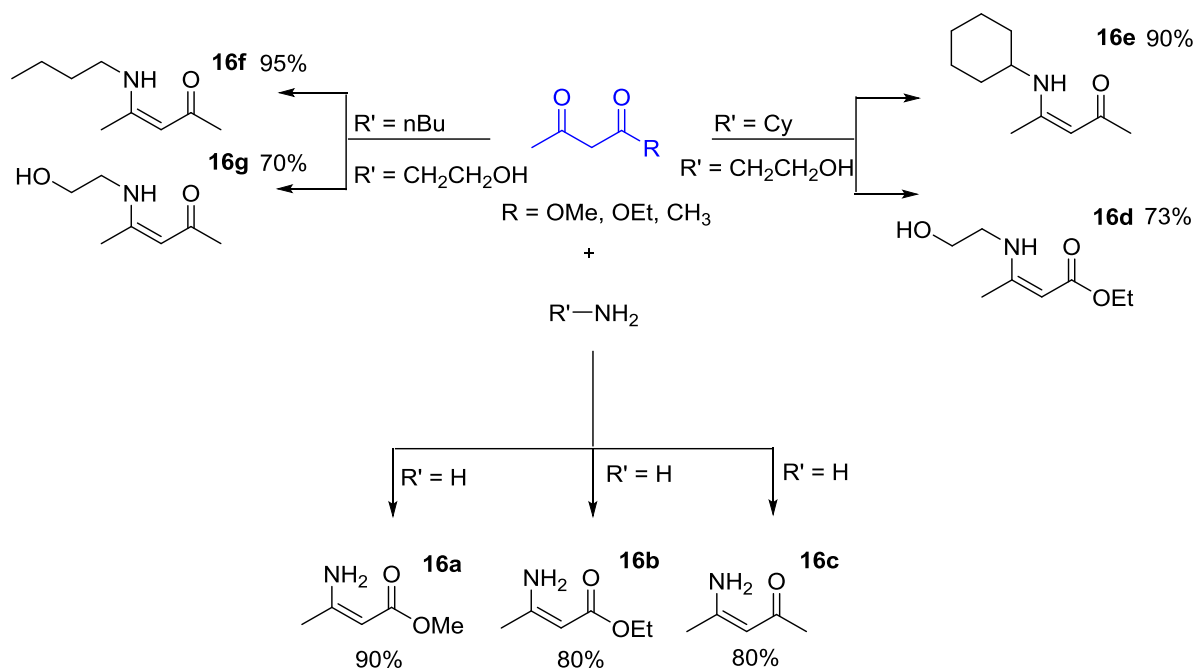
Esquema 22 – Reação *one-pot* para síntese de 2-pirrolidinonas *N*-substituídas

Tabela 1 – Condições para síntese *one-pot* sem solvente de 2-pirrolidinonas *N*-substituídas

Entrada ^a	R'	R	Tempo (min.)	Resultado
1	<i>n</i> -Butil	OEt	90	MC
2	<i>n</i> -Butil	CH ₃	90	MC
3	CH ₂ CH ₂ OH	OEt	90	MC
4	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	30	MC
5	H	OEt	30	MC
6	H	CH ₃	90	MC
7	Cy	OEt	90	MC
8	Cy	CH ₃	90	MC

^aMicro-ondas, 150 °C, 200 W, 250 psi; MC – mistura complexa

O processo de síntese de 2-pirrolidinonas não pôde ser realizado através de reações multicomponentes. Portanto, as enaminonas foram preparadas através dos β-cetoésteres e as aminas correspondentes. Em um balão sob banho de gelo o composto dicarbonílico foi adicionado, em seguida a enaminona foi acrescentada lentamente, mantendo-se vigorosa agitação magnética, a reação foi mantida *overnight*. As enaminonas **16a-g** foram isoladas por meio da extração em diclorometano e caracterizadas por dados de infravermelho, (Esquema 23).

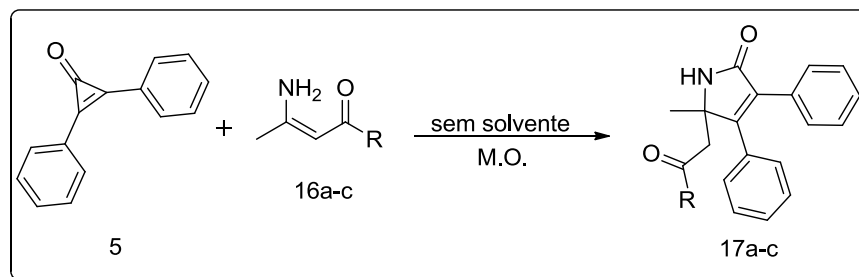


Esquema 23 – Síntese de enaminonas secundárias *N*-substituídas

7.2 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona via radiação de micro-ondas

Kascheres e colaboradores desenvolveram uma metodologia para síntese de 2-pirrolidinonas através da reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e ciclopropenonas, nessa metodologia foi usado como solvente o tolueno, em refluxo por até 7 dias, conduzindo a formação do produto com rendimentos de moderados a bons.⁶¹

Empregando os princípios de química verde, com o intuito de otimizar e ampliar o método de síntese de 2-pirrolidinonas via reação de cicloadição formal aza-[3+2], essa reação foi revisitada. A reação das enaminonas **16a-c** com a difenilciclopropenona **5** foi realizada substituindo o aquecimento convencional por radiação de micro-ondas, o reator foi usado na seguinte condição: temperatura de 150 °C, 200 W de potência e 250 psi (Esquema 24).



Esquema 24 – Formação de pirrolidona não substituídas

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos na síntese dos compostos **17a**, **17b** e **17c**. O método mais eficaz pela radiação micro-ondas foi alcançado com o uso de dois equivalentes da enaminona para os compostos **17b** e **17c**. Todas as reações foram realizadas sem solvente.

Tabela 2 – Formação de pirrolidonas não substituídas sob radiação micro-ondas

Produto	R	Nº de Eq. (5:16a-c)	Tempo (min)	Rendimento (%)
17a	OMe	1:1	10	57
17b	OEt	1:1	90	64
17c	CH ₃	1:1	10	25
17a	OMe	1:2	30	60
17b	OEt	1:2	10	76
17c	CH ₃	1:2	30	41

Nº de Eq (5:16a-c). – Número de equivalentes do composto 5 e enaminonas 16a-c

No método descrito por Kascheres e colaboradores⁶¹, os compostos **17b** e **17c** foram obtidos por meio de refluxo de seis a sete dias, com 67 % e 71 % de rendimento, respectivamente. Em comparação ao método descrito na Tabela 2, os rendimentos são comparáveis, considerando que o tempo de reação foi reduzido para minutos na presença da radiação micro-ondas. Essa metodologia provou estar inserida nos princípios da química verde, eliminando o solvente e reduzindo o tempo reacional.

A elucidação estrutural dos compostos **17a**, **17b** e **17c**, foi realizada por comparação dos dados espectroscópicos de infravermelho e pontos de fusão já descritos em publicações anteriores de Kascheres.^{60, 61}

(i) Elucidação estrutural e regioquímica do composto **17a**

Para o composto **17a**, no espectro de infravermelho observa-se a uma banda em 3414 cm^{-1} , correspondente a estiramento da ligação NH, uma banda em 2935 cm^{-1} correspondente a um estiramento de CH_3 , característico de carbonos hibridizados sp^3 , duas bandas em 1712 e 1666 cm^{-1} , correspondentes ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{O}$ dos dois grupos carbonílicos e uma banda em 1365 cm^{-1} correspondente a estiramento da ligação $\text{C}-\text{O}$, caracterizando a presença de um grupo éster da estrutura. Além disso, uma deformação fora do plano (δ) em 698 cm^{-1} que indica a presença de anel aromático monossustituído, (Figura 11).

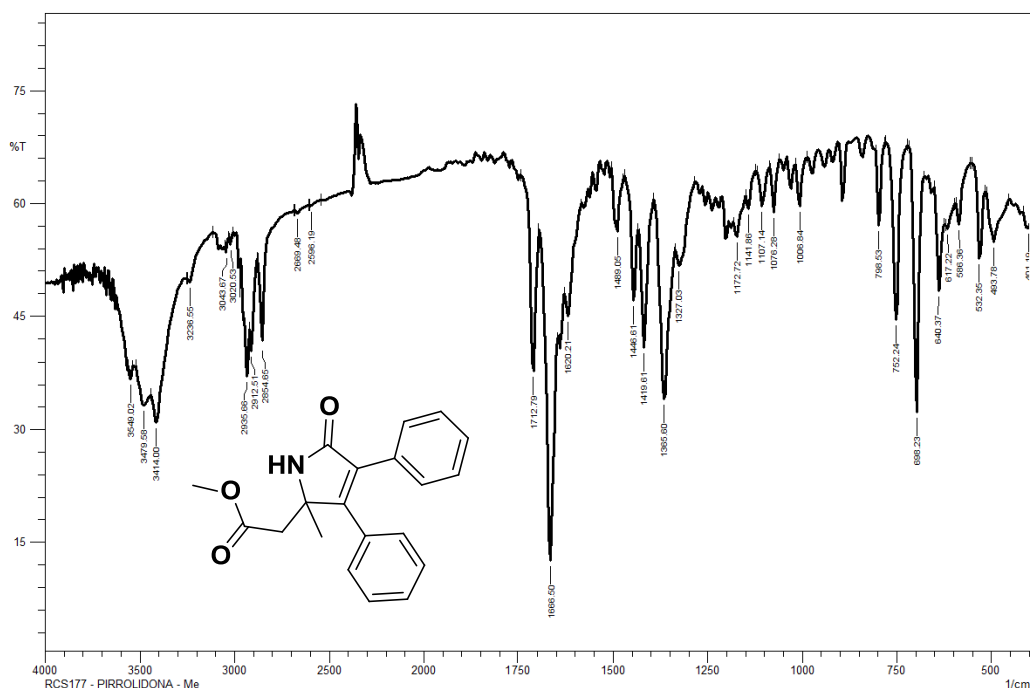


Figura 11 – Espectro de infravermelho do composto **17a** em filme de CH_2Cl_2

No espectro de RMN de ^1H para o composto **17a** (Figura 12), pode-se observar um singlete integrado para três hidrogênios em 1,55 ppm, um outro singlete em 3,71 ppm também integrado para três hidrogênios, sendo que este último pertence a metila ligada diretamente ao oxigênio do grupo éster.

Nos deslocamentos de 2,74 e 2,59 ppm localizam-se dois dubletos de constante calculada $J = 15$ Hz, integrado para dois hidrogênios, inferindo a presença do grupo metileno (CH_2) da porção incorporada da enaminona **16a**.

Em 7,08 ppm, um sinal mais largo, integrado para um hidrogênio, característico do NH. Por fim, dois multipletos cada um integrado para cinco hidrogênios, caracterizando a presença dos dois grupos fenilas incorporados do composto **5** (Figura 12).

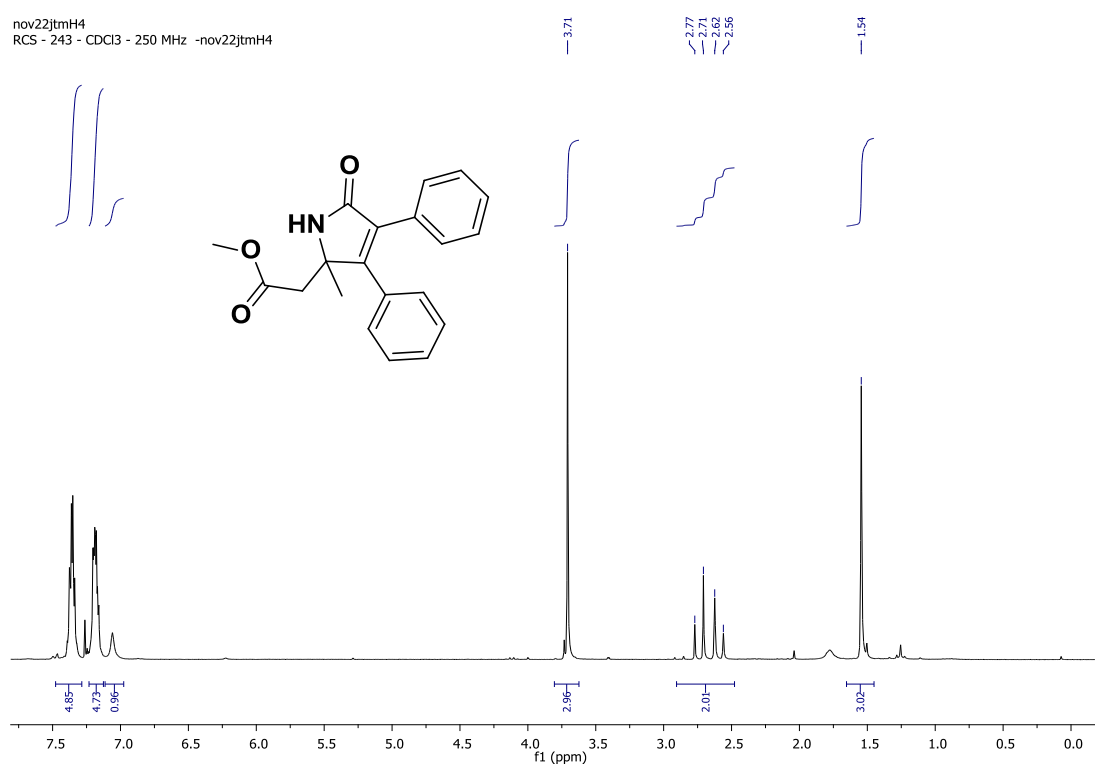


Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **17a**

No espectro de RMN de ^{13}C , podem-se observar quatro sinais de deslocamento na região de carbonos alquílicos em 23,1; 42,0; 52,0 e 61,0 ppm. O sinal em 23,1 ppm corresponde ao grupo metila ligado ao centro quaternário, o sinal em 42,0 ppm está associado ao grupo metileno (CH_2) e 52,0 ppm ao carbono do centro quaternário, em 61,0 ppm tem-se o carbono diretamente ligado ao átomo de oxigênio.

Entre os sinais de 127,9 e 129,4 ppm tem-se a inferência dos quatro átomos de carbonos aromáticos, presentes nos dois anéis fenila correspondentes. Os sinais 130,7 e 132,3 ppm estão associados aos carbonos não hidrogenados dos anéis aromáticos, já os sinais em 133,2 e 159,0 ppm corroboram com os carbonos do grupo etileno do anel pirrol. Para a carbonila de amida tem-se o sinal em 170,6 ppm associado, em 171,0 ppm tem-se a carbonila do éster, (Figura 13).

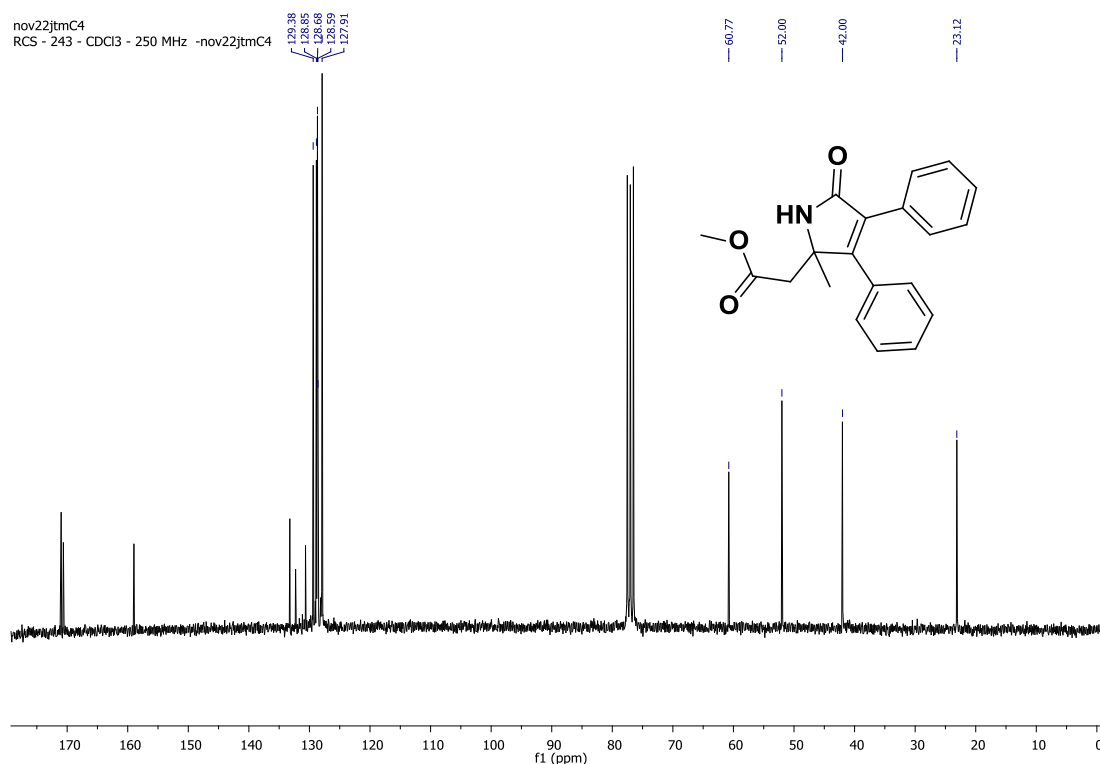


Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) e estrutura do composto **17a**

Notou-se que o valor da banda de estiramento no infravermelho da carbonila do composto **17a** em 1666 cm^{-1} é característica de carbonila do grupo amida. Os compostos sintetizados por Kascheres, a carbonila apresenta um valor em torno de 1700 cm^{-1} , indicando a presença do mesmo grupo nos dois casos.⁶⁰ Inferindo que o composto **17a** foi formado por meio da aproximação cabeça-cauda e regioquímica do tipo Kascheres, gerando uma lactama, assim como por Kascheres. O que foi corroborado com o sinal em 170,6 ppm no espectro de RMN de ^{13}C , característico de carbonila de amida (Figura 13).

Dessa maneira, o composto **17a** é um análogo dos compostos sintetizados por Kascheres, mantendo a mesma regioquímica tipo Kascheres.^{60, 61}

(ii) Elucidação estrutural e regioquímica do composto **17b**

Para o composto **17b**, no espectro de infravermelho observa-se a uma banda em 3441 cm^{-1} , correspondente a estiramento da ligação NH, duas bandas em 1736 e 1609 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos das ligações C=O presente nas duas carbonilas, uma deformação angular da ligação C–O em 1265 cm^{-1} e uma deformação fora do plano (δ) em 702 cm^{-1} que indica a presença de anel aromático monossustituído, (Figura 14).

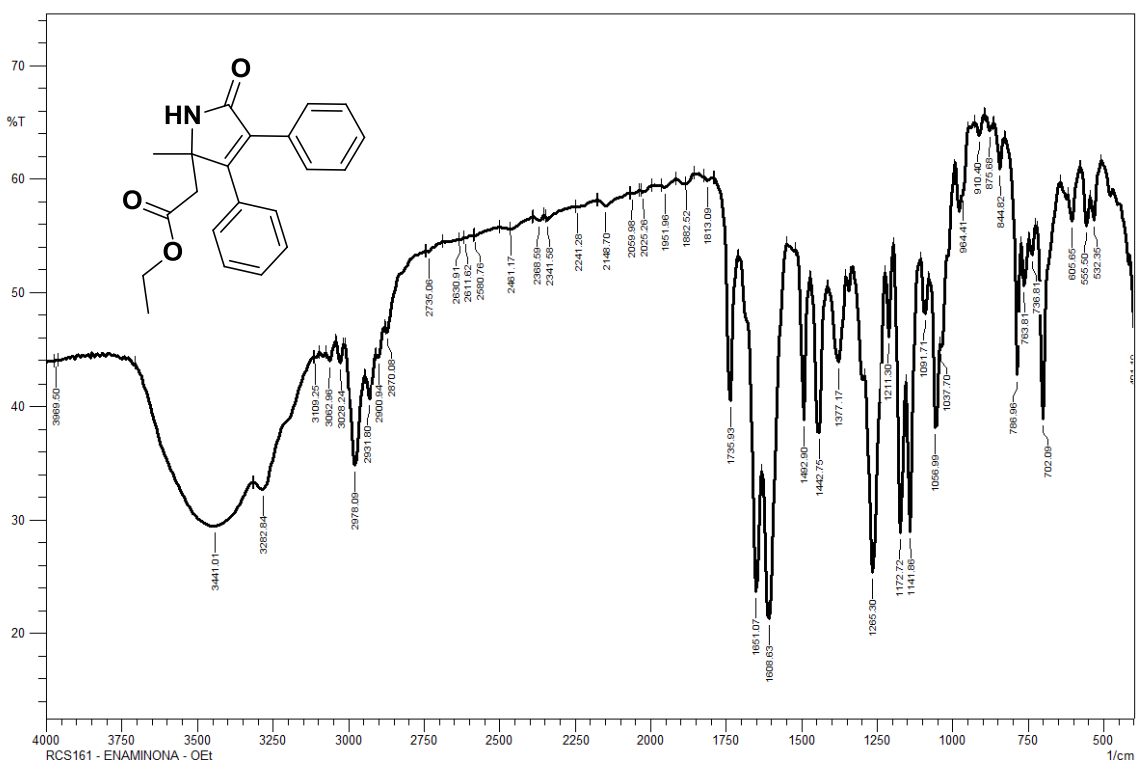


Figura 14 – Espectro de infravermelho do composto **17b** em Kbr

No espectro de RMN de ^1H observar-se um singlete em $1,55\text{ ppm}$, integrado para três hidrogênios, indicando a presença do grupo metila no composto, ainda na região de campo alto do espectro de RMN de ^1H , observa-se um tripleto em

aproximadamente 1,26 ppm, também integrado para três hidrogênios com constante calculada $J = 7,0$ Hz, que está em consonância com a porção alquílica do éster, o grupo metila, (Figura 15).

Já para o grupo metileno (CH_2) ligado diretamente ao carbono quaternário, dois dubletos em 2,71 e 2,60 ppm, com constante calculada $J = 15,5$ Hz.

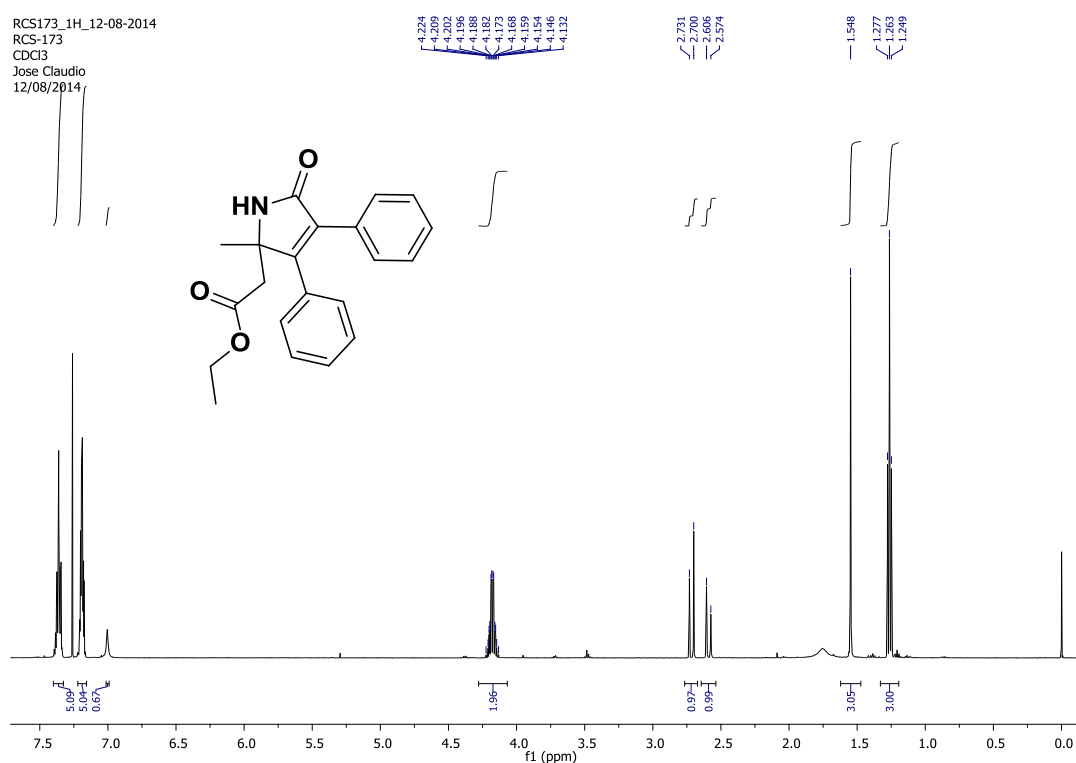


Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **17b**

O grupamento $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, apresenta o sistema A_3X_2 , como este grupo está próximo de um centro quaternário existe uma diferenciação entre os hidrogênios metilênicos, assim esses hidrogênios são diastereotópicos, dois acoplamentos, um vicinal e outro geminal são possíveis. Pela projeção de Newman fica clara a interação com a vizinhança, (Figura 16).

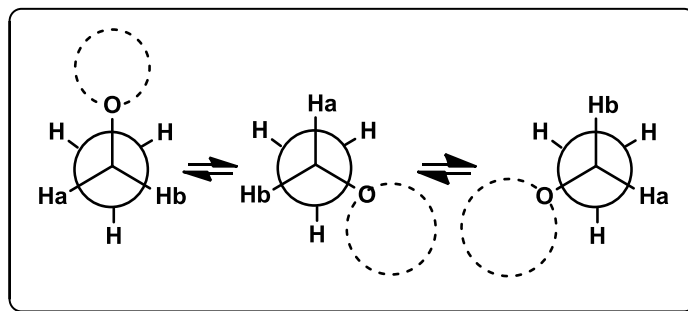


Figura 16 – Estrutura de Newman para os hidrogênios diastereotópicos do grupo – OCH_2CH_3

Duas interações vicinais e uma interação geminal, em 4,18 ppm, com constantes calculadas, $J = 7,0 \text{ Hz}$ e $J = 14,0 \text{ Hz}$, uma para o acoplamento vicinal e outra para o acoplamento geminal, respectivamente.

O acoplamento entre os dois hidrogênios diastereotópicos pode ser entendido analisando as interações sob o ponto de vista do diagrama de Pascal. (Figura 17).

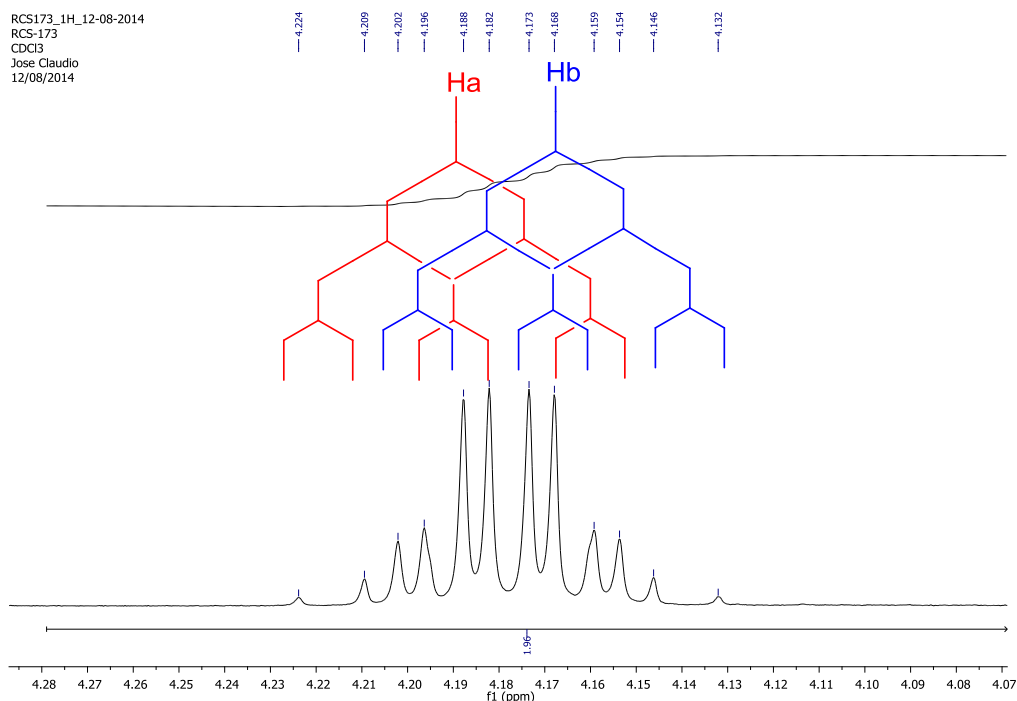


Figura 17 – Triângulo de pascal para os hidrogênios diastereotópicos do grupo – OCH_2CH_3 do composto **17b**

Em uma situação extrema, se os hidrogênios fossem muito diferentes quimicamente, resultaria em dois duplos quartetos. Como os sinais na expansão do espectro estão coalescendo, (Figura 17), visto que os dois hidrogênios apresentam interações com sua vizinhança de forma semelhante, alguns sinais são intensificados na mesma região, daí a resultante um duplo duplo triplete.

Na região dos aromáticos, tem-se dois multipletos em 7,19 e 7,36 ppm, integrados para cinco hidrogênios cada um, inferindo a presença das duas fenilas aromáticas.

Para os dois sinais apresentados, pode-se dizer qual a fenila que pertence a que multipletos, de acordo com a estrutura apresentada na figura 14, a fenila que é mais próxima da carbonila da amida sofre uma maior desblindagem da ação do cone de efeito anisotrópico da carbonila. Portanto, o multipletos em 7,36 ppm está associado a mesma, (Figura 18).

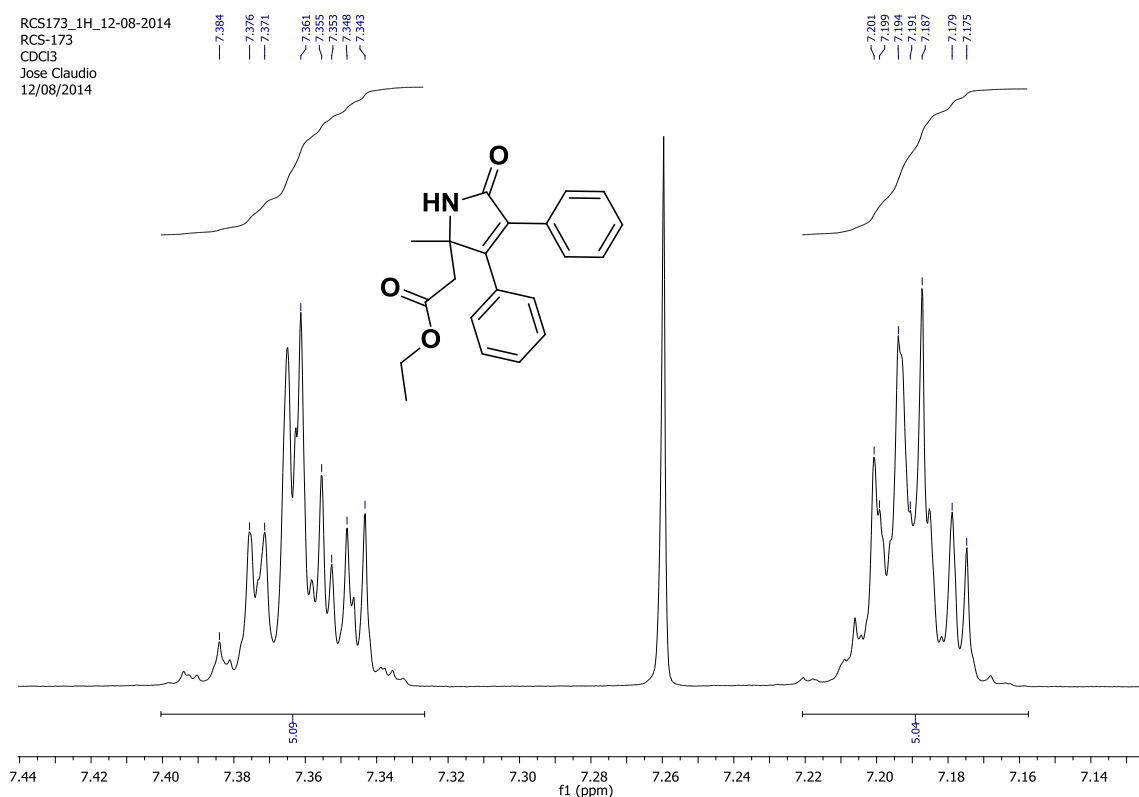


Figura 18 – Expansão do RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da região dos hidrogênios aromáticos do composto **17b**

O espectro de RMN de ^{13}C corrobora com as informações do espectro de RMN de ^1H , tem-se cinco sinais na região dos carbonos alquílicos, 14,6; 23,5; 42,6; 61,2 e 61,5 ppm, os dois últimos característicos de carbonos diretamente ligados a um heteroátomo.

O sinal em 61,2 ppm, pode-se inferir que pertence a um carbono não hidrogenado, diretamente ligado ao nitrogênio, presente na estrutura, dada a sua baixa intensidade, (Figura 19).

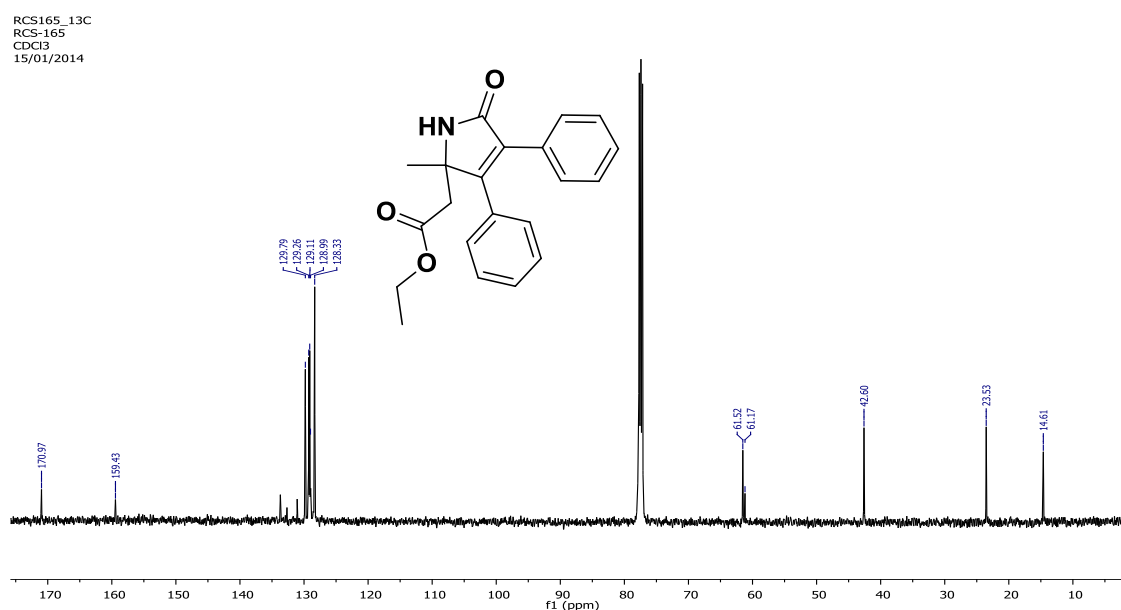


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) e estrutura do composto **17b**

O sinal em 14,6 ppm pertence ao carbono do grupo metila no sistema A_3X_2 e o sinal em 23,5 ppm pertence ao carbono do grupo metila, correspondente ao singlete no RMN de ^1H . O sinal em 42,6 ppm pertence ao carbono do grupo metileno ligado a carbonila da função éster.

Na região dos carbonos aromáticos tem-se a inferência de quatro sinais mais intensos com deslocamentos em 128,3; 129,1; 129,3 e 129,8 ppm, correspondente aos carbonos dos dois grupos fenila presentes na estrutura. Seus sinais estão mais intensos por que sendo a substituição em *para* nos anéis fenila, os dois carbonos

nas duas posições *orto* e *meta* apresentam o mesmo deslocamento químico, portanto a relação de 2:1 em relação a posição *para* no anel.

Um sinal em 129,0 ppm menos intenso em relação aos descritos anteriores indica o carbono aromático não hidrogenado, onde há conexão direta com o *N*-heterociclo.

Em campo mais baixo, numa frequência maior, observa-se dois sinais distintos, 159,4 e 171,0 ppm, indicando os carbonos carbonílicos presentes na estrutura, o primeiro sinal característico de carbonila de amida, já o segundo indica a presença de outra carbonila presente no éster.

Dessa forma, elucidada a estrutura do composto **17b**, através dos métodos espectrométricos de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , bem como a constatação da regioquímica esperada, tipo Kascheres, pelo sinal da carbonila de amida no espectro de RMN de ^{13}C em 171,0 ppm, aliado os dados físicos (P.F.: 121, 4 – 122, 6 °C), corroboram para justificar a molécula **17b** formada, (Figura 18 e 19).

(iii) Elucidação estrutural e regioquímica do composto **17c**

No espectro de infravermelho, observam-se duas bandas no comprimento de onda de 1720 e 1693 cm^{-1} , correspondente ao estiramento das ligações C=O, presentes no grupo cetona e amida, respectivamente. Uma banda em 1360 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-O do grupo éster. Além disso, uma deformação fora do plano (δ) em 696 cm^{-1} que indica a presença de anel aromático monossustituído, (Figura 20).

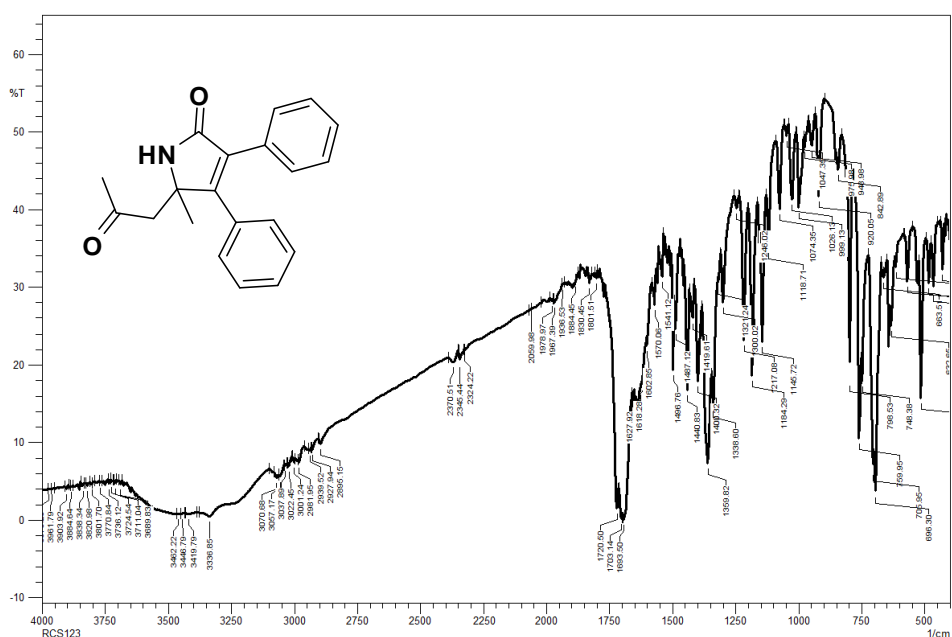


Figura 20 – Espectro de infravermelho do composto **17c** em KBr

No espectro de RMN de ^1H do composto **17c** observam-se dois dubletos característicos do grupo metileno (CH_2) próximo ao centro quaternário, nos deslocamentos de 2,90 e 2,62 ppm, integrado para dois hidrogênios tal qual encontrado anteriormente para os compostos **17a** e **17b**, com constantes calculadas $J = 18 \text{ Hz}$, (Figura 21)

Ainda podem ser localizados dois singletos em 2,14 e 1,55 ppm, ambos integrados para três hidrogênios, nota-se que em 1,55 ppm há um alargamento do sinal, provavelmente provocado pela ação da água residual do solvente deuterado.

Na região dos hidrogênios aromáticos são indicados dois multipletos ambos integrados para cinco átomos de hidrogênio, além do sinal mais largo em 7,11 ppm provavelmente do hidrogênio do grupo NH.

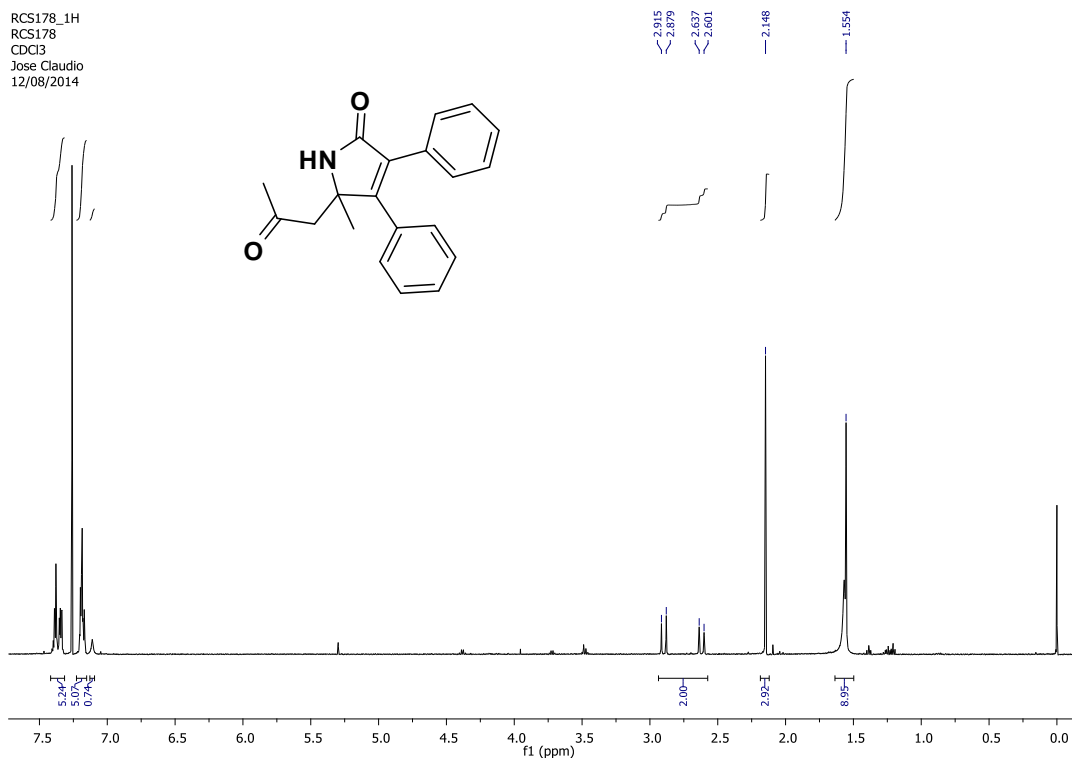


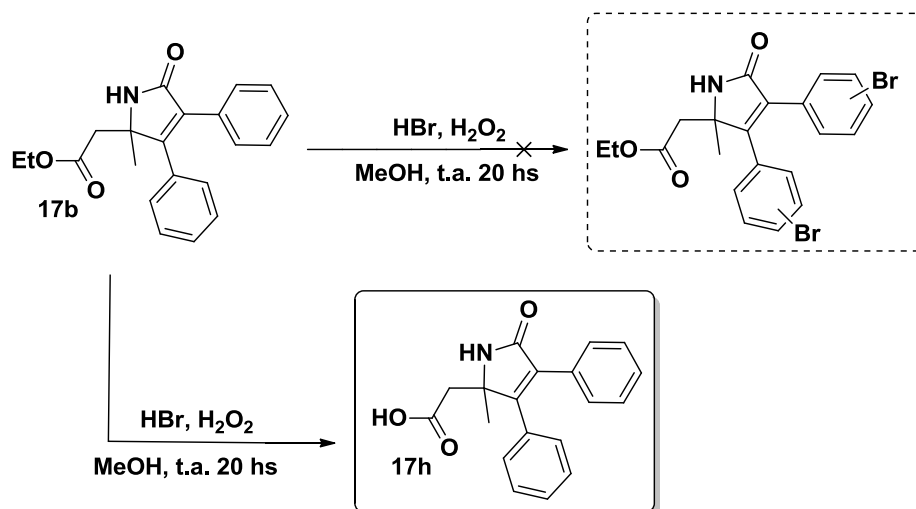
Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **17c**

A regioquímica tipo Kascheres, observada nos compostos **17a** e **17b** foi mantida no composto **17c**, corroborada com dados de infravermelho de resultados anteriores de Kascheres para a mesma estrutura.^{60, 61}

Com a melhor condição definida, a metodologia foi expandida para as enamionas secundárias **16d–g**. Entretanto, em todos os casos testados não houve consumo dos reagentes e o material de partida foi recuperado.

7.2.1 – Síntese do composto **17h**

Partindo de uma metodologia para bromação de isatina⁷⁹, foi aplicado o método para o composto **17h**, em uma tentativa de sintetizar análogos densamente funcionalizados nas posições *orto* e *para* das fenilas adjacentes da pirrolidinona **17b**.

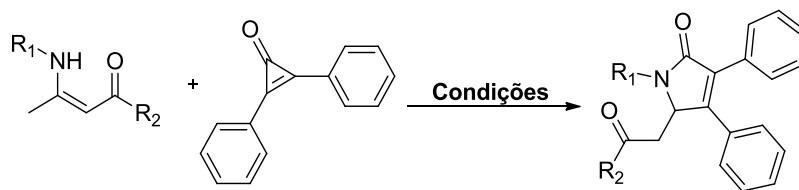


Esquema 25 – Tentativa de bromação dos anéis aromáticos

Porém, ao realizar a análise no infravermelho no sólido obtido, foi observada uma banda larga em 3425 cm^{-1} , característica de ácido carboxílico. O mesmo padrão de aromático monossustituído foi mantido (608 cm^{-1}) Verificando o espectro de RMN de ^1H , onde observou-se o desaparecimento dos sinais do tripleto do grupo metila em 1,26 ppm e do duplo duplo tripleto do metileno do grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, sugerindo que o método aplicado para bromação do composto **17b**, provocou uma hidrólise ácida do éster, gerando o ácido carboxílico correspondente, **17h**. O espectro de RMN de ^{13}C também corroborou com o desaparecimento do grupo éster, com a ausência dos sinais em 14,61 e 61,17 ppm do grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, (Esquema 25). Portanto, o composto **17b** não foi bromado, ocorreu apenas uma reação de hidrólise do éster levando ao composto **17h**.

7.3 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona via radiação de micro-ondas e catalise de sais de bismuto

Mantendo o foco sobre os princípios da química verde, foi investigado um método para sintetizar os novos derivados 2-pirrolidinonas de enaminonas secundárias aplicando sais de bismuto e/ou radiação micro-ondas, (Esquema 26).



Esquema 26 – Formação de 2-pirrolidinonas N-funcionalizadas

Foram testadas as condições descritas na Tabela 3, e pôde-se definir as melhores condições no uso do catalisador e a fonte de energia mais adequada para o procedimento.

Os melhores resultados foram obtidos com o uso do óxido de bismuto (Bi_2O_3) como catalisador e radiação de micro-ondas, os produtos foram obtidos com rendimentos moderados. Apenas a enaminona **16g** frente a difenilciclopropenona levou a mistura complexa, onde os reagentes não foram ser recuperados.

Tabela 3 – Condições testadas para reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas secundárias e difenilciclopropenona via radiação micro-ondas e catalise de bismuto

Produto	(R_1/R_2)	Solvente ^a	Catalisador (10 mol%)	Tempo reacional (min)	Rend. (%) ^b
17d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH/OEt}$	--	--	90	MC
17e	Cy/CH_3	--	--	10	25
17f	$n\text{-Bu/CH}_3$	--	--	30	23
17g	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH/CH}_3$	--	--	30	MC
17d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH/OEt}$	Tolueno	$\text{BiNO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	90	MC
17e	Cy/CH_3	Tolueno	$\text{BiNO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	30	18
17f	$n\text{-Bu/CH}_3$	Tolueno	$\text{BiNO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	90	16
17g	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH/CH}_3$	Tolueno	$\text{BiNO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	90	MC
17d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH/OEt}$	Tolueno	Bi_2O_3	90	20
17e	Cy/CH_3	Tolueno	Bi_2O_3	90	26
17f	$n\text{-Bu/CH}_3$	Tolueno	Bi_2O_3	90	36
17g	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH/CH}_3$	Tolueno	Bi_2O_3	90	MC

^aMicro-ondas, 200 W, 250 psi, 150 °C; ^bMC – mistura complexa

A elucidação estrutural para os análogos 2-pirrolidinonas **17d-g** foi realizada por comparação de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Como o padrão estrutural básico foi mantido e para todos produtos obtidos não foi observada mudança da regioquímica dos produtos com o padrão de amida em todos eles.

Portanto, a reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona não é afetada pelo volume do substituinte no átomo de nitrogênio quanto a regioquímica de aproximação, conduzindo ao núcleo 2-pirrolidinona com a aproximação dos grupos carbonílicos do tipo Cabeça-cauda em todos os casos estudados.

7.4 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas acíclicas e difenilciclopropenona via aquecimento convencional e catalise de sais de bismuto

Como forma de comparar os rendimentos observados no método anterior via aplicação da radiação de micro-ondas e catálise de bismuto, testes para síntese de 2-pirrolidinonas **17d-g** em refluxo foram realizados.

Na Tabela 4, encontram-se os resultados para a reação de cicloadição formal aza-[3+2] para as enaminonas **16d-g** e a difenilciclopropenona **5**. A reação foi realizada em refluxo com tolueno. As reações realizadas sem catálise não conduziram a formação do composto 2-pirrolidinona, com exceção da enaminona **16d** que levou a formação do composto **17d** com rendimento de 18%. Os melhores rendimentos são apresentados na Tabela 4 com os catalisadores de bismuto, ressaltando que o óxido de bismuto (Bi_2O_3), apresentou a melhor condição em refluxo.

O uso de radiação de micro-ondas foi um fator importante para atingir os alvos em um menor tempo. Os compostos são atingidos com rendimentos moderados. Porém, quando a reação foi realizada em refluxo e com catálise de bismuto, os rendimentos aumentaram e alguns compostos antes não sintetizados foram também alcançados, (Tabela 4, Figura 22). De tal forma que, o composto **17g** só foi sintetizado em refluxo na presença de Bi_2O_3 .

Tabela 4 – Condições testadas para reação de cicloadição formal aza-[3+2] de enaminonas secundárias e difenilciclopropenona via aquecimento convencional e catalise de bismuto

Produto ^a	(R ₁ /R ₂)	Catalisador (10 mol%)	Tempo reacional (dias)	Rend. (%)
17d	CH ₂ CH ₂ OH/OEt	--	7	18
17e	Cy/CH ₃	--	7	MC ^b
17f	<i>n</i> -Bu/CH ₃	--	7	MC ^b
17g	CH ₂ CH ₂ OH/CH ₃	--	7	MC ^b
17d	CH ₂ CH ₂ OH/OEt	BiNO ₃ .5H ₂ O	2	38
17e	Cy/CH ₃	BiNO ₃ .5H ₂ O	4	26
17f	<i>n</i> -Bu/CH ₃	BiNO ₃ .5H ₂ O	5	36
17g	CH ₂ CH ₂ OH/CH ₃	BiNO ₃ .5H ₂ O	5	MC ^b
17d	CH ₂ CH ₂ OH/OEt	Bi ₂ O ₃	4	75
17e	Cy/CH ₃	Bi ₂ O ₃	2	70
17f	<i>n</i> -Bu/CH ₃	Bi ₂ O ₃	4	42
17g	CH ₂ CH ₂ OH/CH ₃	Bi ₂ O ₃	5	70

^aTolueno, refluxo, 120 °C. ^bMC: mistura complexa

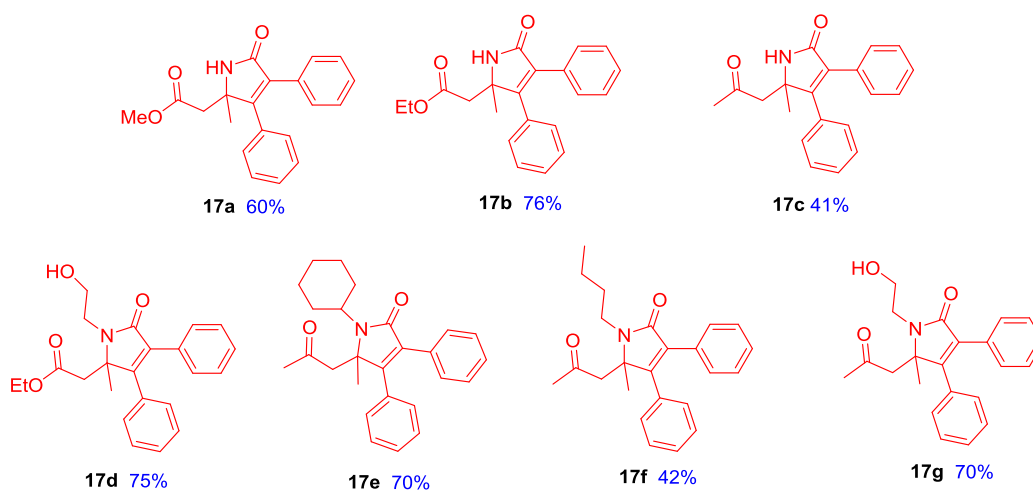
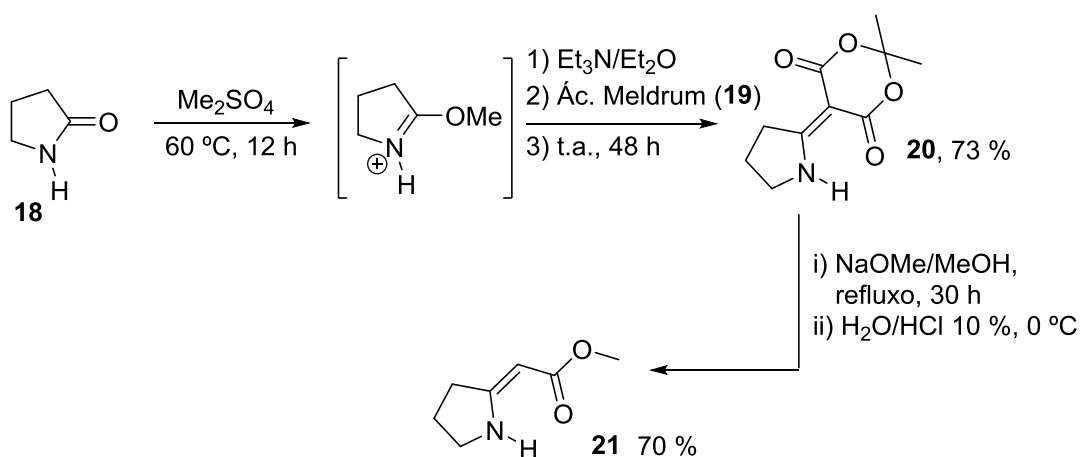


Figura 22 – Estruturas das pirrolidinonas sintetizadas via cicloadição formal aza-[3+2]

7.5 – Reação de cicloadição formal aza-[3+2] entre enaminonas cíclicas e difenilciclopropenona via radiação de micro-ondas e catalise de sais de bismuto

No caso da reação entre enaminona cíclica e difenilciclopropenona, inicialmente a enaminona foi sintetizada seguindo procedimento descrito na literatura e adaptada pelo nosso grupo.^{80, 81}

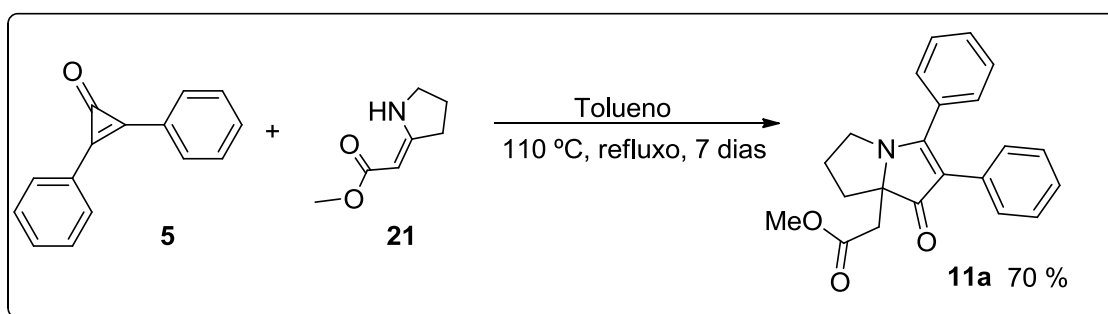
Partindo da 2-pirrolidona **18** como precursor em uma reação de eterificação com DMS a 60 °C sobre agitação magnética, meio reacional foi mantido nessa temperatura e em atmosfera de argônio por 12 horas. No mesmo meio reacional a temperatura de 0 °C e atmosfera de argônio (a temperatura não pode ser superior a 0 °C), adicionou-se uma mistura de Et₃N anidro em Et₂O anidro, por meio de uma cânula ao meio reacional, gota-a-gota e sob forte agitação magnética em atmosfera de argônio. Ao término da adição da mistura, adicionou-se rapidamente o ácido de Meldrum **19** em uma única porção, deixando a reação atingir temperatura ambiente, ficando a mesma por 48 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e o sólido lavado com MeOH gelado, obtendo-se um sólido branco **20** com PF: 171-173 °C, PF, Lit.: 171 °C, rendimento 73%. Depois da caracterização do composto **20**, a formação da enaminona **21** foi realizada por tratamento em meio básico com NaOMe em MeOH anidro, (Esquema 27).



Esquema 27 – Síntese da enaminona cíclica **21**

A reação entre a enaminona **21** e a ciclopropenona **5**, levou a formação de um núcleo do tipo pirrolizidínico em apenas uma etapa via reação de cicloadição formal aza-[3+2], com uma grande economia atômica. A molécula final foi resultado da incorporação de todos os átomos de ambos reagentes.

Em nosso grupo de pesquisa, essa reação foi realizada em refluxo, usando tolueno como solvente. O composto **11a** levou sete dias para ser formado com rendimento de 70 %. Como ilustrado anteriormente, o composto **11a** também apresentou indicativo de atividade biológica, de forma que sua síntese deve tornar-se mais atrativa, pois o consumo de energia nesse processo é alto e longo, (Esquema 28).



Esquema 28 – Síntese do biciclo pirrolizidínico **11a** via cicloadição formal aza-[3+2]

Observou-se que a regioquímica presente no composto **11a** é inversa do padrão das 2-pirrolidinonas **17a-g**, do tipo anti-Kascheres sendo a orientação dos grupos carbonílicos para o mesmo lado (aproximação Cabeça-Cabeça), (Figura 23).⁶⁵

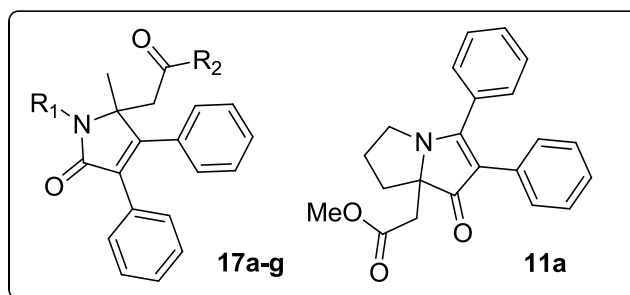


Figura 23 – Núcleos 2-pirrolidinonas **17a-g** e pirrolizidínico **11a**

Uma alternativa, foi a aplicação de catalise promovida por ácidos de Lewis dentre esses os sais de bismutos, usados como catalisadores na otimização da metodologia para a construção de 2-pirrolidinonas *N*-substituídas e a radiação de micro-ondas, foram também investigados. Essas modificações permitiram, atingir o núcleo pirrolizidínico em um menor tempo, como pode ser visto na Tabela 5

Tabela 5 – Metodologia de síntese de núcleo pirrolizidínico 11a com a aplicação de ácidos de Lewis como catalisadores

Produto ^a	Catalisador (10 mol %)	Tempo reacional (h)	Rend. (%)
11a	Bi(NO ₃) ₃ .5 H ₂ O	20	44
11a	BiI ₃	115	56
11a	CH ₃ COOH	64	25

^aRefluxo, 120 °C, tolueno

A fonte de energia de aquecimento convencional por refluxo foi substituída por radiação de micro-ondas. Foi investigada a possibilidade de mudança de solvente, porém a reação de cicloadição formal aza-[3+2] ocorreu com melhores rendimentos como tolueno. Notadamente o uso de radiação micro-ondas reduz o tempo reacional de dias para minutos, assim como o uso do bismuto como catalisador aumentou o rendimento do composto **11a**, (Tabela 6).

Tabela 6 – Metodologia de síntese de núcleo pirrolizidínico com a aplicação de radiação de micro-ondas

Produto ^a	Solvente	Catalisador (10 mol %)	Tempo reacional (min)	Rend. (%)
11a	Tolueno	--	20	40
11a	Tolueno	BiI ₃	30	46
11a	CH ₃ CN	--	90	20
11a	CH ₃ CN	BiI ₃	180	35

^a200 W, 250 psi, 150 °C

Os resultados obtidos para a síntese do composto **11a**, são comparáveis aos obtidos por Cunha⁶⁵ (Esquema 28), observando que o tempo reacional foi reduzido

de dias para minutos por meio da radiação de micro-ondas com associação do uso dos ácidos de Lewis como catalisadores. Sendo assim, essa nova metodologia levou a produção do núcleo pirrolizidínico **11a** de forma mais rápida e mais sustentável energeticamente.

O composto **11a** foi sintetizado por outro método, como descrito anteriormente.⁶⁵ Após algum período, foi observada a formação de um cristal. O mesmo foi levado a teste de Raio-X, (Figura 23), a fim de comprovar a estrutura do composto e a sua regioquímica. Corroborando com os resultados dos dados espectroscópicos de infravermelho, a presença do grupo carbonílico característico de cetona foi confirmada pela célula unitária do cristal, sendo a aproximação entre os grupos carbonílicos do tipo Cabeça-Cabeça e a regioquímica do composto **11a** do tipo anti-Kascheres. Diferente dos compostos **17a-g** que apresentam grupos carbonílicos característicos com regioquímica do tipo Kascheres, (Figura 24).

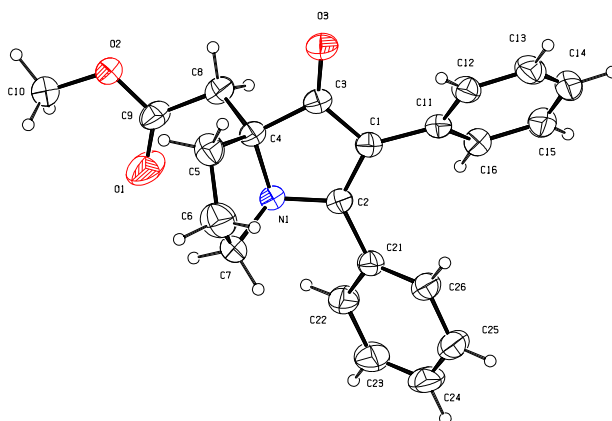
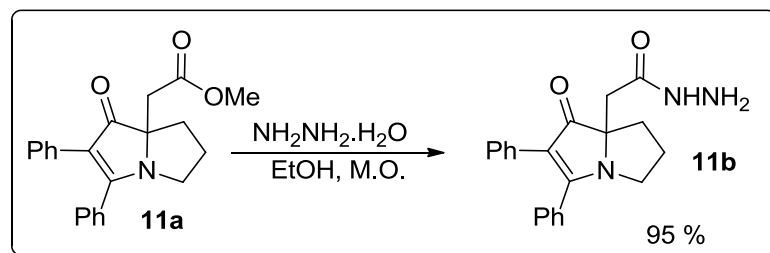


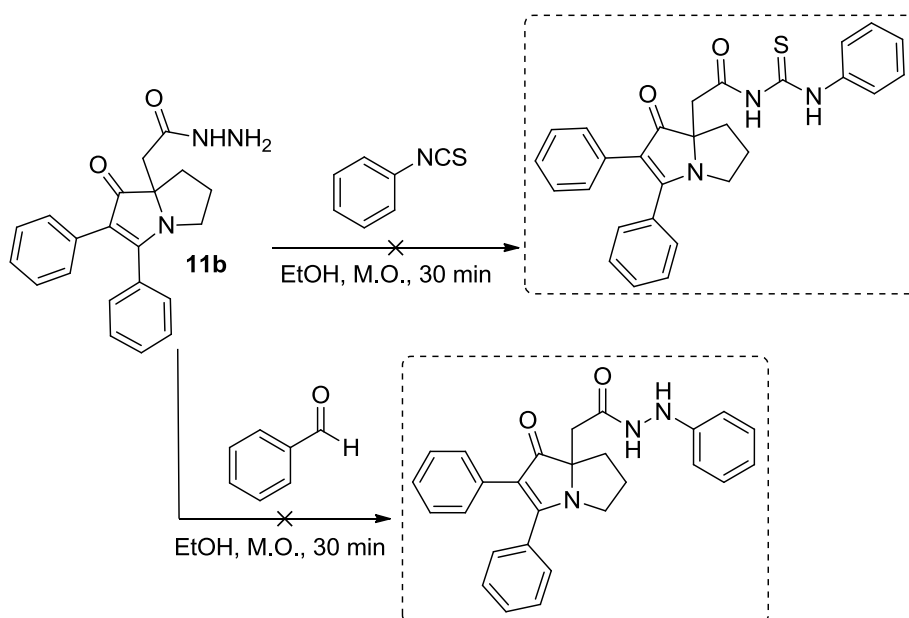
Figura 24 – Estrutura de Raio-X do composto **11a**

Para o composto **11a**, foi realizada uma transformação de grupo para a obtenção de análogos do núcleo pirrolizidínico, a fim de demonstrar a versatilidade da reação em micro-ondas, (Esquema 29). O composto **11a** reagiu com hidrazina em EtOH na presença de radiação micro-ondas nas condições de 200 W, 100 °C e 250 psi. O produto foi obtido com rendimento de 95 % em dez minutos, composto **11b**. A metodologia empregada anteriormente⁶⁵, conduzia ao composto **11b** por meio de refluxo em EtOH por três dias com rendimento de 80 %.



Esquema 29 – Transformação de grupo do grupo éster do composto **11a**

Modificações estruturais investigadas para o composto **11b** como a inserção de novos grupos na porção hidrazida. Os testes foram realizados com fenil-isotiocianato em EtOH na presença da radiação de micro-ondas nas condições: 200 W, 100 °C e 250 psi por dez minutos em um ciclo de três vezes. Em outra tentativa foi usado o benzaldeído nas mesmas condições, porém não houve consumo dos reagentes e o composto **11b** foi recuperado, (Esquema 30).



Esquema 30 – Tentativas de transformação de grupo no composto **11b**

7.6 – Cálculos *in silico* do coeficiente de partição (log P) e indicadores de atividade biológica dos núcleos pirrolidinonas, pirrolizidínicos e o pirroloazepinico

As propriedades moleculares dos compostos **17a–h**, **11a**, **11b** e **14**, (Figura 25) foram calculadas usando os programas de bioinformática, OSIRIS[®] e MOLINSPIRATION[®], e os resultados são apresentados nas Tabelas 7 e 8.

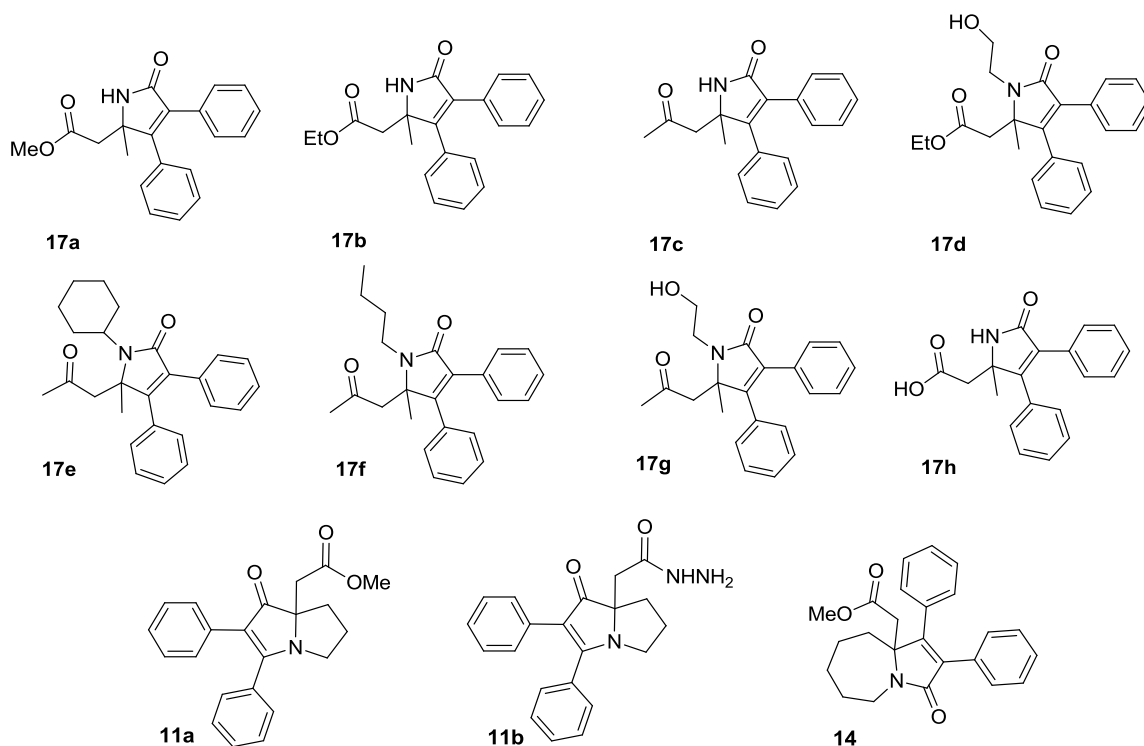


Figura 25 – Estruturas dos compostos testados no MOLINSPIRATION[®] e OSIRIS[®]

O programa OSIRIS[®] é utilizado para a avaliação *in silico* de potenciais efeitos tóxicos de candidatos a fármacos. Nesse programa existe um algoritmo que prediz o risco do potencial toxicológico da molécula testada. Essa predição está baseada numa gama de fragmentos de outros fármacos já conhecidos e que foram tabelados pelo programa, desse modo, ele faz uma varredura na estrutura testada buscando fragmentos conhecidos no sistema e verificando a similaridade entre um fármaco e o composto testado.




O resultado é apresentado por um código de cores, Tabela 7, onde a cor vermelha indica um alto risco de toxicidade para àquela determinada propriedade.

O programa OSIRIS[®] também informa o potencial “*Drug-likeness*”, que representa um complexo equilíbrio entre diversas propriedades moleculares adicionado às características da estrutura molecular, que comparam a molécula testada com as drogas já conhecidas. O programa contém uma lista de mais de 5.300 fragmentos de subestruturas distintos que correlacionam os valores de “*Drug-likeness*”.

Tabela 7 – Cálculos *in silico* usando o programa Osiris[®], para os compostos sintetizados

Comp.	PM	Risco de Toxicidade ^a				Cálculos Osiris [®]		
		M	T	I	R	cLogP	Solubilidade	Drug-likeness
17a	321					2,30	-2,88	0,41
17b	335					2,70	-3,18	-4,38
17c	305					2,55	-3,20	4,33
17d	409					4,51	-4,23	3,99
17e	379					2,44	-2,61	-3,73
17f	387					4,36	-4,41	-1,62
17g	361					4,12	-3,68	-3,27
17h	307					1,87	-2,76	4,37
11a	347					3,33	-3,16	-1,01
11b	347					1,74	-3,38	-1,03
14	375					3,44	-3,45	-4,63

^a M = Mutagênico, T = Tumorigênico, I = Irritante, R = Efeito sobre o sistema reprodutivo

Baixo Risco  Médio Risco  Alto Risco 

O MOLINSPIRATION[®] também é uma ferramenta útil, encontrada na internet que oferece a possibilidade de calcular importantes propriedades moleculares como: Log P, área de superfície polar, número de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio entre outros.

O programa Molinspiration[®] prevê valores importantes para seis tipos de receptores, são eles: receptor acoplado da enzima G, modulador de canais iônicos, inibidor de quinase, receptor nuclear, inibidor de protease e por fim, inibidor

enzimático. Cada um desses receptores está diretamente relacionado a sitio ativo da célula onde uma determinada doença atua.

Os dois programas de bioinformática utilizados seguem a “regra dos cinco” de Lipinski, onde aplicam-se alguns parâmetros para novos candidatos a fármacos, para a biodisponibilidade oral. Essa disponibilidade depende do número de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH), que deve ser menor ou igual a 5; número de aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), menor ou igual a 10; massa molecular igual ou menor que 500 g.mol⁻¹; coeficiente de partição octano-água (Log P) menor ou igual a 5; e área de superfície polar (PSA) menor ou igual 140 Å. Usando como base as entidades químicas já utilizadas e aplicadas como medicamento, os traços de sua estrutura e propriedade são base para indicar a construção de uma molécula quimicamente e biologicamente ativa.

Tabela 8 – Cálculos *in silico* usando o programa Molinspiration[®], para os compostos **17a-h**, **11a**, **11b** e **14**

Compostos	Cálculos Molinspiration ^a					Drug-likeness ^b					
	miLogP	TPSA	Volume	nDLH	nALH	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
17a	2,73	55,4	297,81	4	1	-0,04	-0,09	0,00	0,05	0,08	0,11
17b	3,11	55,4	314,61	4	1	0,00	-0,10	-0,04	0,03	0,06	0,07
17c	2,72	46,2	288,82	3	1	0,05	-0,02	-0,12	0,03	0,02	0,16
17d	2,72	66,8	356,61	5	1	0,05	-0,07	-0,06	0,13	0,09	0,16
17e	4,92	37,4	394,00	3	0	-0,03	-0,05	-0,22	0,01	0,01	0,11
17f	4,87	37,4	379,20	3	0	0,06	0,01	-0,18	-0,09	0,11	0,22
17g	4,40	37,4	356,17	3	0	0,06	0,02	-0,20	0,13	0,09	0,22
17h	2,42	66,4	280,28	4	2	0,20	0,00	0,07	0,23	0,19	0,24
11a	2,84	46,6	321,20	4	0	0,08	-0,10	-0,27	0,01	0,03	-0,08
11b	0,94	75,4	319,34	5	3	0,00	-0,53	-0,26	-0,41	0,10	-0,05
14	4,01	46,6	354,80	4	0	0,11	-0,05	-0,10	-0,09	0,11	0,16

^amiLogP – Coeficiente de partição octanol/água; TPSA – área superficial polar; nDLH – número de doadores de ligação de hidrogênio; nALH – número de aceptores de ligação de hidrogênio; ^bGPCRL – receptor acoplado da proteína G; ICM – modulador de canal iônico; KI – inibidor de quinase; NRL – receptor nuclear; PI – inibidor de protease; EI – inibidor enzimático.

Os resultados calculados para o composto **17h** denotam que há uma melhor resposta dos fragmentos presentes nessa estrutura em relação aos outros. Desse modo, supondo que a presença do grupo ácido carboxílico seja um fragmento

importante para uma melhor resposta dos parâmetros no Molinspiration[®], foram realizados cálculos para os compostos **17j-l**, como demonstrado, (Figura 26).

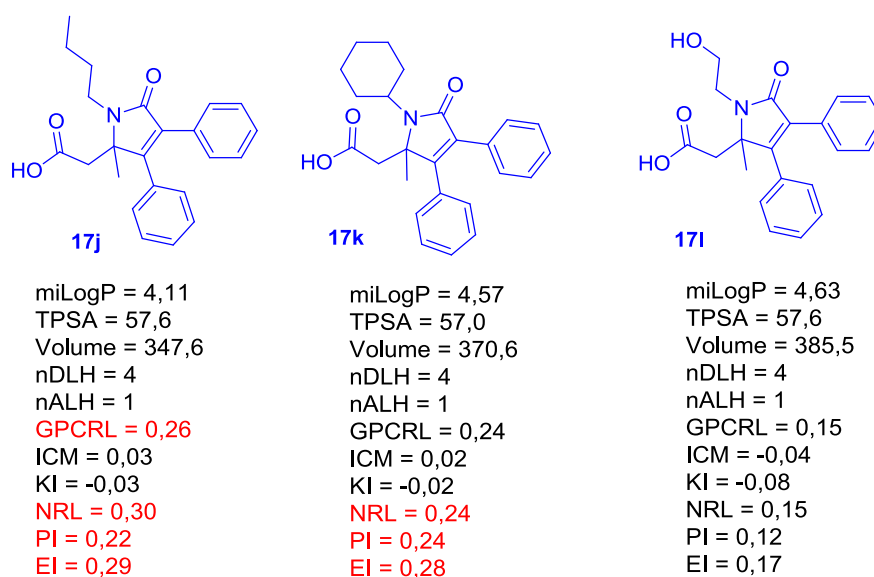


Figura 26 – Produtos teóricos de hidrólise testados *in silico*

Analisando os resultados para os compostos **17j-l** nota-se uma melhor resposta do programa para as estruturas **17j** e **17k**, indicando que a combinação de um grupo alquílico com uma porção polar em uma estrutura elevam a sua atividade biológica.

8 – Conclusões

De acordo com o exposto a reação de cicloadição formal aza-[3+2] é uma ferramenta útil e robusta na síntese de *N*-heterociclos de cinco membros e biciclos pirrolizidínico e pirroloazepínico. Os princípios de química verde: reações sem solventes, catalise por metais não-tóxicos e/ou fonte de energia alternativa foram aplicados com sucesso, desenvolvendo e/ou melhorando metodologias para acessar *N*-heterociclos.

Os resultados apresentados visam mostrar que a cicloadição é uma reação facilmente adaptável para os diversos efeitos de grupo que possam ocorrer, de

modo que nesse trabalho foram desenvolvidas diversas metodologias para casos específicos, (Figura 27). As moléculas **17a**, **17b**, **17d**, **17f**, **17g** e **17h** são inéditas.

O uso de micro-ondas se mostrou eficaz em transformações de grupo e na redução do tempo reacional de reações específicas, que atingiram os seus produtos em um menor tempo e com uma menor geração de resíduos.

Os resultados *in silico* são aplicados como um direcionador para a síntese de novos candidatos a fármacos, otimizando o tempo de ensaio biológico, porém como os programas de bioinformática aplicam um algoritmo que prediz a semelhança com fragmentos pré-existent na literatura, é indispensável a realização dos testes *in vitro* para corroborar ou não com os parâmetros calculados.

As moléculas **17a-h** foram encaminhadas para testes biológicos na linhagem GL15 glioblastoma multiforme, para comparação dos efeitos com os dados obtidos para o composto **14**.

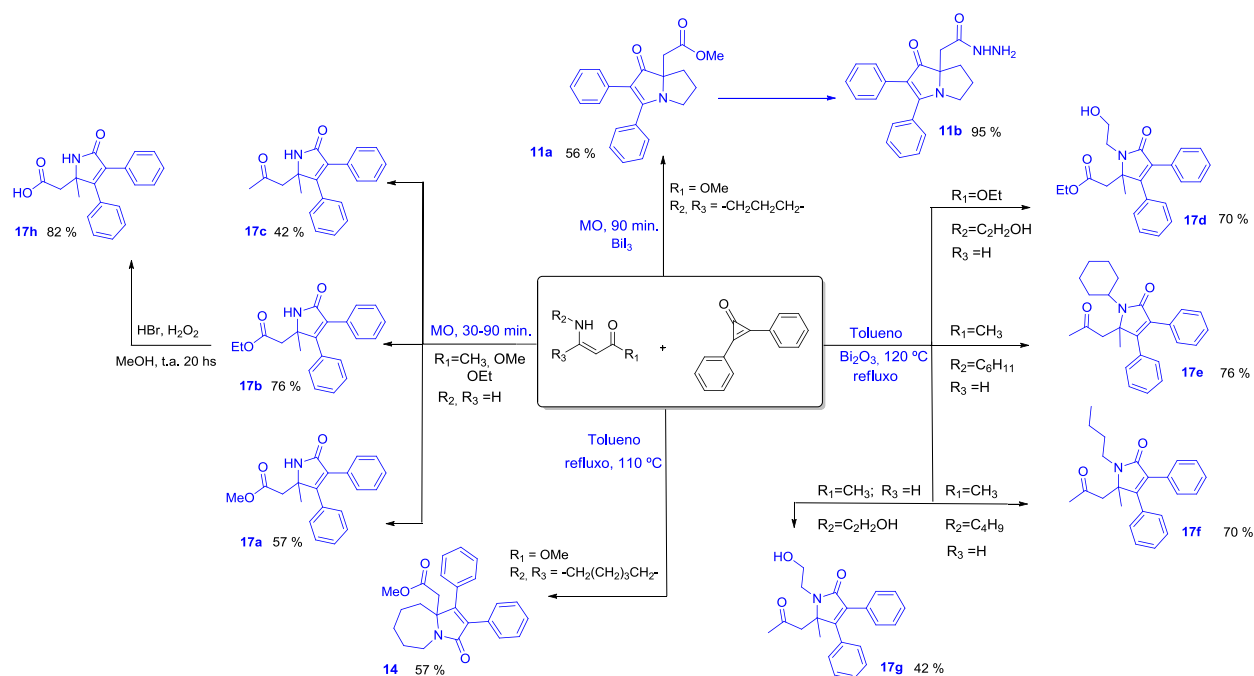


Figura 27 – Escopo dos *N*-heterociclos sintetizados

9 – Parte Experimental

9.1 – Materiais e métodos

As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando-se gel de sílica Merck (70-230 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises em cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas em placas de gel de sílica 60F₂₅₄/0,2 mm suportada em alumínio Merck. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram de irradiação com luz UV (254 e 366 nm) e/ou exposição a vapores de iodo (I₂).

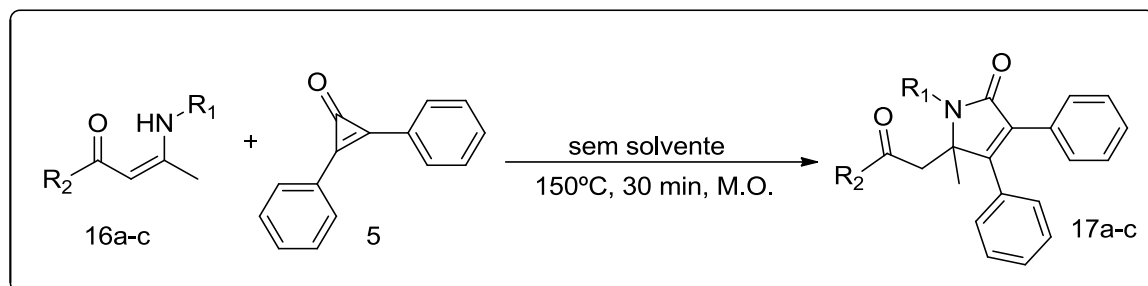
Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos.

As análises de espectroscopia na região do infravermelho (IV) foram registrados em discos de brometo de potássio (KBr) para os sólidos e em filme de diclorometano (CH₂Cl₂) para os óleos no aparelho FTIR da Shimadzu IRAffinity-1, com as frequências de absorção expressas em número de ondas (cm⁻¹).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H (500 MHz), ¹³C (125 MHz) foram adquiridos em um equipamento Varian INOVA 500 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados CDCl₃. Alguns de RMN de ¹H e ¹³C foram realizados em um equipamento Bruker 250 MHz Avance. Tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente deuterado foram usados como referências internas. Os espectros são tabulados, na ordem número de núcleos, multiplicidade e a constante de acoplamento (J) em Hz.

Reator de micro-ondas Discover SP CEM Focused Microwave, condições 10 mL e 35 mL, potência máxima 300W.

9.2 – Procedimento geral para a síntese das pirrolidionas não-substituídas



Esquema 31 – Formação de 2-pirrolidionas não-substituídas

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL adicionou-se 0,2 mmol da enaminona correspondente e 0,0412 g (0,2 mmol) de difenilciclopropenona, conduziu-se ao reator de micro-ondas por 10 minutos, nas condições: 200 W, 250 psi, 150° C, repetiu-se este processo por três vezes. A reação foi acompanhada por cromatografia de coluna delgada (CCD). Após este período, o bruto reacional foi solubilizado em éter diisopropílico. O hexano foi adicionado gota-a-gota até a turvação, conduziu-se o balão dessa solução ao *freezer* por 24 horas. O sobrenadante foi removido por filtração e os sólidos foram pesados e caracterizados através dos pontos de fusão (para os sólidos), infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

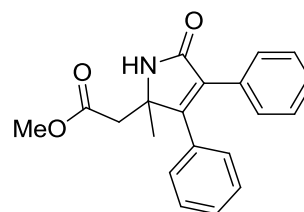
1. Composto 17a:

Óleo castanho, 57 %;

IV (filme de CH_2Cl_2): 3414 (N-H); 2935 (CH_3); 1712 ($\text{C}=\text{O}$); 1666 ($\text{C}=\text{O}$); 1365 (C-O); 698 (C-C, aromático);

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,54 (3H, s); 2,74 (1H, d, 15 Hz); 2,59 (1H, d, 15 Hz); 3,71 (3H, s); 7,06 (1H, NH); 7,18 (5H, m); 7,35 (5H, m);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz): 23,12 (CH_3); 42,00 (CH_2); 52,00 (C); 60,77 (C-O); 127,91 (CH); 128,59 (CH); 128,68 (CH); 128,85 (CH); 129,38 (CH); 130,65 (C); 132,29 (C); 133,24 (C); 158,97 (C); 170,63 ($\text{C}=\text{O}$); 170,98 ($\text{C}=\text{O}$).



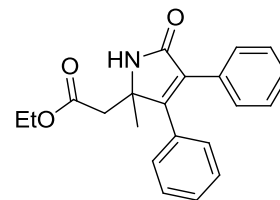
2. Composto 17b:

Sólido branco; 76%; P.F.: 121,4 - 122,4 °C,

IR (KBr): 3441 (N-H); 2978 (CH₃); 1651 (C=O); 1609 (C=O);
1265 (C-O); 702 (C-C, aromático);

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 1,26 (3H, t, 7,0 Hz); 1,55 (3H, s);
2,71 (1H, d, 16,0 Hz); 2,60 (1H, d, 16,0 Hz); 4,18 (2H, ddt, 7,0
e 14,0 Hz); 7,01 (NH, s); 7,19 (5H, m); 7,36 (5H, m);

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): 14,61 (CH₃); 23,53 (CH₃); 42,60
(CH₂); 61,17 (C) 61,52 (C-O); 128,33 (CH); 129,11 (CH);
129,26 (CH); 129,79 (CH); 128,99 (C=C); 131,07 (C); 132,66
(C); 133,69 (C); 159,43 (C=O); 170,97 (C=O).

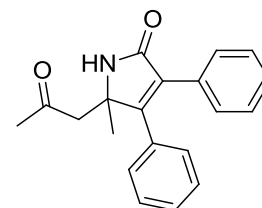


3. Composto 7c:

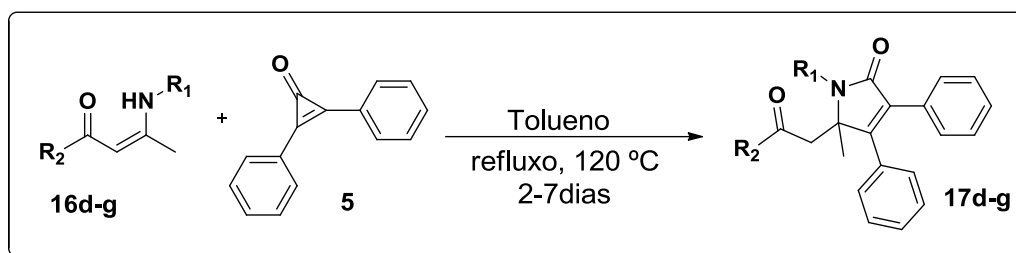
Sólido branco. 42%, P.F.: 118,6-119,4 °C;

IV (KBr): 1720 (C=O); 1693 (C=O); 1360 (C-O); 696 (C-C,
aromático)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,55 (3H, s); 2,15 (3H, s); 2,90
(1H, d, 18 Hz); 2,62 (1H, d, 18 Hz); 7,11 (1H, NH); 7,18 (5H,
m); 7,35 (5H, m).



9.3 – Obtenção de 2-pirrolonas *N*-substituídas por catálise de bismuto:



Esquema 32 – Formação de 2-pirrolidinonas *N*-substituídas

9.3.1 – Método A (BiNO₃·5 H₂O)

Em um balão adicionou-se a uma suspensão de 0,2 mmol da enaminona correspondente em 5 mL de tolueno, 0,0412 mg (0,2 mmol) de difenilciclopropenona e 0,0158 mg (0,04 mmol) de nitrato de bismuto pentahidratado, levou-se esse sistema ao refluxo por 5 dias, na temperatura 120°C. A reação foi acompanhada por CCD. O bruto reacional foi tratado por coluna cromatográfica com sistema de eluentes Hexano/Acetato de etila na proporção: [1:1]. As frações foram agrupadas e o solvente foi removido sob vácuo. Os óleos foram pesados e caracterizados através infravermelho e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

9.3.2 – Método B (Bi₂O₃)

Em um balão adicionou-se a uma suspensão de 0,2 mmol da enaminona correspondente em 5 mL de tolueno, 0,0412 mg (0,2 mmol) de difenilciclopropenona e 0,009 mg (0,04 mmol) de óxido de bismuto, levar esse sistema ao refluxo por 3 dias, na temperatura 120°C. A reação é acompanhada por CCD. O bruto reacional é tratado por coluna cromatográfica com sistema de eluentes Hexano/Acetato de etila na proporção: [1:1]. As frações foram agrupadas e o solvente foi removido sob vácuo. Os óleos foram pesados e caracterizados através infravermelho e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

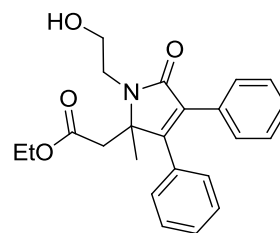
4. Composto 17d:

Óleo amarelo, 70 %.

IV (filme de CH₂Cl₂): 3417 (N-H); 1666 (C=O); 1419 (C=O); 1265 (C-O); 744 (C-C, aromáticos)

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 1,21 (3H, t, 7,0 Hz); 1,43 (3H, s); 2,82 (1H, d, 15 Hz); 2,76 (1H, d, 15 Hz); 3,53 (2H, ddt, 4 Hz e 6,5 Hz); 3,92 (2H, t, 5 Hz); 4,10 (2H, q, 7,0 e 15,0 Hz); 7,19 (3H, m); 7,35 (7H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): 14,17 (CH₃); 62,63 (CH₂); 40,12 (CH₂); 23,33 (CH₃); 44,67 (CH₂); 61,13 (CH₂); 66,27 (C); 157,04 (C); 168,74 (C=O); 171,67 (C=O).



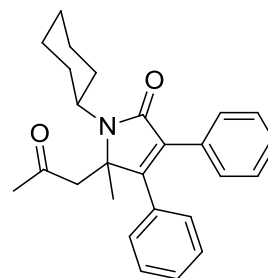
5. Composto 17e:

Oléo castanho. 70 %.

IV (filme de CH₂Cl₂): 1713 (C=O); 1667 (C=O); 1366 (C-O); 698 (C-C, aromáticos)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,27 (3H, m); 1,49 (3H, s); 1,61 (3H, m); 1,88 (2H, d, 10 Hz); 2,04 (3H, s); 2,54 (2H, m); 2,86 (1H, d 3,5 Hz); 2,66 (1H, d 3,5 Hz); 3,11 (1H, tt); 7,16 (5H, m); 7,36 (5H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 60 MHz): 23,67 (CH₃); 25,45 (CH₂); 26,53 (CH₂); 26,60 (CH₂); 29,62 (CH₃); 30,02 (CH₂); 31,26 (CH₂); 46,54 (CH₂); 53,71 (CH₂); 65,66 (C); 127,45 (C); 127,61 (CH); 128,27 (CH); 128,65 (CH₂); 129,95 (CH); 129,61 (CH); 131,31 (CH); 133,90 (C); 134,04 (C); 155,04 (C); 169,20 (C=O); 203,90 (C=O).



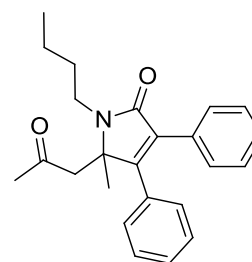
6. Composto 17f:

Óleo amarelo, 76%;

IV (filme de CH₂Cl₂): 3456,44 (NC); 3055,24 (CH₃); 2958,80 (CH₂); 1716,65 (C=O); 1678,07 (C=O); 1404,18 (C–O); 1265,30 (δ CH₃); 698,23 (C-C, aromáticos).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 0,97 (3H, t, 7,5 Hz); 1,41 (2H, sxt, 10 e 5 Hz); 1,46 (3H, s); 2,04 (3H, s); 2,72 (1H, d, 15 Hz); 2,72 (1H, d, 15 Hz); 3,27 (1H, ddd, 5 e 3,5 Hz); 3,58 (1H, dq, 5 e 3,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 60 MHz): 13,97 (CH₃); 20,80 (CH₂); 24,18 (CH₃); 31,36 (CH₃); 31,42 (CH₂); 40,50 (CH₂); 47,15 (CH₂); 65,72 (C); 127,75 (CH); 127,85 (CH); 128,50 (CH); 128,83 (CH); 129,24 (CH); 129,67 (CH); 131,36 (CH); 131,72 (C); 133,28 (C); 133,94 (C); 156,14 (C); 169,76 (C=O); 204,17 (C=O).



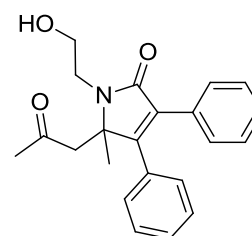
7. Composto 17g:

Óleo amarelo pálido, 42 %;

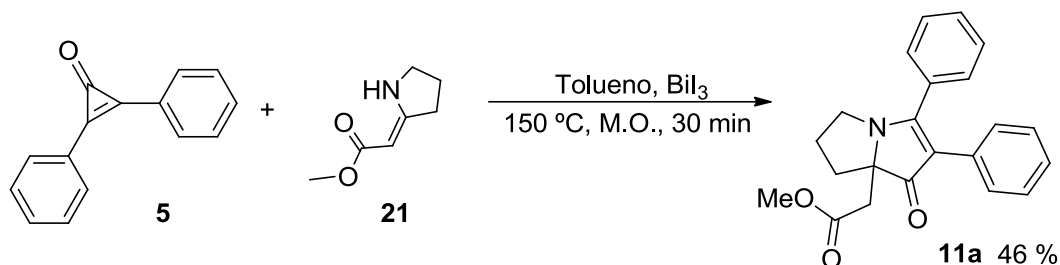
IV (KBr): 3361 (O-H); 2954 (CH₃); 1740 (C=O); 1643 (C=O); 1367 (C–O); 692 (C-C, aromáticos)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,48 (3H, s); 2,03 (3H, s); 2,86 (1H, d, 15 Hz); 2,74 (1H, d, 15 Hz); 3,58 (2H, t, 10 Hz); 3,85 (2H, m); 7,16 (5H, m); 7,36 (5H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 60 MHz): 23,77 (CH₃); 31,60 (CH₃); 44,44 (CH₂); 46,53 (CH₂); 62,66 (C); 66,08 (CH₂); 128,12 (C); 128,89 (CH); 129,06 (CH); 129,12 (CH); 129,72 (CH); 131,10 (C); 133,23 (C); 133,67 (C); 157,10 (C); 172,04 (C=O); 204,47 (C=O).



9.4 – Formação do núcleo pirrolizidínico 11a

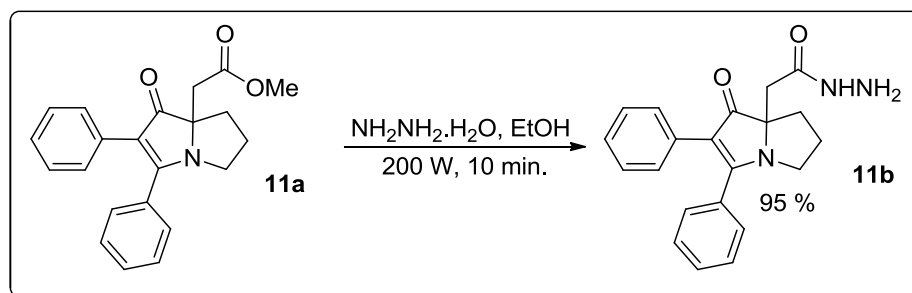


Esquema 33 – Formação do composto **11a**

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL adicionou-se 2 mmol (416 mg) da difenilciclopropenona **5** a uma solução da enaminona **21** (290 mg, 2 mmol) em etanol, levando o tubo ao micro-ondas condições: 300 W, $150\text{ }^\circ\text{C}$, 250 psi por 30 min. A reação foi acompanhada por CCD. O bruto reacional é tratado por coluna cromatográfica com sistema de eluentes hexano/acetato de etila na proporção: [1:1]. As frações foram agrupadas e o solvente foi removido sob vácuo. O produto, um sólido amarelo, foi pesado e caracterizado por infravermelho e ponto de fusão (P.F.) na faixa de $108,2\text{--}110\text{ }^\circ\text{C}$ com 46 % de rendimento (320 mg).

9.5 – Transformações de grupo funcional

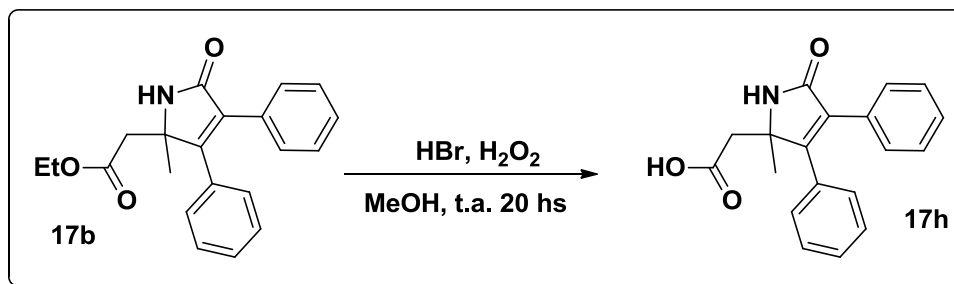
(i) Formação do composto **11b**:



Esquema 34 – Formação do composto **11b**

Em um tubo de micro-ondas adicionou-se 1 mL de hidrato de hidrazina a uma solução do composto **11a** (56 mg; 0,16 mmol) em etanol, levando o tubo ao micro-ondas por 10 min. A reação foi acompanhada por CCD. Após esse processo, o solvente foi removido sob vácuo e a mistura reacional foi solubilizada em hexano para extração do produto, um sólido amarelo, que foi pesado e caracterizado por infravermelho e ponto de fusão (P.F.) na faixa de 170-173 °C com 95 % de rendimento, massa (52,77 mg).

(ii) Hidrólise do composto **17b**:



Esquema 35 – Hidrólise do éster do composto **17b**

Em um balão mantido em agitação magnética e banho de gelo, adicionou-se uma solução de 67,5 mg da pirrolidinona **17b** (0,2 mmol) e ácido bromídrico (70 µL; 2,05 eq.) em metanol (5 mL). Em seguida adicionou-se, lentamente, gota-a-gota, 50 mL de peróxido de hidrogênio ao balão. Esse sistema foi mantido em agitação magnética por 20 horas e a reação foi acompanhada por CCD. Após este período o bruto reacional foi vertido em gelo, levando a precipitação de um sólido branco (composto **17h**) que foi caracterizado por infravermelho, RMN de ¹H e ¹³C, com massa de 50,3 mg, rendimento de 82 %.

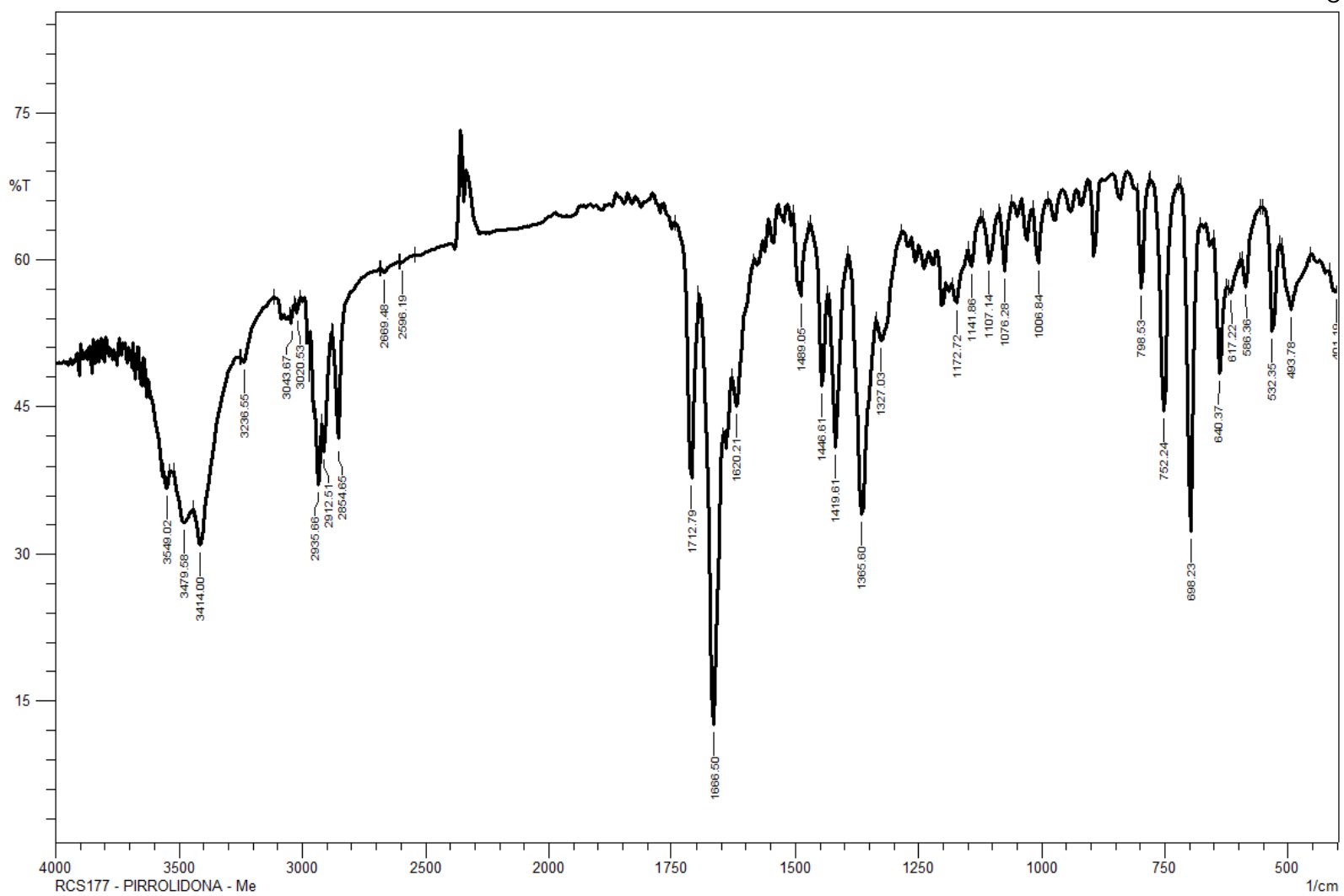
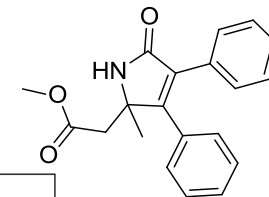
10. – Referências

1. Rocha, J. A.; Vitolo, M. *Enzimas no Contexto da Síntese Orgânica*, 1998, 1.ed.; São Paulo: Edição dos Autores, 80.
2. Correia, C. R. D, *Quim. Nova*, 2002, 25, 82.
3. Correia, C. R. D; Oliveira, C.C.; *Cienc. Cult.*; 2011, 63, São Paulo
4. Hudlick, T.; Reed, J.; *The way of synthesis*, Wiley-VCH, 2007, Weinheim, 3-128.
5. Duarte, M. O.; *Síntese em fase sólida e em solução de anéis pirrolizidínicos e avaliação da atividade carrapaticida contra Rhipicephalus (Boophilus) microplus; (Doutorado em Química)*, 2008, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
6. (a) P. M.; *Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach*, 1997, Wiley. (b) Hesse, M.; *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?*, 2002, Wiley-VCH.
7. Verli, H.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova*, 2005, 28, 95
8. Barreiro, E. J.; Rodrigues, C. R.; Albuquerque, M. G.; Sant'Anna, C. M. R.; Alencastro, R. B.; *Quim. Nova*, 1997, 20, 300.
9. Montanari, C. A.; *Quim. Nova*, 2002, Supl. 1, 39
10. Lima, L. M.; *Quim. Nova*, 2007, 30, 1456.
11. Barreiro, E. J.; Manssour, C. A.; *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*, ArtMed.; 2001, Porto Alegre, 83.
12. Gershell, L. J.; Atkins, J. H.; *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2003, 2, 321.
13. Taldone, T.; Chiosis, G.; *Curr. Top. Med.*, 2009, 9, 90.
14. Bhogal, N.; Balls, M.; *Curr. Drug. Discov. Technol.*; 2008, 5, 62.
15. Aniszewski, T.; *Alcaloids – Secrets of life*; 2007 Ed. Elsevier 5^o Ed.; 10.
16. Dupont, J; *Quim Nova*, 2000, 23, 825.
17. Correa, A. G.; *Química Verde: fundamentos e aplicações*; 2009, EduUFSCar.
18. Trost, B. M.; *Science*, 1991, 254, 1471
19. Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J.; *Quim. Nova.*, 2005, 28, 103.
20. Tanaka, K.; Sugino, T.; Toda, F.; *Green Chemistry*, 2000, 2, 203.
21. Nüchter, M., Ondruschka, B., Jungnickel, A. and Müller, U.; *J. Phys. Org. Chem.*, 2000, 13, 579–586
22. (a) Barboza, A. C. R. N.; Cruz, C. V. M. S.; Graziani, M. B.; Lorenzetti, M. C. F.; Sabadini, E.; *Quim. Nova* 2001, 24, 901. (b) Caddick, S.; *Tetrahedron* 1995, 51, 10403.
23. Braibante, H. T. S.; Braibante, M. E. F.; Rosso, G. B.; Oriques, D. A.; *J. Braz. Chem. Soc.*, 2003, 14, 994.
24. Stoop, R. M.; Mezzetti, A.; *Green Chemistry* 1999, 1, 39.
25. Roberts, S. M.; Turner, N. J.; Willetts, A. J.; Turner, M. K.; *Introduction to Biocatalysis Using Enzymes and Micro-organisms*, 1995, Cambridge University Press.
26. Czsuk, C.; Glänzer, B. I.; *Chem. Rev.* 1991, 91, 49.
27. Sasaki, K.; Nagai, H.; Matsumura, S.; Toshima, K; *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5605.
28. Suzuki, H.; Matano, Y.; *Organobismuth Chemistry*, 2001, Elsevier; Amsterdam.
29. Woodward, S.; *Tetrahedron*, 2002, 58, 1017.
30. Iloughmane, H. G.; Roux, C. L.; *Eur. J. Org. Chem.*; 2004, 2517.

31. Krabbe, S. W.; Mohan, R. S. *Top Curr Chem*, 2012, 311, 45.
32. Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Top Curr Chem*, 2012, 311, 115.
33. Yadav, J. S.; Antony, A.; Reddy, B. V. S. *Top Curr Chem*, 2012, 311, 229.
34. Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Top Curr Chem*, 2012, 311, 115.
35. Cunha, S.; Filho, R. F. S.; Saraiva, K. H.; Santos, A. V. A.; Menezes, D.; *Tetrahedron Lett*, 2013, 26, 3366.
36. Cunha, S.; Rodrigues, M. T.; *Tetrahedron Lett.*, 2006, 39, 6955.
37. Halton, B.; Banwell, M. G. *Em The Chemistry of Cyclopropyl Group*; Rappoport, Z., ed.; John Wiley & Sons: New York, 1987, cap. 21.
38. Komatsu, K.; Kitagawa, T.; *Chem. Rev.* 2003, 103, 1371
39. Qamar, M. I.; *Synthesis and Reactions of Cyclopropanones*; 2011, (Tese de Doutorado); University of Huddersfield.
40. Wender, P. A.; Paxton, T. J.; Williams, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.*; 2006, 128, 14814.
41. Kascheres, C.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2003, 14, 945;
42. Cunha, S.; Rocha, Z. N.; *Quim. Nova*, 2008, 4, 788.
43. Hoffmann, R.; Wenzel, E.; Huth, A.; van der Steen, P.; Schaufele, M.; Henninger, H. P.; Happle, R.; *J. Invest. Dermatol.* 1994, 103, 530.
44. Ganu, V. S.; Alworth, W. L.; *Biochemistry* 1978, 17, 2876.
45. Kogen, H.; Kiho, T.; Tago, K.; Miyamoto, S.; Fujioka, T.; Otsuka, N.; Konagai, K. S.; Ogita, T.; *J. Am. Chem. Soc.*; 2000, 122, 1842.
46. Okuda, T.; Yoneyama, Y.; Fujiwara, A.; Furumai, T.; *J. Antibiot.* 1984, 37, 712;
47. Okuda, T.; Yoneyama, Y.; Fujiwara, A.; Furumai, T.; Maruyama, H. B.; *J. Antibiot.* 1984, 37, 718;
48. Okuda, T.; Shimma, N.; Furumai, T.; *J. Antibiot.* 1984, 37, 723.
49. Nie, L. Y.; Qin, J. J.; Huang, Y.; Yan, L.; Liu, Y. B.; Pan, Y. X.; Jin, H. Z.; Zhang, W. D. *J. Nat. Prod.* 2010, 73, 1117.
50. Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S.; *Quim. Nova*; 2007, 30, 957.
51. Greenhill, J. V.; *Chem. Soc. Rev.* 1977, 6, 277.
52. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova*; 2004, 27, 89.
53. Katritzky, A. R., Ghiviriga, I., Oniciu, D. C.; O'Ferrall, R. A. M., Walsh, S. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1997, 2605.
54. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* 2006, 29, 569.
55. Svete, J.; *Arkivoc* 2006, vii, 35.
56. Almazroa, S.; Elnagdi, M. H.; Salah El-Din, A. M.; *J. Heterocyclic Chem.*; 2004, 41, 267.
57. Carey, F. A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; 2007, 5^a ed, Springer, 834-873.
58. Danishefsky, S. J.; Ross, A. G.; Townsend, S. D.; *J. Org. Chem*; 2013, 78, 204. Kascheres, C.; Kascheres, A.; Pilli, P. S. H.; *J. Org. Chem.*; 1980, 45, 5340.
59. Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Zunino, E.; Vaccaro, L.; *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 6526.
60. Kascheres, A.; Rodrigues, R. A. F.; *Tetrahedron*; 1996, 52, 12919.
61. (a) Kascheres, A.; Shumacher, H. C.; Rodrigues, R. A. F.; *J. Heterocycl. Chem.*; 1997, 34, 757. (b) Kascheres, C.; Kascheres, A.; Pilli, P. S. H.; *J. Org. Chem.*; 1980, 45, 5340.
62. Cunha, S.; Kascheres, A.; *J. Braz. Chem. Soc.*; 2001, 12, 481
63. Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2003, 14, 945.
64. Cunha, S.; Kascheres, A.; *J. Braz. Chem. Soc.*; 2001, 12, 481.

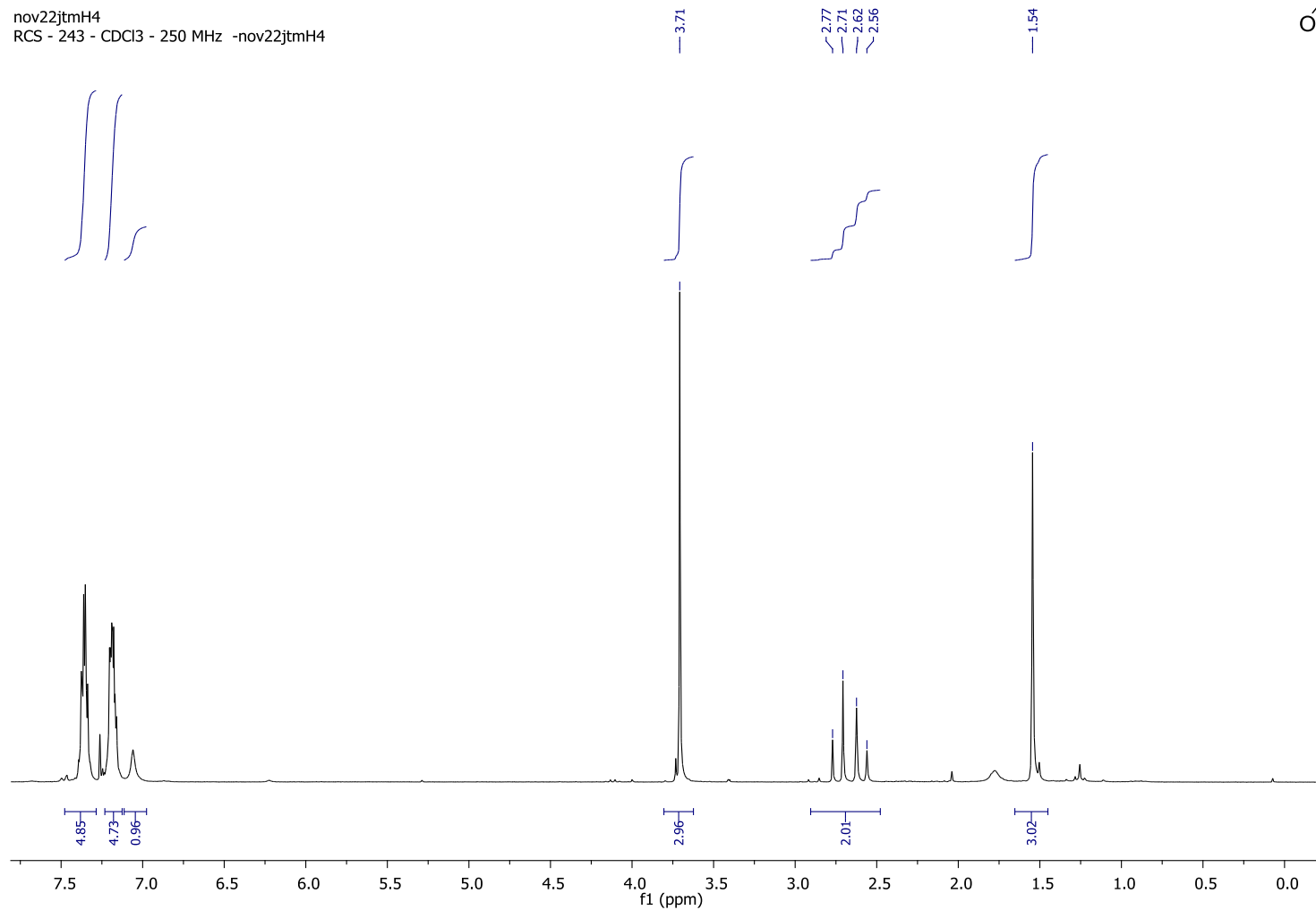
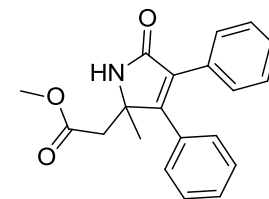
65. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 5795.
66. Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.*, 2003, 14, 945.
67. SANTANA, L. L. B.; Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1], [3+1+1+1] entre enaminonas e derivados do ácido de Meldrum, (Doutorado em Química), 2013, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia.
68. Bailly, C. *Curr. Med. Chem.—AntiCancer Agents* 2004, 4, 364–378. (b) Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* 1994, 47, 1919–1924. (b) Urban, S.; Hobbs, L.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* 1995, 48, 1919–1924 13. (c) Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carrol, A. R.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta* 1992, 75, 1721–1725. (d) Kashman, Y.; Koren-Goldshlager, G.; Gravalos, M. D. G.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 997–1000. (e) Kang, H.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3254–3262
69. Cunha, S.; Santos, A. O.; Correia, J. T. M.; Sabino, J. R.; *Tetrahedron*; 2014, 70, 3284.
70. Louis, D. N.; Ohgaki, H.; Wiestler, O. D.; Cavenee, W. K.; Burger, P. C.; Jouvett, A.; Scheithauer, B. W.; Kleihues, P.; *Acta Neuropathol.* 2007, 114, 97.
71. Tran, B.; Rosenthal, M.A.; *J. Clin. Neurosci.* 2010, 17, 417.
72. Louis, D.N.; *Annu Rev Pathol*, 2006, 1, 97.
73. Cholewiński, G.; Dzierzbicka, K.; Kotodziejczyk, A. M.; *Pharmacological reports*, 2011, 63, 305
74. Oliveira, M. N.; Prospecção farmacológica de compostos sintéticos “alcaloide like” para o tratamento de gliomas malignos; (Mestrado em Farmácia), 2013, Universidade Estadual de Feira de Santana.
75. Benson, R. E.; Cairns, T. L. *Org. Synth.* 1951, 31, 72. *Org. Synth.* 1963, Coll. Vol. 4, 588
76. Ramón, D. J.; Yus, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1602
77. Ugi, I.; Domling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3168.
78. Andrade, C. K. Z.; Barreto, A. F. S.; Silva, W. A.; *Arkivoc*, 2008, xii, 226.
79. Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; *Quim. Nova*; 2010, 33, 2279.
80. Jourdain, F.; Pommelet, J. C. *Synth. Commun.* 1997, 24, 483.
81. Silva, F. D. Dissertação de Mestrado: Aplicação das reações de cicloadição forma aza- [3+2] e aza-[3+3] de enaminonas cíclicas na síntese de heterociclos pirrolizidínicos e indolizidínicos, 2008.

Anexos

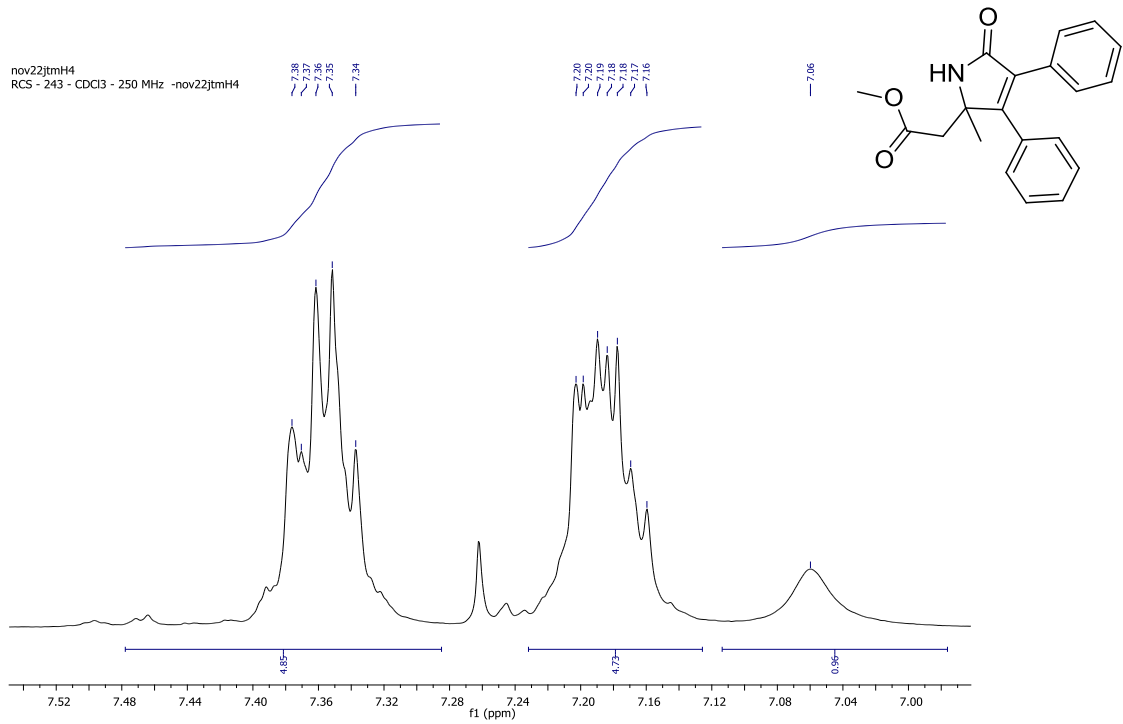


Espectro de Infravermelho (filme de CH₂Cl₂) do composto 17a

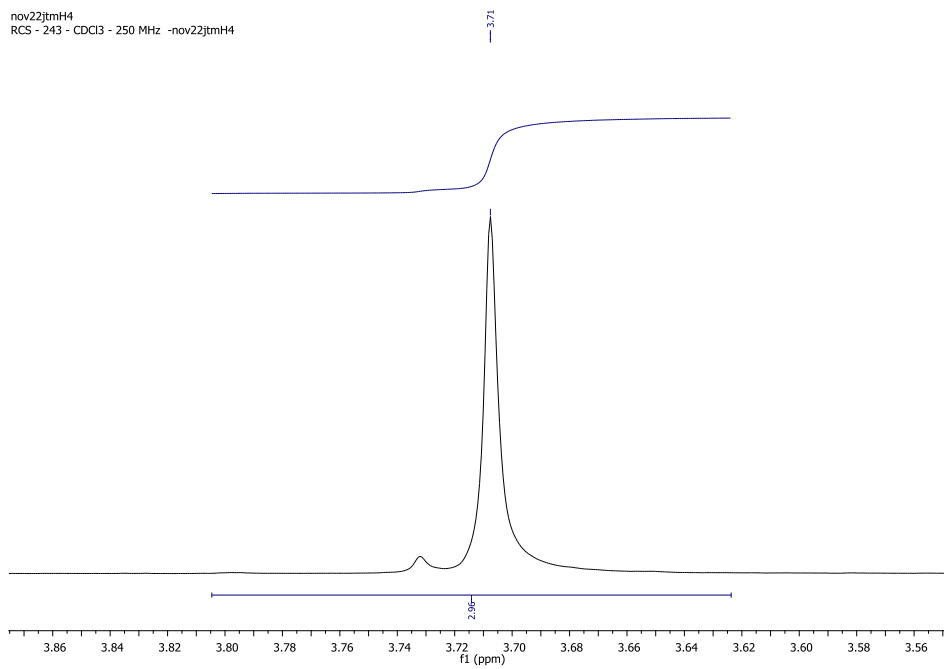
nov22jtmH4
RCS - 243 - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmH4



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 17a

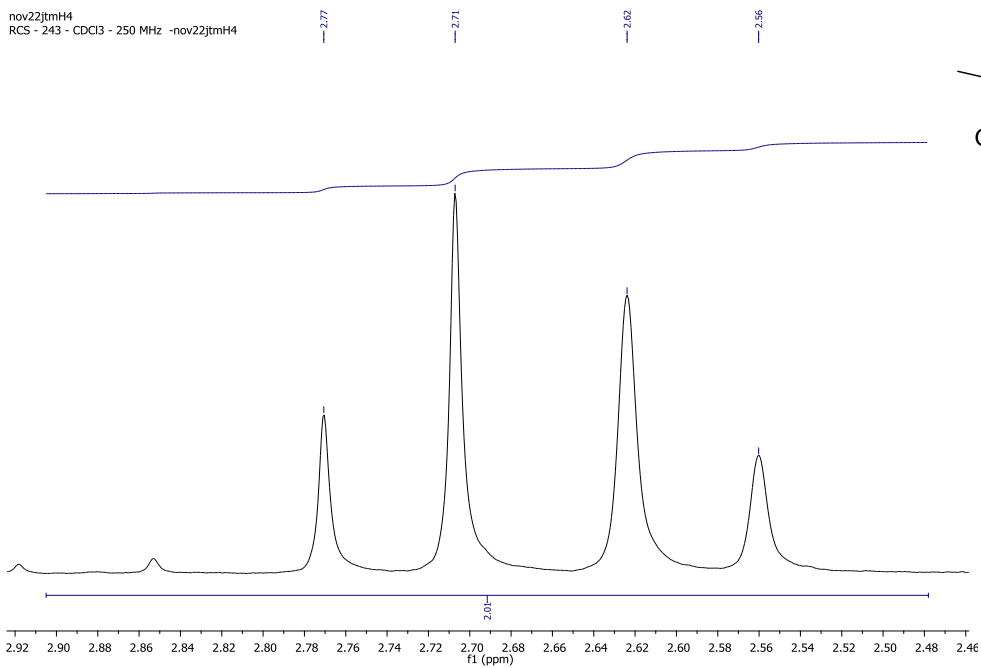


Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do composto 17a



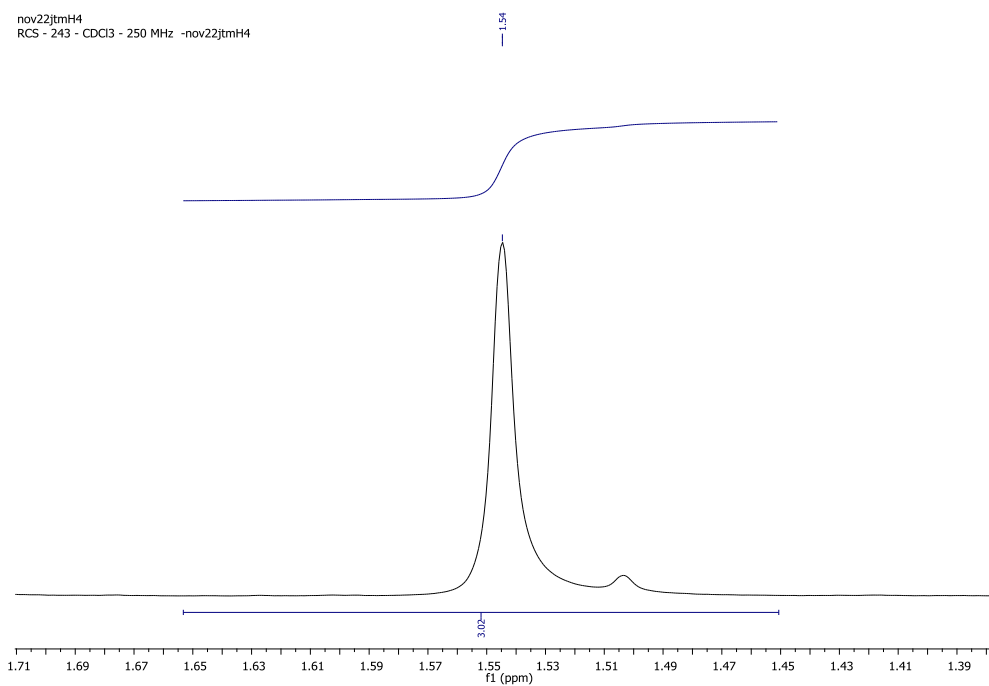
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do composto 17a

nov22jtmH4
RCS - 243 - CDCl₃ - 250 MHz -nov22jtmH4



Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do composto 17a

nov22jtmH4
RCS - 243 - CDCl₃ - 250 MHz -nov22jtmH4



Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do composto 17a

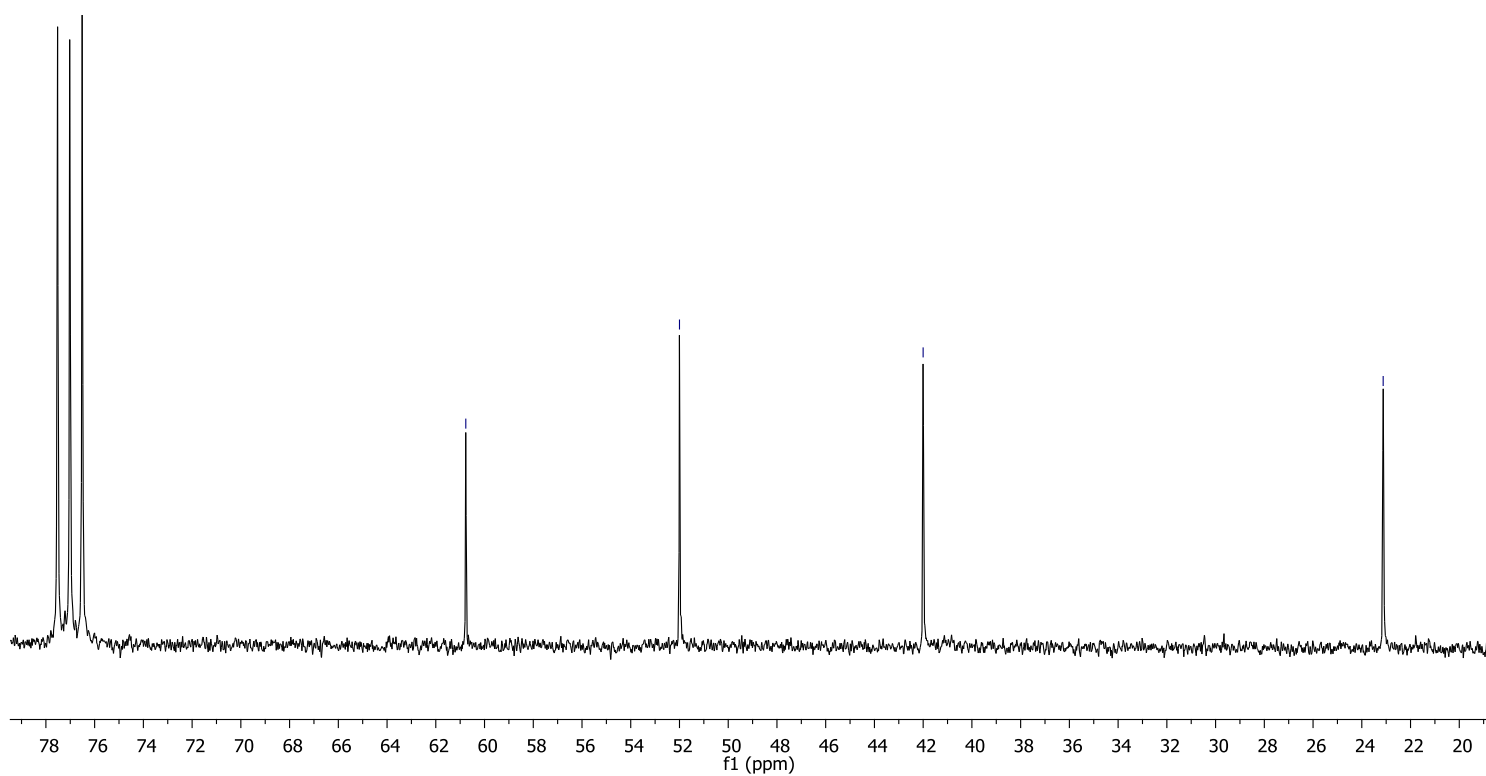
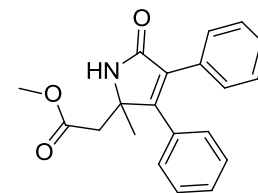
nov22jtmC4
RCS - 243 - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmC4

60.77

52.00

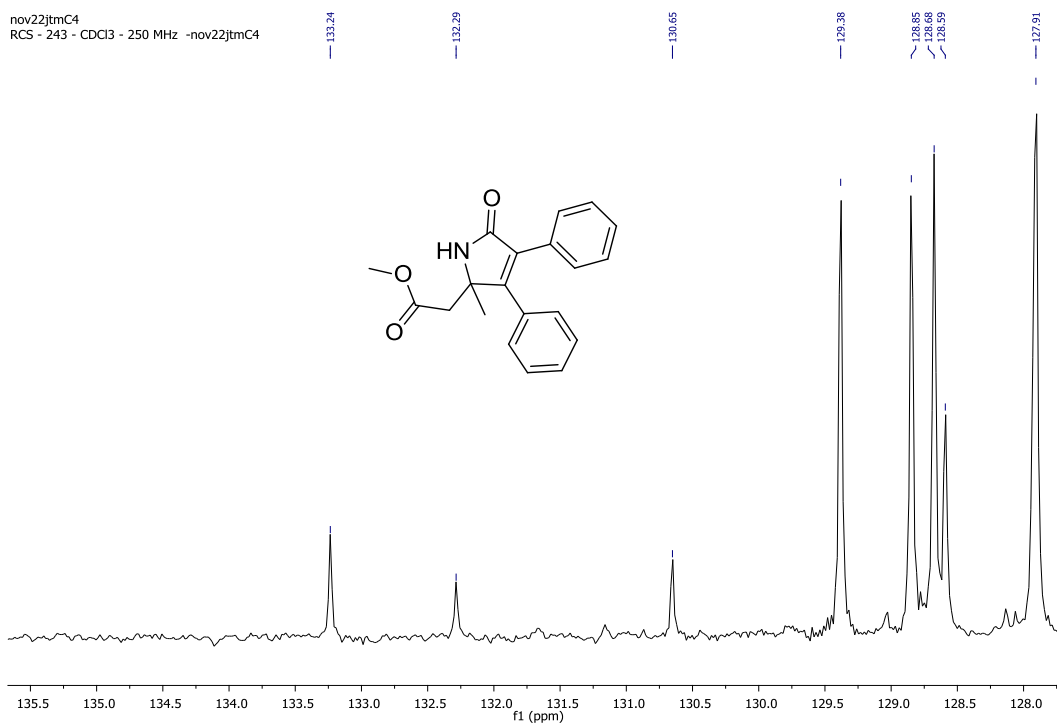
42.00

23.12



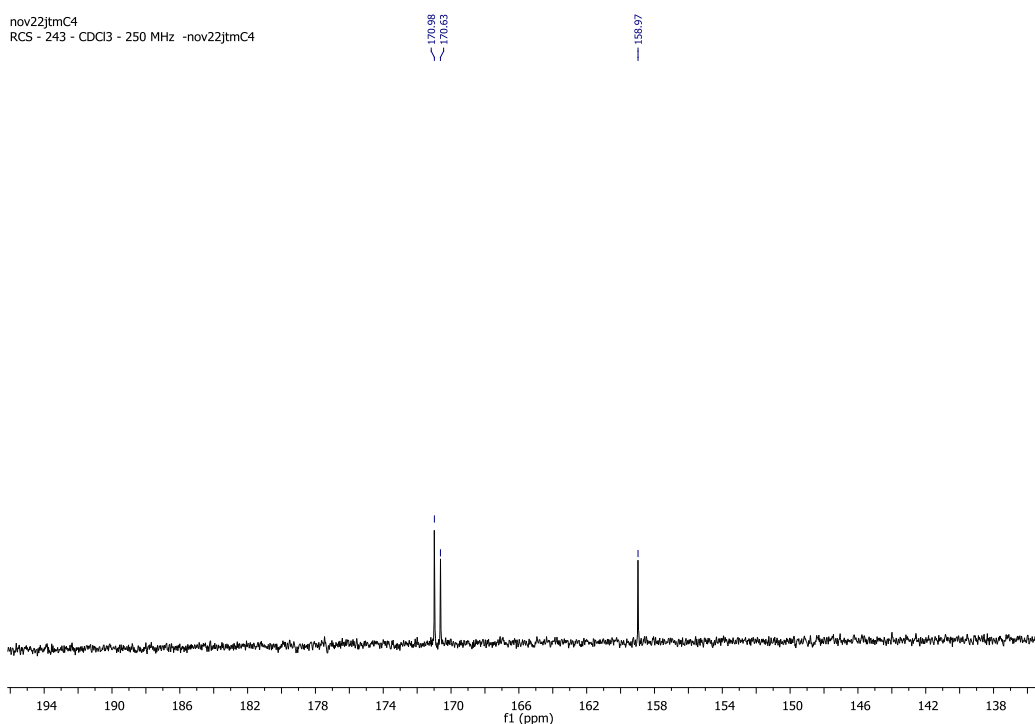
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 17a

nov22jtmC4
RCS - 243 - CDCl₃ - 250 MHz -nov22jtmC4

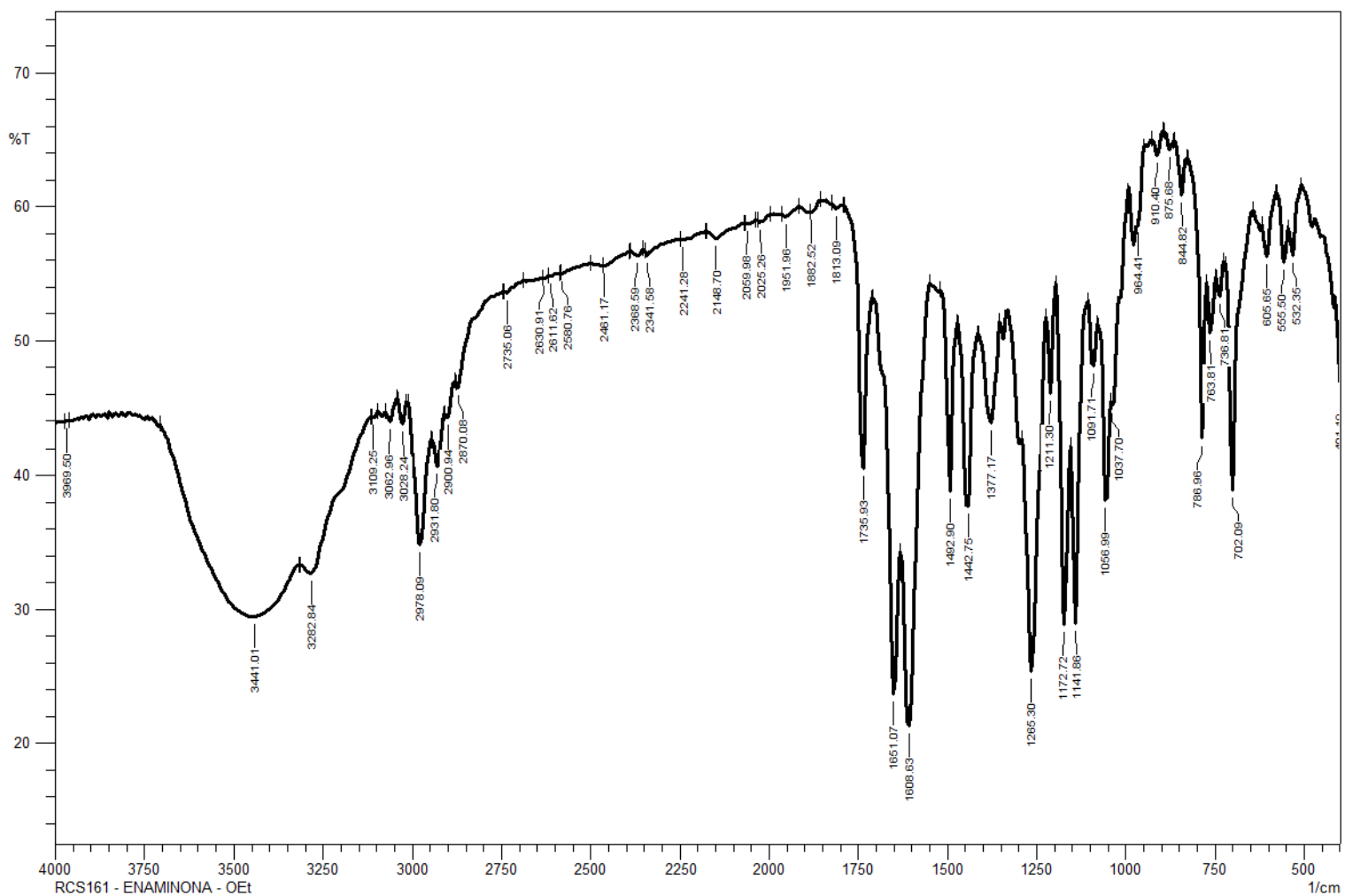
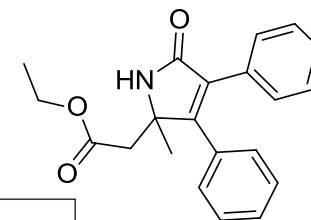


Expansão do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17a

nov22jtmC4
RCS - 243 - CDCl₃ - 250 MHz -nov22jtmC4

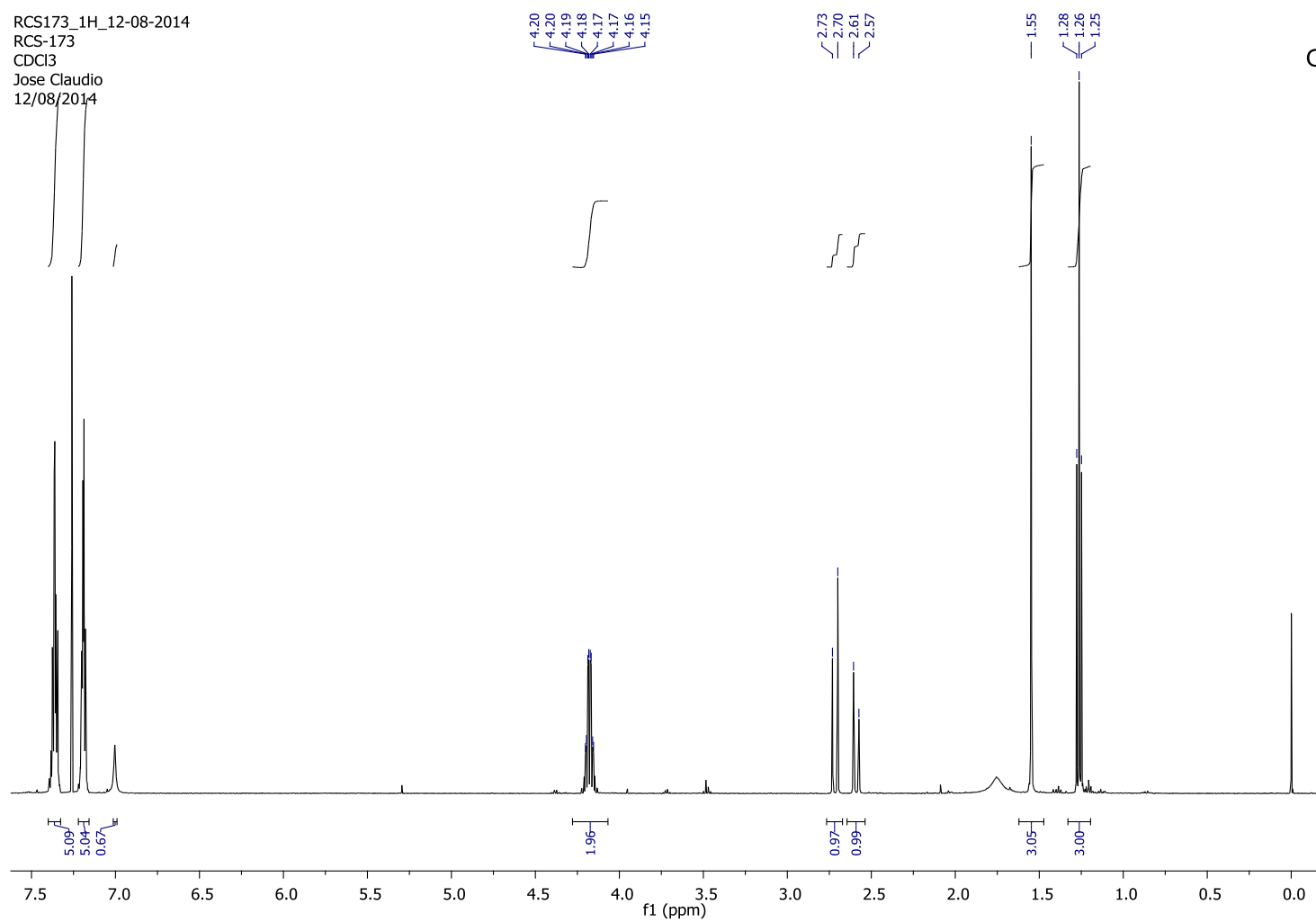


Expansão do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17a



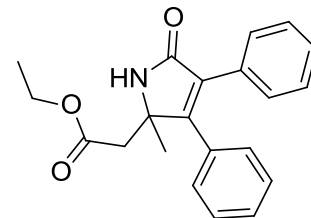
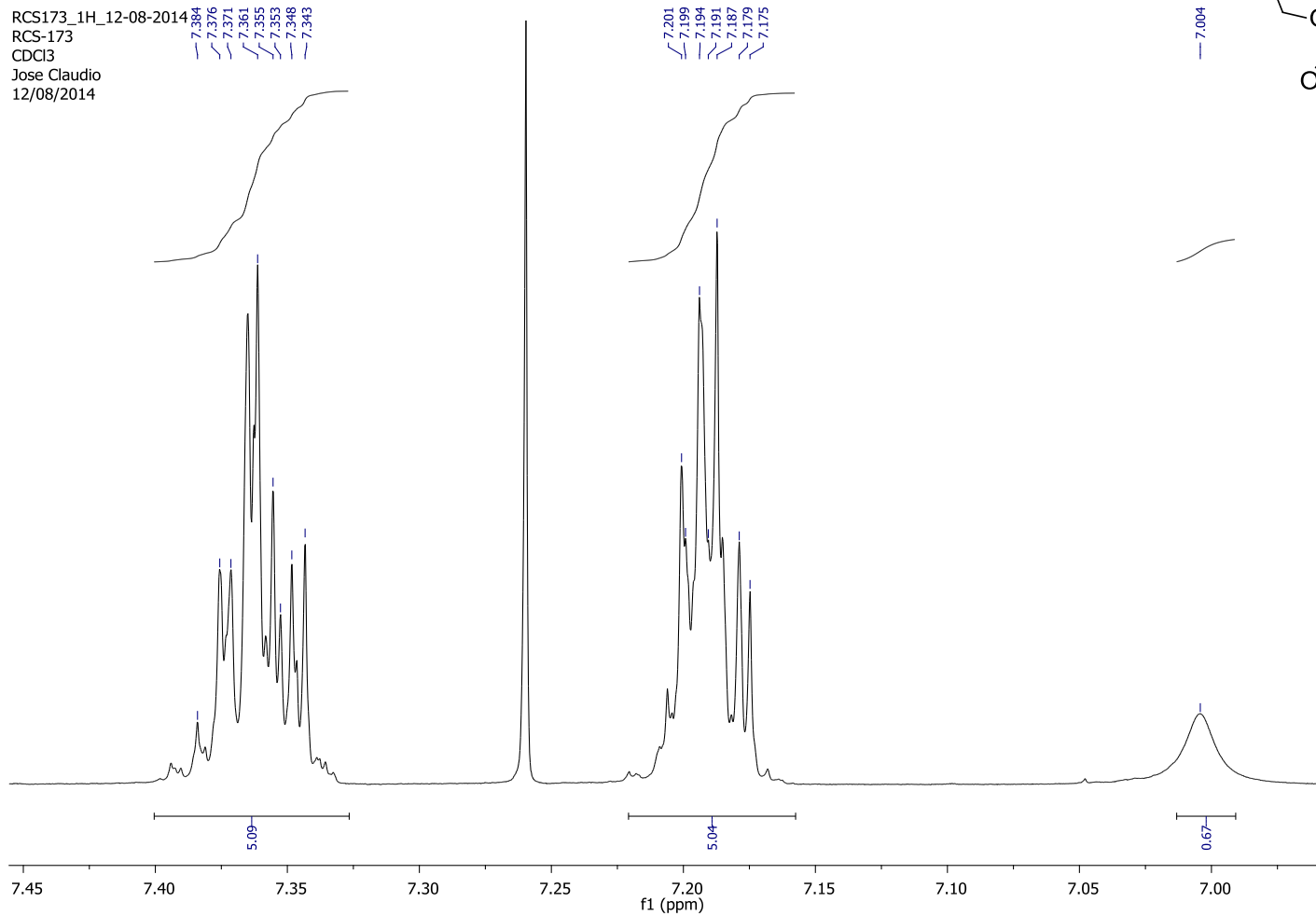
Espectro de Infravermelho (KBr) do composto 17b

RCS173_1H_12-08-2014
RCS-173
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



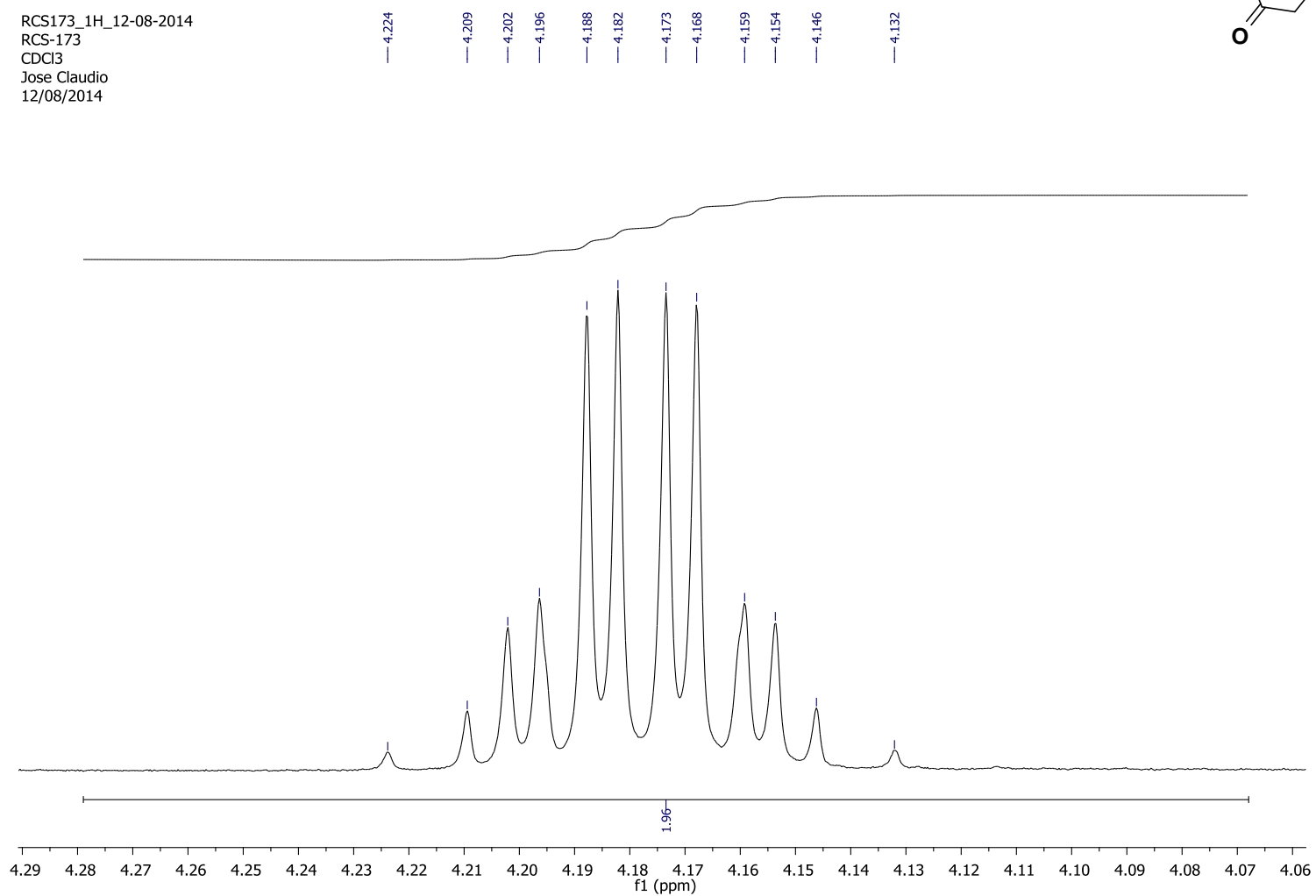
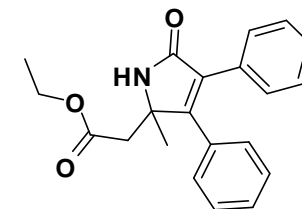
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17b

RCS173_1H_12-08-2014
RCS-173
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



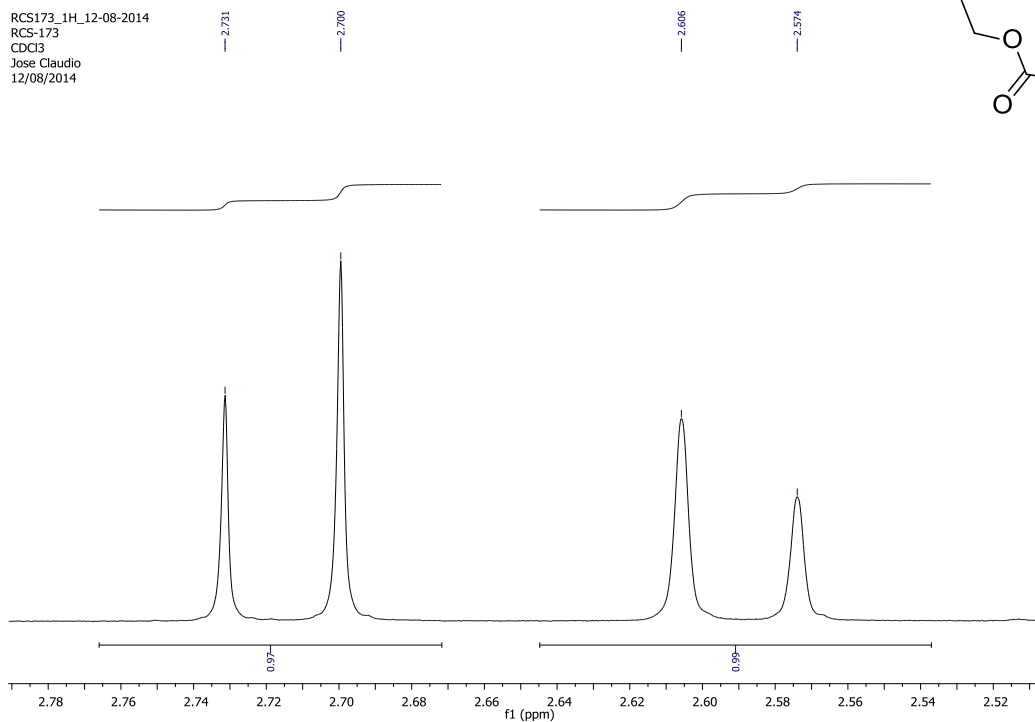
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17b

RCS173_1H_12-08-2014
RCS-173
CDCl₃
Jose Claudio
12/08/2014



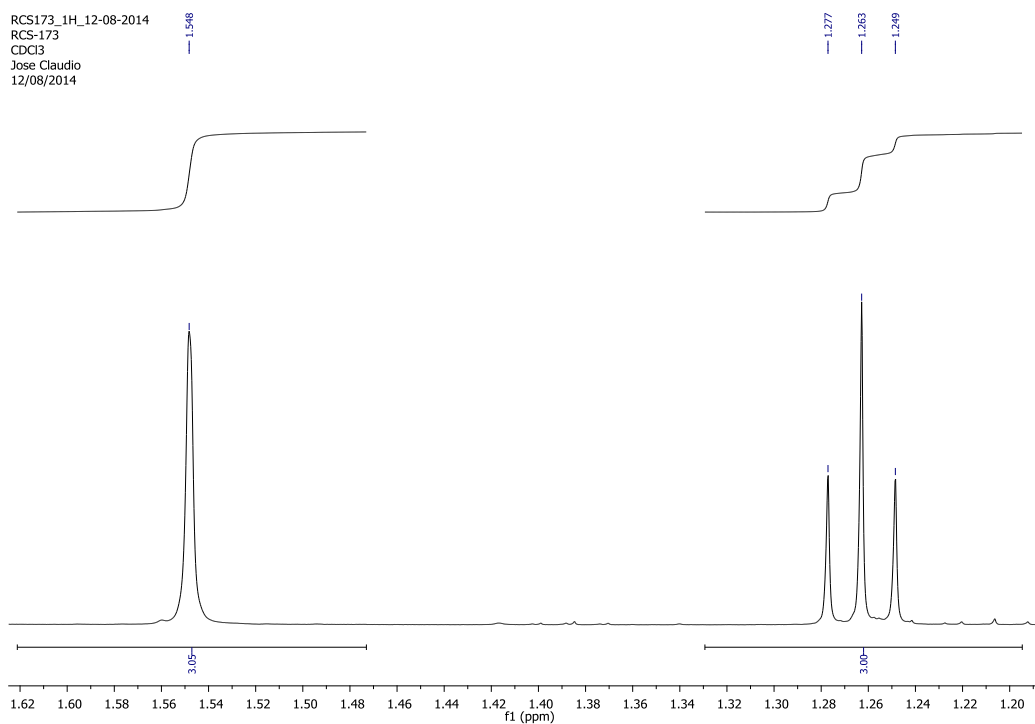
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17b

RCS173_1H_12-08-2014
RCS-173
CDCl₃
Jose Claudio
12/08/2014



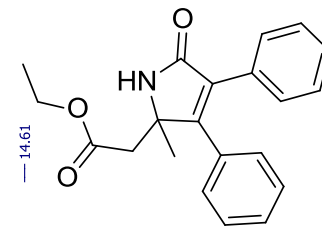
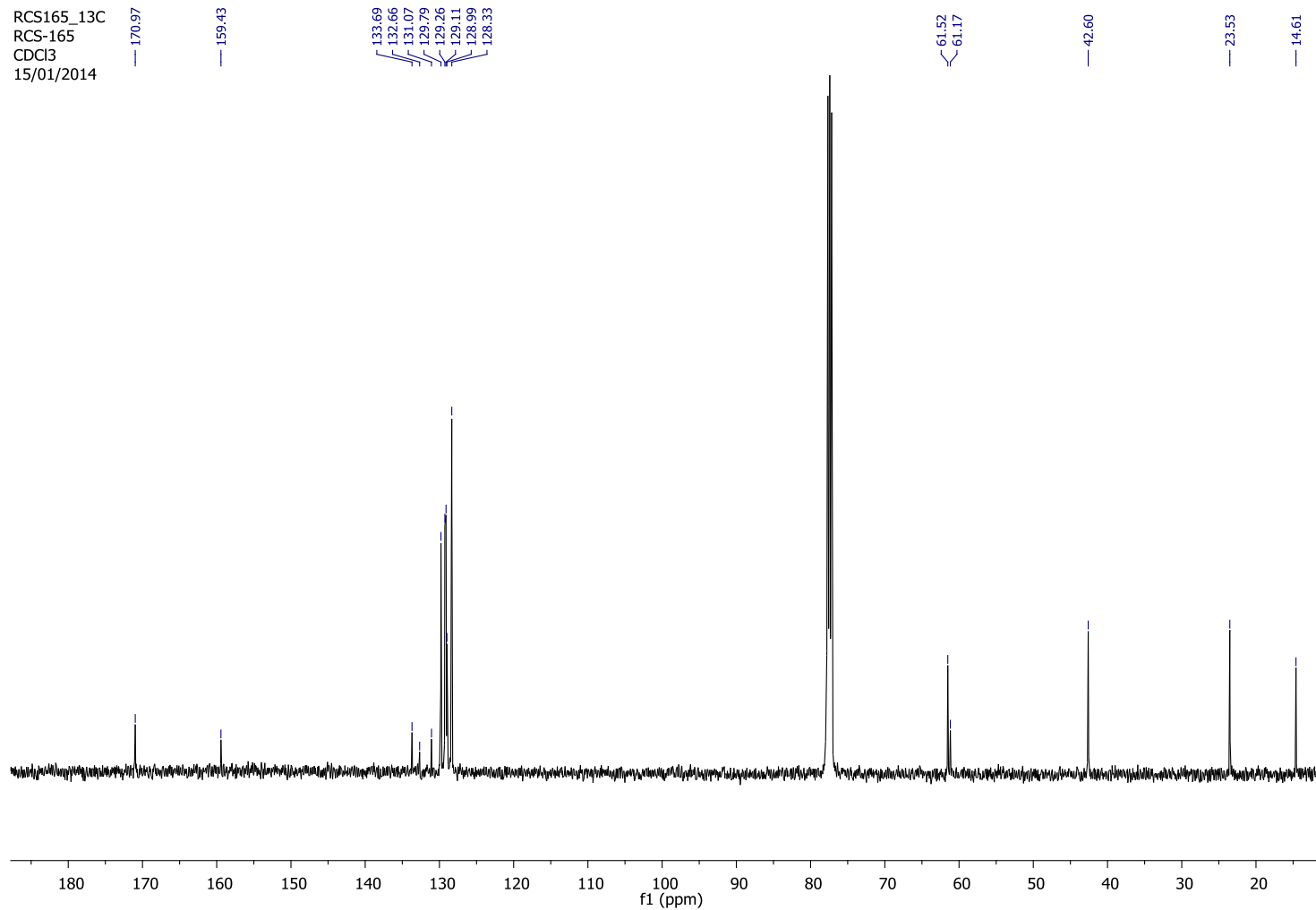
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17b

RCS173_1H_12-08-2014
RCS-173
CDCl₃
Jose Claudio
12/08/2014



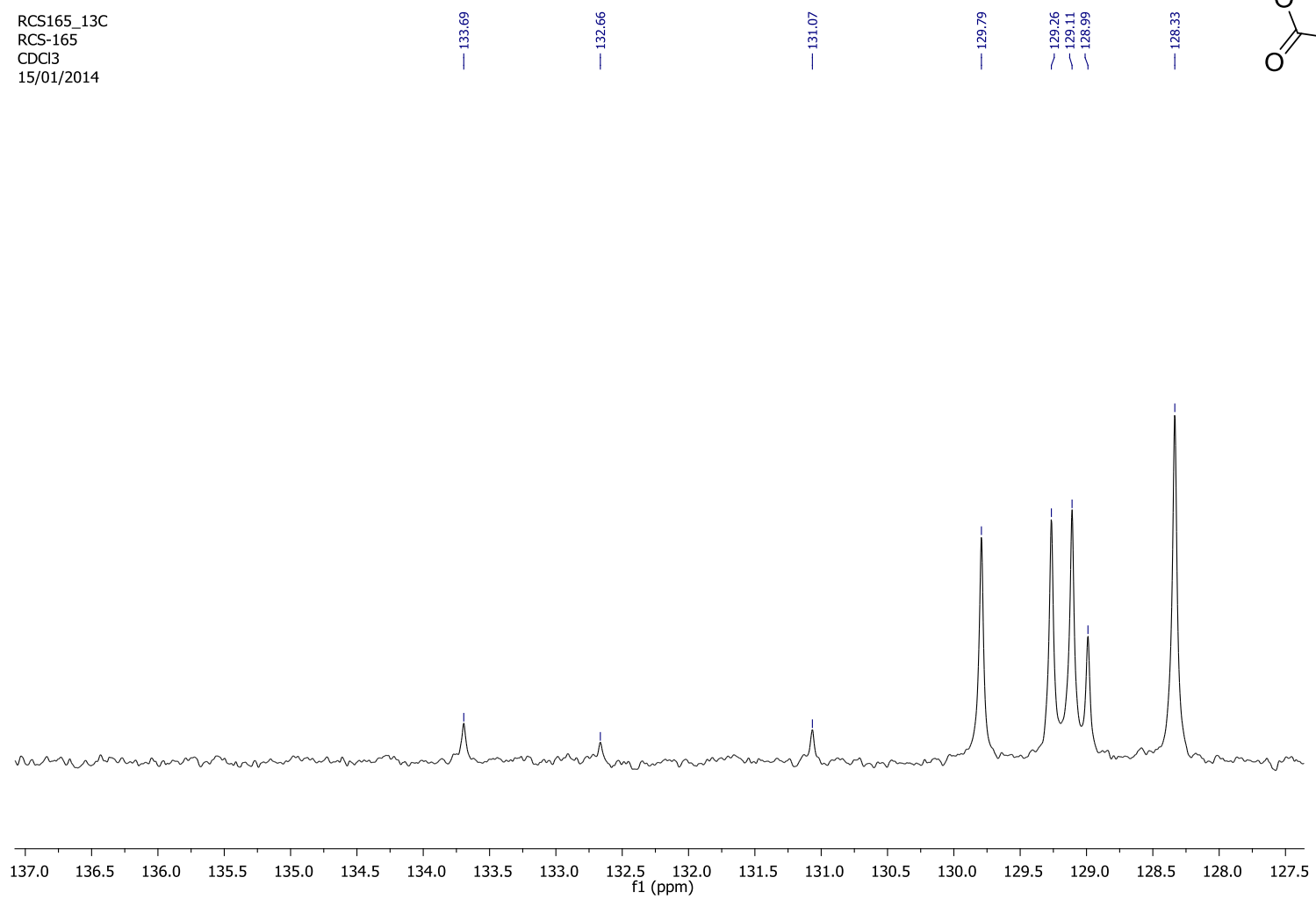
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17b

RCS165_13C
RCS-165
CDCl3
15/01/2014

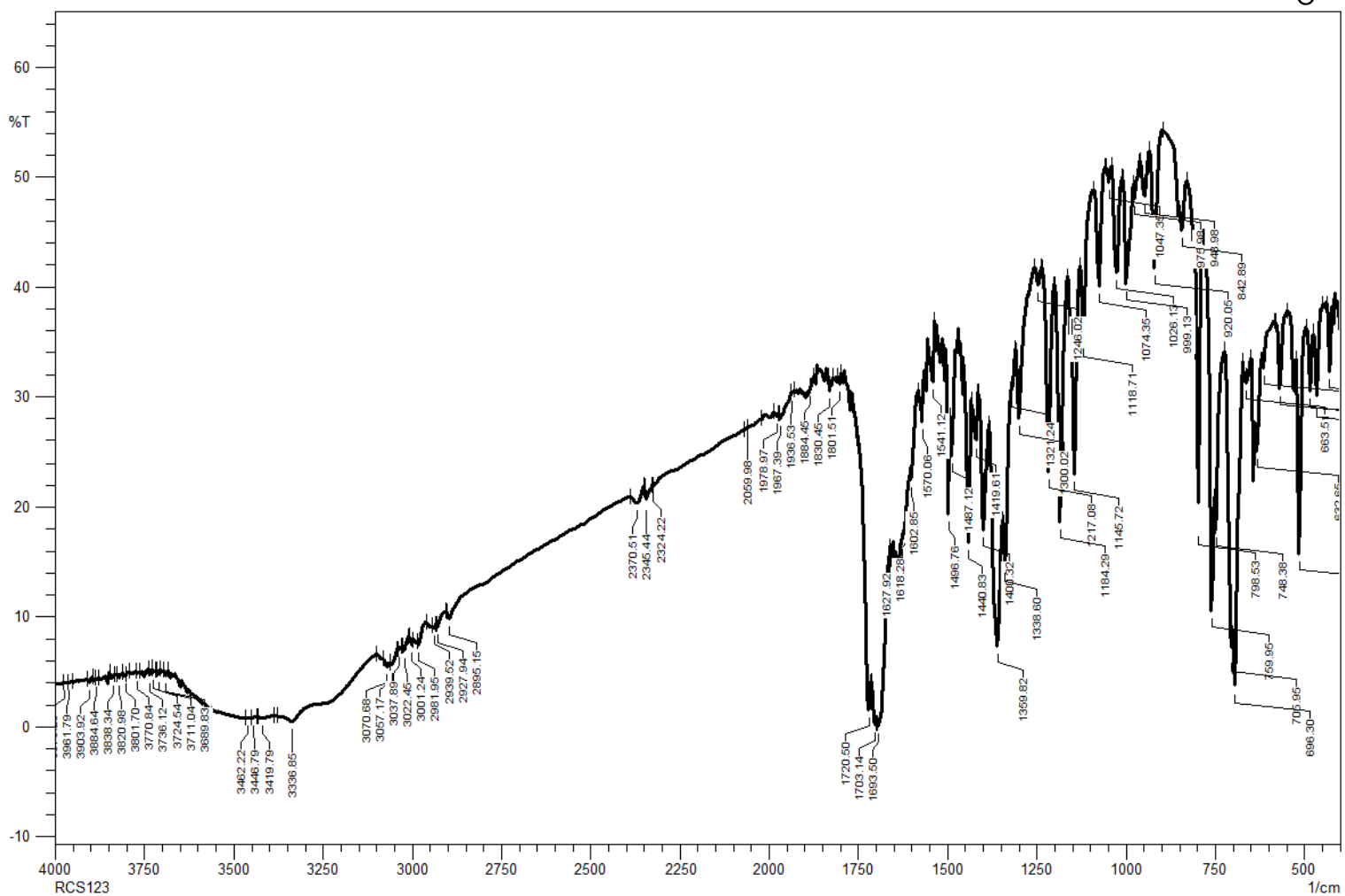
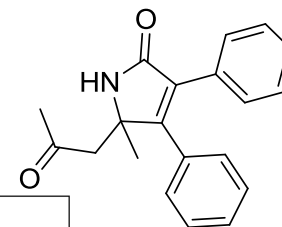


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17b

RCS165_13C
RCS-165
CDCl3
15/01/2014

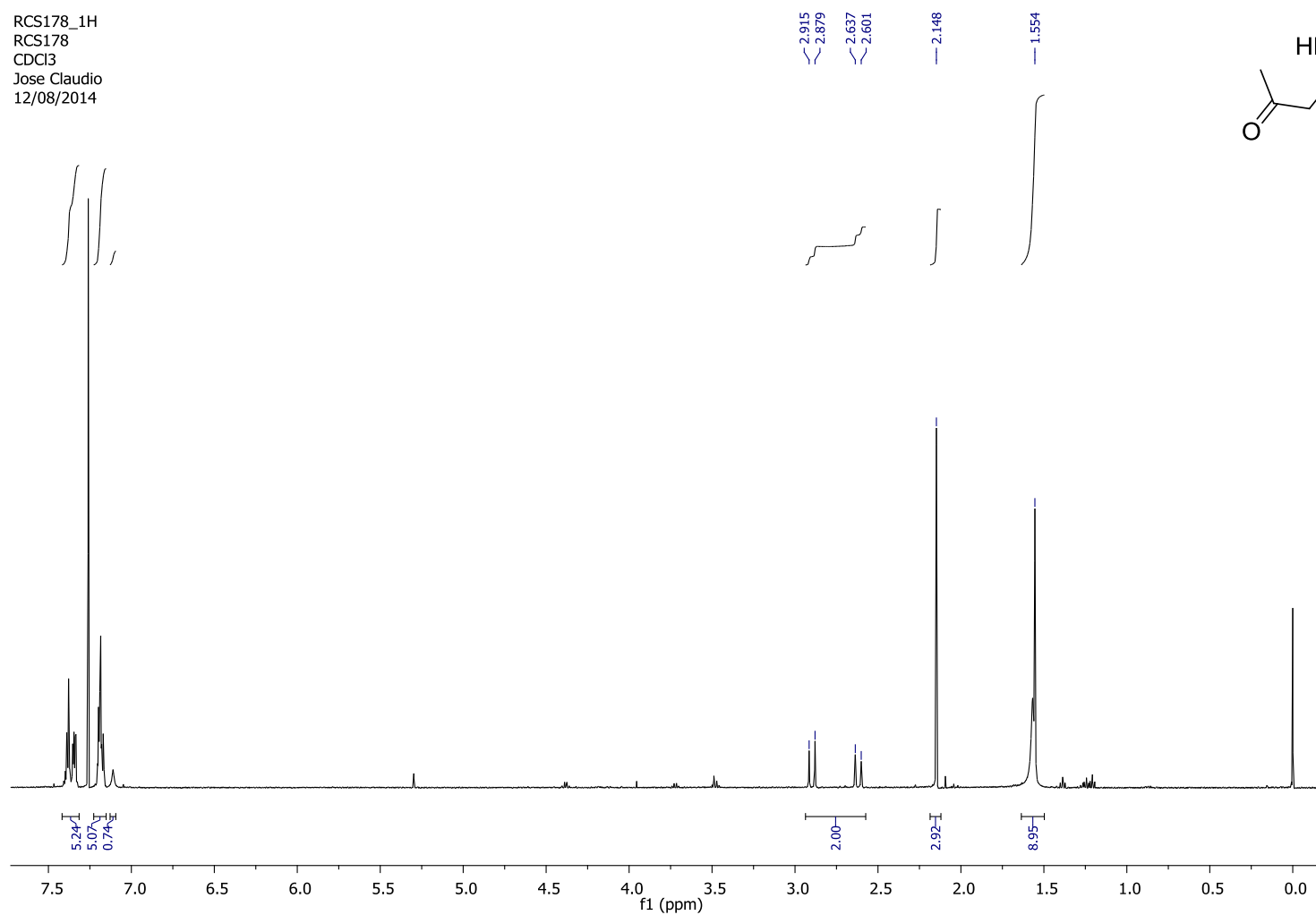


Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17b



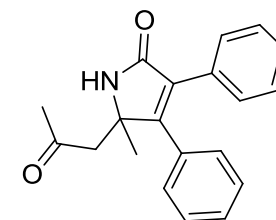
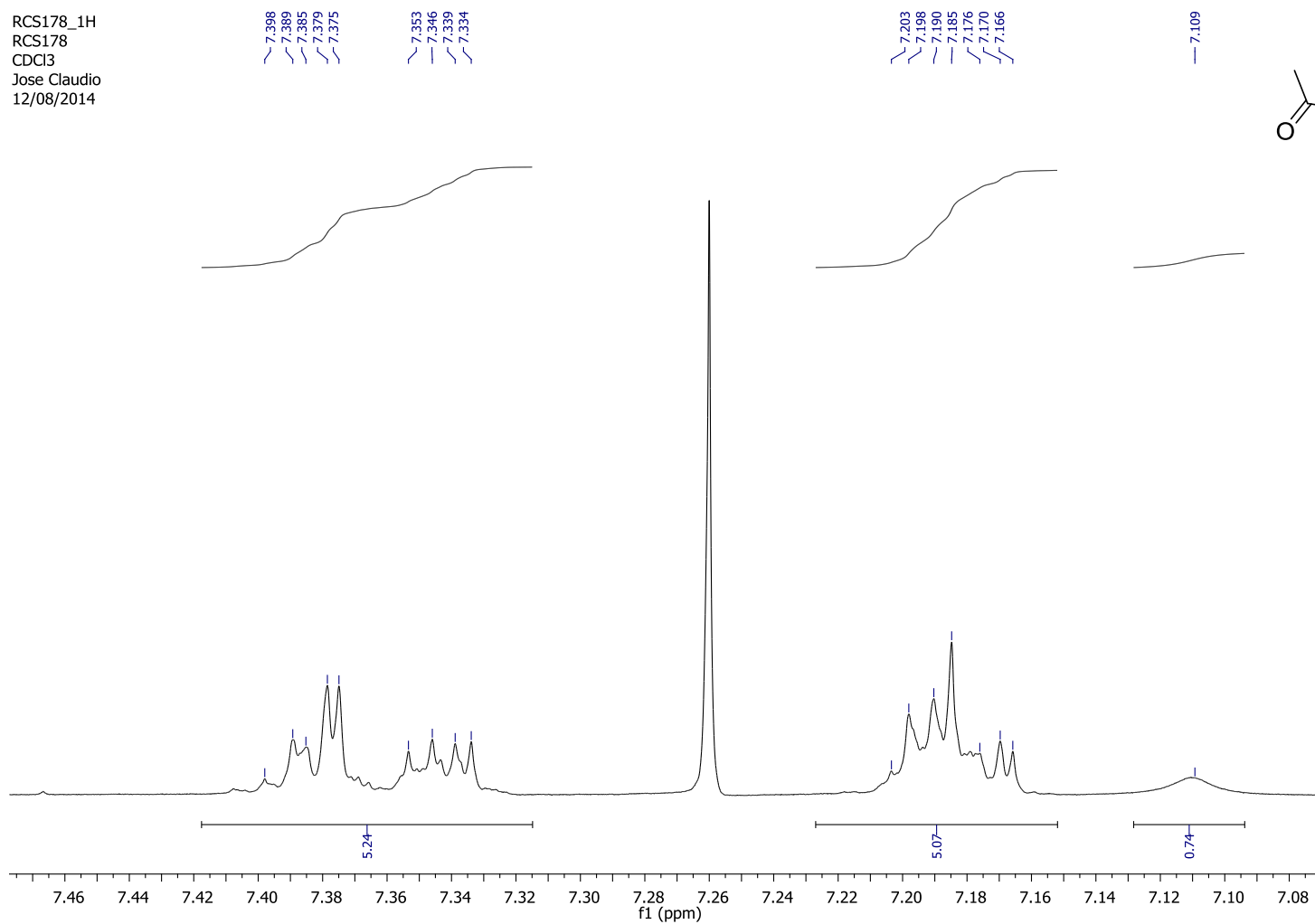
Espectro de Infravermelho (KBr) do composto 17c

RCS178_1H
RCS178
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17c

RCS178_1H
RCS178
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto 7c

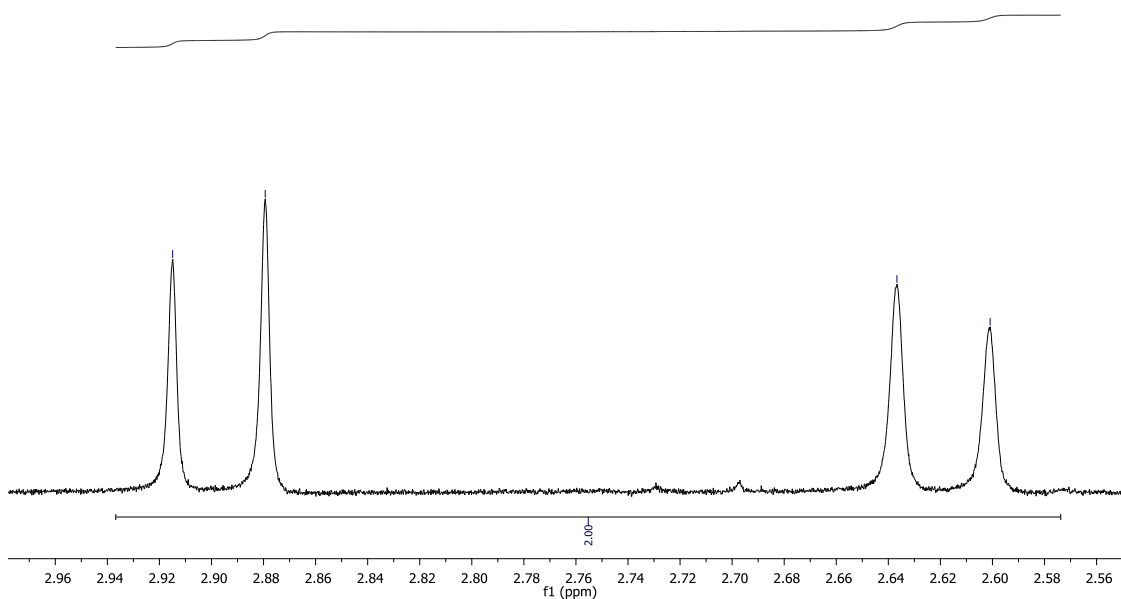
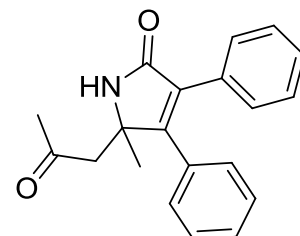
RCS178_1H
RCS178
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014

2.915

2.879

2.637

2.601

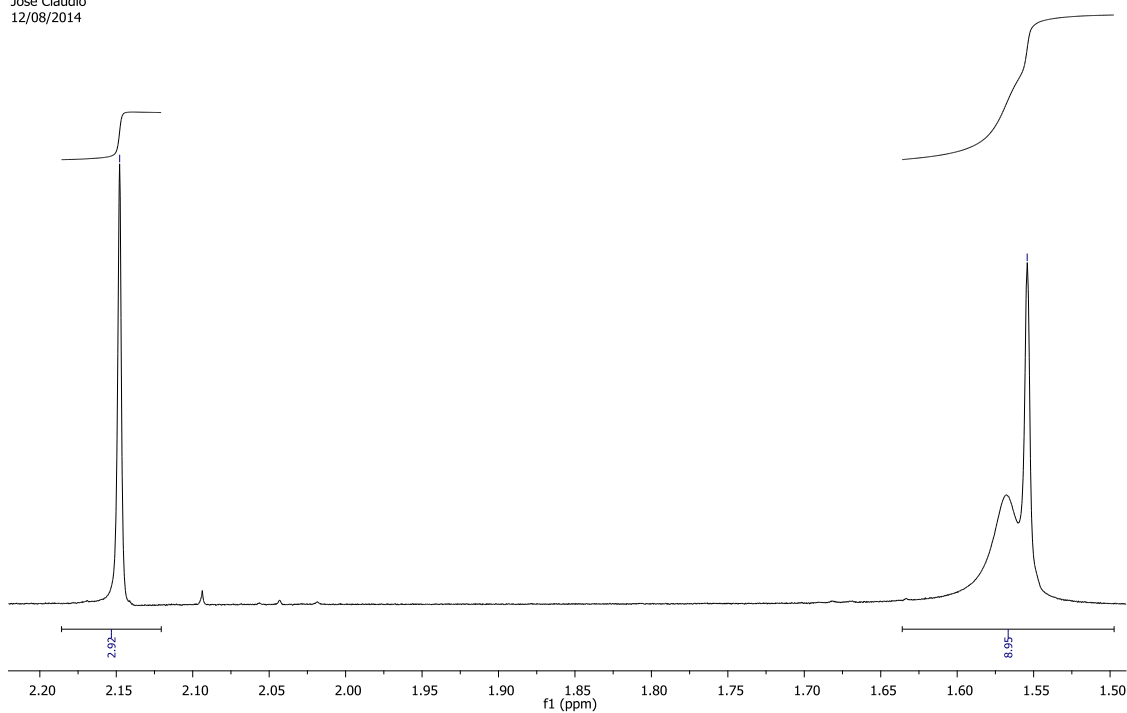


Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17c

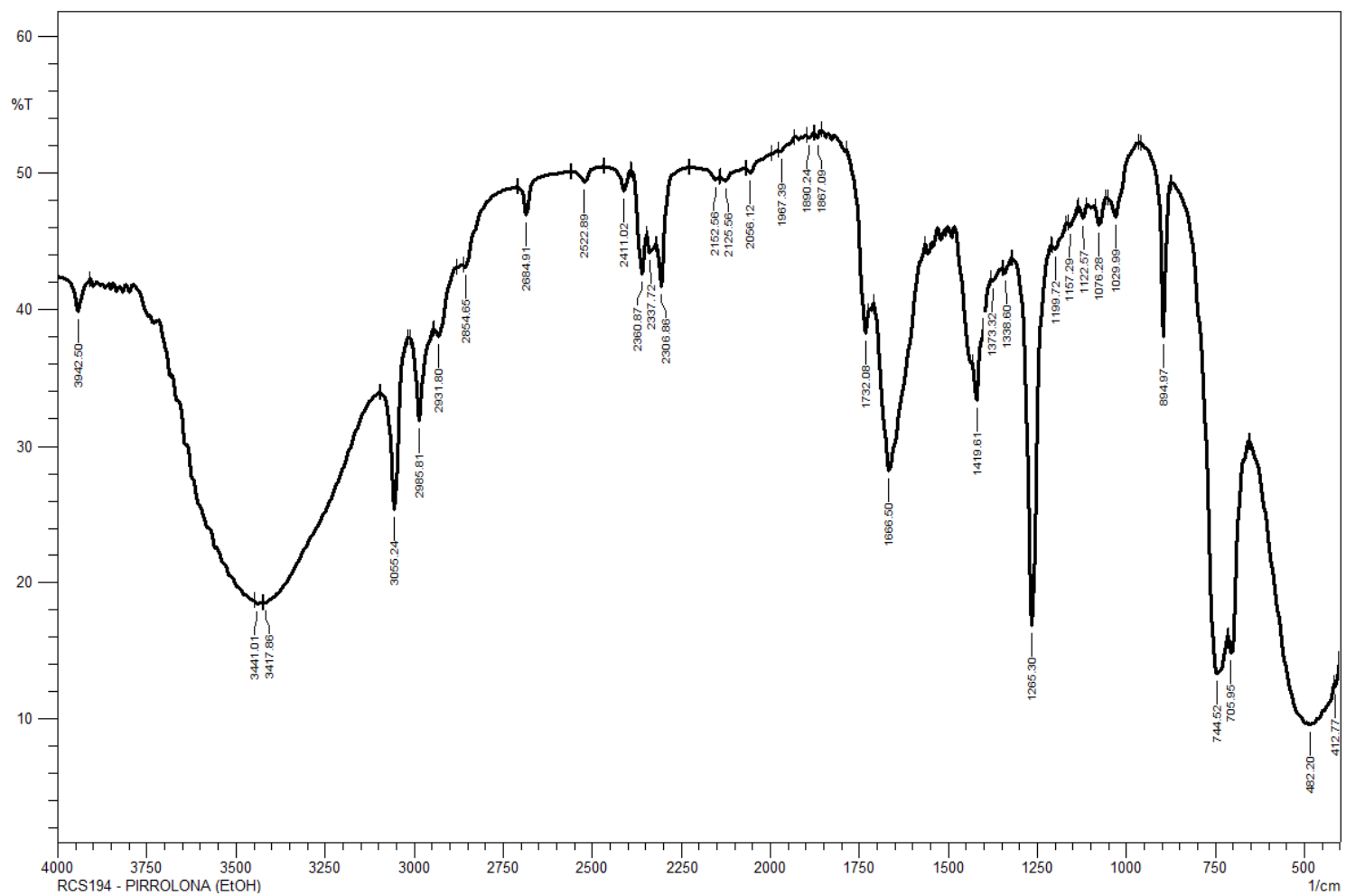
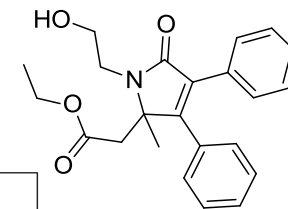
RCS178_1H
RCS178
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014

2.148

1.554

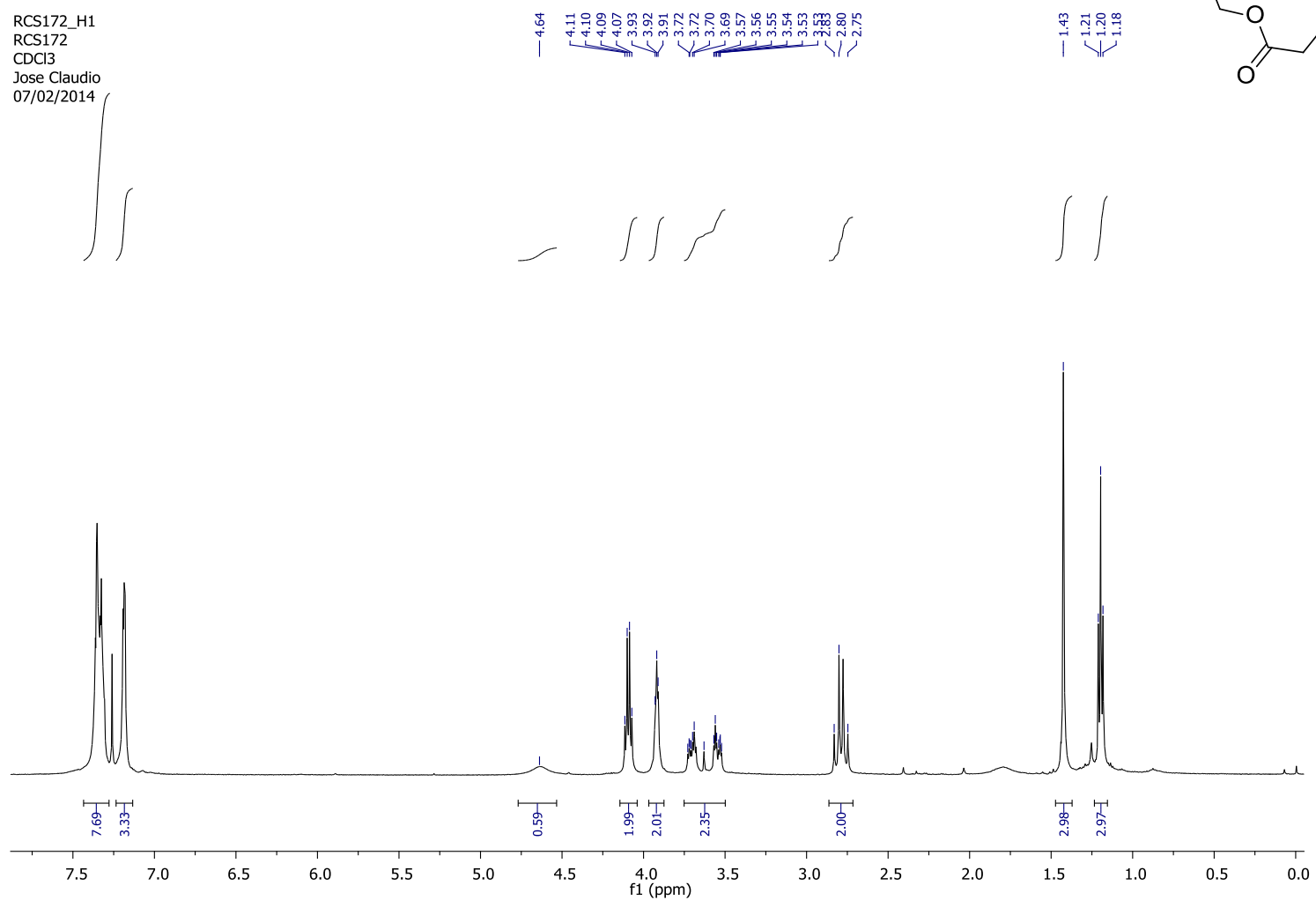


Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17c



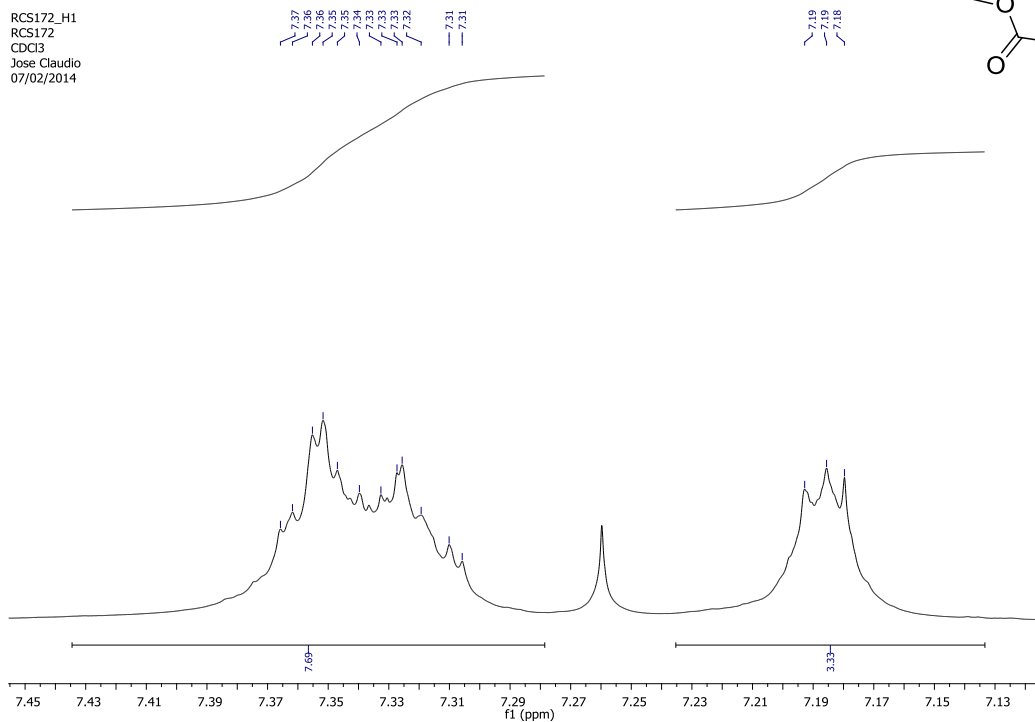
Espectro de Infravermelho (filme de CH₂Cl₂) do composto 17d

RCS172_H1
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014



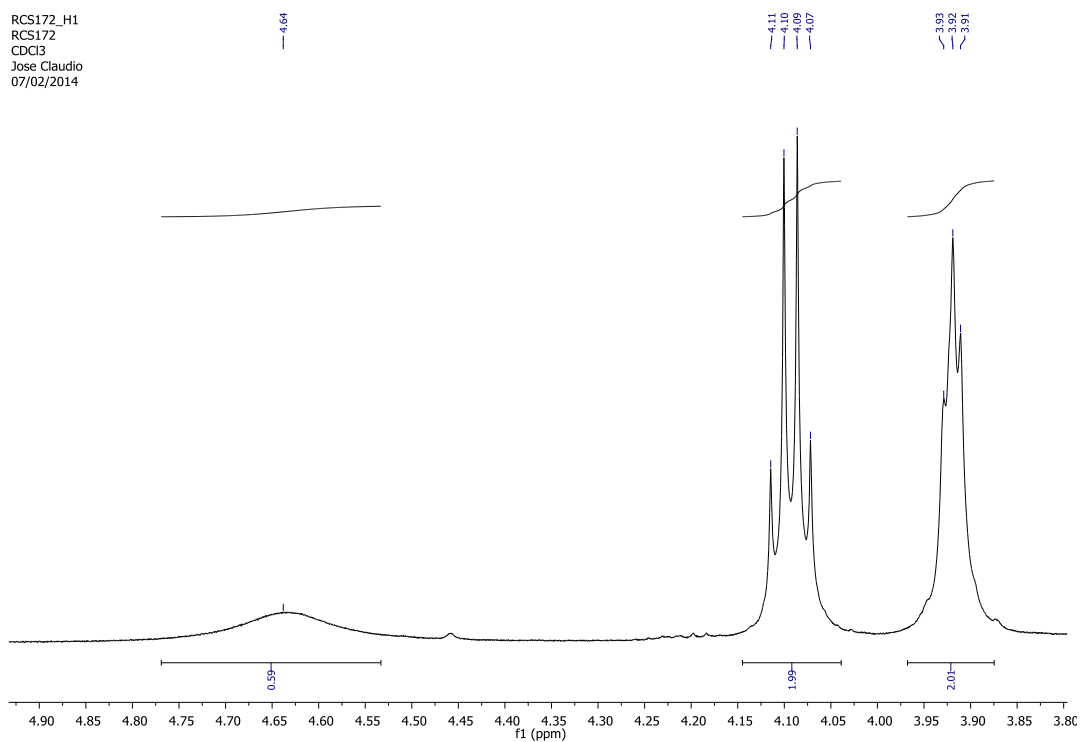
Espectro de RMN de ¹H do (CDCl₃, 500 MHz) composto 7d

RCS172_H1
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014



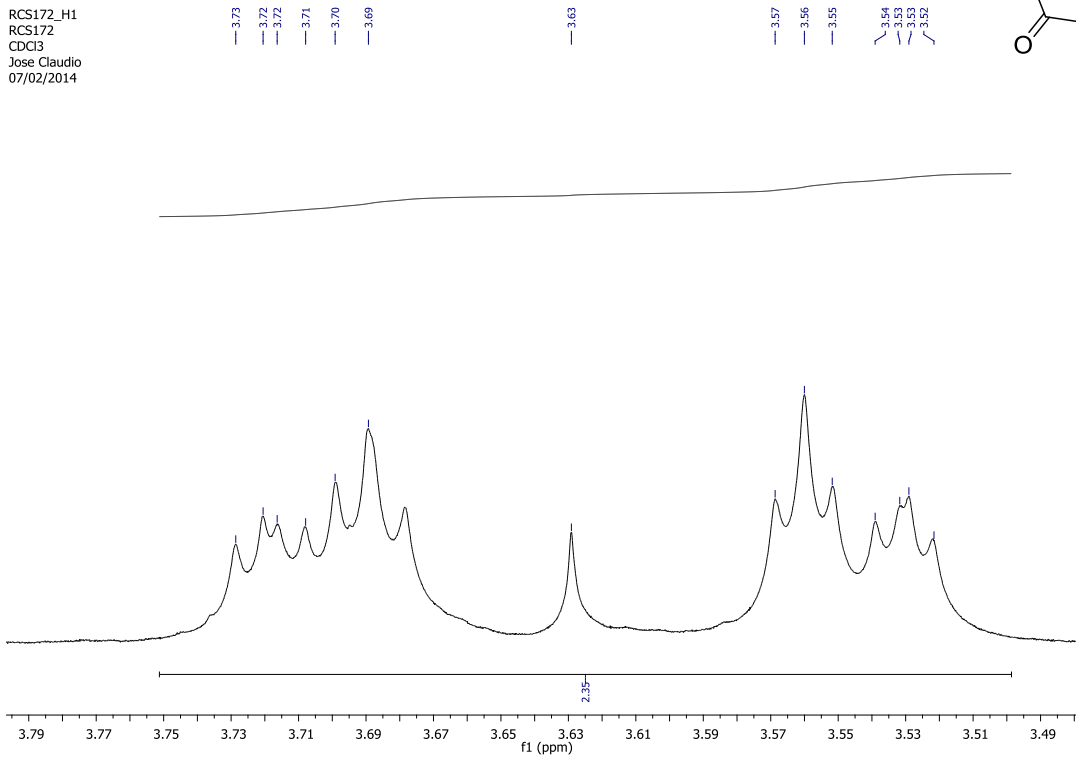
Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto 7d

RCS172_H1
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014



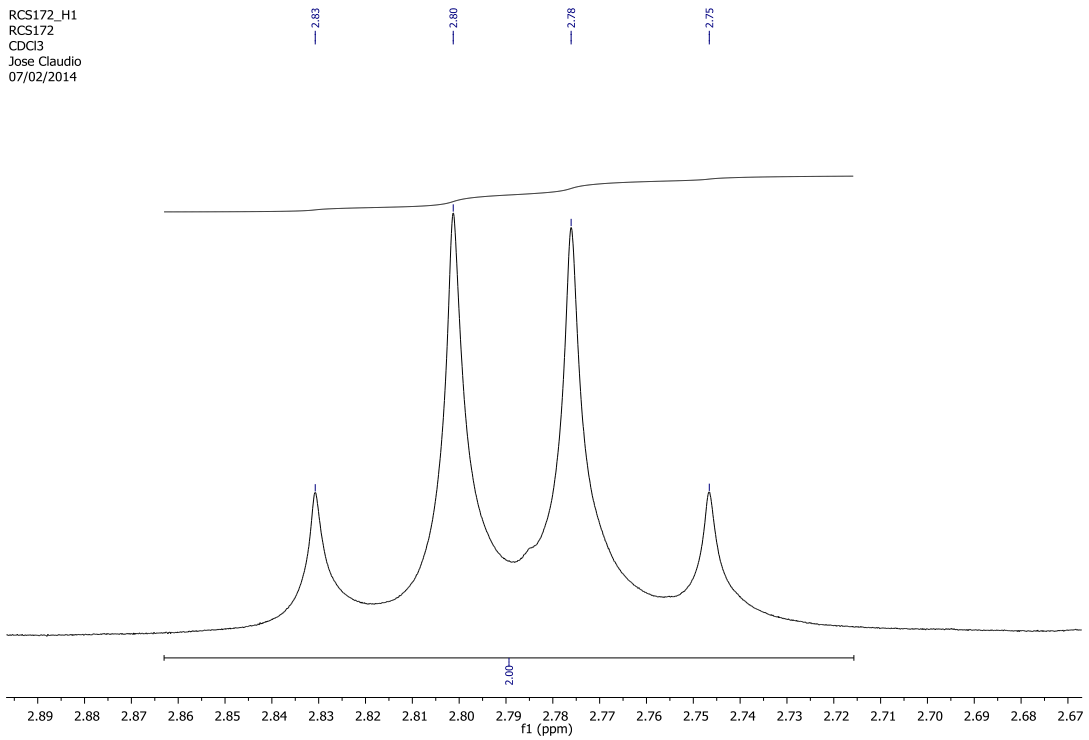
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17d

RCS172_H1
RCS172
CDCI3
Jose Claudio
07/02/2014



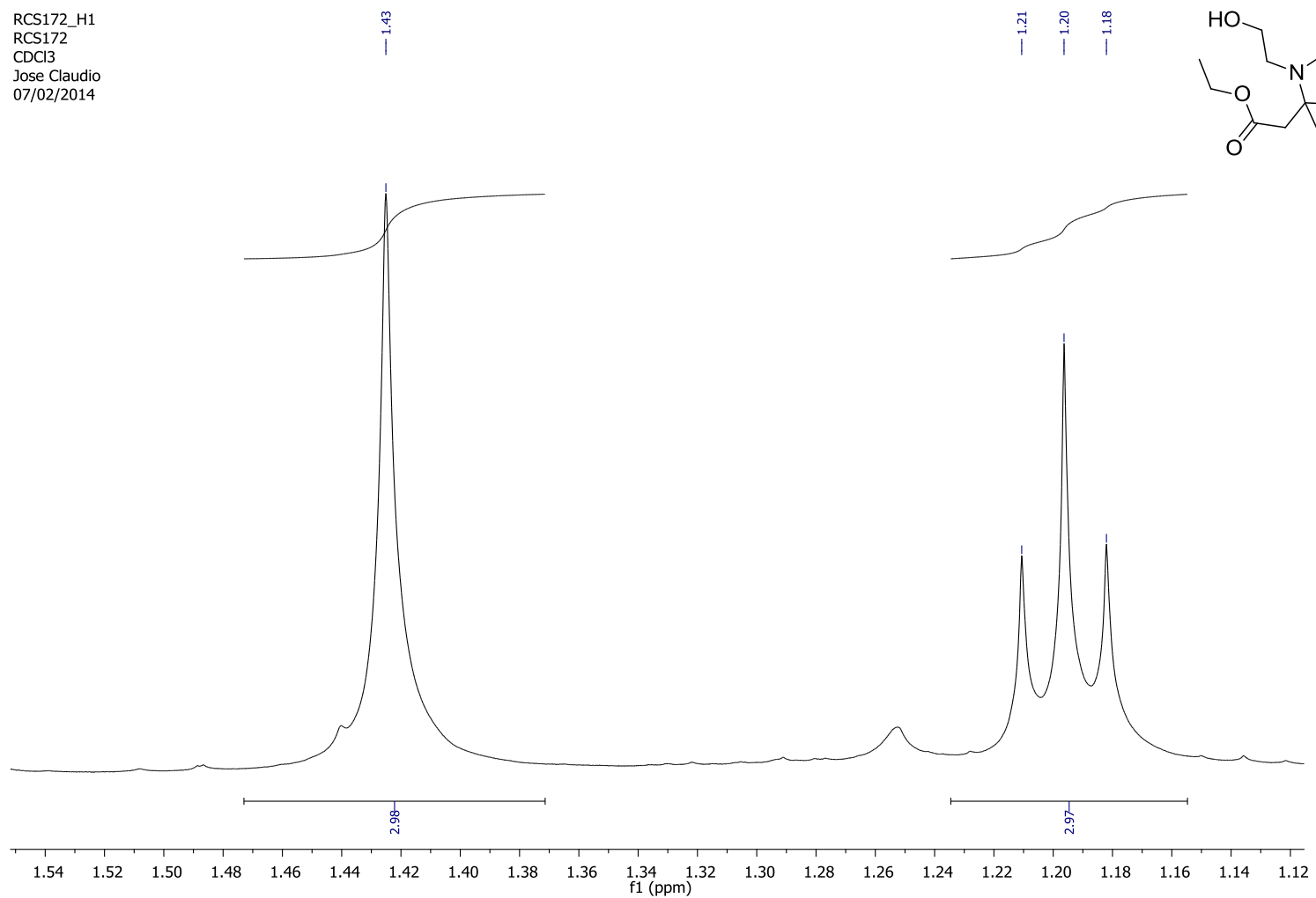
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17d

RCS172_H1
RCS172
CDCI3
Jose Claudio
07/02/2014



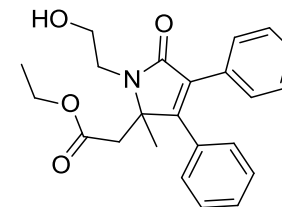
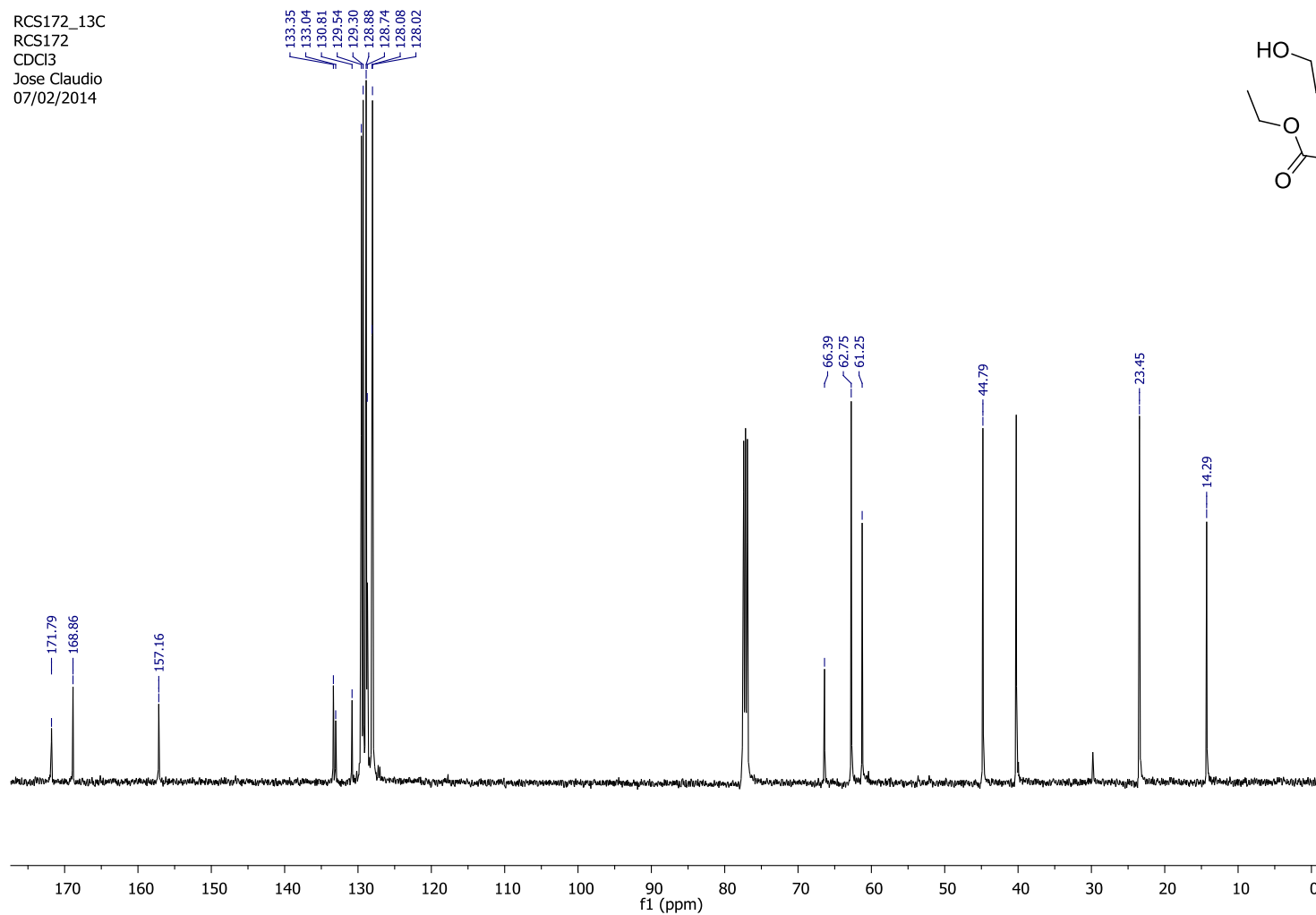
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17d

RCS172_H1
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014



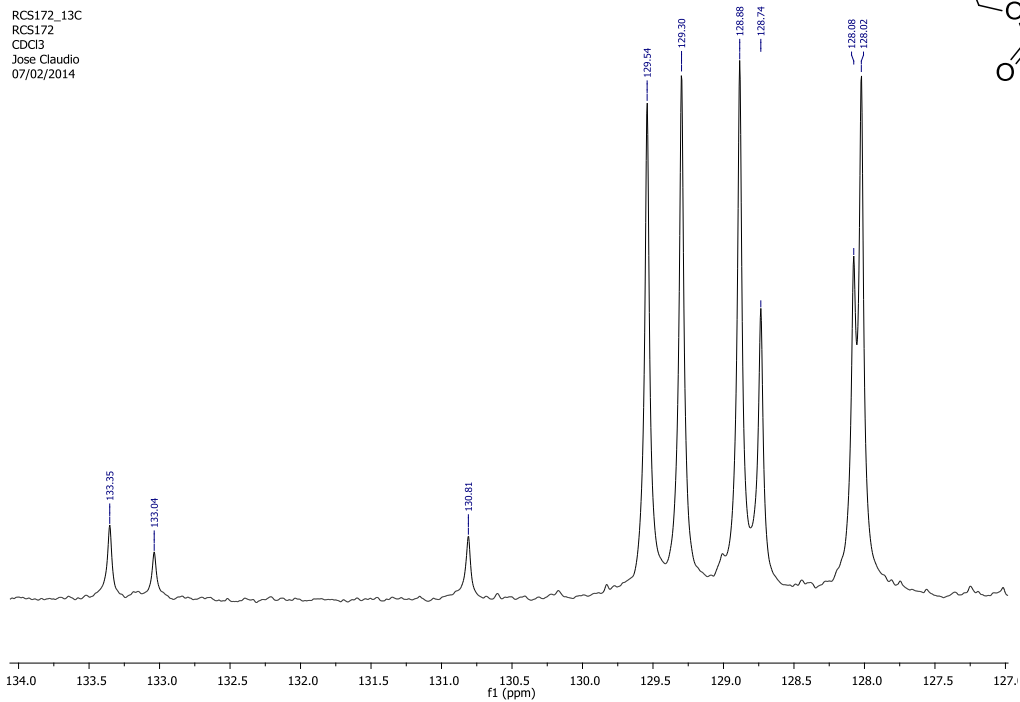
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17d

RCS172_13C
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014



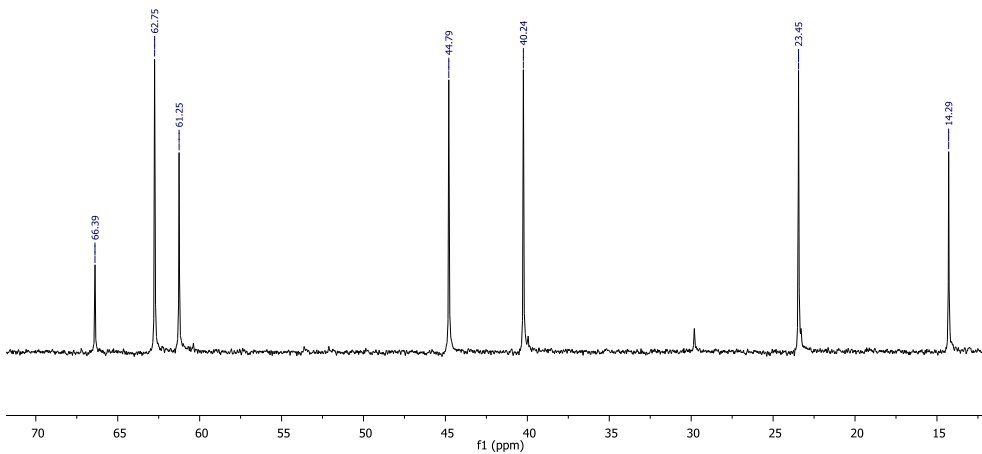
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17d

RCS172_13C
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014

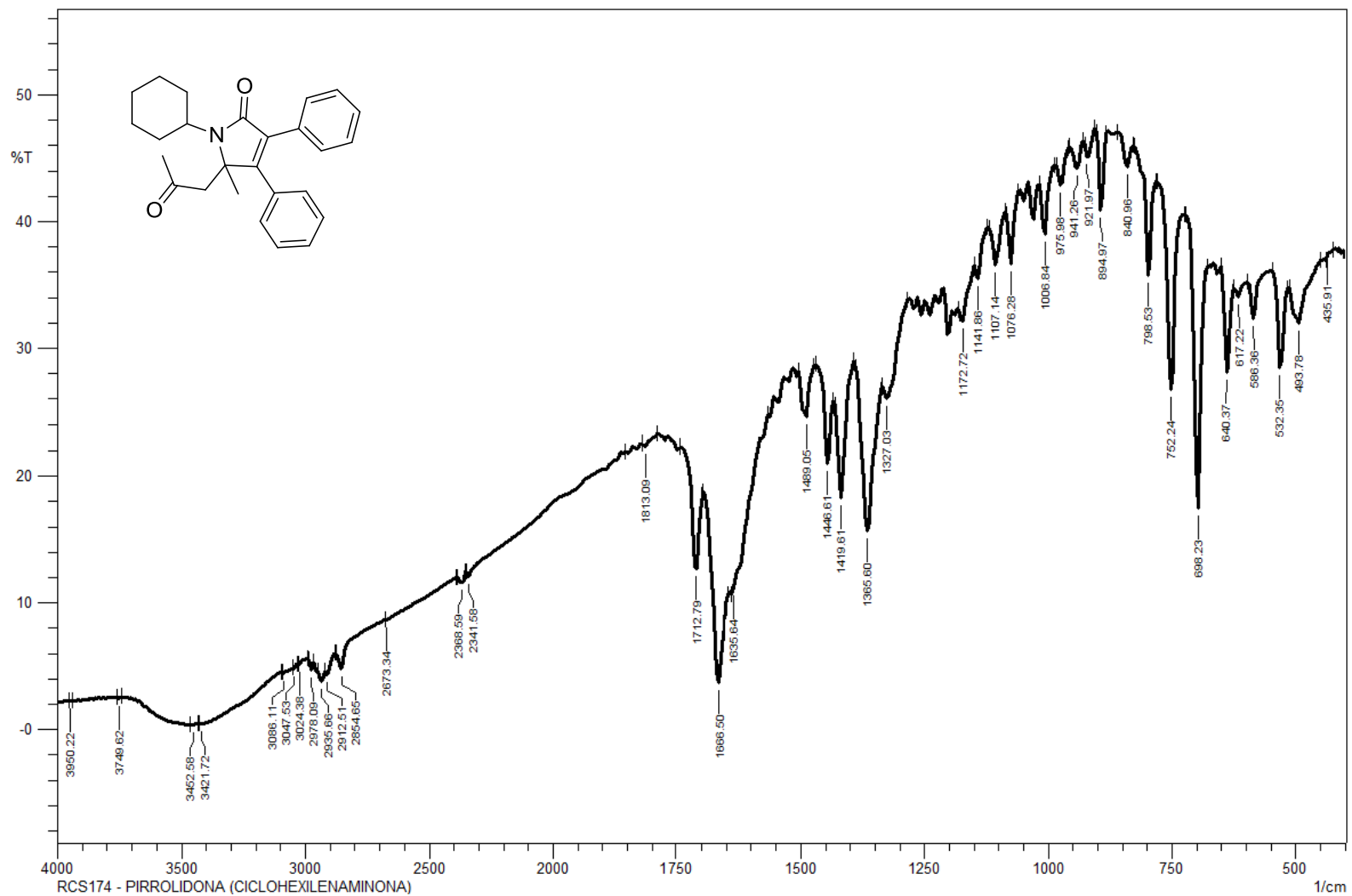


Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17d

RCS172_13C
RCS172
CDCl3
Jose Claudio
07/02/2014

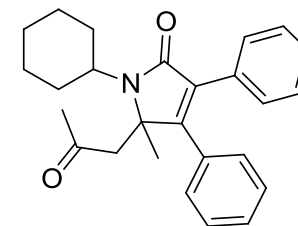
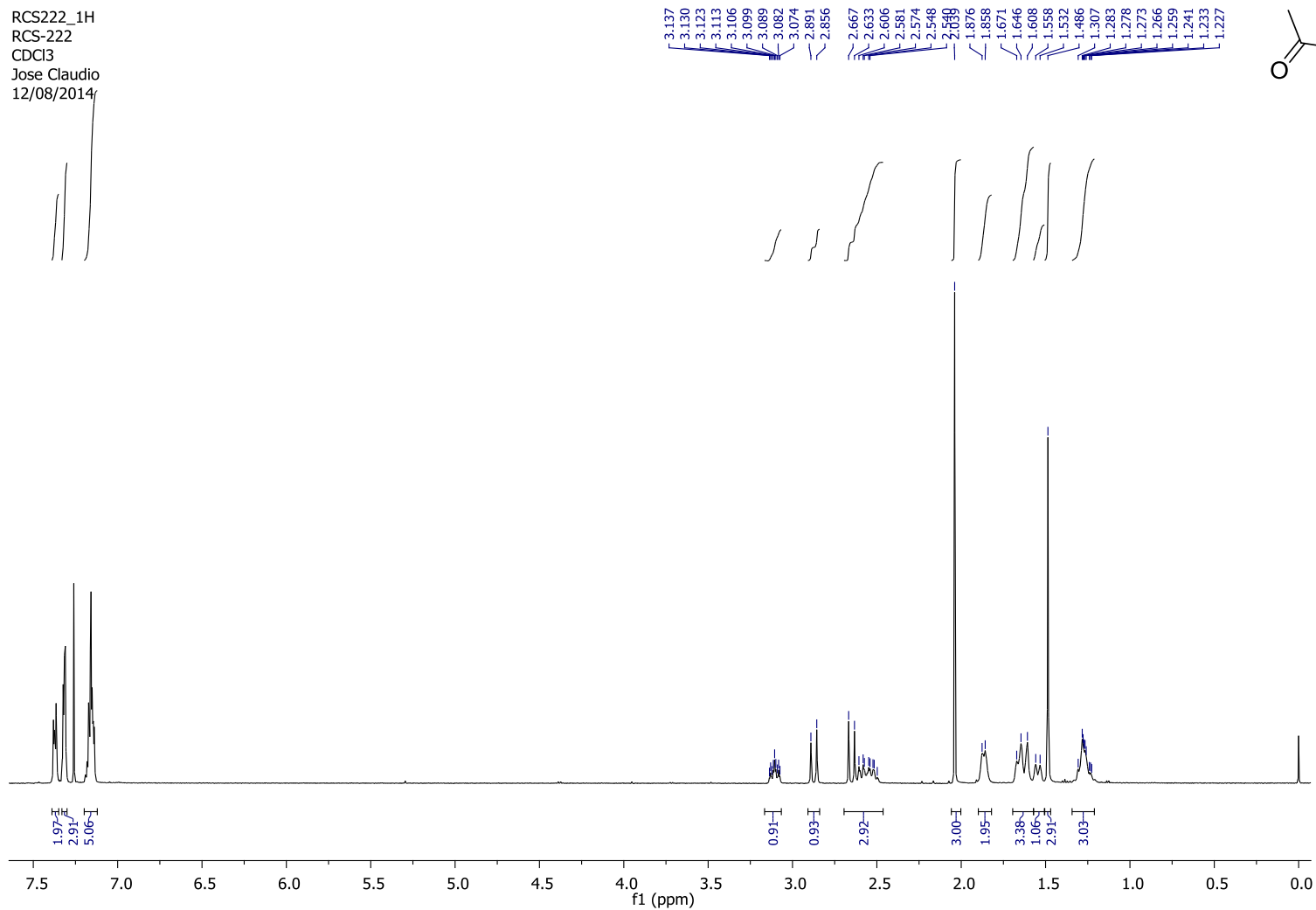


Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17d



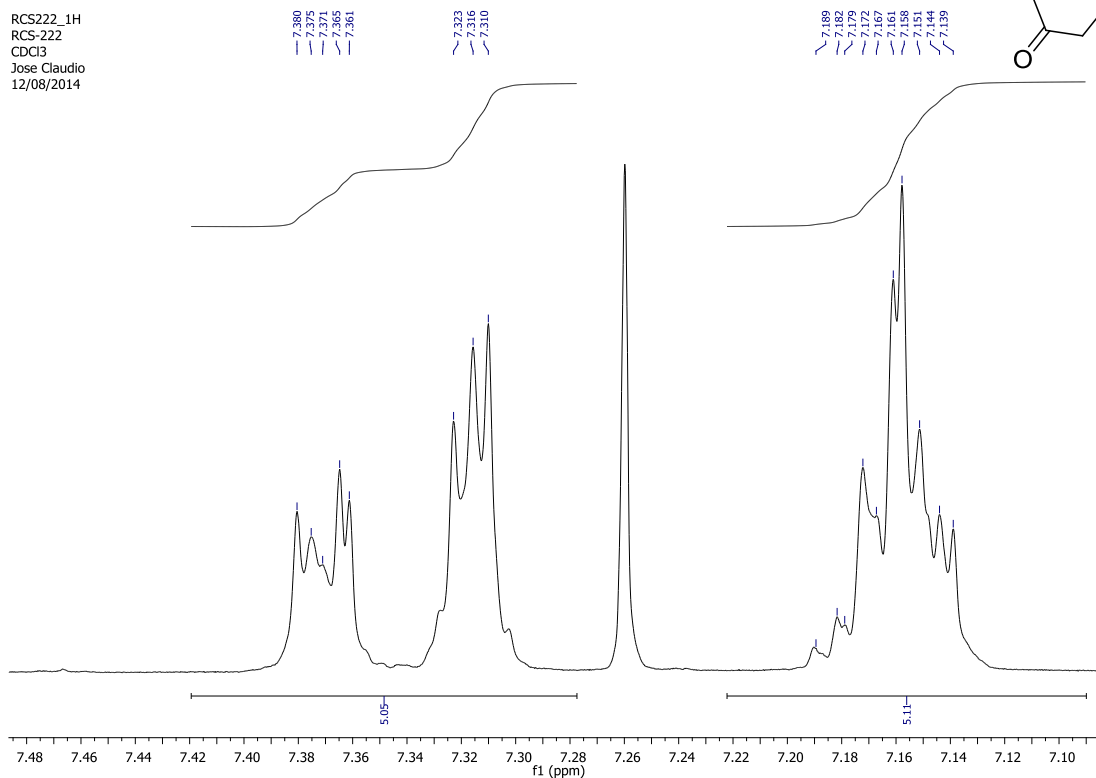
Espectro de Infravermelho (filme de CH₂Cl₂) do composto 17e

RCS222_1H
RCS-222
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



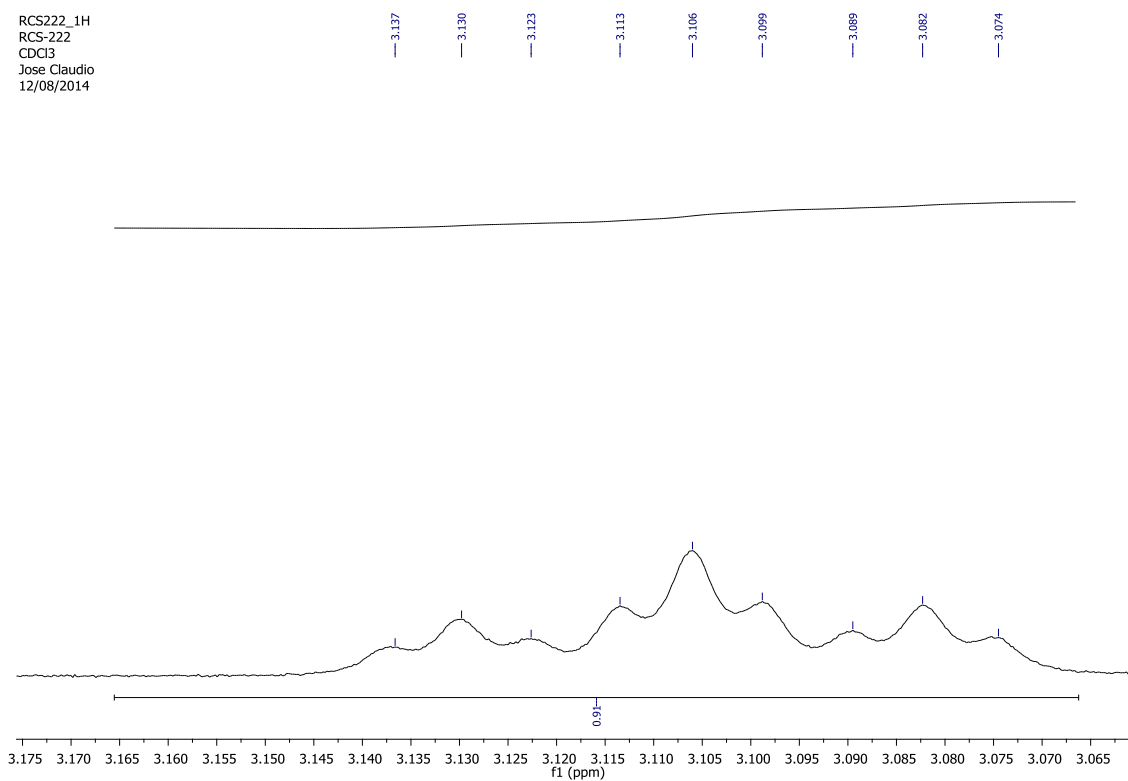
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17e

RCS222_1H
RCS-222
CDCl₃
Jose Claudio
12/08/2014

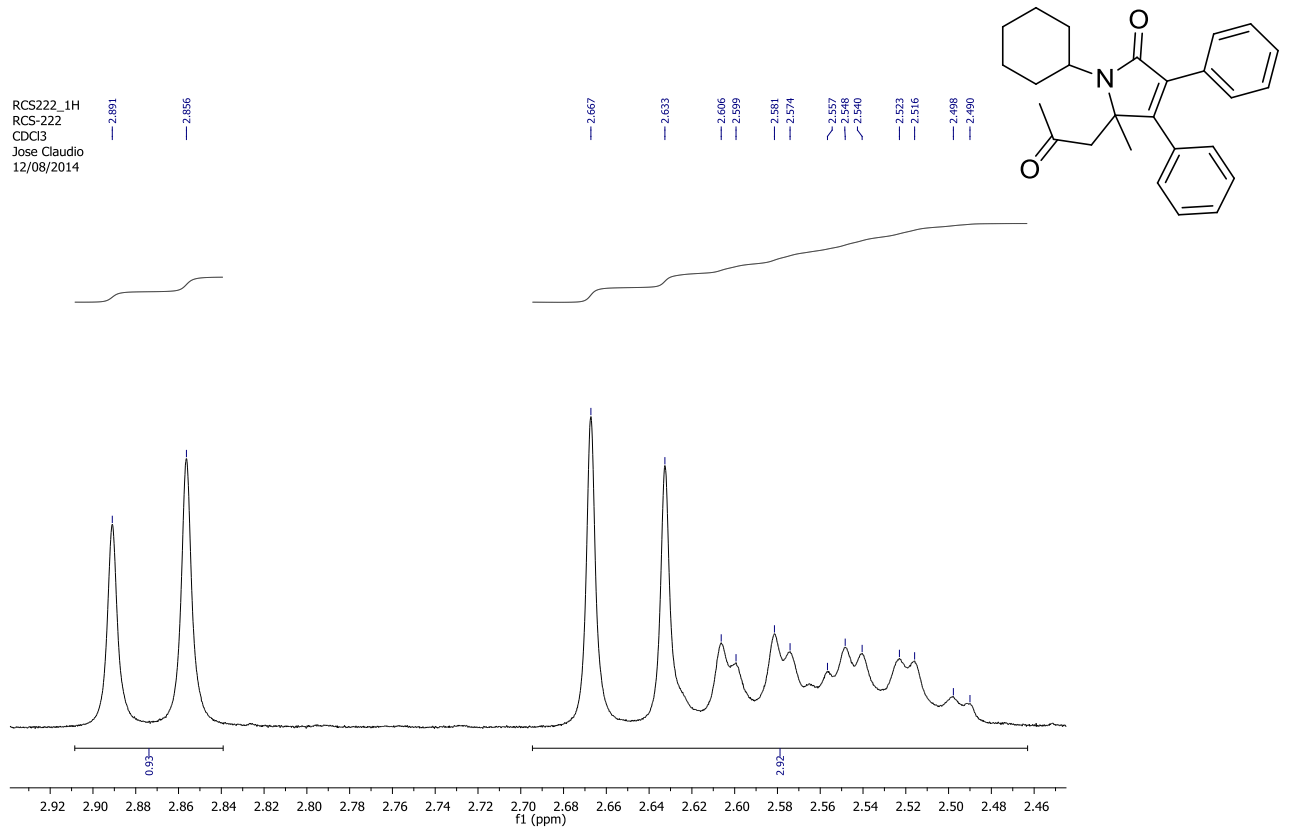


Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17e

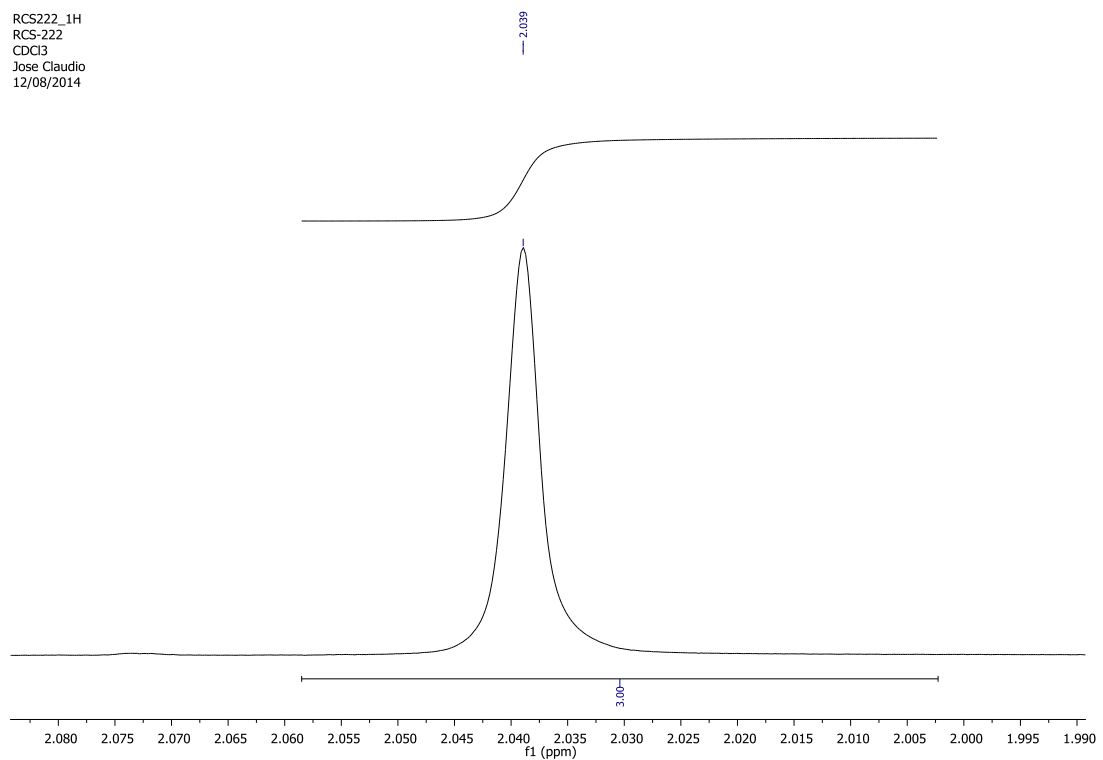
RCS222_1H
RCS-222
CDCl₃
Jose Claudio
12/08/2014



Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17e



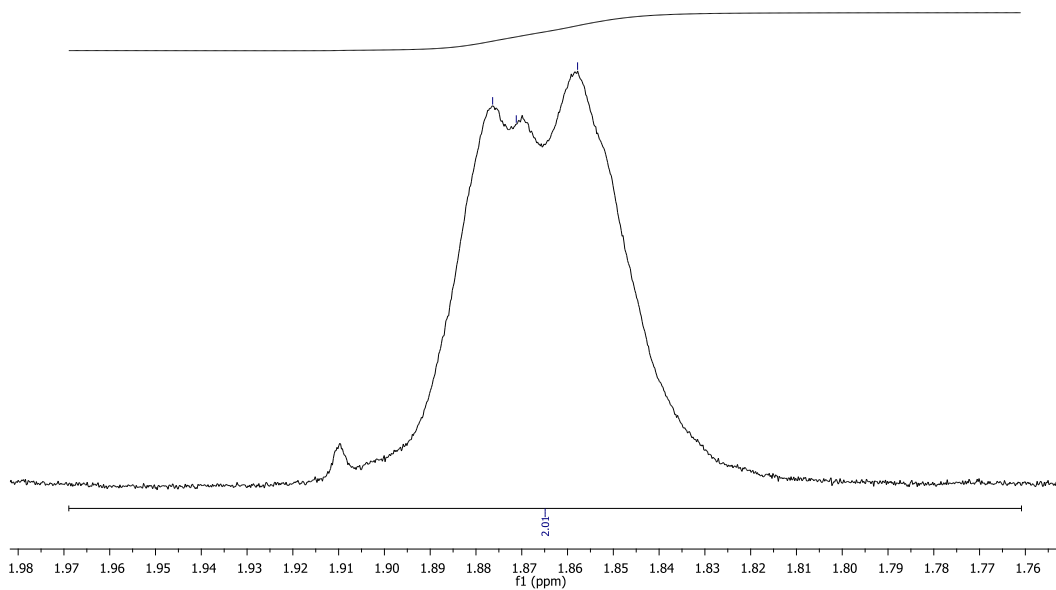
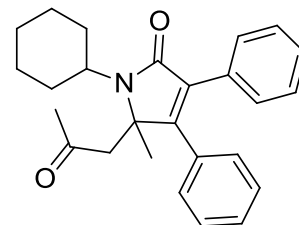
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17e



Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17e

RCS222_1H
RCS-222
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014

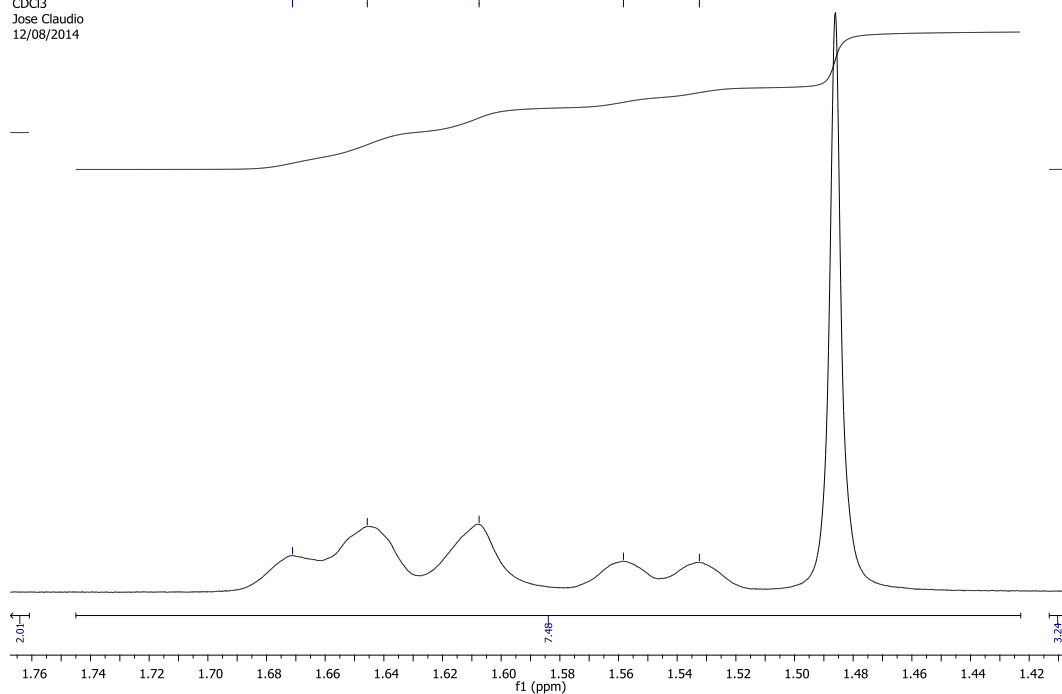
1.876
1.871
1.858



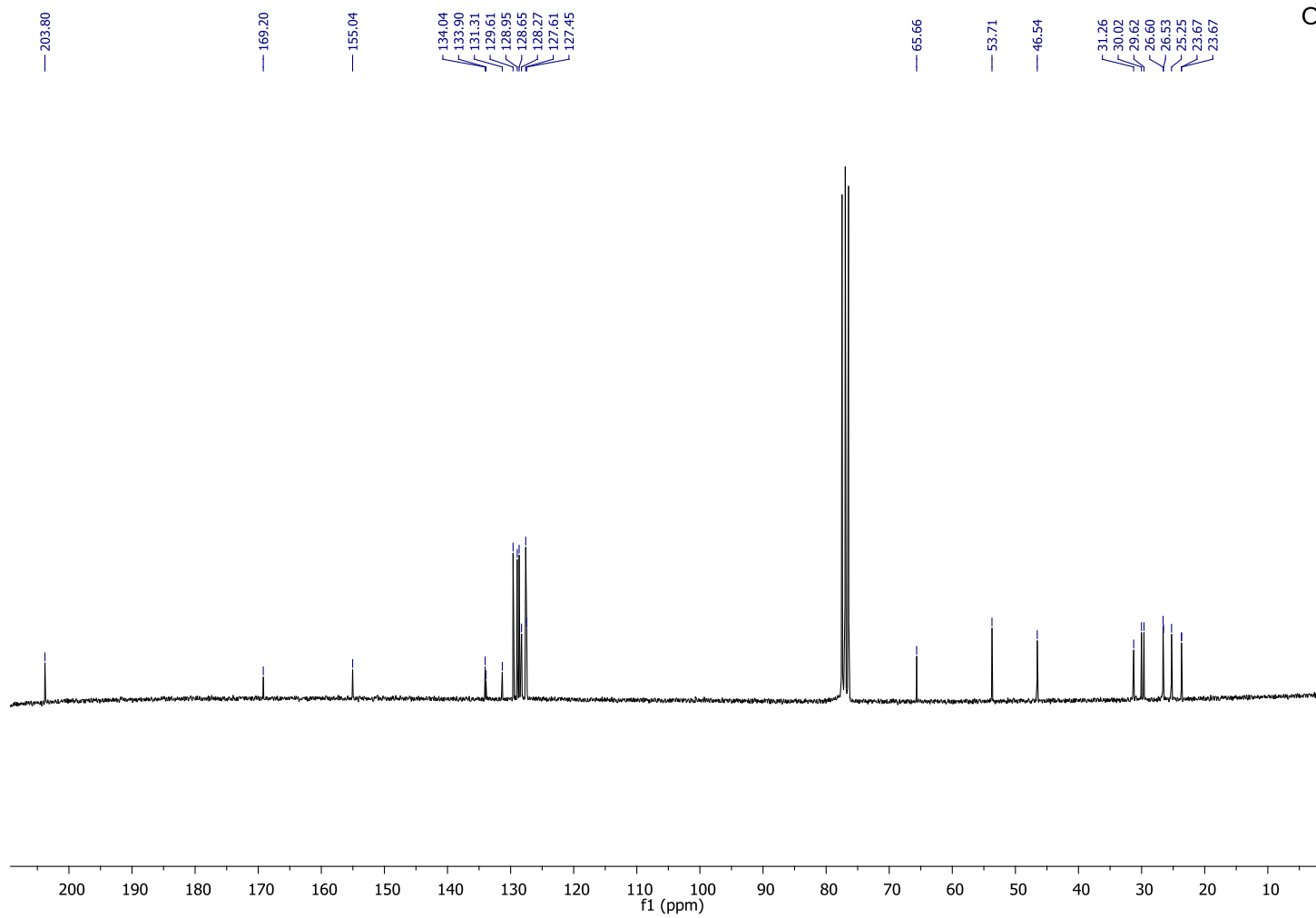
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17e

RCS222_1H
RCS-222
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014

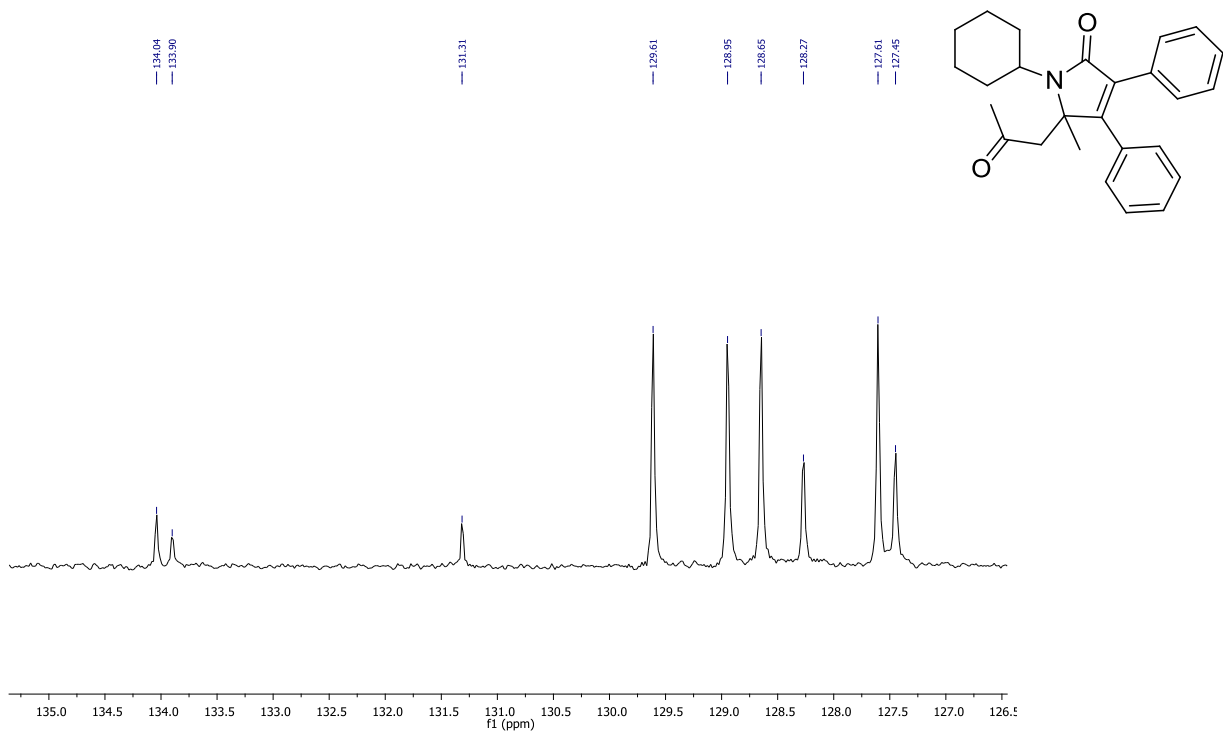
1.671
1.646
1.608
1.558
1.532



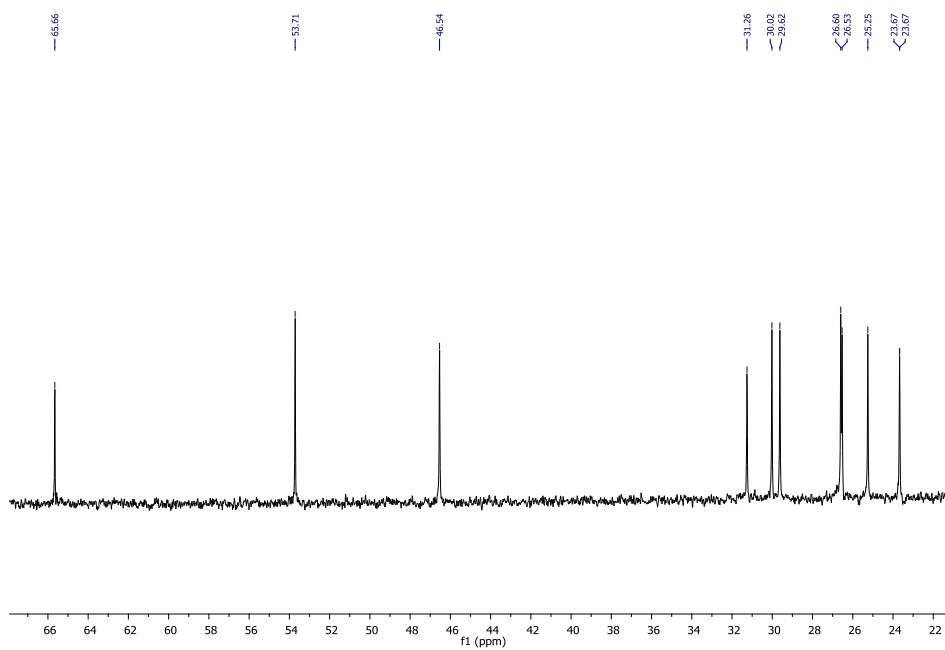
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17e



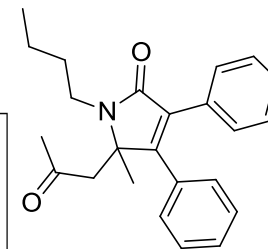
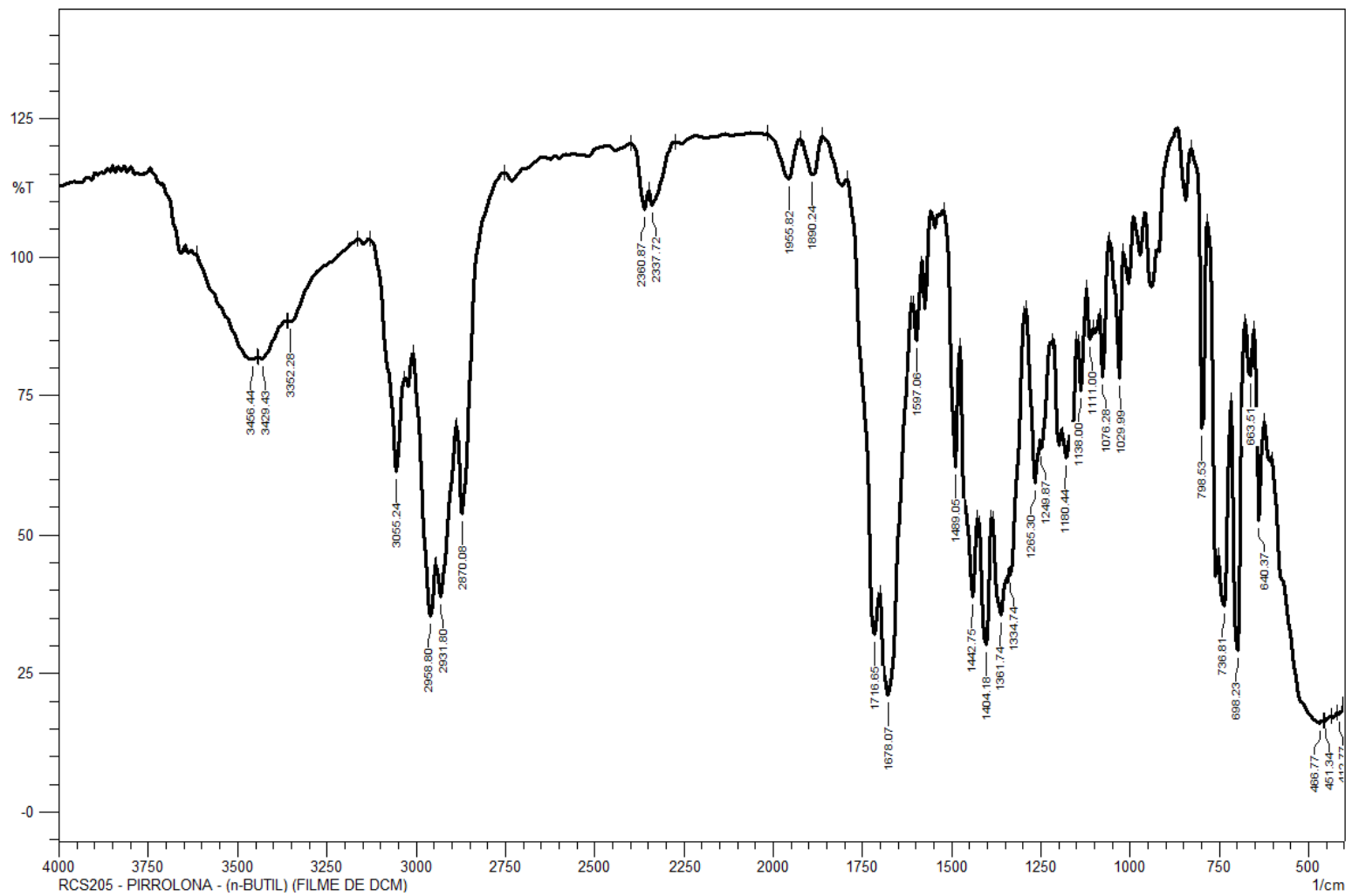
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 17e



Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17e

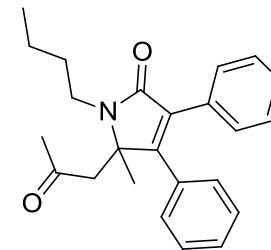
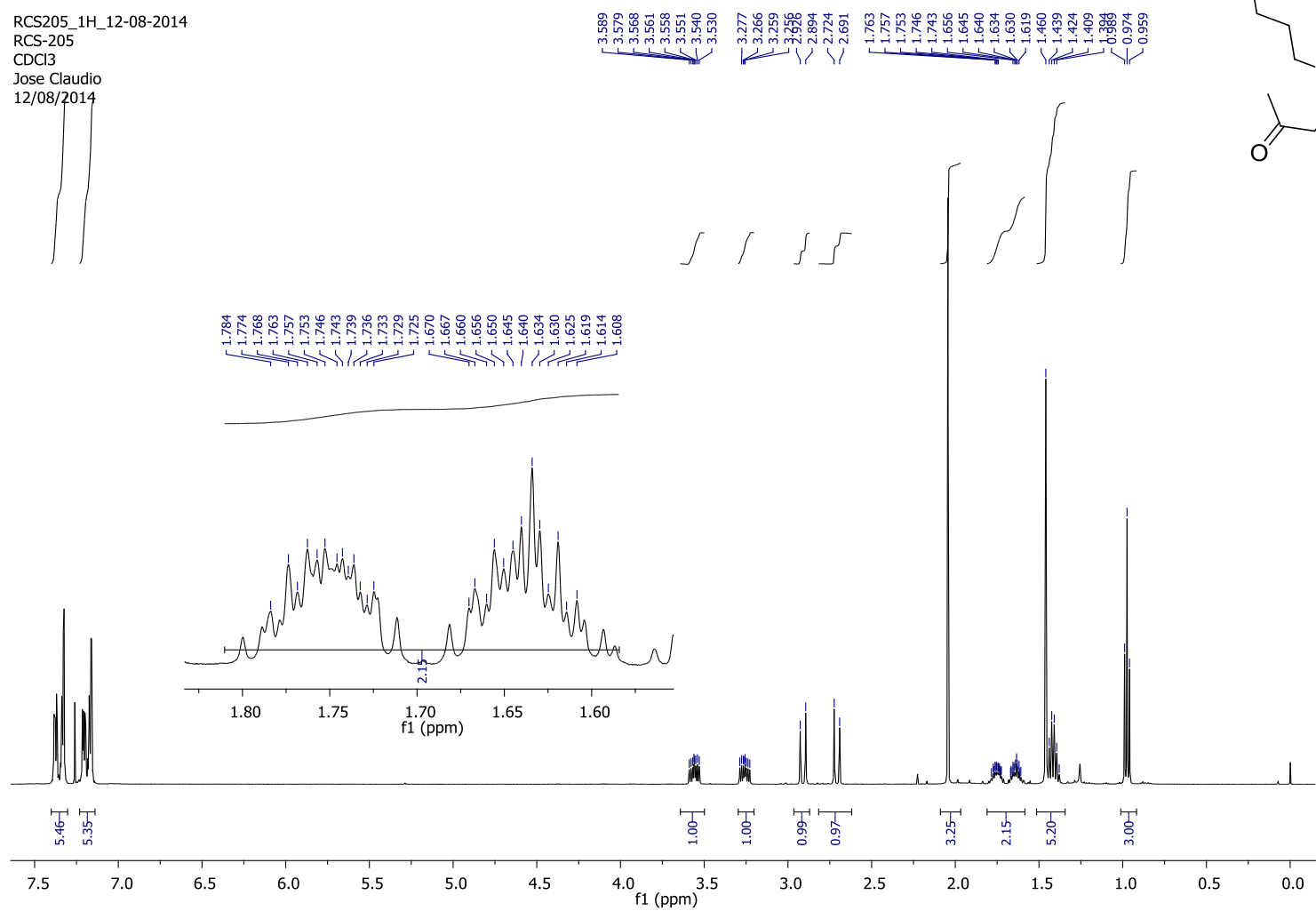


Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17e

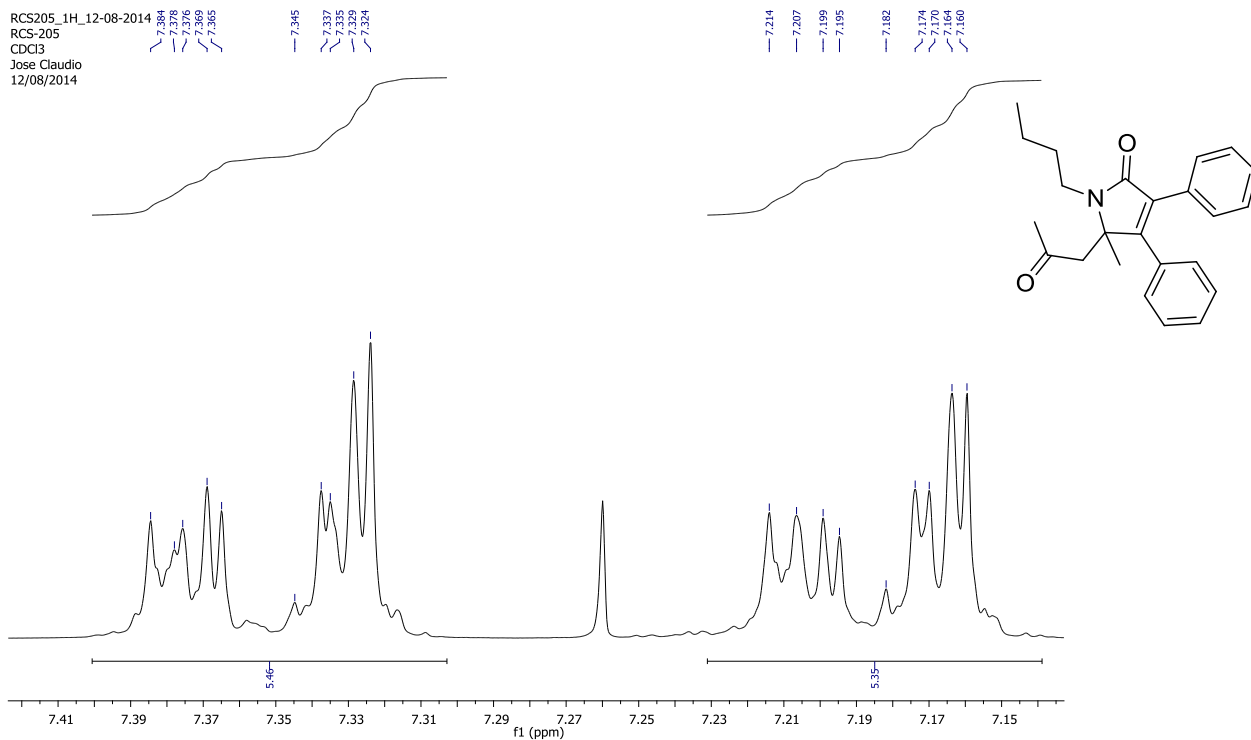


Espectro de Infravermelho (filme de CH₂Cl₂) do composto 17f

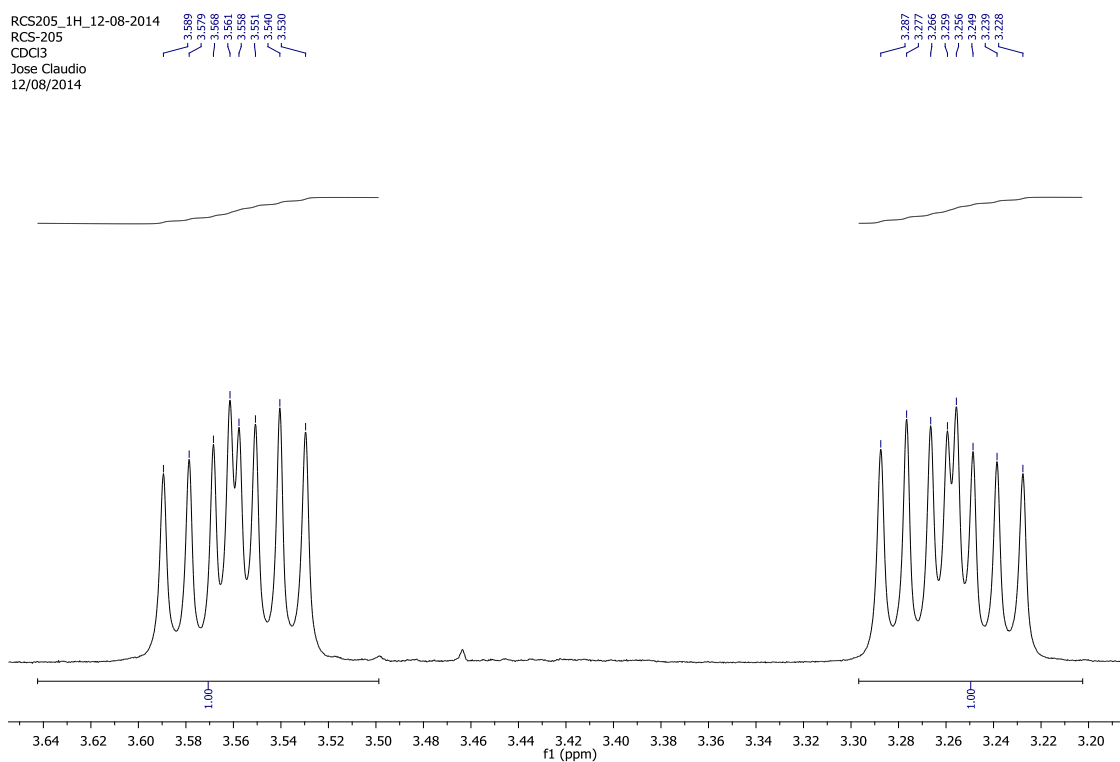
RCS205_1H_12-08-2014
RCS-205
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17f

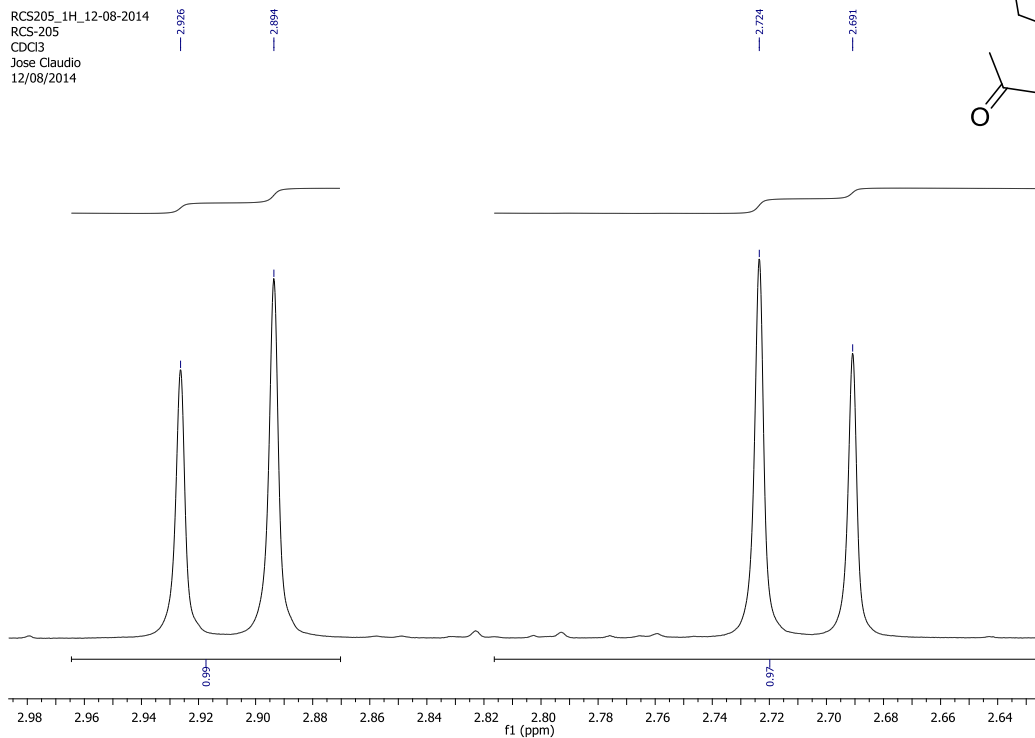


Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17f



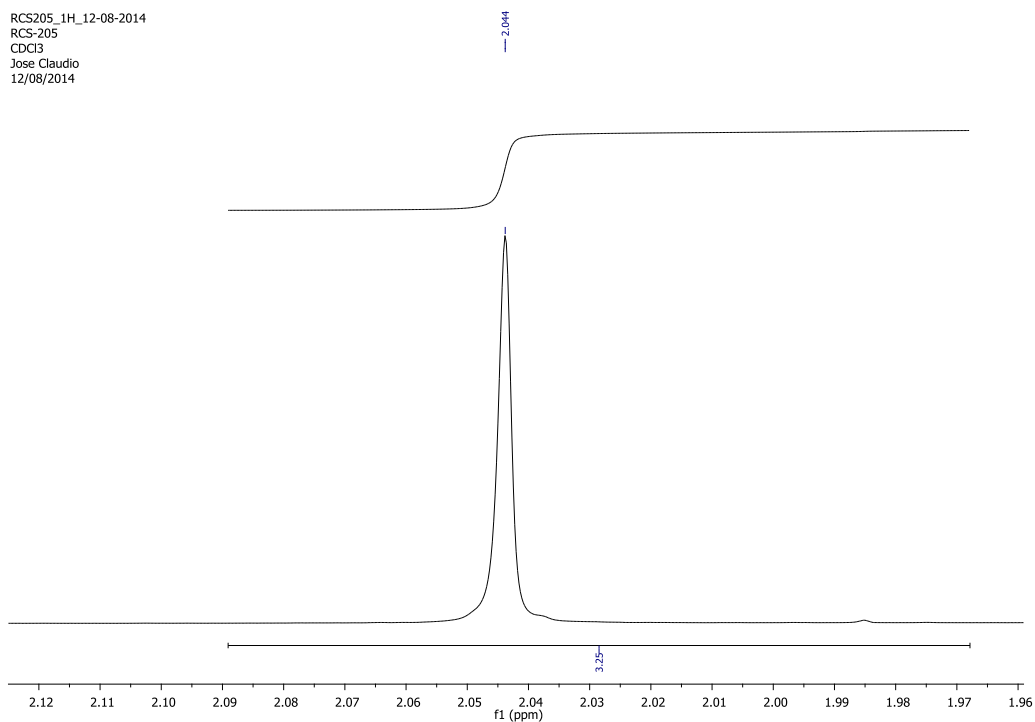
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17f

RCS205_1H_12-08-2014
RCS-205
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



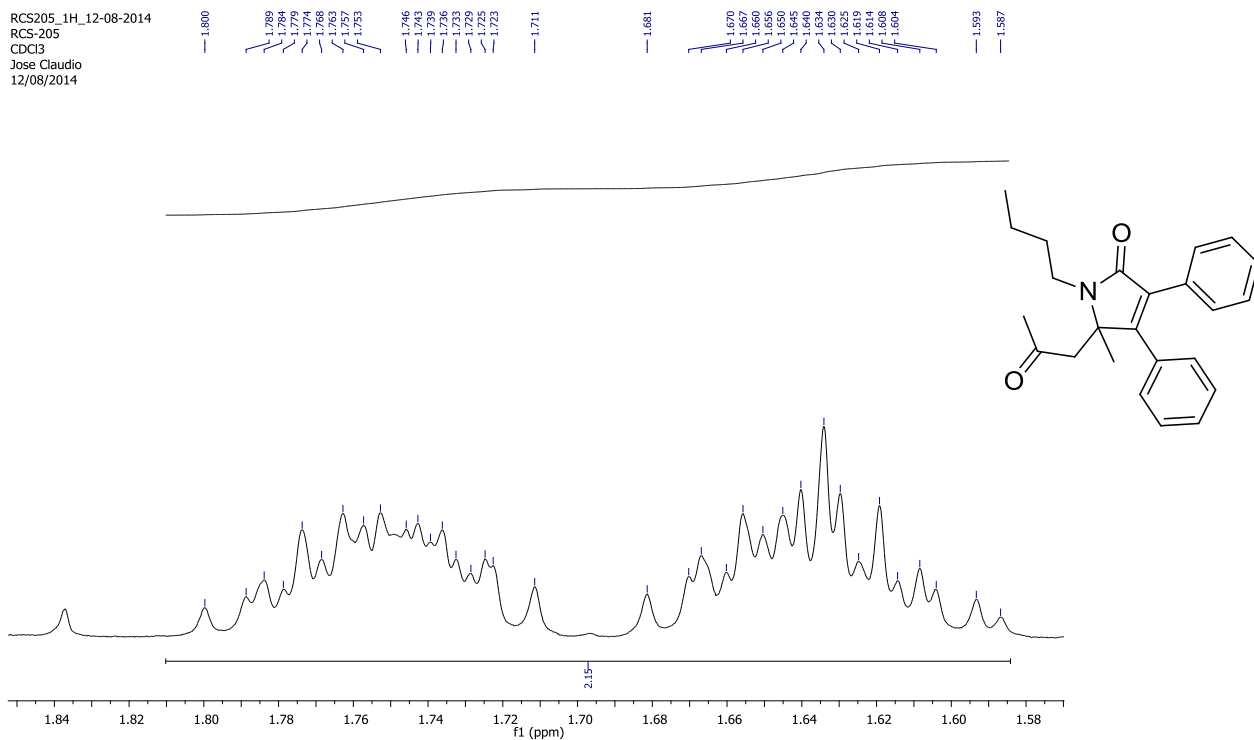
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17f

RCS205_1H_12-08-2014
RCS-205
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



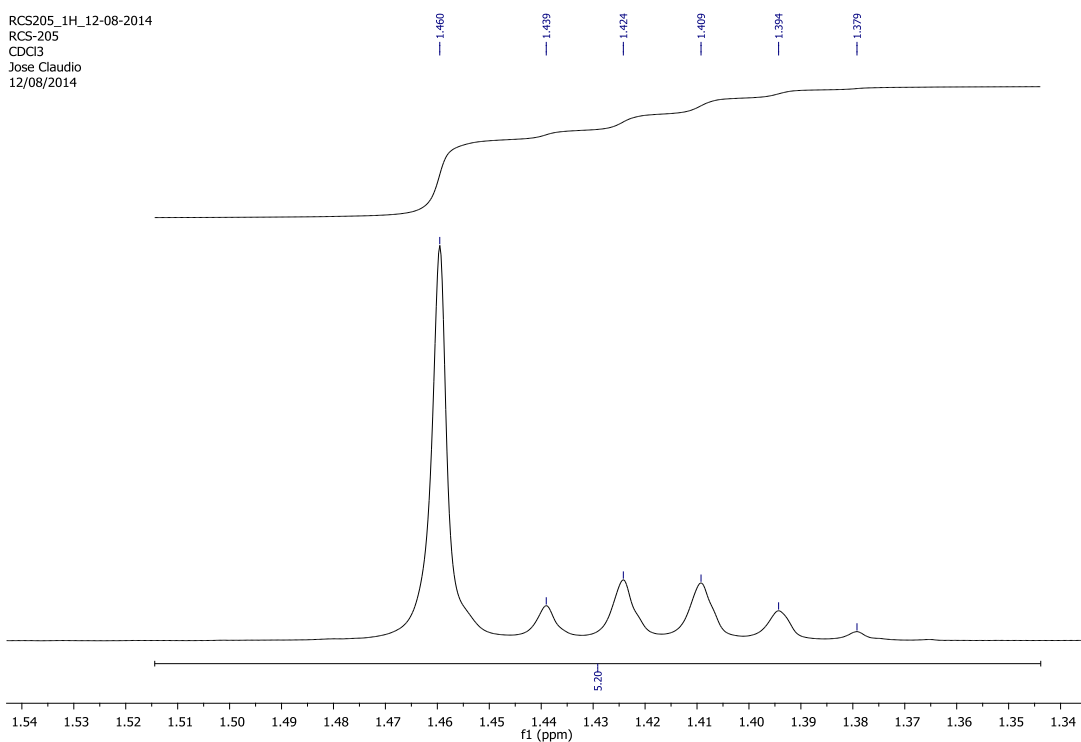
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17f

RCS205_1H_12-08-2014
RCS-205
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014



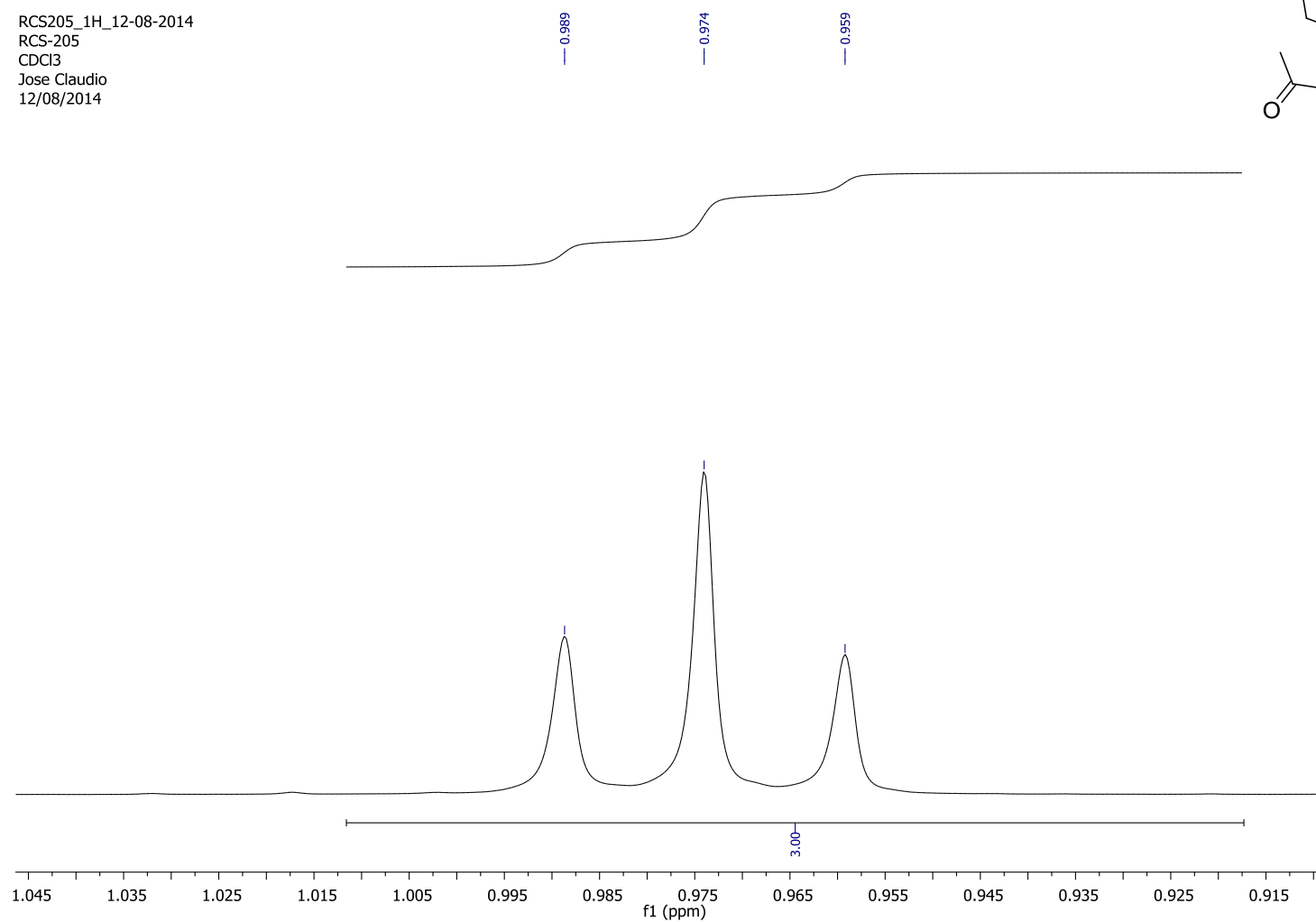
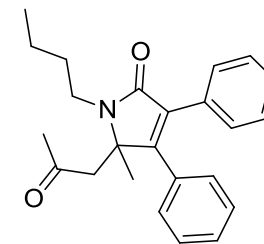
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17f

RCS205_1H_12-08-2014
RCS-205
CDCl3
Jose Claudio
12/08/2014

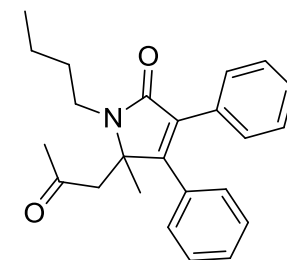
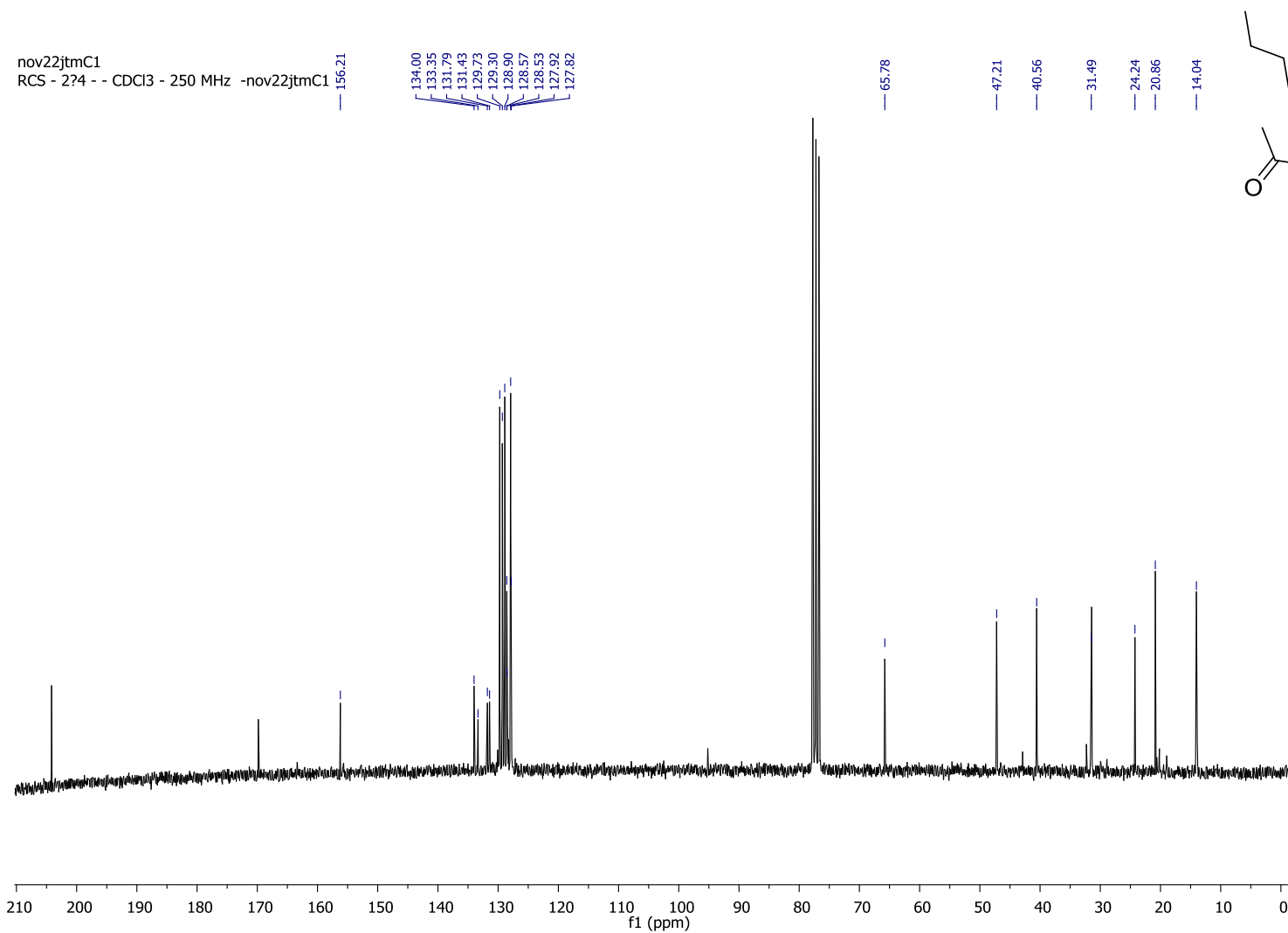


Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17f

RCS205_1H_12-08-2014
RCS-205
CDCl₃
Jose Claudio
12/08/2014

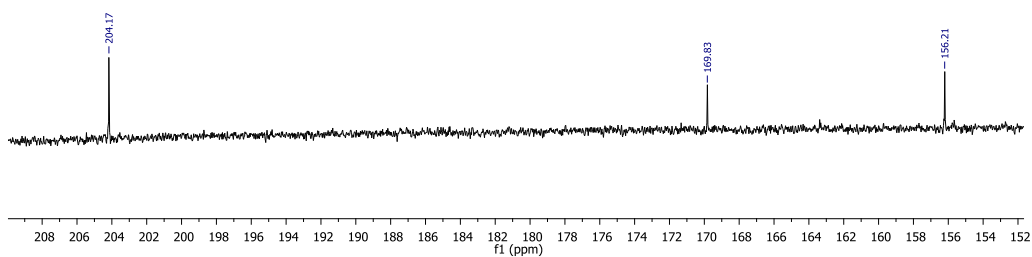
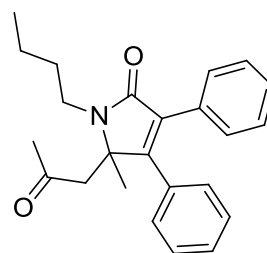


Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 17f



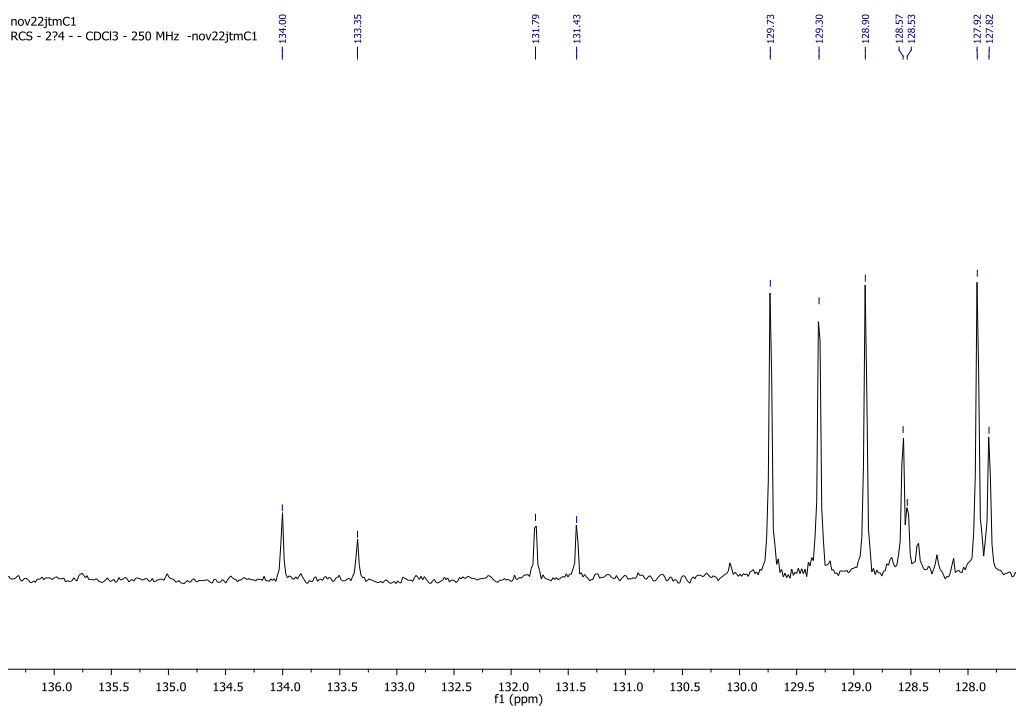
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 17f

nov22jtmC1
RCS - 274 - - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmC1



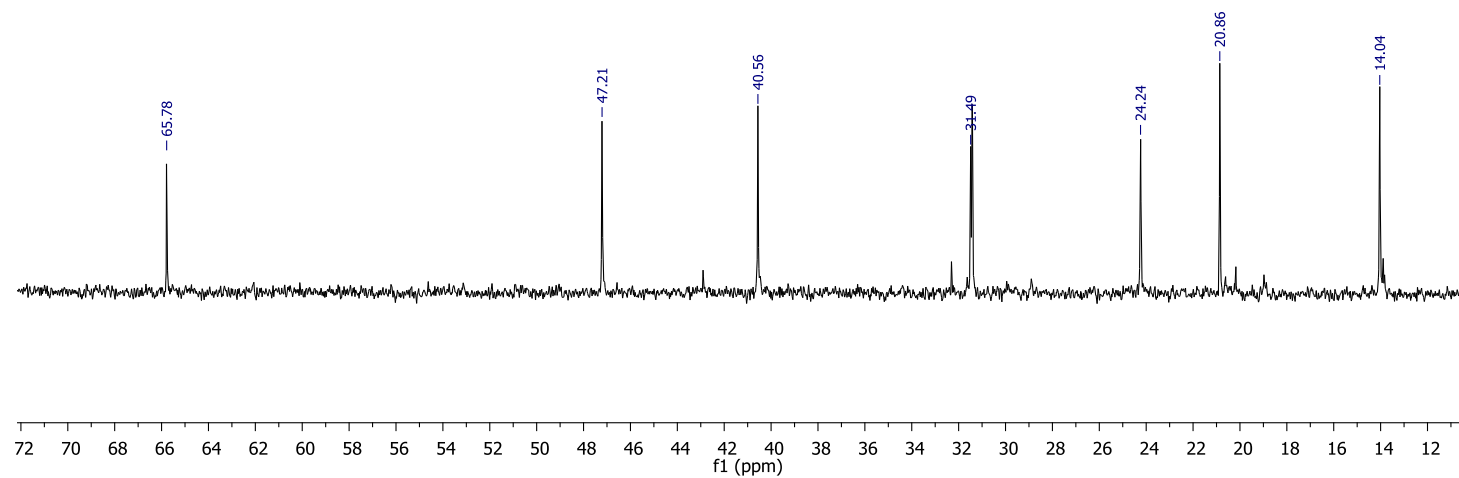
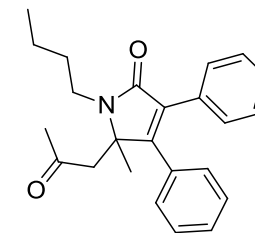
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17f

nov22jtmC1
RCS - 274 - - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmC1

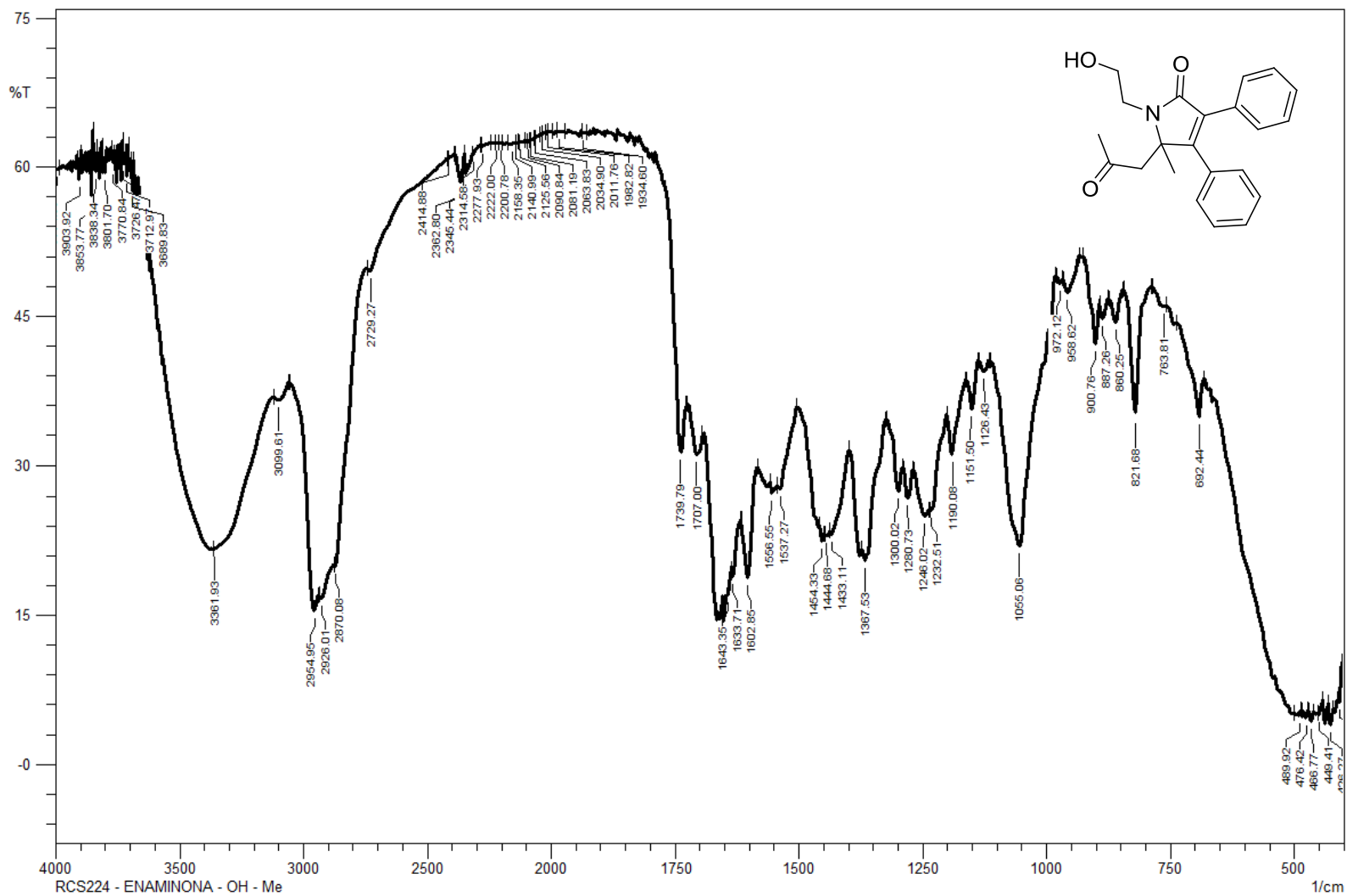


Expansão do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17f

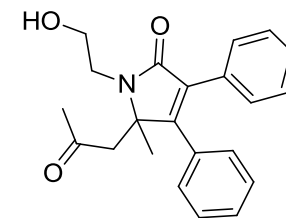
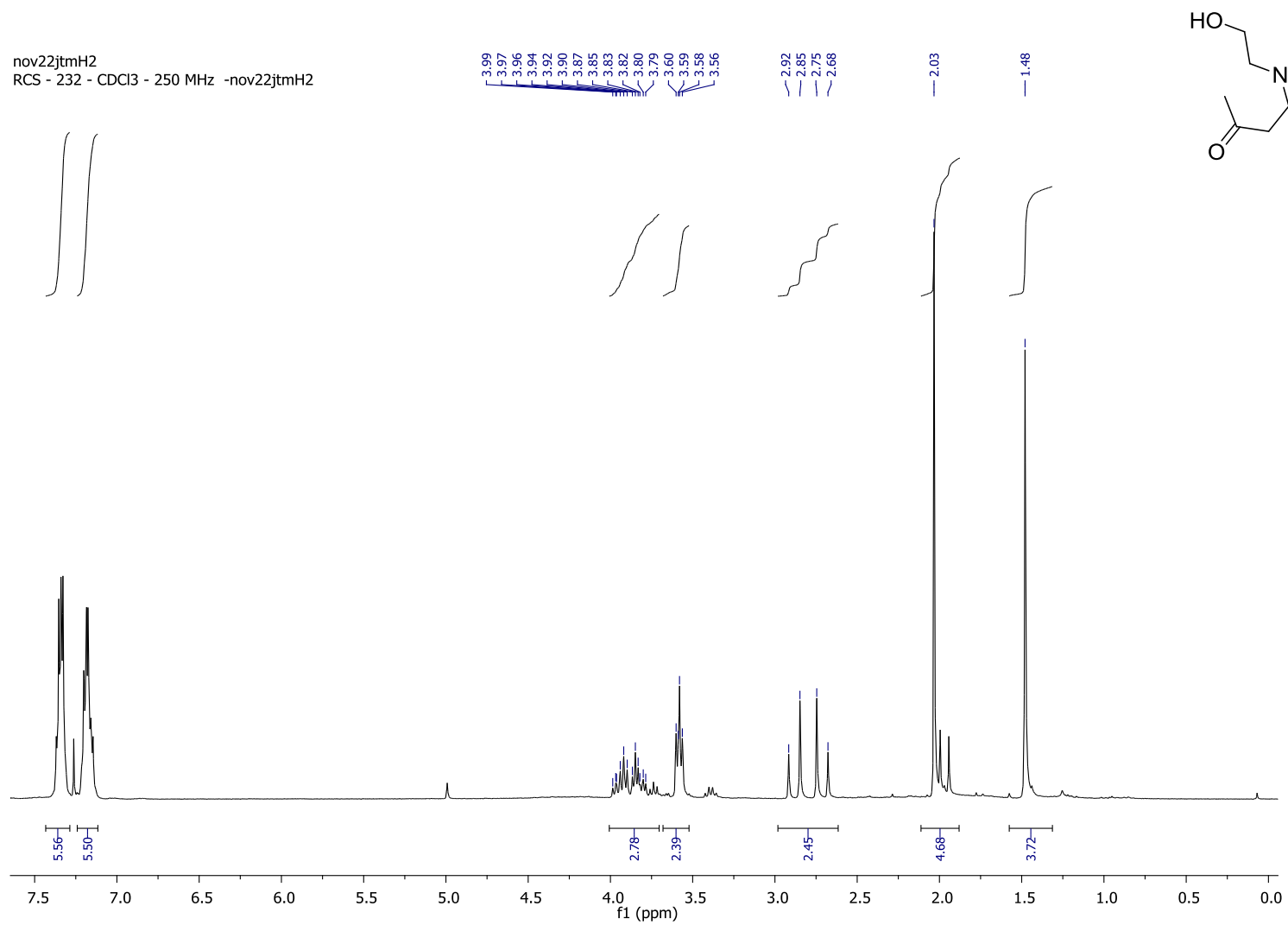
nov22jtmC1
RCS - 2?4 - - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmC1



Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 17f

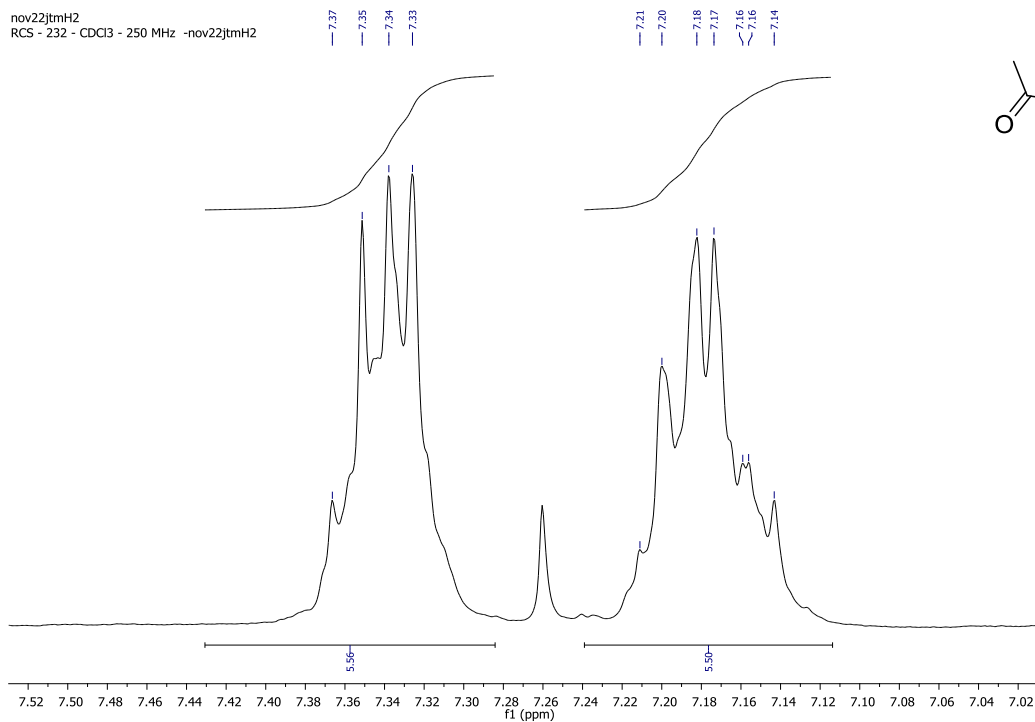


Espectro de Infravermelho (filme de CH₂Cl₂) do composto 17g



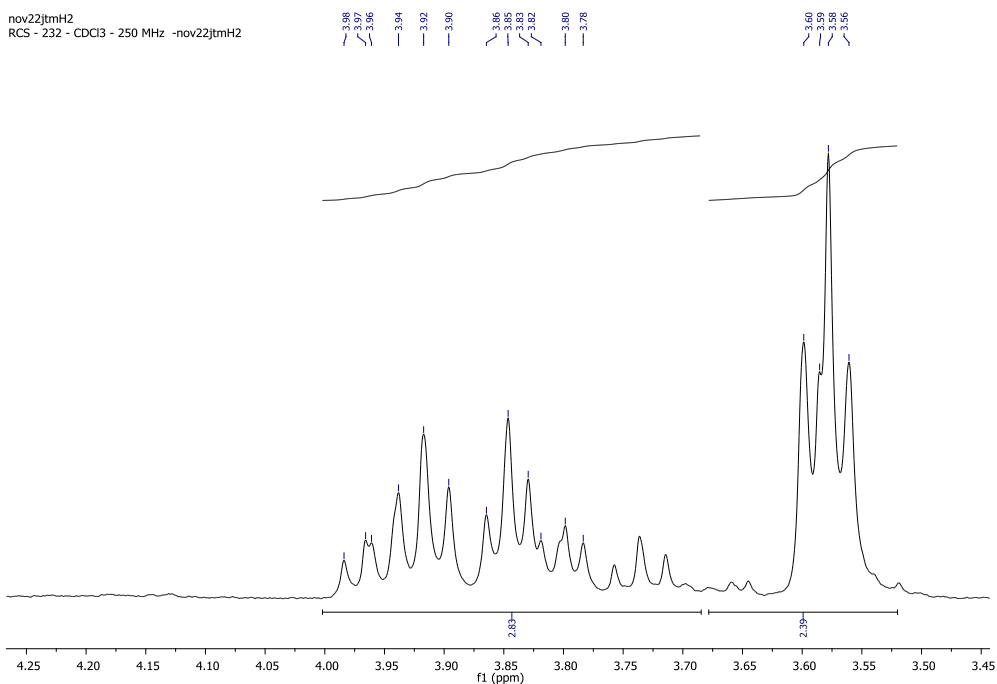
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 17g

nov22jtmH2
RCS - 232 - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmH2



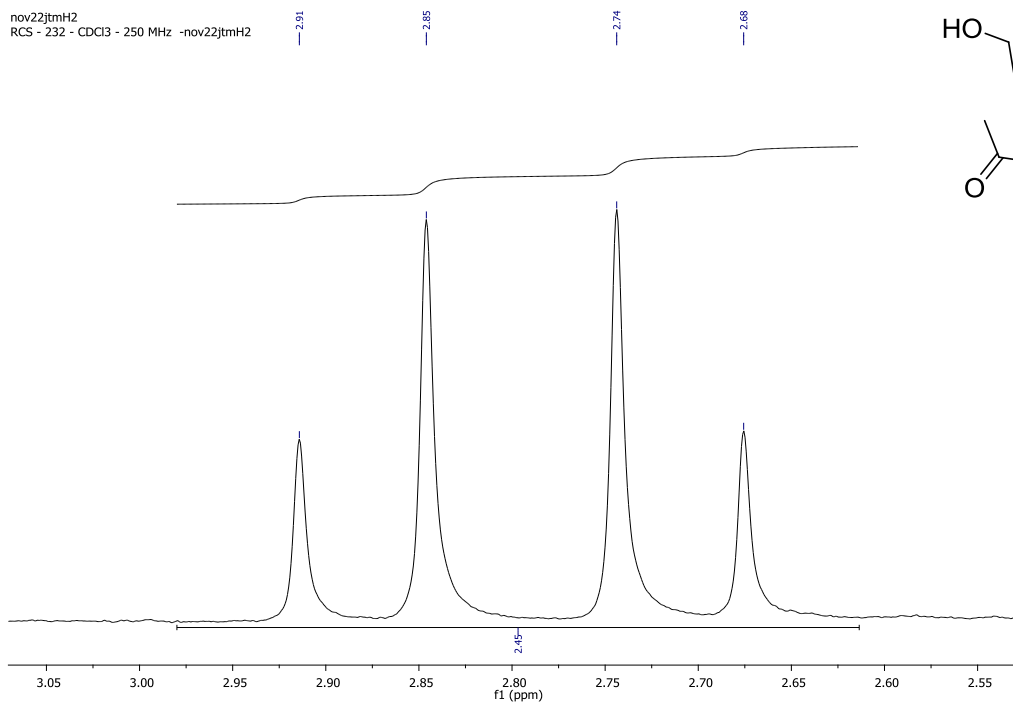
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 17g

nov22jtmH2
RCS - 232 - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmH2



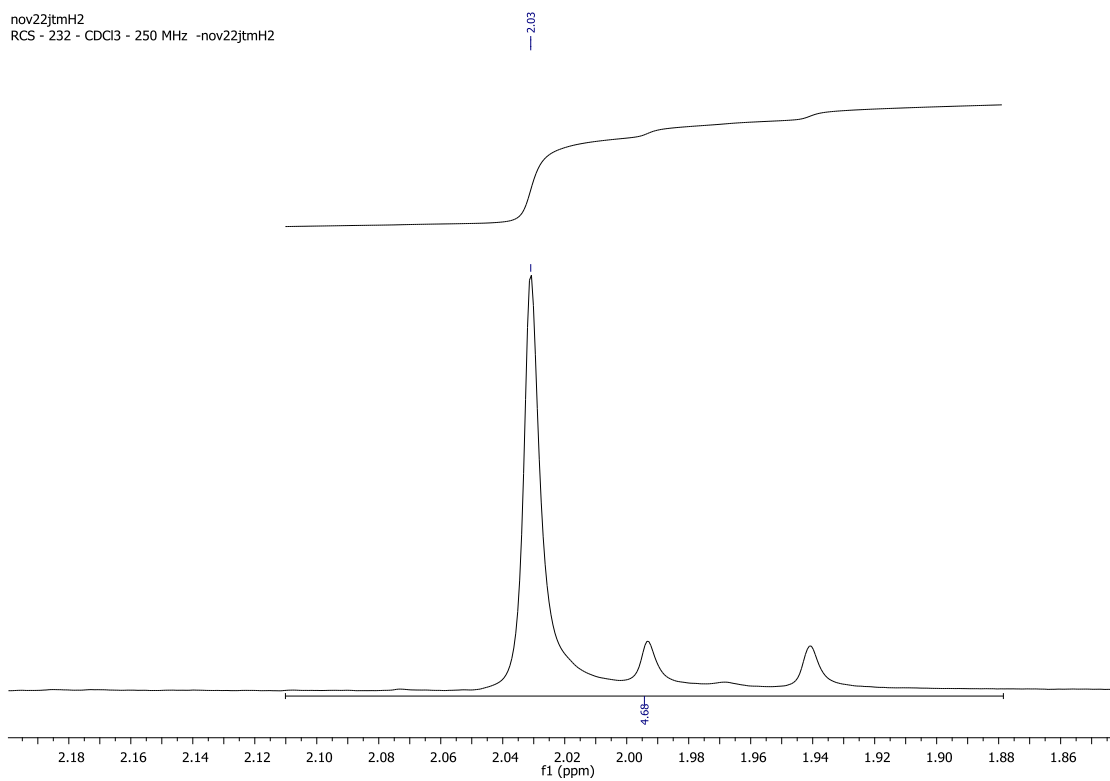
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 17g

nov22jtmH2
RCS - 232 - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmH2

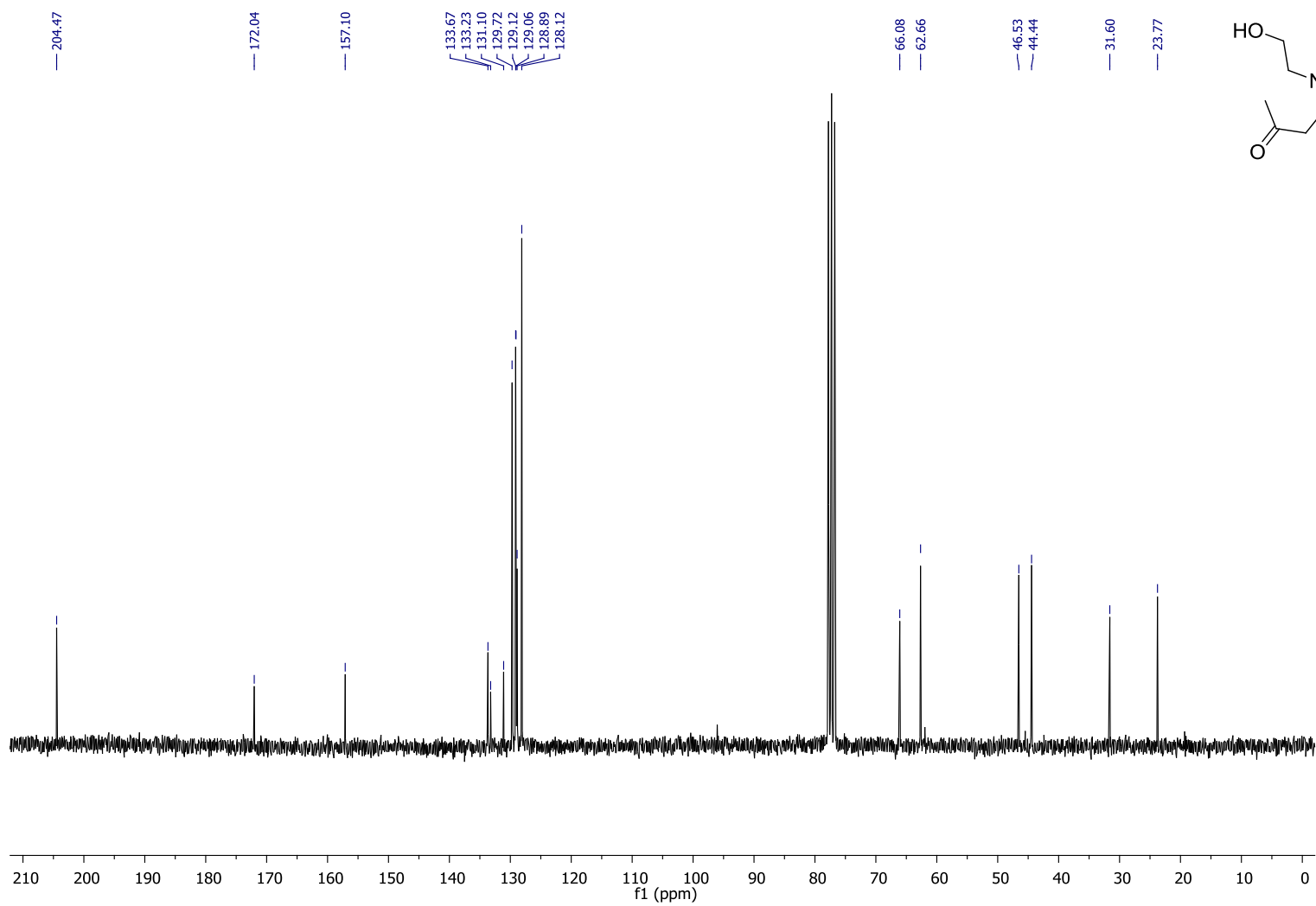


Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 17g

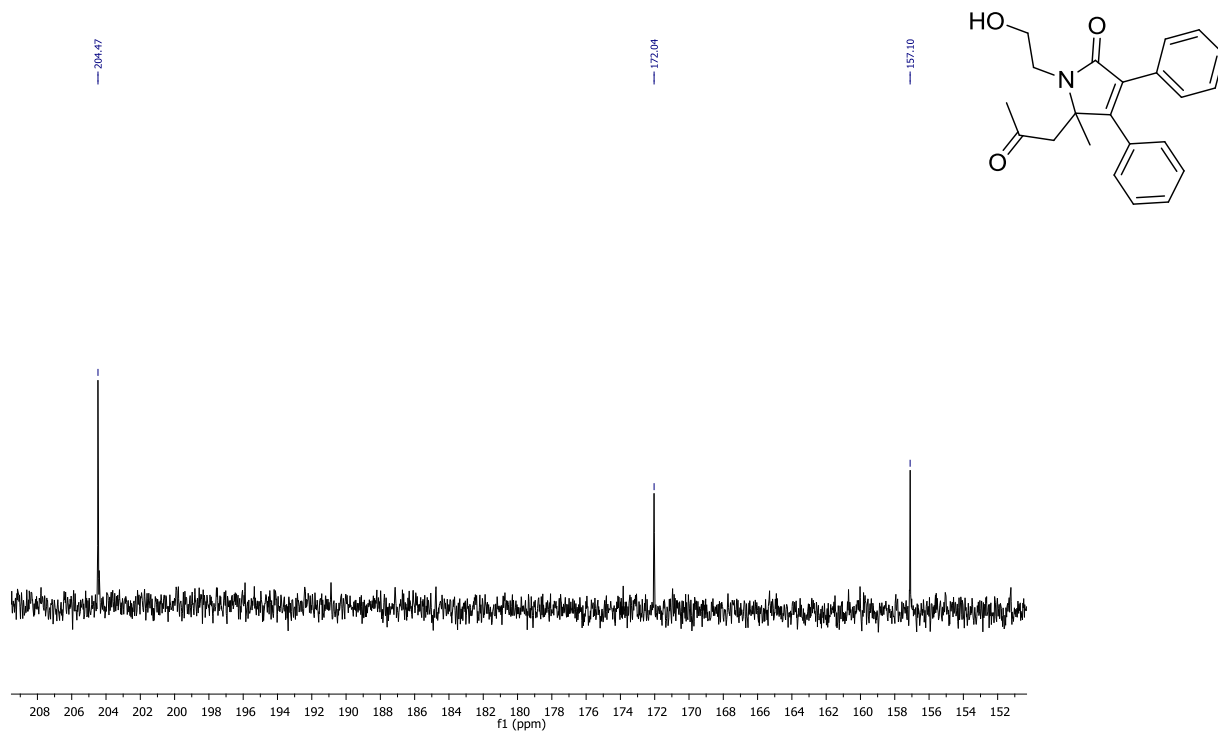
nov22jtmH2
RCS - 232 - CDCl3 - 250 MHz -nov22jtmH2



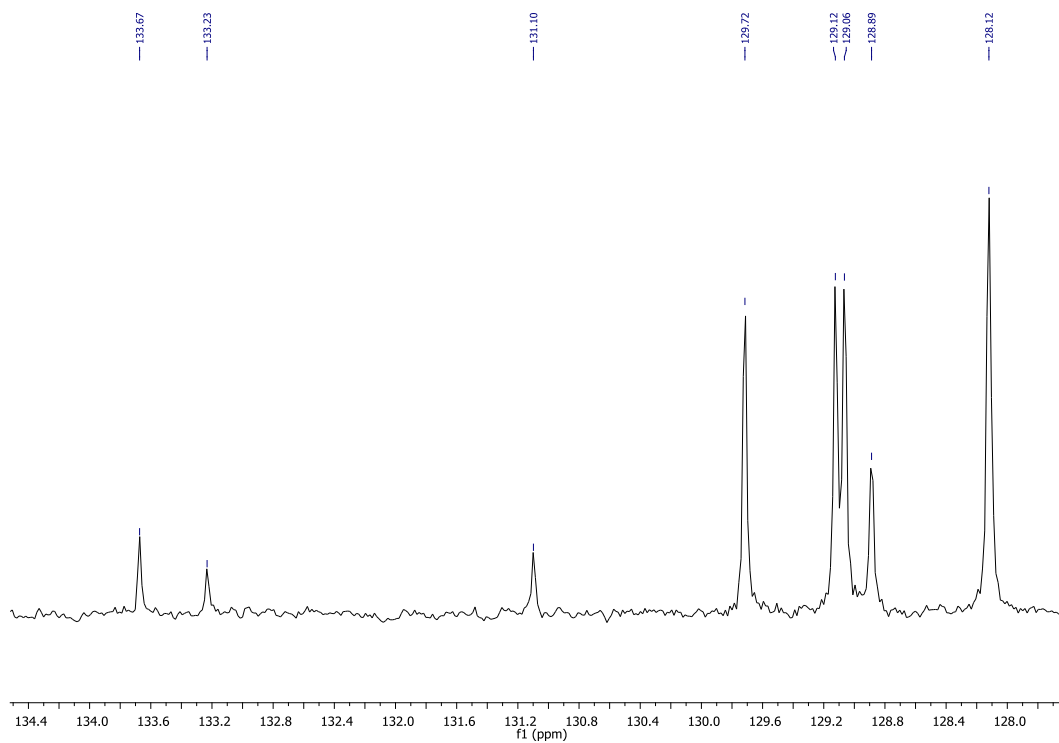
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 17g



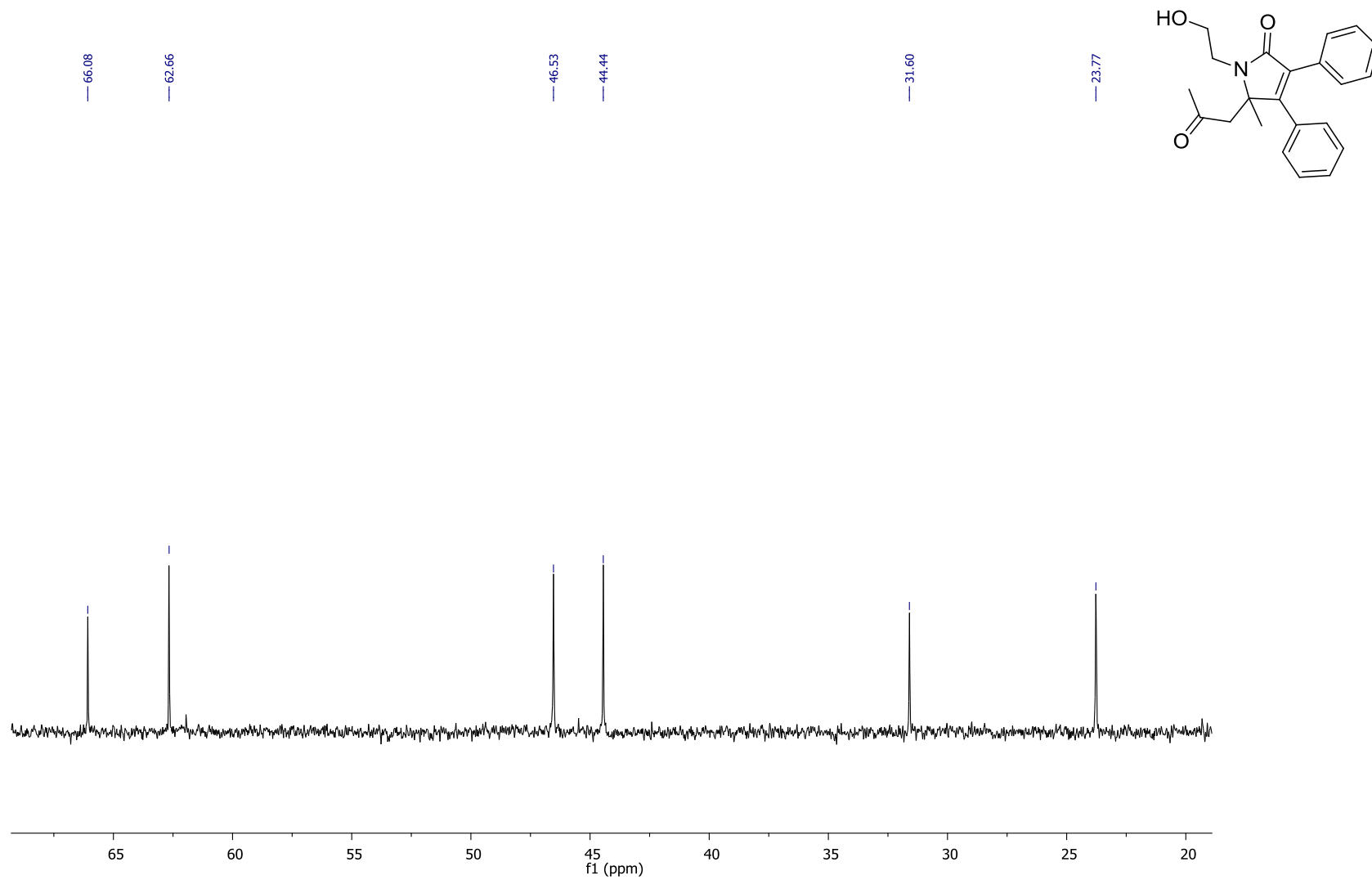
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 60 MHz) do composto 17g



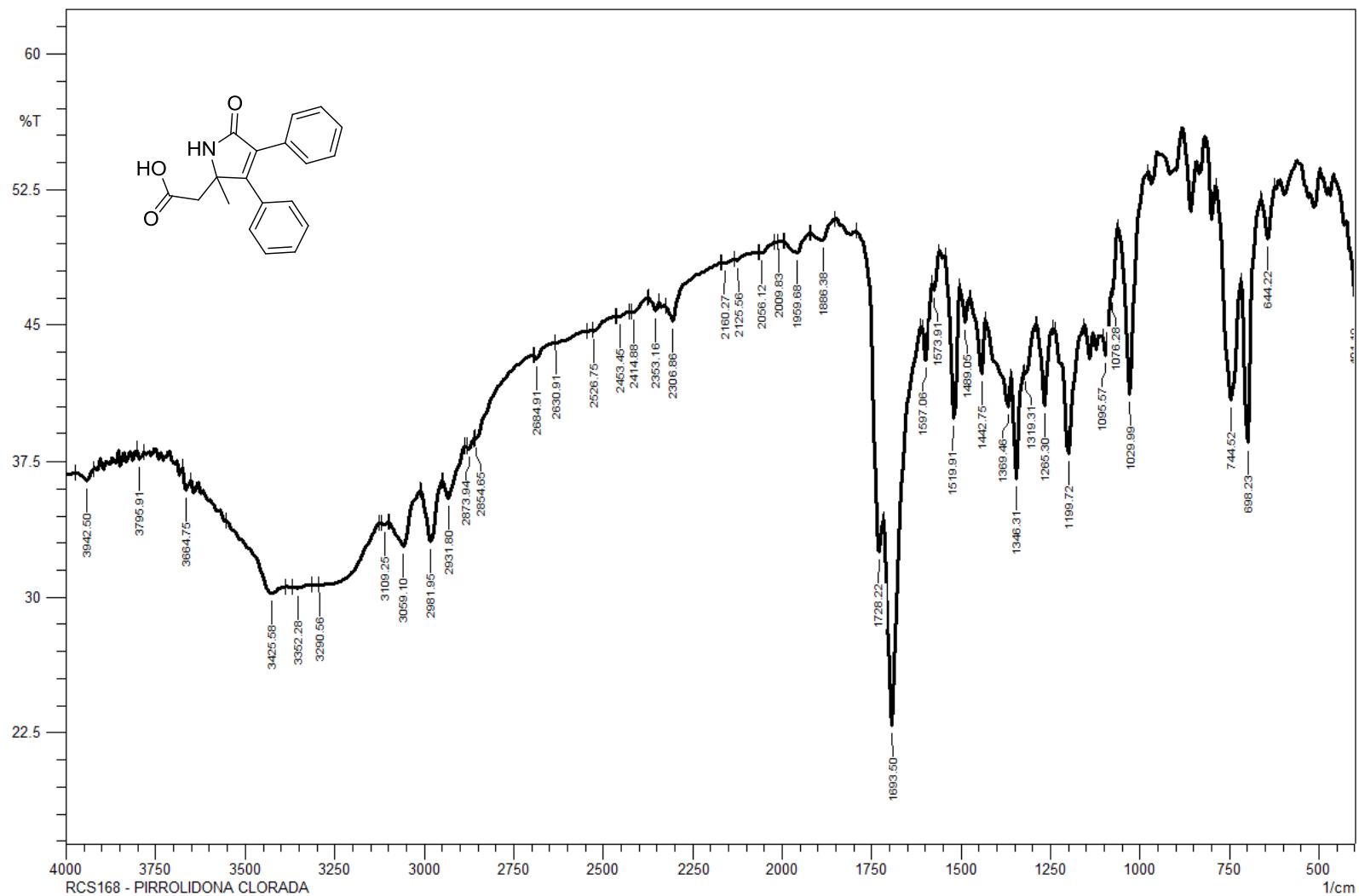
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 17g



Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 17g

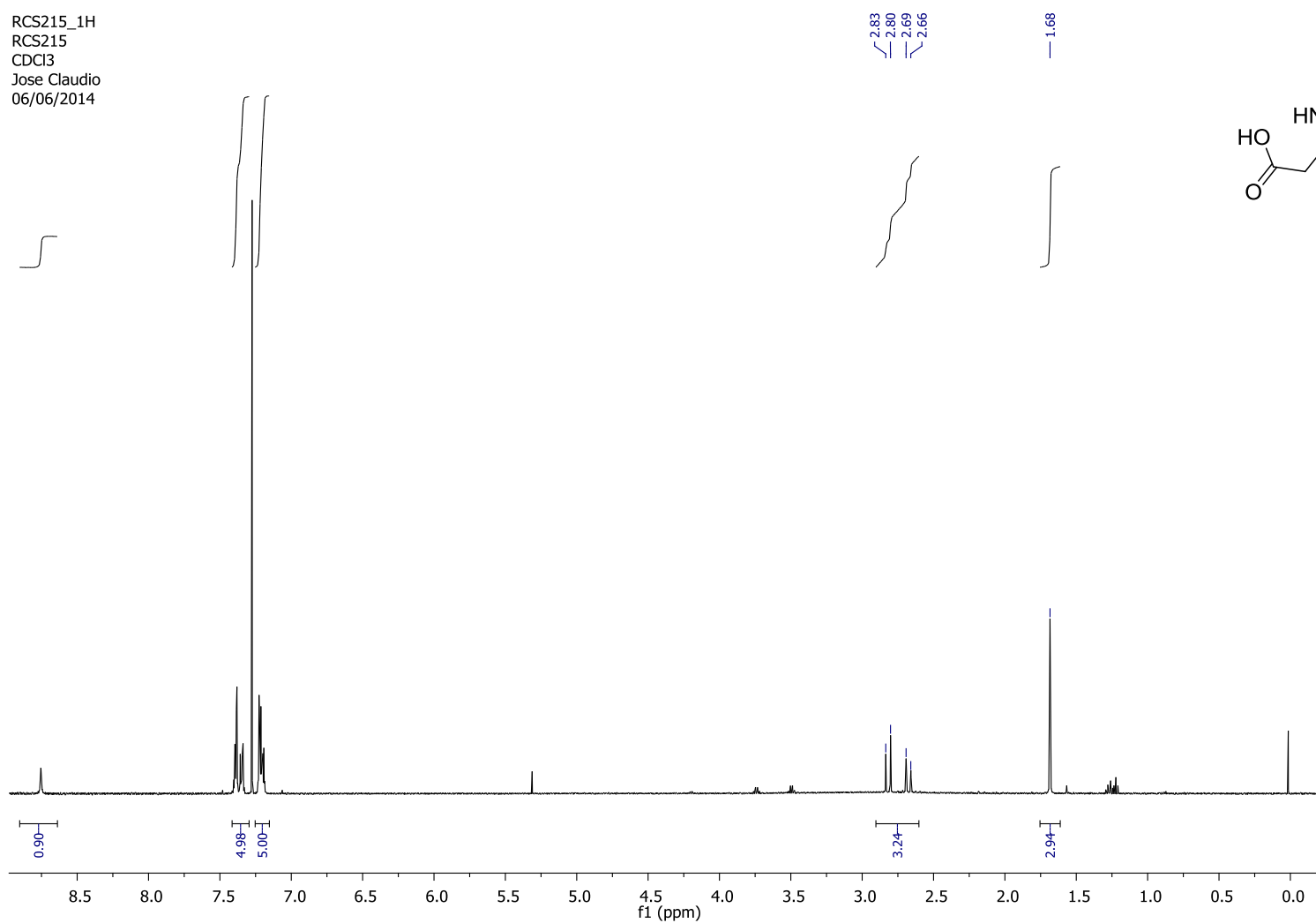


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) do composto 7g

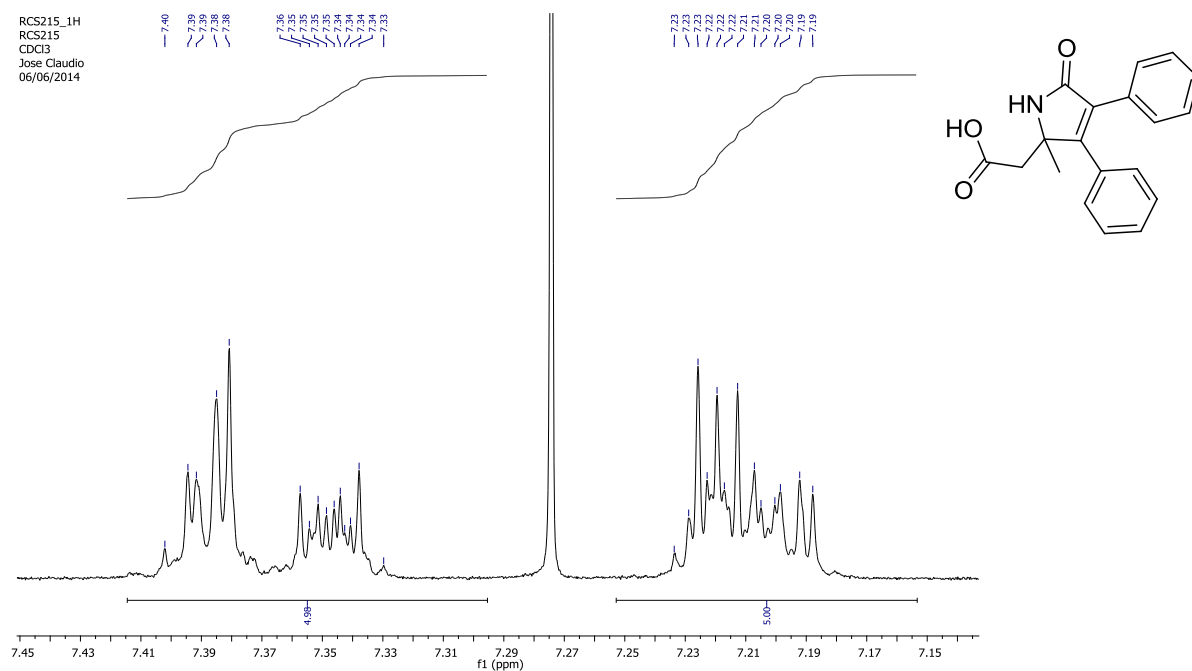


Espectro de infravermelho (KBr) do composto 17h

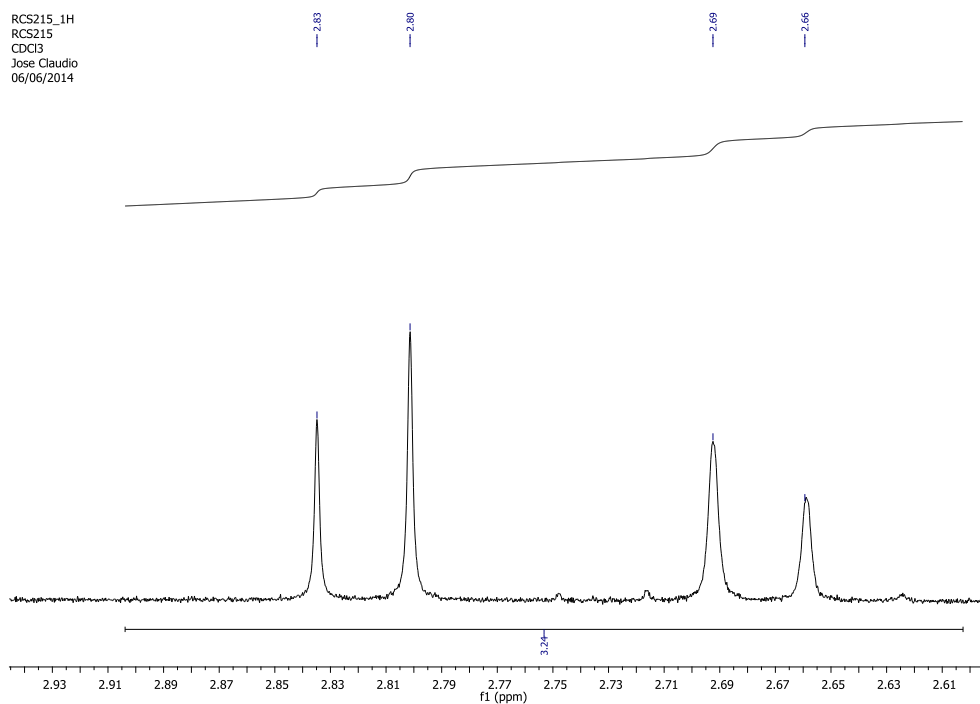
RCS215_1H
RCS215
CDCl3
Jose Claudio
06/06/2014



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17h

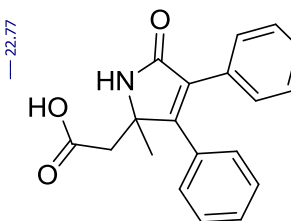
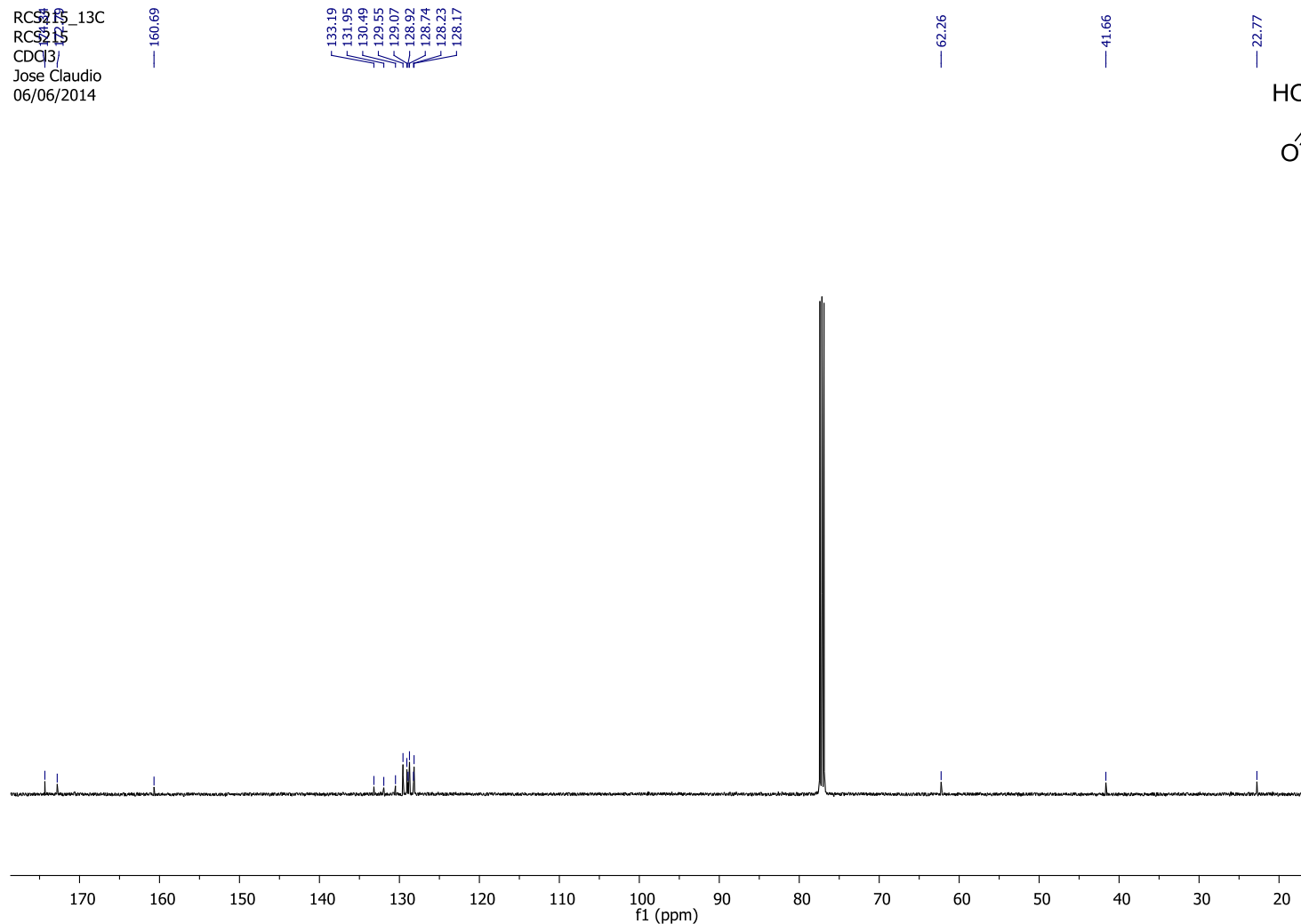


Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17h



Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 17h

RCS215_13C
RCS215
CDCl3
Jose Claudio
06/06/2014

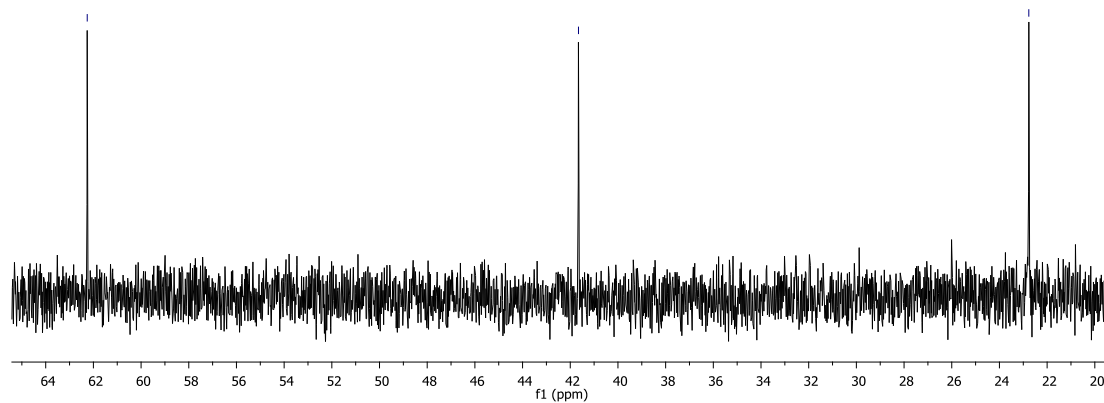
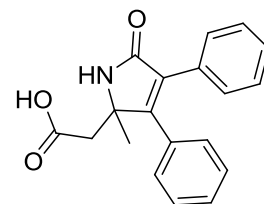


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 7h

RCS215_13C
RCS215
CDCl3
Jose Claudio
06/06/2014

41.66

22.77



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17h

RCS215_13C
RCS215
CDCl3
Jose Claudio
06/06/2014

174.34

172.79

160.69

133.19

131.05

130.69

129.55

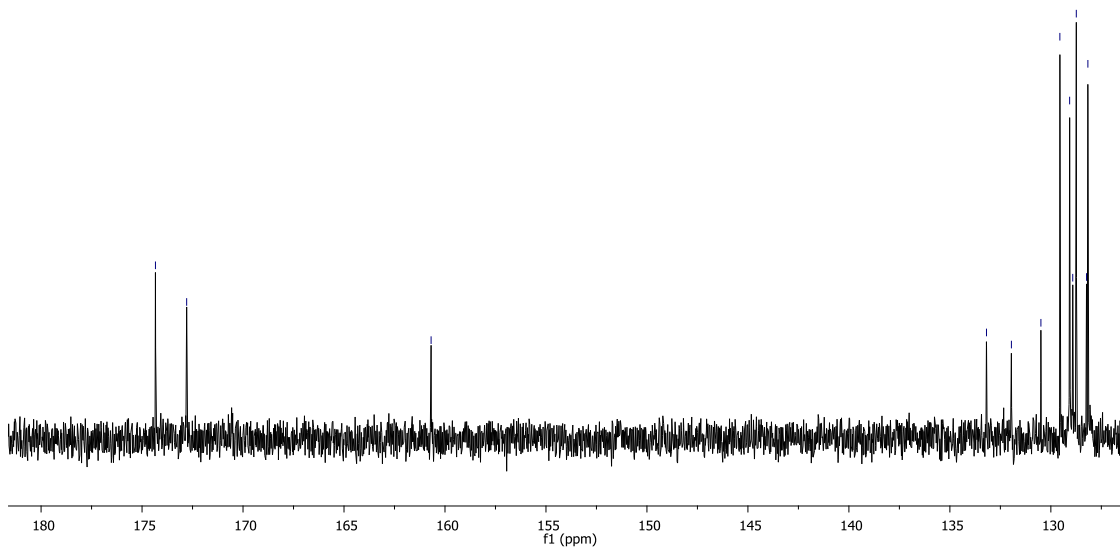
129.07

128.92

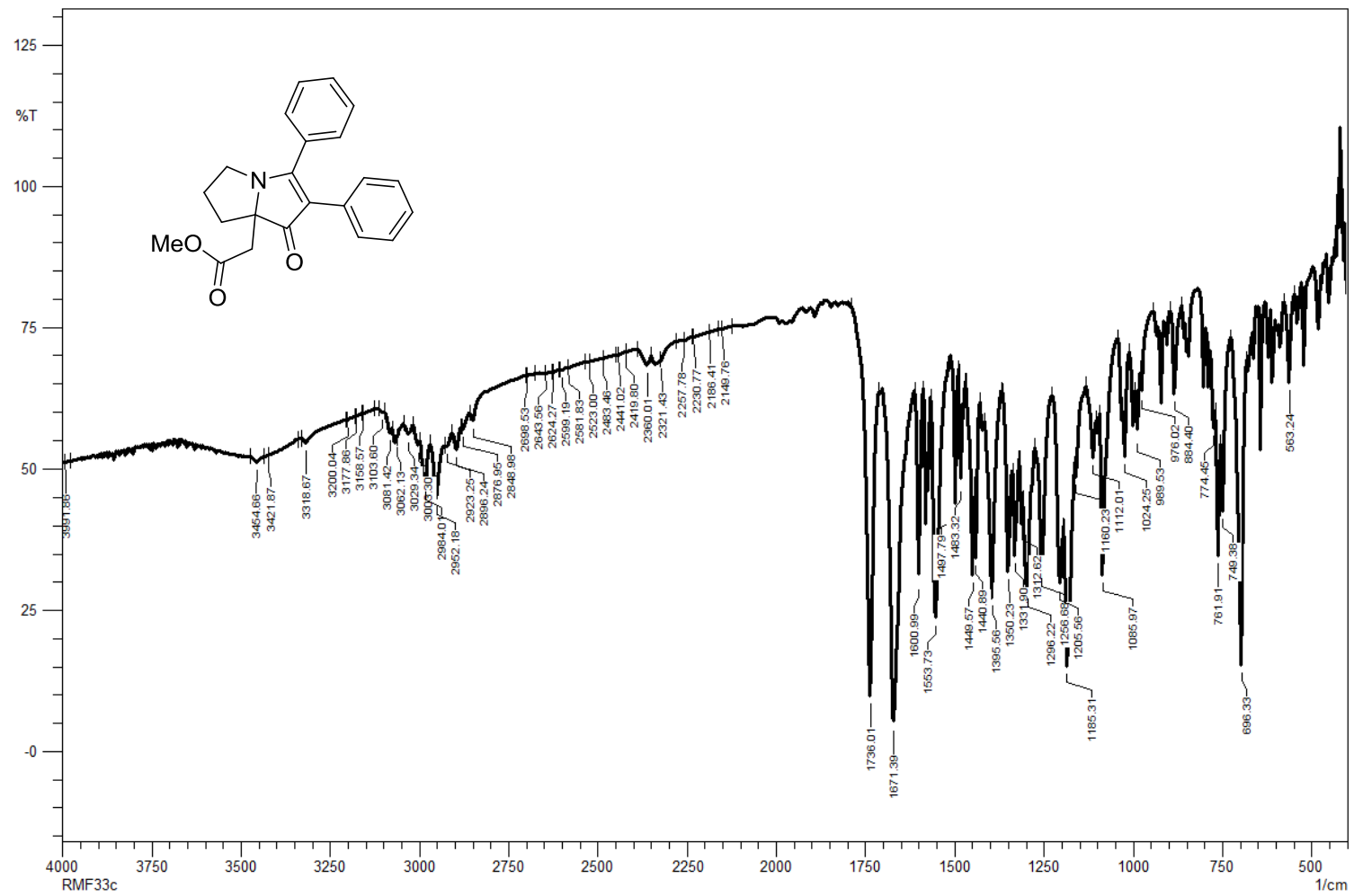
128.74

128.23

128.17



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 17h



Espectro de infravermelho (KBr) do composto 11

