

SIMONE ZINATO MAIRINK

**SÍNTESE DE NOVOS ALCALOIDES TROPÂNICOS UTILIZANDO REAÇÕES
DE CICLOADIÇÃO [4+3]**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica, para obtenção do título
de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2013**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

M228s
2013

Mairink, Simone Zinato, 1988-

Síntese de novos alcaloides tropânicos utilizando reações de cicloadição [4+3] / Simone Zinato Mairink. – Viçosa, MG, 2013.

x, 142 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndice.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 134-139.

1. 2,4-dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila - Síntese. 2. Alcaloides. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.5

SIMONE ZINATO MAIRINK

**SÍNTESE DE NOVOS ALCALOIDES TROPÂNICOS UTILIZANDO REAÇÕES
DE CICLOADIÇÃO [4+3]**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica, para obtenção do título
de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 25 de março de 2013.

Prof. Elson Santiago Alvarenga
(coorientador)

Prof. Antônio Jacinto Demuner

Prof. José Roberto da Silveira Maia

Prof. Jason Guy Taylor

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(orientador)

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho é fruto de um processo que exigiu alguns sacrifícios, muita força de vontade e essencialmente perseverança. A sua concretização só foi possível com a ajuda de algumas pessoas e instituições a quem desejo apresentar os meus mais sinceros agradecimentos.

Agradeço a Deus pela fortaleza que me deu para lutar, pela esperança de alcançar e pela perseverança de continuar perseguindo este grande sonho. Por me guiar sempre pelos melhores caminhos, mesmo quando pensei estar dando tudo errado, por me dar discernimento de lutar por minha vida profissional e por colocar em meu caminho pessoas tão especiais.

Aos meus pais Clovis e Solange, a minha irmã Mônica, a minha sobrinha Cecília, meus tios e avós, por todo amor e carinho, e pela forma como me acompanharam e ajudaram para a conclusão de mais uma etapa da minha formação.

Ao meu namorado Carmino pela força transmitida, pela paciência, pelo otimismo e pelo amor demonstrado em todo o caminho que já percorremos juntos.

A todos os meus amigos, que embora geograficamente distantes, se revelaram sempre presentes. Em particular à Elaine, Rita e Fred por todo o apoio, companheirismo, dedicação e carinho demonstrados, nos momentos bons e também nos ruins.

Agradeço ao Professor Luiz Cláudio, que me acolheu com paciência e muita disposição, e com quem aprendi muito sobre a química e sobre a vida.

Aos professores Elson Santiago Alvarenga e Célia Regina Álvares Maltha, pela orientação e atenção no desenvolvimento deste trabalho.

Ao pessoal do Laboratório de Análises e Síntese de Agroquímicos (LASA), que estão e que passaram por lá. Ao José Luiz, sempre disponível como técnico e amigo. À Jodieh e Ulisses, por me ouvirem sempre quando precisei, a Eva, pelos conselhos e pelas delícias culinárias. Ruth e Ana Cristina pela ajuda essencial quando iniciei os experimentos. A Ju Diniz, Luciana, Talitinha, Silvana, Raphael e Fabrício pela amizade. E ao Montanari pela disposição quando necessitei.

Ao Eder e Milene, por toda ajuda nos momentos desesperadores, pela amizade e pelos momentos divertidos.

A todos os funcionários do Departamento de Química, em especial, a Cristiane, e ao secretário Jorge.

A Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química pela oportunidade e a Capes pela bolsa concedida.

Aos meus amigos do Gramma e de Viçosa pelo apoio e incentivo.

A todos, o meu AGRADECIMENTO!

BIOGRAFIA

SIMONE ZINATO MAIRINK, filha de Clovis dos Santos Souza Mairink e Solange Aparecida Zinato Mairink, nasceu em Santo Antônio do Gramma, Minas Gerais, em 23 de Abril de 1988.

Em 2006, ingressou no curso de Licenciatura e Bacharelado em Química da Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se Bacharel em Janeiro de 2011.

Durante esse período foi bolsista de Iniciação Científica por um ano do programa de bolsas da Fapemig, onde desenvolveu pesquisas na área de Síntese Orgânica.

Em Março de 2011, ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração de Química Orgânica, em nível de mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG.

Em Março de 2013, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. A Química Verde e a utilização de solventes alternativos.....	3
1.1.1. Líquidos iônicos	4
1.2. Reação de cicloadição [4+3]	6
1.3. Síntese de alcaloides tropânicos.....	11
1.4. Síntese de novos agroquímicos	14
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
2.1. Técnicas experimentais.....	17
2.2. Técnicas espectroscópicas	17
2.3. Purificação de solventes	17
2.3.1. Acetato de etila	17
2.3.2. Acetonitrila	18
2.3.3. Benzeno.....	18
2.3.4. Diclorometano (DCM)	18
2.3.5. Dimetilsulfóxido (DMSO).....	19
2.3.6. Tetraidrofurano (THF)	19
2.4. Procedimentos sintéticos	19
2.4.1. 2,4-dibromopentan-3-ona [1]	19
2.4.2. N-carboximetilpirrol [2]	20
2.4.3. 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a] e 2 β ,4 β -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3b]	22
2.4.4. 2 α ,4 α -dimetil-6,7-epóxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [4]	24
2.4.5. 2 α ,4 α -dimetil-6-hidróxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [5]	25
2.4.6. 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [6].....	27

2.4.7. 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabíciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [7]	28
2.4.8. 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [8]	29
2.4.9. 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [9].....	30
2.4.10. 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabíciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [10]	32
2.4.11. Reação de cicloadição [4+3] em dietilzinco e benzeno.....	33
2.4.12. Reação de cicloadição [4+3] em líquido iônico	34
2.4.12.1. Reação de cicloadição [4+3] em NaI e Cu.....	34
2.4.12.1. Reação de cicloadição [4+3] em Et ₂ Zn.....	34
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
3.1. Síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona [1].....	36
3.2. Síntese do <i>N</i> -carboximetilpirrol [2]	43
3.3. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a] e 2 β ,4 β -dimetil-3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3b].....	49
3.4. Síntese de derivados tropânicos de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a]	66
3.4.1. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-6,7-epóxi-3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [4]	67
3.4.2. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-6-hidróxi-3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [5]	78
3.4.3. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [6]	88
3.4.4. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabíciclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [7]	95
3.4.5. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [8]	105
3.4.6. Síntese de 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabíciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [9]	114

3.4.7. Síntese de 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [10].....	122
3.5. Reação de cicloadição [4+3] em líquido iônico	129
4. CONCLUSÃO.....	133
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	134
6. APÊNDICE 1	140

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
LI	Líquido iônico
m	Multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos dos espectros de massa
NOEdiff	Nuclear Overhauser Effect Difference Spectroscopy
PEG	Polietilenoglicol
q	Quarteto
<i>R_f</i>	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
<i>T_f</i>	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
δ	Deslocamento químico

RESUMO

MAIRINK, Simone Zinato, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2013. **Síntese de novos alcaloides tropânicos utilizando reações de cicloadição [4+3]**. Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Orientadores: Elson Santiago Alvarenga e Célia Regina Álvares Maltha.

Uma preocupação em relação ao meio ambiente e também à saúde humana é a utilização de grande quantidade de defensivos agrícolas no mundo inteiro para o aumento da produtividade das culturas. Na procura de se obter produtos eficazes em pequenas doses e seguros para o homem foram sintetizados derivados de 2,4-dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila, cicloaduto obtido através da reação de cicloadição [4+3] entre a 2,4-dibromopent-3-ona e o *N*-carboximetilpirrol. O cicloaduto sintetizado possui esqueleto de alcaloides tropânicos e a presença de um grupo carbamato em sua estrutura. Compostos tropânicos são providos em muitos casos de atividades farmacológicas e os carbamatos, usados principalmente na agricultura, possuem em sua maioria atividades inseticidas. Sete derivados foram obtidos: 2 α ,4 α -dimetil-6,7-epóxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila (93%), 2 α ,4 α -dimetil-6-hidróxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila (30%), 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila (97%), 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila (73%), 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila (75%), 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila (66%) e 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila (76%). Além dos esforços na obtenção de novos agroquímicos potencialmente ativos, grupos de pesquisa em todo o mundo têm apresentado boas alternativas para substituição dos solventes orgânicos tradicionais, como os líquidos iônicos. Por esta razão foi avaliada a utilização destes como solvente nas reações de cicloadição [4+3] entre cátion oxalílico e o *N*-carboximetilpirrol, sendo desenvolvida uma metodologia utilizando solventes ambientalmente corretos.

ABSTRACT

MAIRINK, Simone Zinato, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2013. **Syntesis of new tropanic alkaloids using [4+3] cycloaddition reactions.** Adviser: Luiz Cláudio Barbosa de Almeida. Co-Advisers: Elson Santiago Alvarenga and Regina Celia Álvares Maltha.

A major concern for the environment and also human health is the use of large quantities of pesticides worldwide for increasing crop productivity. In seeking to obtain products in small effective and safe doses for humans were synthesized derivatives of methyl 2,4-dimethyl-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylate, by the [4+3] cycloaddition reaction between 2,4-dibromopentane-3-one and *N*-carboxymethylpyrrole. This structural framework is similar to tropanic alkaloids and bears a carbamate group in its structure. Tropanic compounds are known for their pharmacological activities and carbamates are used mainly in agriculture and have mostly insecticides activities. Seven products were obtained: methyl 2 α ,4 α -dimethyl-6,7-epoxy-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (93%), methyl 2 α ,4 α -dimethyl-6-hydroxy-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (30%), methyl 2 α ,4 α -dimethyl-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (97%), methyl 2 α ,4 α -dimethyl-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylate (73%), methyl 2 α ,4 α -dimethyl-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (75%), methyl 3-acetyl-2 α ,4 α -dimethyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylate (66%) and methyl 3-acetyl-2 α ,4 α -dimethyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxylate (76%). In addition to efforts in obtaining new and potentially active agrochemicals the development of good alternatives to replace traditional organic solvents, such as ionic liquids were studied. For this reason we evaluated the use of these as a solvent in cycloaddition reactions [4+3] between oxyallyl cation and *N*-carboxymethylpyrrole, a methodology being developed using environmentally friendly solvents.

1. INTRODUÇÃO

Solventes têm um papel essencial em processos químicos, não só servindo para dissolução de reagentes, mas também afetando as taxas quimio, regio e estereosseletivas das reações. Solventes também são usados em estágios mais avançados de uma reação, como a extração e a purificação dos produtos. Apesar da utilidade e importância em reações orgânicas, os solventes têm um impacto negativo sobre o meio ambiente, devido às características da maioria dos solventes orgânicos: alta inflamabilidade, volatilidade e toxicidade (ANDRADE e ALVES *et al.*, 2005).

Cada ano, milhões de toneladas de solventes são lançadas na atmosfera por indústrias. Como resultado, tem-se um aumento na poluição do ar e o clima global está em constante mudança. Até mais recentemente, solventes orgânicos representavam a escolha mais comum e talvez a única para a dissolução de reagentes em processos químicos, porém este cenário tem sido alterado durante a última década. Químicos lidam com o desafio de reduzir o impacto ambiental dos processos sem perder a sua eficiência usando os solventes verdes, que tem emergido como uma importante área da química e alcançou avanços notáveis em direção ao desenvolvimento de processos de reação verde. Os líquidos iônicos, considerados solventes verdes, têm sido uma boa alternativa para substituição dos solventes orgânicos tradicionais (ANDRADE e ALVES *et al.*, 2005).

Outra preocupação em relação ao meio ambiente e também à saúde humana é a utilização de grande quantidade de defensivos agrícolas no mundo inteiro para o aumento da produtividade das culturas.

Desde os tempos mais remotos a humanidade se depara com dificuldades na produção e no armazenamento dos alimentos para a sua subsistência. A partir do momento em que o ser humano deixou de praticar o extrativismo como sua principal fonte de obtenção de alimentos, começou a buscar métodos para garantir a produção em seus cultivos.

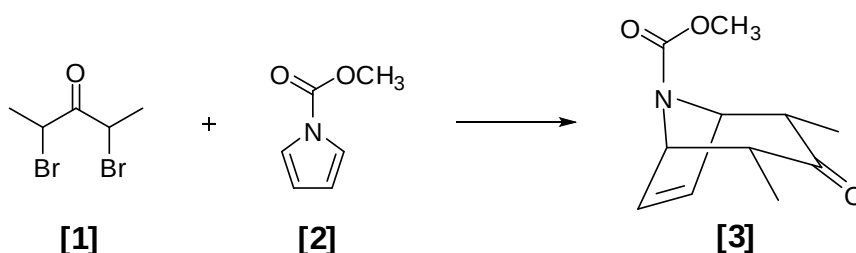
A redução da produtividade de plantas cultivadas ocorre normalmente pela ação de pragas, doenças e competição com plantas daninhas. Com o tempo estes problemas adquiriram dimensões devastadoras, comprometendo

as lavouras e tornando necessária a utilização de tecnologias para evitar os prejuízos na agricultura (BARBOSA, 2004).

As técnicas de manejo de pragas evoluíram vigorosamente durante o século XX, sobretudo nos últimos 50 anos. Antes da década de 1950, apenas alguns produtos químicos sintéticos, incluindo sais de chumbo, cobre e arsênio, eram utilizados na proteção das lavouras (WHEELER, 2002). Porém, com o surgimento de novas fórmulas, a utilização de herbicidas para controle de pragas passou a ser a técnica mais utilizada comumente, por ser o controle químico rápido, eficiente e de custo atrativo. Embora alguns problemas ambientais estejam atrelados ao uso destes compostos químicos, os herbicidas são responsáveis por um aumento significativo na produtividade mundial de alimentos (BARBOSA, 2004).

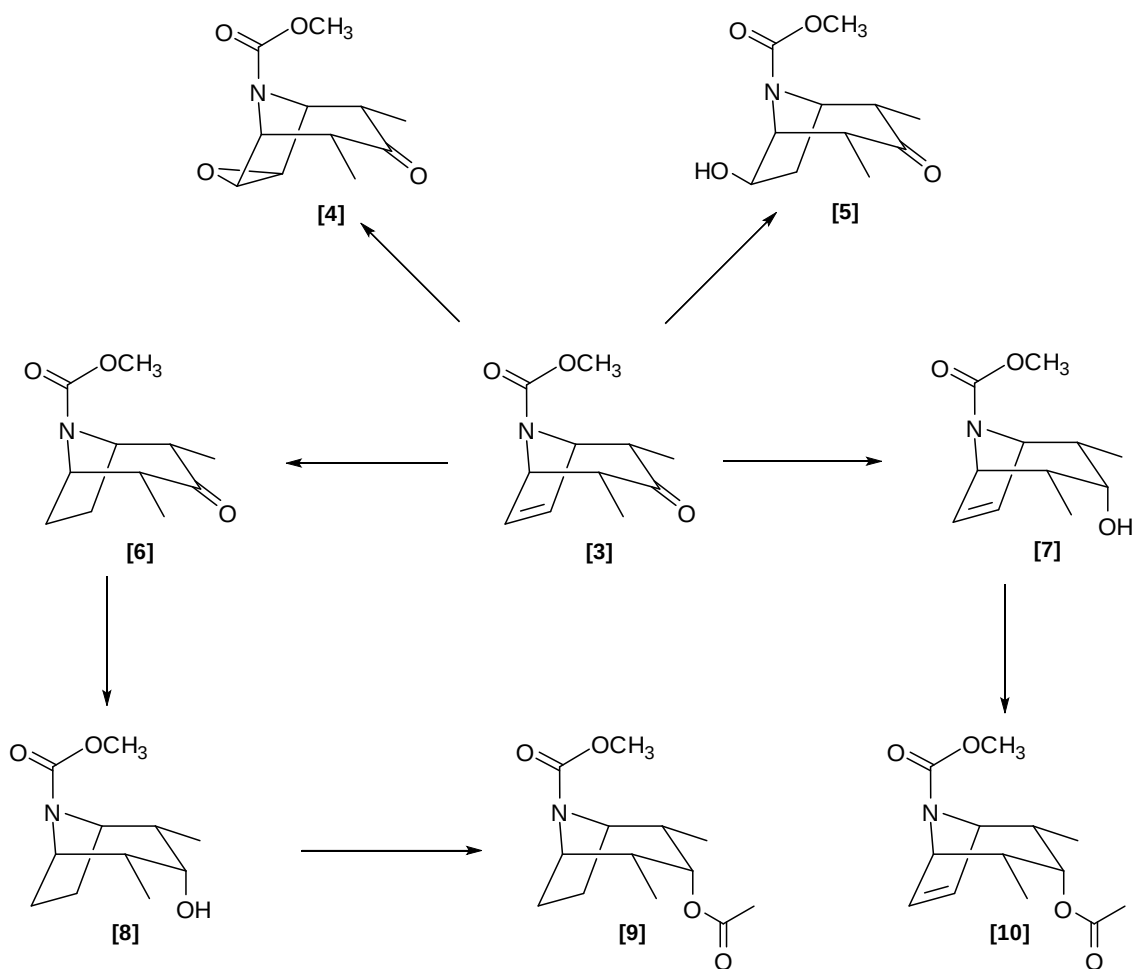
Procurando assim obter produtos eficazes em pequenas doses e seguros para o homem e o ambiente, estudos são realizados para obtenção de novos compostos com atividades agroquímicas, que sejam mais seletivos e com diferentes modos de ação.

O estudo de sínteses de alcaloides tropânicos tem recebido grande atenção por causa de seus usos terapêuticos (COWLING e MANN, 1978) e em razão disso, derivados tropânicos serão obtidos a partir de modificações químicas do produto obtido da reação de cicloadição [4+3] entre 2,4-dibromopentan-3-ona **[1]** e *N*-carboximetilpirrol **[2]** (Esquema 1).



Esquema 1 - Cicloadição [4+3] entre 2,4-dibromopentan-3-ona e *N*-carboximetilpirrol.

As transformações químicas do alcaloide tropânico **[3]** serão realizadas conforme rota sintética apresentada no Esquema 2. As reações, para a obtenção desses derivados, são relativamente simples e pode-se observar simples modificações na estrutura (Esquema 2).



Esquema 2 - Rota sintética dos derivados de carbamatos bicíclicos.

1.1. A Química Verde e a utilização de solventes alternativos

Atualmente, há uma grande preocupação com o uso de solventes orgânicos, principalmente devido aos problemas tanto ambientais como de saúde humana que estes podem acarretar. Com base nestas preocupações, estuda-se amplamente a substituição destes por solventes que sejam menos agressivos ao meio ambiente e à saúde dos pesquisadores e de outros usuários.

Dentro deste quadro de estudos, a Química Verde (ou Green Chemistry) procura algumas alternativas viáveis para a substituição dos solventes orgânicos tradicionais, visando à viabilidade de reações orgânicas, economia de materiais, reutilização e redução nos problemas causados no ambiente e na saúde humana. Um solvente verde deve, idealmente, ter um alto ponto de

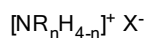
ebulição, baixa pressão de vapor, ser não-tóxico, dissolver uma grande variedade de compostos orgânicos, ser barato e, naturalmente, ser reciclável (ANDRADE e ALVES *et al.*, 2005).

Algumas alternativas para substituir os solventes orgânicos tradicionais são: água, polietilenoglicol (PEG), fluidos supercríticos, solventes perfluorados e líquidos iônicos (ANDRADE e ALVES *et al.*, 2005). Destas alternativas, o que temos interesse é o uso de líquidos iônicos.

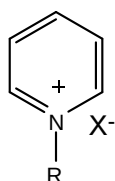
1.1.1. Líquidos iônicos

Líquidos iônicos (LIs) são os solventes alternativos mais explorados em reações orgânicas, organometálicas e biocatalisadas. Com relação às reações realizadas em solventes convencionais, as reações em LIs têm comportamentos termodinâmicos e cinéticos diferentes, que muitas vezes levam para o desempenho melhorado do processo, obtendo-se maior seletividade e/ou conversão. Além disso, LIs permitem uma maior estabilidade dos reagentes organometálicos e biocatalisadores, uma recuperação fácil do produto, bem como a reciclagem possível de catalisadores homogêneos. As classes comuns de LIs compreendem: sais de alquilamônios, sais de alquilpiridínios e sais de *N,N*-dialquilimidazólios (Figura 1) (BAUDEQUIN *et al.*, 2003).

Sais de alquilamônios

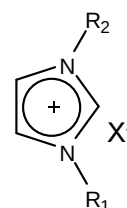


Sais de alquilpiridínios



[etpy] = etilpiridínio

Sais de *N,N*-dialquilimidazólios



[emim] = etilmetilimidazólio

[bmim] = butilmetilimidazólio

[hmim] = hexilmetilimidazólio

[omim] = octilmetilimidazólio

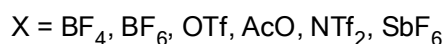
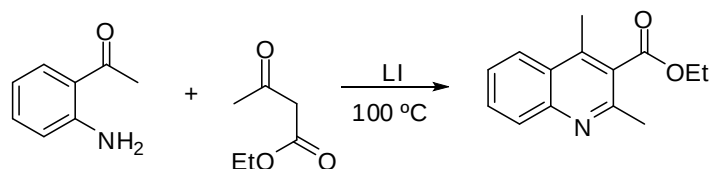


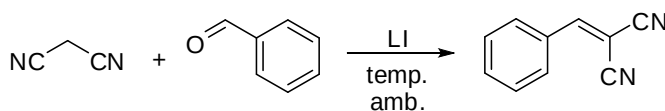
Figura 1 – Principais classes de líquidos iônicos.

O grande interesse por tais compostos se baseia no fato que eles possuem várias propriedades atraentes, como pressão de vapor desprezível, estabilidade química e térmica, não inflamável, alta condutividade iônica, além da capacidade de atuar como catalisadores. Em contraste com solventes convencionais, que são constituídos de moléculas, LIs consistem de íons e são líquidos à temperatura ambiente (ponto de fusão geralmente abaixo de 100 °C). Em função do caráter iônico, os LIs se comportam de uma maneira muito diferente dos solventes orgânicos quando utilizados como solventes (ANDRADE *et al.*, 2005).

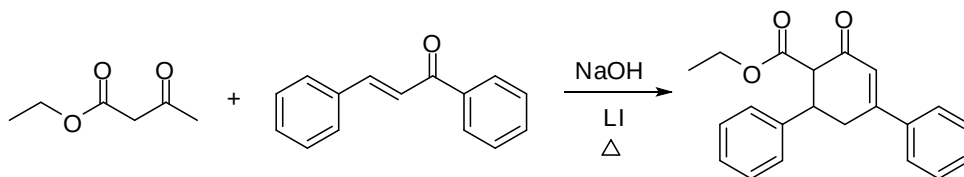
Na literatura encontram-se diversos trabalhos utilizando os LIs como solvente (Esquema 3), tais como a proteção de carbonilas por cetais ou acetais (WU *et al.*, 2004), síntese de quinolinas pela reação de Friedlander (PALIMKAR *et al.*, 2003), reação de Knoevenagel e anelação de Robinson (MORRISON *et al.*, 2001 e FORBES *et al.*, 2006), hidrogenação (MONTEIRO *et al.*, 1997), reação de Diels-Alder (SONG *et al.*, 2001), epoxidação de olefinas (SONG e ROH *et al.*, 2000), acoplamento de Heck (XU *et al.*, 2001), oxidação de Swern (HE e CHAN *et al.*, 2006), metátese de fechamento de anel (AUDIC *et al.*, 2003), entre diversas outras reações químicas. Nestes trabalhos são apresentados resultados com altas seletividades e/ou altas conversões.



Síntese de Quinolinas pela reação de Friedlander



Reação de Knoevenagel



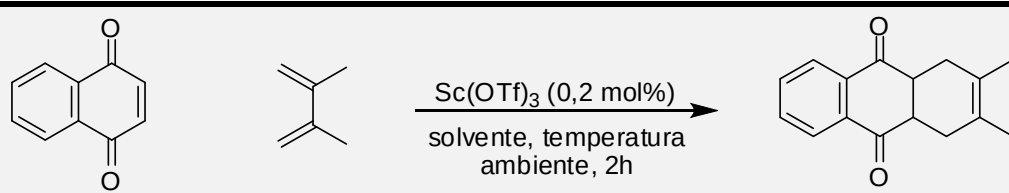
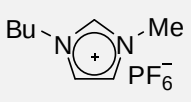
Anelação de Robinson

Esquema 3 – Reações orgânicas utilizando líquido iônico como solvente.

A reação de Diels-Alder é uma reação muito estudada em química orgânica sintética devido à facilidade com que ligações C-C e anéis de seis membros podem ser formados. É uma reação pericíclica do tipo [4+2], entre um dieno (espécie com 4 carbonos) e um dienófilo (2 carbonos). Reações pericíclicas são procesos simultâneos que ocorrem por um estado de transição no qual mais de uma ligação é formada ou quebrada em um ciclo (CARRUTHERS, 2004).

Na Tabela 1 observam-se os resultados para a reação de Diels-Alder. Ao utilizar diclorometano delterado como solvente, o rendimento obtido é baixo. Porém, utilizando o líquido iônico, obtém-se um aumento considerável no rendimento. Além de altos rendimentos em reações de Diels-Alder quando se utilizam os LIs como solventes, obtém-se também aumento na seletividade e consegue-se recuperar o catalisador (SONG, *et al*, 2001).

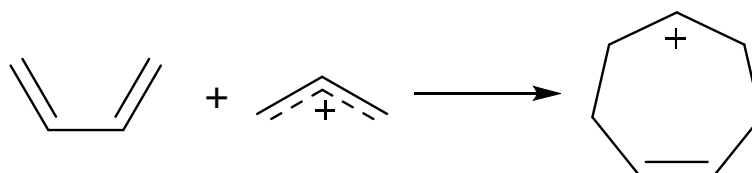
Tabela 1 - Reação de Diels-Alder em líquido iônico

	
DIENÓFILO	DIENO
	
[bmim][PF ₆] Líquido Iônico	
PRODUTO	
Solvente	Rendimento (%)
CD ₂ Cl ₂	22
[bmim][PF ₆] (0,1eq.) + CD ₂ Cl ₂	46
[bmim][PF ₆]	>99

1.2. Reação de cicloadição [4+3]

A reação de cicloadição [4+3] ocorre entre um cátion oxalílico e um dieno (Esquema 4), levando à formação de compostos com anel de sete membros. A ocorrência de anéis de sete membros em produtos naturais, de

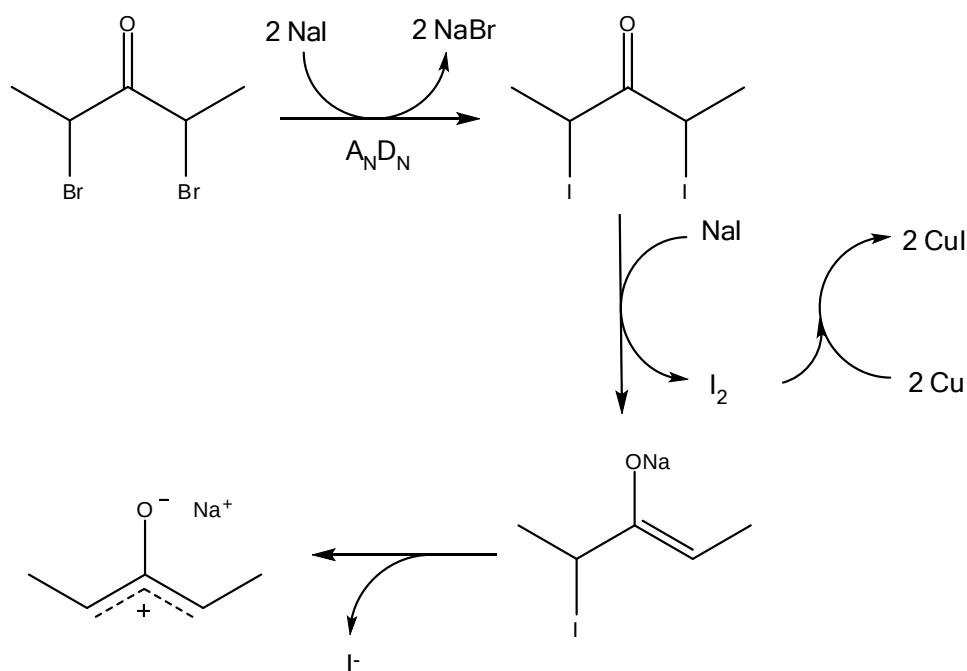
fato, rivaliza com anéis de cinco e de seis membros, e muitos destes produtos naturais possuem atividade biológicas importantes, tanto para a compreensão da base molecular da vida, bem como para o desenvolvimento de novos fármacos (HARMATA, 2010).



Esquema 4 – Reação de cicloadição [4+3].

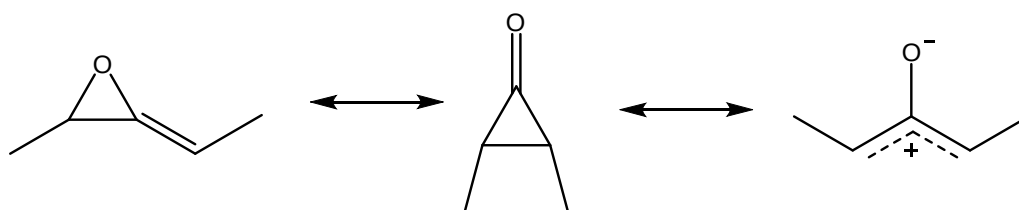
Em termos eletrônicos, de acordo com as regras de Woodward-Hoffmann, essa reação é uma cicloadição iônica do tipo $[\pi 4s + \pi 2s]$, uma vez que estão envolvidos 6 elétrons π no processo. Entretanto, em termos sintéticos é classificada como cicloadição [4+3], uma vez que estão envolvidas duas espécies com 4 e 3 átomos de carbono cada (DEMUNER *et al.*, 1997).

Na literatura é possível encontrar diversas metodologias para reações de cicloadição [4+3], todas utilizando solventes orgânicos tradicionais, que são agressivos ao meio ambiente e à saúde dos pesquisadores. Exemplo disso é a metodologia desenvolvida por ASHCROFT e HOFFMANN, onde o cátion oxialílico é gerado *in situ* a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona pelo uso de NaI e cobre, em acetonitrila (ASHCROFT e HOFFMANN, 1978). O processo ocorre conforme ilustrado no Esquema 5.



Esquema 5 – Geração do cátion oxialílico *in situ* a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona pelo uso de NaI e cobre, em acetonitrila.

Mecanicamente, considera-se que a reação de formação do cátion oxialílico ocorre via uma série de intermediários reativos (Esquema 6). A formação da diiodocetona é rápida e ocorre com precipitação de NaBr, que ao contrário de NaI, é muito menos solúvel em acetonitrila. A precipitação de NaBr é geralmente completada em cerca de 30 segundos de reação nas condições descritas. A 2,4-diiodopentan-3-ona pode ser isolada, porém este composto é sensível à luz e sofre rápida decomposição (RAWSON *et al.*, 1979).



Esquema 6 – Intermediários reativos na formação de cátion oxialílico.

Nos próximos dois estágios da formação do cátion oxialílico, ocorre o ataque nucleofílico do íon iodeto a um átomo de iodo da 2,4-diiodopentan-3-ona, formando iodo molecular o qual é capturado pelo cobre metálico.

Finalmente, ocorre a lenta reação de eliminação (D_N) para gerar o cátion oxialílico de sódio (RAWSON *et al.*, 1979).

Os cátions oxialílicos podem se apresentar nas conformações em W, U ou foice, sendo que a conformação em W é a mais estável e, portanto a predominante (Figura 2) (DEMUNER *et al.*, 1997).

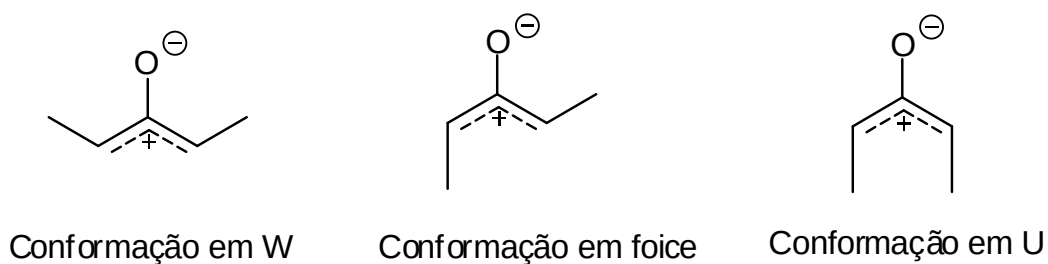
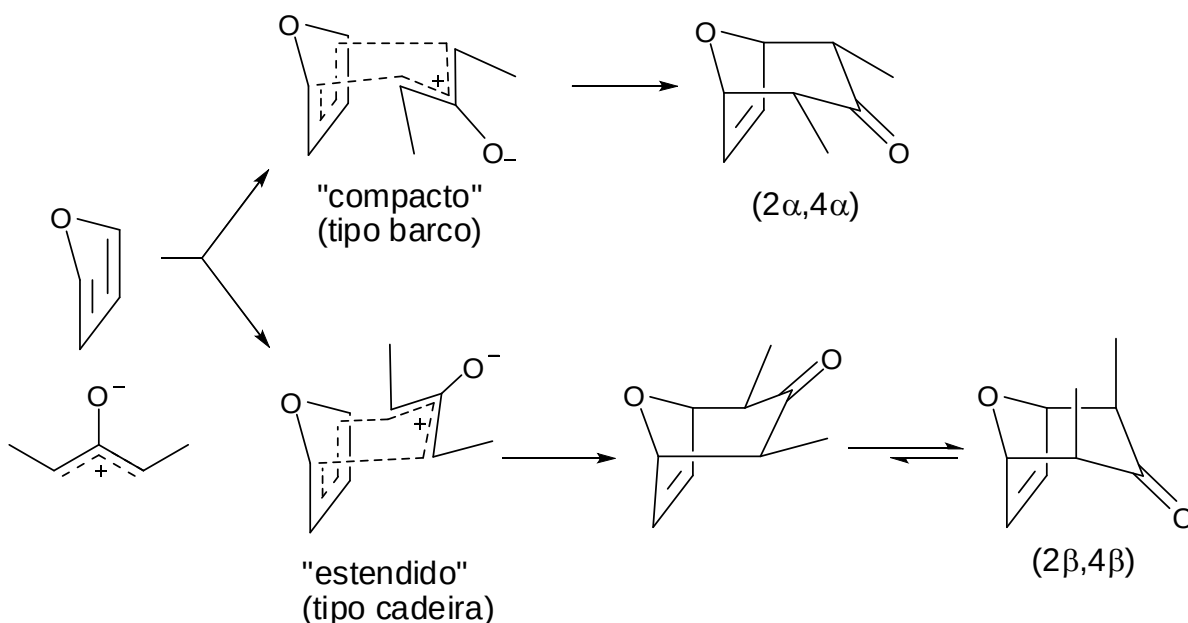


Figura 2 – Possíveis conformações para o cátion oxialílico.

A cicloadição entre o cátion oxialílico na conformação em W e o furano resulta num cicloaduto que poderá ter estereoquímica $\alpha\alpha$ ou $\beta\beta$ (Esquema 7). A razão entre as quantidades formadas dos estereoisômeros $\alpha\alpha$ ou $\beta\beta$ é reflexo da contribuição de cada estado de transição (compacto ou estendido) para o mecanismo da cicloadição (DEMUNER *et al.*, 1997).

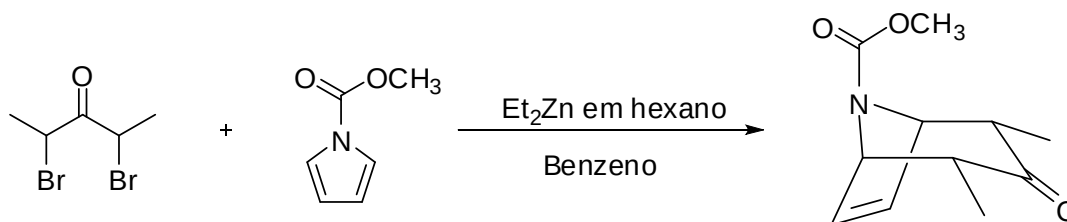


Esquema 7 – Mecanismo para formação de cicloadutos.

No estado de transição estendido, a conformação inicial contendo um barco de seis membros é termodinamicamente desfavorável e ocorre uma inversão no anel para uma conformação mais estável (RAWSON *et al.*, 1979).

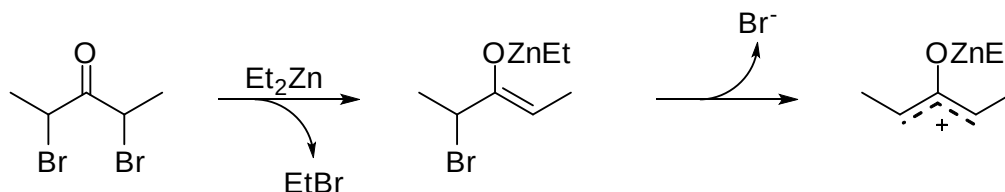
Cátions oxialílicos mais eletrofílicos têm maior tendência a reagir pelo estado de transição estendido. A eletrofilicidade do cátion depende da natureza da espécie do agente redutor M (M = Fe, Zn, Li, SiMe₃, B(OEt)₂, etc.) ligada ao oxigênio. Quanto maior for o caráter covalente da ligação O-M, mais eletrofílico será o cátion (DEMUNER *et al.*, 1997).

Outra metodologia para reações de cicloadição [4+3] é descrita por MANN e BARBOSA (1992), onde uma solução resfriada de 2,4-dibromopentan-3-ona e *N*-carboximetilpirrol em benzeno seco, é adicionado uma solução de 1 mol/L de dietilzinco em hexano. A mistura resultante é agitada a 0 °C durante 3 horas e à temperatura ambiente durante 17 horas. O cicloaduto, 2,4-dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila (Esquema 8), foi obtido em 55% de rendimento e 10% de recuperação do pirrol de partida (MANN e BARBOSA, 1992).



Esquema 8 – Cicloadição [4+3] entre 2,4-dibromopentan-3-ona e *N*-carboximetilpirrol em benzeno seco.

O dietilzinco reage com α,α' -dibromocetonas para produzir cátions oxialílicos através do mecanismo mostrado no Esquema 9.



Esquema 9 – Mecanismo de formação de cátions oxialílicos em dietilzinco.

Na revisão realizada por HARMATA (2010) sobre reações de cicloadição [4+3], nota-se que o autor não teve a pretensão em abranger o assunto e sim a tentativa de mostrar a aplicação desta reação. Afirmar ser necessário entender melhor como a reação se processa e tentar assim melhorá-la. Por esta razão foi avaliada a utilização do LI como solvente das reações de cicloadição [4+3], uma vez que nenhum trabalho nesse contexto foi descrito na literatura.

A metodologia utilizando o LI como solvente foi desenvolvida com o intuito em se aumentar a seletividade e/ou rendimentos das reações de cicloadição [4+3]. Esse processo enquadra-se nos princípios da Química Verde, onde o solvente utilizado substitui os solventes orgânicos tradicionais.

1.3. Síntese de alcaloides tropânicos

Atualmente, medicamentos contendo alcaloides tropânicos são utilizados para diminuir cólicas renais, espasmos brônquicos e espasmos do trato gastrointestinal e, também, como anestésicos locais e antídotos em envenenamentos por inseticidas das classes dos organofosforados e dos carbamatos (MARTINEZ *et al.*, 2009). Apesar dos alcaloides serem antigos medicamentos conhecidos pelo homem, só recentemente eles têm sido isolados, purificados e estudados.

Em 1831, K. Mein foi primeiro a isolar atropina (mistura racêmica da hiosciamina). Em 1833, P. L. Geiger isolou a hiosciamina e Friedrich Gaedcke, em 1855, foi o primeiro a isolar cocaína. Albert Ladenburg, isolou em 1881 a escopolamina e descobriu também o processo de esterificação de ésteres de síntese com a porção de tropano (Humphrey e O'Hagan, 2001). Na Figura 3 encontram-se as estruturas químicas dos primeiros alcaloides tropânicos isolados.

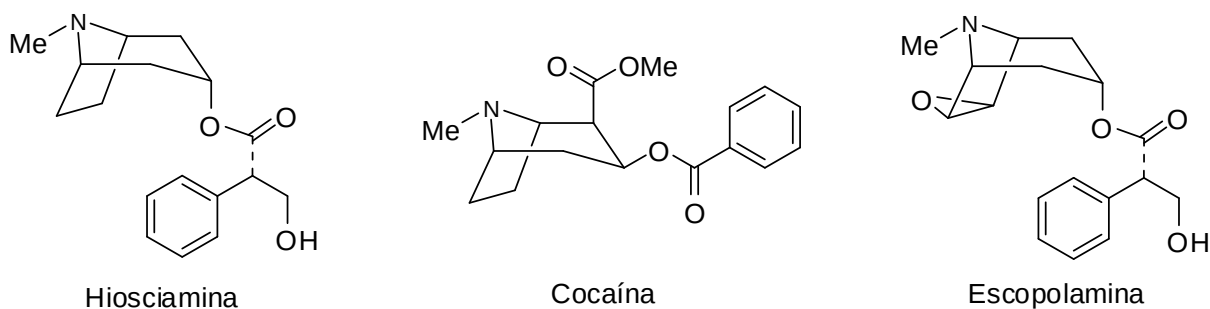
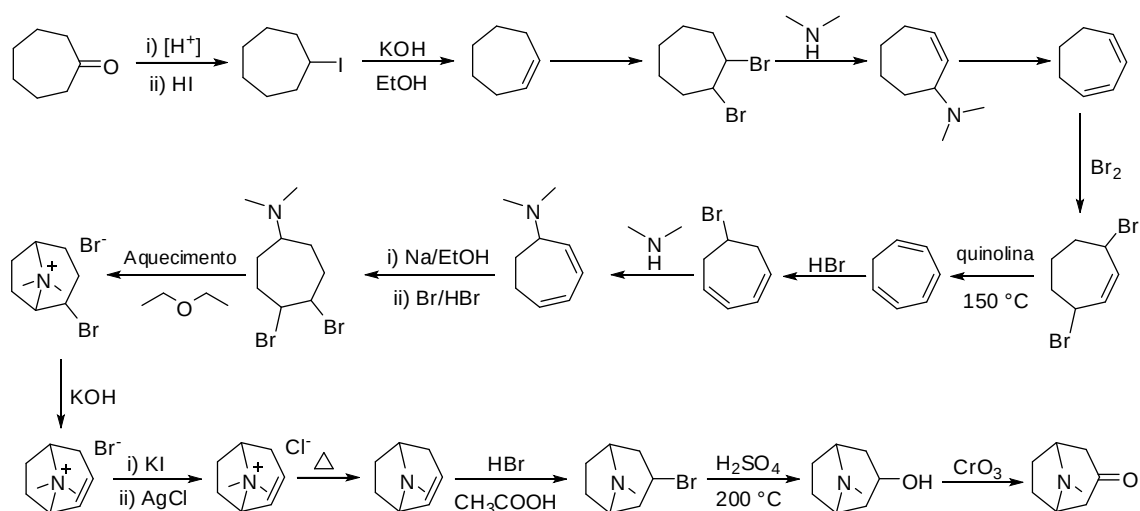


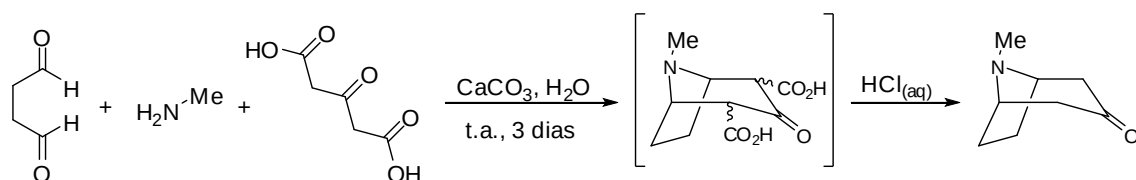
Figura 3 – Primeiros alcaloides tropânicos isolados: hiosciamina, cocaína e escopolamina.

Richard Martin Willstätter, em 1903, fundamentou as estruturas dos alcaloides tropânicos e da cocaína. Sua síntese da tropinona foi um marco notável na história da química orgânica (Esquema 10) (Humphrey e O'Hagan, 2001).



Esquema 10 – Síntese da tropinona, por Willstätter.

Em 1917, R. Robinson sintetizou a tropinona, um produto de oxidação da atropina, por meio de uma elegante síntese biomimética do sistema de anéis tropânicos (Esquema 11). A tropinona é um alvo sintético pivotal para numerosos alcaloides tropânicos como, por exemplo, da cocaína, um dos alcaloides com esqueleto tropânico mais conhecidos, tanto pelo seu efeito anestésico como pelo seu uso ilícito (MARTINEZ *et al.*, 2009).



Esquema 11 – Síntese de Robinson da tropinona.

A importância dos alcaloides tropânicos é devido aos seus derivados estarem entre os produtos farmacêuticos mais importantes economicamente. Nas indústrias farmacêuticas são fabricados de mais de 20 substâncias ativas com a fração tropânica em suas estruturas, sendo aplicados como midriáticos, antieméticos, antiespasmódicos, anestésicos e broncodilatadores (Gryniewicz e Gadzikowska, 2008) (Figura 4).

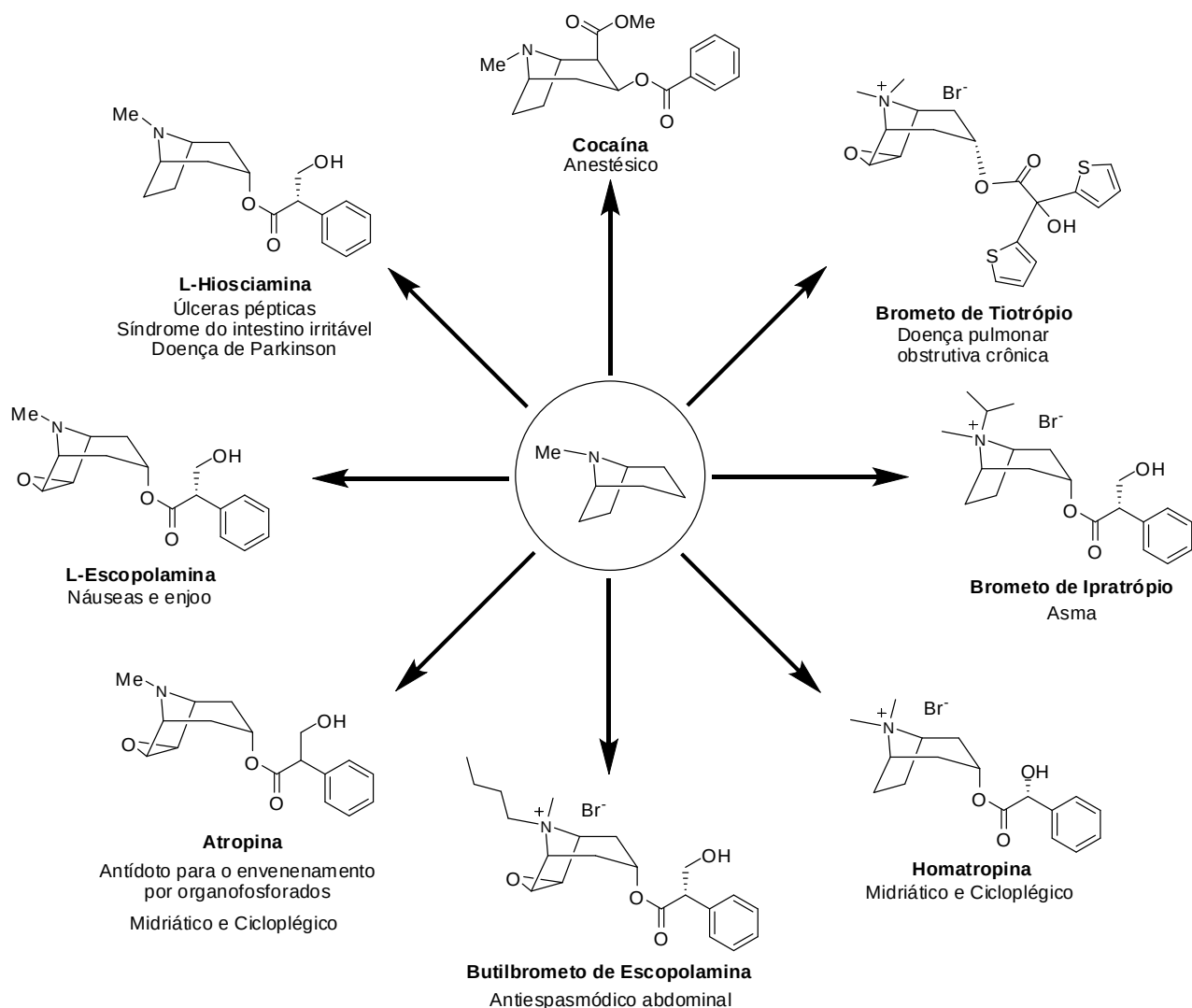


Figura 4 – Alcaloides tropânicos e suas principais aplicações na farmacologia.

1.4. Síntese de novos agroquímicos

Os defensivos agrícolas, conhecidos como agroquímicos, tem sido aplicados em grande escala no mundo inteiro, principalmente no Brasil, onde a agricultura é dominante. Essas substâncias aumentam a produtividade agrícola, porém são altamente prejudiciais a saúde dos seres vivos. Procurando obter produtos eficazes em pequenas doses e seguros para o homem e o ambiente, estudos são realizados para obtenção de novos compostos com atividades agroquímicas.

Uma das etapas iniciais na descoberta de novos fármacos e agroquímicos é a identificação de compostos protótipos que apresentem atividade biológica desejável. A descoberta de novas moléculas e a possibilidade de realizar triagem simultânea de elevado número de compostos em curto intervalo de tempo está aumentando a quantidade de moléculas potencialmente ativas (FILHO e YUNES, 1998).

Uma vez obtido o composto biologicamente ativo, iniciam-se os estudos envolvendo modificação molecular, que se constitui, certamente, no método mais usado e recompensador para aperfeiçoar essa atividade. Diferentes transformações químicas podem ser realizadas em uma molécula, dependendo da natureza de seus grupos funcionais (CARRUTHERS, 2004).

Através da reação de cicloadição [4+3] entre uma cetona dibromada e um composto derivado do pirrol (Esquema 1) é obtida uma substância com esqueleto tropânico (substância nitrogenada). Compostos tropânicos são providos em muitos casos de atividades farmacológicas (MARTINEZ *et al.*, 2009), exemplo disso é a cocaína, alcaloide tropânico que exibe fortes efeitos analgésicos (COWLING e MANN, 1978).

Pode-se notar que o cicloadulto **[3]** obtido no Esquema 1 possui esqueleto tropânico similar ao da cocaína (Figura 5), e nota-se também em tal composto a presença do grupo carbamato.

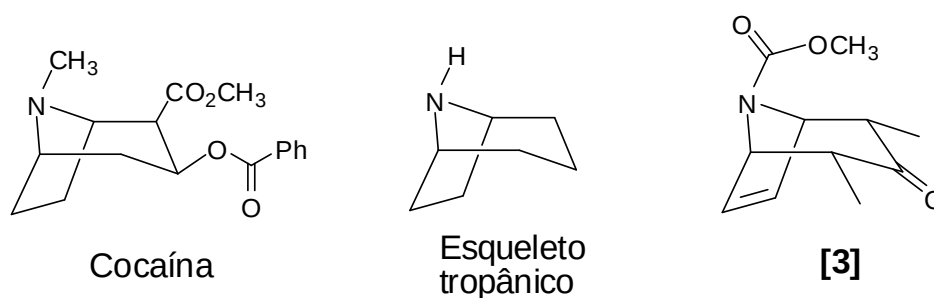
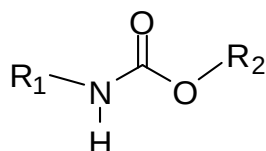


Figura 5 – Compostos azabíciclos.

Os carbamatos são usados principalmente na agricultura, como inseticidas (ZHANG *et al.*, 2012), fungicidas (VEERAPPAN *et al.*, 2012), herbicidas (ÖZCANA *et al.*, 2008), ou nematicidas (ROSA *et al.*, 2003) (Figura 6). Esses produtos químicos são parte do grande grupo de pesticidas sintéticos que têm sido desenvolvidos, produzidos e usados em grande escala. A fórmula geral dos carbamatos é:



onde R_1 e R_2 são grupos alquila ou arila (CREMLYM, 1991).

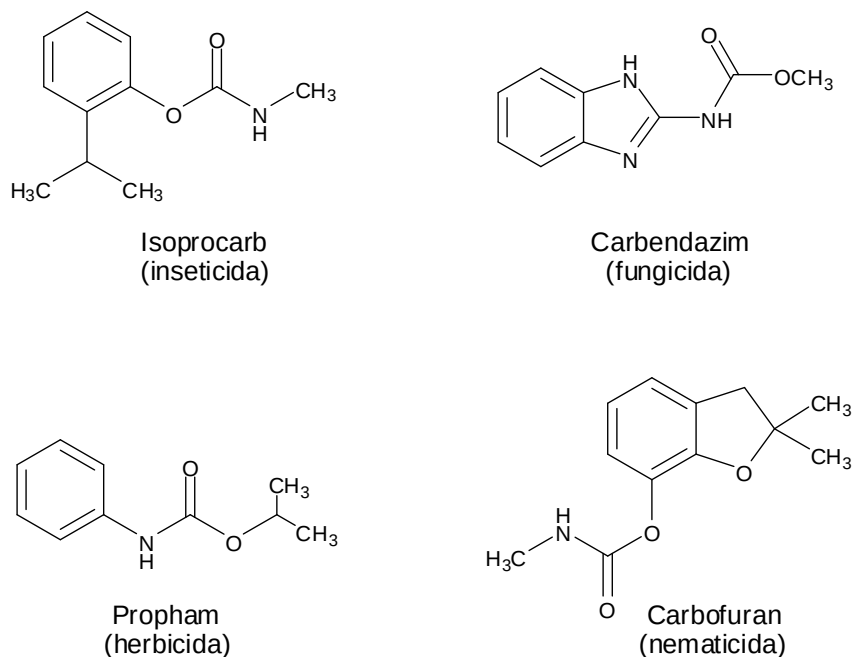


Figura 6 – Carbamatos com atividades pesticidas.

Considerando as atividades farmacológicas dos alcaloides tropânicos e as atividades agroquímicas dos carbamatos, apresentamos nesse trabalho a síntese do cicloaduto **[3]**, obtido pela reação de cicloadição [4+3] entre 2,4-dibromopentan-3-ona **[1]** e *N*-carboximetilpirrol **[2]** (Esquema 1). Espera-se que este cicloaduto apresente atividade agroquímica por apresentar esqueleto tropânico e o grupo carbamato em sua estrutura. A partir disso, foram obtidos derivados do alcaloide tropânico **[3]** por meio de transformações químicas, com intuito em se obter distintos alcaloides com atividades agroquímicas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Técnicas experimentais

Para a cromatografia em camada delgada (CCD), foram usadas placas Polygram-UV₂₅₄ 0,20 mm Macherey - Nagel (20 X 20 cm). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol).

As separações foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) ou sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

As temperaturas de fusão não corrigidas foram determinadas em aparelho MQAPF-301.

2.2. Técnicas espectroscópicas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu CG/MS-QP5050A.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR.

Os experimentos de RMN foram realizados em espectrômetro *Varian Mercury 300* ($B_0 = 7,05$ T), operando a 300 MHz para ^1H e a 75 MHz para ^{13}C . O espectrômetro é equipado com sondas de 5 mm para detecção direta. Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente, e os espectros foram referenciados pelo sinal do CHCl_3 ($\delta = 7,26$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.3. Purificação de solventes

2.3.1. Acetato de etila

A um balão de 250 mL foram adicionados 150 mL de acetato de etila. Fez-se uma destilação fracionada do acetato de etila. Em seguida, o acetato

destilado foi misturado com aproximadamente 3 g de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e posteriormente armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.2. Acetonitrila

Em um béquer de 500 mL, 300 mL de acetonitrila foram misturados com aproximadamente 10 g de sílica gel. A seguir, a mistura foi filtrada e a acetonitrila recolhida em um balão de 500 mL, onde posteriormente foram adicionados aproximadamente 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema em refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se a acetonitrila anidra, que foi armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.3. Benzeno

Em um béquer de 500 mL, 300 mL de benzeno foram misturados com aproximadamente 5 g de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e o benzeno recolhido em um balão de 500 mL, onde posteriormente foi adicionado sódio metálico e deixou-se a mistura sob refluxo, durante quatro horas. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o benzeno, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul intensa. Após a mudança na coloração, destilou-se o benzeno anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.4. Diclorometano (DCM)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano e 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema em refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.5. Dimetilsulfóxido (DMSO)

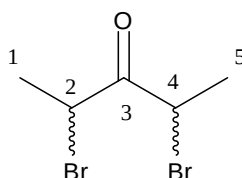
Em um béquer de 500 mL, 300 mL de DMSO foram misturados com aproximadamente 5 g de sulfato de magnésio. A seguir, a mistura foi filtrada e o DMSO foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.6. Tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de THF e sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante quatro horas. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul intensa. Após a mudança na coloração, destilou-se o THF anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.4. Procedimentos sintéticos

2.4.1. 2,4-dibromopentan-3-ona [1]



Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), contendo penta-3-ona (5,00 g, 58,11 mmol) e HBr 48% (15 mL), sob agitação magnética e a 0 °C, foi adicionado bromo (18,57 g, 5,97 mL, 116,21 mmol) através de um funil de adição, por um período de 30 minutos.

A reação foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora e meia. Em seguida, o excesso de HBr foi removido pela passagem de nitrogênio gasoso na mistura reacional.

A seguir, foi adicionado 15 mL de água destilada no meio reacional e feito a extração com diclorometano (2 x 60 mL). A fase orgânica foi lavada com

solução saturada de NaHCO_3 (1 x 30 mL) e NaCl (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida à temperatura de 40 °C, produzindo um líquido amarelo claro lacrimante (13,93 g, 57,66 mmol, 99%), identificado como produto **[1]**.

Características de [1]: líquido amarelo

CCD: R_f isômeros: 0,81 e 0,71 (hexano: éter dietílico, 3:2 v/v).

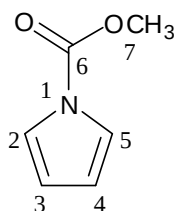
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2979; 2926; 2864; 1723; 1441; 1378; 1344; 1116; 1015; 954; 640.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,86 (d, 6H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 6,9$, H-1 e H-5); 1,79 (d, 6H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 6,6$, H-1 e H-5); 4,75 (q, 2H, $J_{2,1} = J_{4,5} = 6,9$, H-2 e H-4); 4,97 (q, 2H, $J_{2,1} = J_{4,5} = 6,6$, H-2 e H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (para os dois isômeros) δ 20,05 e 17,82 (C-1 e C-5); 42,35 e 42,16 (C-2 e C-4); 196,62 e 194,29 (C-3).

EM, m/z (%) 242 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_5\text{H}_8\text{OBr}$, 6); 244 ($[\text{M}+2]$, 11); 246 ($[\text{M}+4]$, 5); 137 (44); 135 (47); 109 (65); 107 (69); 82 (4); 81 (5); 80 (4); 79 (5); 57 (8); 56 (100); 55 (61); 41 (15); 39 (23).

2.4.2. *N*-carboximetilpirrol **[2]**



A um balão de fundo redondo tritubulado (250 mL) adicionou-se o hidreto de sódio 60% em óleo mineral (5,50 g, 137,50 mmol), em seguida acoplou-se ao balão um condensador e um funil de adição e o sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio. Como o NaH é muito reativo com a água, todas as vidrarias foram secas em estufa e mantidas em dessecador até o momento da reação e o solvente foi previamente seco.

Com auxílio do funil de adição, adicionou-se lentamente uma solução de pirrol (2,80 g, 41,79 mmol) em THF anidro (80 mL) sobre a base. Essa etapa foi efetuada sob agitação magnética e temperatura ambiente. Depois da formação

do ânion (aproximadamente 10 minutos, acompanhado por CCD) o cloroformato de metila (6,10 g, 65,00 mmol) foi adicionado à mistura reacional. A agitação foi mantida e a temperatura elevada para 50 °C, permanecendo por 24 horas. Após esse tempo, a mistura reacional foi resfriada para 0 °C e neutralizada com água (20 mL), a fase orgânica foi separada, seca por sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Após purificação por destilação bulbo a bulbo, obteve-se como produto um líquido amarelo em 98% de rendimento (5,12 g, 40,96 mmol), identificado como o produto **[2]**.

Características de [2]: líquido amarelo

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano: éter dietílico, 1:1 v/v).

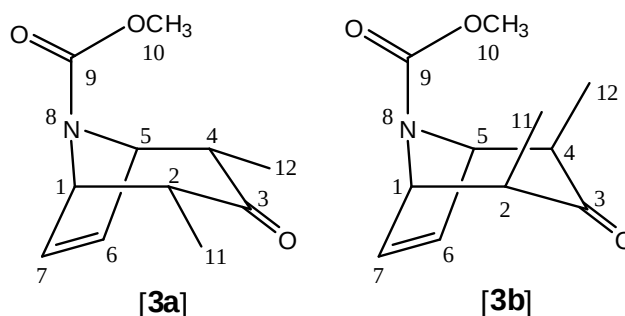
IV(cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3421; 2957; 2857; 2158; 1976; 1750; 1473; 1441; 1341; 1310; 1201; 1167; 1034; 978; 730.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (s, 3H, H-7); 6,25 (dd, 2H, $J_{3,2} = J_{4,5} = 2,2$, $J_{3,4} = J_{4,3} = 2,5$, H-3 e H-4); 7,28 (dd, 2H, $J_{2,5} = J_{5,2} = 2,0$, $J_{2,3} = J_{5,4} = 2,2$, H-2 e H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 54,25 (C-7); 112,70 (C-3 e C-4); 120,27 (C-2 e C-5); 151,17 (C-6)

EM, m/z (%) 125 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$, 82); 126 ($[\text{M}+1]$, 7); 95 (4); 94 (8); 81 (12); 80 (83); 78 (10); 67 (12); 66 (48); 59 (53); 55 (34); 54 (24); 53 (46); 42 (47); 41 (12); 40 (38); 39 (100); 38 (55); 37 (24).

2.4.3. 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a] e 2 β ,4 β -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3b]



Em um balão bitubulado de fundo redondo adicionou-se iodeto de sódio (28,80 g, 192 mol) e cobre metálico (8,13 g, 128 mol). Sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se a 200 mL acetonitrila anidra e *N*-carboximetilpirrol **[2]** (4,00 g, 32 mol). A essa mistura sob agitação magnética e a 0 °C, adicionou-se lentamente, por um período de trinta minutos, 2,4-dibromopent-3-ona **[1]** (15,49 g, 64 mol) solubilizada em 100 mL de acetonitrila anidra. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse tempo, a mistura foi transferida para um Erlenmeyer contendo diclorometano (150 mL), água (150 mL) e gelo (150 mL). A solução foi filtrada a vácuo em celite e extraída com diclorometano (2 x 75 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH₄OH 28% (100 mL). Filtrou-se novamente à vácuo sob celite. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NH₄OH 28% até que esta não apresentasse coloração azul, lavada com solução saturada de NaCl (1 x 100 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida obtendo um óleo laranja como material bruto da reação.

O óleo laranja foi submetido a purificação por coluna cromatográfica (hexano:éter dietílico; 3:2 v/v), obtendo-se como produto um sólido amarelo em 51% de rendimento (3,41 g, 16,32 mmol), identificado como o produto **[3a]** e um óleo laranja em 12% de rendimento (0,80 g, 3,83 mmol), identificado como o produto **[3b]**.

Características de [3a]: sólido amarelo

T_f: 60-61 °C

CCD: $R_f = 0,37$ (hexano: éter dietílico, 3:2 v/v).

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2980; 2910; 2877; 2363; 2216; 2157; 1692; 1453; 1401; 1326; 1264; 1105; 966; 874; 760; 720.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 7,0$, H-11 e H-12); 2,57-2,70 (m, 1H, H-4); 2,70-2,83 (m, 1H, H-2); 3,76 (s, 3H, H-10); 4,58-4,65 (m, 1H, H-5); 4,65-4,71 (m, 1H, H-1); 6,26 (d, 1H, $J_{6,5} = 7,5$, H-6); 6,30 (d, 1H, $J_{7,1} = 7,5$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 11,80 (C-11 e C-12); 49,61 (C-4) e 50,22 (C-2); 52,61 (C-10); 61,92 (C-1 e C-5); 133,83 (C-6); 134,09 (C-7); 153,33 (C-9); 208,98 (C-3).

EM, m/z (%) 209 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 21); 210 ($[\text{M}+1]$, 3); 194 (5); 191 (3); 180 (7); 177 (5); 176 (23); 162 (4); 153 (22); 152 (100); 150 (21); 139 (6); 138 (76); 134 (6); 133 (12); 132 (9); 125 (6); 122 (13); 120 (16); 118 (7); 117 (5); 108 (10); 107 (9); 106 (6); 94 (43); 93 (19); 92 (7); 91 (9); 80 (17); 79 (10); 78 (8); 77 (9); 68 (5); 67 (19); 66 (9); 65 (14); 59 (24); 56 (9); 55 (16); 54 (7); 53 (14); 52 (6); 51 (6); 44 (3); 43 (4); 42 (15); 41 (31); 40 (8); 39 (34).

Características de [3b]: óleo laranja

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano: éter dietílico, 3:2 v/v).

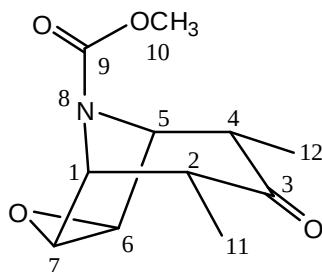
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2980; 2910; 2877; 2363; 2216; 2157; 1692; 1453; 1401; 1326; 1264; 1105; 966; 874; 760; 720.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 7,5$, H-11 e H-12); 2,31-2,46 (m, 2H, H-2 e H-4); 3,75 (s, 3H, H-10); 4,59-4,69 (m, 1H, H-5); 4,69-4,81 (m, 1H, H-1); 6,22 (d, 1H, $J_{6,5} = 7,3$, H-6); 6,27 (d, 1H, $J_{7,1} = 7,3$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17,71 (C-11 e C-12); 50,22 (C-10); 52,74 (C-2 e C-4); 61,48 (C-1 e C-5); 134,20 (C-6); 135,01 (C-7); 155,48 (C-9); 213,96 (C-3).

EM, m/z (%) 209 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 21); 210 ($[\text{M}+1]$, 3); 194 (5); 191 (3); 180 (7); 177 (5); 176 (23); 162 (4); 153 (22); 152 (100); 150 (21); 139 (6); 138 (76); 134 (6); 133 (12); 132 (9); 125 (6); 122 (13); 120 (16); 118 (7); 117 (5); 108 (10); 107 (9); 106 (6); 94 (43); 93 (19); 92 (7); 91 (9); 80 (17); 79 (10); 78 (8); 77 (9); 68 (5); 67 (19); 66 (9); 65 (14); 59 (24); 56 (9); 55 (16); 54 (7); 53 (14); 52 (6); 51 (6); 44 (3); 43 (4); 42 (15); 41 (31); 40 (8); 39 (34).

2.4.4. 2 α ,4 α -dimetil-6,7-epóxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [4]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), solubilizou-se **[3a]** (209 mg, 1,00 mmol) em diclorometano (5 mL). Sob agitação magnética e a 0 °C adicionou-se lentamente ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) (224 mg, 1,30 mmol). A mistura resultante permaneceu sob agitação magnética e a temperatura ambiente por um período de 14 horas. Em seguida, o sistema foi colocado em refluxo, permanecendo por mais 7 horas.

A mistura foi transferida para um funil de separação e adicionados 4 mL de água destilada. Após o particionamento, a fase orgânica foi recolhida e a fase aquosa extraída com diclorometano (2 x 2 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na₂CO₃ (1 x 2 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:éter dietílico; 1:2 v/v), obteve-se como produto um sólido branco em 93% de rendimento (209 mg, 0,93 mmol), identificado como o produto **[4]**

Características de [4]: sólido branco

T_f: 107-108 °C

CCD: R_f = 0,28 (hexano: éter dietílico, 1:2 v/v).

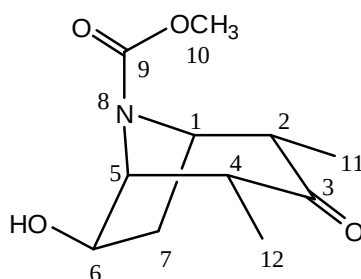
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 2980; 2938; 2859; 2142; 1957; 1692; 1468; 1414; 1277; 1120; 847; 760; 544.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (d, 3H, $J_{12,4}$ = 7,2, H-12); 1,15 (d, 3H, $J_{11,2}$ = 7,2, H-11); 2,66-2,81 (m, 2H, H-2 e H-4); 3,44 (d, 1H, $J_{6,7}$ = 3,0, H-6); 3,46 (d, 1H, $J_{7,6}$ = 3,0, H-7); 3,74 (s, 3H, H-10); 4,45 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 4,2, H-5); 4,57 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 4,2, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,61 (C-12); 10,74 (C-11); 47,44 (C-4); 47,55 (C-2); 51,25 (C-6); 51,59 (C-7); 53,15 (C-10); 58,01(C-5); 58,37 (C-1); 156,74 (C-9) ; 209,29 (C-3).

EM, m/z (%) 225 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, 47); 226 ($[\text{M}+1]$, 6); 196 (3); 194 (4); 182 (11); 169 (7); 168 (13); 166 (6); 154 (6); 152 (6); 150 (6); 141 (13); 140 (17); 138 (7); 127 (5); 126 (9); 122 (9); 110 (32); 109 (30); 108 (9); 99 (20); 96 (39); 95 (69); 84 (15); 83 (15); 82 (39); 81 (15); 80 (13); 70 (6); 69 (9). 68 (19); 67 (24); 59 (51); 56 (36); 55 (100); 54 (29); 53 (38); 42 (48); 41 (61); 39 (58).

2.4.5. $2\alpha,4\alpha$ -dimetil-6-hidróxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [5]



Em um balão de fundo redondo tritubulado (25 mL), adicionou-se **[3a]** (209 mg, 1,00 mmol) em THF anidro (5 mL). Sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e a 0 °C foi adicionado lentamente borano-sulfeto de metila - complexo (0,4 mL, 4 mmol). Após 30 minutos da adição do borano-sulfeto de metila - complexo, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente por 3 horas.

Foi adicionado no meio reacional etanol (5 mL) e logo em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 3 M (1 mL). Sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e a 0 °C, o peróxido de hidrogênio (0,5 ml de uma solução aquosa a 30%) foi adicionado gota a gota. Imediatamente após a adição do peróxido, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi aquecida sob refluxo durante 1 h.

Em seguida, a mistura reacional foi vertida em água gelada (16 mL) e extraída em éter dietílico (2 x 8 mL). A fase orgânica foi lavada com água (1 x 8

mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 8 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O material bruto da reação foi purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:3 v/v), obtendo-se como produto um óleo incolor em 30% de rendimento (67 mg, 0,30 mmol), identificado como o produto [5]

Características de [5]: óleo incolor

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v).

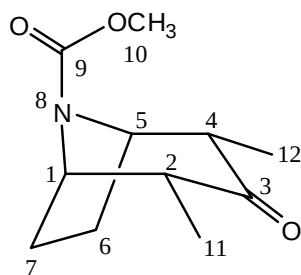
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3419; 2976; 2937; 2877; 2249; 1974; 1676; 1449; 1391; 1122; 974; 916; 727.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (d, 3H, $J_{11,2} = 6,8$, H-11); 1,09 (d, 3H, $J_{12,4} = 6,8$, H-12); 1,79 (dd, 1H, $J_{7a,6} = 6,9$ e $J_{7a,7b} = 14,0$, H-7a); 2,05 (dd, 1H, $J_{7b,6} = 7,1$ e $J_{7b,7a} = 14,0$, H-7b); 2,30 (s, 1H, OH); 2,60-2,80 (m, 2H, H-2 e H-4); 3,77 (s, 3H, H-10); 4,07 (dd, 1H, $J_{6,7a} = 2,0$ e $J_{6,7b} = 7,1$, H-6); 4,12-4,27 (m, 1H, H-1); 4,27-4,44 (m, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,78 (C-11); 10,87 (C-12); 36,78 (C-2); 47,98 (C-4); 49,56 (C-7); 53,12 (C-10); 58,99 (C-1); 68,29 (C-5); 71,41 (C-6); 155,11 (C-9); 209,48 (C-3).

EM, m/z (%) 227 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 13); 228 ($[\text{M}+1]$, 2); 209 (25); 196 (4); 183 (8); 168 (12); 155 (37); 152 (44); 142 (100); 141 (67); 140 (37); 126 (26); 110 (28); 96 (16); 83 (14); 82 (31); 70 (15); 69 (21); 68 (26); 67 (17); 59 (44); 57 (26); 56 (45); 55 (70); 54 (23); 53 (23); 44 (23); 43 (29); 42 (55); 41 (96); 39 (42).

2.4.6. 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [6]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), adicionou-se **[3a]** (209 mg, 1,00 mmol) e Pd/C a 10% (30 mg). Sob atmosfera saturada de hidrogênio adicionou-se acetato de etila (3 mL). A mistura reacional permaneceu sob temperatura ambiente e agitação magnética por 2 horas. Após esse tempo, o catalisador foi removido por filtração sobre celite, e o solvente foi removido em um evaporador rotatório sob pressão reduzida, resultando no composto **[6]**, como sólido amarelo em 97% de rendimento (205 mg, 0,97 mmol).

Características de [6]: sólido amarelo

T_f: 83-84 °C

CCD: R_f= 0,46 (hexano: éter dietílico, 1:2 v/v).

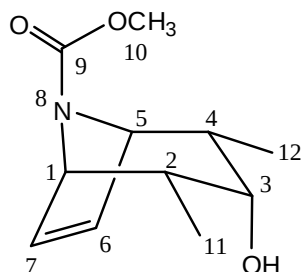
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 2982; 2933; 2874; 2363; 2188; 1693; 1444; 1384; 1343; 1299; 1222; 1105; 964; 925; 770; 734.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 6,6$, H-11 e H-12); 1,48-1,67 (m, 2H, H-6b e H-7b); 1,71-1,92 (m, 2H, H-6a e H-7a); 2,54-2,69 (m, 1H, H-4); 2,69-2,83 (m, 1H, H-2); 3,74 (s, 3H, H-10); 4,17-4,27 (m, 1H, H-5); 4,27-4,39 (m, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (C-11 e C-12); 23,93 (C-6); 24,77 (C-7); 49,58 (C-4); 50,13 (C-2); 52,87 (C-5); 52,90 (C-1); 59,44 (C-10); 154,41 (C-9); 210,55 (C-3).

EM, m/z (%) 211 ([M⁺], C₁₁H₁₇NO₃, 5); 212 ([M+1], 1); 180 (2); 140 (3); 127 (10); 126 (100); 96 (5); 94 (11); 86 (26); 82 (9); 81 (5); 80 (10); 79 (4); 70 (2); 69 (5); 68 (10); 67 (23); 59 (16); 57 (13); 56 (13); 55 (32); 54 (8); 53 (8); 42 (15); 41 (30); 39 (15).

2.4.7. 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [7]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), adicionou-se **[3a]** (209 mg, 1,00 mmol) em etanol (10 mL). Sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente, foi adicionado o NaBH₄ (189 mg, 5,00 mmol) em pequenas porções. Após 15 minutos, o meio reacional foi colocado sob refluxo, permanecendo por 1 hora.

Após o resfriamento, foi adicionada uma mistura de água-gelo (20 mL) ao meio reacional e foi posteriormente transferido para um funil de separação e extraído com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (1 x 20 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O material bruto da reação foi purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:3 v/v), resultando no composto **[7]**, um sólido amarelo claro em 73% de rendimento (154 mg, 0,73 mmol).

Características de [7]: sólido amarelo claro

T_f: 78-79 °C

CCD: R_f = 0,35 (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v).

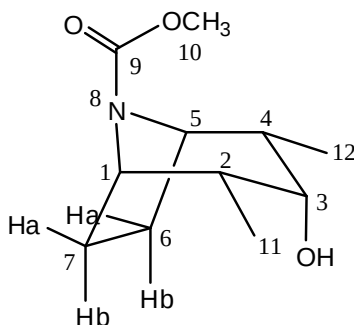
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$ 3433; 2956; 2898; 2361; 1671; 1457; 1399; 1280; 1187; 1113; 978; 913; 760; 673; 570.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 7,3$, H-11 e H-12); 1,89 (s, 1H, OH); 2,02-2,14 (m, 1H, H-4) 2,14-2,27 (m, 1H, H-2); 3,61 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 5,0$, H-3); 3,68 (s, 3H, H-10); 4,22-4,30 (m, 1H, H-5); 4,30-4,37 (m, 1H, H-1); 6,37-6,45 (m, 2H, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14,33 (C-11 e C-12); 37,80 (C-4); 38,62 (C-2); 52,47 (C-10); 61,92 (C-5); 62,27 (C-1); 73,10 (C-3); 136,00 (C-6); 136,33 (C-7); 153,08 (C-9).

EM, m/z (%) 211 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 7); 212 ($[\text{M}+1]$, 1); 196 (5); 178 (21); 153 (23); 152 (35); 142 (12); 139 (8); 138 (100); 136 (20); 134 (7); 126 (44); 125 (15); 123 (13); 110 (62); 108 (10); 102 (9); 95 (12); 94 (72); 93 (23); 92 (8); 91 (8); 82 (16); 81 (10); 80 (32); 79 (12); 78 (11); 77 (12); 69 (10); 68 (12); 67 (41); 66 (13); 65 (22); 59 (53); 57 (39); 56 (12); 55 (30); 54 (17); 53 (37); 52 (9); 51 (13); 45 (8); 44 (17); 43 (26); 42 (35); 41 (76); 40 (15); 39 (59).

2.4.8. 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [8]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), adicionou-se [6] (211 mg, 1,00 mmol) em etanol (10 mL). Sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente, foi adicionado o NaBH_4 (189 mg, 5,00 mmol) em pequenas porções. Após 15 minutos, o meio reacional foi colocado sob refluxo, permanecendo por 1 hora.

Após o resfriamento, foi adicionada uma mistura de água-gelo (20 mL) ao meio reacional e foi posteriormente transferido para um funil de separação e extraído com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:3 v/v), obteve-se o produto [8] na forma de cristais amarelo claro em 75% de rendimento (160 mg, 0,75 mmol).

Características de [8]: cristais amarelo claro

T_f: 118-119 °C

CCD: R_f = 0,37 (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v).

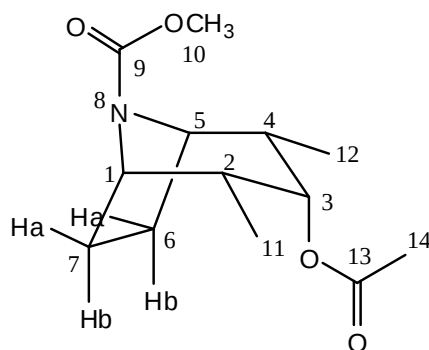
IV (Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 3389; 2964; 2935; 2889; 2854; 2361; 2244; 2164; 2008; 1664; 1460; 1400; 1305; 1228; 1122; 973; 924; 759; 591; 537.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 7,2$, H-11 e H-12); 1,48 (s, 1H, OH); 1,64-1,77 (m, 2H, H-6a e H-7a); 1,92-2,03 (m, 2H, $J_{2,11} = J_{4,12} = J_{2,1} = J_{4,5} = 3,6$, H-2 e H-4); 2,05 (dd, 1H, $J_{6b,7b} = 3,2$ e $J_{6b,6a} = 6,2$, H-6b); 2,11 (dd, 1H, $J_{7b,6b} = 3,2$ e $J_{7b,7a} = 6,2$, H-7b); 3,67 (s, 4H, H-10 e H-3); 3,87-3,94 (m, 2H, H-1 e H-5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13,86 (C-11 e C-12); 23,85 (C-6 e C-7); 39,01 (C-2 e C-4); 52,10 (C-5); 52,13 (C-1); 57,20 (C-10); 72,36 (C-3); 153,96 (C-9).

EM, m/z (%) 213 ([M⁺], C₁₁H₁₉NO₃, 7); 214 ([M+1], 1); 198 (2); 184 (4); 182 (3); 166 (2); 154 (30); 145 (7); 144 (100); 140 (14); 128 (26); 127 (8); 126 (71); 125 (26); 112 (41); 101 (17); 100 (11); 96 (16); 95 (11); 94 (12); 82 (13); 81 (10); 80 (24); 79 (11); 76 (21); 69 (17); 68 (31); 67 (26); 59 (31); 57 (19); 56 (21); 55 (48); 54 (13); 53 (14); 44 (10); 43 (17); 42 (31); 41 (65); 39 (25).

2.4.9. 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [9]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), adicionou-se [8] (213 mg, 1,00 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL), anidrido acético (1,1 g, 10,6 mmol) e 0,4 mL de solução de BF₃.MeOH 14% m/v. A mistura permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por 19 horas, sendo monitora por CCD. Após a conclusão da reação, uma solução de bicarbonato de sódio a 10% (20 ml) foi

adicionado. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 20 ml), a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório.

Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:éter etílico; 1:2 v/v), obteve-se o produto **[9]** como um sólido branco em 66% de rendimento (168 mg, 0,66 mmol).

Características de [9]: sólido branco

T_f: 74-75 °C

CCD: **R_f** = 0,34 (hexano: éter etílico, 1:2 v/v).

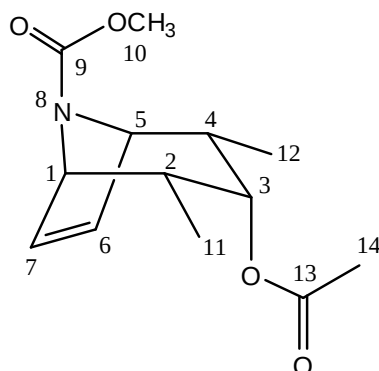
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2974; 2939; 2880; 2364; 2160; 2030; 1733; 1688; 1447; 1391; 1229; 1101; 982; 893; 765; 618.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 7,1$, H-11 e H-12); 1,68-1,82 (m, 2H, H-6a e H-7a); 1,94-2,04 (m, 2H, H-6b e H-7b); 2,08 (s, 3H, H-14); 3,68 (s, 3H, H-10); 3,81-3,92 (m, 1H, H-5); 3,92-4,05 (m, 1H, H-1); 5,14 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 4,4$, 1H, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13,36 (C-11 e C-12); 20,72 (C-14); 23,24 (C-6); 23,99 (C-7); 37,57 (C-4); 38,32 (C-2); 52,22 (C-5); 52,25 (C-1); 57,08 (C-10); 73,40 (C-3); 153,86 (C-9); 170,65 (C-13).

EM, m/z (%) 255 ([M⁺], C₁₃H₂₁NO₄, 2); 196 (37); 195 (13); 168 (6); 166 (4); 154 (5); 152 (5); 140 (6); 128 (6); 127 (18); 126 (100); 125 (86); 121(14); 95 (19); 93 (8); 82 (7); 81 (6); 80 (7); 79 (7); 76 (6); 69 (7); 68 (14); 67 (23); 59 (23); 56 (13); 55 (31); 54 (9); 53 (12); 43 (83); 42 (26); 41 (47); 39 (16).

2.4.10. 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [10]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), adicionou-se **[7]** (211 mg, 1,00 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL), anidrido acético (1,1 g, 10,6 mmol) e 0,4 mL de solução de BF₃.MeOH 14% m/v. A mistura permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por 15 horas, sendo monitora por CCD. Após a conclusão da reação, uma solução de bicarbonato de sódio a 10% (20 ml) foi adicionado. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O matéria bruto reacional foi purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:éter etílico; 3:2 v/v), obteve-se o produto **[10]** como um sólido branco em 76% de rendimento (192 mg, 0,76 mmol).

Características de [10]: sólido branco

T_f: 83-84 °C

CCD: R_f = 0,26 (hexano: éter etílico, 3:2 v/v).

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 2972; 2890; 2039; 1730; 1687; 1453; 1400; 1283; 1241; 1114; 984; 879; 738.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{12,4} = 7,2$, H-11 e H-12); 2,02 (s, 3H, H-14); 2,14-2,25 (m, 1H, H-4); 2,25-2,39 (m, 1H, H-2); 3,71 (s, 3H, H-10); 4,20-4,29 (m, 1H, H-5); 4,29-4,37 (m, 1H, H-1); 5,20 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 5,2$, H-3); 6,21 (d, 1H, $J_{6,5} = 7,0$, H-6); 6,26 (d, 1H, $J_{7,1} = 7,0$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13,27 (C-11 e C-12); 20,64 (C-14); 35,83 (C-4); 36,67 (C-2); 52,25 (C-1 e C-5); 61,13 (C-10); 72,27 (C-3); 133,22 (C-6); 133,71 (C-7); 152,86 (C-9); 170,97 (C-13).

EM, m/z (%) 253 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, 11); 254 ($[\text{M}+1]$, 2); 211 (5); 210 (25); 193 (18); 179 (6); 178 (52); 153 (10); 152 (34); 138 (38); 134 (13); 126 (9); 125 (35); 120 (4); 119 (6); 118 (7); 110 (5); 109 (5); 108 (6); 95 (5); 94 (28); 93 (13); 92 (6); 91 (7); 86 (7); 81 (7); 80 (20); 79 (6); 78 (6); 77 (7); 69 (51); 68 (8); 67 (26); 66 (7); 65 (13); 59 (28); 57 (12); 55 (12); 54 (9); 53 (18); 43 (100); 42 (23); 41 (62); 39 (28).

2.4.11. Reação de cicloadição [4+3] em dietilzinco e benzeno

Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL) adicionou-se o *N*-carboximetilpirrol (125 mg, 1,0 mmol), 2,4-dibromopentan-3-ona (242 mg, 1,0 mmol) em 10 mL de benzeno seco. Sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e temperatura a 0 °C foi adicionado gota a gota uma solução de dietilzinco (1 mL, 1,0 mmol) em hexano 1 mol/L. A mistura resultante permaneceu a 0 °C por 3 horas e à temperatura ambiente por 21 horas. Após passar esse tempo, foi adicionado na mistura reacional acetato de etila (10 mL) e uma solução saturada Na_2EDTA (10 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com solução saturada de Na_2EDTA (5 mL), solução saturada de NaCl (5 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida obtendo um óleo castanho.

Este óleo foi dissolvido numa solução metanólica saturada de NH_4Cl (30 mL) e foi adicionado porções de Zn-Cu (600 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Em seguida, o sólido foi removido por filtração sobre celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para remover parte do metanol. Após concentração, o óleo foi diluído com diclorometano (30 mL) e lavado com Na_2EDTA (2 x 5 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida fornecendo o cicloaduto bruto como um óleo castanho.

2.4.12. Reação de cicloadição [4+3] em líquido iônico

2.4.12.1. Reação de cicloadição [4+3] em NaI e Cu

Em um balão bitubulado de fundo redondo adicionou-se iodeto de sódio (1140 mg, 9,6 mmol) e cobre metálico (480 mg, 6,4 mmol). Sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se a 10 mL do líquido iônico e *N*-carboximetilpirrol **[2]** (200 mg, 1,6 mmol). A essa mistura sob agitação magnética e a 0 °C, adicionou-se lentamente, por um período de trinta minutos, 2,4-dibromopent-3-ona **[1]** (774 mg, 3,2 mmol) solubilizada em 5 mL do líquido iônico. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse tempo, a mistura foi transferida para um Erlenmeyer contendo diclorometano (10 mL), água (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo em celite e extraída com diclorometano (2 x 5 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH₄OH 28% (20 mL). Filtrou-se novamente à vácuo sob celite. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NH₄OH 28% até que esta não apresentasse coloração azul, lavada com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida obtendo um óleo laranja como material bruto da reação.

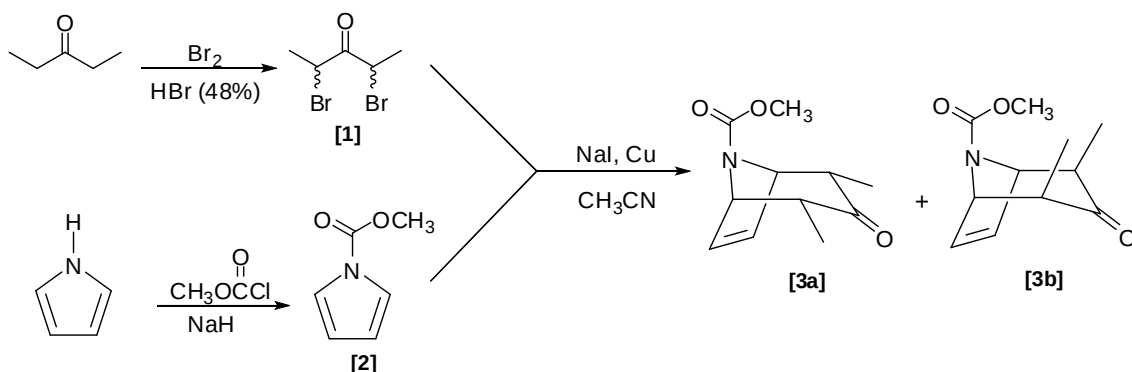
2.4.12.1. Reação de cicloadição [4+3] em Et₂Zn

Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL) adicionou-se o *N*-carboximetilpirrol (125 mg, 1,0 mmol), 2,4-dibromopentan-3-ona (242 mg, 1,0 mmol) em 10 mL de líquido iônico. Sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e temperatura a 0 °C foi adicionado gota a gota uma solução de dietilzinco (1mL, 1,0 mmol) em hexano 1 mol/L. A mistura resultante permaneceu a 0 °C por 3 horas e à temperatura ambiente por 21 horas. Após passar esse tempo, foi adicionado na mistura reacional acetato de etila (10 mL) e uma solução saturada Na₂EDTA (10 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com solução saturada de Na₂EDTA (5 mL), solução saturada de NaCl (5 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida obtendo um óleo castanho.

Este óleo foi dissolvido numa solução metanólica saturada de NH_4Cl (30 mL) e foi adicionado porções de Zn-Cu (600 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Em seguida, o sólido foi removido por filtração sobre celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para remover parte do metanol. Após concentração, o óleo foi diluído com diclorometano (30 mL) e lavado com Na_2EDTA (2 x 5 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida fornecendo o cicloaduto bruto como um óleo castanho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

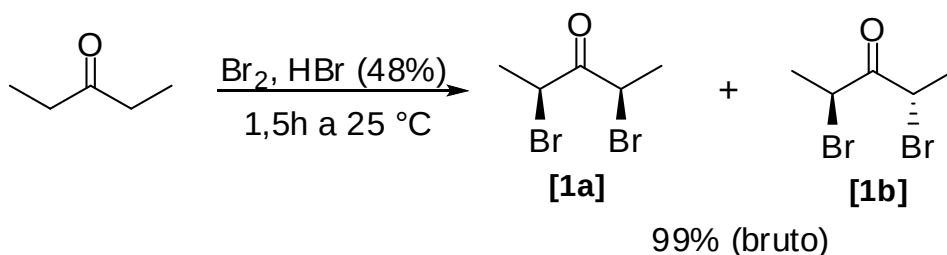
O alcaloide tropânico com o grupo carbamato em sua estrutura foi sintetizado conforme descrito no Esquema 12.



Esquema 12 – Rota sintética de obtenção do alcaloide tropânico.

3.1. Síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona **[1]**

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona **[1]** por meio da halogenação de compostos carbonílicos, utilizando-se bromo elementar em meio ácido.



Esquema 13 – Preparo de 2,4-dibromopentan-3-ona.

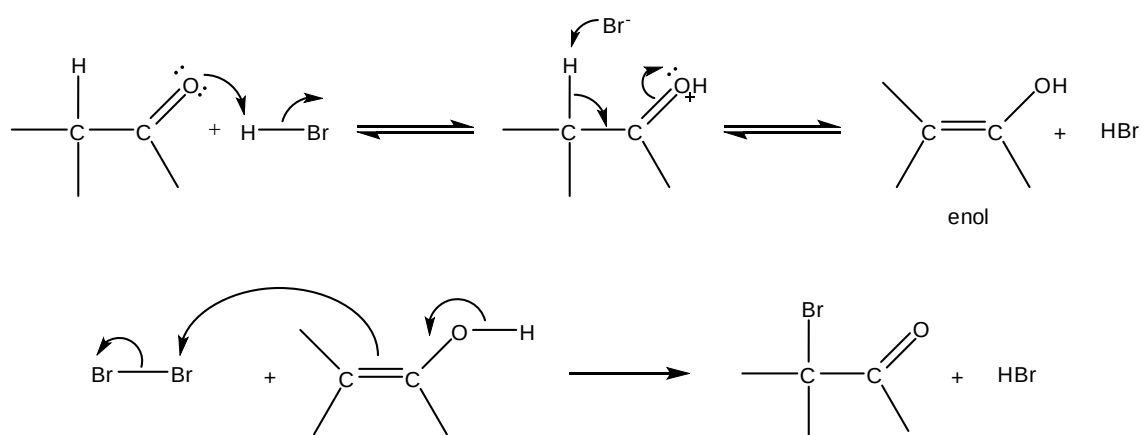
O preparo desse composto ocorreu facilmente a partir da bromação da pentan-3-ona, em solução aquosa de HBr 48%, com dois equivalentes de bromo, o que pôde ser evidenciado pelo rápido desaparecimento da cor castanha do bromo quando em contato com a solução ácida de pentan-3-ona.

Fez-se o controle da taxa de adição de bromo para que se pudesse permitir a exaustão de ácido formado, visto que grande quantidade de HBr é liberado no meio reacional. O término da reação foi evidenciado por CCD, pelo

consumo da cetona de partida. Também foi possível observar dois novos sinais: um referente ao composto *meso* (2*R*,4*S*)-2,4-dibromopentan-3-ona; e outro referente à mistura racêmica, composta de (2*R*,4*R*)-2,4-dibromopentan-3-ona e (2*S*,4*S*)-2,4-dibromopentan-3-ona.

Na etapa de elaboração, atenção especial foi tomada, uma vez que o produto é um potente lacrimante, além de ser facilmente absorvido pela pele, podendo causar irritação (ASCHCROFT E HOFFMANN, 1978). Esse produto foi obtido na forma de líquido amarelo-claro em 99% de rendimento bruto e armazenado em frasco de vidro âmbar sob atmosfera de nitrogênio, não sendo purificado.

A halogenação ocorre pela formação de um enol, seguida pela rápida reação deste com o halogênio, conforme mecanismo apresentado no Esquema 14.



Esquema 14 – Mecanismo geral para halogenação de cetonas catalisada por ácido.

No espectro no IV do composto **[1]** (Figura 7), é possível observar um sinal intenso em 1723 cm⁻¹, referente ao estiramento da carbonila, estando este sinal deslocado para maior número de onda em relação ao sinal correspondente da pentan-3-ona (1716 cm⁻¹), devido à presença dos átomos de bromo, que são fortes retiradores de elétrons (BARBOSA, 2007).

A estrutura do composto, bem como o grau de pureza em que foi obtido, pode ser confirmada pelos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H (Figura 8), é possível observar a duplicação de sinais referentes ao composto *meso* e à mistura racêmica, sendo os sinais da mistura racêmica

mais intensos, por estarem em razão molar maior que o composto *meso*. Os quartetos em $\delta = 4,75$ ($J = 6,9$ Hz) e $4,97$ ($J = 6,6$ Hz) referem-se aos hidrogênios α da mistura racêmica e do composto *meso* respectivamente (PARVEZ *et al.*, 2002). Os dupletos em $\delta = 1,79$ ($J = 6,6$ Hz) e $1,86$ ($J = 6,9$ Hz) são referentes aos hidrogênios metílicos.

A duplicação de sinais também é observada no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9). Os sinais para os carbonos α apresentam maior valor de deslocamento químico ($\delta = 42,16$ (**[1b]**) e $42,35$ (**[1a]**)) que aqueles das metilas ($\delta = 17,82$ (**[1b]**) e $20,05$ (**[1a]**)), em razão da proximidade ao átomo de bromo fortemente eletronegativo. Os sinais para as duas carbonilas são observadas em $\delta = 194,29$ (**[1b]**) e $196,62$ (**[1a]**).

No espectro de massas (Figura 10) observa-se a presença dos íons $[\text{M}^+]$, $[\text{M}+2]$ e $[\text{M}+4]$, com intensidades relativas de 6, 11 e 5% respectivamente. Esses sinais estão de acordo com a presença de dois átomos de bromo na molécula, devido às abundâncias relativas dos isótopos de ^{79}Br e ^{81}Br .

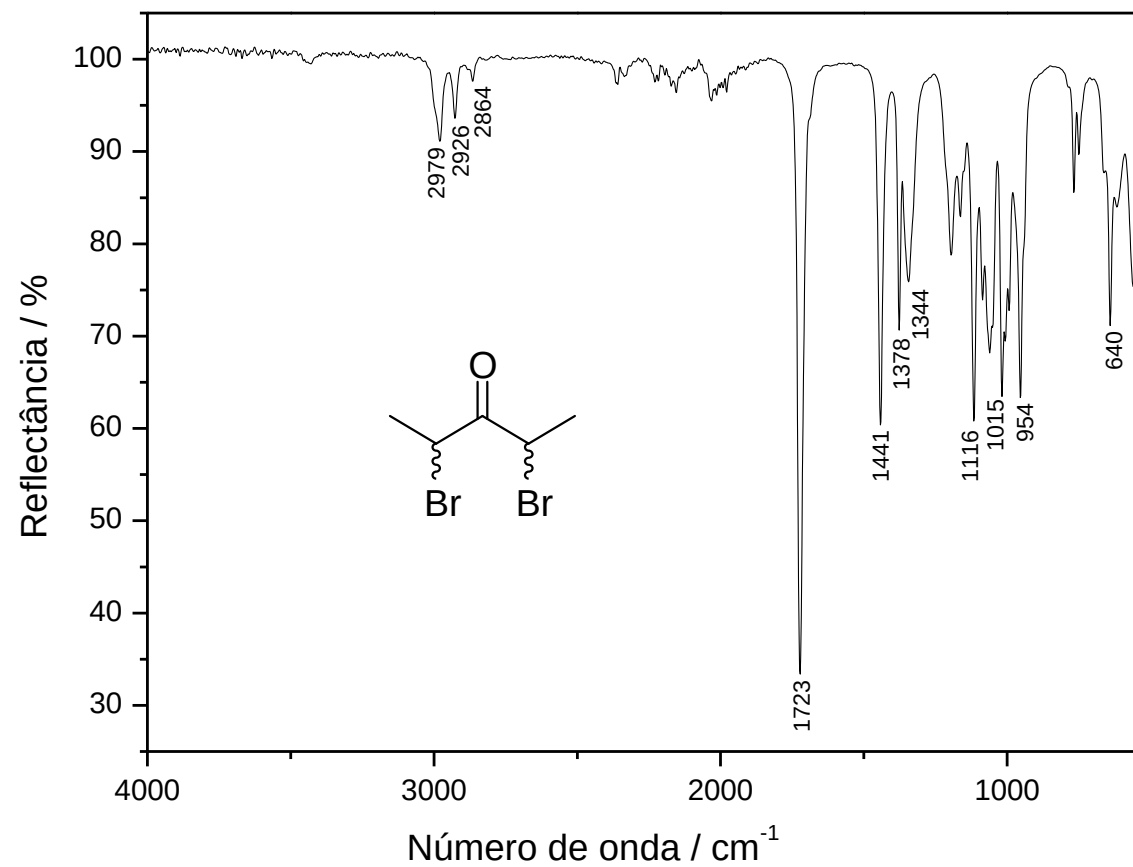


Figura 7 – Espectro no infravermelho (IV) do composto **[1a]** e **[1b]**.

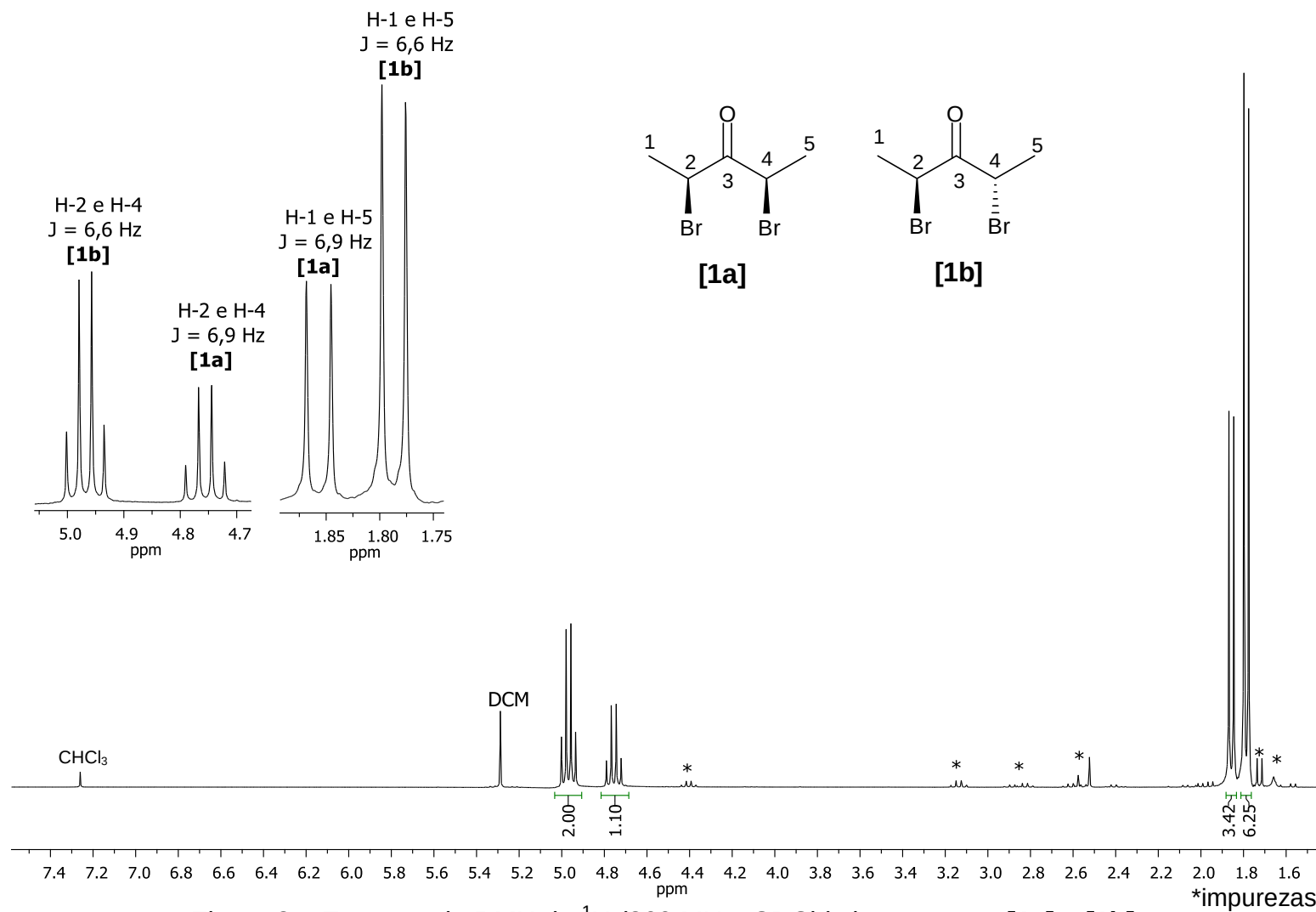


Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[1a]** e **[1b]**.

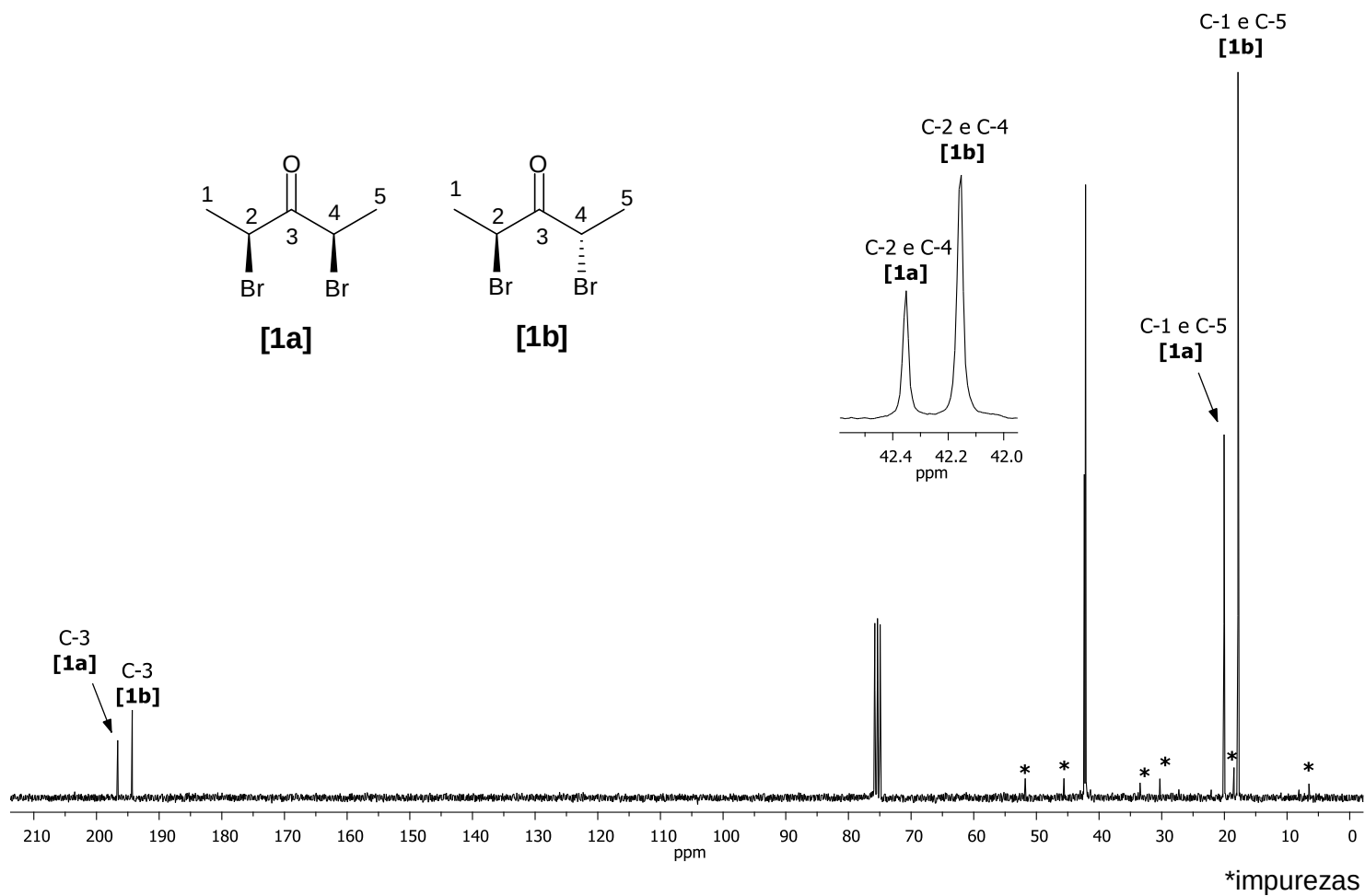


Figura 9 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **[1a]** e **[1b]**.

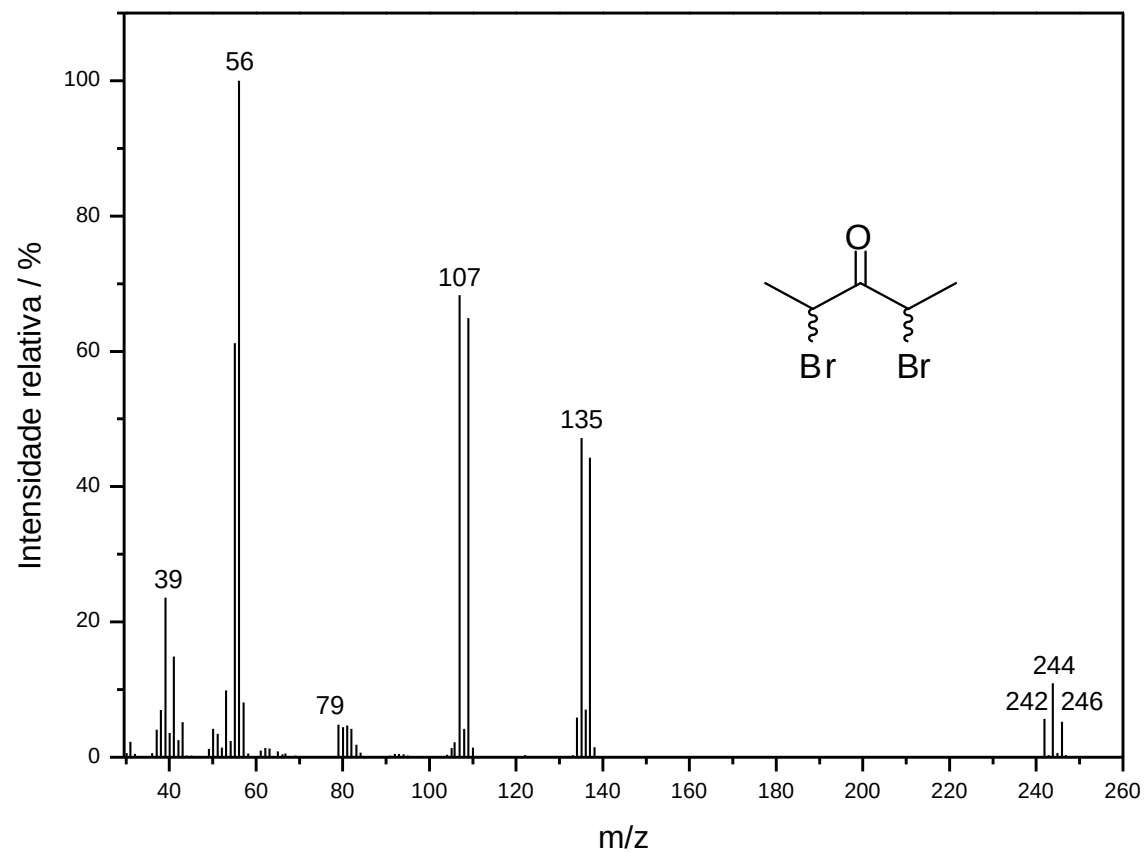
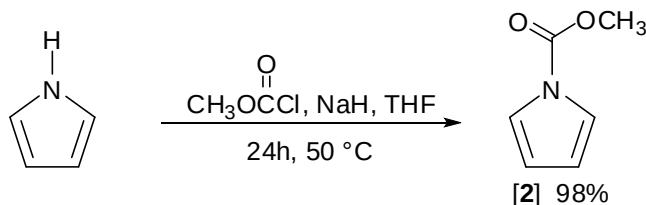


Figura 10 – Espectro de massas do composto **[1a]** e **[1b]**.

3.2. Síntese do *N*-carboximetilpirrol [2]

Para obtenção de alcaloides tropânicos foi utilizado o *N*-carboximetilpirrol na reação de cicloadição [4+3]. Este composto foi obtido com bom rendimento partindo-se do pirrol, nas condições apresentadas no Esquema 15.



Esquema 15 - Preparo do *N*-carboximetilpirrol [2].

Decorridas vinte e quatro horas da reação de adição do cloroformato de metila ao pirrol, observou-se por CCD a formação de um produto com $R_f = 0,36$ (hexano: éter dietílico, 1:1 v/v).

Na elaboração da reação foi adicionada água lentamente para consumir o NaH adicionado em excesso. A água reage violentamente com o NaH levando uma intensa liberação de hidrogênio.

Após purificação por destilação bulbo a bulbo, o carbamato [2] foi obtido em 98% de rendimento.

A confirmação da estrutura de [2] foi feita através da análise dos espectros no IV, RMN de ¹H e de ¹³C e EM. O espectro no IV do *N*-carboximetilpirrol [2] (Figura 11) apresentou uma banda de absorção intensa em 1750 cm⁻¹, referente ao estiramento da carbonila do carbamato, e outras quatro bandas fortes em 1473, 1441, 1341 e 1310 cm⁻¹, referentes ao estiramento das ligações C=C e C-N (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ¹H (Figura 12), é possível observar um simpleto em $\delta = 3,97$, referente à metoxila do carbamato e outros dois duplos dupletos, um em $\delta = 6,25$ ($J_{3,2} = J_{4,5} = 2,2$ Hz e $J_{3,4} = J_{4,3} = 2,5$ Hz), referentes aos hidrogênios H-3 e H-4 e $\delta = 7,28$ ($J_{2,5} = J_{5,2} = 2,0$ Hz e $J_{2,3} = J_{5,4} = 2,2$ Hz), referentes aos hidrogênios H-2 e H-5. Os hidrogênios H-2 e H-5 estão mais desblindados (δ maior) por estarem mais próximos de um elemento eletronegativo, nesse caso o nitrogênio.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[2]** (Figura 13), os átomos de carbono C-2 e C-5 ($\delta = 120,27$) encontram-se em maiores valores de δ em relação a C-3 e C-4 ($\delta = 112,70$) por estarem mais próximos ao átomo de nitrogênio. Para o carbono da carbonila do carbamato, atribui-se o sinal em $\delta = 151,17$ e, para a metoxila, o sinal em $\delta = 54,25$.

A fórmula molecular do carbamato **[2]** foi confirmada pelo espectro de massas (Figura 14), que apresenta o sinal do íon molecular $[\text{M}^+]$ em $m/z = 125$. O sinal em $m/z = 94$ foi atribuído ao fragmento oriundo da perda da metoxila do grupo carbamato $[\text{M} - \text{CH}_3\text{O}]$.

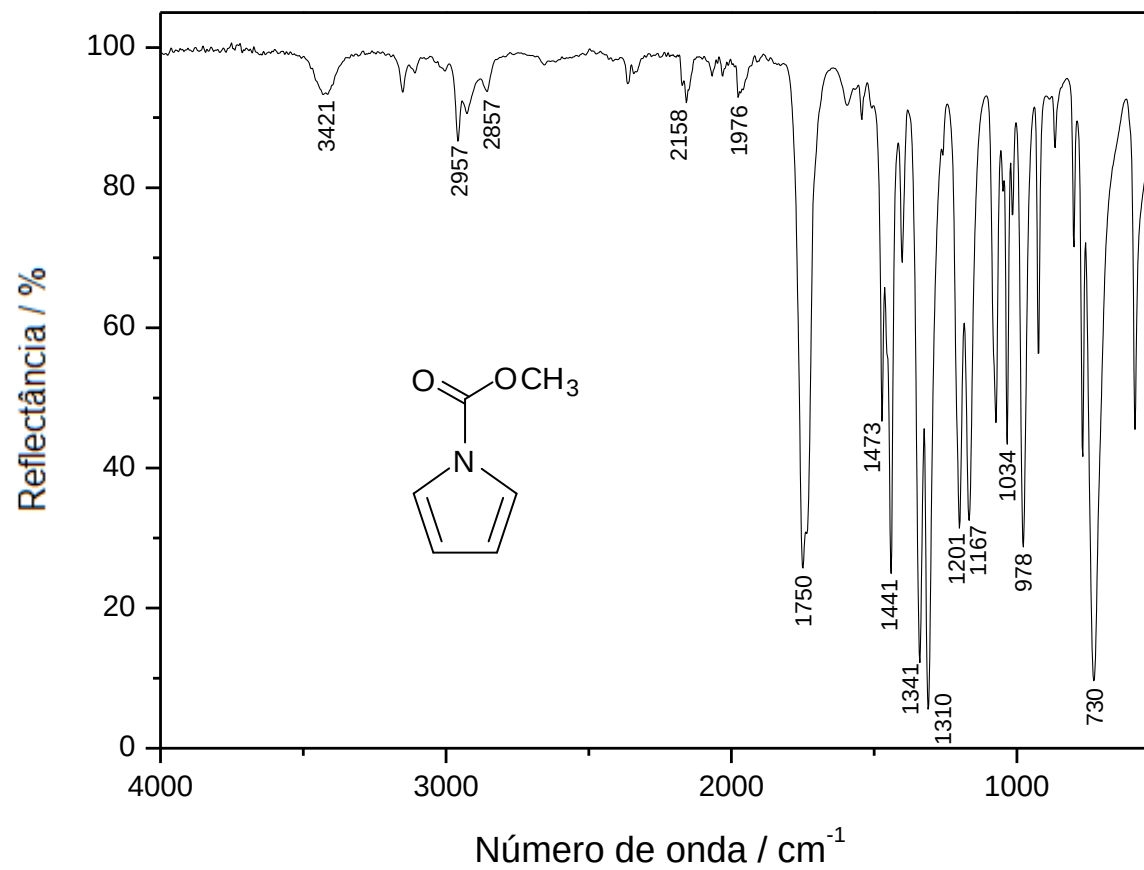


Figura 11 – Espectro no infravermelho do composto [2].

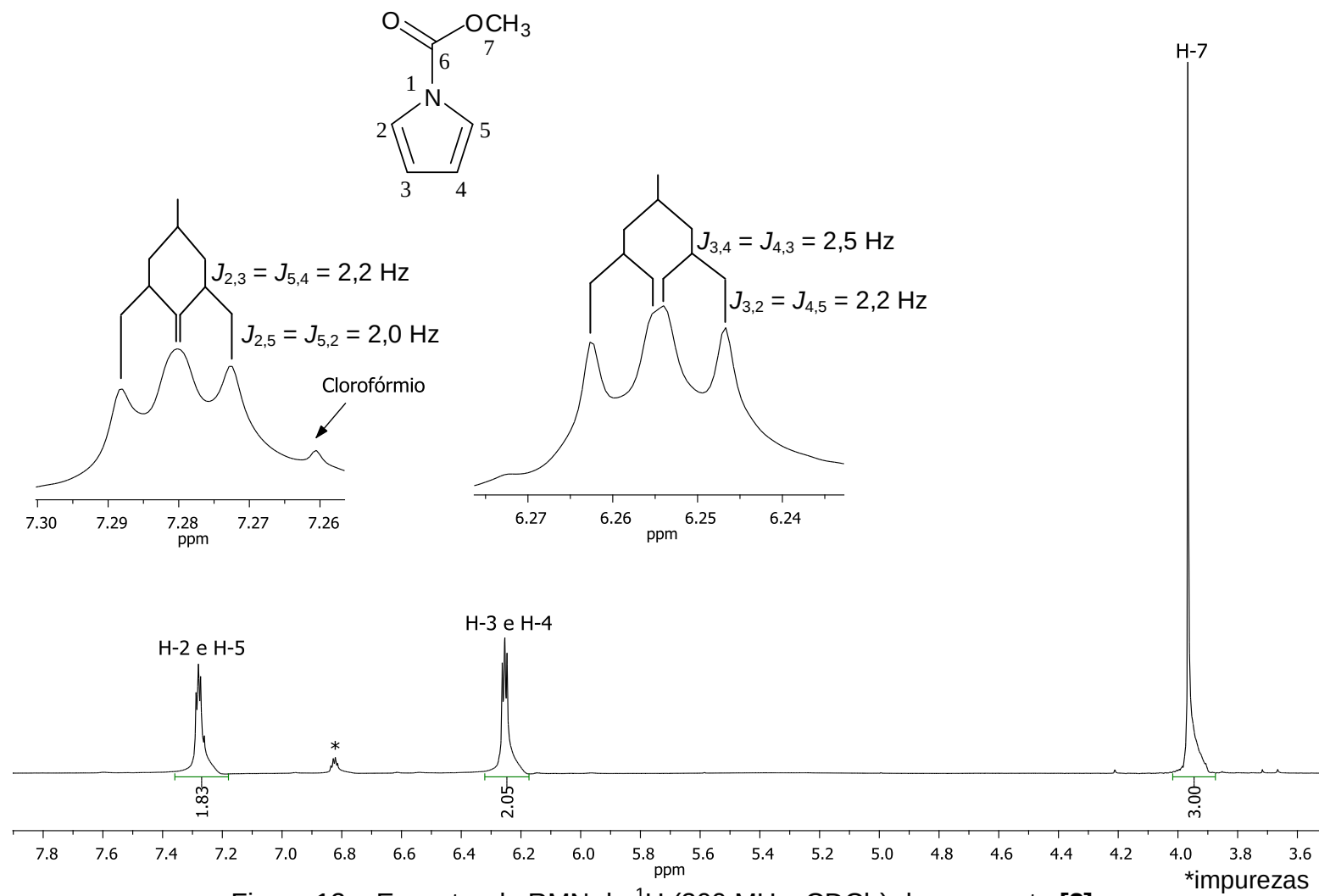
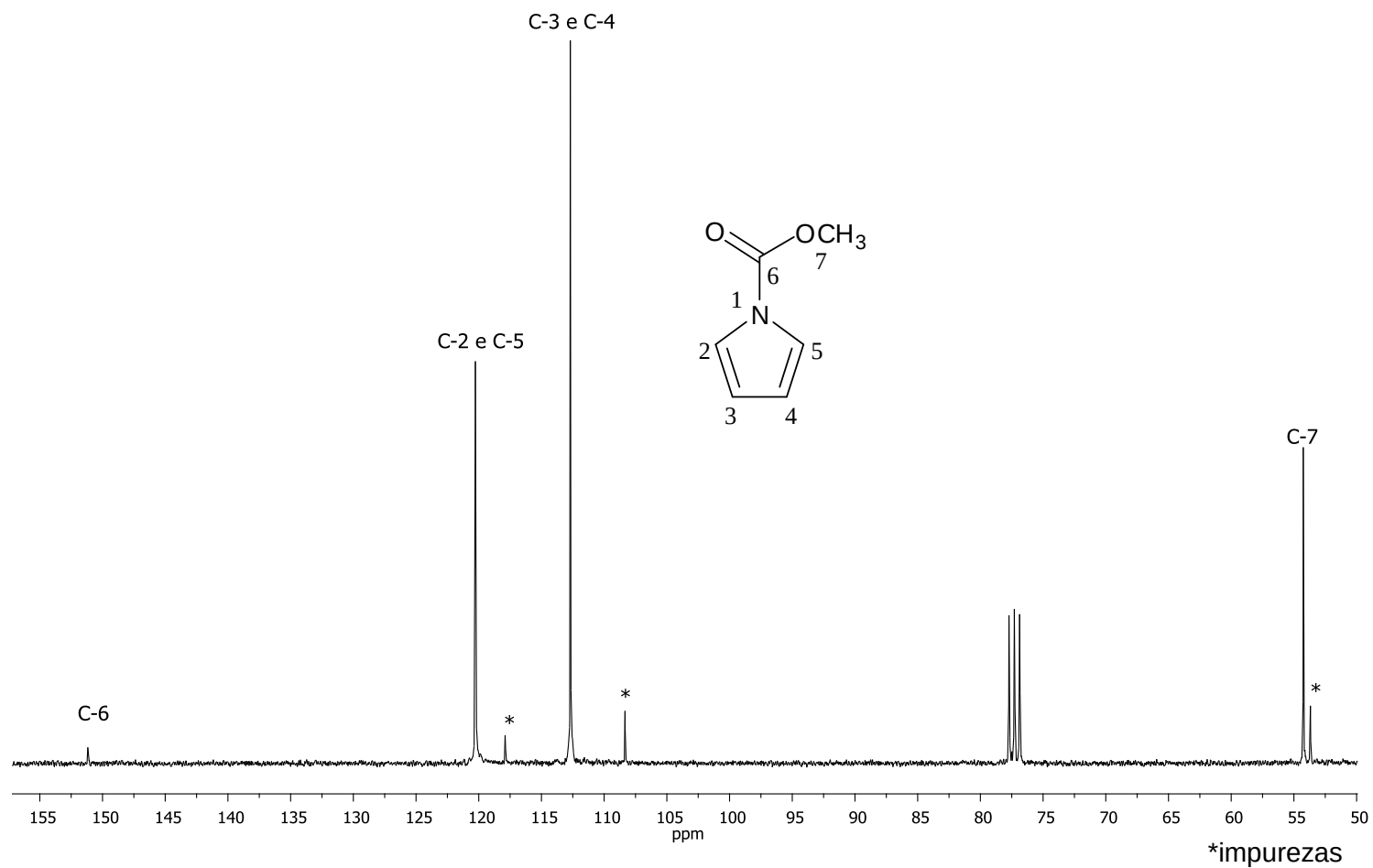


Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[2]**.



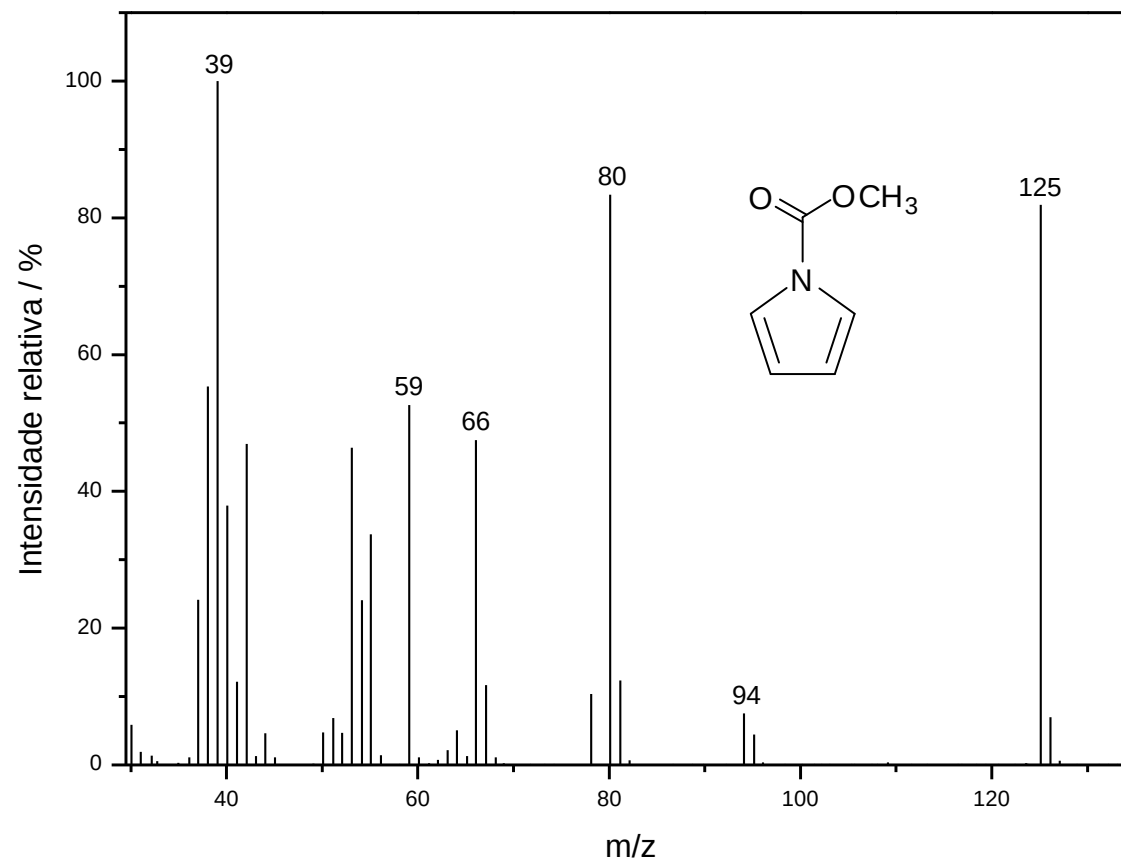


Figura 14 – Espectro de massas do composto **[2]**.

3.3. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a] e 2 β ,4 β -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3b]

A metodologia utilizada para obtenção de cicloadutos foi descrita por ASHCROFT e HOFFMANN (1978), sendo esta desenvolvida para furanos. Nesse trabalho tal metodologia foi aplicada ao composto nitrogenado *N*-carboximetilpirrol [2] e a 2,4-dibromopentan-3-ona [1], sendo necessário inicialmente, a otimização das condições experimentais. Na literatura encontram-se distintas metodologias para obtenção do cicloaduto [3], como observado na Tabela 2.

Tabela 2 – Rendimentos de 2,4-dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila em diferentes trabalhos encontrados na literatura

Referência	Metodologia utilizada	Rendimento total (%)	Razão (<i>cis/trans</i>)	Razão (<i>endo/exo</i>)
NOYORI <i>et al.</i> , 1977	Fe ₂ (CO) ₉ , Benzeno	60	71:29	59:41
PAPARIN <i>et al.</i> , 2000	Et ₂ Zn, Tolueno	88	100:0	81:19
MONTANÃ e GRIMA, 2001	Zn(Cu), CH ₃ CN	42	100:0	51:49
MIHOVILOC <i>et al.</i> , 2006	Zn, CH ₃ CN	60	100:0	62:38

Na otimização, visando maximizar o rendimento do cicloaduto, variou-se as quantidades molares de todos os reagentes utilizados na reação de cicloadição: 2,4-dibromopentan-3-ona [1], *N*-carboximetilpirrol [2], iodeto de sódio e cobre metálico.

Para cálculo do rendimento foi empregado o experimento de RMN de ¹H, com o intuito em se obter o rendimento de forma fácil e rápida. Se o rendimento fosse calculado a partir do isolamento do produto puro através de uma coluna cromatográfica, além de ser uma técnica demorada, a fonte de erro seria maior,

uma vez que poderia ocorrer perda de parte do cicloaduto no manuseio da coluna, obtendo-se assim, um rendimento menor do que o real.

Para quantificar o cicloaduto, utilizou-se um padrão interno, o DMSO, que apresenta apenas um sinal no espectro de RMN de ^1H , correspondente a 6 hidrogênios em $\delta = 2,60$ ppm, que não coincide com nenhum dos sinais referentes ao do cicloaduto. O método consiste em quantificar o número de mols do cicloaduto no óleo laranja obtido após elaboração da reação, em função do número de mols de DMSO na mesma amostra analisada por RMN de ^1H . A quantidade molar de DMSO adicionada é conhecida, e em função disso, pode-se calcular a quantidade molar do cicloaduto presente no óleo laranja obtido após elaboração da reação.

O sinal mais intenso no espectro de RMN de ^1H do produto da cicloadição é referente ao da metoxila do carbamato, referente a 3 hidrogênios em $\delta = 3,76$ ppm.

Se as quantidades molares do DMSO e do cicloaduto fossem iguais, as integrais dos sinais do DMSO e da metoxila do cicloaduto seriam integradas para 6 e 3 hidrogênios, respectivamente. Na obtenção do espectro de RMN de ^1H da amostra contendo o DMSO e o óleo laranja (material bruto da reação de cicloadição após elaboração) é necessário, primeiramente, pesar a quantidade dos dois componentes, com isso a quantidade molar adicionado do DMSO é conhecida e depois de determinada a quantidade do cicloaduto em relação a este, poderemos determinar o rendimento da reação. A descrição para o cálculo do rendimento utilizando a técnica de RMN de ^1H encontra-se no Apêndice 1.

Na Tabela 3 encontram-se as massas, quantidades molares dos reagentes utilizados e os rendimentos da reação de cicloadição [4+3] calculados por RMN, utilizando iodeto de sódio e cobre, em acetonitrila.

Tabela 3 – Massas e quantidades molares dos reagentes da reação de cicloadição [4+3] otimizada, utilizando NaI e Cu

 [1] + [2] $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{NaI, Cu}}$ Cicloaduto						
Reação	Composto [1] Equiv. (mg);(mmol)	Composto [2] Equiv. (mg);(mmol)	NaI Equiv. (mg);(mmol)	Cu Equiv. (mg);(mmol)	CH ₃ CN (mL)	Rendimento/ Conversão
1	1 387; 1,6	1 200; 1,6	3 720; 4,8	2 204; 3,2	15	28%
2	1,5 580,5; 2,4	1 200; 1,6	4,5 1080; 7,2	3 305; 4,8	15	40%
3	2 774; 3,2	1 200; 1,6	4 960; 6,4	3 305; 4,8	15	47%
4	2 774; 3,2	1 200; 1,6	6 1140; 9,6	4 408; 6,4	15	53%
5	1 387; 1,6	1,5 300; 2,4	3 720; 4,8	2 204; 3,2	15	15%
6	1 387; 1,6	1,5 300; 2,4	4 960; 6,4	2,67 273; 4,3	15	20%
7	1 387; 1,6	2 400; 1,6	6 1140; 9,6	2 204; 3,2	15	14%

O espectro de RMN de ¹H dos dois componentes juntos (DMSO e óleo laranja) para primeira condição encontrada na Tabela 3, **Reação 1**, é mostrado na Figura 15. Nesse espectro podemos notar que além do pico referente aos 6 hidrogênios do DMSO (δ = 2,60) e dos hidrogênios da metoxila do cicloaduto (δ = 3,76), é mostrado um sinal em δ = 3,95 ppm referente aos hidrogênios da metoxila do *N*-carboximetilpirrol **[2]**, indicando que não foi consumido todo o material de partida.

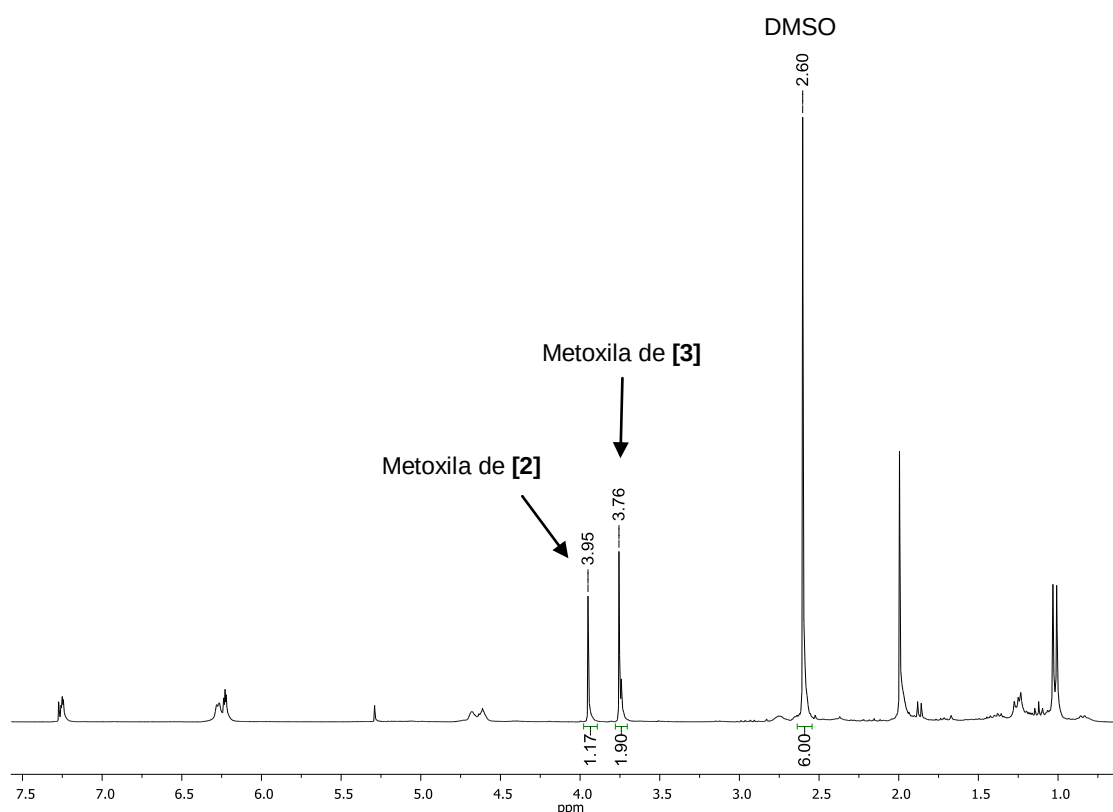


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do DMSO junto com óleo laranja (material bruto da reação de cicloadição após elaboração).

Da mesma forma que é calculada a quantidade molar do cicloaduto presente na amostra em função da quantidade molar do DMSO, a quantidade molar de **[2]** também pode ser determinado. Assim, sendo possível calcular a porcentagem de conversão de **[2]** no cicloaduto (Apêndice 1).

Na melhor condição obtida da cicloadição entre a **[1]** e **[2]**, **Reação 4**, foi avaliada a utilização de outros solventes orgânicos polares substituindo assim a acetonitrila. Os solventes avaliados foram:

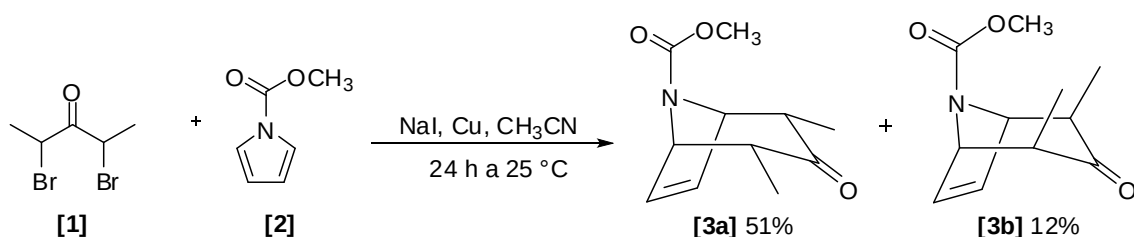
- Trifluoroetanol ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$);
- Nitrometano (CH_3NO_2);
- 1,2-dimetóxietano ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$);
- Dimetilsufóxido (DMSO).

Na Tabela 4 encontram-se os rendimentos das reações de cicloadição [4+3] calculados por RMN, utilizando iodeto de sódio e cobre em diferentes solventes orgânicos convencionais.

Tabela 4 – Reação de cicloadição [4+3] utilizando NaI e Cu em diferentes solventes orgânicos

Reação	Condição reacional	Solvente (mL)	Rendimento/ Conversão
8	A mesma condição reacional da Reação 4	Trifluoroetanol 15	30%
9	A mesma condição reacional da Reação 4	Nitrometano 15	6%
10	A mesma condição reacional da Reação 4	1,2-dimetóxietano 15	18%
11	A mesma condição reacional da Reação 4	Dimetilsufóxido 15	0%

Diante dos resultados mostrados na Tabela 3 e Tabela 4, vemos que a melhor condição reacional (maior rendimento/conversão) é a condição realizada utilizando 2 equivalentes de **[1]** para 1 equivalente de **[2]**, 6 equivalentes de iodeto de sódio e 4 equivalentes de cobre metálico, utilizando como solvente a acetonitrila. Para essa condição, com intuito em obter quantidade suficiente do produto de cicloadição para posterior realização de transformações químicas, partiu-se de 15,49 g (64 mol) de 2,4-dibromopentan-3-ona**[1]**, 4,00 g (32 mmol) de *N*-carboximetilpirrol **[2]**, 28,80 g (192 mol) de iodeto de sódio, 8,13 g (128 mol) de cobre metálico e 300 mL de acetonitrila (Esquema 16). Após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se como produto um sólido amarelo em 51% de rendimento identificado como o produto **[3a]** e um óleo laranja em 12% de rendimento identificado como o produto **[3b]**.



Esquema 16 – Reação de cicloadição [4+3] entre 2,4-dibromopentan-3-ona **[1]** e o *N*-carboximetilpirrol **[2]**, utilizando NaI e cobre, em acetonitrila.

A confirmação da estrutura de **[3a]** e **[3b]** foi feita através da análise dos espectros no IV, RMN de ¹H e de ¹³C e EM. No espectro no IV de **[3a]** (Figura 16) é apresentado uma banda de absorção intensa em 1692 cm⁻¹, referente ao estiramento da carbonila da cetona e da carbonila do carbamato, e outras quatro bandas fortes em 1453, 1401, 1326 e 1264 cm⁻¹, referentes ao estiramento das ligações C=C e C-N (carbamato) (BARBOSA, 2007).

Inicialmente era esperado que o composto **[3]** apresentasse simetria, porém o grupo carbamato na posição 8, faz com que a molécula deixe de ser simétrica e os hidrogênios H-1, H-2, H-4 e H-5 possam ser diferenciados como pode ser observado nos espectros de RMN de ¹H. A estrutura de energia minimizada da molécula mostra que a carbonila do carbamato encontra-se do mesmo lado que os hidrogênios H-1 e H-2 e a metoxila orientada em posição oposta a carbonila, como mostrada na estrutura tridimensional do composto **[3a]** (Figura 17).

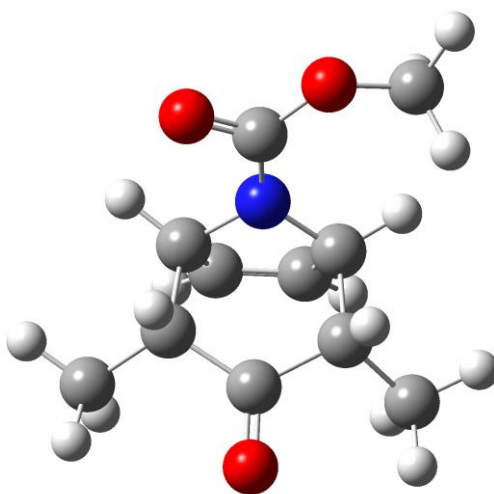


Figura 17 – Estrutura tridimensional do composto **[3a]**.

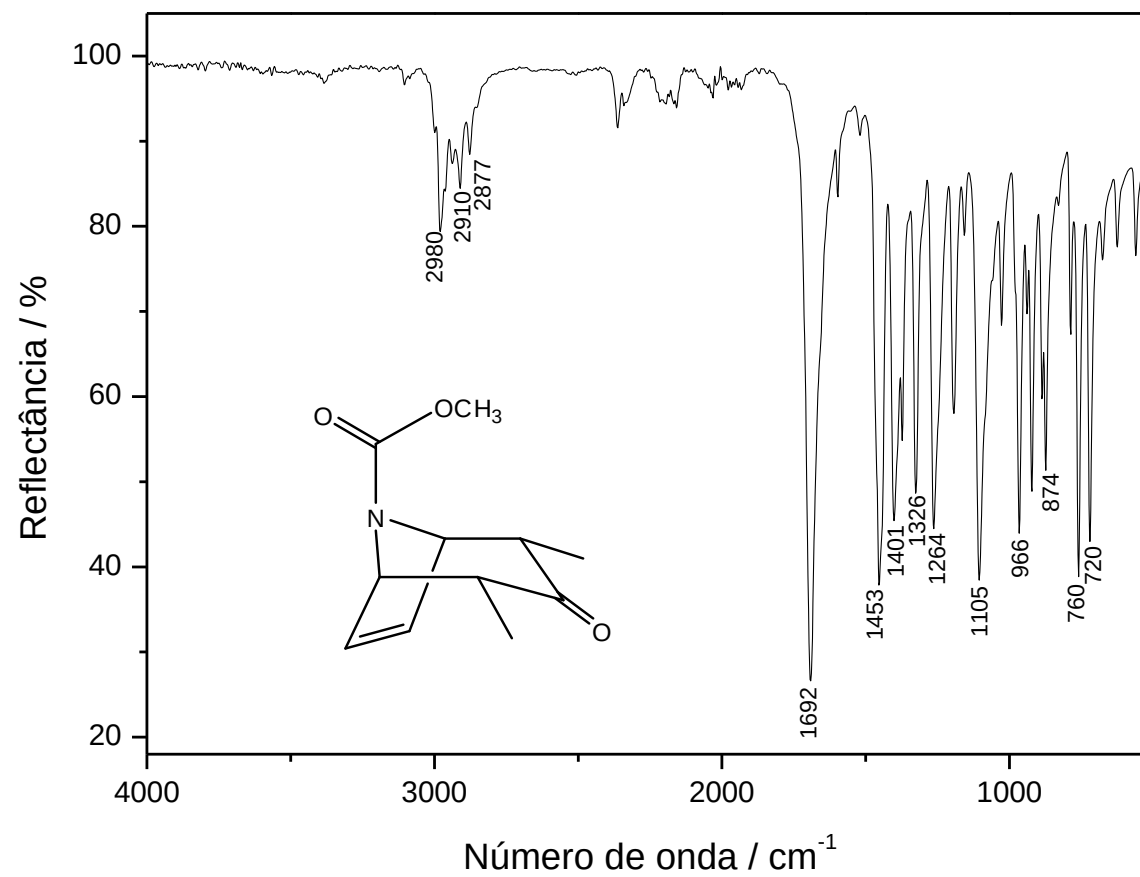


Figura 16 – Espectro no infravermelho do composto **[3a]**.

No espectro de RMN de ^1H de **[3a]** (Figura 18), observa-se um duplete em $\delta = 1,03$, referente às duas metilas (H-11 e H-12), com constante de acoplamento igual a 7,0 Hz, sendo desdobradas pelos hidrogênios vizinhos do carbono C-2 e C-4. Dois picos alargados em $\delta = 2,57\text{-}2,70$ e $\delta = 2,70\text{-}2,83$, definidos como multipletos, referente aos hidrogênios H-4 e H-2, respectivamente. Um simpleto em $\delta = 3,76$ é referente à metoxila do carbamato e dois multipletos $\delta = 4,58\text{-}4,65$ e $\delta = 4,65\text{-}4,71$, referentes aos hidrogênios H-5 e H-1. Os hidrogênios H-6 e H-7 encontram-se numa região do espectro mais desblindado por serem hidrogênios de carbono sp^2 , sendo representados como dois dupletos. O duplete em $\delta = 6,26$ ($J_{6,5} = 7,5$ Hz) refere-se ao hidrogênio H-6 e o duplete em $\delta = 6,30$ ($J_{7,1} = 7,5$ Hz) refere-se ao hidrogênio H-7. As atribuições foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 19), devido à proximidade desses sinais.

Os hidrogênios que estão do mesmo lado que a carbonila do carbamato, H-1, H-2 e H-7, estão mais desblindados que os hidrogênios contrários a carbonila, H-4, H-5 e H-6. Isso pode ser explicado pelo fato dos hidrogênios mais desblindados (H-1, H-2 e H-7) encontrarem-se fora do cone de blindagem diamagnética da carbonila, estando assim com valores de deslocamentos maiores. Outra observação notada é que o efeito da blindagem diamagnética da carbonila do carbamato não alcança os hidrogênios H-11 e H-12, sendo estes representados pelo mesmo sinal com $\delta = 1,03$.

Pelo mapa de contorno COSY de **[3a]** (Figura 19), podemos observar que os hidrogênios H-2 e H-4 acoplam com os hidrogênios vizinhos a ele (H-1, H-5, H-11 e H-12), logo esperaria para cada um dos hidrogênios (H-2 e H-4) uma multiplicidade igual a um duplo quarteto, porém no espectro é mostrado um sinal largo, sendo então atribuído como um multiplete. O mesmo acontece para os hidrogênios H-1 e H-5, eles acoplam com seus vizinhos (H-2, H-4, H-6 e H-7), logo esperaria uma multiplicidade igual a um duplo duplete, porém no espectro também é mostrado um sinal largo, atribuído como um multiplete. Isso pode ser explicado pela rotação livre que o grupo carbamato possui, fazendo com que haja diferentes conformeros e os sinais que aparecem para H-1, H-2, H-4 e H-5 sejam uma média dos sinais de todos os conformeros, sendo alargados e portanto, atribuídos como multipletos.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[3a]** (Figura 20), o pico em $\delta = 11,80$, refere-se aos dois átomos de carbono da metila C-11 e C-12, o pico em $\delta = 49,61$ é referente ao carbono C-4 e em $\delta = 50,22$, referente ao C-2. A metoxila do carbamato (C-10) aparece em $\delta = 52,61$ e os carbonos C-1 e C-5 aparecem em $\delta = 61,92$, sendo mais desblindados por estarem próximos ao átomo de nitrogênio. Os carbonos sp^2 , C-6 e C-7, apresentam-se em $\delta = 133,83$ e $\delta = 134,09$, respectivamente e as carbonilas, do carbamato e da cetona, apresentam deslocamentos em $\delta = 153,33$ (C-9) e $\delta = 208,98$ (C-3).

No espectro de RMN de ^1H de **[3b]** (Figura 21), observa-se um duplete em $\delta = 1,27$ ($J = 7,5$ Hz), referente às duas metilas (H-11 e H-12), um pico alargado em $\delta = 2,31\text{-}2,46$, integrado para 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios H-2 e H-4. Um simpleto em $\delta = 3,75$, referente à metoxila do carbamato, dois sinais largos $\delta = 4,59\text{-}4,69$ e $\delta = 4,69\text{-}4,81$, referentes aos hidrogênios H-5 e H-1, respectivamente. O duplete em $\delta = 6,22$ ($J_{6,5} = 7,3$ Hz) refere-se ao hidrogênio H-6 e duplete em $\delta = 6,27$ ($J_{7,1} = 7,3$ Hz) refere-se ao hidrogênio H-7.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[3b]** (Figura 22), o pico em $\delta = 17,71$, refere-se aos dois átomos de carbono da metila C-11 e C-12, o pico em $\delta = 50,22$ é referente ao carbono da metoxila C-10. O pico em $\delta = 52,74$ é referente aos carbonos C-2 e C-4 e $\delta = 61,48$ aos carbonos C-1 e C-5, sendo mais desblindados por estarem próximos ao átomo de nitrogênio. Os carbonos sp^2 C-6 e C-7, apresentam $\delta = 134,20$ e $\delta = 135,01$, respectivamente e as carbonilas, do carbamato e da cetona, apresentam deslocamentos em $\delta = 155,01$ (C-9) e $\delta = 213,96$ (C-3).

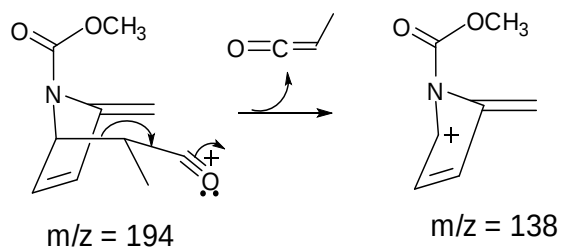
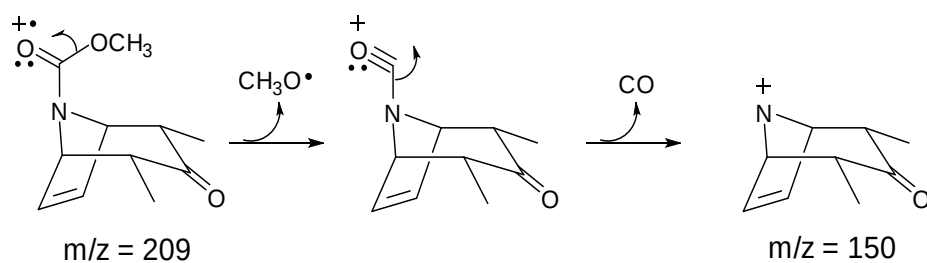
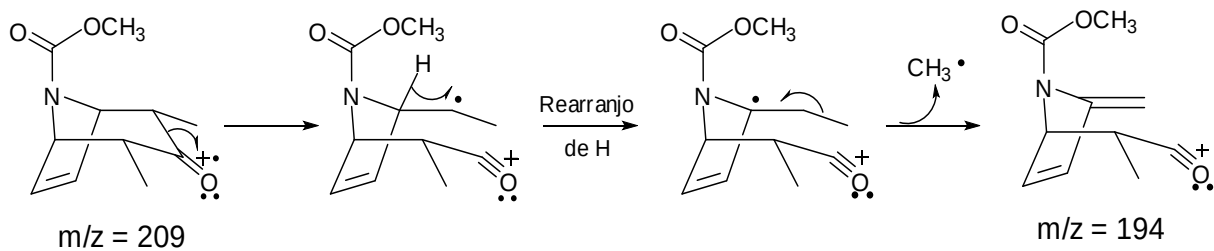
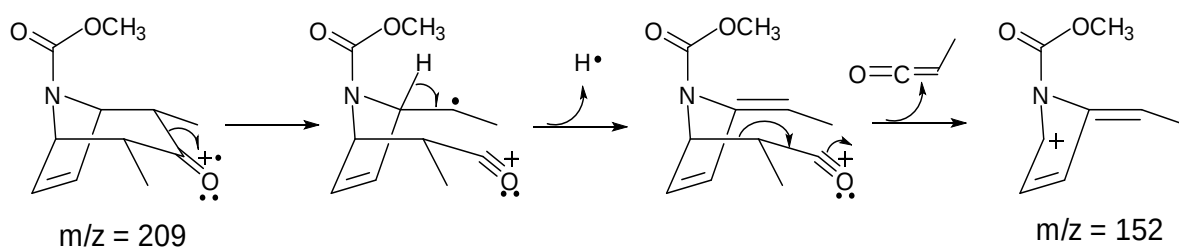
O isolamento dos cicloadutos estereoisoméricos **[3a]** e **[3b]**, em rendimentos de 51 e 12%, respectivamente, comprova a menor estabilização do estado de transição estendido, que leva o produto com as metilas em posição $\beta\beta$ (**[3b]**) apresentar um menor rendimento (MONTAÑA *et al.*, 1997).

Uma análise importante a respeito da formação dos produtos *endo* ou *exo* para confirmar as configurações, foi baseada nos valores de deslocamentos químicos. No isômero *endo*, grupos metila ligados a C-2 e C-4 apareceram em região de menor valor de deslocamento químico (**[3a]**, C-11 e

C-12, $\delta = 11,80$) do que aqueles no isômero *exo* (**[3b]**, C-11 e C-12, $\delta = 17,71$), devido às interações 1,3-dipolares que exercem efeito de desblindagem entre os grupos metil e o oxigênio da carbonila da cetona. Essa interação acontece no diastereoisômero *exo*, mas não no *endo*, no qual as metilas estão orientadas em direção à ligação dupla (MONTAÑA *et al.*, 1997).

Analizando os deslocamentos químicos de H-2 e H-4 nos isômeros **[3a]** e **[3b]**, observa-se que esses hidrogênios estão desblindados na estrutura *endo* (**[3a]**, H-2 $\delta = 2,76$, H-4 $\delta = 2,64$) em comparação com o *exo* (**[3b]**, H-2 e H-4 $\delta = 2,38$) devido às mesmas interações eletrostáticas de desblindagem com o oxigênio da carbonila da cetona (MONTAÑA *et al.*, 1997).

No espectro de massas de **[3a]** e **[3b]** (Figura 23), foram observados os picos referentes ao íon molecular em $m/z = 209$; o pico base em $m/z = 152$, atribuído a um cátion alílico e, portanto, altamente estável; e o pico $m/z = 138$ bastante intenso (76), também atribuído a um cátion alílico. As propostas mecanísticas para as fragmentações dos íons anteriormente citados, assim como a proposta para a formação de outros fragmentos razoavelmente estáveis em $m/z = 194$ e 150 , são apresentados no Esquema 17.



Esquema 17 - Proposta mecanística de fragmentação para **[3a]**.

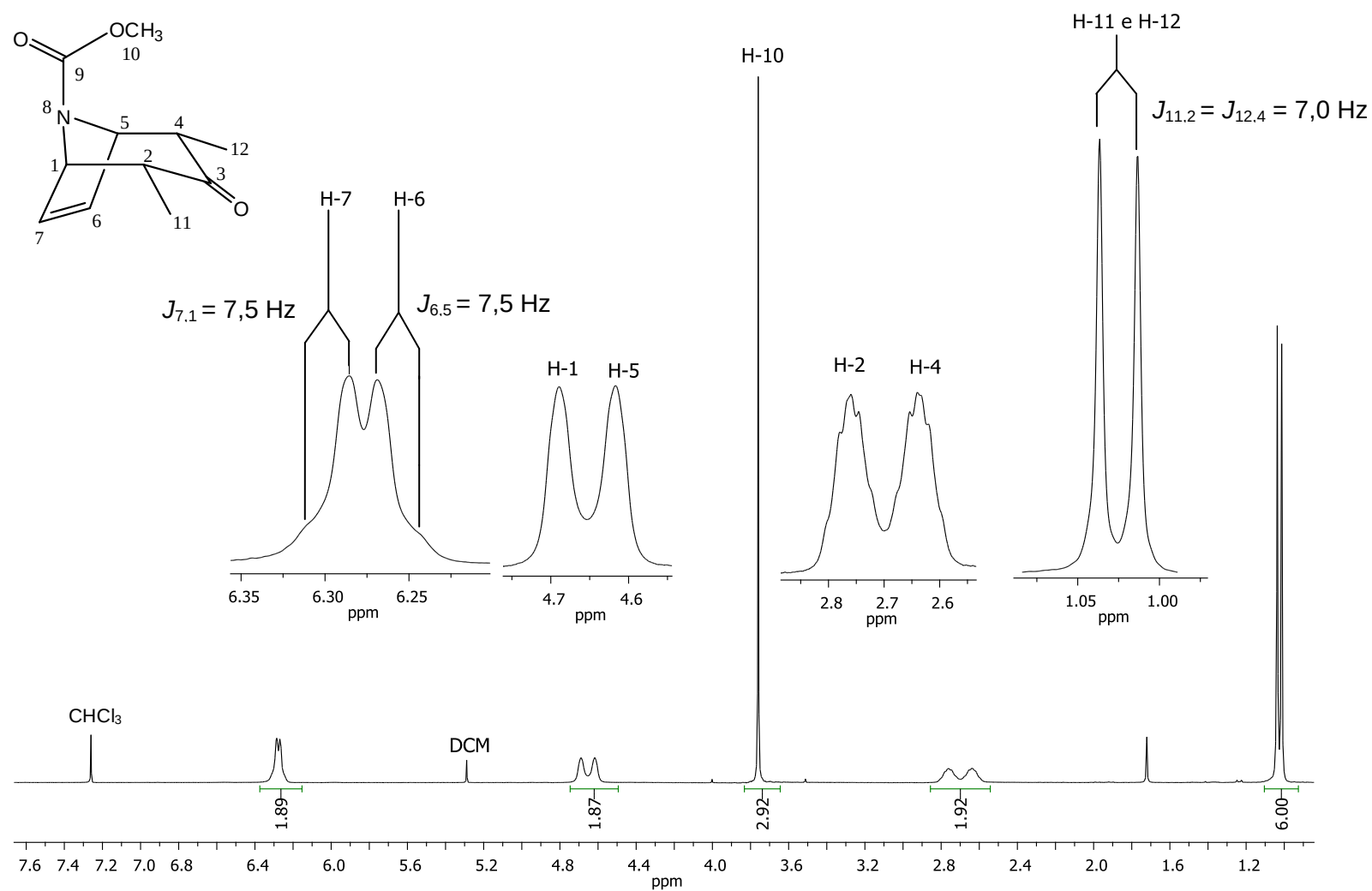


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[3a]**.

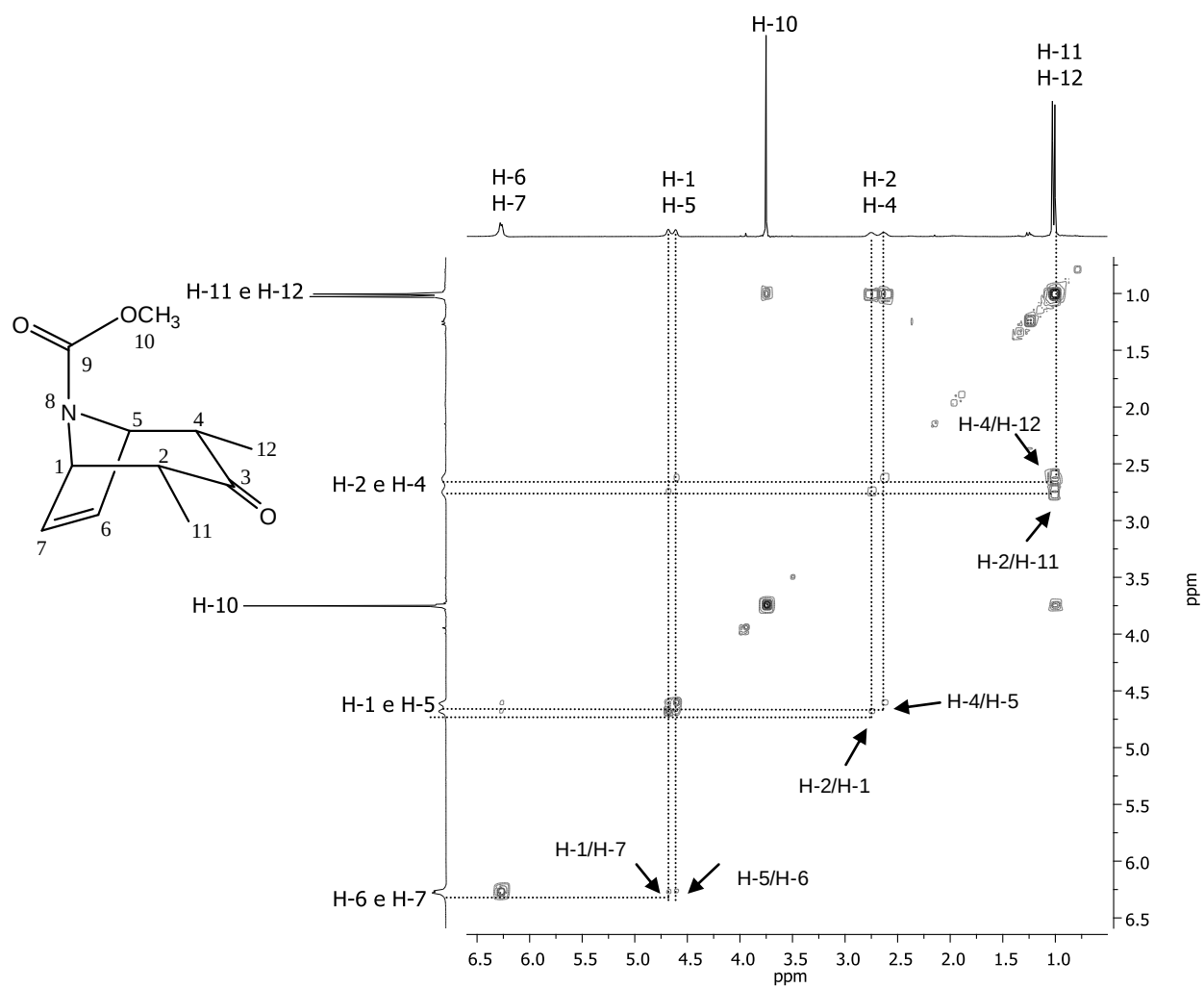


Figura 19 – Mapa de contornos COSY do composto **[3a]**.

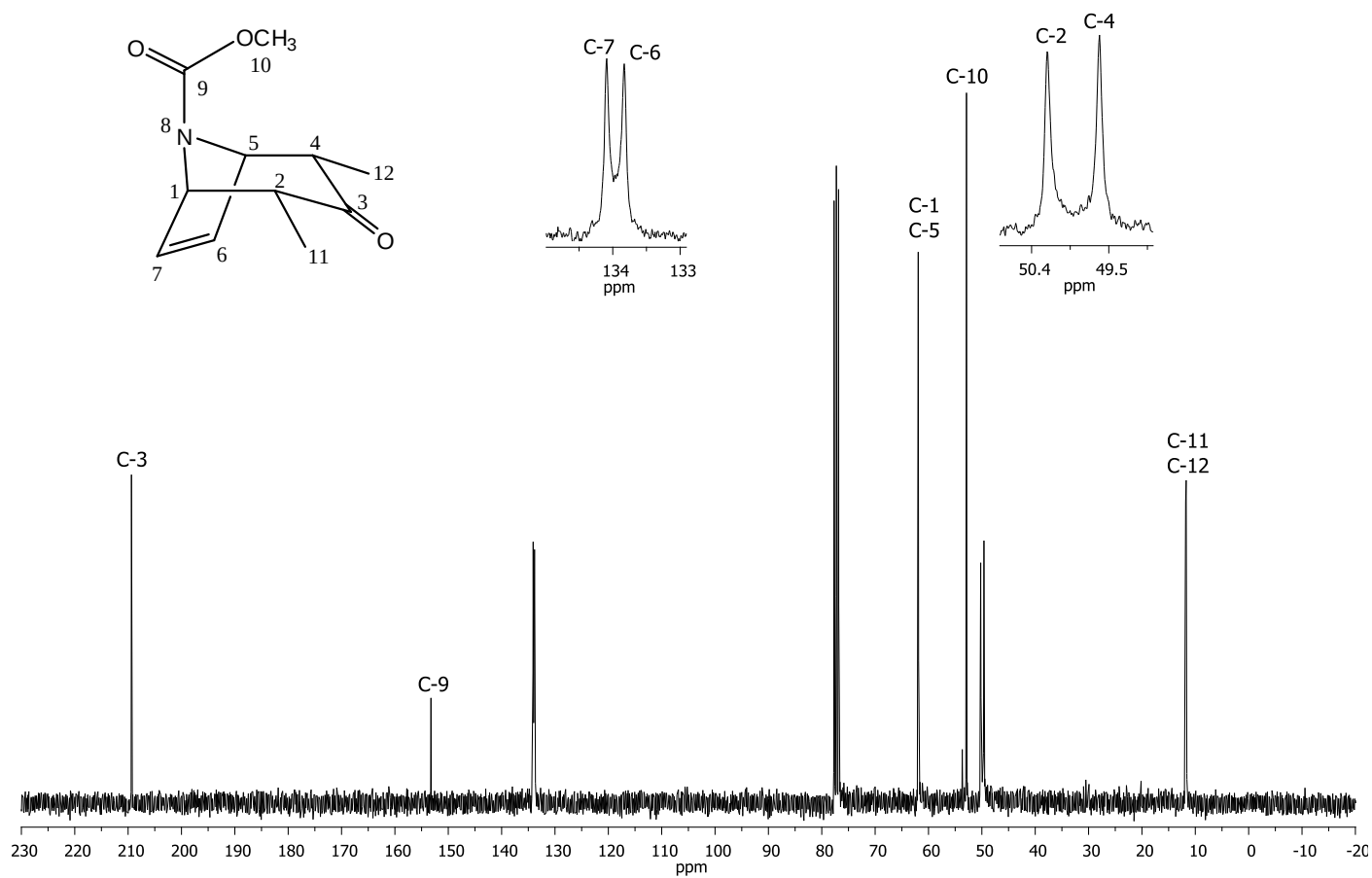


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **[3a]**.

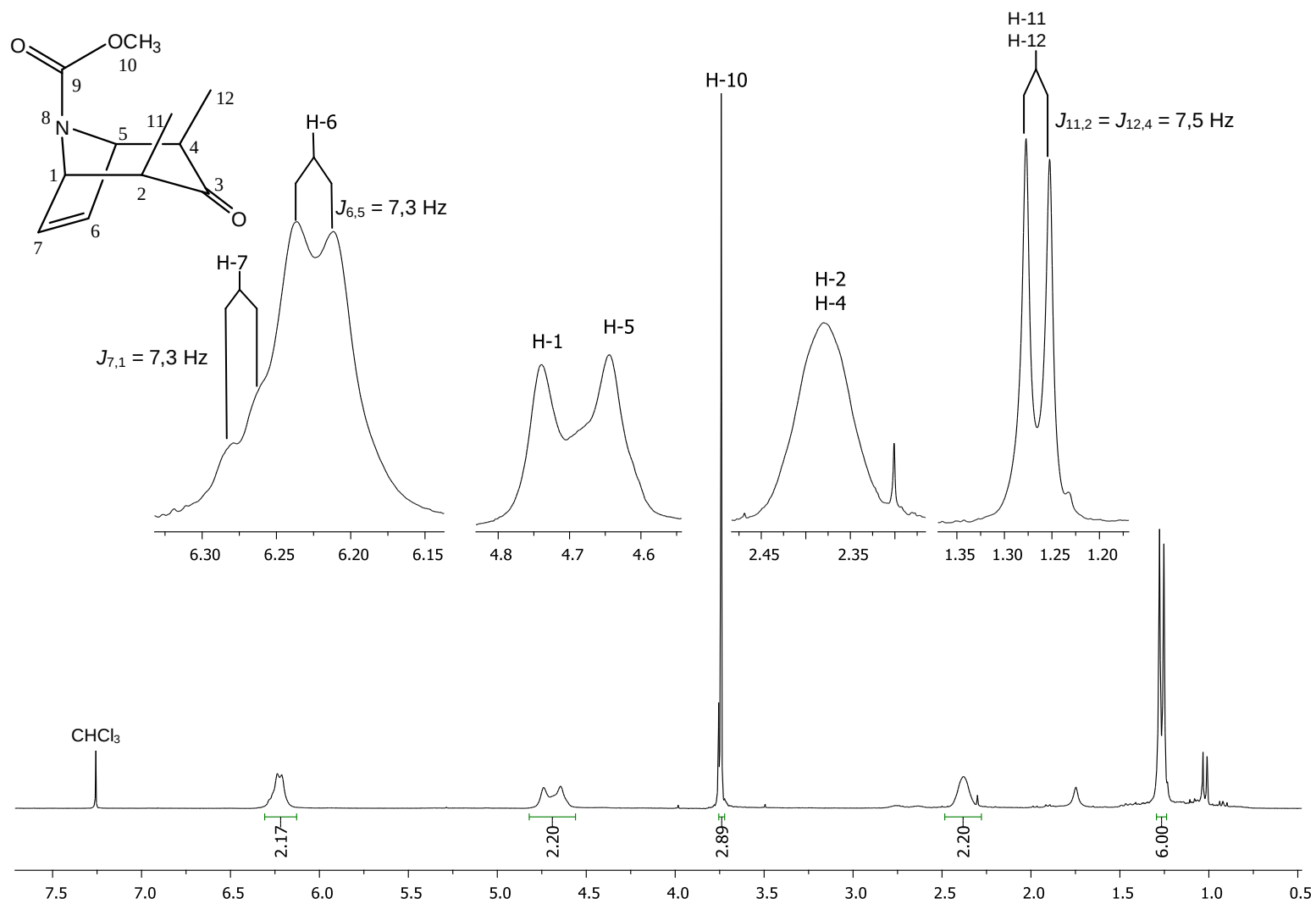


Figura 21 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **[3b]**.

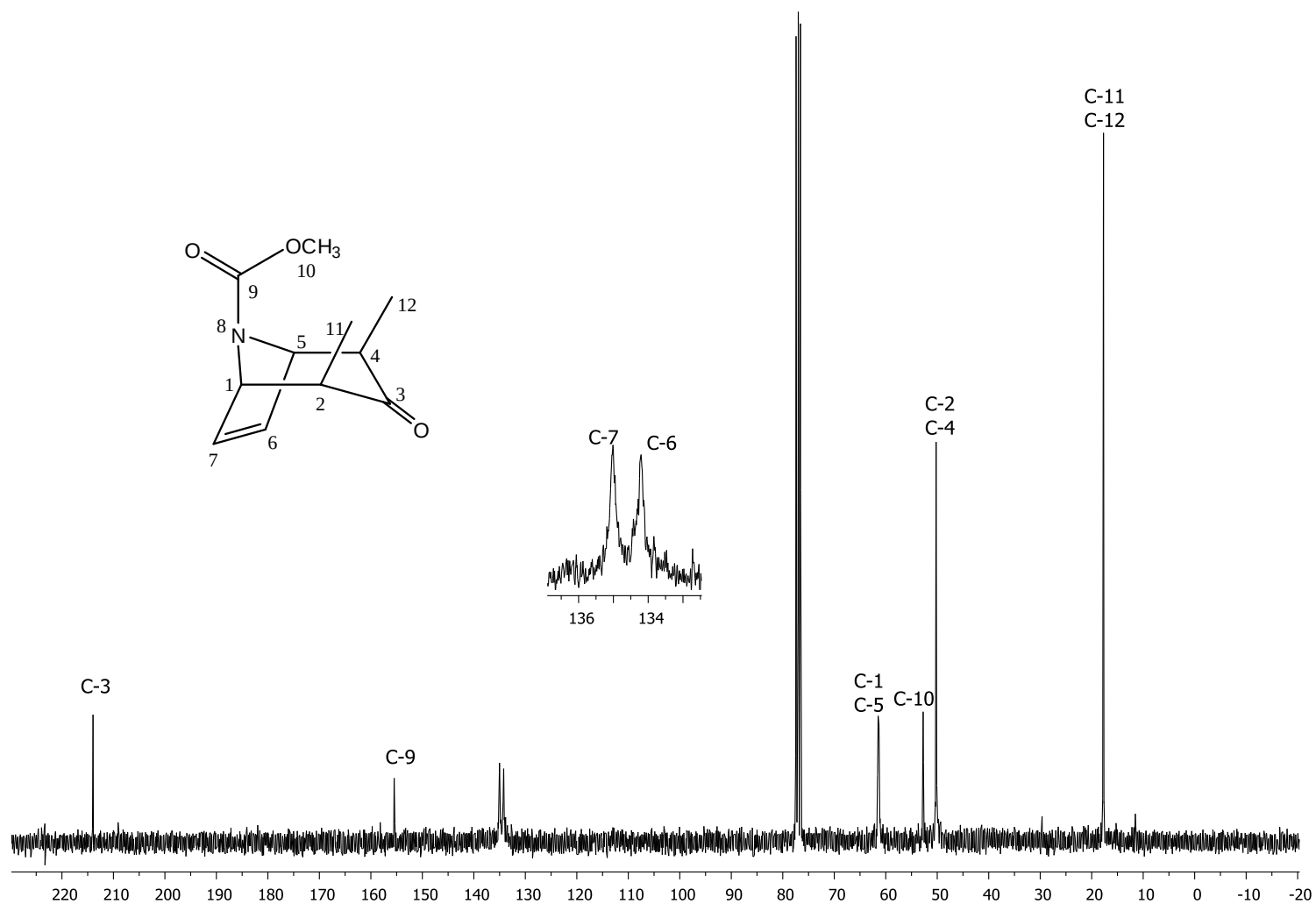


Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **[3b]**.

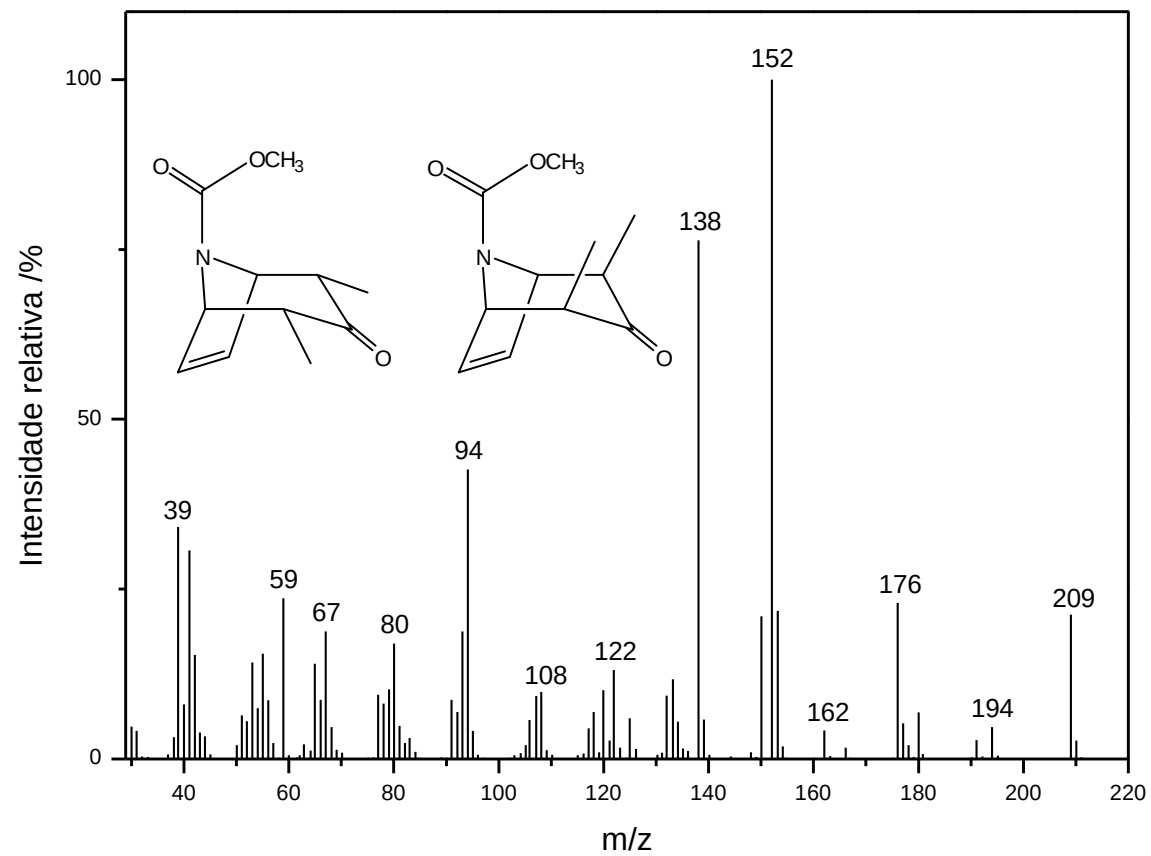
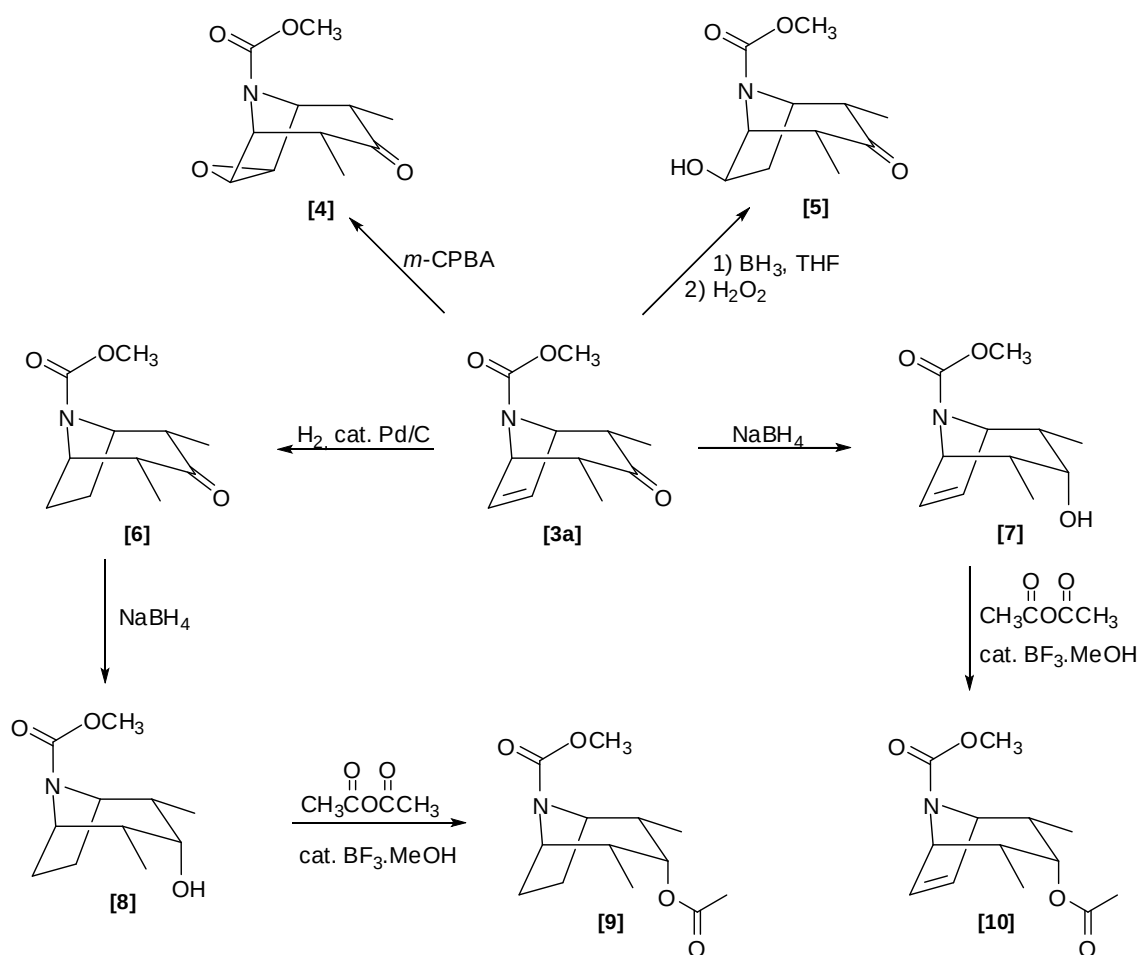


Figura 23 – Espectro de massas do composto [3].

3.4. Síntese de derivados tropânicos de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a]

Os derivados de carbamatos bicíclicos foram sintetizados conforme descrito no Esquema 18, sendo realizadas transformações químicas no composto [3a], obtido com maior rendimento. As reações para a obtenção desses derivados são relativamente simples e modificações são obtidas na estrutura do alcaloide tropânico. O objetivo dessas transformações é determinar se alguma modificação na estrutura de [3a] influenciará na atividade herbicida que se espera para tal composto.



3.4.1. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-6,7-epóxi-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [4]

O interesse em realizar a epoxidação de [3a] é o fato de muitos compostos epoxidados possuírem atividades biológicas, exemplo disso é a escopolamina (Figura 24), um alcaloide tropânico que possui atividade antiespasmódica (YUN, 1992).

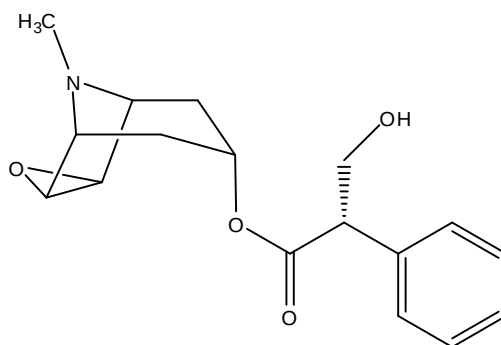
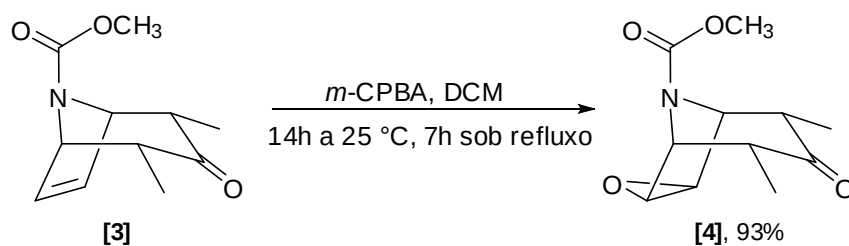


Figura 24 – Estrutura da Escopolamina

A partir da epoxidação da insaturação presente em [3a], é formado um derivado com um grupo epóxido entre as posições 6 e 7 do esqueleto tropânico, conforme mostrado no Esquema 19.



Esquema 19 – Epoxidação de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3].

Decorridas vinte e uma horas após adição de ácido *m*-cloroperbenzóico em [3a], observou-se por CCD o desaparecimento do produto de partida [3a], com $R_f = 0,55$ (hexano: éter dietílico, 1:2 v/v), e a formação de um produto com $R_f = 0,28$ (hexano: éter dietílico, 1:2 v/v).

Após purificação por coluna cromatográfica (hexano:éter dietílico; 1:2 v/v), o epóxido [4] foi obtido como um sólido branco em 93% de rendimento.

Na Figura 25 é apresentado o espectro no IV de **[4]**, onde pode-se observar uma banda de absorção intensa em 1692 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila da cetona e da carbonila do carbamato, e outras duas bandas fortes em 1468 e 1414, referentes ao estiramento da ligação C-N (carbamato). As bandas referentes ao estiramento do anel do epóxido encontram-se em 1277 e 847 cm^{-1} (BARBOSA, 2007).

O grupo carbamato na posição 8 do esqueleto tropânico faz com que a molécula não apresente simetria e que todos os hidrogênios tenham deslocamentos diferenciados. A estrutura de energia minimizada de **[4]** mostra que a carbonila do carbamato encontra-se do mesmo lado que hidrogênios H-1 e H-2 e a metoxila orienta-se em posição oposta a carbonila, da mesma forma mostrada na estrutura tridimensional do composto **[3a]** (Figura 17).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 26), é possível observar dois dupletos em $\delta = 1,13$ ($J_{12,4} = 7,2\text{ Hz}$) e $\delta = 1,15$ ($J_{11,2} = 7,2\text{ Hz}$), referente às duas metilas H-12 e H-11, respectivamente. Um multiplete em $\delta = 2,66\text{-}2,81$ referente aos hidrogênios H-2 e H-4 e dois dupletos, referente aos hidrogênios do epóxido, H-6 e H-7. O duplete em $\delta = 3,44$ ($J_{6,7} = 3,0\text{ Hz}$), corresponde ao H-6 e o outro em $\delta = 3,46$ ($J_{7,6} = 3,0\text{ Hz}$), corresponde ao H-7. Um simpleto com $\delta = 3,74$, refere-se à metoxila do carbamato e dois dupletos $\delta = 4,45$ e $\delta = 4,57$, referentes aos hidrogênios H-5 e H-1, respectivamente. As atribuições foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 27), devido à proximidade desses sinais.

Outra observação notada é o efeito de blindagem diamagnética da carbonila do carbamato. Os hidrogênios que se localizam do mesmo lado que a carbonila do carbamato, H-1, H-2, H-7 e H-11, estão mais desblindados do que os hidrogênios contrários a carbonila, H-4, H-5, H-6 e H-12. Isso porque os hidrogênios mais desblindados encontram-se fora do cone de blindagem diamagnética da carbonila, apresentando assim, maior deslocamento químico.

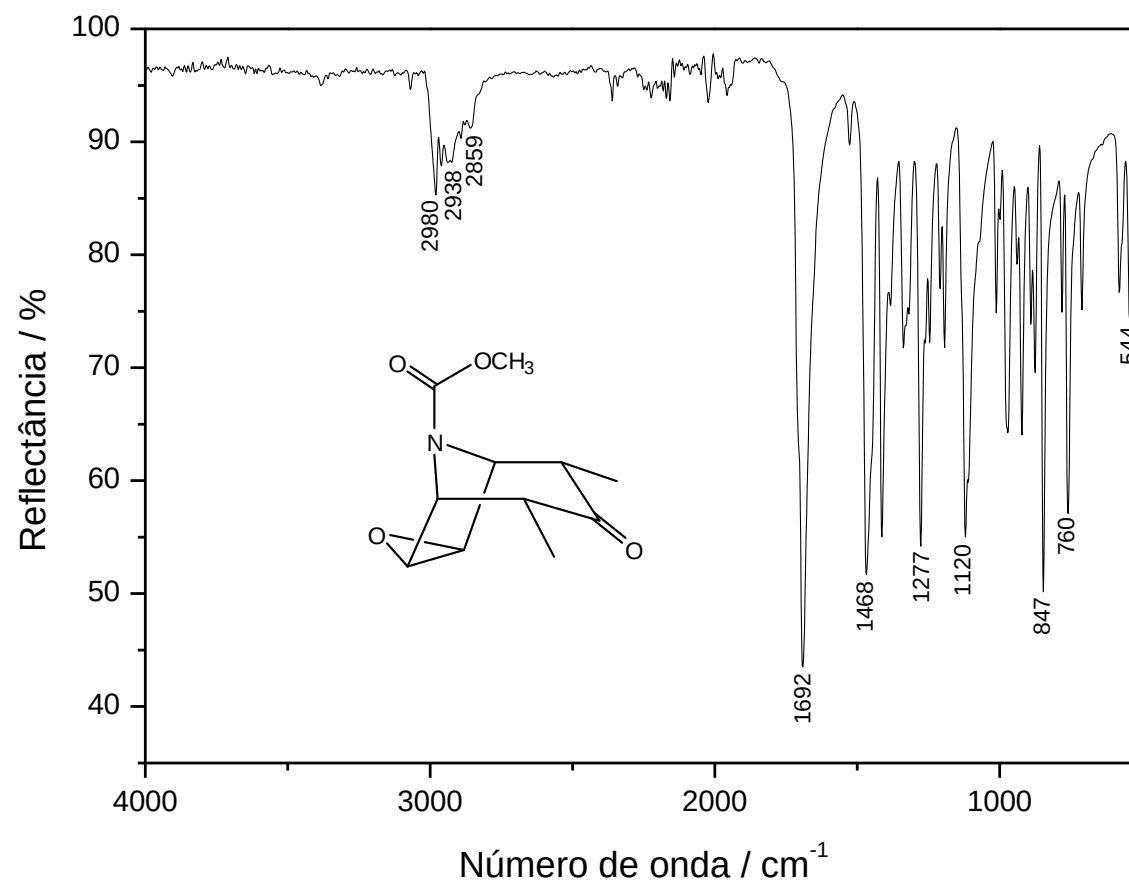


Figura 25 – Espectro no infravermelho do composto [4].

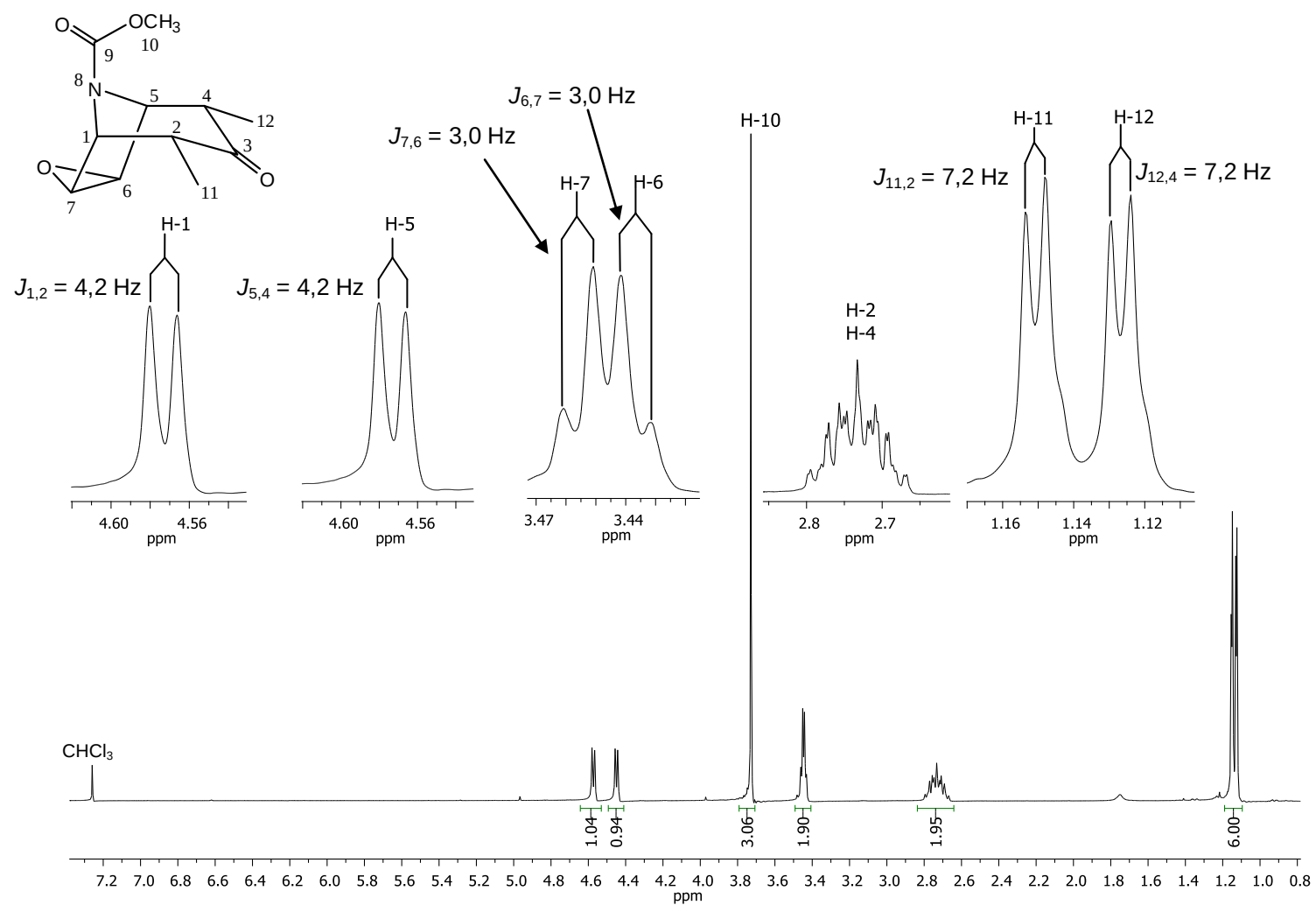


Figura 26 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **[4]**.

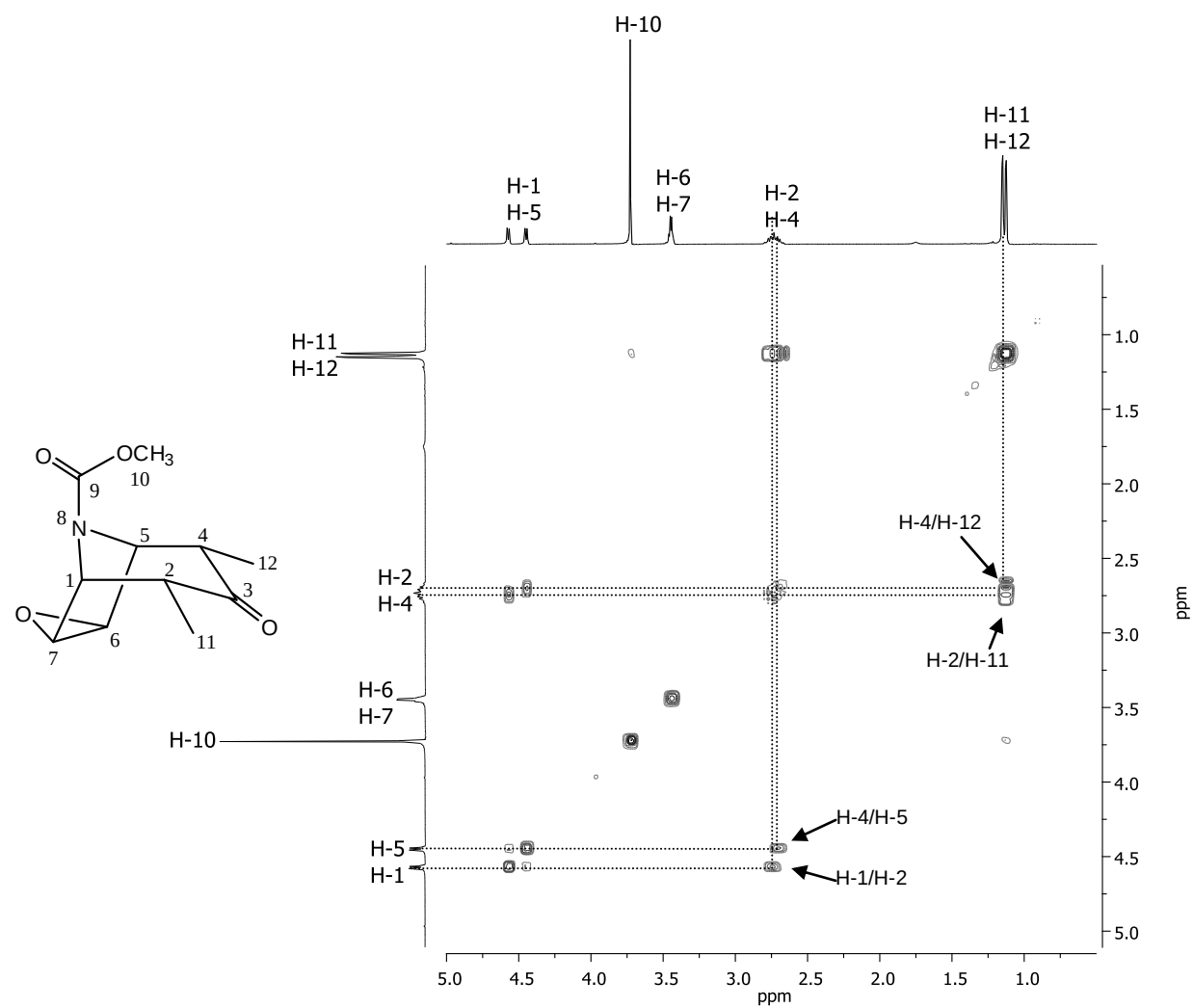


Figura 27 – Mapa de contornos COSY do composto [4].

No mapa de contornos COSY, Figura 27, é possível observar o acoplamento entre H-11 e H-2, H-12 e H-4, H-2 e H-1, H-4 e H-5 e entre H-6 e H-7, porém não existe acoplamento entre H-1 e H-7 e entre H-5 e H-6, apesar da proximidade desses hidrogênios. Isso pode ser explicado pelos ângulos diedros entre H-1, C-1, C-7, H-7 ($\alpha = 74,34^\circ$) e H-5, C-5, C-6, H-6 ($\alpha = 74,38^\circ$). Observando a curva de Karplus (Figura 28), podemos ver que o acoplamento (J) para tais ângulos é próximo de zero, explicando assim, o não-acoplamento entre os hidrogênios H-1 e H-7 e H-5 e H-6. (KARPLUS, 1963).

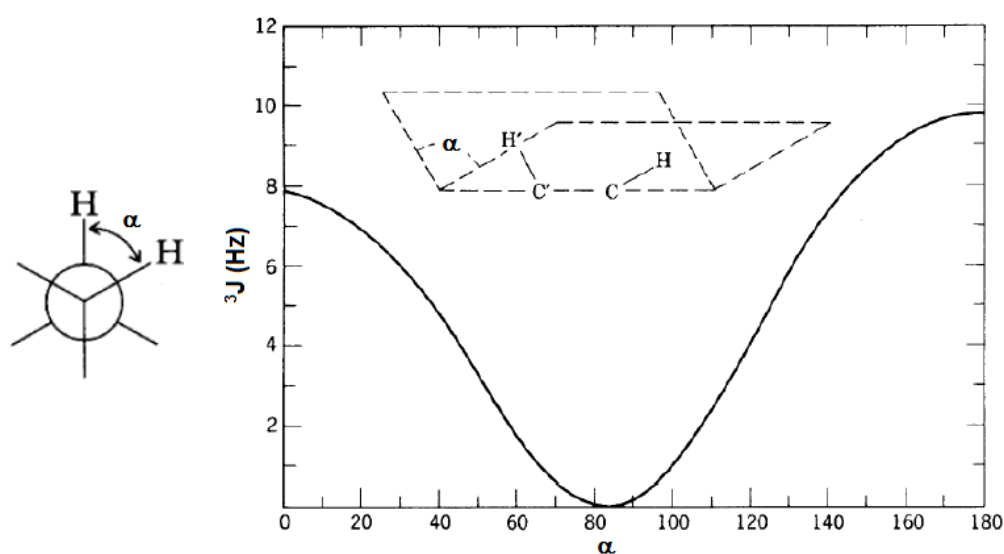


Figura 28 – Curva de Karplus. Relação entre ângulo diedro e constante de acoplamento para prótons vicinais.

A orientação do anel do epóxido, situado entre os carbonos C-6 e C-7, é exo em relação ao esqueleto tropânico, sendo confirmada por uma técnica de RMN, *NOEdiff*. Quando irradiados os dupletos em $\delta = 1,13$ e $1,15$, referente às metilas que se encontra na posição exo dos carbonos C-4 e C-5, os sinais referentes aos hidrogênios H-1, H-2, H-4, H-5, H-6 e H-7 tiveram um efeito *Overhauser* (aumento na intensidade dos sinais), implicando estar próximo das metilas. Na Figura 29 é mostrado o espectro de *NOEdiff* quando as metilas são irradiadas e a estrutura de **[4]**, mostrando as proximidades entre os hidrogênios H-12, H-4, H-5 e H-6. A única maneira dos hidrogênios H-6 e H-7 terem um efeito *Overhauser* quando as metilas são irradiadas, é estarem na posição

endo em relação ao esqueleto tropânico, logo o epóxido necessariamente está na posição exo.

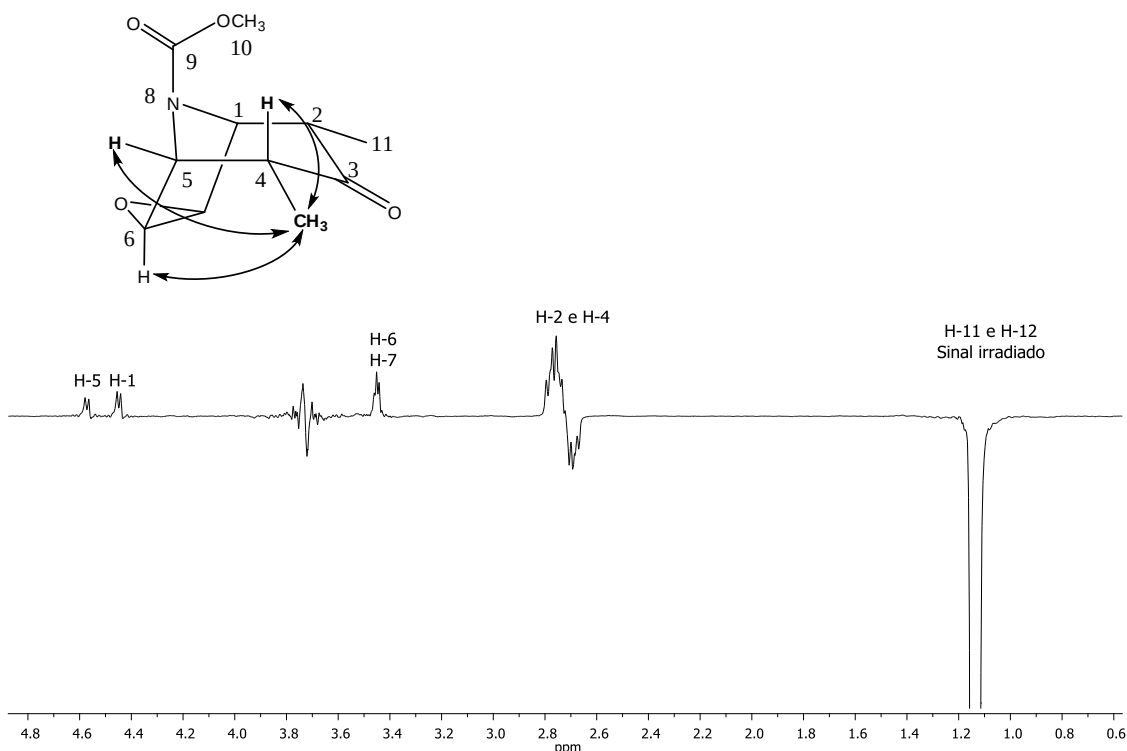
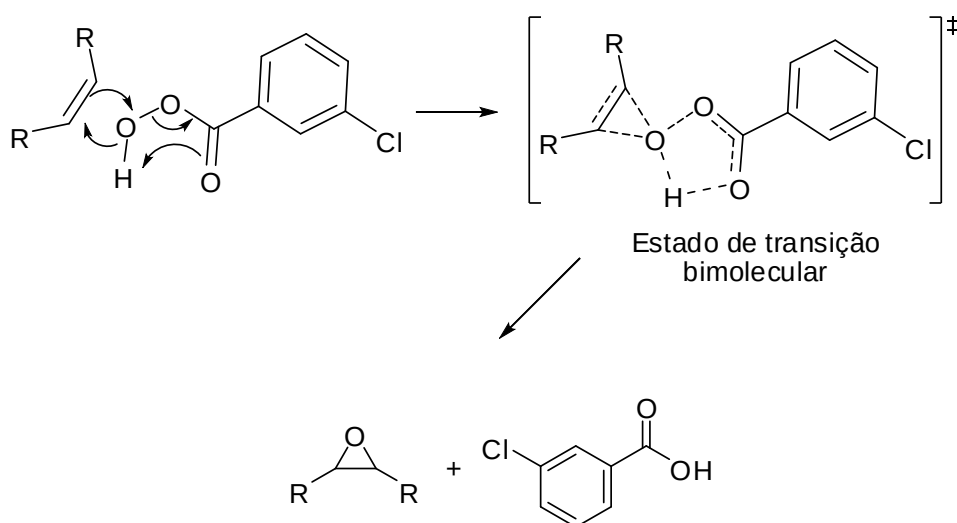


Figura 29 – Experimento de *NOEdiff* de **[4]** com irradiação de duplete $\delta = 1,13$.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[4]** (Figura 30), os picos em $\delta = 10,61$ e $\delta = 10,74$, referem-se aos dois átomos de carbono da metila C-12 e C-11, respectivamente. O pico em $\delta = 47,44$ é referente ao carbono C-4 e em $\delta = 47,55$, referente ao C-2. Os carbonos do epóxido apresentam deslocamentos iguais a $\delta = 51,25$ (C-6) e $\delta = 51,59$ (C-7). A metoxila do carbamato (C-10) aparece em $\delta = 53,15$ e os carbonos C-5 e C-1 aparecem em $\delta = 58,01$ e $\delta = 58,37$, sendo mais desblindados por estarem próximos ao átomo de nitrogênio. As carbonilas, do carbamato e da cetona, apresentam deslocamentos em $\delta = 156,74$ (C-9) e $\delta = 209,29$ (C-3). Ainda assim, para cada par citado anteriormente, observam-se sinais próximos, o que pode tornar a atribuição um pouco imprecisa. Dessa forma, os sinais a esses pares foram elucidados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos *HETCOR* dessa molécula, como é mostrado na Figura 31.

A fórmula molecular de **[4]** foi confirmada no espectro de massas (Figura 32), que apresenta o sinal do íon molecular $[M^+]$ em $m/z = 225$. O sinal em $m/z = 194$ foi atribuído ao fragmento oriundo da perda da metoxila do grupo carbamato $[M - CH_3O]$.

Acredita-se que a epoxidação seja uma reação sincronizada, passando por um estado de transição em que há a transferência do oxigênio do OH do peroxiácido para o alqueno, ocorrendo por meio de uma única etapa (bimolecular), conforme mostrado no mecanismo apresentado no Esquema 20 (CLAYDEN *et al.*, 2001).



Esquema 20 – Mecanismo para epoxidação de alquenos.

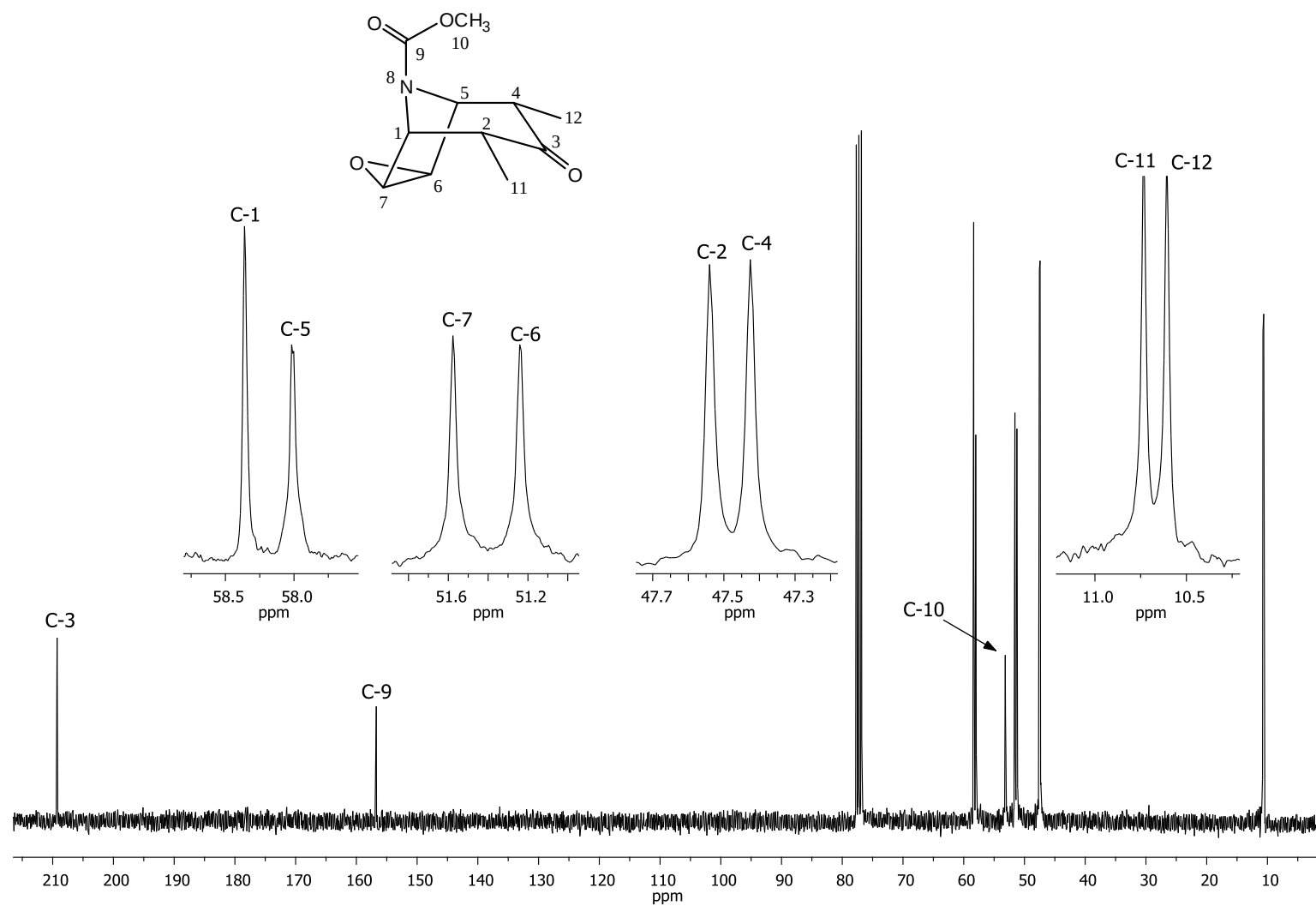


Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [4].

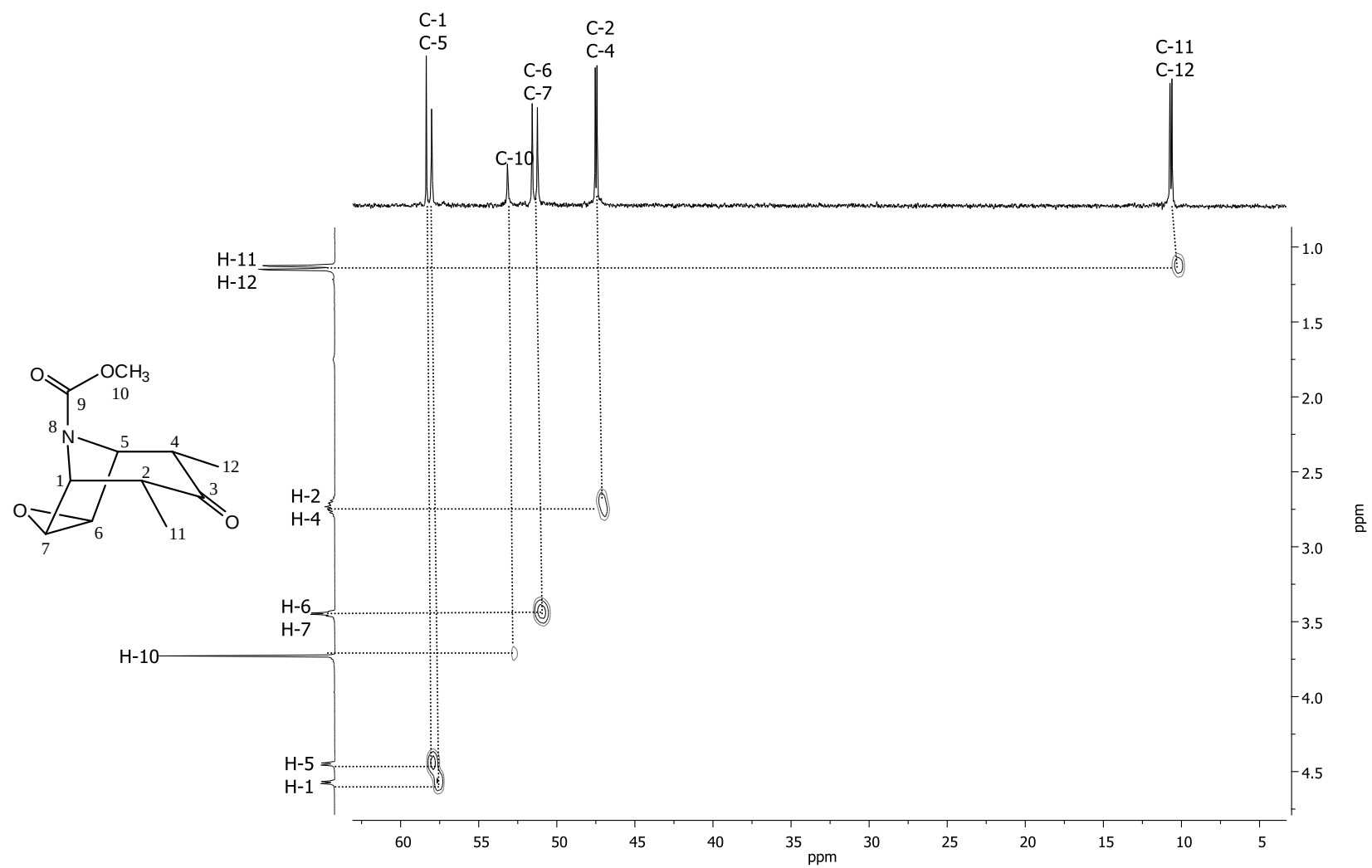


Figura 31 – Mapa de contornos *HETCOR* do composto [4].

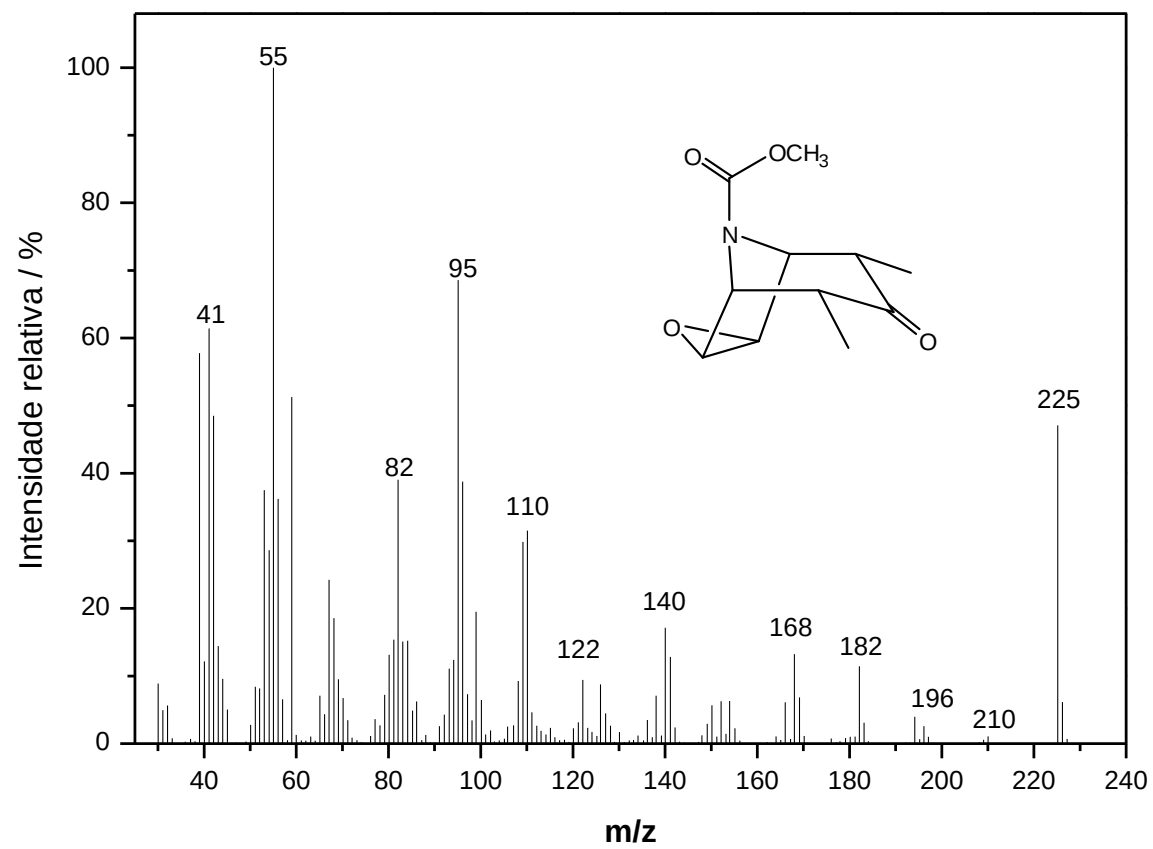
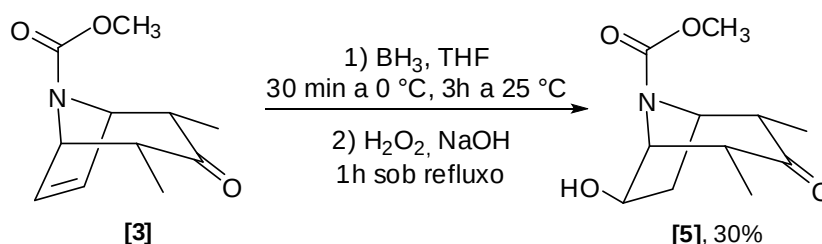


Figura 32 – Espectro de massas do composto [4].

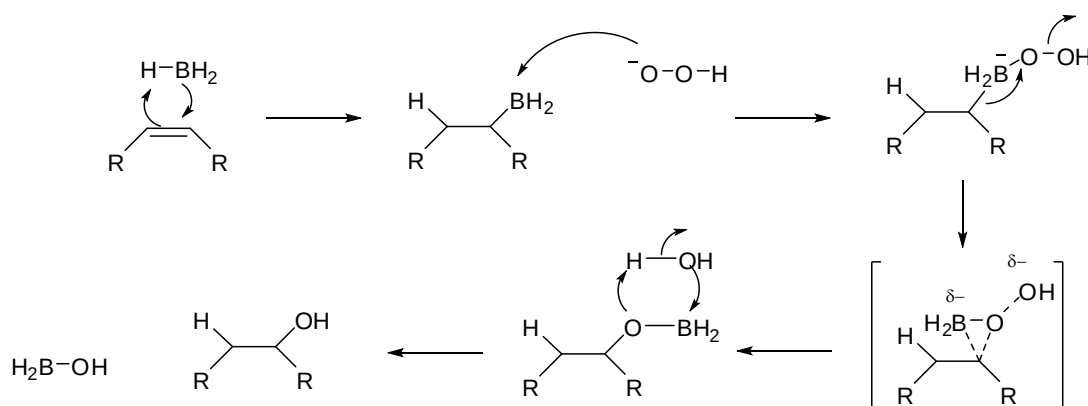
3.4.2. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-6-hidróxi-3-oxa-8-azabicclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [5]

A partir de uma hidroboração oxidativa da insaturação presente em [3a], um derivado com um álcool na posição 6 do esqueleto tropânico é formado, conforme descrito no Esquema 21. O álcool é um grupo em que pode-se realizar diversas reações, como oxidação, esterificação, inserção de grupos como o carbamatos, entre outros.



Esquema 21 – Hidroboração oxidativa de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a].

Na primeira etapa da hidroboração, ocorre a adição do borano (BH₃) no alqueno. Na segunda etapa, o ânion do peróxido de hidrogênio (formado pela presença de hidróxido de sódio em peróxido de hidrogênio) age como nucleófilo, atacando o boro e formando uma ligação oxigênio-boro. Na terceira etapa, o carbono migra do boro para o oxigênio, formando o alcóxi-borano e deslocando o íon hidróxido. A última etapa ocorre a quebra da ligação boro-oxigênio por meio de uma hidrólise, obtendo o álcool (CLAYDEN *et al.*, 2001). Tal mecanismo é apresentado no Esquema 22.



Esquema 22 – Mecanismo de hidroboração oxidativa para alquenos.

Decorrida uma hora sob refluxo, após adição do peróxido de hidrogênio em meio básico, observou-se por CCD o desaparecimento do produto de partida **[3a]**, com $R_f = 0,58$ (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v), e a formação de produtos com $R_f = 0,32$ (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v) e $R_f = 0,05$ (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v).

Após purificação por coluna cromatográfica (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v), o composto **[5]**, $R_f = 0,32$ (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v), foi obtido como um óleo incolor em 30% de rendimento. Tal rendimento é considerado baixo, sendo explicado pela formação de subprodutos obtidos a partir da redução do carbamato pelo borano (ALCÂNTARA *et al.*, 2002).

O espectro no IV de **[5]** (Figura 33) apresentou uma banda larga, característica de estiramento de OH de alcoóis, em 3419 cm^{-1} . Uma banda de absorção intensa em 1676 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila da cetona e da carbonila do carbamato, e outras duas bandas fortes em 1449 e 1391, referentes ao estiramento da ligação C-N (carbamato). A banda referente ao estiramento da ligação C-O de álcool secundário encontra-se em 1122 cm^{-1} (BARBOSA, 2007).

A fórmula molecular de **[5]** foi confirmada no espectro de massas (Figura 34), que apresenta o sinal do íon molecular $[M^+]$ em $m/z = 227$. O sinal em $m/z = 209$ foi atribuído ao fragmento oriundo da perda de uma molécula de água $[M - H_2O]$.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 35), é possível observar dois dupletos em $\delta = 0,98$ ($J_{11,2} = 6,8\text{ Hz}$) e $\delta = 1,09$ ($J_{12,4} = 6,8\text{ Hz}$), referente às duas metilas H-11 e H-12, respectivamente. Os hidrogênios ligados no carbono 7 são quimicamente diferentes, sendo diferenciados no espectro de RMN de ^1H . O hidrogênio que apresenta menor deslocamento químico (H-7a) encontra-se do mesmo lado que a hidroxila do álcool, e seu sinal foi observado como duplo dupletos em $\delta = 1,79$ ($J = 3,9\text{ Hz}$ e $J = 14,0\text{ Hz}$). O hidrogênio H-7b apresentou mesma multiplicidade e o sinal foi observado em $\delta = 2,05$ ($J = 7,1\text{ Hz}$ e $J = 14,0\text{ Hz}$). O sinal referente à hidroxila é mostrado como um simpleto largo em $\delta = 2,30$. Um sinal largo integrado para dois hidrogênios em $\delta = 2,60\text{-}2,80$ refere-se aos hidrogênios H-2 e H-4 e o simpleto com $\delta = 3,77$, à metoxila do carbamato. O sinal referente ao H-6 é o duplo dupletos em $\delta = 4,07$ ($J = 3,9\text{ Hz}$ e

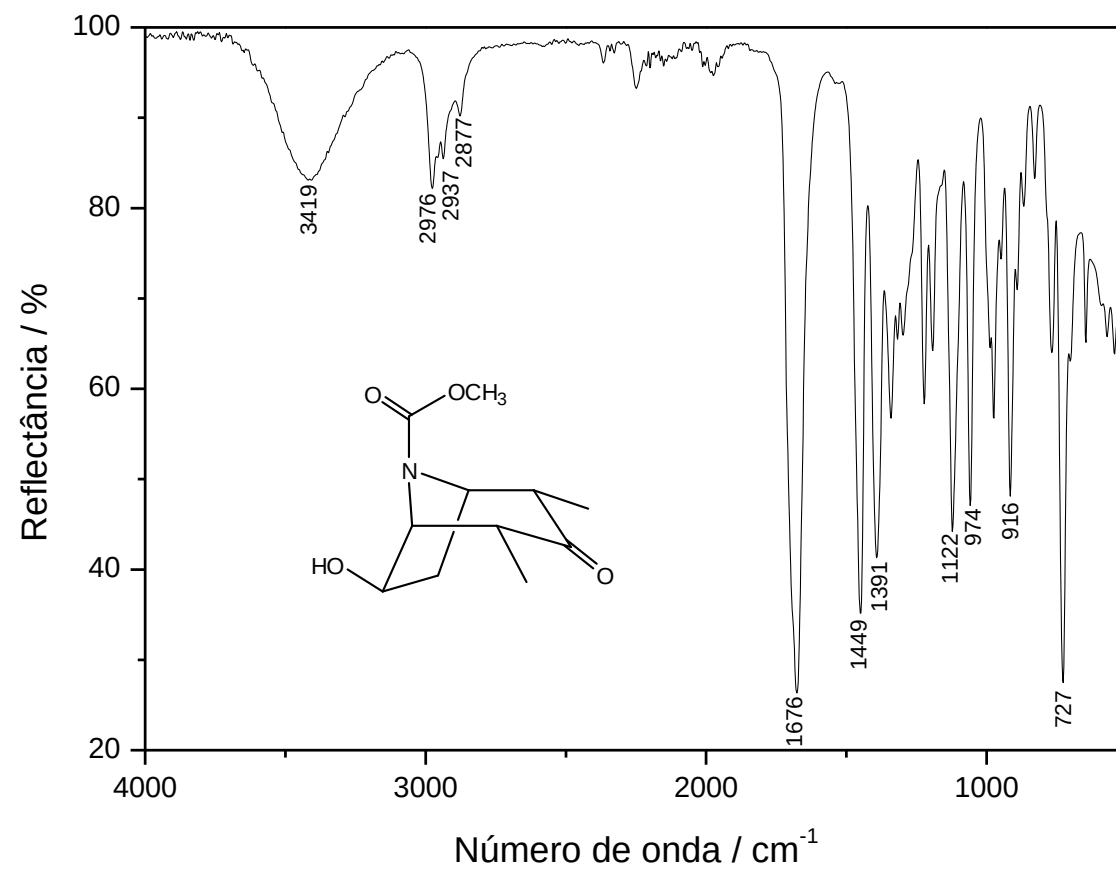


Figura 33 – Espectro no infravermelho do composto [5].

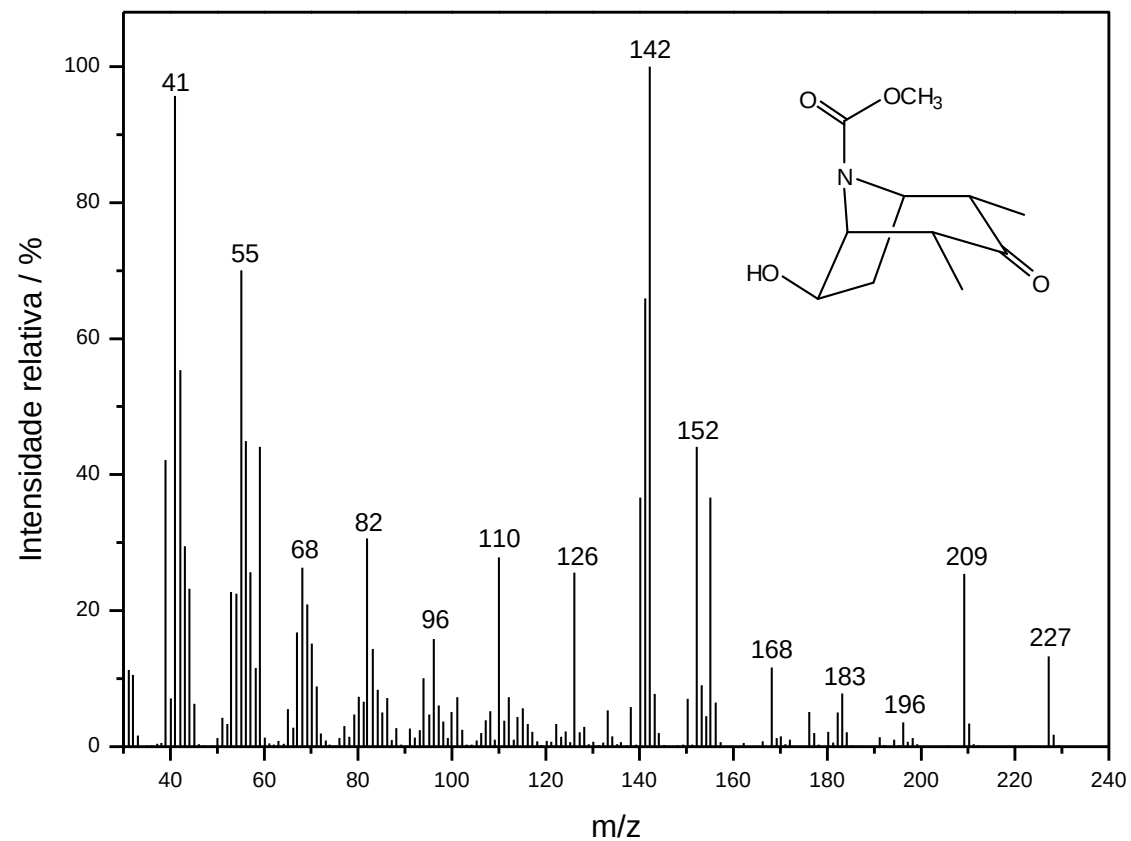


Figura 34 – Espectro de massas do composto [5].

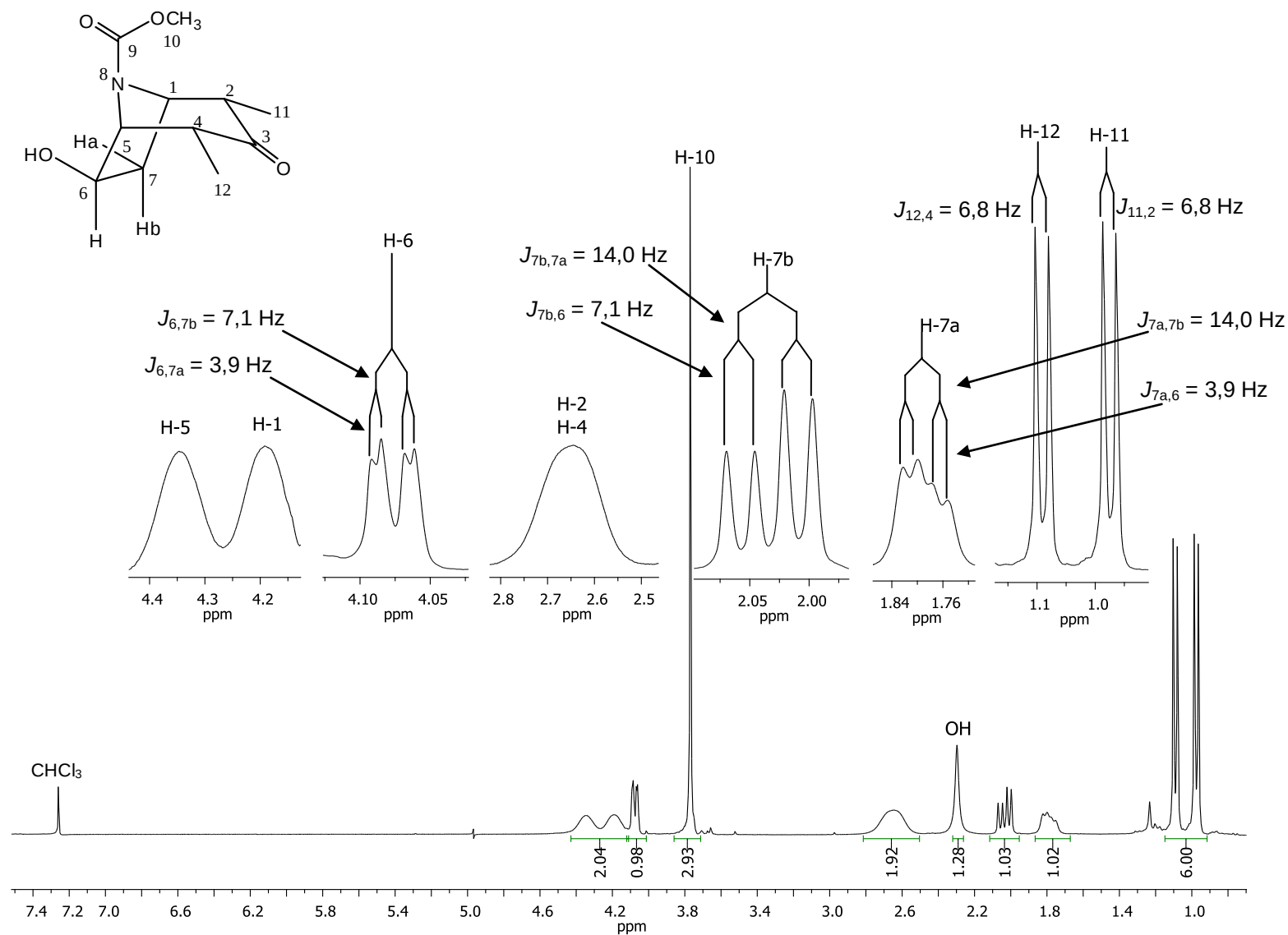


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [5].

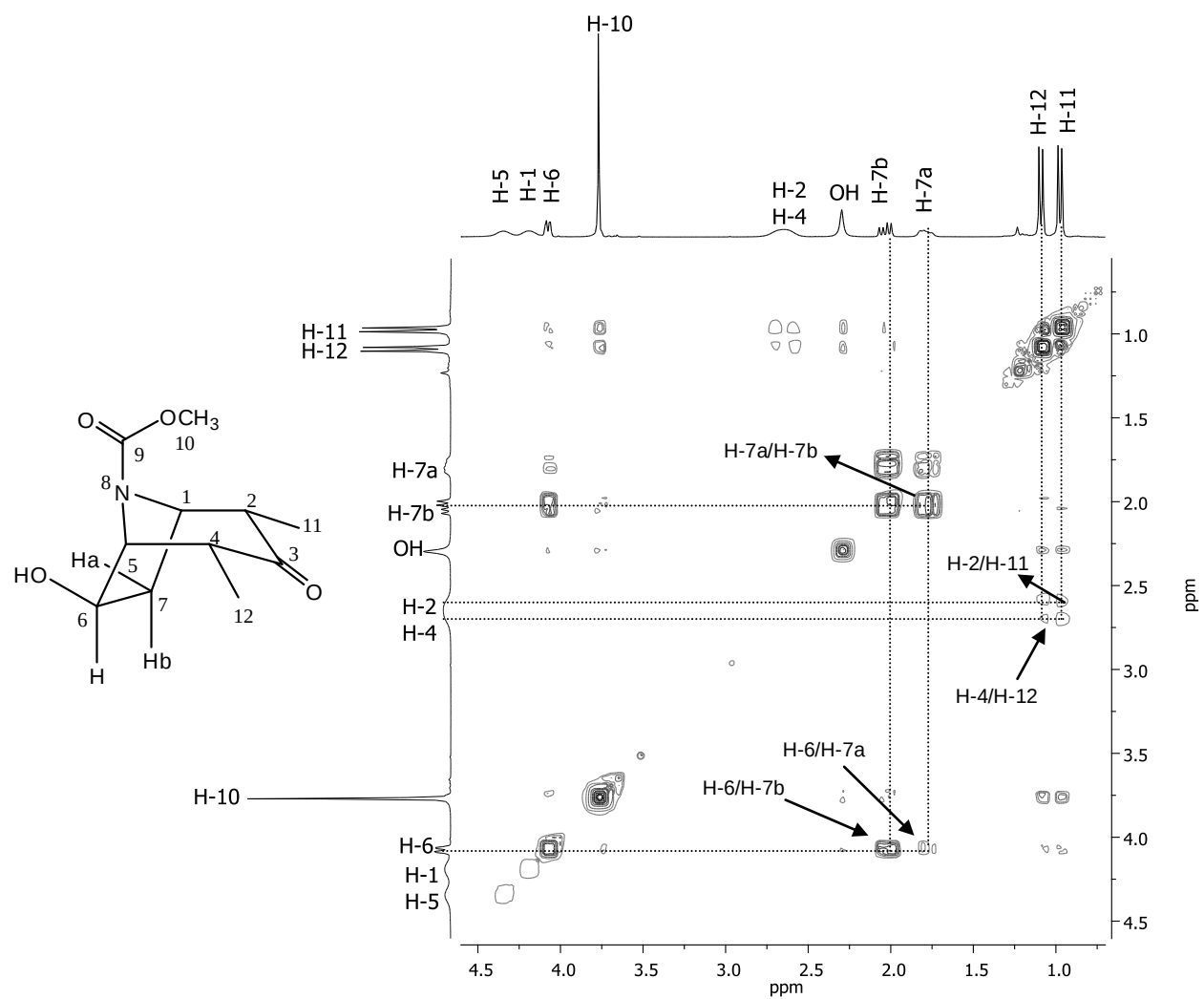


Figura 36 – Mapa de contornos COSY do composto [5].

$J = 7,1$ Hz) integrado para um hidrogênio. Dois sinais com deslocamentos iguais a $\delta = 4,12-4,27$ e $\delta = 4,27-4,44$, referem-se aos hidrogênios H-1 e H-5, respectivamente. O hidrogênio H-5 apresenta maior deslocamento químico por estar mais perto da hidroxila do que o H-1, sendo, portanto, mais desblindado. As atribuições foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 36).

A orientação da hidroxila do carbono C-6 é *exo* em relação ao esqueleto tropânico, sendo confirmada pelo *NOEdiff*. Quando irradiado o duplete em $\delta = 1,09$, referente à metila que se encontram na posição equatorial do carbono C-2, os sinais referentes aos hidrogênios H-1, H-2, H-4, H-5 e H-6 tiveram um efeito *Overhauser* (aumento na intensidade dos sinais), implicando estarem próximos da metila. Na Figura 37 é mostrado o experimento de *NOEdiff* quando a metila é irradiada e a proximidade entre H-1, H-2 e H-6, causando pelo efeito *Overhauser*. A única maneira do hidrogênio H-6 ter um efeito *Overhauser* quando a metila é irradiada, é ele estar *endo* em relação ao esqueleto tropânico, logo o hidróxido necessariamente está *exo*.

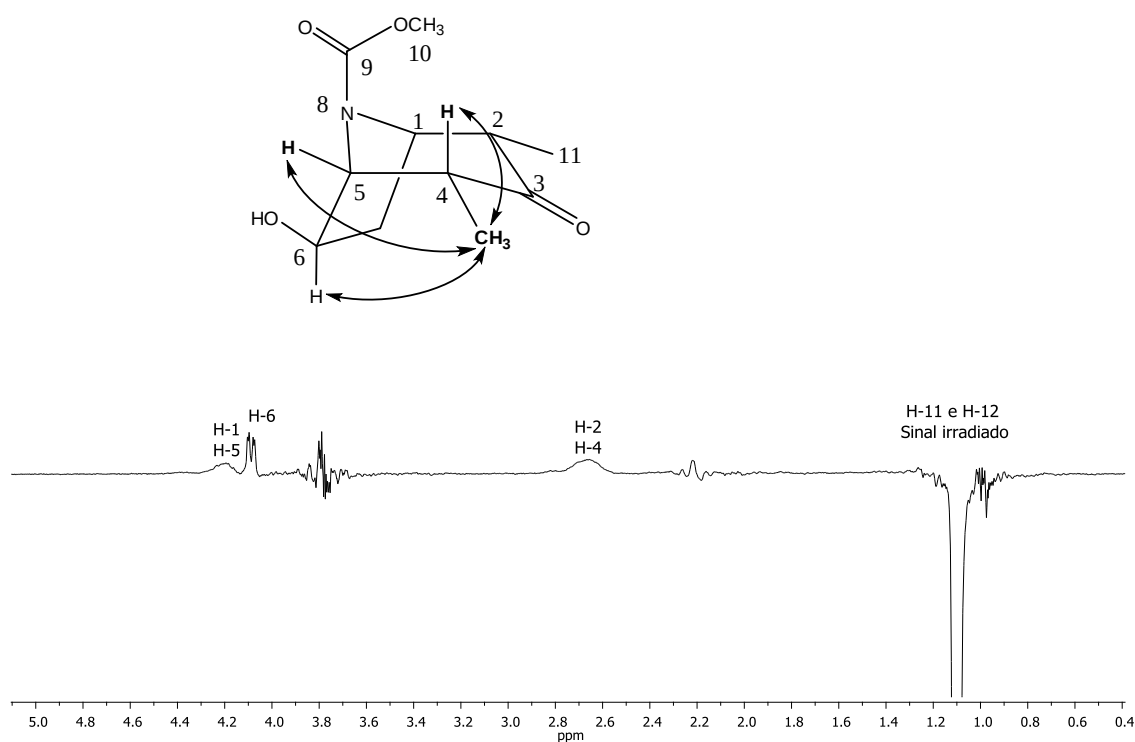


Figura 37 – Experimento de *NOEdiff* de [5] com irradiação de duplete $\delta = 1,09$.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[5]** (Figura 38), os picos em $\delta = 10,78$ e $\delta = 10,87$, referem-se aos dois átomos de carbono da metila C-11 e C-12, respectivamente. O pico em $\delta = 36,78$ é referente ao carbono C-2, em $\delta = 47,98$, referente ao C-4 e em $\delta = 49,56$, ao C-7. A metoxila do carbamato (C-10) aparece em $\delta = 53,12$ e os carbonos C-1 e C-5 aparecem em $\delta = 58,99$ e $\delta = 68,29$, o carbono ligado à hidroxila do álcool aparece em $\delta = 71,41$, sendo mais desblindados por estar próximo ao átomo eletronegativo, o oxigênio. As carbonilas, do carbamato e da cetona, apresentam deslocamentos em $\delta = 155,11$ (C-9) e $\delta = 209,48$ (C-3). Foi observado sinais muito próximos, o que podia tornar a atribuição um pouco imprecisa. Dessa forma, os sinais a esses pares foram elucidados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos *HETCOR* dessa molécula, como é mostrado na Figura 39.

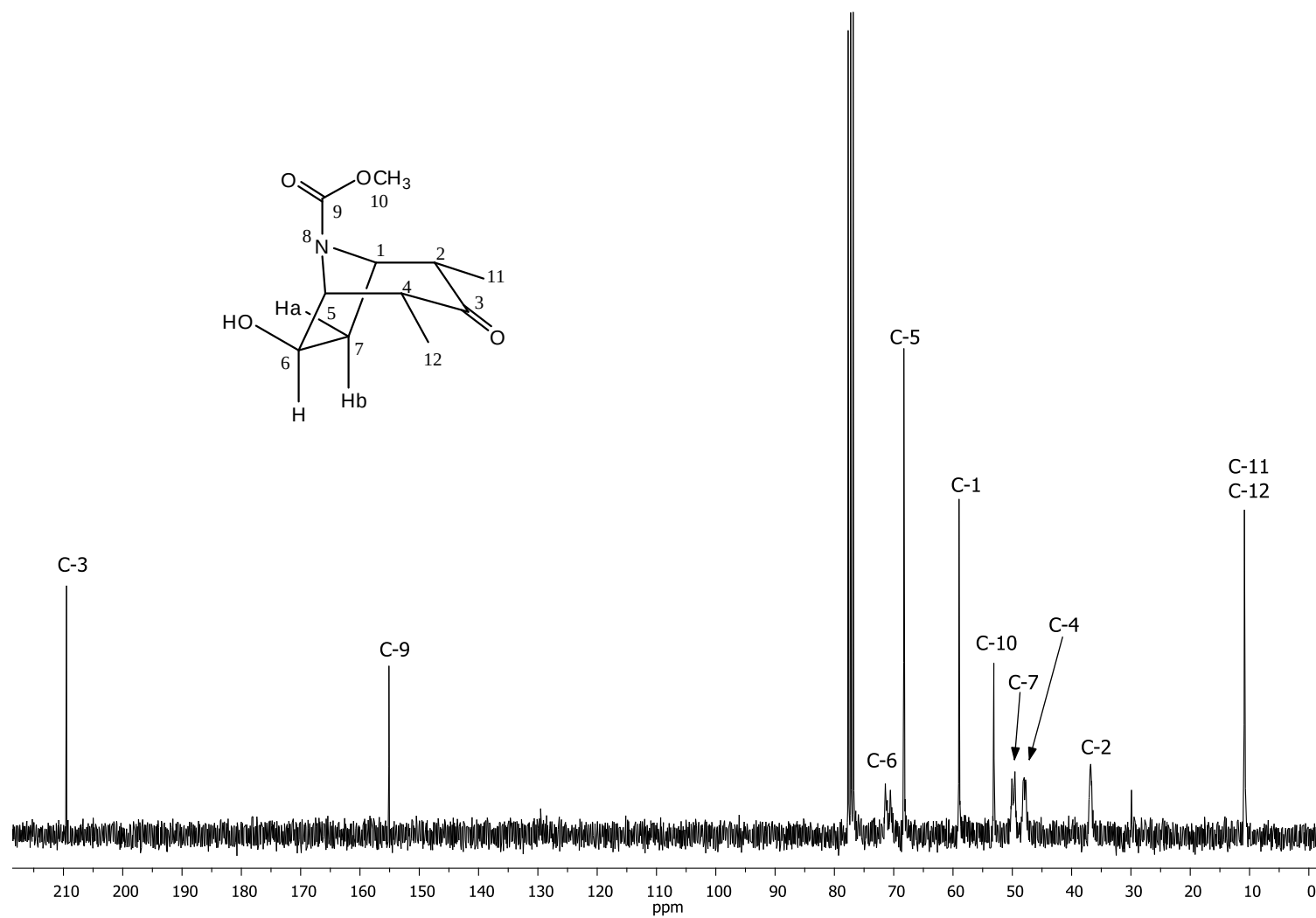


Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [5].

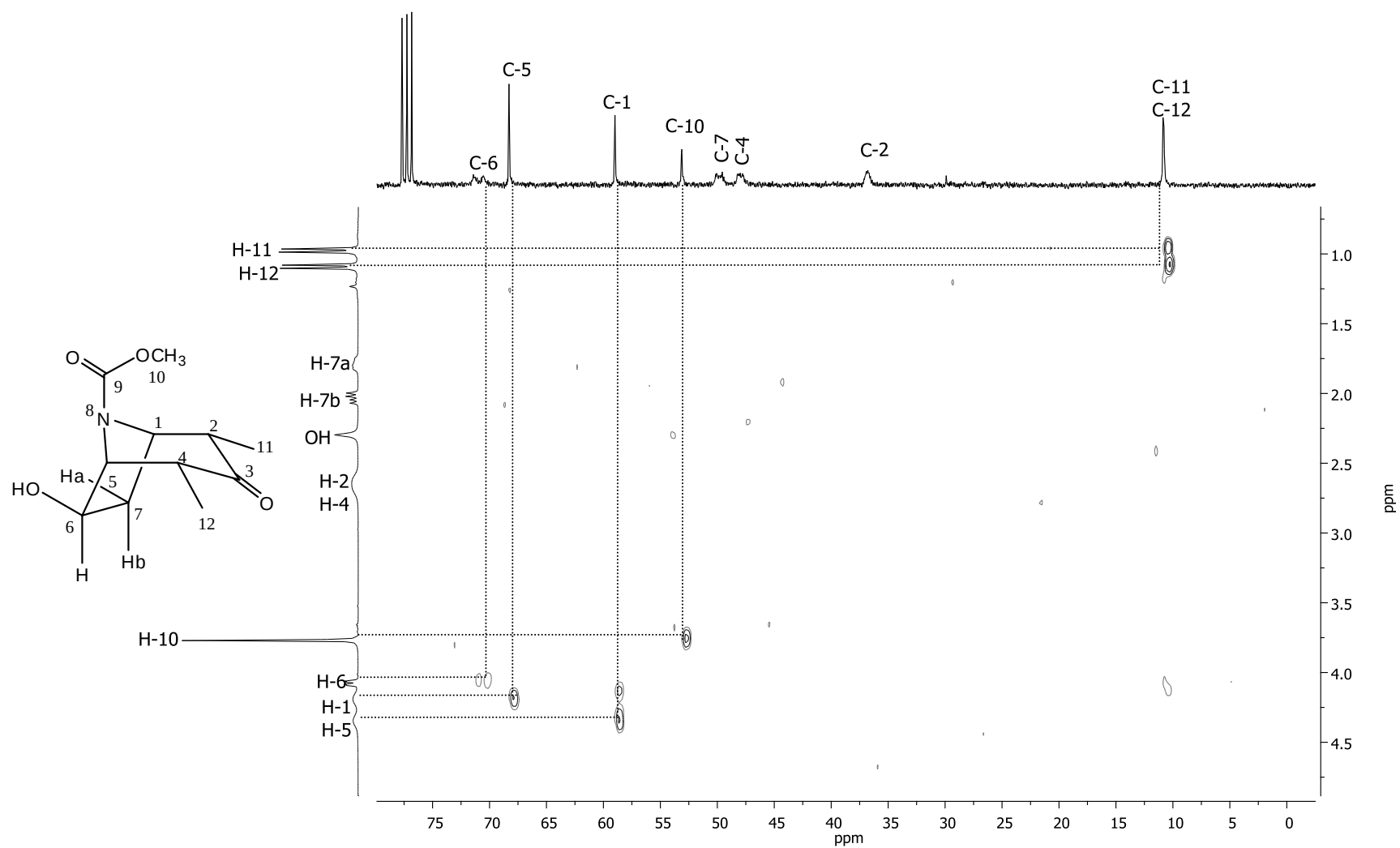
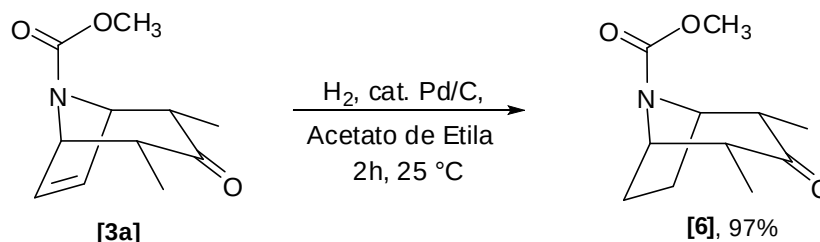


Figura 39 – Mapa de contornos *HETCOR* do composto [5].

3.4.3. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [6]

Outro derivado do alcaloide tropânico foi formado a partir da hidrogenação de [3a], conforme apresentado no Esquema 23. A hidrogenação foi planejada com intuito de avaliar a influência da ligação dupla na possível atividade herbicida desse alcaloide tropânico.



Esquema 23 – Hidrogenação de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a].

A hidrogenação é uma reação simples e rápida, resultando na obtenção do produto [6] como um sólido amarelo em 97% de rendimento.

A confirmação da estrutura de [6] foi feita através da análise dos espectros no IV, EM, RMN de ¹H e de ¹³C. O espectro no IV de [6] (Figura 40) apresentou uma banda de absorção intensa em 1693 cm⁻¹, referente ao estiramento da carbonila da cetona e da carbonila do carbamato, e outras três bandas fortes em 1444, 1384 e 1343, referentes ao estiramento da ligação C-N (carbamato).

A fórmula molecular de [6] foi confirmada no espectro de massas (Figura 41), que apresenta o sinal do íon molecular [M⁺] em m/z = 211. O sinal em m/z = 180 foi atribuído ao fragmento oriundo da perda da metoxila [M - CH₃O].

O grupo carbamato na posição 8 do esqueleto tropânico faz com que a molécula não apresente simetria, da mesma forma ocorrida nos compostos [3a], [3b] e [4], fazendo com que os hidrogênios obtenham deslocamentos diferenciados. Outra observação notada é o efeito de blindagem diamagnética da carbonila do carbamato. Os hidrogênios H-1 e H-2 encontram-se fora do cone de blindagem diamagnética da carbonila, apresentando assim, maior deslocamento químico do que os hidrogênios H-4 e H-5.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 42), é possível observar um duplete em $\delta = 0,98$ ($J_{11,2} = J_{12,4} = 6,6$ Hz), referente às duas metilas H-12 e H-11, respectivamente. Um sinal em $\delta = 1,48$ - $1,67$, integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios na posição *exo* em relação ao esqueleto tropânico de C-6 e C-7 e outro sinal em $\delta = 1,71$ - $1,92$, também integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios *endo* de C-6 e C-7. Dois sinais largos, um em $\delta = 2,54$ - $2,69$ referente ao hidrogênio H-2 e outro em $\delta = 2,69$ - $2,83$ referente ao H-4 e um simpleto com $\delta = 3,74$, referente à metoxila do carbamato. O sinal referente ao H-5 é o sinal largo com $\delta = 4,17$ - $4,27$ e o sinal referente H-1 possui $\delta = 4,27$ - $4,39$. As atribuições foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 43).

Os sinais no espectro de RMN de ^1H encontram-se alargados devido à rotação livre que existe na ligação entre o nitrogênio e a carbonila do carbamato, que leva os sinais de H-1, H-2, H-4, H-5, H-6 e H-7 serem uma média de todos os conformeros existentes desse composto, e por isso se apresentam alargados. O mesmo acontece para os compostos **[3a]**, **[3b]** e **[5]**.

No mapa de contornos COSY, Figura 43, é possível observar que não existe acoplamento entre H-1 e H-7b e entre H-5 e H-6b, apesar da proximidade desses hidrogênios. Isso pode ser explicado pelos ângulos diedros entre H-1, C-1, C-7, H-7b ($\alpha = 92,66^\circ$) e H-5, C-5, C-6, H-6b ($\alpha = 92,42^\circ$) serem próximos de 90° e observando a curva de Karplus (Figura 28), podemos ver que o acoplamento (J) para tais ângulos é próximo de zero. Os ângulos diedros foram obtidos através do programa de cálculos computacional *Spartan*.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[6]** (Figura 44), o pico em $\delta = 10,98$, refere-se aos dois átomos de carbono das metilas C-12 e C-11. O pico em $\delta = 23,93$ é referente ao carbono C-6 e em $\delta = 24,77$, refere-se ao C-7. O sinal em $\delta = 49,58$, refere-se ao C-4 e em $\delta = 50,13$, refere-se ao C-2. A metoxila do carbamato (C-10) aparece em $\delta = 52,87$ e os carbonos C-5 e C-1 aparecem em $\delta = 52,90$ e $\delta = 59,44$, respectivamente. As carbonilas, do carbamato e da cetona, apresentam deslocamentos em $\delta = 154,41$ (C-9) e $\delta = 210,55$ (C-3).

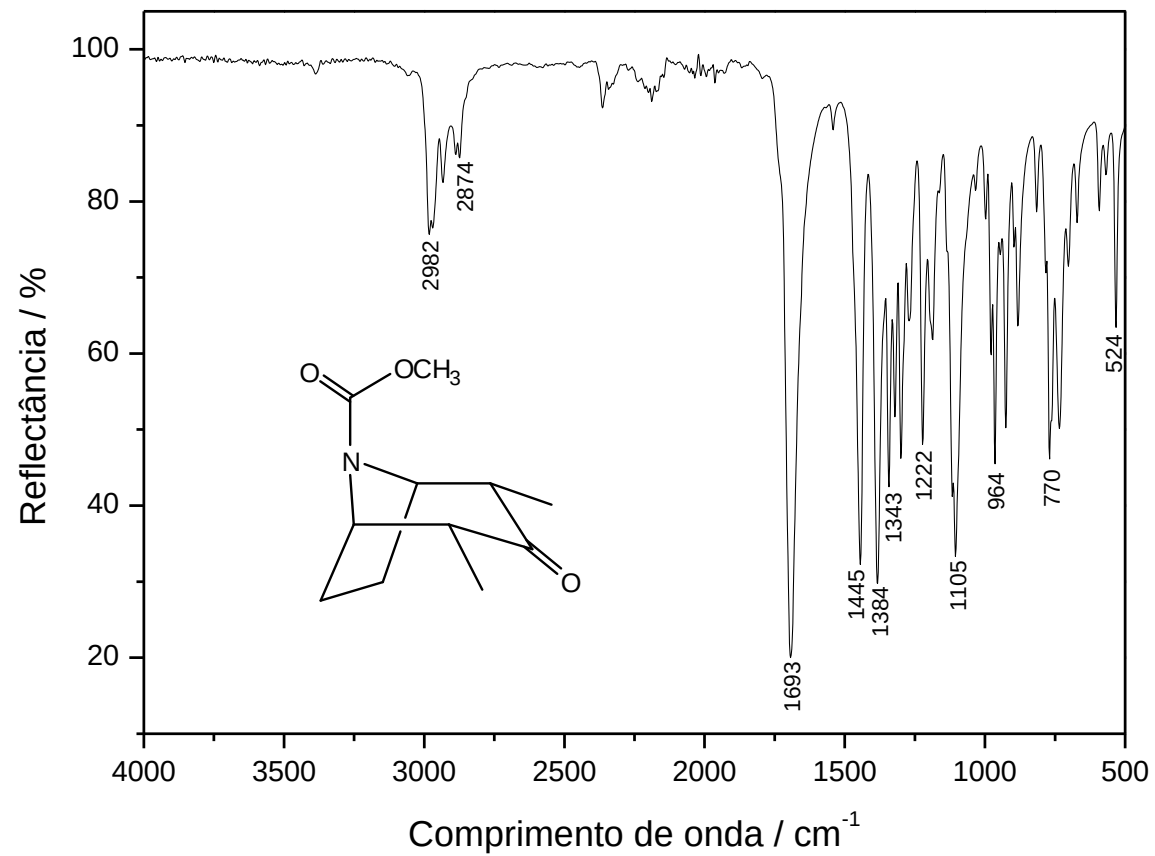


Figura 40 – Espectro no infravermelho do composto [6].

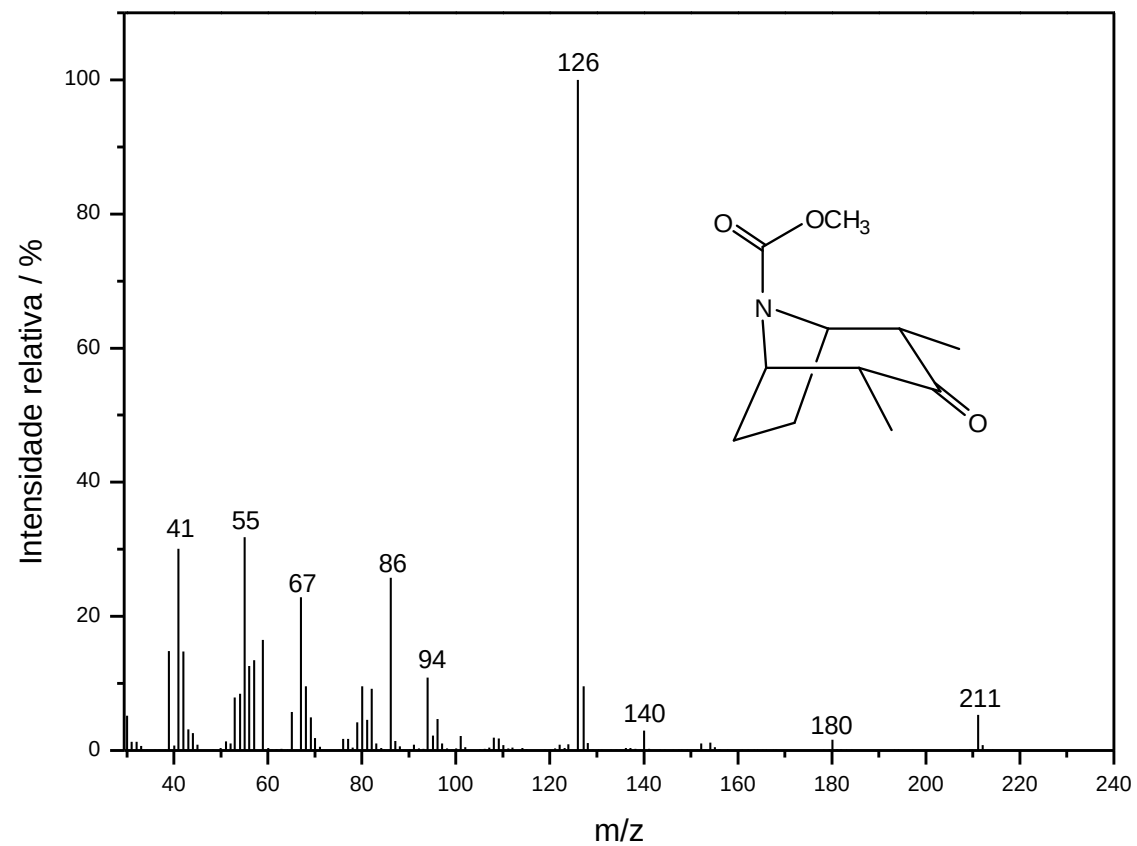


Figura 41 – Espectro de massas do composto [6].

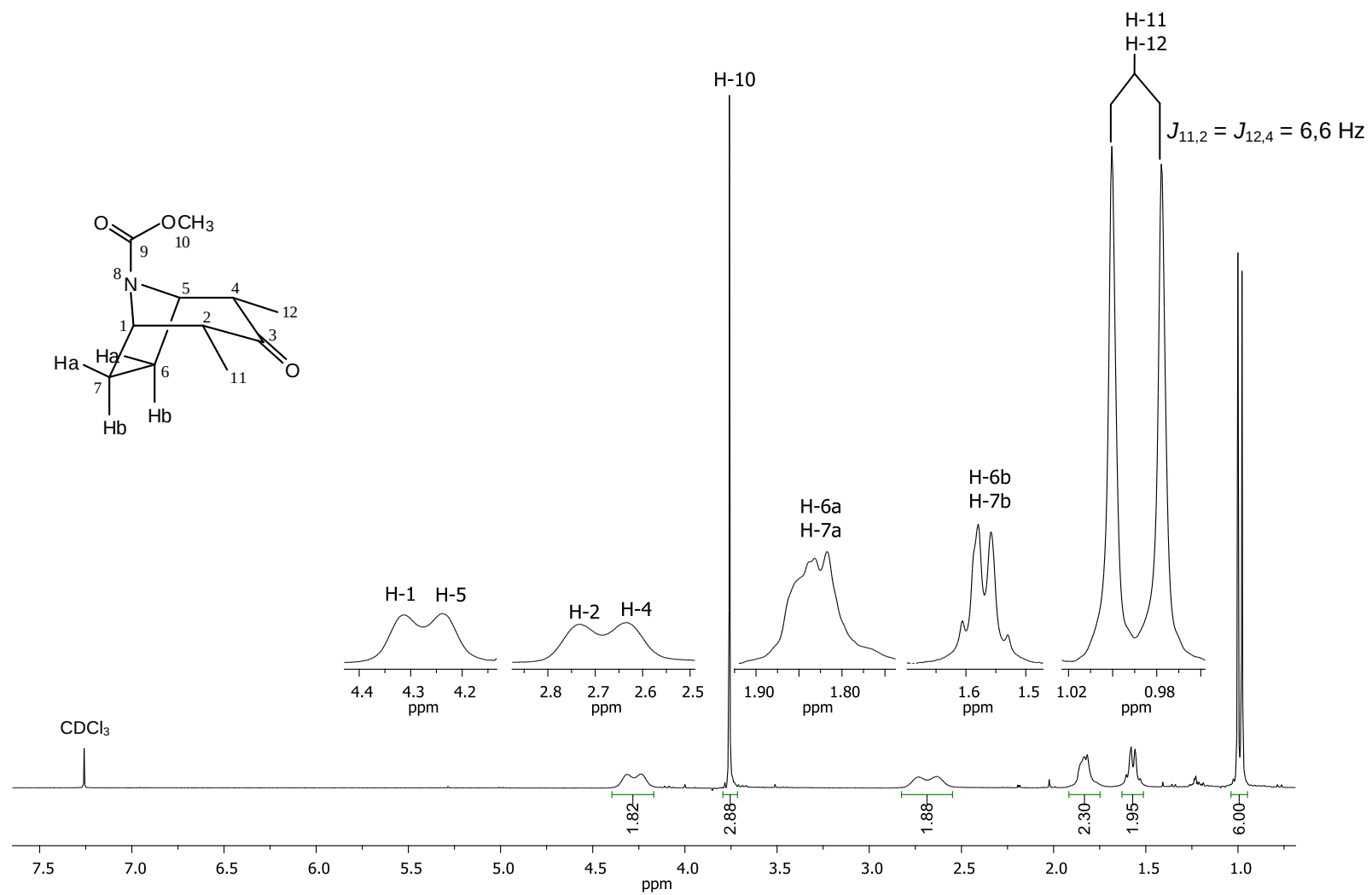


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [6].

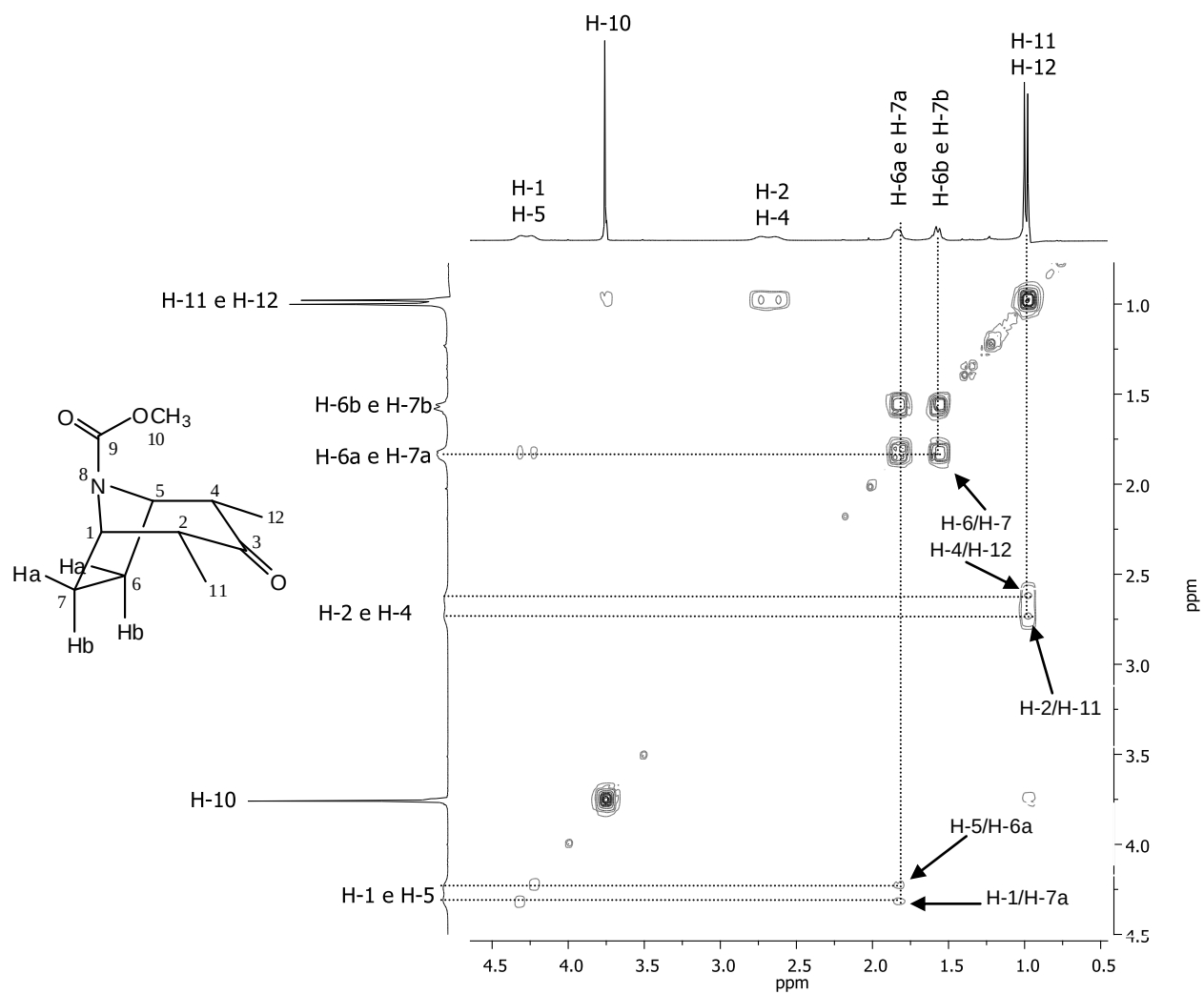


Figura 43 – Mapa de contornos COSY do composto [6].

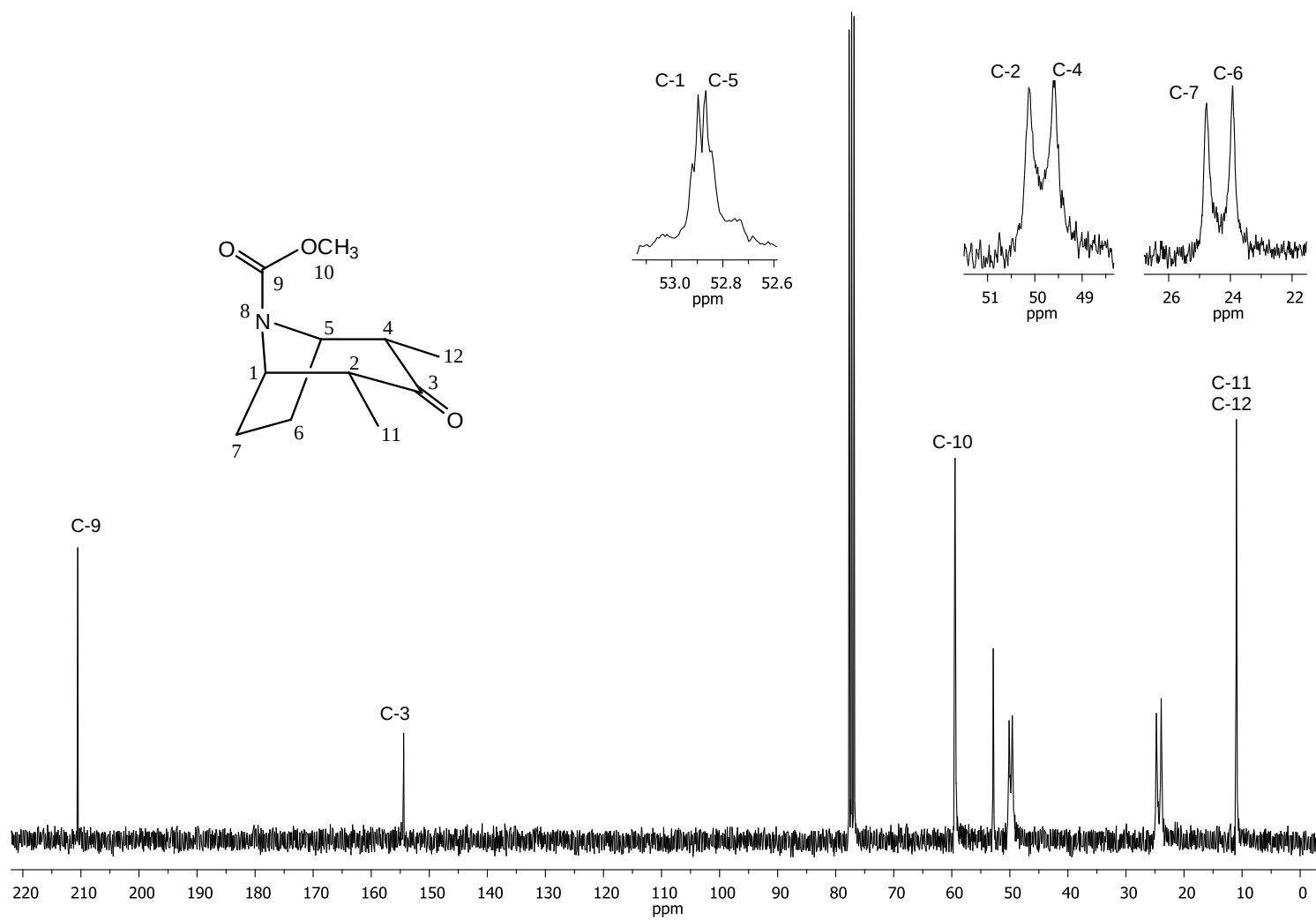
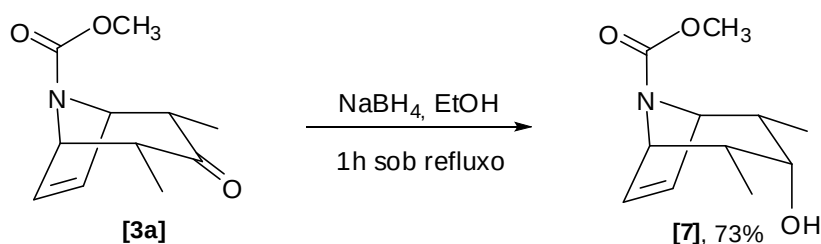


Figura 44 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [6].

3.4.4. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [7]

Outro derivado do alcaloide tropânico é formado a partir da redução de [3a] com NaBH₄, formando um álcool a partir da redução da cetona na posição 3 do esqueleto tropânico, conforme apresentado no Esquema 24. O álcool é um grupo que pode-se efetuar diversas reações, como a esterificação, inserção de grupos como carbamatos, entre outros.



Esquema 24 – Redução de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [3a] com NaBH₄.

Após uma hora sob refluxo, observou-se por CCD o desaparecimento do composto de partida [3a], com R_f = 0,58 (hexano:acetato de etila; 1:3 v/v), e a formação de produtos com R_f = 0,35 (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v) e R_f = 0,14 (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v).

Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:3 v/v), o produto resultante da redução [7] foi obtido na forma de cristais amarelo claro em 73% de rendimento.

O espectro no IV de [7] (Figura 45) apresentou uma banda de absorção intensa e larga em 3433 cm⁻¹, referente ao estiramento de OH do álcool. A banda referente ao estiramento da carbonila da cetona e da carbonila do carbamato é apresentada em 1671 cm⁻¹, e outras duas bandas fortes em 1457 e 1399, referem-se ao estiramento das ligações C=C e C-N (carbamato).

A fórmula molecular de [7] foi confirmada no espectro de massas (Figura 46), que apresenta o sinal do íon molecular [M⁺] em m/z = 211. O sinal em m/z = 152 foi atribuído ao fragmento oriundo da perda do grupo ligado ao nitrogênio [M - C(O)OCH₃].

Devido a presença do carbamato na posição 8 do esqueleto tropânico, o composto **[7]** não possui simetria, fazendo com que os hidrogênios obtenham deslocamentos diferenciados. Outra observação notada refere-se ao efeito de blindagem diamagnética da carbonila do carbamato. Os hidrogênios que se localizam do mesmo lado que a carbonila do carbamato, H-1 e H-2, estão mais desblindados do que os hidrogênios contrários a carbonila (H-4 e H-5), por estarem fora do cone de blindagem diamagnética.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 47) é observada uma mistura de compostos, sendo explicado pela presença do isômero **[3b]** no material de partida, formando assim o composto reduzido com configuração das metilas em *exo*. Os sinais referentes aos hidrogênios do composto **[3b]** reduzido são marcado com asteriscos no RMN de ^1H .

É observado no RMN de ^1H um duplete em $\delta = 1,02$ ($J_{11,2} = J_{12,4} = 7,3$ Hz), referente às duas metilas H-11 e H-12. Um simpleto largo em $\delta = 1,89$, referente ao OH e outros dois sinais largos, em $\delta = 2,02$ - $2,14$ e $\delta = 2,14$ - $2,27$, referentes aos hidrogênios H-2 e H-4. Um tripleto em $\delta = 3,61$ ($J_{3,2} = J_{3,4} = 5,0$ Hz), integrado para um hidrogênio, referente ao o hidrogênio ligado ao mesmo carbono que o OH (H-3) e um simpleto em $\delta = 3,68$, refere-se à metoxila do carbamato (H-10). Em $\delta = 4,22$ - $4,30$ e $\delta = 4,30$ - $4,37$, corresponde aos sinais dos hidrogênios H-1 e H-5, possuindo deslocamento alto por estarem próximos do nitrogênio, sendo desblindados. E os carbonos sp^2 , apresentam deslocamentos em $\delta = 6,37$ - $6,45$ (H-6 e H-7). Os sinais alargados são a média de todos os sinais dos confômeros de **[7]**, devido a rotação livre na ligação entre o nitrogênio e a carbonila do carbamato.

No mapa de contornos COSY, Figura 48, é possível observar que não existe acoplamento entre H-1 e H-2 e entre H-4 e H-5, apesar da proximidade desses hidrogênios. Isso pode ser explicado pelos ângulos diedros entre H-1, C-1, C-2, H-2 ($\alpha = 60,68^\circ$) e H-4, C-4, C-5, H-5 ($\alpha = 60,17^\circ$) e observando a curva de Karplus (Figura 28), podemos ver que o acoplamento (J) para tais ângulos é pequeno e nesse caso, o acoplamento não acontece devido a sua pequena magnitude.

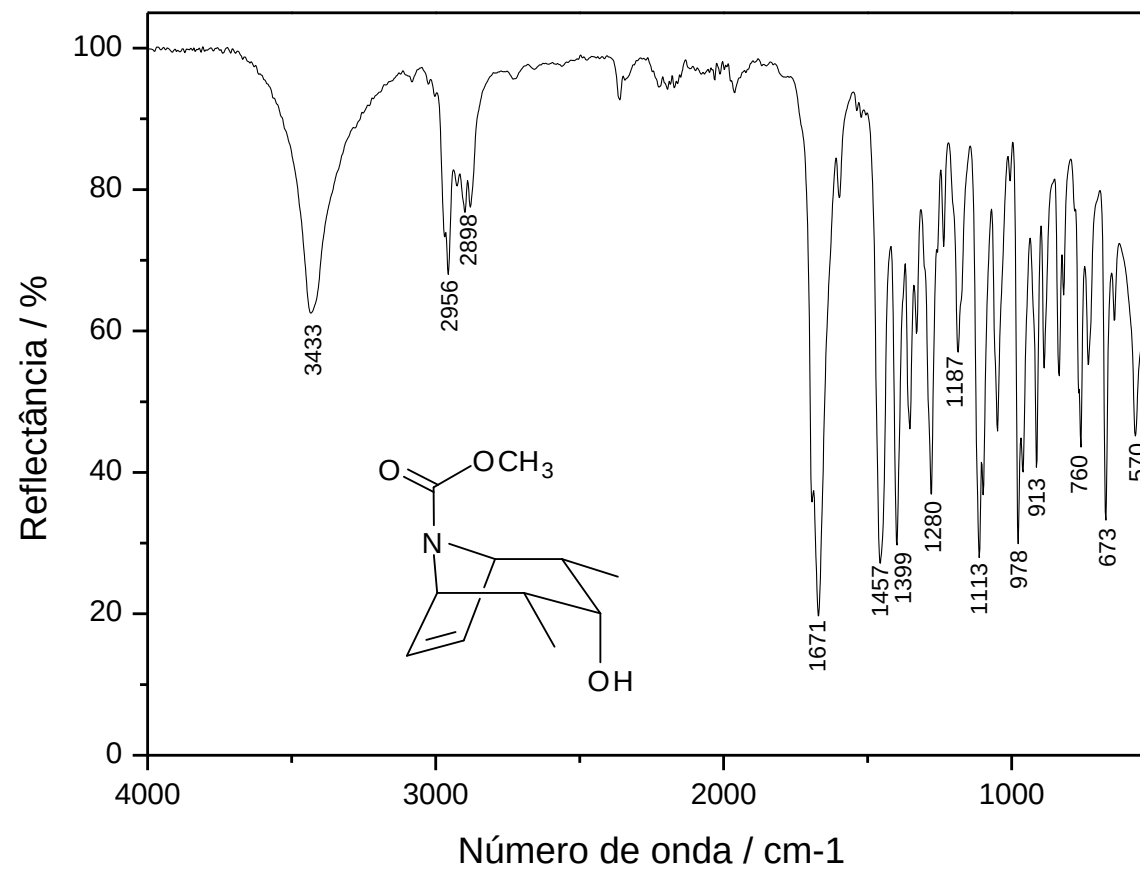


Figura 45 – Espectro no infravermelho do composto [7].

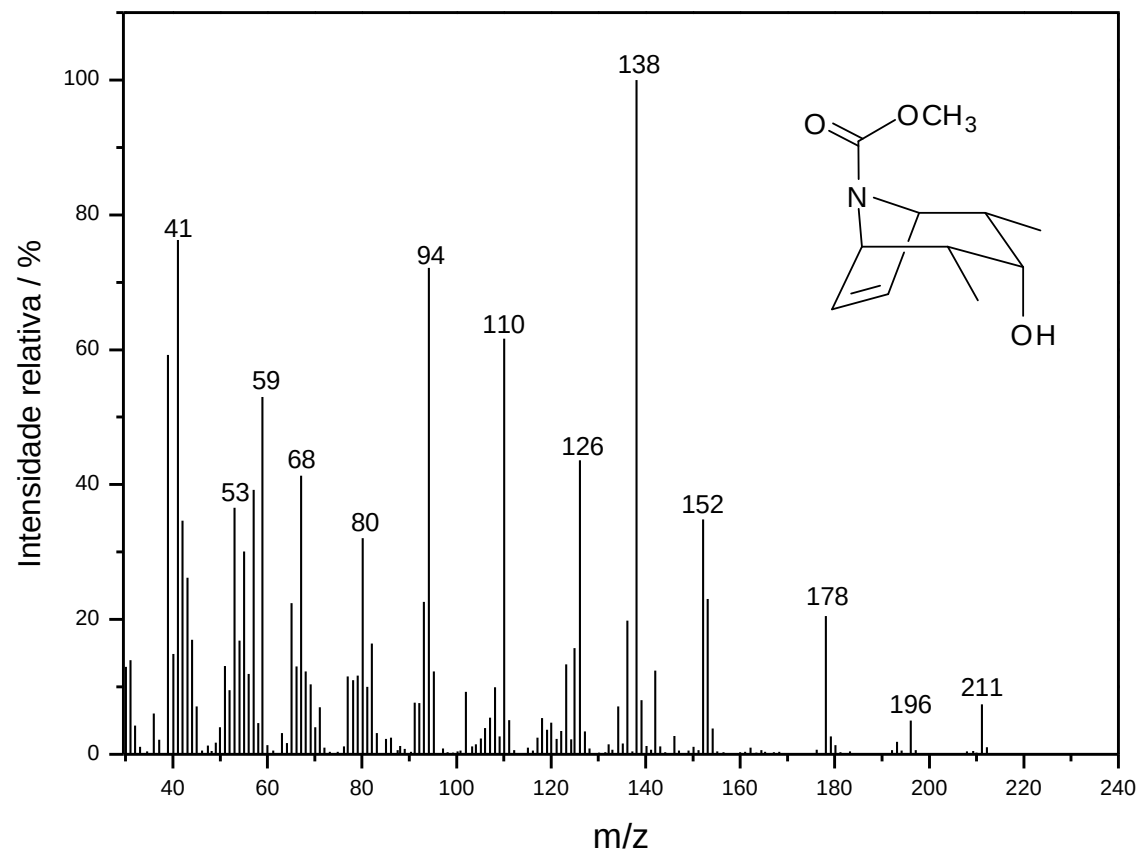


Figura 46 – Espectro de massas do composto [7].

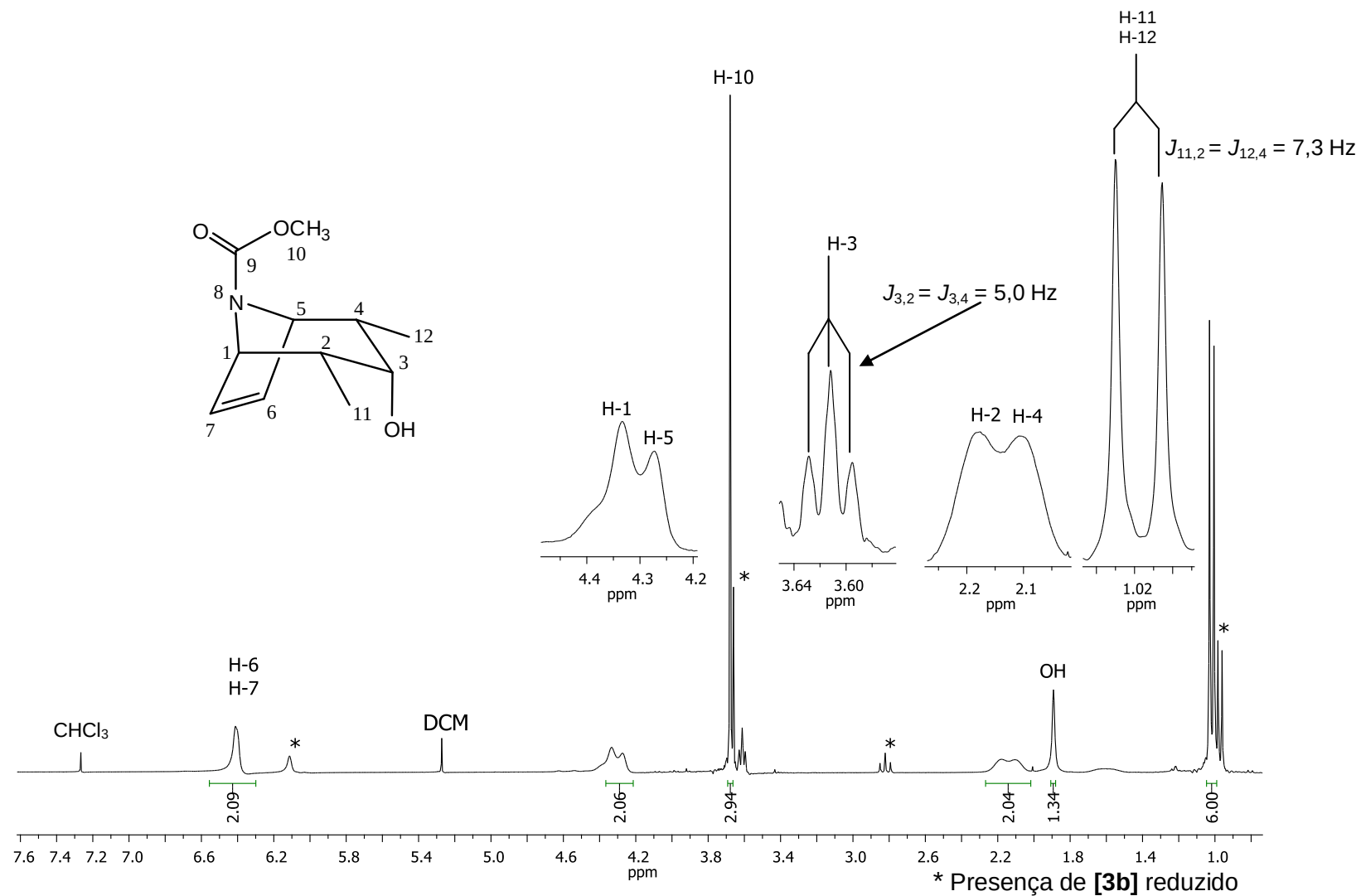


Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[7]**.

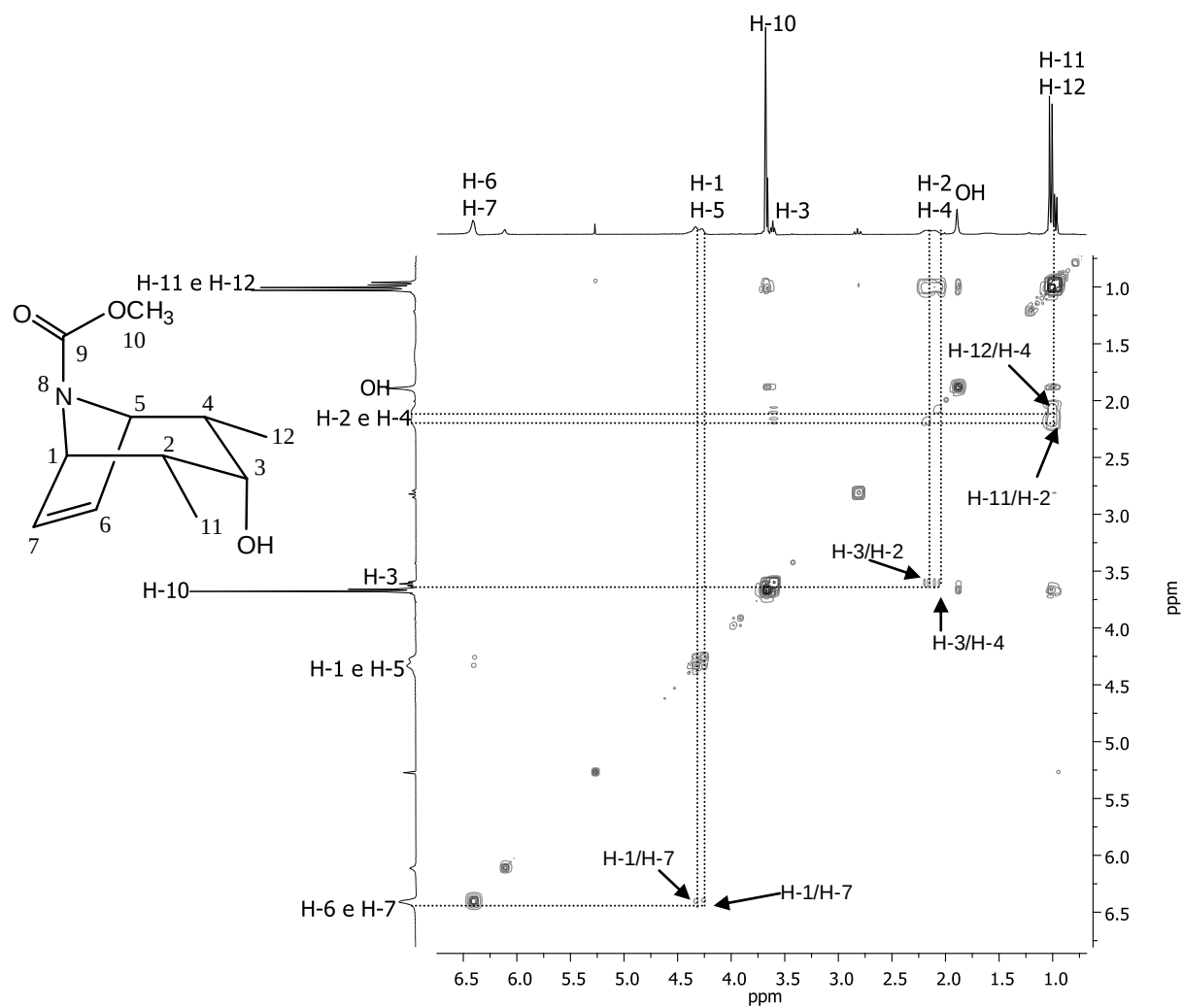


Figura 48 – Mapa de contornos COSY do composto [7].

A orientação da hidroxila do carbono C-3 é *endo* em relação ao esqueleto tropânico, sendo identificada pelo acoplamento entre os hidrogênios H-2, H-3 e H-4 igual a $J = 5,0$ Hz. Se a hidroxila estivesse em posição *exo*, o acoplamento deveria ter magnitude próxima a 10 Hz. ALCANTÂRA et al. (2006) mostraram os deslocamentos e os acoplamentos químicos para o hidrogênio ligado no mesmo carbono onde há uma hidroxila, para derivados de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona em diferentes conformações (*endo* e *exo*), como mostrado na Figura 49.

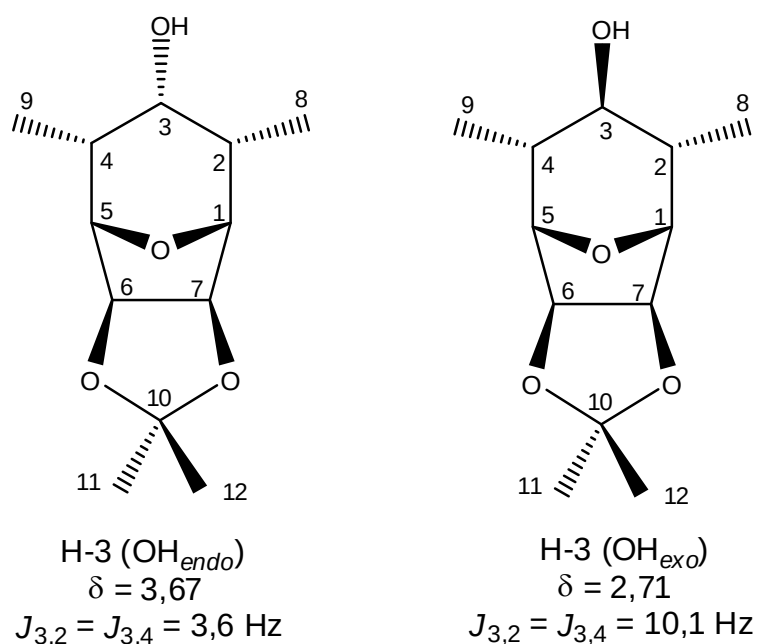


Figura 49 - Derivados de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona com hidroxilas orientadas *endo* e *exo*.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[7]** (Figura 50), o pico em $\delta = 14,33$, refere-se aos dois átomos de carbono da metila C-12 e C-11. Os picos com $\delta = 37,80$ e $\delta = 38,62$, são referentes aos carbonos C-2 e C-4, respectivamente. A metoxila do carbamato (C-10) aparece com $\delta = 52,47$ e os carbonos que apresentam deslocamentos iguais a $\delta = 61,92$ (C-5) e $\delta = 62,27$ (C-1) referem-se aos carbonos do esqueleto tropânico mais próximos do átomo de nitrogênio. O carbono C-3 aparece com $\delta = 73,10$, sendo mais desblindado por estar ligado à hidroxila do álcool. Os carbonos sp^2 apresentam deslocamentos em $\delta = 136,00$ (C-6) e $\delta = 136,33$ (C-7) e a carbonila do carbamato apresenta

deslocamentos em $\delta = 153,08$ (C-9). Ainda assim, observam-se sinais próximos, o que pode tornar a atribuição um pouco imprecisa. Dessa forma, só foram elucidados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos *HETCOR* dessa molécula, como é mostrado na Figura 51.

Assim como no espectro de RMN de ^1H , no espectro de ^{13}C pode ser notada a presença de **[3b]** reduzido, pelos sinais marcados em asterisco na Figura 50.

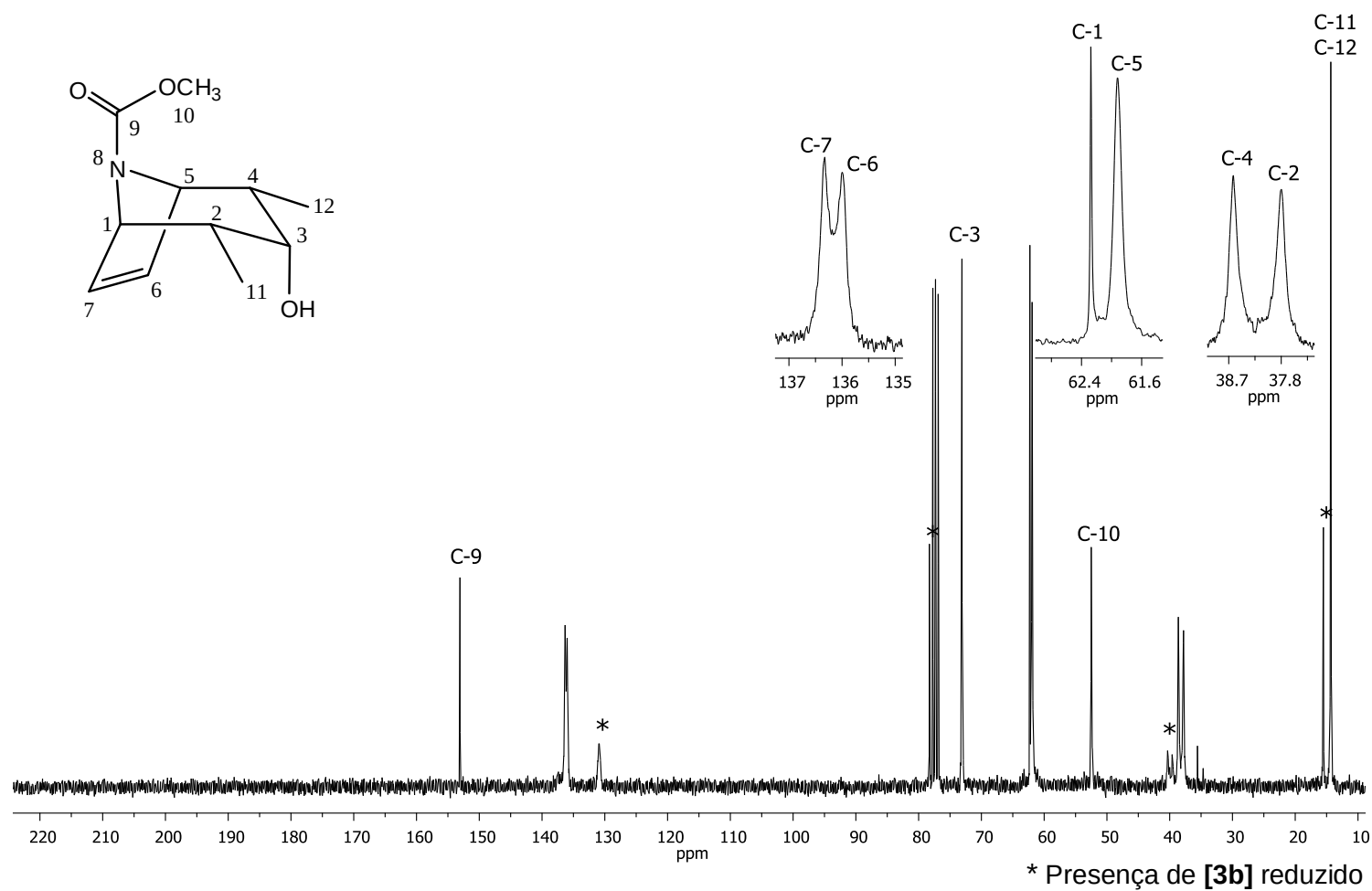


Figura 50 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **[7]**.

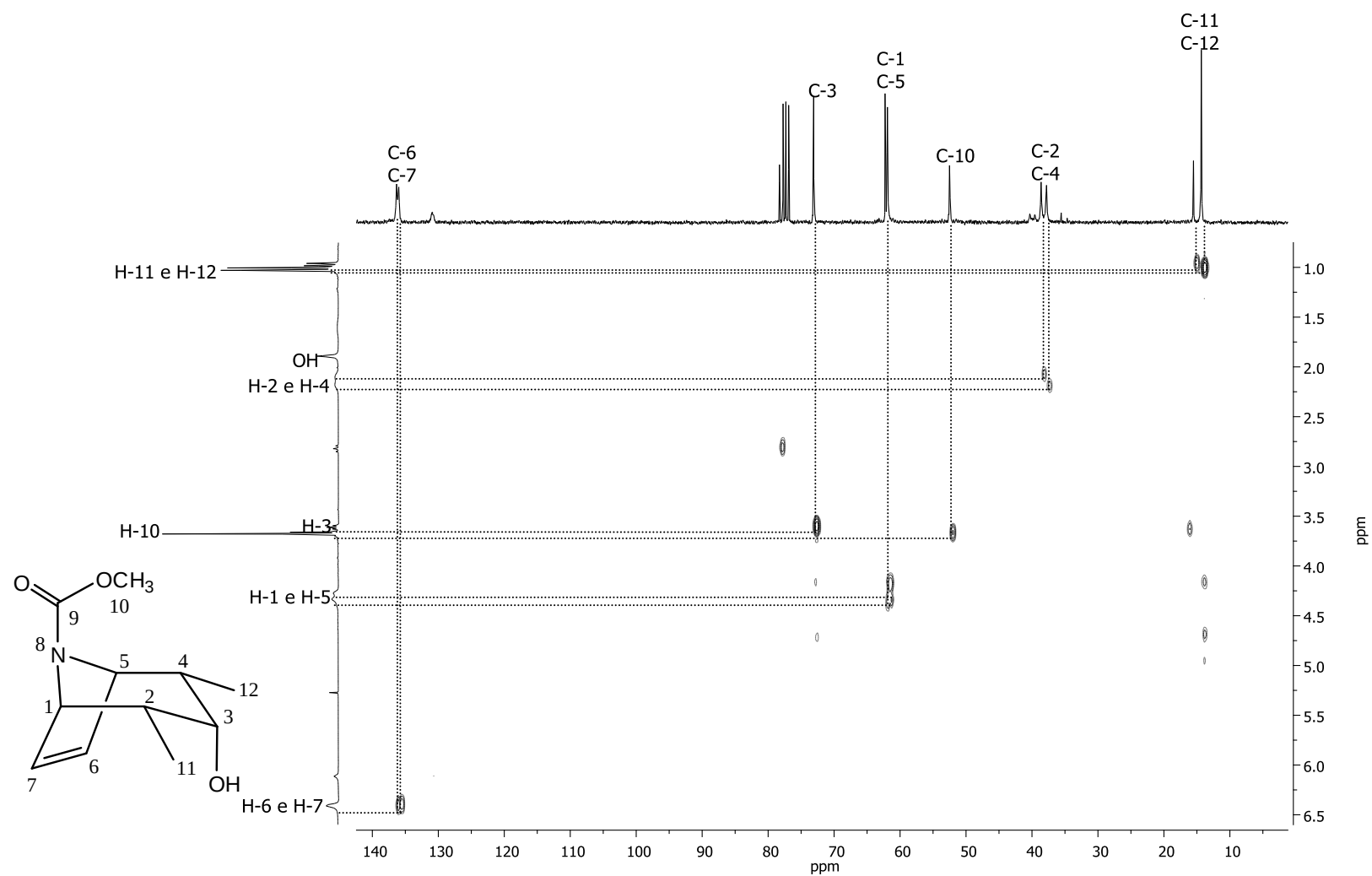
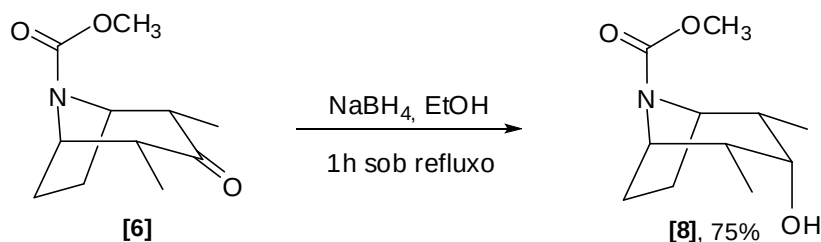


Figura 51 – Mapa de contornos *HETCOR* do composto [7].

3.4.5. Síntese de 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [8]

Semelhante à redução ocorrida com NaBH₄ no composto [3a], o composto hidrogenado [6] também foi reduzido com NaBH₄, conforme descrito no Esquema 25.



Esquema 25 – Redução de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [6] com NaBH₄.

Após uma hora sob refluxo, observou-se por CCD o desaparecimento do produto de partida [6], com R_f = 0,42 (hexano: éter dietílico, 1:2 v/v), e a formação de um produto com R_f = 0,37 (hexano: acetato de etila, 1:3 v/v).

O composto reduzido [8] foi obtido na forma de cristais amarelo claro em 75% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel (hexano:acetato de etila; 1:3 v/v).

A confirmação da estrutura de [8] foi feita através da análise dos espectros no IV, EM, RMN de ¹H e de ¹³C. O espectro no IV de [8] (Figura 52) apresentou uma banda de absorção intensa e larga em 3389 cm⁻¹, referente ao estiramento do OH de álcool. A banda referente ao estiramento da carbonila da cetona e da carbonila do carbamato é apresentada em 1664 cm⁻¹, e outras duas bandas fortes em 1460 e 1400, referem-se ao estiramento da ligação C-N (carbamato).

A fórmula molecular de [8] foi confirmada no espectro de massas (Figura 53), que apresenta o sinal do íon molecular [M⁺] em m/z = 213. O sinal em m/z = 154 foi atribuído ao fragmento oriundo da perda do grupo ligado ao nitrogênio [M - C(O)OCH₃].

O composto [8], assim como os demais, [3a], [3b], [4], [6] e [7], não apresentam simetria devido ao grupo carbamato na posição 8 no esqueleto

tropânico, fazendo com que os hidrogênios obtenham deslocamentos diferenciados. Outra observação notada é o efeito de blindagem diamagnética da carbonila do carbamato, sendo os hidrogênios localizados do mesmo lado que a carbonila do carbamato estarem numa região mais desblindado do que os hidrogênios contrários a carbonila, por estarem fora do cone de blindagem diamagnética.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 54), é possível observar um duplete em $\delta = 1,01$ ($J_{11,2} = J_{12,4} = 7,2$ Hz), referente às duas metilas H-11 e H-12. Um simpleto largo em $\delta = 1,48$, referente ao OH e um multipeto em $\delta = 1,64$ - $1,77$, integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios dos metilenos na posição *exo*, H-6a e H-7a. Um multipeto em $\delta = 1,92$ - $2,03$, integrado para dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios H-2 e H-4. Um duplo duplete em $\delta = 2,05$ ($J_{6b,7b} = 3,2$ e $J_{6b,6a} = 6,2$), integrado para um hidrogênio, representa o hidrogênio do metileno na posição *endo* de H-6b e o H-7b é representado pelo duplo duplete em $\delta = 2,11$ ($J_{7b,6b} = 3,2$ e $J_{7b,7a} = 6,2$). Um simpleto, integrado para quatro hidrogênios, em $\delta = 3,67$, refere-se à metoxila do carbamato (H-10) e o hidrogênio ligado ao mesmo carbono que o OH (H-3). Em $\delta = 3,87$ - $3,94$, aparece um multipeto, integrado para dois hidrogênios, representando os hidrogênios H-1 e H-5, apresentando deslocamento alto devido a proximidade com o nitrogênio. Através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 55) as atribuições foram realizadas com segurança.

No mapa de contornos COSY é possível observar que não existe acoplamento entre H-1 e H-7b e entre H-5 e H-6b, apesar da proximidade desses hidrogênios. Isso pode ser explicado pelos ângulos diedros entre H-1, C-1, C-7, H-7b ($\alpha = 92,66^\circ$) e H-5, C-5, C-6, H-6b ($\alpha = 92,42^\circ$) serem próximos de 90° e observando a curva de Karplus (Figura 28), podemos ver que o acoplamento (J) para tais ângulos é próximo de zero.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[8]** (Figura 56), o pico em $\delta = 13,86$, refere-se aos dois átomos de carbono da metila C-12 e C-11 e o pico em $\delta = 23,85$, refere-se aos dois átomos de carbono dos metilenos C-6 e C-7. O pico com $\delta = 39,01$ é referente aos carbonos C-4 e C-2. A metoxila do carbamato (C-10) aparece com $\delta = 52,10$ e os carbonos que apresentam deslocamento igual a $\delta = 57,20$ (C-1 e C-5) referem-se aos carbonos do esqueleto tropânico

mais próximos do átomo de nitrogênio. O carbono C-3 aparece com $\delta = 72,36$, sendo mais desblindados por ser o carbono ligado à hidroxila do álcool. A carbonila do carbamato apresenta deslocamentos em $\delta = 153,96$ (C-9). As atribuições para os carbonos foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos *HETCOR*, mostrado na Figura 57.

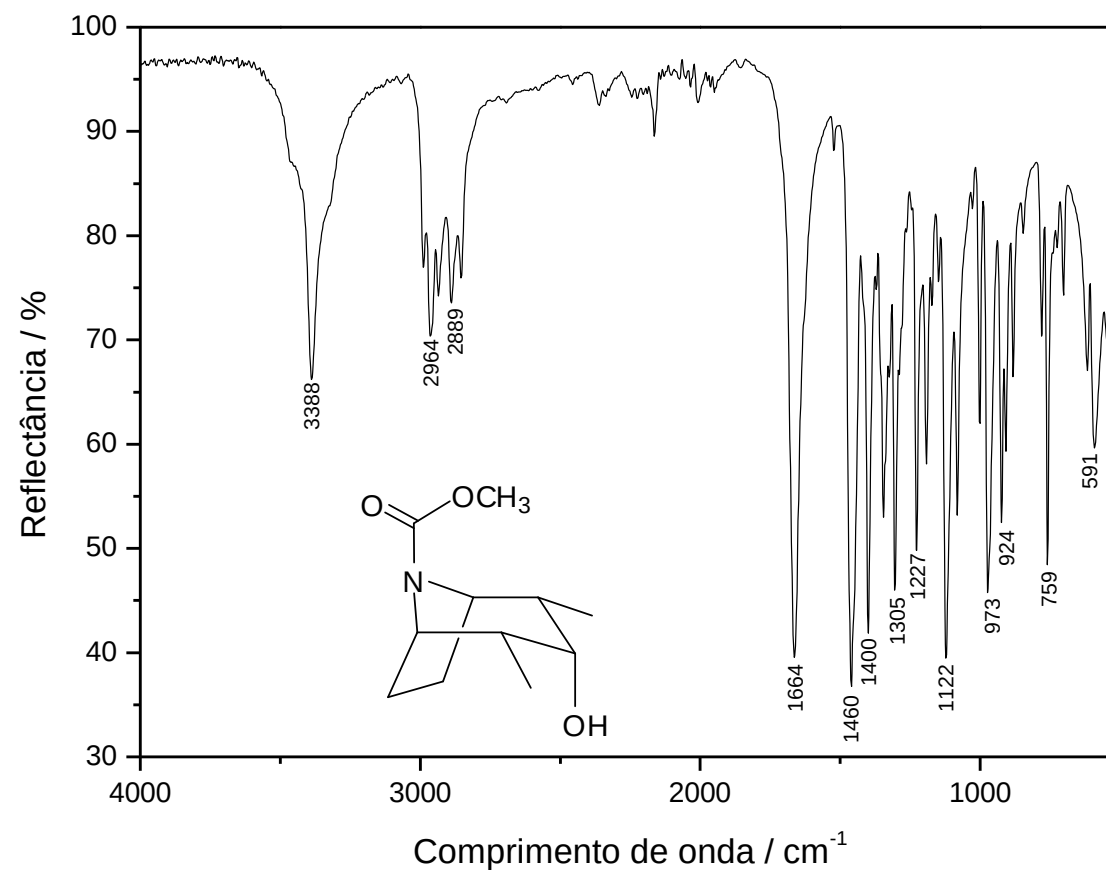


Figura 52 – Espectro no infravermelho do composto [8].

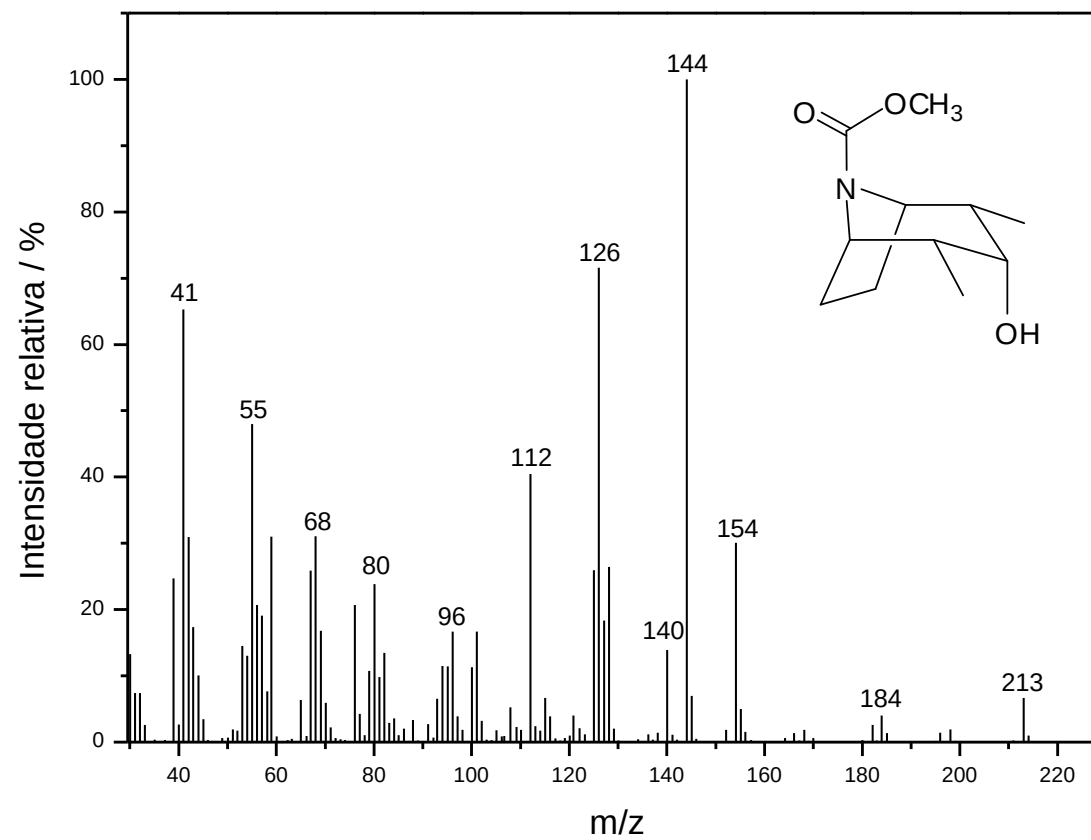


Figura 53 – Espectro de massas do composto [8].

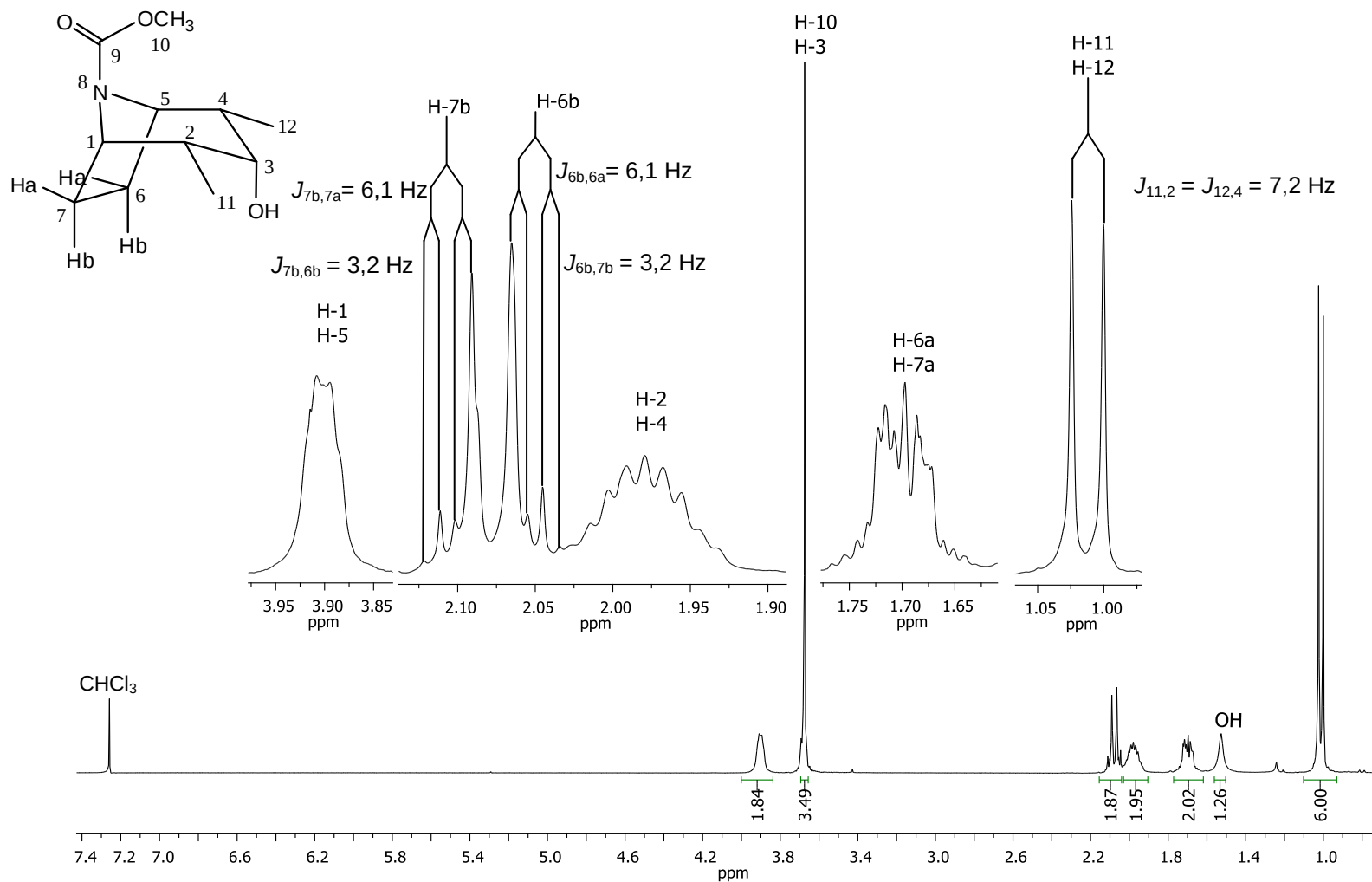


Figura 54 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **[8]**.

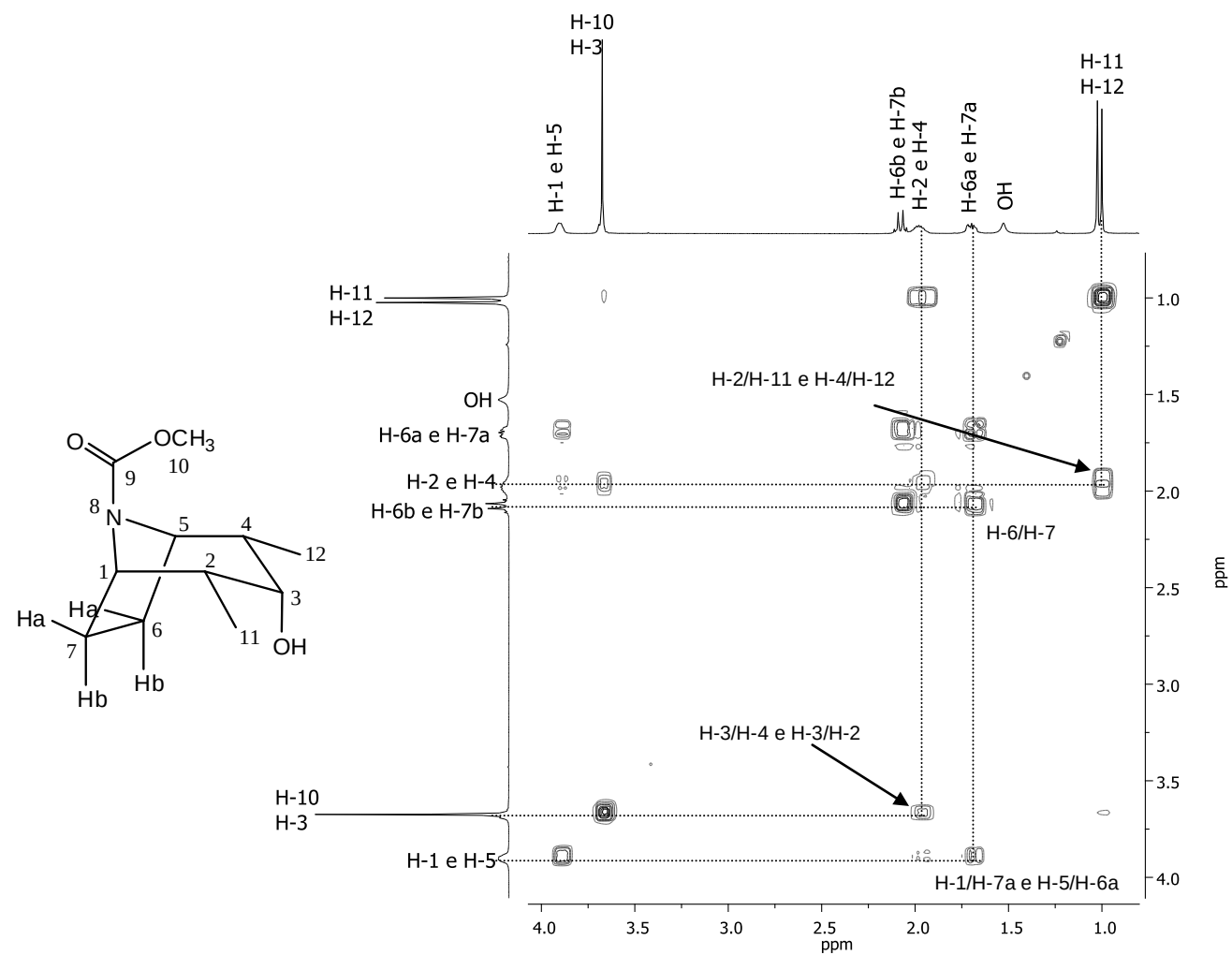


Figura 55 – Mapa de contornos COSY do composto **8**.

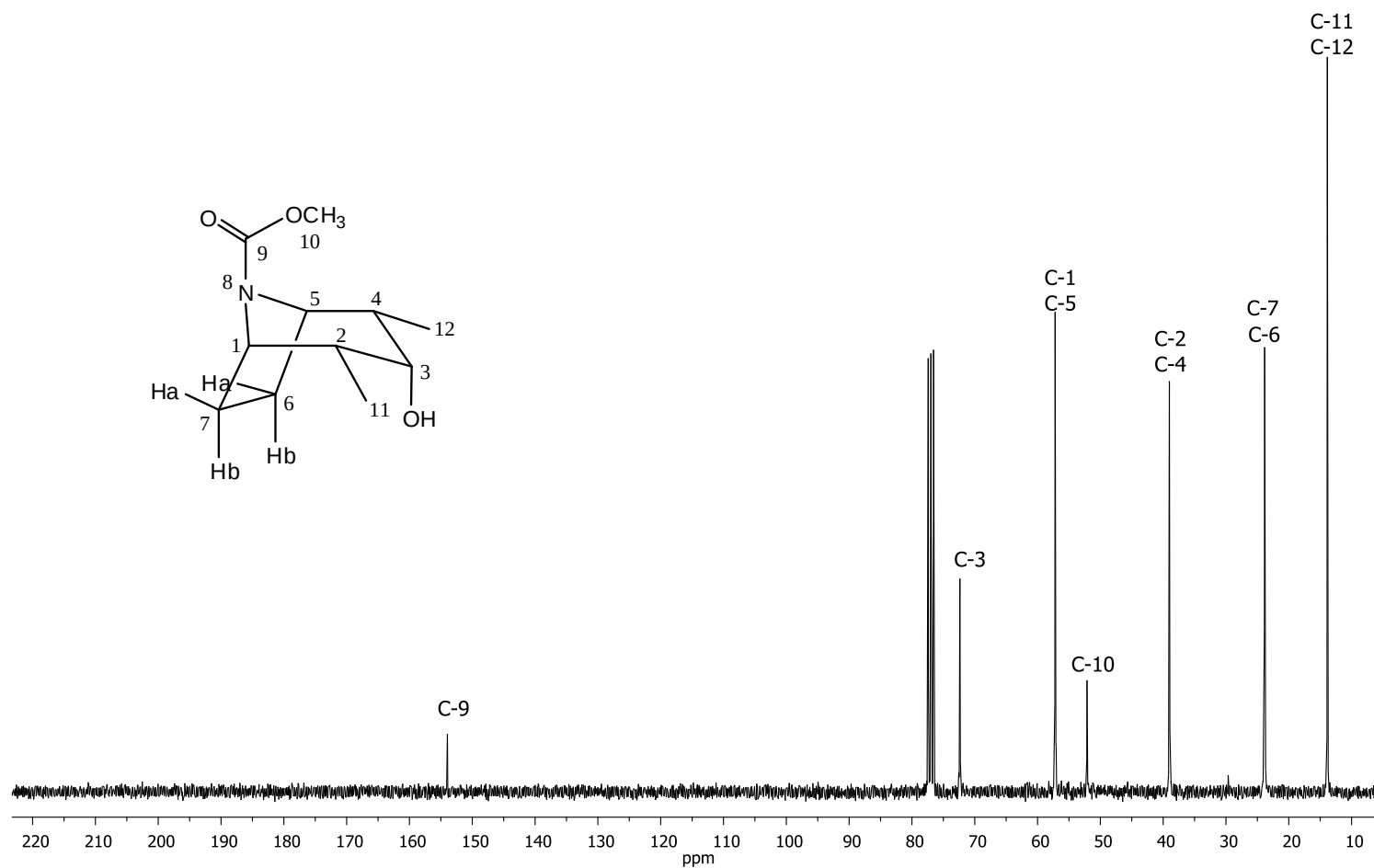


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [8].

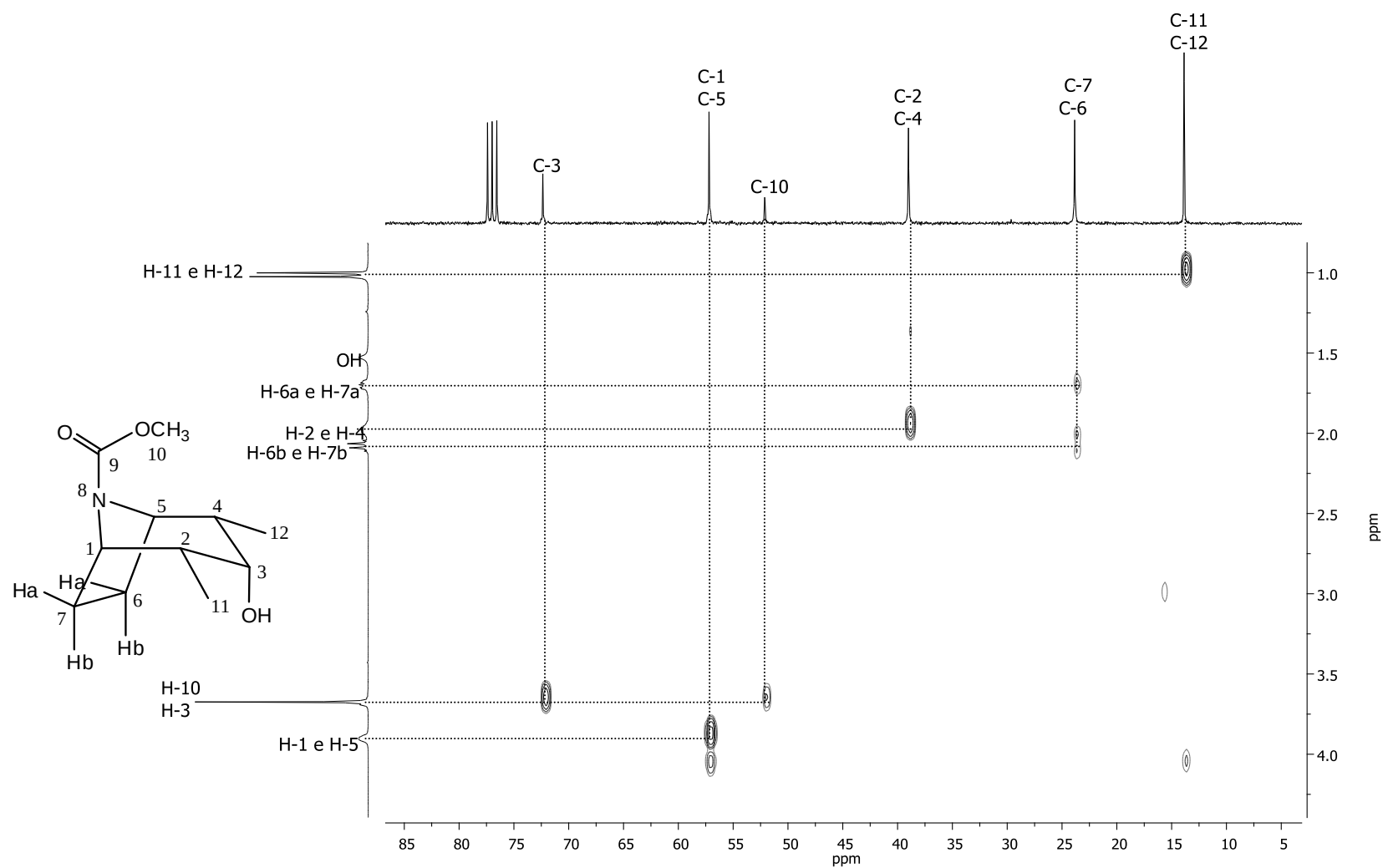
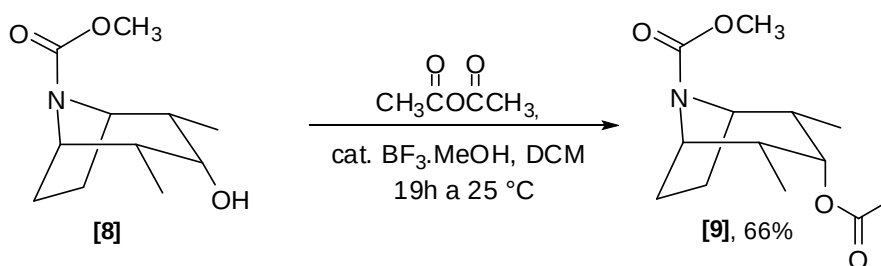


Figura 57 – Mapa de contornos HETCOR do composto [8].

3.4.6. Síntese de 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [9]

Outro derivado tropânico foi obtido a partir da acetilação do composto reduzido [8], formando na posição 3 do esqueleto tropânico um éster, conforme apresentado no Esquema 26. O interesse em realizar a acetilação é o fato de muitos compostos que apresentam atividades biológicas diversas possuírem o grupo éster na sua estrutura, a exemplo da cocaína (Figura 58) (COWLING e MANN, 1978).



Esquema 26 – Acetilação de 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metila [9].

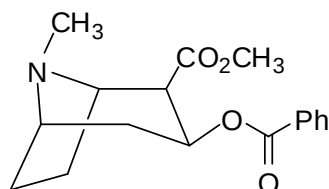
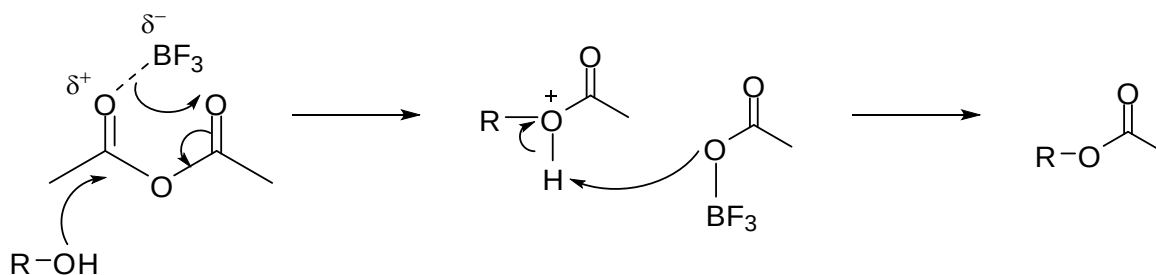


Figura 58 – Estrutura da Cocaína.

Na primeira etapa da acilação, o ácido de Lewis BF_3 se coordena com o oxigênio da carbonila do anidrido acético, fazendo com que tal carbono fique suscetível ao ataque do álcool. Ao ocorrer o ataque é liberado um bom grupo abandonador ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^-$), que posteriormente captura o próton, formando o éster, conforme demonstrado no Esquema 27.



Esquema 27 – Mecanismo de acetilação de álcool com anidrido acético, catalisado por BF_3 .

Decorridas dezenove horas de reação, observou-se por CCD o desaparecimento do produto de partida **[8]**, com $R_f = 0,29$ (hexano:éter etílico, 1:2 v/v), e a formação de um produto com $R_f = 0,36$ (hexano:éter etílico, 1:2 v/v) que após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel resultou no composto **[9]** como um sólido branco em 66% de rendimento.

O espectro no IV de **[9]** (Figura 59) apresentou duas banda de absorção intensa na região de carbonilas, uma banda em 1733 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila do éster e outra banda em 1688 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila do carbamato (BARBOSA, 2007).

Pelo espectro de massas a fórmula molecular de **[9]** foi confirmada (Figura 60), apresentando o sinal do íon molecular $[\text{M}^+]$ em $m/z = 255$. O sinal em $m/z = 196$ foi atribuído ao fragmento oriundo da perda do grupo ligado ao nitrogênio $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{OCH}_3]$ ou podendo ser também, atribuído ao fragmento pela perda do grupo éster $[\text{M} - \text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]$.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 61), é possível observar um duplete em $\delta = 0,84$ ($J_{11,2} = J_{12,4} = 7,1\text{ Hz}$), referente às duas metilas H-11 e H-12. Os hidrogênios metilênicos H-6 e H-7 são apresentados como dois multipletos, os com deslocamento igual a $\delta = 1,68\text{-}1,82$, referem-se aos hidrogênios da posição *exo* (H-6a e H-7a) e os com $\delta = 1,94\text{-}2,04$ são referente aos hidrogênios *endo* (H-6b e H-7b). A metila ligada na carbonila do éster (H-14) é apresentada como um simpleto com $\delta = 2,08$. Os sinais referentes aos hidrogênios H-2 e H-4 se sobrepõem com os sinais dos hidrogênios H-7 e H-14 e não aparecem claramente no espectro do RMN de ^1H . O simpleto com $\delta = 3,68$ é referente à metoxila do carbamato (H-10). Dois sinais alargados com deslocamentos iguais a $\delta = 3,81\text{-}3,92$ e $\delta = 3,92\text{-}4,05$, referem-se aos

hidrogênios H-5 e H-1, respectivamente, apresentando um maior valor de deslocamento por estarem próximos do elemento eletronegativo, nitrogênio e o tripleto com $\delta = 5,14$ ($J_{3,2} = J_{3,4} = 4,4$ Hz), refere-se ao H-3. As atribuições foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 62).

No espectro de RMN de ^{13}C de **[9]** (Figura 63), o pico em $\delta = 13,36$, referem-se aos dois átomos de carbono das metilas C-12 e C-11. O pico em $\delta = 20,72$ é referente ao carbono C-14, e os sinais com deslocamento em $\delta = 23,24$ e $\delta = 23,99$, correspondem aos carbonos metilênicos C-6 e C-7 respectivamente. O pico em $\delta = 37,57$ refere-se ao C-4, em $\delta = 38,32$, refere-se ao C-2. Os carbonos C-5 e C-1, próximos ao nitrogênio, aparecem com $\delta = 52,22$ e $\delta = 52,25$, e a metoxila do carbamato (C-10) aparece em $\delta = 61,13$. O sinal em $\delta = 73,40$ é referente ao C-3, sendo desblindado por ser o carbono ligado diretamente ao oxigênio do éster. As carbonilas, do carbamato e do éster, apresentam deslocamentos em $\delta = 153,86$ (C-9) e $\delta = 170,65$ (C-13).

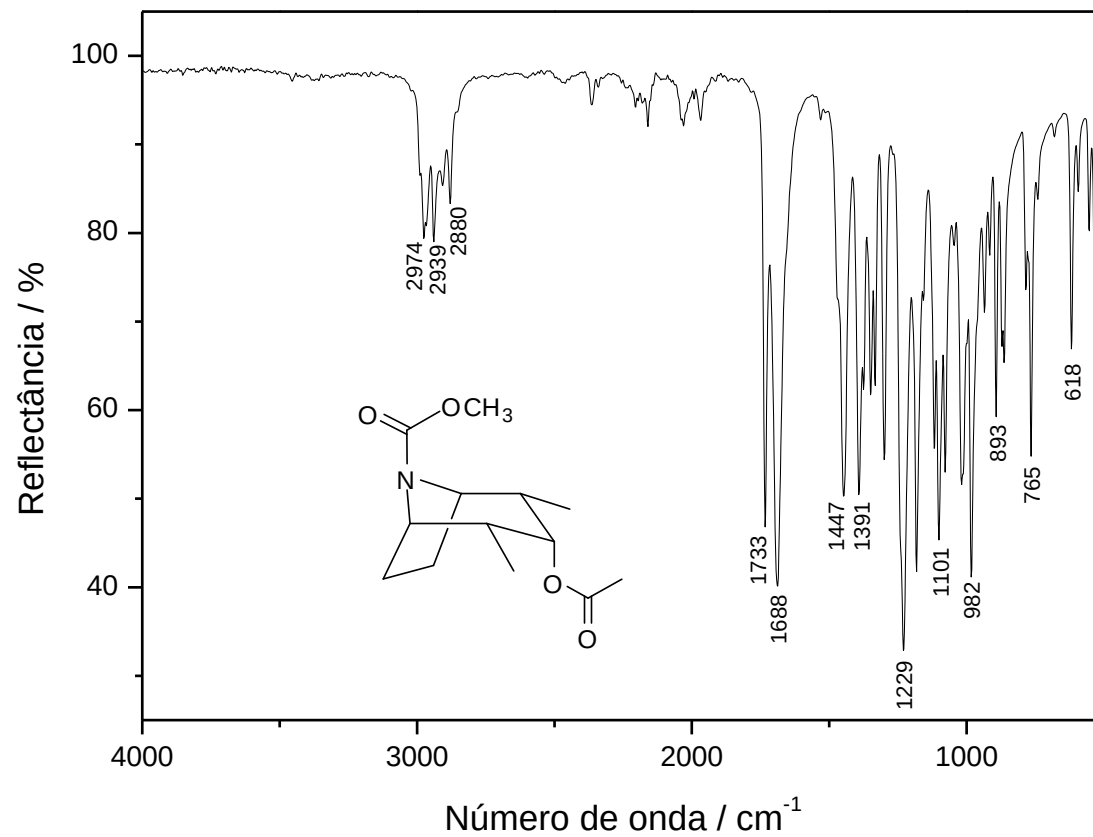


Figura 59 – Espectro no infravermelho do composto **[9]**.

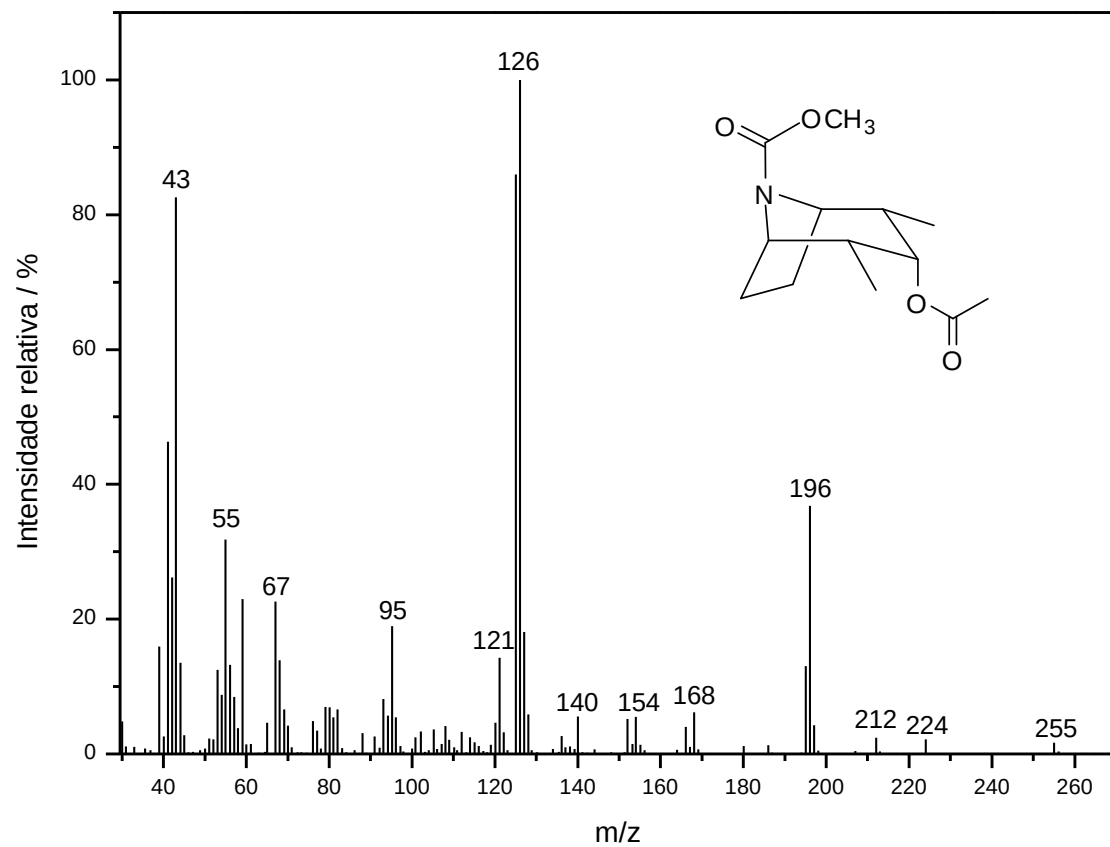


Figura 60 – Espectro de massas do composto [9].

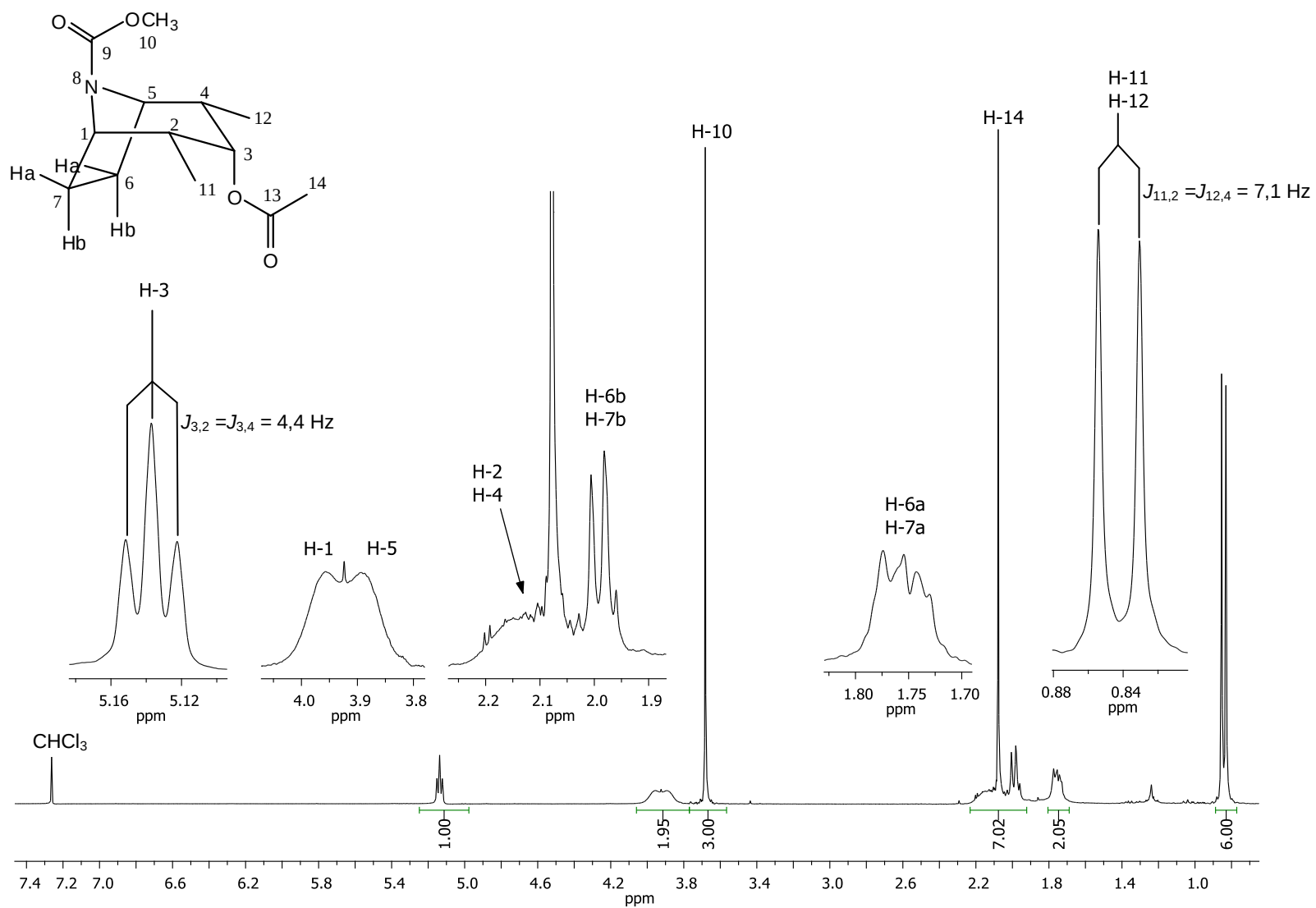


Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [9].

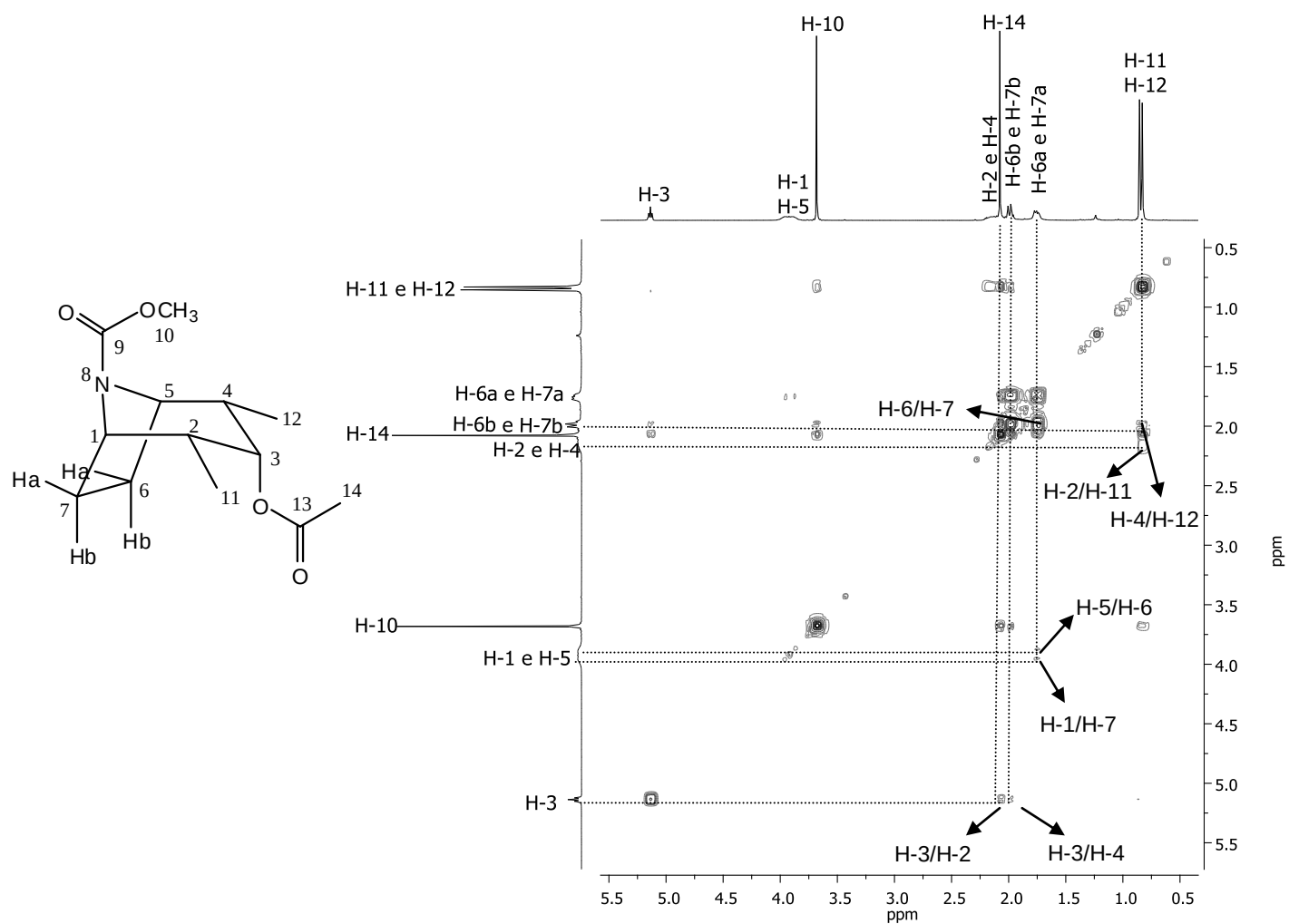


Figura 62 – Mapa de contornos COSY do composto [9].

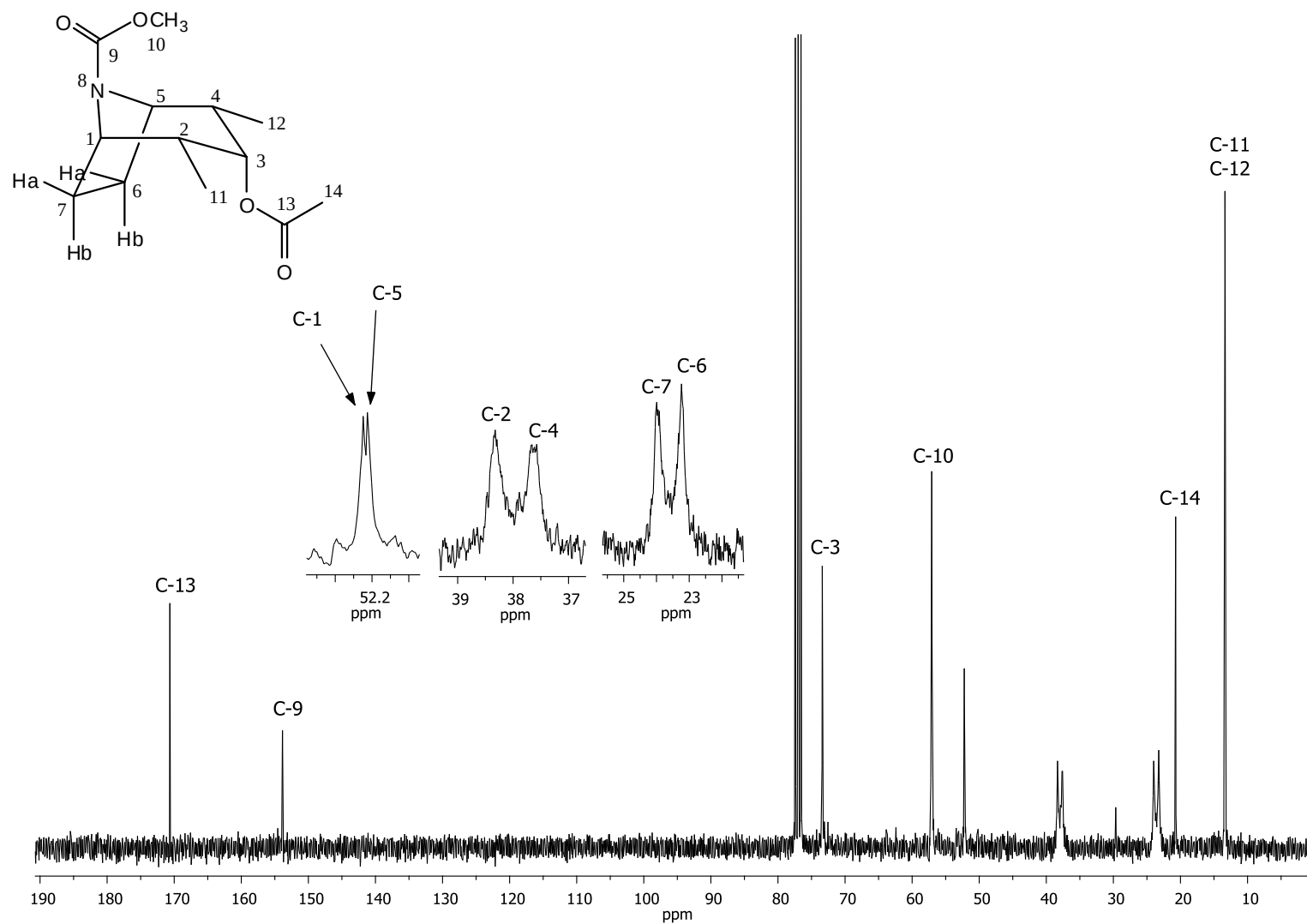
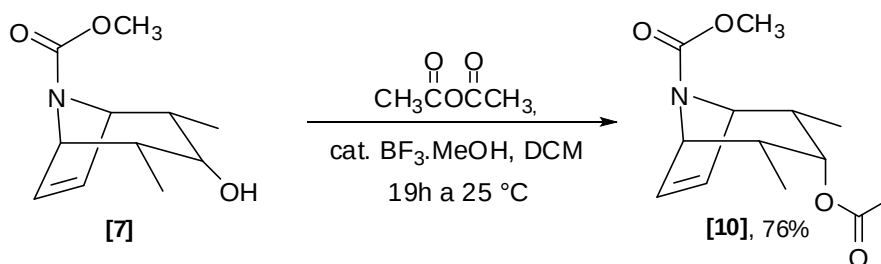


Figura 63 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [9].

3.4.7. Síntese de 3-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [10]

O composto reduzido [7] também foi acetilado com anidrido acético, catalisado por BF₃, conforme descrito no Esquema 28. Às razões pelas quais se realizou a acetilação de [7] são semelhantes às que levaram na acetilação do composto [9].



Esquema 28 – Acetilação de 2 α ,4 α -dimetil-3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila [7].

Após 15 horas sob agitação, observou-se por CCD o desaparecimento do produto de partida [7], com R_f = 0,07 (hexano:éter etílico, 3:2 v/v), e a formação de um produto com R_f = 0,26 (hexano:éter etílico, 3:2 v/v), que após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, resultou em [10] como um sólido branco em 76% de rendimento.

Através da análise dos espectros no IV, EM, RMN de ¹H e de ¹³C pode-se confirmar a estrutura de [10]. No IV (Figura 64) apresentou duas bandas de absorção intensa na região de carbonilas, uma banda em 1730 cm⁻¹, referente ao estiramento da carbonila do éster e outra banda em 1687 cm⁻¹, referente ao estiramento da carbonila do carbamato.

A fórmula molecular de [10] foi confirmada no espectro de massas (Figura 65), que apresenta o sinal do íon molecular [M⁺] em m/z = 257. O sinal em m/z = 210 foi atribuído ao fragmento oriundo da perda do acetil [M - C(O)CH₃].

No espectro de RMN de ¹H (Figura 66), é possível observar um duplete em δ = 0,84 ($J_{11,2} = J_{12,4}$ = 7,2 Hz), referente às duas metilas H-11 e H-12. A metila ligada na carbonila do éster (H-14) é apresentada como um simpleto em δ = 2,02. Dois sinais largos em δ = 2,21 e δ = 2,31, referem-se aos hidrogênios

H-2 e H-4, respectivamente. O simpleto com $\delta = 3,71$ é referente à metoxila do carbamato (H-10) e dois sinais alargados com deslocamentos iguais a $\delta = 4,25$ e $\delta = 4,33$, referem-se aos hidrogênios H-5 e H-1, respectivamente, apresentando um deslocamento alto por estarem próximos do nitrogênio, sendo desblindados. O tripleto com $\delta = 5,20$ ($J_{3,2} = J_{3,4} = 5,2$ Hz), refere-se ao H-3. O sinal dos hidrogênios do carbono sp^2 H-6 e H-7 aparece com dois dupletos, um em $\delta = 6,21$ ($J_{6,5} = 7,0$ Hz, H-6) e outro em $\delta = 6,26$ ($J_{7,1} = 7,0$ Hz, H-7). As atribuições foram realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 67).

No espectro de RMN de ^{13}C de **[10]** (Figura 68), os picos em $\delta = 13,27$, referem-se aos dois átomos de carbono da metila C-12 e C-11. O pico em $\delta = 20,64$ é referente ao carbono C-14, em $\delta = 35,83$, referente ao C-4 e em $\delta = 36,67$, referente ao C-2. Os carbonos C-5 e C-1 aparecem em $\delta = 52,25$ e a metoxila do carbamato (C-10) aparece em $\delta = 61,13$. O sinal em $\delta = 72,27$ é referente ao C-3. Os carbonos sp^2 apresentam $\delta = 133,22$ (C-6) e $\delta = 133,71$ (C-7). As carbonilas, do carbamato e do éster, apresentam deslocamentos em $\delta = 152,86$ (C-9) e $\delta = 170,97$ (C-13).

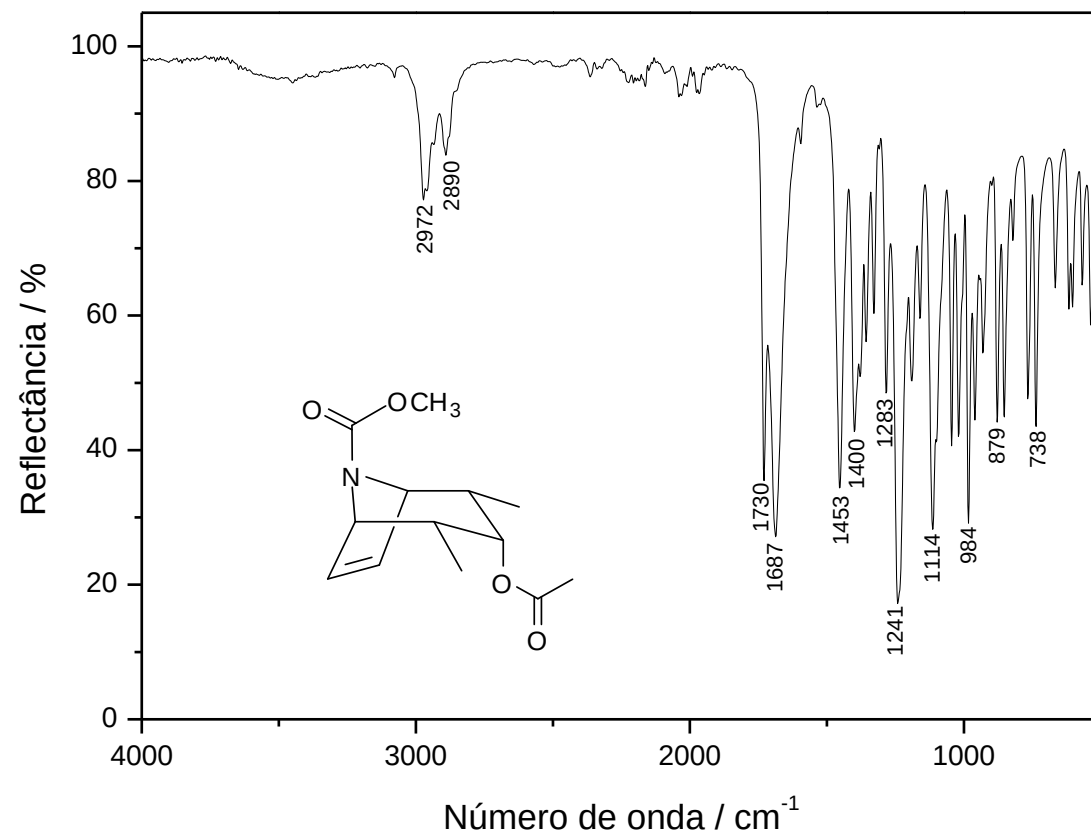


Figura 64 – Espectro no infravermelho do composto [10].

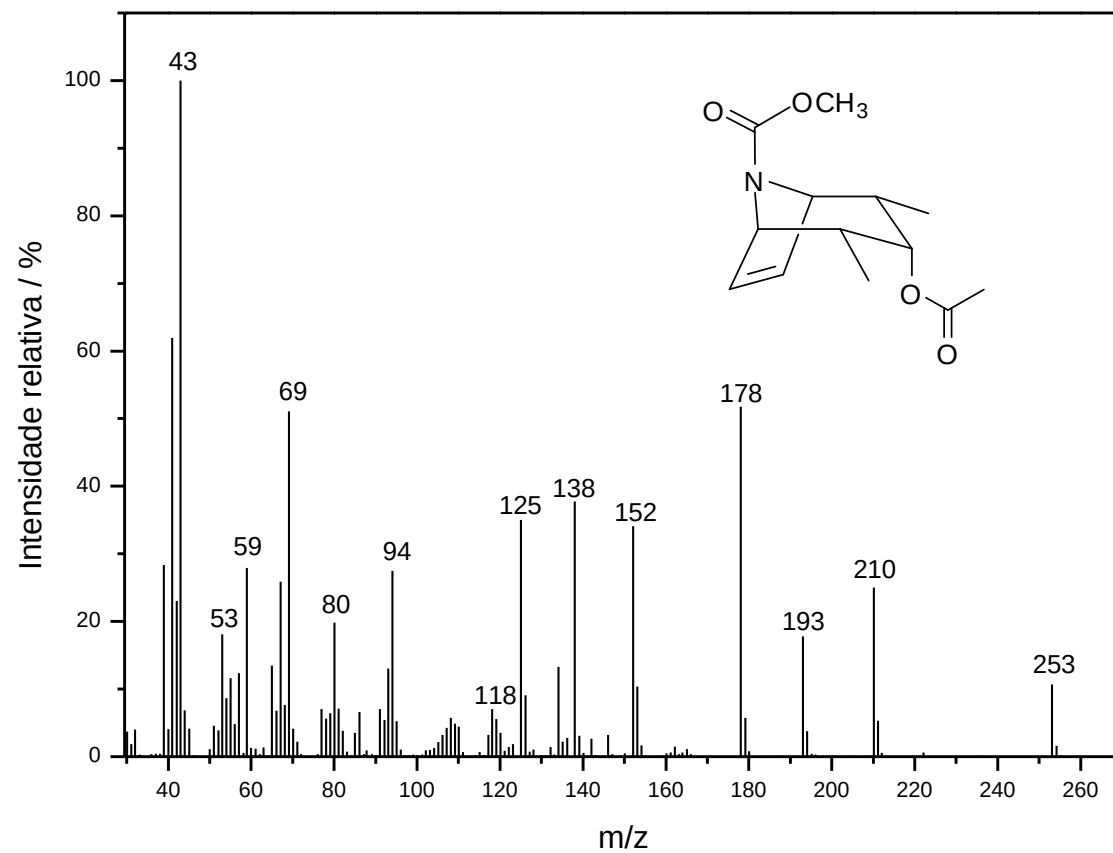


Figura 65 – Espectro de massas do composto [10].

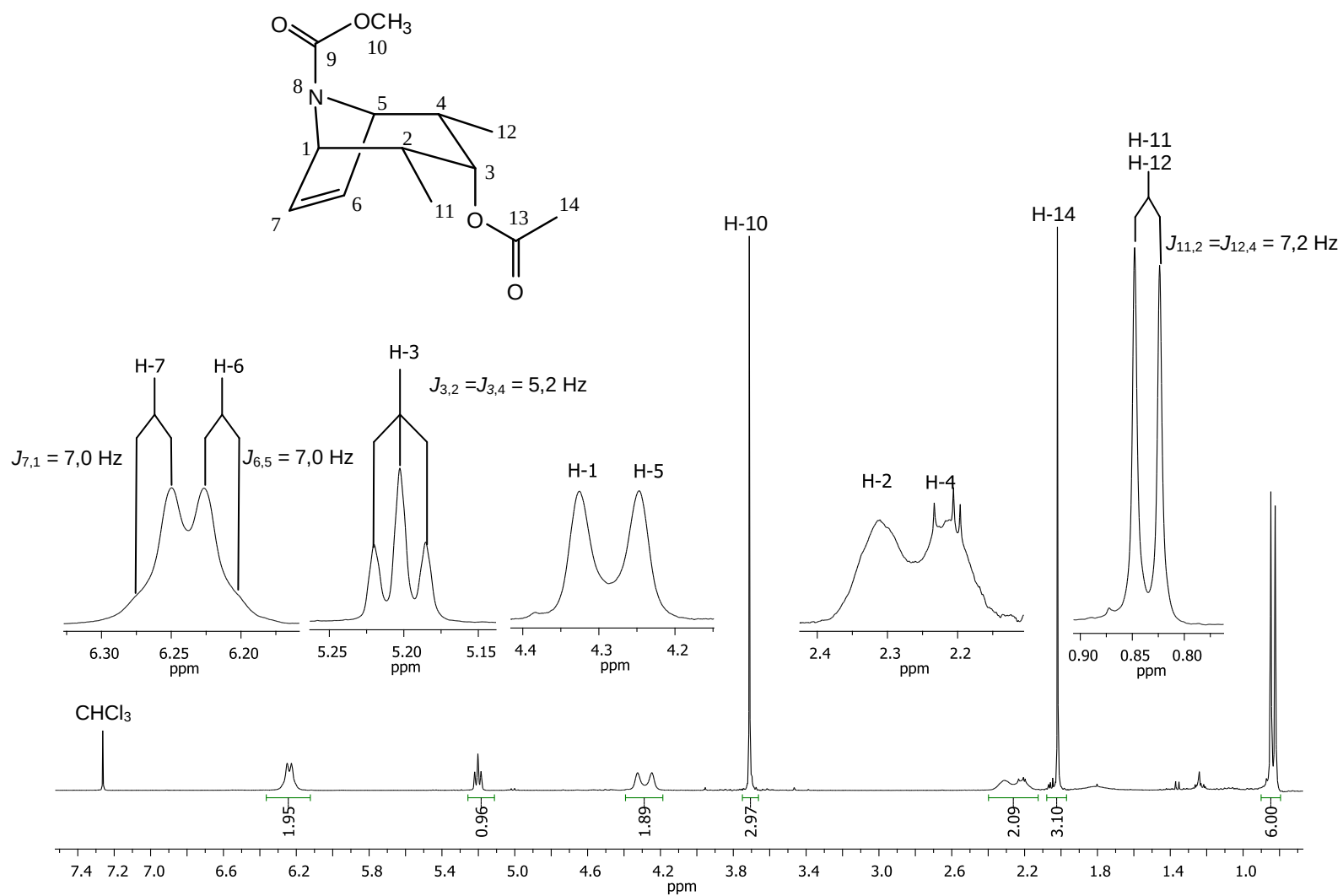


Figura 66 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[10]**.

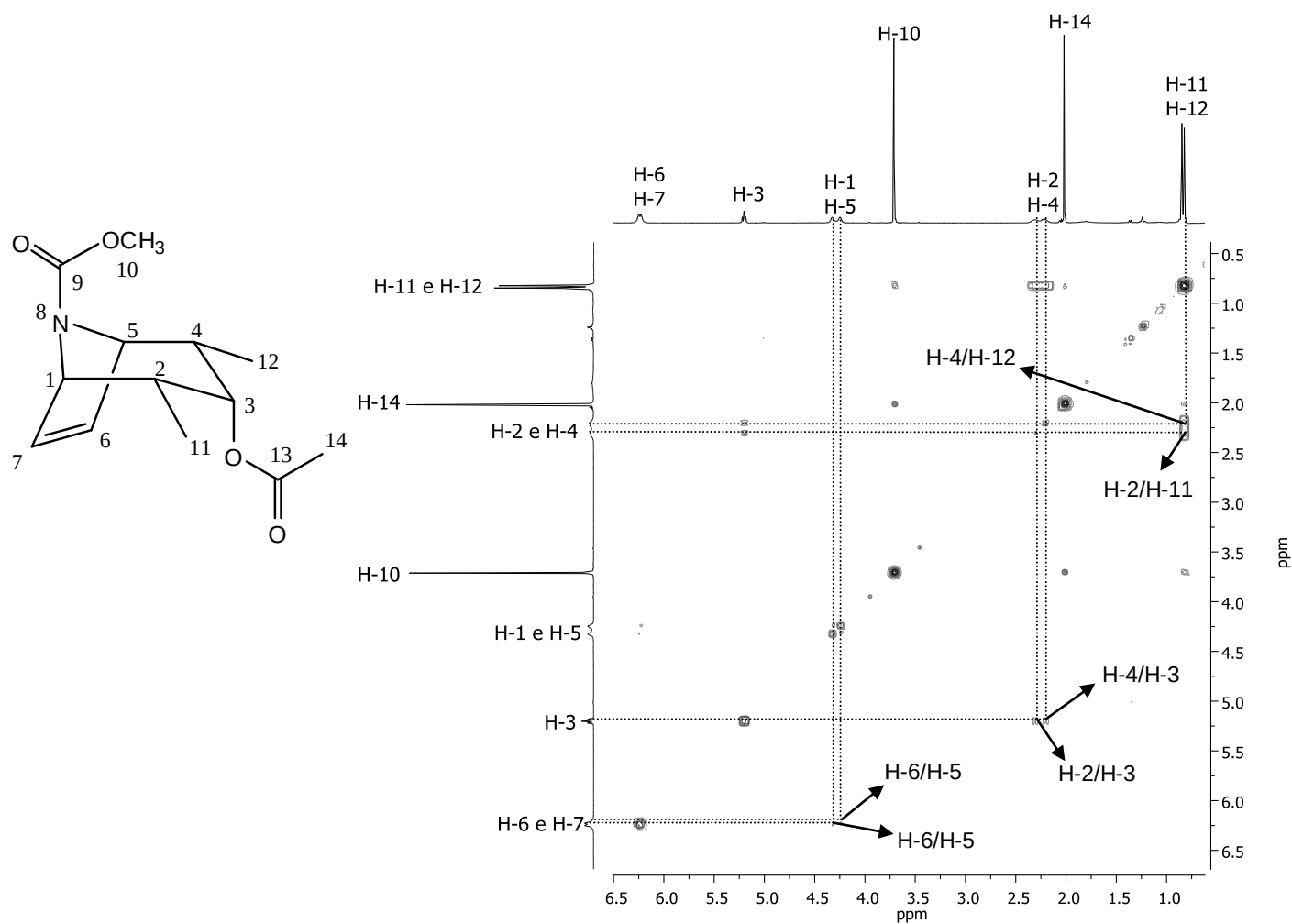


Figura 67– Mapa de contornos COSY do composto [10].

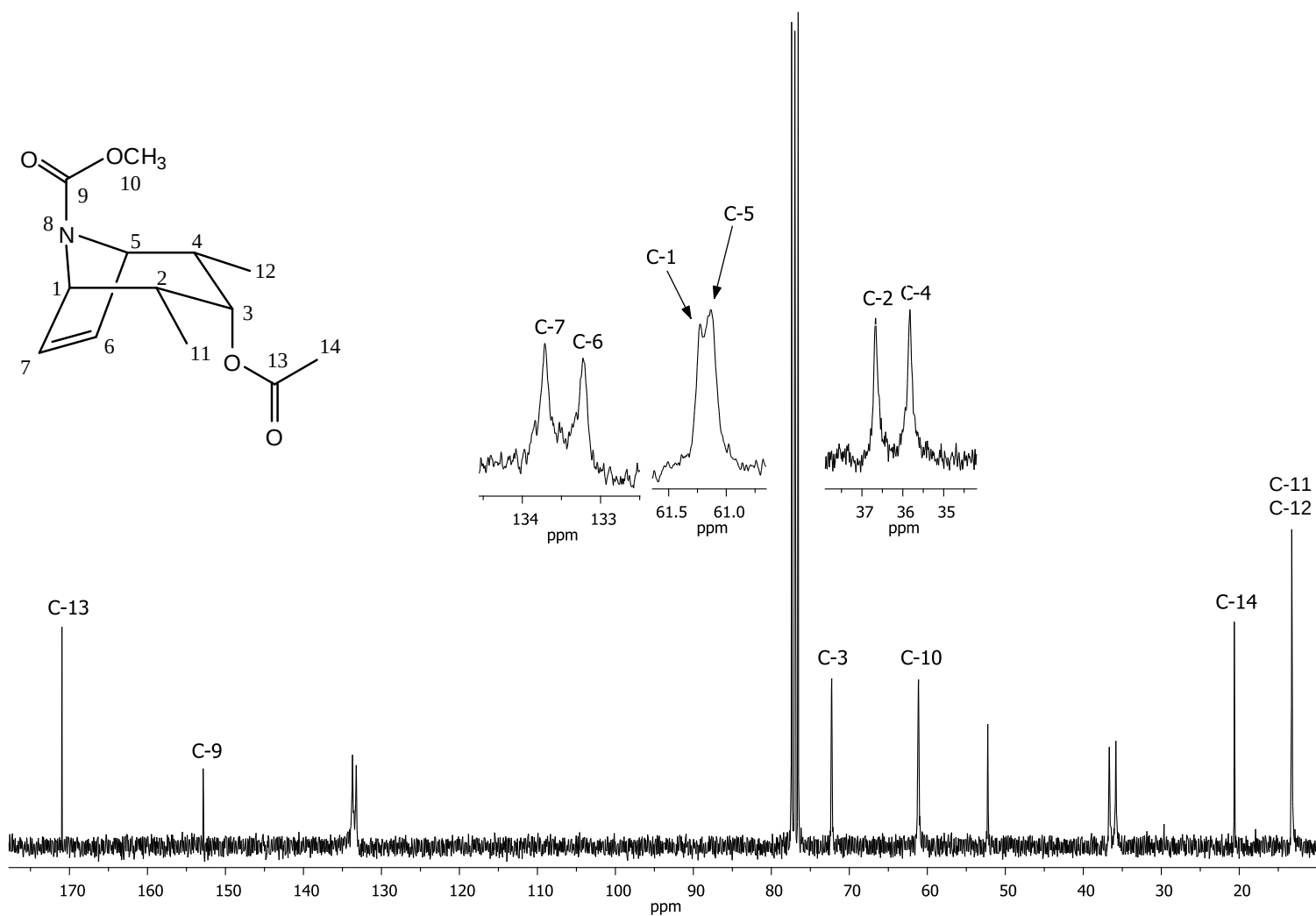


Figura 68 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **[10]**.

3.5. Reação de cicloadição [4+3] em líquido iônico

Os solventes orgânicos eram a escolha mais comum e talvez a única, para os pesquisadores, na realização de reações químicas. No entanto, este cenário foi substancialmente alterado durante a última década, devido à intensa pesquisa para substitutos ambientalmente corretos, com intuito em substituir os solventes voláteis e tóxicos.

Atualmente, os pesquisadores têm de lidar com o desafio de reduzir o impacto ambiental de processos sem perder sua eficiência. Seguindo os conceitos da Química Verde, que surgiu como uma importante área da química, alcançando notáveis avanços em direção ao desenvolvimento de reações sendo processadas em solventes verdes.

O grande interesse pelos LIs se baseia no fato deles possuírem várias propriedades atraentes, como pressão de vapor desprezível, estabilidade química e térmica, não serem inflamáveis, ter elevada condutividade iônica e por outro lado, terem capacidade de ser catalisadores em algumas reações. Em contraste com os solventes convencionais que são constituídos por moléculas, líquidos iônicos consistem de íons e são líquidos à temperatura ambiente. O caráter iônico lhes permite comportar de uma maneira muito diferente quando usados como solventes em relação aos solventes convencionais.

Na elaboração da reação, os LIs podem ser facilmente separados dos produtos sintetizados. Este processo requer extração com um solvente orgânico convencional e o líquido iônico pode ser reutilizado após recuperação. Sua alta viscosidade faz com que a agitação e homogeneização da reação seja difícil, o que provoca a dissolução lenta de sólidos. Outras desvantagens são os custos mais elevados, em comparação com a maioria dos solventes orgânicos.

Neste trabalho, cicloadutos foram obtidos pela reação de cicloadição [4+3] entre cátions oxialílicos e *N*-carboximetilpirrol utilizando como solvente o tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.BF₄) (Figura 69). Tal metodologia foi comparada e avaliada em relação à obtenção de cicloadutos quando utilizado solventes orgânicos tradicionais.

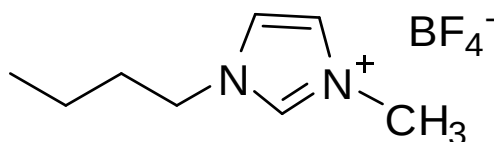
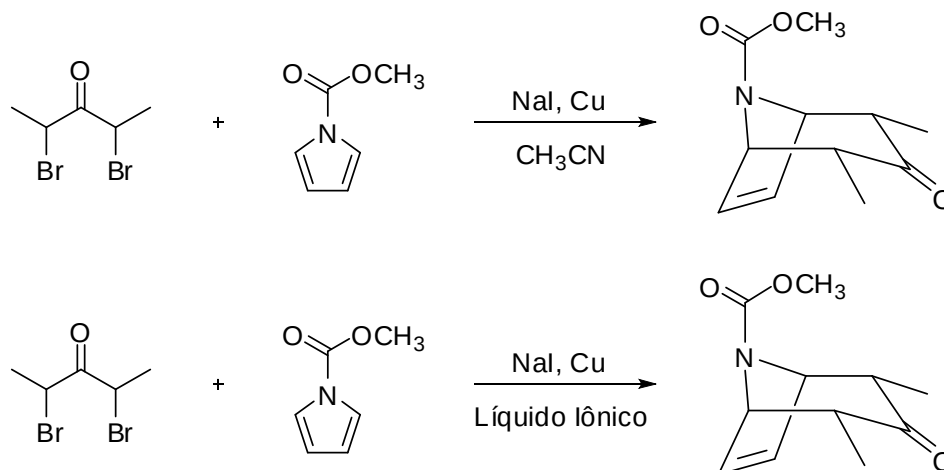


Figura 69 – Estrutura do líquido iônico: tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.BF₄).

Para a reação de cicloadição [4+3] descrita por ASHCROFT e HOFFMANN (1978), e otimizada para a obtenção de cicloadutos utilizando o composto nitrogenado *N*-carboximetilpirrol, foi substituindo o solvente orgânico tradicional, acetonitrila, pelo líquido iônico, conforme descrito no Esquema 29.



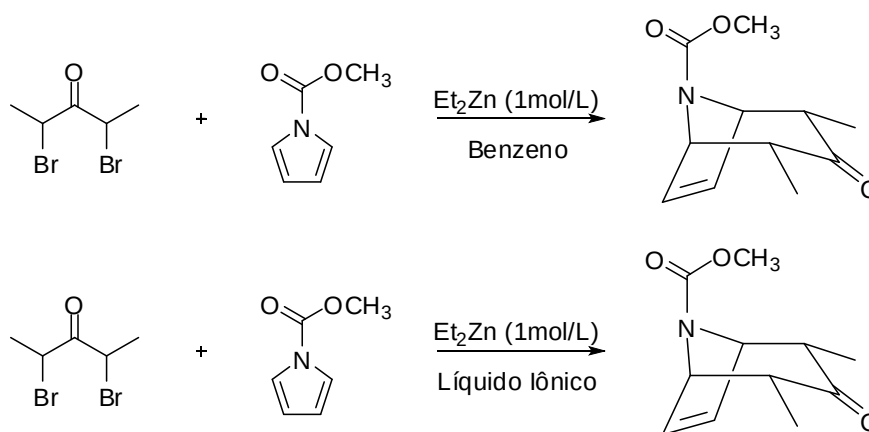
Esquema 29 – Cicloadutos obtidos pela reação de cicloadição [4+3], utilizando NaI e cobre, em acetonitrila.

Na Tabela 5, encontram-se as massas e quantidades molares dos reagentes utilizados e os rendimentos das reações de cicloadição [4+3] utilizando NaI e Cu com solvente orgânico tradicional, acetonitrila, e quando utilizado o líquido iônico.

Tabela 5 – Reação de cicloadição [4+3] utilizando NaI e Cu em solvente orgânico tradicional e em líquido iônico

[1]	[2]		[3a]		[3b]
Solvente (mL)	Composto [1] Equiv. (mg);(mmol)	Composto [2] Equiv. (mg);(mmol)	NaI Equiv. (mg);(mmol)	Cu Equiv. (mg);(mmol)	Rendimento/ Conversão
Acetonitrila 15	2 774; 3,2	1 200; 1,6	6 1140; 9,6	4 408; 6,4	53%
Líquido iônico 15	2 774; 3,2	1 200; 1,6	6 1140; 9,6	4 408; 6,4	22%

Outra metodologia utilizando líquido iônico como solvente foi abordada substituindo o solvente orgânico, benzeno, na metodologia desenvolvida por MANN e BARBOSA (1992) para reações de cicloadição [4+3], como demonstrado no Esquema 30.



Esquema 30 – Cicloadutos obtidos pela reação de cicloadição [4+3], utilizando Et_2Zn em benzeno.

Na Tabela 6, encontram-se as massas e quantidades molares dos reagentes utilizados e os rendimentos das reações de cicloadição [4+3], quando utilizado o solvente orgânico tradicional, benzeno, e quando utilizado o líquido iônico.

Tabela 6 – Reação de cicloadição [4+3] utilizando Et₂Zn em solvente orgânico tradicional e em líquido iônico

Solvente (mL)	Composto 1 Equiv. (mg);(mmol)	Composto 2 Equiv. (mg);(mmol)	Et ₂ Zn (1 mol/L) Equiv. (mL);(mmol)	Rendimento/ Conversão
Benzeno 10	1 242; 1,0	1 125; 1,0	1 1; 1,0	30%
Benzeno 10	2 484; 2,0	1 125; 1,0	1 1; 1,0	41%
Líquido iônico 10	2 484; 2,0	1 125; 1,0	1 1; 1,0	19%

As reações foram elaboradas da mesma maneira em que eram elaborada quando utilizado o solvente orgânico tradicional e para quantificar a obtenção do cicloaduto, o rendimento foi calculado por meio da técnica de RMN de ¹H, conforme descrito no Apêndice 1.

Obtido os rendimentos de 22%, quando utilizado NaI e Cu, e 19%, quando utilizado Et₂Zn, para as reações quando utilizado o LI como solvente, podemos concluir que a reação processa em líquido iônico, porém com rendimento inferior aos solventes orgânicos tradicionais (acetonitrila e benzeno).

4. CONCLUSÃO

Este trabalho contribuiu para a obtenção da melhor condição experimental para reação de cicloadição [4+3] entre *N*-carboximetilpirrol e 2,4-dibromopentan-3-ona, em iodeto de sódio, cobre metálico e acetonitrila. O cicloaduto com esqueleto tropânico e um grupo carbamato em sua estrutura foi obtido com alto rendimento, 51 % para o isômero com as metilas em posição $\alpha\alpha$ ([3]) e 12% com metilas em posição $\beta\beta$ ([4]).

A partir de 2 α ,4 α -dimetil-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carboxilato de metila foram obtidos derivados através de transformações químicas. As transformações transcorreram eficientemente, e as reações obtiveram rendimentos de até 97%, como foi o caso da hidrogenação. Pequenas modificações foram obtidas na estrutura do alcaloide tropânico, a fim de determinar se essas influenciarão na atividade herbicida que se espera para esses compostos com o grupo carbamato na estrutura, que serão avaliados na continuidade deste trabalho.

Os rendimentos foram baixos para as reações de cicloadição quando utilizado o líquido iônico como solvente. Diante disso, é interessante prosseguir com esse tipo de investigação, com intuito em se obter melhores resultados. Uma alternativa visando maiores rendimentos seria a utilização de outros líquidos iônicos, com cátions e ânions diferentes do tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio, para a cicloadição entre 2,4-dibromopentan-3-ona e o *N*-carboximetilpirrol.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCÂNTARA, A. F. C.; BARROSO, H. S.; PILÓ-VELOSO, D. Redução de amidas por boranos. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 300-311, 2002.

ALCÂNTARA, A. F. C.; PILÓ-VELOSO, D.; ALMEIDA, W. B.; MALTHA, C. R. A.; BARBOSA, L. C. A. Conformational analysis of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives by NMR and theoretical calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 791, p. 180–185, 2006.

ANDRADE, C. Z. K.; ALVES, L. M. Environmentally Benign Solvents in Organic Synthesis: Current Topics. **Current Organic Chemistry**, v. 9, p. 195-218, 2005.

ASHCROFT, M. R.; HOFFMANN, H. M. R. Bicyclic ketones for tropinone synthesis: 2 α ,4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. **Organic Syntheses**, v. 58, p. 17-24, 1978.

Audic, N.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Guillemin, J-C. An Ionic Liquid-Supported Ruthenium Carbene Complex: A Robust and Recyclable Catalyst for Ring-Closing Olefin Metathesis in Ionic Liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p. 9248-9249, 2003.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Editora UFV, 2007. 189p.

BARBOSA, L. C. A., MALTHA, C. R. A., DEMUNER, A. J., FILOMENO, C. A.; SILVA, A. A. Síntese de novos herbicidas derivados do 1,2 α ,4 α ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 241-246, 2004.

BAUDEQUIN, C.; BAUDOXUX, J.; LEVILLAIN, J.; CAHARD, D.; GAUMONT, A.-C.; PLAQUEVENT, J.-C. Ionic liquids and chirality: opportunities and challenges. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, p. 3081-3093, 2003.

CARRUTHERS, W.; COLDHAM, I. **Modern methods of organic synthesis**. 4.ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2004. 506p.

CLAYDEN, J; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. 1.ed. Oxford University Press, 2001. 1512p.

COWLING, A. P.; MANN, J.; The Oxyallyl Cation in Synthesis: Preparation of Analogues of Cocaine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 1564-1568, 1978.

CREMLYN, R. J. **Agrochemicals: Preparation and mode of action**. Chichester: John Wiley & Sons, 1991. 396 p.

DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Cicloadições [3+4] via cátions oxialílicos: aplicações em sínteses orgânicas. **Química Nova**, v. 20, n. 1, p. 18-29, 1997.

FILHO, V. C.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1998.

FORBES, D. C.; LAW A. M.; MORRISON, D. W. The Knoevenagel reaction: analysis and recycling of the ionic liquid medium. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 1699-1703, 2006.

GRYNKIEWICZ, G; GADZIKOWSKA, M. Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 60, p. 439-463, 2008.

HARMATA, M. The (4+3)-cycloaddition reaction: simple allylic cations as dienophiles. **Chemical Communications**, v.46, p. 8886-8903, 2010.

HE, X.; CHAN, T. H. New non-volatile and odorless organosulfur compounds anchored on ionic liquids. Recyclable reagents for Swern oxidation. **Tetrahedron**, v. 62, p. 3389-3394, 2006.

HUMPHREY, A. J.; O'HAGAN, D. Tropane alkaloid biosynthesis. A century old problem unresolved. **Natural Product Reports**, v. 18, p. 494–502, 2001.

KARPLUS, M. Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 18, p. 2870-2871, 1963.

MANN, J.; BARBOSA, L. C. A. J. An Efficient Route to the Tropane Alkaloids. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 787-790, 1992.

MARTINEZ, S. T.; ALMEIRDA, M. R.; PINTO, A. C. Alucinógenos naturais: um voo da Europa medieval ao Brasil. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2501-2507, 2009.

MIHOVILOVIC, M. D.; GRÖTZL, B.; KANDIOLLER, W.; SNAJDROVA, R.; E' L MUSKOTÁL, A.; BIANCHI, D. A.; STANETTY, P. Facile synthesis and ring-opening cross metathesis of carbo- and heterocyclic bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones using gaseous olefinic reaction partners. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, p. 463-470, 2006.

MONTAÑA, A. M.; GRIMA, P. M. New methodology for the [4+3] cycloaddition reactions: generation of oxyallyl cations from α,α -diiodoketones under sonochemical or thermal conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 7809–7813, 2001.

MONTAÑA, A. M.; RIBES, S.; GRIMA, P. M.; GRACÍA, F.; SOLANS, X.; FONT-BARDIA, M. 2-Functionalized furans as precursors of versatile cycloheptane synthons. **Tetrahedron**, v. 53, n. 34, p.11669-11684, 1997.

MONTEIRO, A. L.; ZINN, F. K.; DE SOUZA, R. F.; DUPONT, J. Asymmetric hydrogenation of 2-arylacrylic acids catalyzed by immobilized Ru-BINAP

complex in 1-n-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate molten salt. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 177-179, 1997.

MORRISON, D. W.; FORBES, D. C.; DAVIS, Jr., J. H. Base-promoted reactions in ionic liquid solvents. The Knoevenagel and Robinson annulation reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 6053-6055, 2001.

NOYORI, R.; TAKAYA, H.; MAKINO, S.; HAYAKAWA, Y. Reactions of polybromo ketones with 1,3-dienes in the presence of iron carbonyls. New 3+4→7 cyclocoupling reaction forming 4-cycloheptenones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, p. 1765-1777, 1977.

ÖZCANA, A.; SAHIN, Y.; OTURAN, M. A. Removal of prothionoside from water by using electro-Fenton technology: Kinetics and mechanism. *Chemosphere*, v. 73, p. 737-744, 2008.

PALIMKAR, S. S.; SIDDIQUI, S. A.; DANIEL, T.; LAHOTI, R. J.; SRINIVASAN, K. V. Ionic Liquid-Promoted Regiospecific Friedlander Annulation: Novel Synthesis of Quinolines and Fused Polycyclic Quinolines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 9371-9378, 2003.

PAPARIN, J. L.; CRÉVISY, C.; TOUPET, L.; GRÉE, R. Synthesis and functionalization of new tropanes designed for use as scaffolds in combinatorial chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3909-3918, 2000.

PARVEZ, M.; KABIR, S. M. H.; SORENSEN, T. S.; SUN, F.; WATSON, B. Assigning structure to diastereomeric aliphatic α,α' -dibromo ketones. **Canadian Journal of Chemistry**, v.80, p. 413-417, 2002.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to spectroscopy: a guide for students of organic chemistry**. 3.ed. Harcourt College Publishers: Fort Worth, 2001. 579p.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W.L.F. **Purification of laboratory chemicals**. 3.ed. Londres: Butterworth-Heinemann Ltd.,1994. 340p.

RAWSON, D. I.; CARPENTER, B. K.; HOFFMANN, H. M. R. Loss of Allyl Cation Configuration in Cycloadditions to Electron-Rich Conjugated Dienes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 101, n. 7, p. 1786-1793, 1979.

ROSA, R. C. T.; MOURA, R. M.; PEDROSA, E. M. R. Efeitos do uso de *Crotalaria juncea* e carbofuran observados na colheita de cana planta. **Nematologia Brasileira**, v. 27, n. 2, p. 167-171, 2003.

SONG, C. E.; ROH, E. J. Practical method to recycle a chiral (salen)Mn epoxidation catalyst by using an ionic liquid. **Chemical Communications**, p. 837-838, 2000.

SONG, C. E.; SHIM, W. H.; ROH, E. J.; LEE, S.; CHOI, J. H. Ionic liquids as powerful media in scandium triflate catalysed Diels–Alder reactions: significant rate acceleration, selectivity improvement and easy recycling of catalyst. **Chemical Communications**, p. 1122-1123, 2001.

VEERAPPAN, M.; HWANG, I.; PANDURANGAN, M. Effect of cypermethrin, carbendazim and their combination on male albino rat serum. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 93, p. 361-369, 2012.

WHEELER, W. B. Role of research and regulation in 50 years of pest management in agriculture. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 4151-4155, 2002.

WU, H-H.; YANG, F.; CUI, P.; TANG, J.; HE, M-Y. An efficient procedure for protection of carbonyls in Brønsted acidic ionic liquid [Hmim]BF₄. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 4963-4965, 2004.

XU, L.; CHEN, W.; ROSS, J.; XIAO, Palladium-Catalyzed Regioselective Arylation of an Electron-Rich Olefin by Aryl Halides in Ionic Liquids. **Organic Letters**, v. 3, n. 2, p. 295-297, 2001.

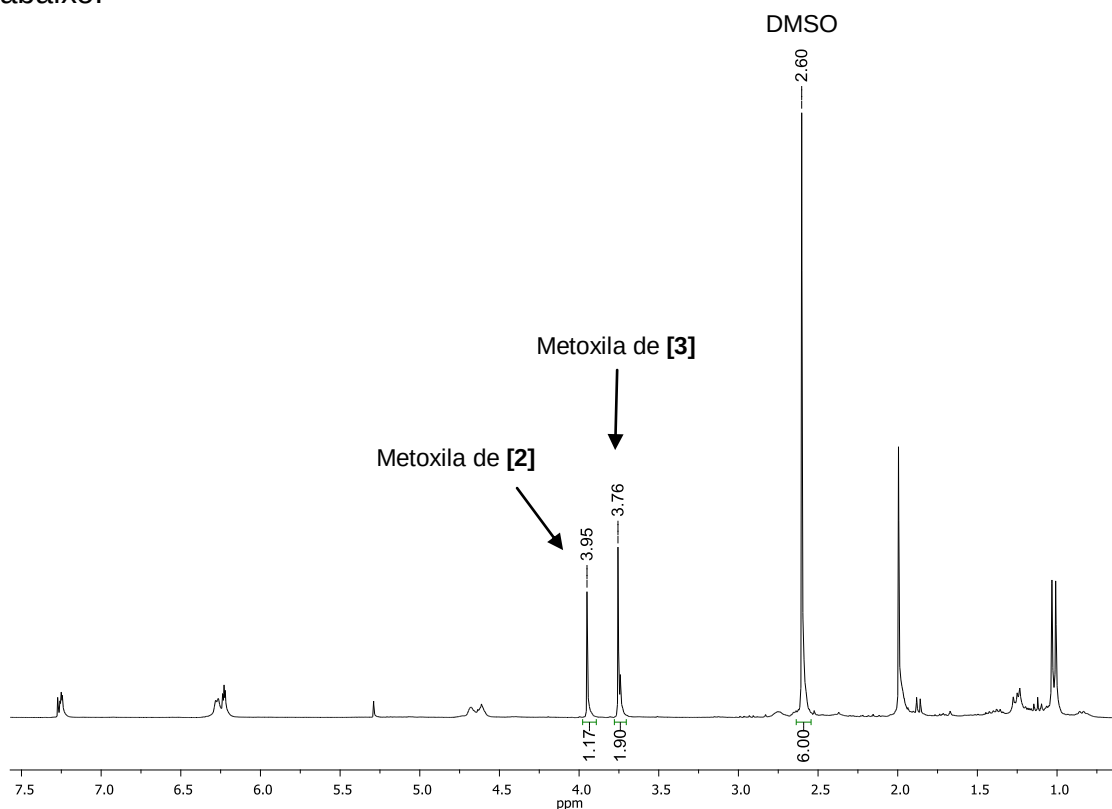
YUN, D. J.; HASHIMOTO, T.; YAMADA, Y. Metabolic engineering of medicinal plants: Transgenic *Atropa belladonna* with an improved alkaloid composition. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 24, p. 11799-11803, 1992.

ZHANG, C.; YANG, W.; BAI, J.; ZHAO, Y.; GONG, C.; SUN, X.; ZHANG, Q.; WANG, W. Mechanism and kinetic study on the gas-phase reactions of OH radical with carbamate insecticide isoprocarb. **Atmospheric Environment**, v. 60, p. 460-466, 2012.

6. APÊNDICE 1

Rendimento determinado pela técnica de RMN de ^1H

O espectro de RMN de ^1H dos dois componentes juntos (DMSO e óleo laranja) para primeira condição encontrada na Tabela 3, **Reação 1**, é mostrado abaixo:



Para efetuar o cálculo, é necessário inicialmente saber a proporção entre as integrais. Se as quantidades molares dos componentes fossem iguais, as integrais teriam a seguinte proporções: 6,00:3,00:3,00 (6 hidrogênios do DMSO, para 3 hidrogênios da metoxila do cicloaduto **[3]**, para 3 hidrogênios da metoxila do *N*-carboximetilpirrol **[2]**), porém a proporção encontrada entre as integrais foi 6,00:1,90:1,17, indicando que a quantidade molar do DMSO é superior a quantidade molar do cicloaduto **[3]** e de **[2]** contidos no óleo laranja. Dividindo-se as proporções das integrais encontradas no espectro mostrado acima, pela proporção das integrais se as quantidades molares dos componentes fossem iguais, encontramos uma razão de 1,00:0,63:0,39, que é a proporção das quantidades molar dos compostos.

A massa total de óleo laranja obtido após elaboração da **Reação 1** foi de 298 mg, a massa desse mesmo óleo pesada para obtenção do espectro de RMN de ^1H foi de 29,4 mg e a massa pesada do padrão DMSO foi de 5,6 mg. Sabendo-se que as massas molares do DMSO, do *N*-carboximetilpirrol **[2]** e do cicloaduto **[3]** são respectivamente 94, 125, 209 g.mol⁻¹, podemos encontrar a quantidade molar de DMSO presente na amostra analisada pelo RMN.

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de DMSO} \text{ — } 94 \text{ g} \\ x \text{ mol de DMSO} \text{ — } 5,6 \times 10^{-3} \text{ g} \\ \boxed{x = 5,96 \times 10^{-5} \text{ mol de DMSO}} \end{array}$$

A partir da razão encontrada pelas integrais das quantidades molares 1,00:0,63:0,39, podemos então encontrar as respectivas quantidades molares do cicloaduto **[3]** e do *N*-carboximetilpirrol **[2]** presentes em 29,4 mg de óleo laranja.

$$\begin{array}{l} 5,96 \times 10^{-5} \text{ mol de DMSO} \text{ — } 1,00 \\ y \text{ mol do cicloaduto} \text{ — } 0,63 \\ z \text{ mol do } N\text{-carboximetilpirrol} \text{ — } 0,39 \\ \boxed{y = 3,75 \times 10^{-5} \text{ mol de [3]}} \\ \boxed{z = 2,32 \times 10^{-5} \text{ mol de [2]}} \end{array}$$

Sabendo-se que as quantidades molares encontradas, estão presentes na amostra analisada por RMN (29,4 mg de óleo laranja), então nos 298 mg de massa total do produto bruto obtido após elaboração encontramos $3,81 \times 10^{-4}$ mol do cicloaduto **[3]**, correspondendo a 79,5 mg e $2,36 \times 10^{-4}$ mol do *N*-carboximetilpirrol **[2]**, correspondendo a 29,5 mg.

A quantidade inicial de *N*-carboximetilpirrol **[2]** era 200 mg, como 29,5 mg está presente no óleo laranja, significa que apenas 170,5 mg reagiu. Assim, considerando uma conversão de 100% dessas 170,5 mg de **[2]** no cicloaduto **[3]**, obtivemos o seguinte rendimento/conversão:

125 g.mol⁻¹ do *N*-carboximetilpirrol — 209 g.mol⁻¹ do cicloaduto [3]

170,5 mg do *N*-carboximetilpirrol — **w**

w = 285 mg do cicloaduto [3]

285 mg do cicloaduto [3] — 100%

79,5 mg do cicloaduto [3] — **k**

k = 28%

Encontrando-se assim um rendimento/conversão de 28% para a **Reação**

1.