



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Adrielle Patricio Maximiano

**DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS EFICIENTES PARA A SÍNTESE  
DIASTEREOSSELETIVA DE CARBO- E HETEROCICLOS EMPREGANDO  
EPÓXIDOS E CICLOPROPANOS FUNCIONALIZADOS**

Florianópolis - SC

2020

Adrielle Patricio Maximiano

**DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS EFICIENTES PARA A SÍNTESE  
DIASSTEREOSSELETIVA DE CARBO- E HETEROCICLOS EMPREGANDO  
EPÓXIDOS E CICLOPROPANOS FUNCIONALIZADOS**

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

Florianópolis-SC

2020

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

Patricio Maximiano, Adrielle

Desenvolvimento de métodos eficientes para a síntese diastereosseletiva de carbo- e heterociclos empregando epóxidos e ciclopropanos funcionalizados / Adrielle Patricio Maximiano ; orientador, Marcus Mandolesi Sá, 2020. 390 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Química. 2. Heterociclos. 3. Ciclopropanos funcionalizados. 4. Iminolactonização. 5. Diastereosseletividade. I. Mandolesi Sá, Marcus. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Química. III. Título.

Adrielle Patricio Maximiano

**Desenvolvimento de métodos eficientes para a síntese diastereosseletiva de carbo- e heterociclos empregando epóxidos e ciclopropanos funcionalizados**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke  
Relator (DQ – UFRGS)

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto  
(DQ – UFSC)

Prof. Dr. Eduard Westphal  
(DQ – UFSC)

Dra. Laíze Zaramello  
(DQ – UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Química pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

---

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá  
Coordenador do Programa

---

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá  
Orientador

Florianópolis, 2020.

Dedico este trabalho aos meus pais Sergio e Olivanda, meus professores da vida, que me ensinaram desde cedo a importância de estudar, aprender e buscar o conhecimento.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Marcus Sá pela orientação, dedicação e inúmeras discussões científicas e boa convivência nesses anos todos.

Aos colegas de laboratório: Daniela, Mariane, Nayara, Gabriela, Felipe, Pedro, Theo, Filipe, Misael e em especial a Taíssa, Thaís e Janh, grandes amigos que tornaram o ambiente de trabalho um lugar muito agradável.

Ao professor Antonio C. Joussef pela assessoria química gratuita, pelas conversas enriquecedoras durante o café.

À UFSC pela infra-estrutura.

Ao CEBIME, em especial aos técnicos Mauro e Elis pelas análises de HRMS.

À Central de análises, particularmente aos funcionários Glauber, Eliane e Nico.

Aos professores e todos os funcionários da UFSC que de uma forma ou outra contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de Doutorado, CAPES e INCT-Catálise pelos auxílios concedidos.

Aos membros da banca pela avaliação deste trabalho.

À minha família, especialmente meus pais Sergio e Olivanda pelo amor incondicional e incentivo desde meus primeiros passos, literalmente. Nada disso seria possível sem vocês.

Aos meus amigos “do lado de cá”, aos meus anjos “do lado de lá”, que me auxiliam nessa caminhada.

Por último, mas não menos importante, à Deus.

## RESUMO

Neste trabalho foi realizada a síntese de ciclopropanocarboxamidas a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres por um método dominó, sob condições reacionais simples e brandas com rendimentos moderados a bons (30-85%). A reatividade desses ciclopropanos foi avaliada em tentativas de cicloadição [3+2] intra- e intermolecular utilizando uma variedade de ácidos de Lewis. A presença do grupo hidroxila na cadeia lateral se mostrou prejudicial, sendo desenvolvida a sua funcionalização pela esterificação de Steglich com diversos ácidos carboxílicos, resultando em 12 ciclopropanos *O*-acilados em rendimentos moderados a bons (20-88%). Entretanto, o emprego desses substratos nas condições reacionais de cicloadição também não forneceu os cicloadutos desejados. Foi possível a preparação do 2-hidroxi-metilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila em 65% de rendimento a partir do rearranjo de  $\gamma,\delta$ -epoxidiéster promovido por  $Mg(ClO_4)_2$  a 60 °C. Esse ciclopropano contém uma hidroxila primária na cadeia lateral e foi oxidado ao 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila utilizando TEMPO em quantidades catalíticas e TCCA sob condições reacionais simples, sendo obtido com alto grau de pureza em 75% de rendimento. A partir deste ciclopropanocarboxaldeído foi sintetizada uma série de ciclopropanos vinílicos, empregando a reação de Wittig com sais de fosfônio em meio básico ( $K_2CO_3$ ) para gerar olefinas majoritariamente *trans* com rendimentos entre 51 a 83%. A possibilidade de cicloadição [3+2] intermolecular foi demonstrada pelo emprego do 2-estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila e de *p*-tolualdeído na presença de  $Sc(OTf)_3$ , ocasionando a formação do 5-estiril-2-(4-tolil)tetrahydrofurano-3,3-dicarboxilato de dietila em 50% de rendimento. Na segunda parte do trabalho realizou-se a iminolactonização das ciclopropanocarboxamidas mediada por TfOH, resultando em 10 ciclopropilideno  $\gamma$ -iminolactonas inéditas, sendo obtidas com alto grau de pureza em bons a excelentes rendimentos (62-98%). Além da simplicidade, o método é altamente diastereosseletivo e a estereoquímica observada é suportada por dados espectroscópicos e reações de controle. O método mostrou tolerância a diversas funcionalidades, incluindo carboxil, alcoxi, carbamoi e sistemas insaturados, porém, substituintes da carboxamida contendo sítios básicos não resultaram nas iminolactonas esperadas. A versatilidade sintética do sal de imínio intermediário foi demonstrada pela abertura nucleofílica do anel de cinco membros com O-, N- e S-nucleófilos sob condições brandas, levando a ciclopropanos funcionalizados de maneira diastereosseletiva após duas  $S_N2$  consecutivas realizadas em protocolo *one-pot* partindo de ciclopropanocarboxamidas. Além disso, a hidrogenólise, catalisada por  $Pd(OH)_2/C$ , de algumas iminolactonas forneceu ciclopropanos desoxigenados ou monoéster-monoamidas de cadeia aberta como produto principal, dependendo da quantidade do catalisador e do tempo reacional empregados. Por fim, foi preparada uma pequena série de ciclopropilideno  $\gamma$ -lactamas via protocolo *one-pot* a partir do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila e de aminas, em uma sequência de aminação redutiva seguida de lactamização do amino éster pré-formado. O uso de  $NaBH_4$  promoveu a formação da ciclopropilideno lactama *N*-alilada em 64% de rendimento e também de uma ciclopropilideno lactama hidroxilada.  $\delta$ -Lactamas também foram obtidas, nestes casos a partir da aminação redutiva sob condições de hidrogenação catalítica.

**Palavras-chave:** heterociclos; cicloadição [3+2]; iminolactonização; ciclopropanos funcionalizados; diastereosseletividade.

## ABSTRACT

In the present work, the synthesis of cyclopropanecarboxamides from  $\gamma,\delta$ -epoxyesters was performed through a domino process under mild and simple conditions in moderate to good yields (30-85%). The reactivity of these cyclopropanes was evaluated in intra- and intermolecular [3+2] cycloaddition reactions using a variety of Lewis acids. The presence of a side-chain hydroxyl group was found to be detrimental thus its acylation was developed based on the Steglich esterification with various carboxylic acids, resulting in 12 *O*-acylated cyclopropanes in moderate to good yields (20-88%). However, the use of the acylated substrates for cycloaddition reactions did not provide the desired cycloadducts. In another approach, diethyl 2-hydroxymethyl-cyclopropane-1,1-dicarboxylate was prepared in 65% yield from the rearrangement of  $\gamma,\delta$ -epoxyester promoted by  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  at 60 °C. The primary hydroxyl group of this cyclopropane was oxidized to give pure diethyl 2-formylcyclopropane-1,1-dicarboxylate in 75% yield under mild conditions through the use of TCCA and catalytic TEMPO. A series of vinyl cyclopropanes (mainly *trans* isomers) was prepared from this cyclopropanecarboxaldehyde by means of the Wittig reaction with phosphonium salts in basic medium ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), in yields of 51 to 83%. The possibility of [3+2] intermolecular cycloaddition was demonstrated by reacting diethyl 2-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylate and *p*-tolualdehyde in the presence of  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , leading to 5-styryl-2-(4-tolyl)tetrahydrofuran-3,3-dicarboxylate in 50% yield. In the second part of the work, TfOH-mediated iminolactonization of the cyclopropanecarboxamides was developed resulting in 10 cyclopropylidene  $\gamma$ -iminolactones with high purity in good-to-excellent yields (62-98%). In addition to the simplicity, the method is highly diastereoselective and the proposed stereochemistry is supported by spectroscopic data and control reactions. The method showed tolerance to several functionalities including carboxyl, alkoxy, carbamoyl and unsaturated systems, but substituents on the carboxamide moiety containing basic sites did not result in the expected iminolactones. The synthetic versatility of the iminium salt intermediate was demonstrated by nucleophilic ring opening with O-, N- and S-nucleophiles under mild conditions, leading efficiently to functionalized cyclopropanes from cyclopropanecarboxamides after two consecutive  $\text{S}_{\text{N}}2$  displacements carried out in a one-pot protocol. In addition,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  catalysed hydrogenolysis of some iminolactones provided deoxygenated cyclopropanes or an open-chain monoester-monoamide as the major product depending on the amount of catalyst and reaction time employed. Finally, a small series of cyclopropylidene  $\gamma$ -lactams was prepared through a one-pot protocol from diethyl 2-formylcyclopropane-1,1-dicarboxylate and amines consisted of a reductive amination followed by cyclization of the aminoester intermediate. The use of  $\text{NaBH}_4$  was found to be suitable for the formation of *N*-allyl cyclopropylidene lactam in 64% yield, as well as a hydroxymethyl-substituted cyclopropylidene lactam.  $\delta$ -Lactams were also obtained, in this case from reductive amination combined with cyclopropane ring-opening under catalytic hydrogenation conditions.

**Keywords:** heterocycles; [3+2] cycloaddition; iminolactonization; functionalized cyclopropanes; diastereoselectivity.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de heterociclos a partir de ciclopropanos.....	01
Esquema 2. Preparação de ciclopropanos.....	05
Esquema 3. Exemplos de preparação de ciclopropanos a partir de eliminação 1,3-intramolecular.....	05
Esquema 4. Preparação de ciclopropanos funcionalizados a partir de $\gamma$ - $\delta$ epoxiésteres.	06
Esquema 5. Reatividade de ciclopropano contendo grupo retirador de elétrons (GRE).....	07
Esquema 6. Ciclopropano contendo grupo doador de elétrons (GDE).....	07
Esquema 7. Ciclopropano ligado a GRE e GDE (do tipo DA).....	08
Esquema 8. Ativação de ciclopropanos com ácido de Lewis e posterior ciclização.....	09
Esquema 9. Reação de cicloadição [3+2] de ciclopropano na síntese total da (+)-isatisine A.....	09
Esquema 10. Reações de cicloadição [3+2] de ciclopropanos com dipolarófilos carbonílicos.....	10
Esquema 11. Reação de cicloadição formal [3+2] de ciclopropanos com dipolarófilos nitrogenados.....	11
Esquema 12. Reações de cicloadição [3+2] de ciclopropanos com alcenos e alcinos....	11
Esquema 13. Representação de cicloadição [3+2] intramolecular paralela e cruzada....	12
Esquema 14. Reações de cicloadição [3+2] intramolecular cruzada realizada por Wang.....	13
Esquema 15. Cicloadição intramolecular diastereosseletiva de ciclopropanos realizada por Kerr.....	14
Esquema 16. Cicloadição intramolecular de ciclopropanocarboxamida realizada por Yang.....	14
Esquema 17. Abertura nucleofílica do anel ciclopropânico em biciclos [3.1.0].....	17
Esquema 18. Abertura do anel de 5 membros em biciclos [3.1.0].....	18
Esquema 19. Preparação de biciclos [3.1.0] a partir de ciclopropanos substituídos.....	19
Esquema 20. Preparação de biciclos [3.1.0] com formação dos dois anéis concomitantemente.....	20
Esquema 21. Preparação de ciclopropilideno iminolactonas a partir de nitrilas.....	21
Esquema 22. Reações tricomponentes empregando isocianetos na obtenção de	

iminolactonas.....	22
Esquema 23. Iminolactonização a partir de $\beta$ -cianoacetamidas e $\alpha$ -hidroxicetona.....	22
Esquema 24. Preparação de iminolactonas a partir de ciclização eletrofílica de amidas insaturadas.....	23
Esquema 25. Preparação de iminolactonas a partir de oxialquilação de alcenos.....	24
Esquema 26. Preparação de iminolactonas a partir de Hidroximetilciclopropanocarboxamidas.....	24
Esquema 27. Preparação de heterociclos a partir de ciclopropanos funcionalizados.....	26
Esquema 28. Rota sintética para a preparação de ciclopropanos funcionalizados.....	27
Esquema 29. Preparação do ciclopropano <b>6c</b> a partir da ciclopropilideno lactona <b>5a</b> .....	28
Esquema 30. Ciclopropanos funcionalizados ( $\pm$ )- <b>6</b> preparados neste trabalho.....	29
Esquema 31. Substituinte carboxamido ( $\pm$ )- <b>6</b> contendo o grupo dipolarófilo X=Y apto a participar de reação de cicloadição do tipo [3+2] intramolecular.....	30
Esquema 32. Biciclos propostos a partir de reações de cicloadição [3+2] intramolecular com dipolarófilos (alceno e alcino) ligados ao grupo carboxamido do ciclopropano ( $\pm$ )- <b>6</b> .....	31
Esquema 33. Síntese da $\alpha$ -aminonitrila <b>3t</b> por meio da reação de Strecker.....	31
Esquema 34. Tentativas de obtenção de ciclopropanos com aminas contendo o ciano.....	32
Esquema 35. Tentativas de cicloadição [3+2] intramolecular a partir do ciclopropano ( $\pm$ )- <b>6a</b> .....	33
Esquema 36. Tentativas de cicloadição [3+2] intramolecular a partir dos ciclopropanos ( $\pm$ )- <b>6r</b> e ( $\pm$ )- <b>6p</b> .....	33
Esquema 37. Tentativas de cicloadição [3+2] intermoleculares dos ciclopropanos ( $\pm$ )- <b>6b</b> e ( $\pm$ )- <b>6i</b> .....	34
Esquema 38. Regeneração da ciclopropilideno lactona <b>5a</b> a partir da ciclopropanocarboxamida <b>6</b> .....	34
Esquema 39. Dipolarófilo X=Y, ligado ao oxigênio, apto a participar de reação de cicloadição [3+2] intramolecular.....	35
Esquema 40. Esterificação de Steglich.....	36
Esquema 41. Ciclopropanos esterificados ( $\pm$ )- <b>13a-l</b> .....	36
Esquema 42. Preparação de ciclopropano-1,1-diéster <b>15</b> .....	40
Esquema 43. Mecanismo proposto para formação do ciclopropano-1,1-diéster <b>15</b> .....	42

Esquema 44. Tentativa de obtenção do cicloaduto <b>16</b> .....	42
Esquema 45. Esterificação do ciclopropano-1,1-diéster <b>15</b> .....	43
Esquema 46. Tentativa de reação de cicloadição [3+2] intramolecular de <b>17a</b> .....	44
Esquema 47. Formação da da $\gamma$ -lactona <b>19</b> .....	45
Esquema 48. Formação da $\gamma$ -lactona <b>22</b> via substrato utilizado por Yadav e colaboradores.....	46
Esquema 49. Síntese de $\gamma$ -lactona <b>26</b> e estirilmalonato <b>28</b> a partir de arilciclopropano-1,1-diéster.....	47
Esquema 50. Planejamento para síntese dos ciclopropanos vinílicos <b>31</b> .....	48
Esquema 51. Proposta para preparação de triciclos <b>34</b> e <b>37</b> a partir do substrato <b>31b</b> .....	48
Esquema 52. Oxidação do álcool <b>15</b> utilizando TEMPO e TCCA.....	49
Esquema 53. Oxidação das ciclopropanocarboxamidas <b>60</b> e <b>6i</b> .....	50
Esquema 54. Mecanismo proposto para a reação de oxidação de álcoois utilizando TEMPO e TCCA.....	50
Esquema 55. Preparação dos sais de fosfônio <b>30</b> .....	51
Esquema 56. Preparação dos ciclopropanos <b>31a-c</b> e <b>42</b> .....	51
Esquema 57. Preparação do ciclopropano <b>43-trans</b> descrito por Ivanova e colaboradores.....	52
Esquema 58. Mecanismo proposto para a reação de Wittig.....	53
Esquema 59. Reduções envolvendo o ciclopropano <b>31b</b> .....	54
Esquema 60. Preparação do sal de fosfônio <b>30e</b> .....	54
Esquema 61. Obtenção do tetrahidrofurano <b>47</b> a partir de cicloadição de <b>31a</b> com tolualdeído.....	55
Esquema 62. Reações unimoleculares do ciclopropano <b>31a</b> na presença de Sc(OTf) <sub>3</sub> ..	56
Esquema 63. Proposta de mecanismo de formação de ciclopentenos a partir de ciclopropanos vinílicos adaptado de Ivanova <i>et.al.</i> .....	57
Esquema 64. Formação da ciclopropilideno iminolactona ( $\pm$ )- <b>14a</b> .....	59
Esquema 65. Escopo reacional da iminolactonização.....	62
Esquema 66. Mecanismo proposto para a síntese das ciclopropilideno iminolactonas <b>14</b> .....	65
Esquema 67. Tentativas de obtenção da ciclopropilideno iminolactona não substituída <b>14p</b> .....	66

Esquema 68. Hidrólise da ciclopropilideno iminolactona <b>14a</b> .....	67
Esquema 69. Aminólise da ciclopropilideno lactona <b>epi-5a</b> .....	68
Esquema 70. Metanólise da ciclopropilideno iminolactona <b>14a</b> mediada por ácido.....	70
Esquema 71. Reatividade da ciclopropanocarboxamida <b>6a</b> mediada por ácido frente a álcoois.....	71
Esquema 72. Reatividade do sal <b>52a</b> frente a <i>N</i> -nucleófilos.....	73
Esquema 73. Tentativas de obtenção do ciclopropano bromado <b>57</b> .....	73
Esquema 74. Reatividade do sal <b>52a</b> frente a <i>S</i> -nucleófilo.....	74
Esquema 75. Hidrogenação catalítica das ciclopropilideno iminolactonas <b>14f</b> e <b>14g</b> .....	76
Esquema 76. Hidrogenação catalítica dos ciclopropanos <b>13d</b> , <b>6f</b> e <b>5a</b> .....	77
Esquema 77. Hidrogenação catalítica do ciclopropano <b>14j</b> .....	78
Esquema 78. Condensação entre o aldeído <b>29</b> e análogo da triptamina na síntese de alcaloides <i>vinca</i> .....	79
Esquema 79. Síntese <i>one-pot</i> de ciclopropilideno- $\gamma$ -lactamas <b>67</b> .....	79
Esquema 80. Redução de <b>67a</b> resultando na ciclopropilideno lactama hidroxilada <b>68a</b> .....	83
Esquema 81. Aminoação redutiva empregando LiAlH <sub>4</sub> .....	84
Esquema 82. Proposta para a formação de <b>69c</b> e <b>70c</b> .....	87
Esquema 83. Síntese de $\delta$ -lactamas <b>71</b> e <b>72</b> .....	87
Esquema 84. Hidrogenação catalítica da ciclopropilideno lactama <b>67c</b> .....	88
Esquema 85. Resumo das reações realizadas nesta tese.....	91

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclopropano.....	02
Figura 2. Modelo de sobreposição de orbitais dos átomos de carbono no Ciclopropano.....	03
Figura 3. Projeção de Newman do ciclopropano.....	03
Figura 4. Compostos bioativos contendo o anel ciclopropano.....	04
Figura 5. Exemplos de bicíclicos com atividade biológica.....	15
Figura 6. Iminolactonas – atividade biológica e aplicação sintética.....	21
Figura 7. Planejamento de dipolarófilos internos: abordagens A e B.....	30
Figura 8. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de ciclopropano <b>13a</b> .....	37
Figura 9. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopropano-1,1-diéster <b>15</b> .....	41
Figura 10. Representação do estado de transição de <b>15</b> na presença de um LA.....	43
Figura 11. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>19</b> (mistura diastereoisomérica).....	44
Figura 12. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>19</b> (mistura diastereoisomérica).....	45
Figura 13. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído <b>29</b> .....	49
Figura 14. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopropano vinílico <b>31b</b> .	52
Figura 15. RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da reação do ciclopropano <b>31a</b> com tolualdeído.....	56
Figura 16. RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da fração colunada enriquecida do ciclopenteno <b>48</b> .....	57
Figura 17. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>49</b> .....	58
Figura 18. RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da ciclopropilideno iminolactona <b>14k</b> e subprodutos.....	63
Figura 19. Comparação dos dados espectroscópicos de <b>14c</b> com os compostos modelo A,B e C.....	64
Figura 20. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>14g</b> .....	65
Figura 21. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>52g</b> .....	66
Figura 22. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da tentativa de iminolactonização de <b>6p</b> .....	67

Figura 23. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>epi-5a</b> .....	68
Figura 24. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>epi-6a</b> e <b>6a</b> .....	69
Figura 25. Estruturas 3D de <b>epi-5a</b> e <b>5a</b> estimadas no programa ChemBio3DUltra11..	70
Figura 26. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>54a</b> .....	72
Figura 27. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>58</b> impuro.....	74
Figura 28. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>58</b> impuro.....	75
Figura 29. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>67a</b> .....	82
Figura 30. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>67a</b> .....	82
Figura 31. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da aminação redutiva com $\text{LiAlH}_4$ .....	84
Figura 32. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da aminação redutiva com $\text{LiAlH}_4$ .....	85
Figura 33. Espectro de HRMS da amostra bruta contendo <b>69c</b> e <b>70c</b> .....	86

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tentativas de reações de cicloadição [3+2] a partir dos ciclopropanos ( $\pm$ )- <b>13</b> .....	38
Tabela 2. Tentativas de reações de cicloadição [3+2] a partir dos ciclopropanos ( $\pm$ )- <b>13</b> sem o grupo fenil.....	39
Tabela 3. Ácidos de Lewis testados para formação de <b>15</b> .....	41
Tabela 4. Preparação da ciclopropilideno iminolactona <b>14a</b> a partir da ciclopropanocarboxamida <i>O</i> -acilada ( $\pm$ )- <b>13</b> .....	60
Tabela 5. Otimização da iminolactonização a partir de <b>6a</b> .....	61
Tabela 6. Hidrogenação catalítica das iminolactonas <b>14</b> .....	76
Tabela 7. Condições reacionais utilizadas na preparação da ciclopropilideno lactama <b>67a</b> .....	80
Tabela 8. Condições reacionais utilizadas na preparação de ciclopropilideno lactamas <b>67</b> .....	83
Tabela 9. Redução a partir de hidrogenação catalítica.....	89

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac	Acetil
All	Alil
Alq	Alquil
Ar	Aril
bipy	2,2'-Bipiridina
Bn	Benzil
BTEAC	Cloreto de benziltriethylamônio
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -Butil
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butil
cat	Catalisador
CCD	Cromatografia em camada delgada
Cy	Ciclohexil
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-Dicloroetano
DEPT	Intensificação da distorção por transferência de polarização (do inglês Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
eq	Equivalentes
ESI	Ionização por electrospray (do inglês Electrospray ionization)
Et	Etil

EtOAc	Acetato de etila
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
GRE	Grupo retirador de elétrons
GDE	Grupo doador de elétrons
GS	Grupo de saída
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução (do inglês High Resolution Mass Spectroscopy)
IV	Espectroscopia no infravermelho
LA	Ácido de Lewis (do inglês Lewis acid)
LDA	Diisopropilamideto de lítio
LHMDS	<i>bis</i> -Trimetilsililamideto de lítio
Me	Metil
MW	Micro-ondas (do inglês microwave)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NPhth	<i>N</i> -Ftalimida
Nu	Nucleófilo
OTf	Trifluorometanossulfonato
PDC	Dicromato de piridínio
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
<sup>i</sup> Pr	Isopropil
QTOF	Espectrômetro de massas do tipo quadrupolo - tempo de vôo (do inglês Quadrupole time of flight)
Rend	Rendimento
R <sub>f</sub>	Fator de retenção
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

S <sub>N</sub> 1	Substituição nucleofílica unimolecular
S <sub>N</sub> 2	Substituição nucleofílica bimolecular
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilano
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butila
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
Temp	Temperatura
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TPMA	Tris(2-piridilmetil)amina
Ts	Tosil
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>1.1. Ciclopropano e suas propriedades.....</b>	<b>02</b>
<b>1.2. Síntese de ciclopropanos.....</b>	<b>04</b>
<b>1.3. Modo de ativação de ciclopropanos.....</b>	<b>06</b>
<b>1.4. Reações de cicloadição formal [3+2] intermolecular de derivados de     ciclopropanos.....</b>	<b>08</b>
<b>1.5. Reações de cicloadição formal [3+2] intramolecular de derivados de     ciclopropanos.....</b>	<b>12</b>
<b>1.6. Preparação de carbo- e heterociclos a partir de ciclopropanos.....</b>	<b>15</b>
<b>1.7. Ciclopropilideno iminolactonas.....</b>	<b>20</b>
<b>2. JUSTIFICATIVAS.....</b>	<b>25</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1. Preparação dos ciclopropanos funcionalizados (±)-6.....</b>	<b>27</b>
4.1.1. Ciclopropanos funcionalizados (±)-6: grupo carboxamido contendo dipolarófilos.....	30
<b>4.2. Tentativas de cicloadição [3+2] intramolecular e intermolecular a partir     de ciclopropanocarboxamidas (±)-6.....</b>	<b>32</b>
<b>4.3. Tentativas de cicloadição [3+2] a partir de ciclopropanos esterificados     (±)-13.....</b>	<b>35</b>
<b>4.4. Tentativas de cicloadição [3+2] a partir de derivados do     ciclopropano-1,1-diéster 15.....</b>	<b>40</b>
<b>4.5. Emprego de ciclopropanos oriundos de reação de Wittig em reações de     cicloadição [3+2].....</b>	<b>47</b>
<b>4.6. Síntese de ciclopropilideno iminolactonas a partir das     ciclopropanocarboxamidas (±)-6 e (±)-13 utilizando ácido tríflico.....</b>	<b>59</b>
4.6.1. Abertura nucleofílica de ciclopropilideno iminolactonas.....	70
4.6.2. Hidrogenação catalítica das ciclopropilideno iminolactonas.....	75
<b>4.7. Síntese de ciclopropilideno-γ-lactamas empregando o     ciclopropanocarboxaldeído 29.....</b>	<b>79</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>90</b>

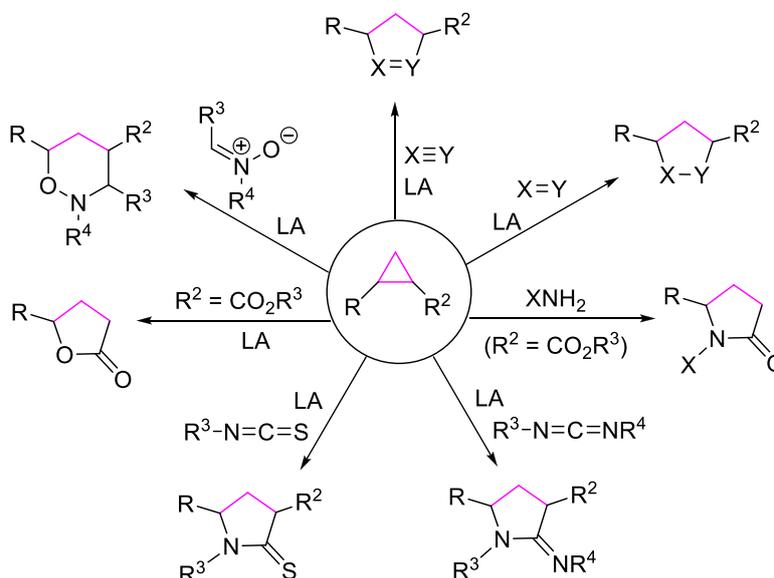
<b>6. SEÇÃO EXPERIMENTAL</b> .....	94
<b>6.1. Instrumentação e reagentes</b> .....	94
<b>6.2. Procedimento Experimental</b> .....	95
6.2.1. Procedimento geral para síntese dos $\gamma,\delta$ -epoxiésteres <b>2</b> .....	95
6.2.2. Preparação do 4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila ( <b>5a</b> ).....	96
6.2.3. Procedimento geral para a síntese das ciclopropilidenocarboxamidas <b>6</b> .....	96
6.2.4. Preparação da 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetonitrila ( <b>3t</b> ).....	105
6.2.5. Procedimento geral para síntese dos ciclopropanos esterificados	
<b>13</b> .....	106
6.2.5.1. <i>Empregando EDC.HCl</i> .....	106
6.2.5.2. <i>Empregando DIC ou DCC</i> .....	106
6.2.6. Síntese do 2-hidroximetilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila ( <b>15</b> )....	113
6.2.7. Procedimento geral para síntese dos ciclopropanos esterificados <b>17</b> .....	113
6.2.8. Preparação do [4-(etoxicarbonil)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]metil fumarato de etila ( <b>19</b> ).....	116
6.2.9. Procedimento geral para a oxidação das ciclopropanocarboxamidas <b>6</b> e ciclopropano-1,1-diéster <b>15</b> .....	116
6.2.10. Procedimento geral para a preparação dos sais de fosfônio <b>30</b> .....	118
6.2.11. Procedimento geral para a síntese dos ciclopropanos <b>31</b> oriundos da reação de Wittig.....	120
6.2.12. Preparação do 5-estiril-2-(4-tolil)tetrahidrofuran-3,3-dicarboxilato de ( <b>47</b> ).....	123
6.2.13. Preparação ( <i>E</i> )-2-Oxo-5-estiriltetrahidrofurano-3-carboxilato de etila ( <b>49</b> ).....	124
6.2.14. Procedimento geral para a síntese das ciclopropilideno $\gamma$ -iminolactonas <b>14</b> .....	124
6.2.15. Procedimento geral para a preparação dos sais de imínio <b>52g</b> e <b>52k</b> .....	130
6.2.16. Preparação do 4- <i>epi</i> -4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila ( <b>epi-5a</b> ).....	131
6.2.17. Preparação do <i>epi</i> -2-[hidroxi(fenil)metil]-1-[(prop-2-en-1-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila ( <b>epi-6a</b> ).....	132
6.2.18. Procedimento geral para a solvólise dos sais de imínio <b>52</b> .....	132

6.2.19. Preparação do 2-[azido(fenil)metil]-1- [(prop-2-en-1-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila ( <b>55</b> ).....	135
6.2.20. Preparação do 2-[nitro(fenil)metil]-1- [(prop-2-en-1-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila ( <b>56</b> ).....	135
6.2.21. Procedimento geral para hidrogenólise das ciclopropilideno $\gamma$ -iminolactonas <b>14f,g</b> .....	136
6.2.22. Preparação da cadeia aberta monoéster-monoamida <b>61</b> .....	137
6.2.23. Preparação do ácido 2-(metoxicarbonil)-5-fenilpentanóico ( <b>62</b> ).....	139
6.2.24. Preparação da 2-{[(4-metoxifenil)imino]metil}ciclopropano-1,1- dicarboxilato de dietila ( <b>65d</b> ).....	140
6.2.25. Preparação do 2-{[(4-metoxifenil)amino]metil}ciclopropano-1,1- dicarboxilato de dietila ( <b>66d</b> ).....	141
6.2.26. Procedimento geral para a síntese das ciclopropilideno lactamas <b>67</b> .....	141
6.2.27. Preparação do 3-alil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano ( <b>68a</b> ).....	143
6.2.28. Preparação das $\delta$ -lactamas <b>71</b> .....	144
6.2.29. Preparação da $\delta$ -lactama 2-oxopiperidina-3-carboxilato de etila ( <b>72</b> ).....	145
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	147
<b>8. APÊNDICE</b> .....	159

## 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos apresentam uma grande variedade de propriedades químicas e biológicas, por isso encontram emprego em diferentes atividades industriais, como a farmacêutica, alimentícia e agroquímica.<sup>1</sup> São encontrados em estruturas de diversos produtos naturais como os derivados de pirrolidinas, tetraidrofuranos, lactamas, lactonas etc.<sup>2-5</sup> Tendo em vista a utilidade e importância de heterociclos, é de grande interesse a busca por compostos inéditos e novas metodologias de síntese que sejam simples, eficientes, economicamente viáveis e ambientalmente favoráveis.<sup>6</sup>

Ciclopropanos densamente funcionalizados são importantes espécies biologicamente ativas, mas também versáteis blocos de construção em síntese orgânica.<sup>7-9</sup> Suas características estruturais únicas combinadas com modos distintos de reatividade têm encontrado aplicação em vários campos, como biologia, farmacologia e química medicinal.<sup>10</sup> Nesse contexto, a síntese de heterociclos a partir de derivados de ciclopropanos (Esquema 1) vem sendo explorada e tem se mostrado eficaz e prática, revelando a versatilidade desses anéis de três membros como interessantes substratos em síntese orgânica.<sup>8,9,11-13.</sup>



**Esquema 1.** Síntese de heterociclos a partir de ciclopropanos.

Nos últimos 15 anos as reações de expansão do anel ciclopropânico tiveram grande destaque na preparação de uma variedade de heterociclos de 5 e 6 membros. Reações de cicloadição [3+2] inter- e intramolecular de derivados de ciclopropanos com

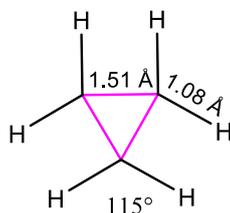
dipolarófilos resultam na formação de heterociclos multifuncionalizados dependendo do grau de complexidade estrutural dos reagentes. Uma grande vantagem dessas reações é a regioseletividade, pois o ciclopropano se comporta como um dipolo frente a ácidos de Lewis.<sup>12-14</sup>

A junção de heterociclos e ciclopropanos forma uma classe privilegiada de compostos orgânicos. Os bicíclicos fundidos do tipo [3.1.0] apresentam propriedades interessantes devido a sua rigidez e reatividade latente. São arcabouços comuns em produtos naturais e análogos farmacologicamente ativos, mostrando elevada afinidade pelos seus alvos.<sup>15-18</sup> O desenvolvimento de metodologias para sua obtenção é um campo de pesquisa ativo, que desperta o interesse de muitos químicos. Porém, o acesso à essas estruturas bicíclicas rígidas representa um desafio sintético devido às restrições conformacionais inerentes.

Tendo em vista o grande potencial de derivados de ciclopropanos, este trabalho relata o seu emprego em diferentes metodologias de síntese de carbo- e heterociclos.

## 1.1 Ciclopropano e suas propriedades

O ciclopropano foi reportado na literatura pela primeira vez no final de 1881 pelo químico alemão August Freund e desde sua descoberta vem sendo investigado e utilizado em síntese orgânica.<sup>19</sup> É um anel constituído por três átomos de carbono ligados entre si (Figura 1). As propriedades químicas e físicas deste anel tensionado diferem significativamente das propriedades de hidrocarbonetos de cadeia aberta e até mesmo de outros cicloalcanos.

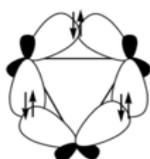


**Figura 1.** Ciclopropano.

Os comprimentos de ligação C-C e C-H em ciclopropanos são menores do que aqueles em alcanos (1,54 Å e 1,09 Å, respectivamente). A energia de ligação C-C de um hidrocarboneto acíclico é cerca de 90 kcal/mol, enquanto que em ciclopropanos a energia de ligação C-C é de aproximadamente 63 kcal/mol, ou seja, ligações mais fracas. Uma

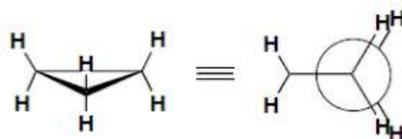
das características inerentes de substâncias cíclicas é a tensão anelar, e o ciclopropano possui uma energia estimada de 27 kcal/mol.<sup>20</sup> Este valor é resultado de dois fatores: tensão angular e tensão torsional.

Idealmente, um carbono hibridizado em  $sp^3$  tem ângulo de ligação de  $109,5^\circ$  porém, em um anel de três membros este ângulo de ligação passa a ser de  $60^\circ$  (ângulo em um triângulo equilátero). O desvio do ângulo de ligação ideal corresponde à tensão angular. Na verdade, as ligações C-C em ciclopropanos possuem maior caráter  $p$  (80%) do que em ligações C-C de alquilas (75%). Isto pode ser explicado pela diminuição do desvio do ângulo ideal, já que o ângulo entre orbitais  $p$  é de  $90^\circ$ . O resultado disso é a formação de ligações curvas (do inglês “*bent*”).<sup>21</sup> Em compensação, as ligações C-H possuem maior caráter  $s$  tornando-as mais curtas e mais fortes do que em ligações alquílicas, com um ângulo de  $115^\circ$ . A sobreposição dos orbitais para a formação das ligações  $\sigma$  não é feita de maneira totalmente efetiva, como pode ser observado na Figura 2.



**Figura 2.** Modelo de sobreposição de orbitais dos átomos de carbono no ciclopropano.

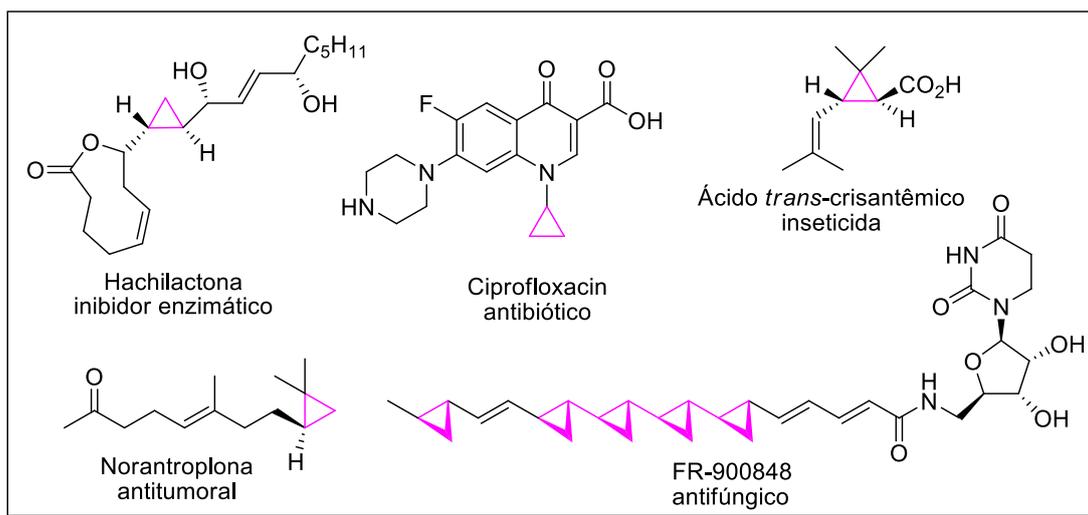
Isso explica o porquê das ligações C-C em ciclopropanos serem mais fracas do que em alcanos acíclicos, resultando em uma maior reatividade desta classe de moléculas. Além disso, a estrutura carbônica do ciclopropano é planar em decorrência da sua geometria, logo a única conformação possível é aquela onde os substituintes estão eclipsados (Figura 3), gerando uma tensão torsional.



**Figura 3.** Projeção de Newman do ciclopropano.

Por essas características, que o tornam mais reativos que hidrocarbonetos acíclicos e cicloalcanos com menores tensões anelares, os ciclopropanos são frequentemente empregados como versáteis blocos de construção em síntese orgânica.

A importância biológica do anel ciclopropânico é comprovada pela presença dessa subestrutura em diversos produtos naturais isolados de plantas, fungos e microorganismos, incluindo feromônios, ácidos graxos, terpenos e amino-ácidos não usuais.<sup>22,23</sup> Obtidos de fonte natural ou sinteticamente, ciclopropanos possuem um amplo espectro de atividades incluindo inibição enzimática e ação inseticida, antifúngica, antibiótica, antitumoral, antiviral, entre outras (Figura 4).<sup>7,10</sup>



**Figura 4.** Compostos bioativos contendo o anel ciclopropano.

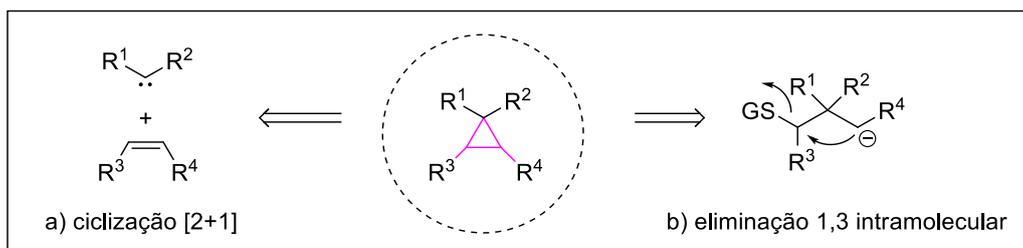
Diante da vasta aplicação biológica e tecnológica dessa classe de compostos, o estudo da reatividade bem como o desenvolvimento de metodologias de síntese de ciclopropanos vêm sendo explorados ao longo das últimas décadas.

## 1.2 Síntese de ciclopropanos

A primeira síntese de ciclopropano, estabelecida por Freund, se deu a partir de uma reação de ciclização de 1,3-dibromopropano utilizando sódio.<sup>19</sup> Desde sua descoberta, a obtenção de seus derivados vem sendo estudada e nesses quase 140 anos novas metodologias para a preparação de ciclopropanos foram desenvolvidas, inclusive aplicadas à síntese total.<sup>24-28</sup>

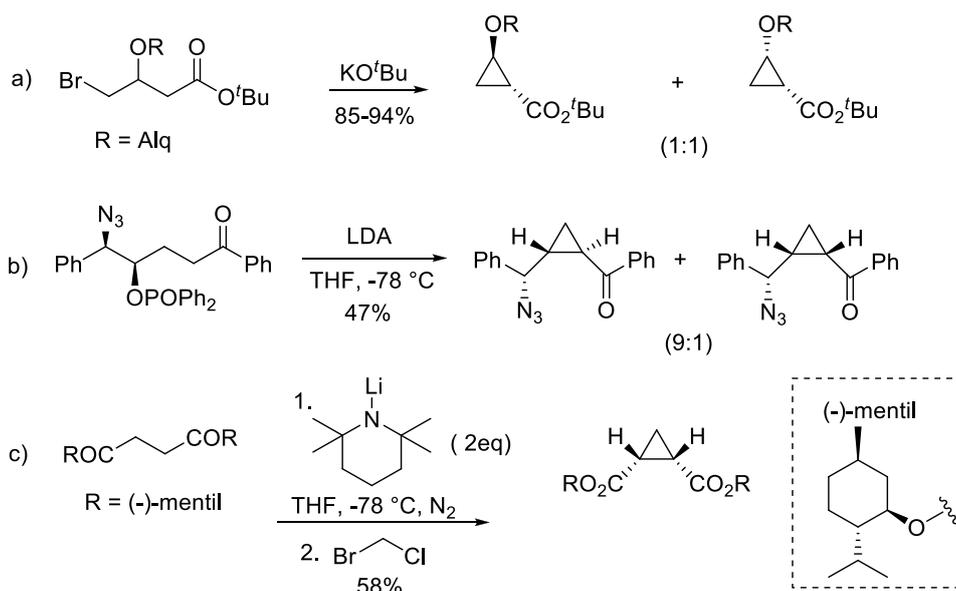
Existem vários protocolos descritos para a obtenção do anel ciclopropânico, alguns utilizam carbociclos pré-existent, como o caso dos ciclopropenos,<sup>29</sup> ou a partir da contração de ciclobutenos.<sup>30</sup> Mas, de modo geral, os anéis ciclopropânicos podem ser preparados a partir de reações de ciclização [2+1] e eliminação 1,3- intramolecular.<sup>25</sup>

Quanto ao primeiro tipo (Esquema 2a), geralmente são realizadas adições de carbenos (ou equivalentes) a alcenos. As condições reacionais envolvem o uso de metais de transição como ródio, paládio, tungstênio e cromo para a geração de complexos de carbeno (como os de Fisher).<sup>12,24,31</sup> Frequentemente, a transferência de carbenos é realizada via compostos diazo.<sup>26,28</sup> Em reações intramoleculares de eliminação-1,3 é necessária a presença de um bom grupo de saída (GS) na estrutura da molécula – (Esquema 2b).



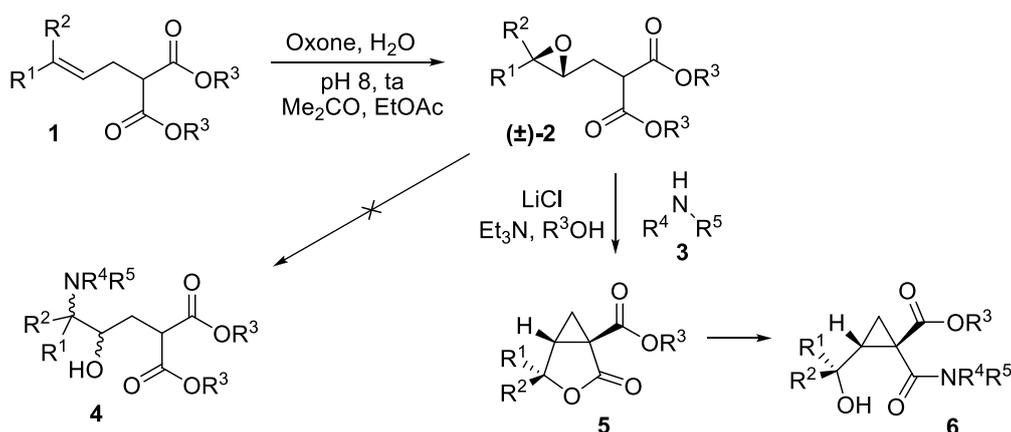
**Esquema 2.** Preparação de ciclopropanos.

Com relação ao último tipo, condições reacionais envolvendo bases fortes ou reagentes organometálicos sob condições anidras frequentemente são utilizadas (Esquema 3). Para o caso (a)<sup>32</sup> fez-se uso de *t*-butóxido de potássio como base e de um halogênio na estrutura da molécula como grupo de saída. No caso (b),<sup>33</sup> utilizou-se diisopropilamido de lítio (LDA) como base forte e difenilfosfinato como grupo de saída. No último exemplo (c),<sup>34</sup> ocorre formação de diânion a partir do (-)-mentilsuccinato em temperaturas baixas utilizando 2,2,6,6-tetrametilpiperidino de lítio e posterior alquilação seguida de ciclização para formação de ciclopropano.



**Esquema 3.** Exemplos de preparação de ciclopropanos a partir de eliminação 1,3-intramolecular.

Em contrapartida, nosso laboratório desenvolveu uma metodologia de síntese alternativa de ciclopropanos funcionalizados a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres<sup>35</sup> (Esquema 4). Esse precursor, por sua vez, é obtido a partir de um método brando de epoxidação de olefinas **1** utilizando Oxone® (2.KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente oxidante em meio aquoso. A reatividade do epóxido **2** na presença de diferentes aminas (**3**) primárias e secundárias e de um ácido de Lewis brando (LiCl) mostrou-se surpreendente, pois ao contrário de formar produtos de abertura do anel epoxirânico pela amina nucleofílica (por exemplo, o amino álcool **4**), os epóxidos sofreram rearranjo para anéis ciclopropânicos com posterior lactonização ao biciclo intermediário **5**. Em seguida, a aminólise do anel lactônico fornece as ciclopropanocarboxamidas multifuncionalizadas **6**. Além da simplicidade e dos bons rendimentos, este método é extremamente modular, tolera uma variedade de grupos funcionais, possui elevada economia atômica e gera apenas metanol ou etanol como subproduto, dependendo do éster utilizado. Além disso, esta transformação é diastereoespecífica, fornecendo um único diastereoisômero (um par de enantiômeros) como produto. Considerando a possibilidade de formação de quatro diastereoisômeros, a obtenção seletiva de apenas um deles demonstra o valor da metodologia desenvolvida. De fato, a formação de três centros estereogênicos contíguos a partir de reagentes simples como  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres torna este processo altamente eficaz.



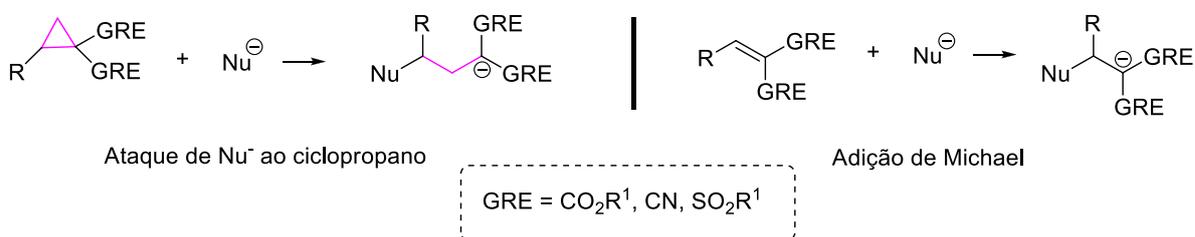
**Esquema 4.** Preparação de ciclopropanos funcionalizados a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres.

### 1.3 Modos de ativação de ciclopropanos

Apesar da tensão anelar, ciclopropanos de maneira geral são quimicamente estáveis, podendo ser isolados e estocados. Eles necessitam de uma prévia ativação para

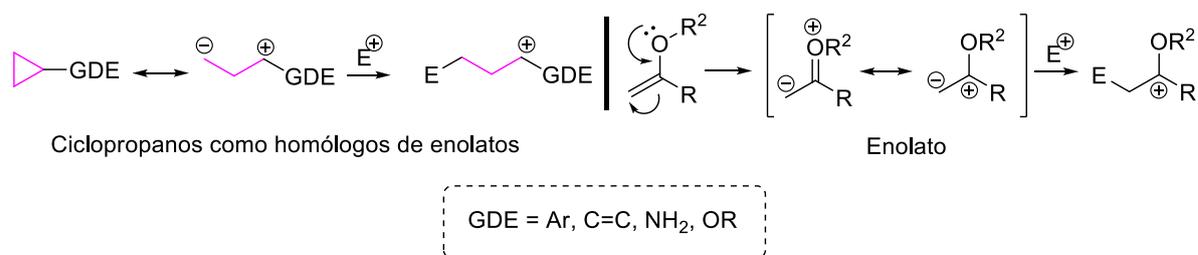
serem utilizados em reações polares. Isto é alcançado quando existem substituintes doadores ou retiradores de elétrons que polarizam uma ou mais ligações C-C do anel.

Além dos efeitos eletrônicos que grupos retiradores e/ou doadores de elétrons exercem na ativação do ciclopropano, os produtos gerados após a abertura do anel possibilitam transformações posteriores. Na grande maioria dos casos, carbonilas são utilizadas como grupos retiradores de elétrons (GRE). Um ciclopropano contendo GRE pode atuar como  $\gamma$ -cátion carbonil, ou seja, um substrato homólogo em reações de adição nucleofílica conjugada (adição de Michael) como é mostrado no Esquema 5.<sup>36</sup>



**Esquema 5.** Reatividade de ciclopropano contendo grupo retirador de elétrons (GRE).

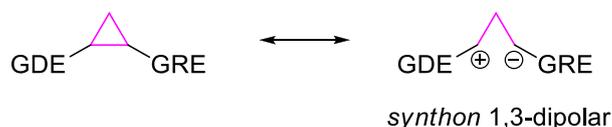
Outro caso é a presença de grupos doadores de elétrons (GDE), geralmente aril (Ar), vinil (C=C) ou heteroátomo (O, N), como substituintes de anéis ciclopropânicos os quais atuam como homólogos de enolatos conforme Esquema 6.<sup>37</sup>



**Esquema 6.** Ciclopropano contendo grupo doador de elétrons (GDE).

Derivados com substituintes retiradores e doadores de elétrons geminais não atuam de maneira sinérgica e portanto poucos exemplos para sua utilização sintética são encontrados na literatura. Em contrapartida, ciclopropanos contendo um grupo retirador de elétrons (GRE) ligado a um carbono do anel ciclopropânico e um grupo doador de elétrons (GDE) ligado ao carbono vicinal constituem interessantes substratos para transformações químicas, pois geram um *synthon* 1,3-dipolar conforme Esquema 7.

Ciclopropanos deste tipo, que exibem uma relação *push-pull* de elétrons, são conhecidos como doador-aceptor (DA).<sup>38</sup>



**Esquema 7.** Ciclopropano ligado a GRE e GDE (do tipo DA).

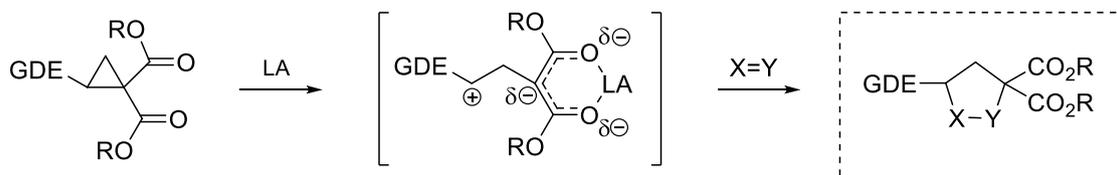
Diversas transformações químicas podem ser executadas utilizando esse tipo de substrato, de maneira geral tem-se reações de abertura ou expansão de anel.<sup>8,12,36</sup> Desta forma, ciclopropanos DA podem ser utilizados em reações de cicloadição do tipo [3+n] com sistemas de múltiplas ligações, proporcionando anéis de carbono ou heterociclos de 5 ou mais membros. A reação pode ocorrer de maneira concertada ou por etapas dependendo do catalisador utilizado.<sup>11</sup>

De acordo com o conceito da “click chemistry”, introduzido em 2001 por Sharpless, as reações orgânicas devem ser simples, rápidas e com altos rendimentos.<sup>39</sup> Dentre as reações compreendidas nesse contexto, pode-se incluir a cicloadição de derivados de ciclopropano, uma reação regioseletiva e de elevada economia atômica. Na próxima seção serão apresentadas algumas metodologias envolvendo este tipo de transformação.

#### **1.4 Reações de cicloadição formal [3+2] intermolecular de derivados de ciclopropanos**

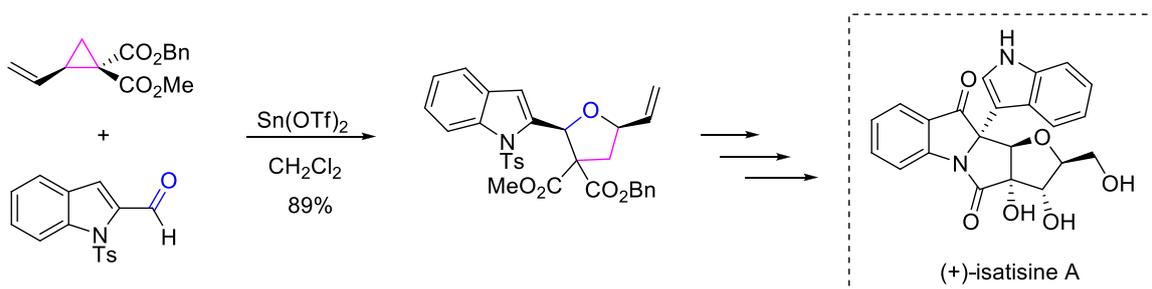
Geralmente, reações de cicloadição formal [3+2] de ciclopropanos com reagentes dipolares são catalisadas por ácidos de Lewis (LA). O uso de catalisadores nessas reações se faz necessário para a formação do sistema 1,3-dipolar a partir de anéis ciclopropânicos. Como citado anteriormente, ciclopropanos reativos possuem um ou mais grupos retiradores de elétrons ligados a um dos carbonos do anel e normalmente esses grupos são carboxilatos geminais, como no caso dos ciclopropanos 1,1-diésteres. A presença de um ácido de Lewis no meio reacional faz com que as carbonilas se coordenem ao átomo metálico, resultando em uma polarização da ligação C-C do ciclopropano que pode ser completa, como mostrado no Esquema 8, onde a carga negativa proveniente desta

polarização é dispersa pelo sistema carbonílico e a carga positiva é estabilizada pelo GDE (normalmente grupos aromáticos, vinílicos ou heteroatômicos). Isso facilita reações polares com reagentes dipolarófilos, como carbonilas, iminas, nitrilas entre outros (Esquema 8).



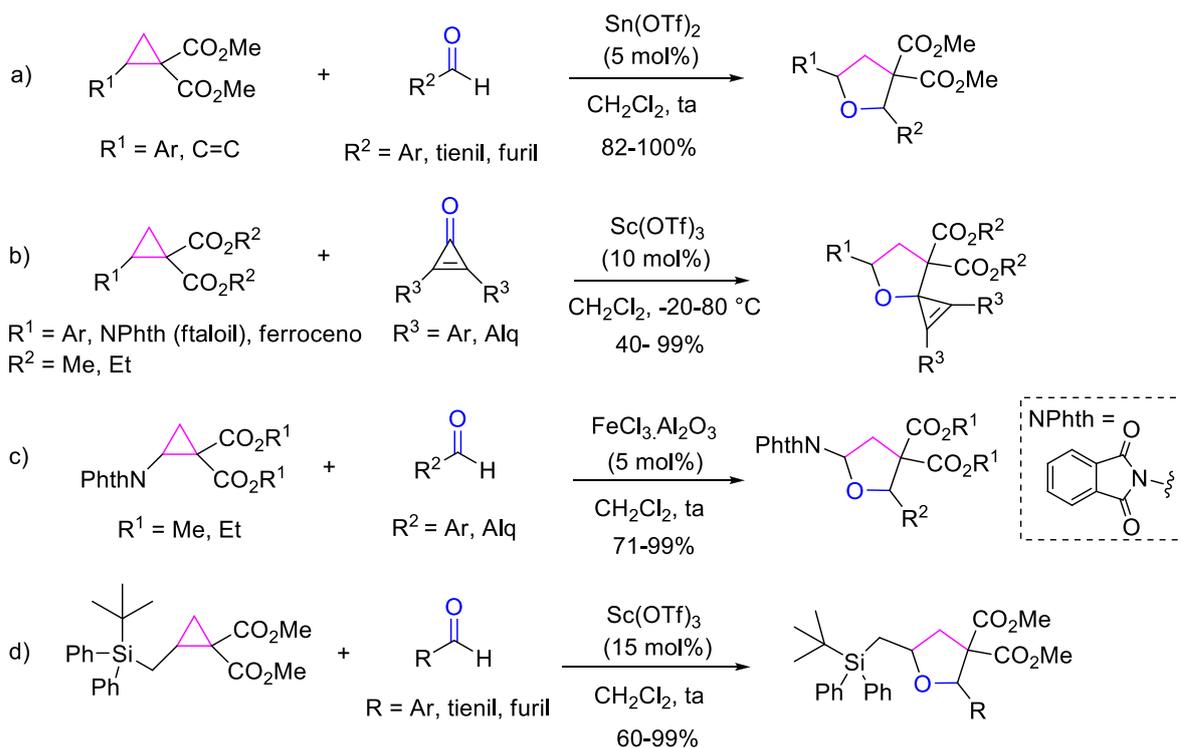
**Esquema 8.** Ativação de ciclopropanos com ácido de Lewis e posterior ciclização.

Essa estratégia sintética vem sendo aplicada na construção de moléculas complexas, especialmente na síntese de produtos naturais. Um exemplo de aplicação dessa abordagem é na síntese total da (+)-isatisine A que exibe propriedades antitumorais e anti-HIV (Esquema 9).<sup>40</sup>



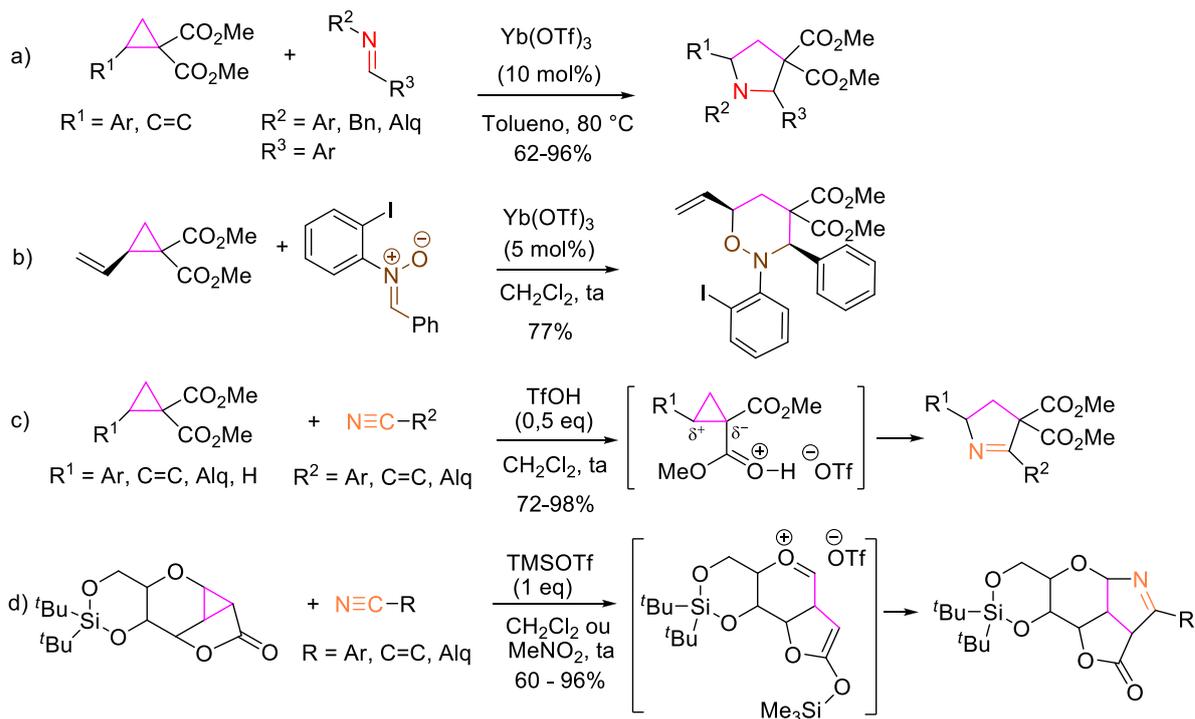
**Esquema 9.** Reação de cicloadição [3+2] de ciclopropano na síntese total da (+)-isatisine A.

O Esquema 10 traz uma compilação de reações de cicloadição [3+2] intermolecular de ciclopropanos com diferentes sistemas carbonílicos, gerando tetraidrofuranos variados. Em todos os casos os grupos retiradores de elétrons são ésteres. Com relação aos grupos doadores de elétrons, substituintes aromáticos são frequentemente utilizados (Esquema 10 a<sup>41</sup> e b<sup>42</sup>), porém, os exemplos do Esquema 10 - c<sup>43</sup> e d<sup>44</sup> demonstram que a reação procede em certos casos com grupos heteroatômicos e alquílicos.



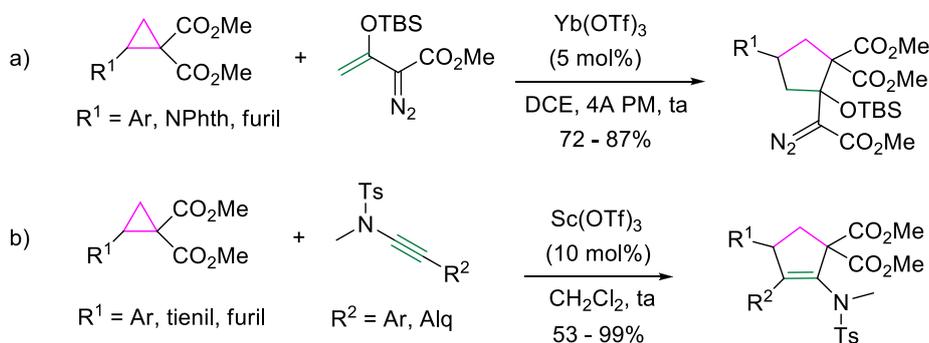
**Esquema 10.** Reações de cicloadição [3+2] de ciclopropanos com dipolarófilos carbonílicos.

Dipolarófilos nitrogenados são utilizados em reações de cicloadição com ciclopropanos para a construção de N-heterociclos, conforme mostra o Esquema 11, levando à formação de pirrolidinas (a),<sup>45</sup> tetraidro-1,2-oxazinas (b)<sup>46</sup> e pirrolinas (c)<sup>47</sup> e (d).<sup>48</sup> Nota-se que a grande maioria dos catalisadores utilizados, assim como nos casos anteriores (Esquema 10), são triflatos de metal, com destaque para os de itérbio e de escândio. O íon triflato (trifluorometanossulfonato, OTf) é um ânion muito estável devido a deslocalização da carga negativa entre os átomos de oxigênio por efeito mesomérico, além do efeito indutivo exercido pelo grupo trifluorometil (grupo fortemente retirador de elétrons). Particularmente, o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  é estável e solúvel tanto em meio aquoso quanto em alguns solventes orgânicos, além disso, como o escândio é menor que os outros metais de terras raras, ele se torna um catalisador muito mais eficiente que seus congêneres.<sup>49</sup> Porém, outros catalisadores baseados em triflatos também são efetivos em reações formais de cicloadição, inclusive os não metálicos, como o ácido tríflico (TfOH) e triflato de trimetilsilano (TMSOTf) utilizados em reações com nitrilas, como pode ser visto nas reações c e d do Esquema 11. Nestes casos o modo de ativação é similar aos outros ácidos de Lewis, atuando na polarização da ligação C-C do anel ciclopropânico facilitando a cicloadição com o dipolarófilo.



**Esquema 11.** Reações de cicloadição formal [3+2] de ciclopropanos com dipolarófilos nitrogenados.

Também são encontrados alguns exemplos de preparação de carbociclos, a partir de reações de cicloadição intermolecular de derivados de ciclopropano com alcenos e alcinos (Esquema 12). Ciclopentanos funcionalizados são obtidos quando alcenos são utilizados (a),<sup>50</sup> enquanto uma insaturação no anel de 5 membros pode ser obtida pelo uso de alcinos (b).<sup>51</sup>

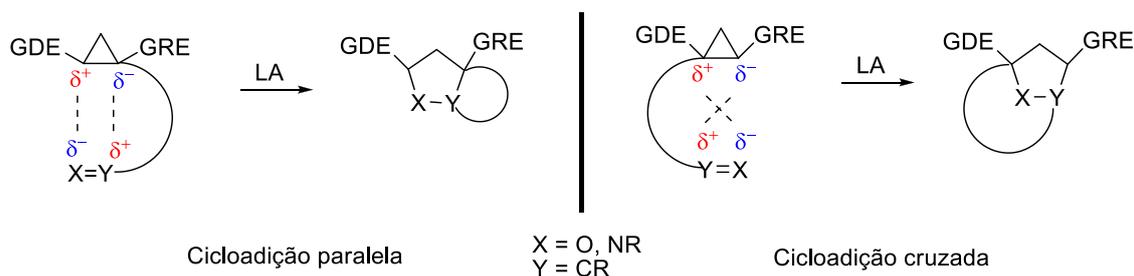


**Esquema 12.** Reações de cicloadição [3+2] de ciclopropanos com alcenos e alcinos.

De fato, a abordagem sintética utilizando ciclopropanos do tipo DA em reações de cicloadição [3+2] é uma poderosa estratégia para a síntese direta de heterociclos de 5 membros. Os sistemas dipolares citados nos esquemas anteriores são os mais comuns, porém diversos outros dipolarófilos vêm sendo utilizados, a citar azidas,<sup>52</sup> aziridinas,<sup>53</sup> oxaziridinas,<sup>54</sup> diazenos,<sup>55</sup> iminooxindóis,<sup>56</sup> isotiocianatos, isocianatos e carbodiimidas,<sup>57</sup> ocasionando a formação dos mais variados ciclos.

### 1.5 Reações de cicloadição [3+2] intramolecular de derivados de ciclopropanos

Em princípio, reações intramoleculares permitem maior reatividade bem como controle de diastereosseletividade. A cicloadição [3+2] intramolecular pode ser classificada em duas categorias: a paralela e a cruzada. O primeiro caso leva à formação de biciclos fundidos e o segundo fornece biciclos em ponte (Esquema 13). A posição do dipolarófilo na cadeia lateral vai definir a regioseletividade da reação.<sup>58</sup>

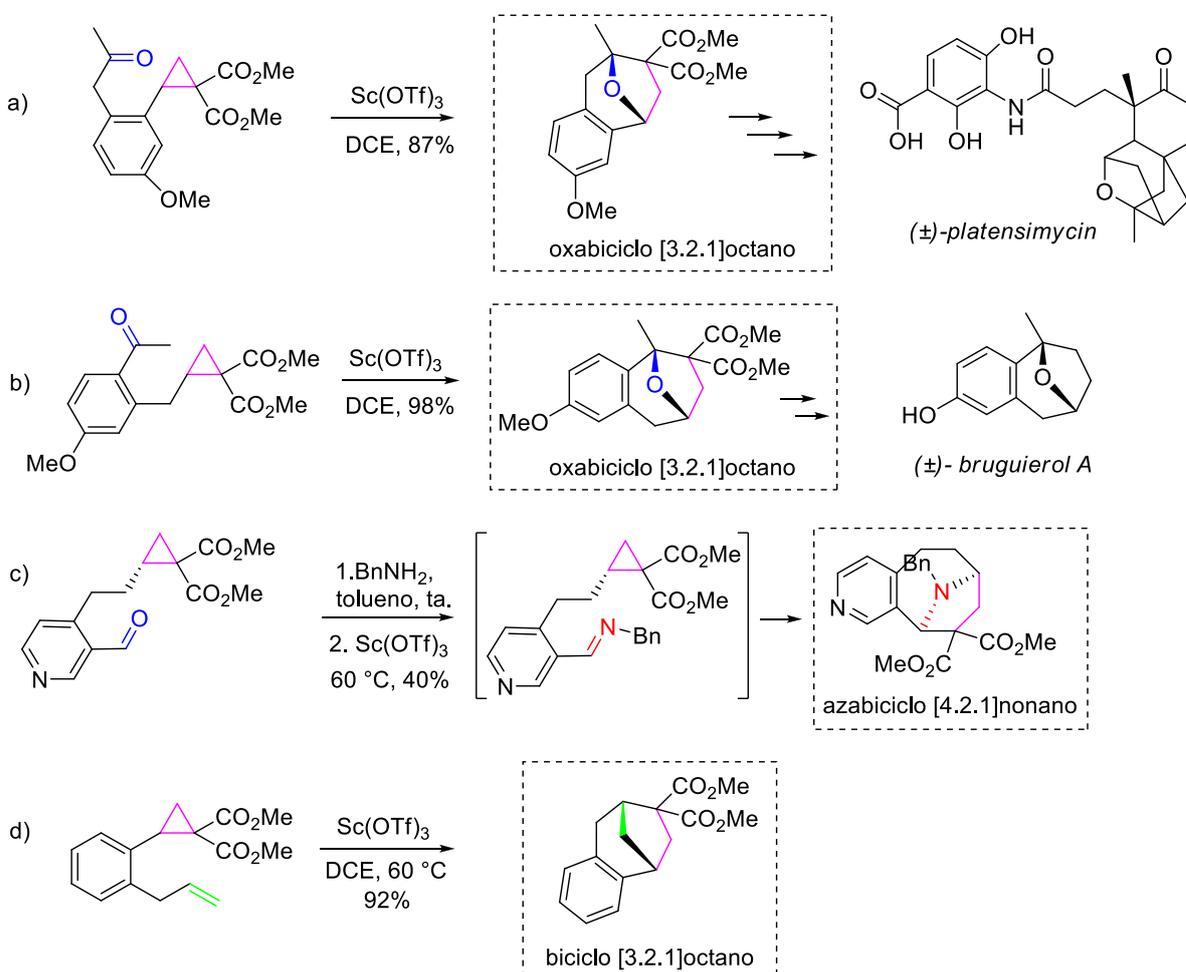


**Esquema 13.** Representação de cicloadição [3+2] intramolecular paralela e cruzada.

Até o momento, trabalhos relatando versões intramoleculares de cicloadição de ciclopropanos são mais limitados, concentrados nos grupos de pesquisa de Zhongwen Wang (cicloadição cruzada), Kerr e Yang (paralela), sendo apresentados a seguir.

Wang e colaboradores têm se dedicado à construção de esqueletos contendo biciclos do tipo [n.2.1] que estão presentes em diversos produtos naturais. Eles realizaram a síntese do núcleo principal da ( $\pm$ ) *platensimycin* (que exibe atividade antibacteriana)<sup>58</sup> por meio de uma cicloadição intramolecular cruzada entre um derivado de ciclopropano e uma cetona incorporada à estrutura do anel, gerando o oxabicyclo [3.2.1]octano conforme Esquema 14 a. Em um segundo trabalho,<sup>59</sup> o mesmo grupo descreve a síntese total do ( $\pm$ )-*bruguierol A*, cuja etapa chave também é uma cicloadição intramolecular cruzada, neste caso um grupo alquil está ligado diretamente ao anel ciclopropânico e o dipolarófilo

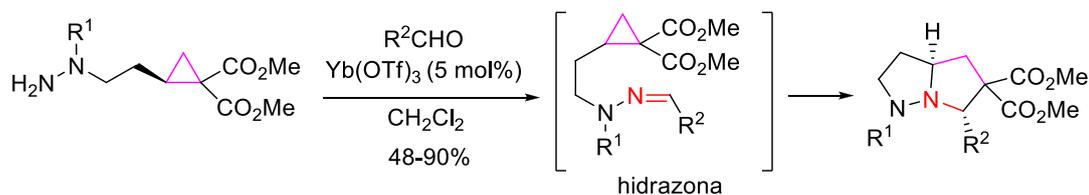
carbonílico permanece na posição  $\delta$  ao anel (Esquema 14 b). Já no Esquema 14 c pode-se observar a formação do azabiciclo [4.2.1]nonano<sup>60</sup> através da mesma estratégia sintética utilizada anteriormente, porém os autores prepararam o sistema dipolarofílico nitrogenado (imina) *in situ* que posteriormente reagiu com o anel ciclopropânico. No último exemplo,<sup>61</sup> a cicloadição ocorre entre o ciclopropano e um alceno terminal, gerando o biciclo em ponte [3.2.1]octano (Esquema 14 d). Apesar da ligação C=C não ser tão polarizada quanto uma carbonila, os substituintes ligados aos carbonos irão influenciar a regioseletividade na cicloadição, neste caso a carga parcial positiva é melhor estabilizada no carbono interno da ligação dupla.



**Esquema 14.** Reações de cicloadição [3+2] intramolecular cruzada realizadas por Wang.

Kerr e colaboradores publicaram um interessante trabalho envolvendo cicloadições intramoleculares paralelas de ciclopropanos na síntese diastereosseletiva de biciclopirazolidinas.<sup>62</sup> Neste caso, ocorre uma anelação intramolecular de hidrazonas, formadas *in situ* após adição de aldeídos a 1,1-ciclopropanodíesteres derivados de

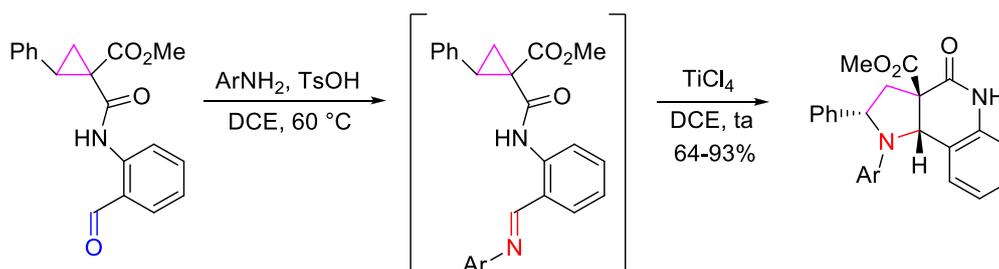
hidrazinas (Esquema 15).



**Esquema 15.** Cicloadição intramolecular diastereosseletiva de ciclopropanos realizada por Kerr.

Vale destacar que em reações típicas de cicloadição [3+2] existe um grupo doador de elétrons (geralmente aromático) ligado ao ciclopropano, porém, em três exemplos apresentados (Esquema 14 b-c e 15), o substituinte é um grupo alquil, o que parece não influenciar negativamente na reação tendo em vista a formação do produto desejado em bons rendimentos.

Todas as reações de cicloadição [3+2] de ciclopropanos reportadas até o momento envolveram substratos do tipo 1,1-diésteres. Isso mostra a necessidade da presença de grupos fortemente retiradores de elétrons, porém como consequência observou-se pouca variação estrutural nesta parte da molécula. Pioneiramente, Yang *et. al.*<sup>63</sup> trouxeram amidas funcionalizadas como GRE, com o dipolarófilo de interesse inserido em sua cadeia lateral (Esquema 16). Inicialmente ocorre a formação da imina *in situ* (dipolarófilo) e em seguida, em protocolo *one-pot*, é formado o aduto de cicloadição. Heterobiciclos foram obtidos em altos rendimentos, de maneira simples e com total economia atômica.



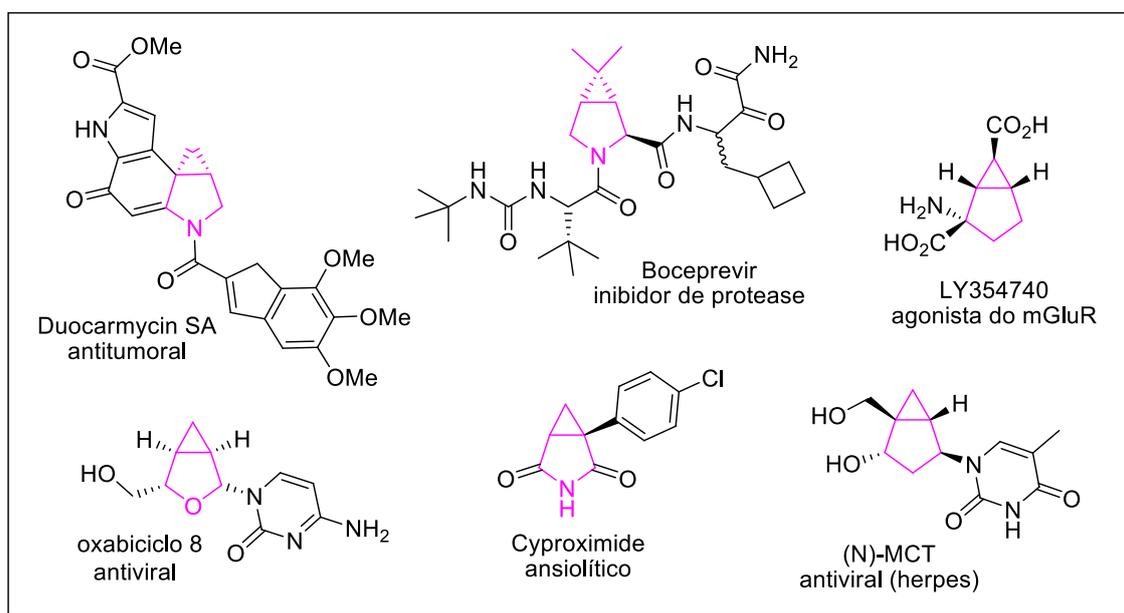
**Esquema 16.** Cicloadição intramolecular de ciclopropanocarboxamida realizada por Yang.

A primeira “era de ouro” dos ciclopropanos DA foi inaugurada na década de 80 pelo grupo de pesquisa de Reissig<sup>64</sup>. Embora estudos de reações de cicloadição [3+2] envolvendo ciclopropanos tenham sido muito investigados ao longo desses anos, esse campo certamente merece ser explorado. Atualmente, ciclopropanos têm experimentado

um renascimento, considerando as grandes possibilidades de variação estrutural, tanto de substituintes doadores como retiradores de elétrons ligados ao anel ciclopropânico e disso resultando uma grande variação de produtos oriundos de novas metodologias.<sup>65</sup>

## 1.6 Preparação de carbo – e heterobiciclos a partir de ciclopropanos

Biciclos do tipo [3.1.0]hexano, ou seja, um anel de cinco membros (incluindo heterociclos) fundido a um ciclopropano, são uma classe de compostos orgânicos de grande valor sintético e biológico. Apesar de sua inerente energia tensional, esses biciclos são comumente encontrados em estruturas de produtos naturais como por exemplo na duocarmycin SA,<sup>66</sup> um potente agente antitumoral isolado da bactéria *Streptomyces* (Figura 5). De fato, compostos ciclopropilideno são núcleos frequentemente encontrados em espécies farmacologicamente ativas, como no caso do boceprevir (utilizado no tratamento da hepatite C),<sup>67</sup> LY354740 (um potente agonista do receptor mGluR do glutamato, usado no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central),<sup>68</sup> (N)-MCT (atividade antiherpes),<sup>69</sup> cyproximide (ansiolítico),<sup>70</sup> entre outros.<sup>15,16,71</sup>

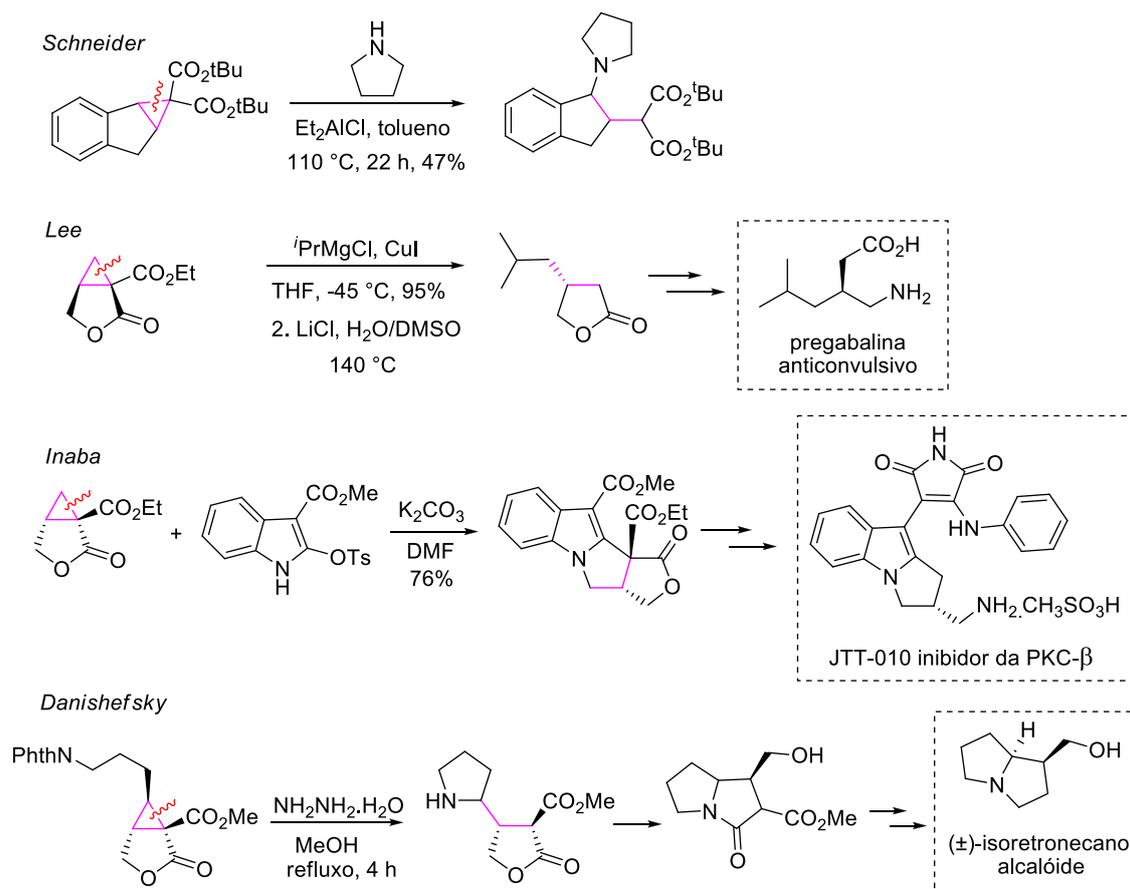


**Figura 5.** Exemplos de biciclos com atividade biológica.

Ciclopropanos podem servir como elementos estruturais rígidos, causando uma redução na flexibilidade conformacional de seus análogos. No campo da química de nucleosídeos, a modificação da porção pentose para análogos conformacionalmente restritos baseados em biciclos [3.1.0]hexanos auxiliou no entendimento da relação da

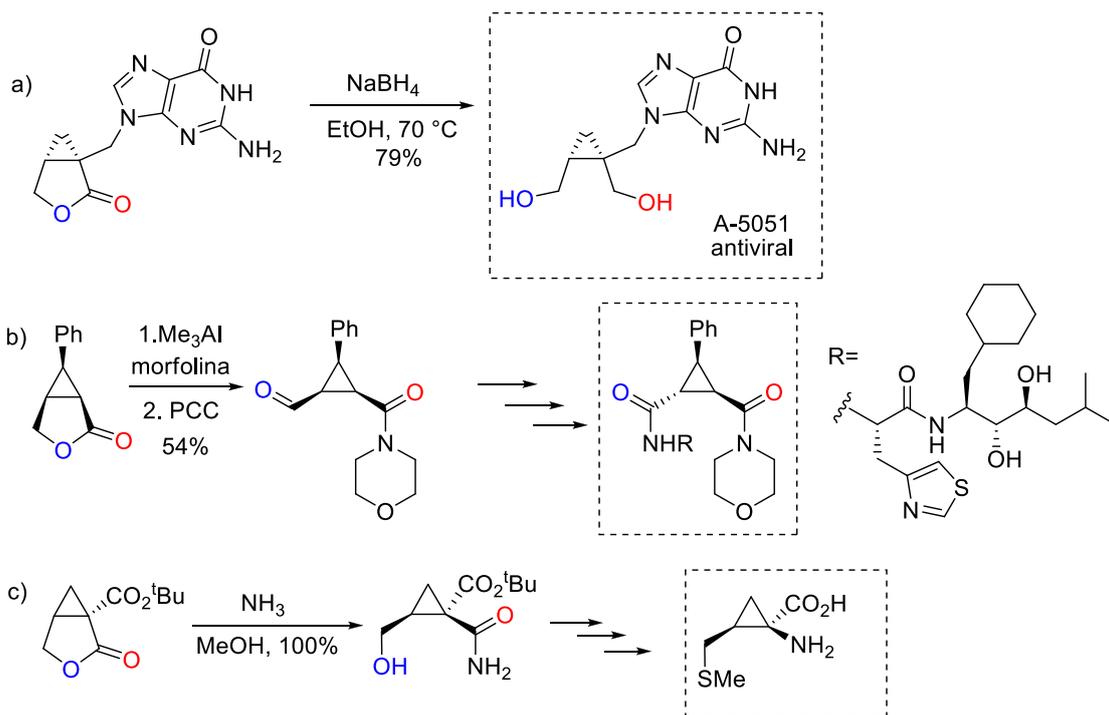
conformação com a ativação de determinados alvos, demonstrando a importância dos compostos ciclopropilideno.<sup>72</sup>

Além disso, a porção tensionada referente ao anel ciclopropânico representa um elemento lábil (possuindo uma energia de deformação armazenada de cerca de 27 kcal/mol) sendo uma força motriz para posteriores transformações.<sup>20</sup> Deste modo, os biciclos [3.1.0] são blocos de construção largamente utilizados em síntese orgânica.<sup>7,8,14</sup> Recentemente, Budynina e colaboradores publicaram um artigo de revisão sobre abertura nucleofílica do anel ciclopropano.<sup>36</sup> Neste trabalho são encontrados vários exemplos do uso de biciclos na síntese de moléculas mais complexas via abertura nucleofílica do anel ciclopropânico (Esquema 17). Na reação conduzida por Schneider,<sup>73</sup> a pirrolidina ataca o carbono do ciclopropano alfa ao anel aromático, gerando um carbânion proveniente da quebra da ligação C-C do ciclopropano que é estabilizado pelo grupo retirador de elétrons (éster). Na reação de Lee<sup>74</sup> o ataque do nucleófilo ocorreu no carbono menos substituído do anel ciclopropânico, o que também acontece na reação de Inaba,<sup>75</sup> porém nesse caso há ainda uma ciclização posterior promovida pelo ataque do carbânion pré-formado ao carbono C2 do indol, liberando o grupo OTs. Já no protocolo desenvolvido por Danishefsky<sup>76</sup> (iniciado pela ação da hidrazina clivando o grupo ftaloil para liberação da amina livre), o nitrogênio ataca o carbono do ciclopropano resultando na formação de um anel de 5 membros com subsequente transferência de hidrogênio. Algumas etapas posteriores resultam na obtenção do alcaloide ( $\pm$ )-isoretrocanol. Nota-se que, em todos os casos a clivagem da ligação C-C no anel ciclopropânico aconteceu de modo a preservar o segundo ciclo, independente do padrão de substituição do anel ciclopropânico.



**Esquema 17.** Abertura nucleofílica do anel ciclopropânico em biciclos [3.1.0].

Em contrapartida, há casos onde o ciclopropano é mantido e a transformação de interesse ocorre no anel de 5 membros. A preparação do nucleosídeo A-5021,<sup>77</sup> com alta atividade antiviral, foi possível por meio de uma redução da lactona fornecendo um ciclopropanodiol (Esquema 18 a). Peptidomiméticos derivados de ciclopropano foram preparados por Martin e colaboradores<sup>78</sup> a partir de aminólise de ciclopropilidenolactona conforme Esquema 18 b. Aminoácidos não usuais, baseados em ciclopropanos como aminociclopropanocarboxilatos (ACC), foram obtidos por Burgess<sup>79</sup> via abertura da lactona (Esquema 18 c).

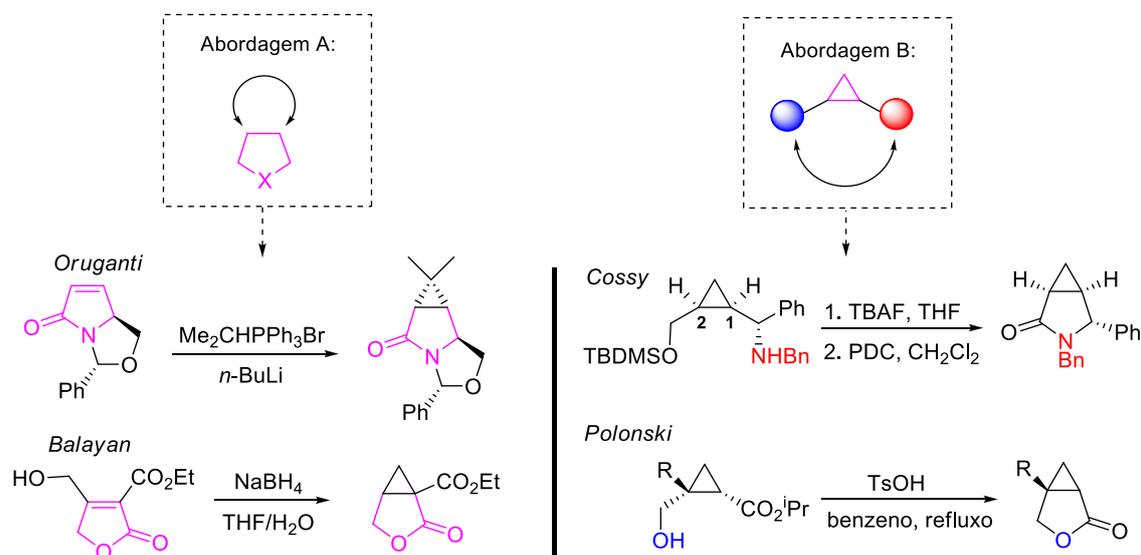


**Esquema 18.** Abertura do anel de 5 membros em biciclos [3.1.0].

Como pôde-se observar, sistemas bicíclicos [3.1.0] são muito versáteis e vêm sendo amplamente empregados em síntese orgânica, tornando-os produtos de grande valor agregado. No entanto, sua obtenção não é trivial por todas as questões já abordadas, como tensão anelar.

De modo geral, existem duas estratégias utilizadas na preparação de sistemas bicíclicos [3.1.0]hexano: a partir de um ciclo de 5 membros já existente (Esquema 19, abordagem A), onde a preparação do ciclopropano pode ser realizada conforme as metodologias descritas anteriormente (ciclização 2+1 ou eliminação intramolecular 1,3); a partir de transformações nos substituintes do anel ciclopropânico, culminando no ciclo de 5 membros fundido (Esquema 19, abordagem B). No primeiro exemplo, na síntese de Oruganti<sup>67</sup>, podemos observar que ocorre uma ciclização [2+1] entre o sistema olefínico e o carbono do sal de fosfônio. No caso de Balayan<sup>18</sup> trata-se de um exemplo de eliminação 1,3, onde o hidreto participa de uma adição conjugada ao carbono beta-olefínico gerando um carbânion alfa ao éster etílico, que por sua vez, ataca o carbono metilênico liberando OH<sup>-</sup>. Na síntese de ciclopropilidenolactamas descrita por Cossy,<sup>80</sup> o substrato sofre ciclização pelo ataque do nitrogênio (posicionado na cadeia lateral do ciclopropano em C1) ao carbono alfa à C2 resultando na formação do anel de 5 membros. Por outro lado,

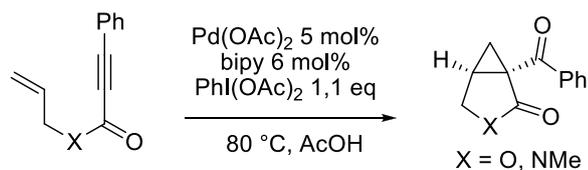
Polonski<sup>81</sup> obteve ciclopropilidenolactonas pelo ataque de hidroxila ao éster isopropílico, entretanto essa metodologia faz uso de benzeno, um solvente considerado tóxico.



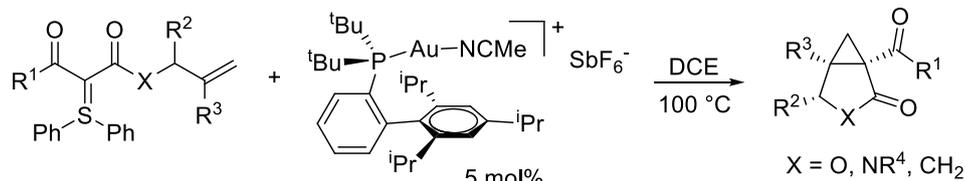
**Esquema 19.** Preparação de biciclos [3.1.0] a partir de ciclopropanos substituídos.

Existem alguns casos onde os dois ciclos são formados concomitantemente. Porém, o substrato é uma espécie muito avançada, com funcionalidades complexas ou o protocolo envolve catalisadores bem específicos. Pode-se citar a metodologia de Sanford<sup>82</sup> que emprega eninos na presença de paládio, a de Maulide<sup>83</sup> que fez uso de ílideo sulfônio e catalisador de ouro, e a de Padwa<sup>84</sup> que utilizou diazoimida na presença de ródio sob refluxo em benzeno. Foi necessário aquecimento em todas as reações mencionadas (Esquema 20).

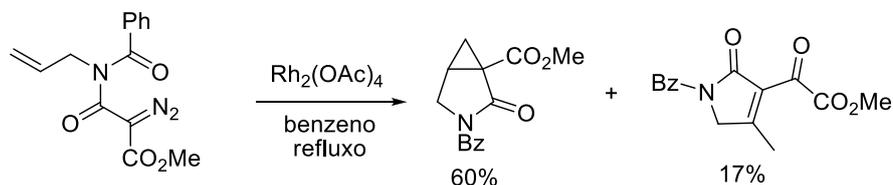
Sanford



Maulide



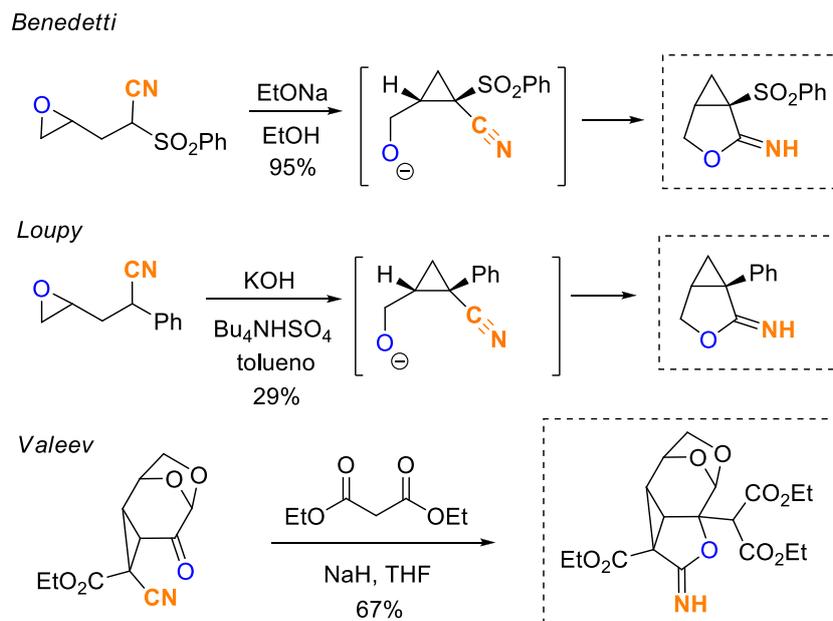
Padwa



**Esquema 20.** Preparação de bicícl[3.1.0] com formação dos dois anéis concomitantemente.

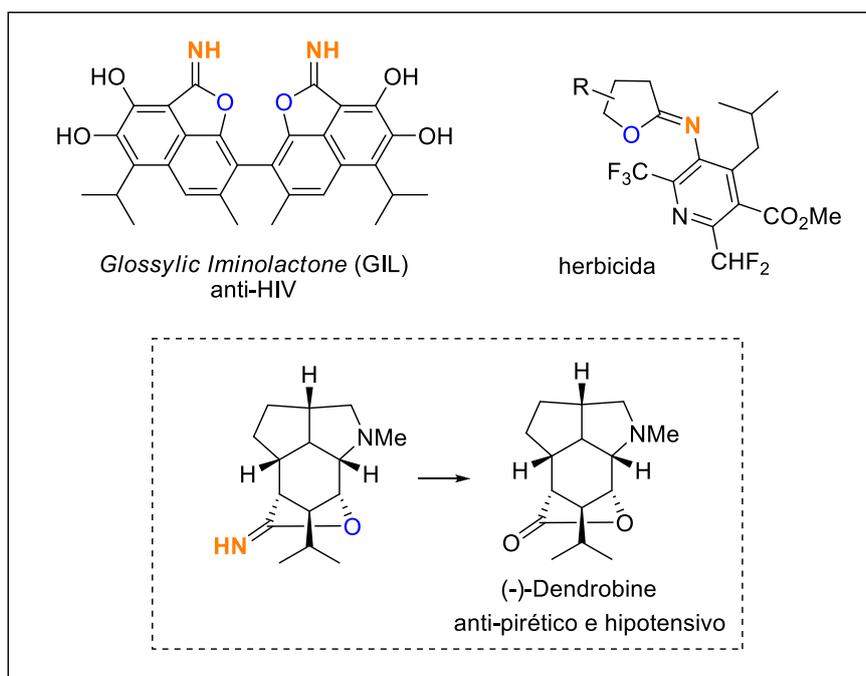
## 1.7. Ciclopropilideno iminolactonas

Embora o acesso a estruturas bicíclicas rígidas represente um grande desafio aos químicos sintéticos, a preparação de ciclopropilideno lactonas e lactamas vem sendo desenvolvida ao longo dos anos. No entanto, existem apenas alguns exemplos de ciclopropilideno iminolactonas reportadas na literatura, que ocasionalmente foram preparadas a partir de ciclização de  $\gamma,\delta$ -epoxinitrilas<sup>85,86</sup> ou de oxabícl[3.1.0] contendo nitrila como substituinte,<sup>87</sup> envolvendo ataque de átomo de oxigênio ao grupo ciano, desta forma limitando a variação estrutural (Esquema 21).



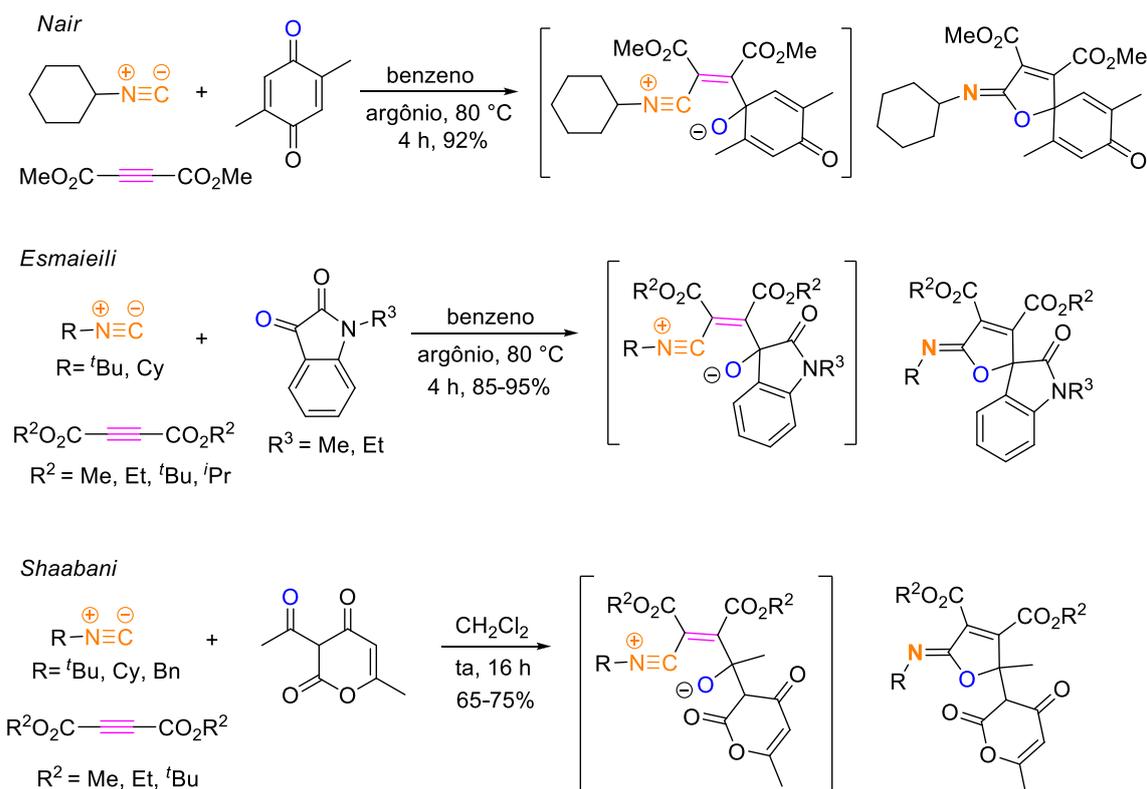
**Esquema 21.** Preparação de ciclopropilideno iminolactonas a partir de nitrilas.

Embora sejam menos populares que as lactonas e lactamas relacionadas, as iminolactonas são uma importante classe de heterociclos devido à sua potencial aplicação como agentes antibacterianos, anti-HIV, herbicidas, bem como precursores avançados para a síntese de produtos naturais (Figura 6).<sup>88-90</sup>



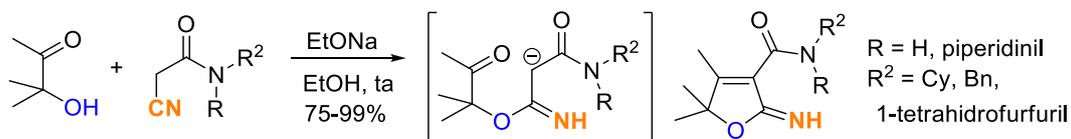
**Figura 6.** Iminolactonas – atividade biológica e aplicação sintética.

Algumas metodologias de síntese foram relatadas na literatura para essa classe de heterociclo (iminolactona). Destacam-se as reações tricomponentes envolvendo isocianetos, sistemas carbonílicos e derivados de acetilenos conforme ilustrado no Esquema 22. O método de Esmaeili<sup>91</sup> e o de Nair<sup>92</sup> possuem uma grande desvantagem, que é o uso de benzeno como solvente sob temperatura elevada. Além disso, os *N*-substituintes são bastante restritos, sendo basicamente grupos alquílicos. A mesma limitação é encontrada na reação descrita por Shaabani.<sup>93</sup>



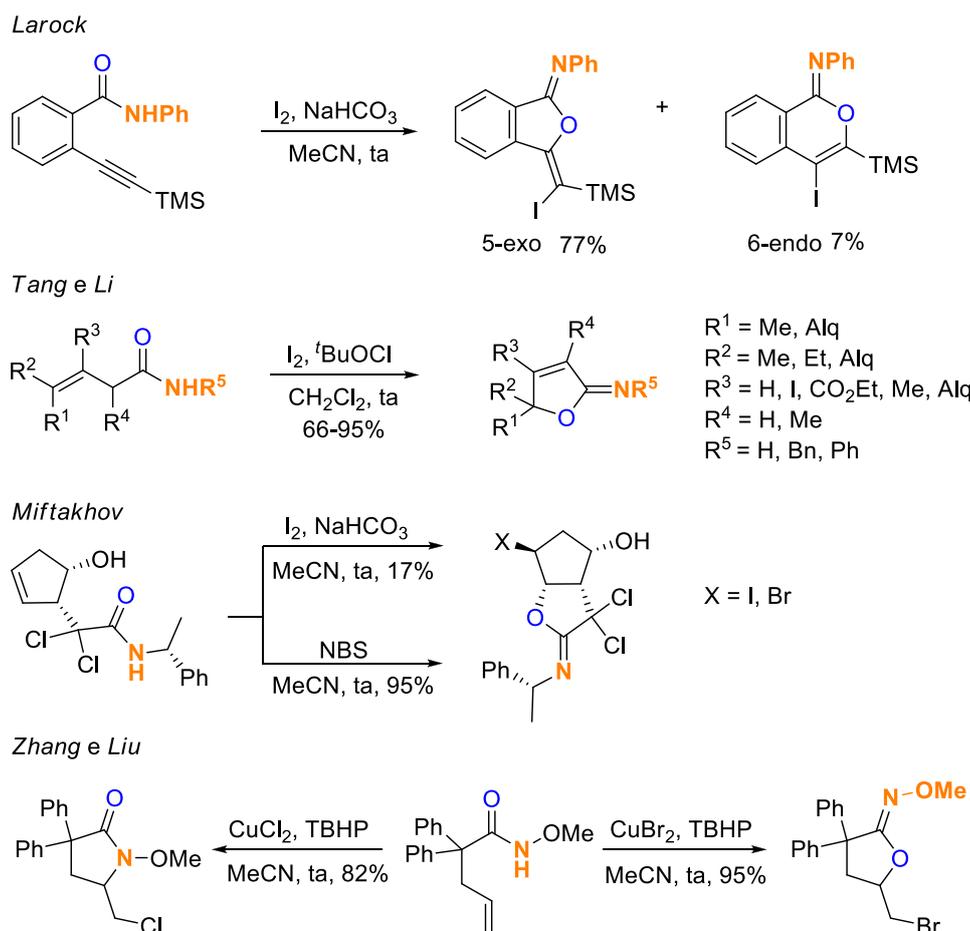
**Esquema 22.** Reações tricomponentes empregando isocianetos na obtenção de iminolactonas.

Outra estratégia sintética para obtenção de iminolactonas é a partir da condensação de Knoevenagel do intermediário formado entre  $\beta$ -cianoacetamidas e  $\alpha$ -hidroxicetona na presença de etóxido de sódio (Esquema 23).<sup>94</sup> Uma consequência do uso de ciano derivados é a ausência de *N*-substituintes.



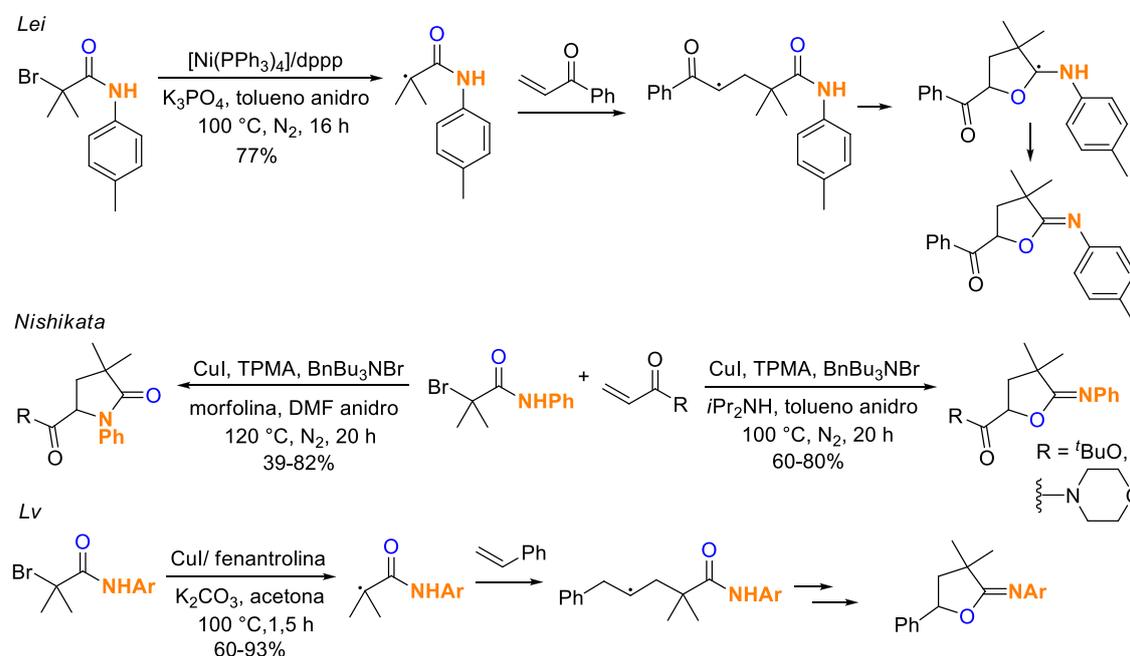
**Esquema 23.** Iminolactonização a partir de  $\beta$ -cianoacetamidas e  $\alpha$ -hidroxicetona.

Uma alternativa muito eficaz para a síntese de iminolactonas *N*-substituídas é a utilização de amidas secundárias. Métodos via ciclização eletrofílica de amidas insaturadas geralmente envolvem a ativação da ligação C=C com fontes de íon halônio como I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> ou NBS, seguida de ataque nucleofílico do átomo de oxigênio. Alguns exemplos de reações deste tipo estão compilados no Esquema 24. Na reação de Larock,<sup>89</sup> apesar da formação da iminolactona de 5 membros majoritária (produto 5-exo-dig), existe também a geração de um subproduto (6-endo-dig), sendo necessária cromatografia em coluna para a separação das duas espécies. Tang e Li<sup>95</sup> utilizaram iodo molecular na presença de hipoclorito de *tert*-butila, para fornecer produto via ataque 5-endo-trig. Mifkathov<sup>96</sup> alcançou melhores rendimentos quando utilizou NBS em seu sistema reacional. Zhang e Liu<sup>97</sup> demonstraram que diferentes sais de cobre controlam a quimiosseletividade na preparação de iminolactonas e lactamas, uma interessante abordagem para a síntese de diferentes heterociclos.



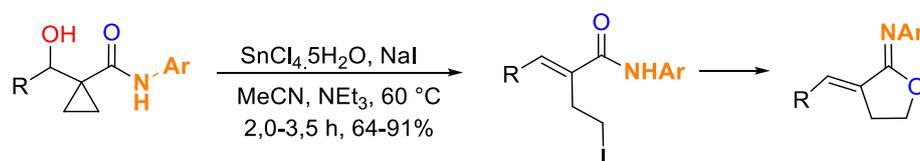
**Esquema 24.** Preparação de iminolactonas a partir de ciclização eletrofílica de amidas insaturadas.

Dentro do contexto de oxialquilação de alcenos, Lei<sup>98</sup> e colaboradores reportaram a ciclização de  $\alpha$ -bromoamidas com alcenos, catalisada por Ni, através da adição de radical centrado em carbono ao oxigênio amídico (Esquema 25). Seguindo a mesma linha, o grupo de Nishikata<sup>99</sup> obteve iminolactonas com o uso de  $\alpha$ -bromoamidas e acrilatos, além disso, alterando as condições reacionais, também obtiveram lactamas. Os métodos de iminolactonização descritos por Lei e Nishikata demandam longos tempos reacionais, solventes anidros e atmosfera inerte. Recentemente, o grupo de pesquisa de Yunhe Lv<sup>88</sup> obteve sucesso na preparação de iminolactonas com *N*-aril substituintes utilizando CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e acetona como solvente, sob aquecimento em curto tempo reacional.



**Esquema 25.** Preparação de iminolactonas a partir de oxialquilação de alcenos.

Hidroximetilciclopropanocarboxamidas<sup>100</sup> também foram empregados na síntese de iminolactonas (Esquema 26). Na presença de um ácido de Lewis, inicialmente ocorre coordenação do metal com o oxigênio hidroxílico, seguido de abertura nucleofílica do anel ciclopropânico. Um ataque intramolecular do oxigênio amídico ao carbono eletrofílico ligado ao halogênio resulta na ciclização e expulsão de iodeto.



**Esquema 26.** Preparação de iminolactonas a partir de hidroximetilciclopropanocarboxamidas.

## 2. JUSTIFICATIVAS

Na literatura encontram-se inúmeros trabalhos relatando a presença de heterociclos na estrutura de compostos bioativos, tornando a sua obtenção bastante atrativa. Consequentemente, a busca por heterociclos inéditos que exibam propriedades de importância científica e tecnológica, bem como o desenvolvimento de metodologias de síntese simples, eficientes e limpas, é de grande interesse.

A química do ciclopropano tem um importante papel em síntese orgânica, haja vista a reatividade deste anel tensionado. Ele vem sendo utilizado em muitas transformações químicas, destacando-se as reações de cicloadição [3+2] com diferentes dipolarófilos que resultam na formação de carbo- e heterociclos. Entretanto, as condições reacionais envolvem de maneira geral solventes policlorados e triflatos de terras raras, que geralmente são caros. No caso particular dos ciclopropanos DA, outra limitação é a escassa variação nos substituintes tanto retiradores de elétrons (sendo quase sempre utilizados os substratos 1,1-diésteres) quanto doadores (a sua grande maioria sendo anéis aromáticos).

Ademais, a junção das propriedades intrínsecas de ciclopropanos com as de heterociclos, como nos sistemas bicíclicos do tipo [3.1.0], traz inúmeras vantagens tanto do ponto de vista sintético quanto biológico. Devido ao grande potencial desses biciclos, é de suma importância o desenvolvimento de metodologias robustas que permitam o acesso rápido e fácil a anéis fundidos contendo diferentes funcionalidades e ampla diversidade estrutural, fatores sempre preponderantes em termos de síntese. Poucas são as metodologias encontradas para a obtenção dos biciclos [3.1.0] que sejam efetivamente simples e empreguem condições brandas. Há grandes desafios a serem superados neste campo, particularmente no caso das ciclopropilideno iminolactonas, cuja variação estrutural é extremamente limitada, prejudicando até mesmo uma possível aplicação destas moléculas em estudos de relação-estrutura atividade biológica.

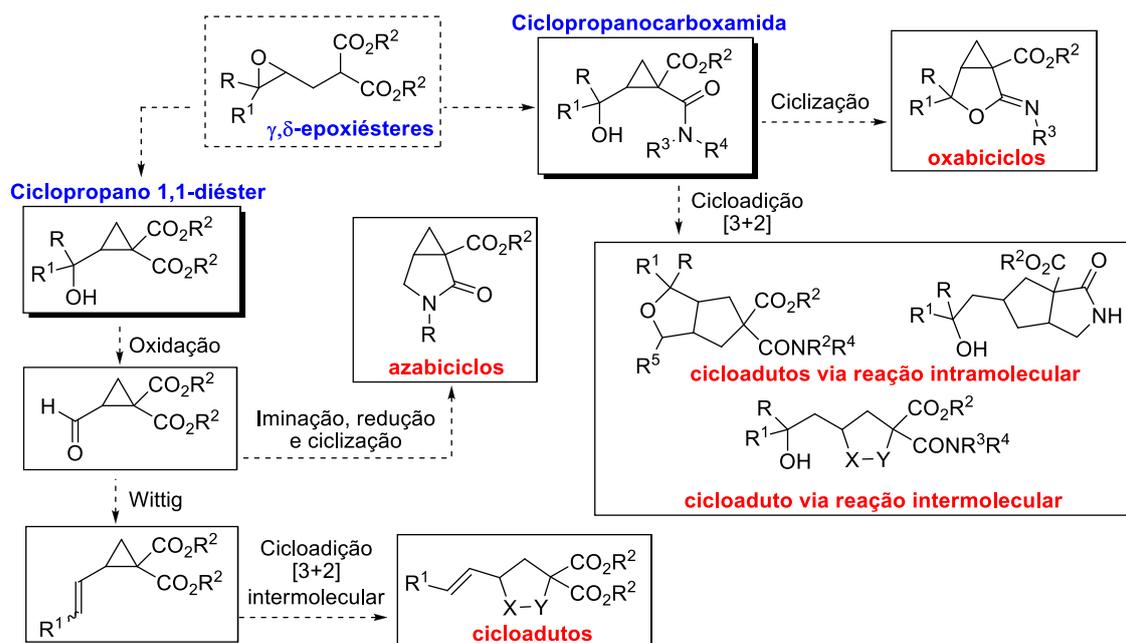
Diante disso, este trabalho visa o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes, economicamente viáveis e seguras para a síntese de heterociclos a partir de reações envolvendo ciclopropanos funcionalizados, como cicloadições [3+2]. A versão intramolecular particularmente oferece um grande campo de pesquisa que merece ser explorado. Também propõe-se a construção de sistemas bicíclicos tais como ciclopropilideno lactamas e iminolactonas de forma diastereosseletiva.

### 3. OBJETIVOS

Desenvolver metodologias simples, seguras, eficientes, economicamente viáveis e que sigam os princípios da Química Verde para a síntese de carbo- e heterociclos utilizando derivados do ciclopropano (Esquema 27).

#### Objetivos específicos:

- ✓ Preparar ciclopropanocarboxamidas e ciclopropanos-1,1-diéster via  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres;
- ✓ Empregar ciclopropanos funcionalizados em reação de cicloadição [3+2] inter- e intramolecular, e assim, avaliar as melhores condições entre substratos, catalisadores e solventes.
- ✓ Sintetizar oxabicciclos [3.1.0] a partir de ciclopropanocarboxamidas via ataque intramolecular de oxigênio amídico;
- ✓ Preparar aldeídos a partir da oxidação da hidroxila presente na cadeia lateral do ciclopropano 1,1-diéster;
- ✓ Realizar reação de Wittig com ciclopropanocarboxaldeído para obtenção de substratos a serem empregados em cicloadição [3+2];
- ✓ Sintetizar azabicciclos [3.1.0] a partir de ciclopropanocarboxaldeído via aminação reductiva e ciclização;



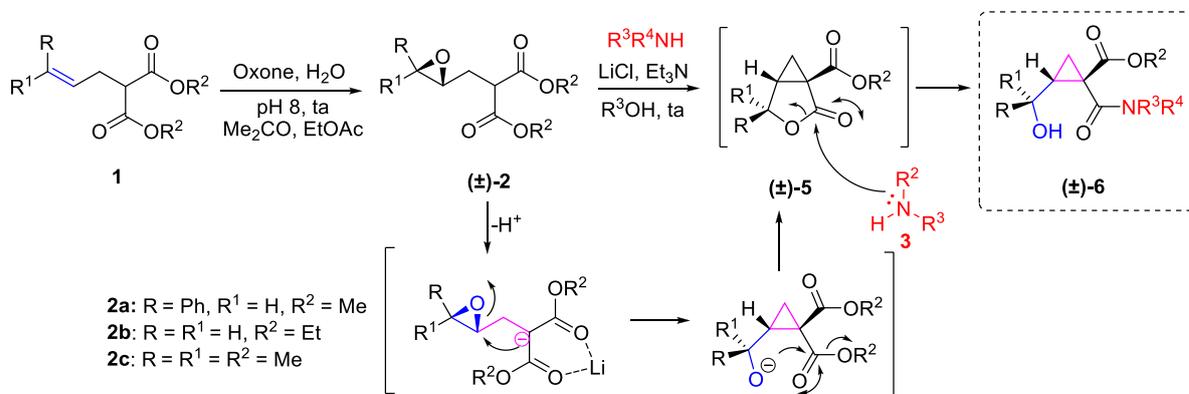
Esquema 27. Preparação de heterociclos a partir de ciclopropanos funcionalizados.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anéis ciclopropânicos são utilizados em diversas transformações sintéticas. Neste estudo, eles foram empregados em tentativas de reações de cicloadição formal [3+2] inter e intramolecular frente a dipolarófilos. Além disso, ciclopropanos funcionalizados foram utilizados na construção de moléculas mais complexas, tais como ciclopropilideno bicíclicos oxigenados e nitrogenados. Desta forma, o presente trabalho aborda desde a preparação dos anéis de três membros à sua posterior aplicação sintética.

### 4.1 Preparação dos ciclopropanos funcionalizados (±)-6

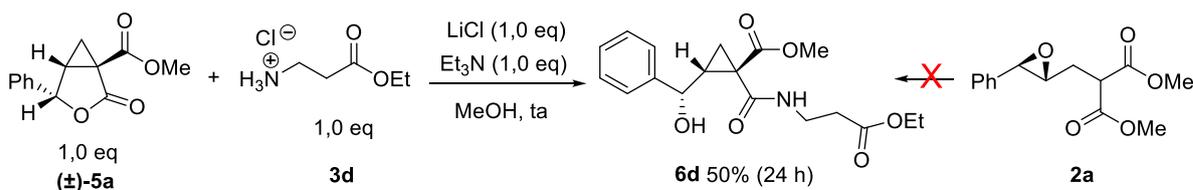
Ciclopropanos multifuncionalizados foram preparados a partir de alcenos, após etapas consecutivas de epoxidação, lactonização e aminólise (Esquema 28). As condições reacionais já foram estabelecidas em trabalhos anteriores por nosso grupo de pesquisa.<sup>35</sup> Inicialmente, a epoxidação do alceno **1** é realizada em meio bifásico, utilizando Oxone® como agente oxidante. O composto (±)-**2** possui um hidrogênio  $\alpha$  ácido que é desprotonado na presença de base e de um ácido de Lewis brando. Um ataque intramolecular do enolato gerado *in situ* ocasiona a abertura do epóxido e formação de anel ciclopropânico via  $S_N2$ . Em seguida ocorre lactonização para formação do biciclo (±)-**5**. Posteriormente, esse intermediário sofre aminólise na presença de amina nucleofílica **3**, ocasionando a abertura do anel da lactona (±)-**5** e levando a formação das ciclopropanocarboxamidas (±)-**6**.



**Esquema 28.** Rota sintética para a preparação de ciclopropanos funcionalizados.

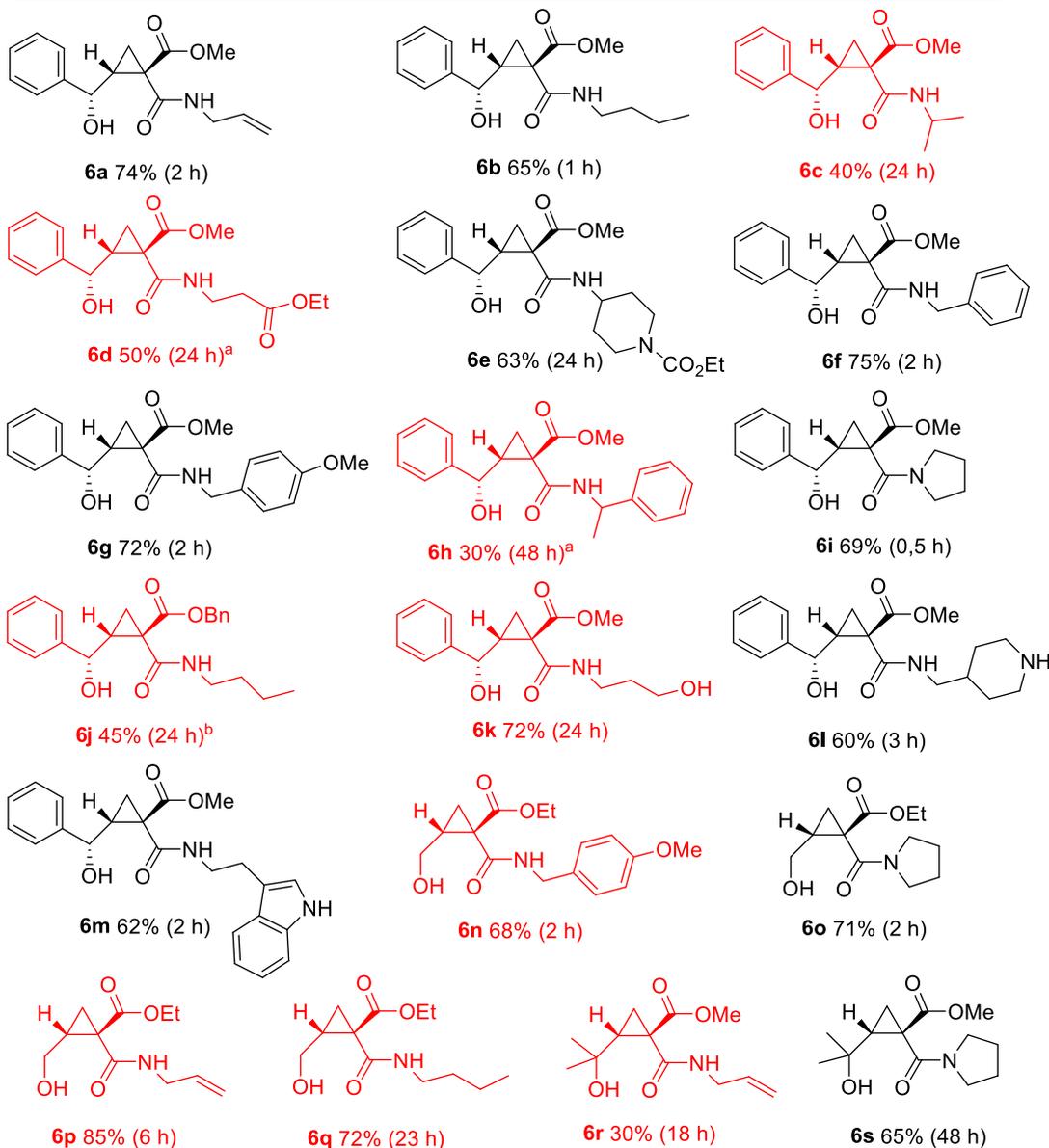
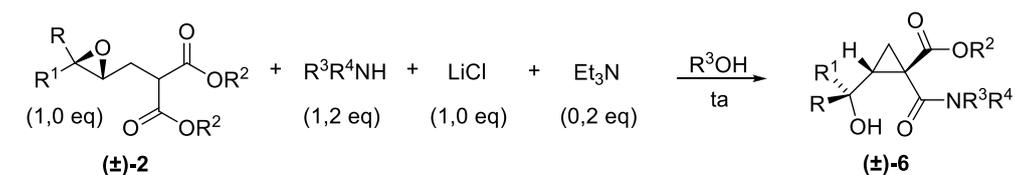
A síntese de ciclopropanos **6** a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres **2** ocorre via protocolo *one-pot*. Mais especificamente, por um processo dominó, que consiste numa sequência de eventos cujas transformações são consequência da funcionalidade formada no passo anterior. Esse método é simples e eficiente, apresentando diversas vantagens, dentre elas a elevada economia atômica e a diastereoespecificidade.

A ciclopropanocarboxamida **6** também pode ser sintetizada diretamente a partir do biciclo **5**, caso haja alguma dificuldade na sua obtenção pelo método dominó a partir do  $\gamma,\delta$ -epoxiéster **2**. A preparação do ciclopropano **6d** é um exemplo disso (Esquema 29), pois não foi possível sua obtenção a partir do epóxido **2a**, somente partindo-se da lactona **5a**. Neste caso, a amina utilizada **3d** ( $\beta$ -alanina etil éster) se encontra na forma de cloridrato, sendo necessária uma maior quantidade de base do que a utilizada usualmente, a fim de neutralizar o HCl.



**Esquema 29.** Preparação do ciclopropano **6c** a partir da ciclopropilideno lactona **5a**.

A metodologia de síntese de ciclopropanos **6** a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres **2** foi reproduzida e adaptada com sucesso, sendo obtidos dezenove ciclopropanos em rendimentos moderados a bons (30-85%), onde nove deles são inéditos, destacados em vermelho (Esquema 30).



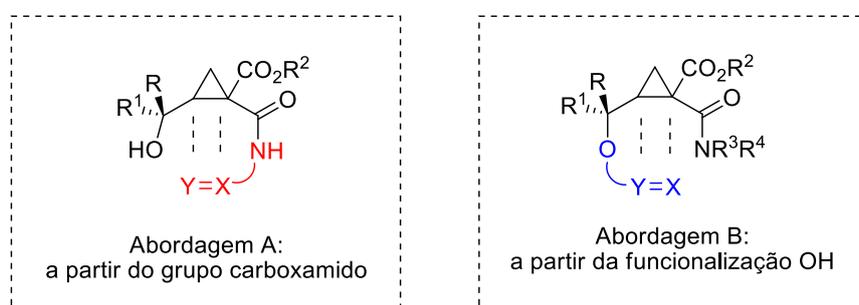
<sup>a</sup>Preparado a partir da ciclopropilideno lactona **5a**. <sup>b</sup>Utilizou-se MeCN como solvente. Em vermelho: compostos inéditos.

### Esquema 30. Ciclopropanos funcionalizados ( $\pm$ )-**6** preparados neste trabalho.

A princípio, todos os ciclopropanos preparados poderiam ser aplicados em tentativas de cicloadição intermolecular [3+2] com dipolarófilos externos. Contudo, dois ciclopropanos foram selecionados para os testes iniciais da modalidade intermolecular: a carboxamida secundária **6b** (com substituinte *n*-butil) e a carboxamida terciária **6i**. As

ciclopropanocarboxamidas **6a**, **6r** e **6p** foram escolhidas especialmente para os testes de cicloadição intramolecular, por já conterem na sua cadeia lateral um grupo que possibilitaria este tipo de transformação (uma ligação dupla terminal, podendo atuar como um dipolarófilo). Além desse sistema, outros dipolarófilos internos foram planejados visando ampliar as possibilidades de heterociclos que poderiam ser obtidos. Duas abordagens sintéticas podem ser aplicadas para este fim: funcionalização tanto pela cadeia lateral da carboxamida (Figura 7, abordagem A) como pela hidroxila (abordagem B).

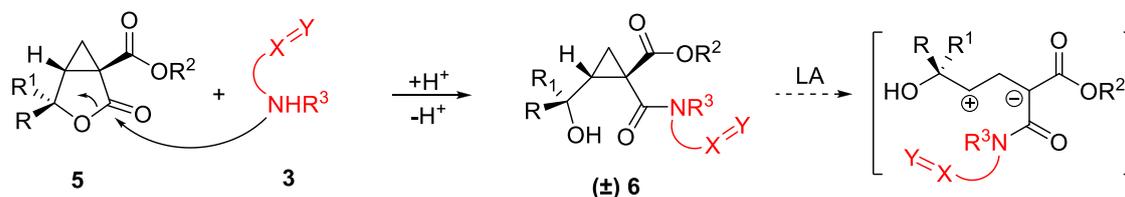
Dipolarófilos internos: abordagens A e B



**Figura 7.** Planejamento de dipolarófilos internos: abordagens A e B.

#### 4.1.1 Ciclopropanos funcionalizados ( $\pm$ )-**6**: grupo carboxamido contendo dipolarófilos

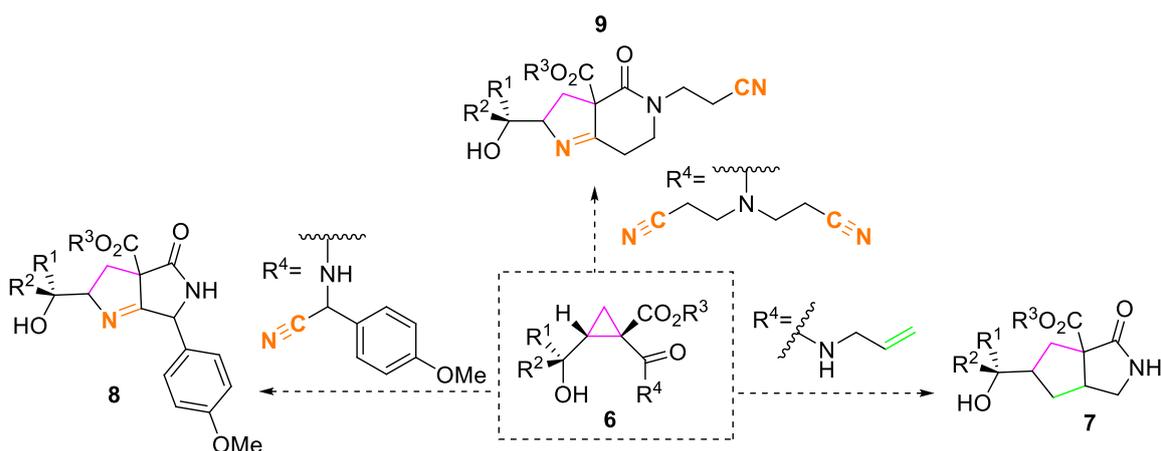
Inicialmente a incorporação de dipolarófilo na cadeia lateral do ciclopropano se deu por meio do grupo carboxamido. Na verdade, este grupo tem origem na amina utilizada na etapa de aminólise do biciclo ( $\pm$ )-**5**, como pode ser visto no Esquema 31.



**Esquema 31.** Substituinte carboxamido ( $\pm$ )-**6** contendo o grupo dipolarófilo X=Y apto a participar de reação de cicloadição do tipo [3+2] intramolecular.

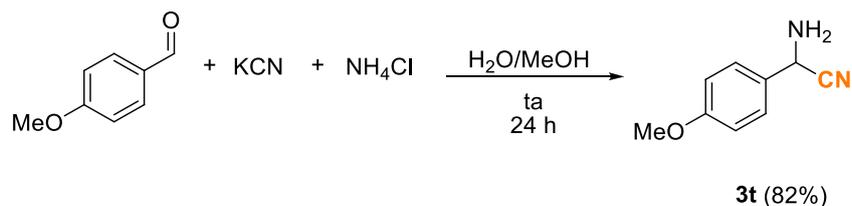
Desta forma, o uso de aminas que contenham um dipolarófilo na sua cadeia lateral poderia possibilitar a síntese de ciclopropanos funcionalizados, que por sua vez seriam aplicados na construção de biciclo lactamas via cicloadição intramolecular (Esquema 32). A alilamina, por exemplo, foi utilizada na preparação dos ciclopropanos **6a**, **6p** e **6r**

(Esquema 30), que por exibirem a ligação dupla terminal, poderiam ser utilizados na obtenção de biciclo lactamas como **7**. Já aminas contendo o grupo ciano dariam origem a ciclopropanocarboxamidas que possibilitariam a construção de estruturas do tipo pirrolina-pirrolidona **8** e pirrolina-piperidinona **9**. Nestes dois últimos casos, tornou-se necessário então a síntese das respectivas ciclopropanocarboxamidas contendo o grupamento ciano.



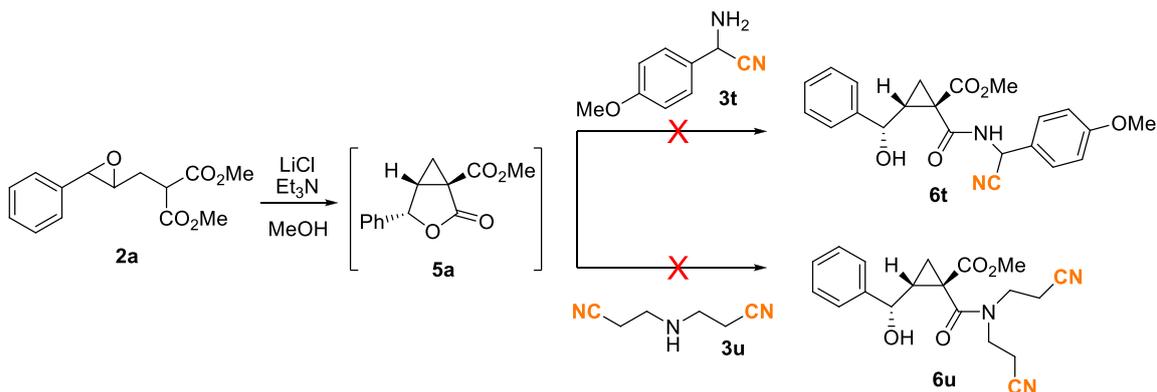
**Esquema 32.** Biciclos propostos a partir de reações de cicloadição [3+2] intramolecular com dipolárfilos (alceno e ciano) ligados ao grupo carboxamido do ciclopropano ( $\pm$ )-**6**.

Para tanto, duas aminonitrilas foram utilizadas na tentativa de obtenção de ciclopropanos funcionalizados, a 3,3'-iminodipropionitrila (**3u**, disponível comercialmente) e a 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetonitrila **3t** (preparada previamente). A obtenção de **3t** se deu por meio da reação de Strecker a partir de anisaldeído (Esquema 33) conforme metodologia descrita por Dawadi.<sup>101</sup> A formação da amina **3t** foi confirmada por RMN de <sup>1</sup>H (Apêndice, pag 203), o qual apresentou um simpleto em 4,85 ppm relativo ao hidrogênio metínico  $\alpha$  aos grupos amina e ciano, além do conjunto de sinais dos hidrogênios do anel aromático, estando de acordo com dados da literatura.<sup>102</sup>



**Esquema 33.** Síntese da  $\alpha$ -aminonitrila **3t** por meio da reação de Strecker.

Em seguida, a amina **3t** foi utilizada na tentativa de preparação do respectivo ciclopropano de interesse (Esquema 34). Da mesma forma, testou-se a 3,3'-iminodipropionitrila (**3u**) frente ao  $\gamma,\delta$ -epoxiéster **2a**, porém, nas duas reações não se observou a formação dos produtos desejados, obtendo-se apenas o intermediário ciclopropilideno lactona **5a**. Uma reação teste foi feita partindo-se diretamente de **5a** na presença da amina **3u**, sob as condições típicas de aminólise, mas sem sucesso.



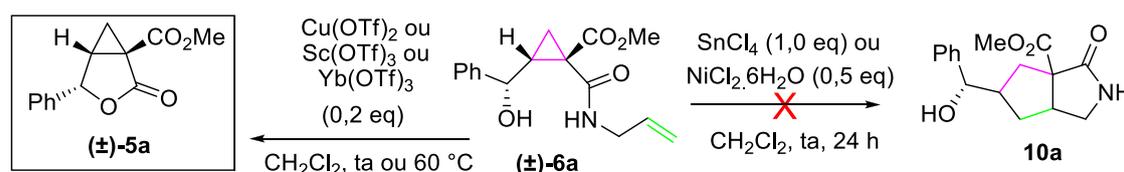
**Esquema 34.** Tentativas de obtenção de ciclopropanos com aminas contendo o grupo ciano.

A natureza das aminas utilizadas é diferente, sendo **3t** uma amina primária ligada a um carbono secundário e **3u** uma amina secundária. Em trabalhos anteriores foi relatado que, de modo geral, aminas primárias são mais reativas que aminas primárias  $\alpha$ -ramificadas e aminas secundárias.<sup>35</sup> O uso de aminas primárias volumosas e aminas secundárias pode dificultar a formação de ciclopropanos, devido à nucleofilicidade reduzida causada por restrições espaciais, embora existam alguns exemplos mostrando a possibilidade de formação de ciclopropanocarboxamidas a partir de aminas dessa natureza (ver exemplos **6e** e **6i**, Esquema 30). Efeitos eletrônicos do grupo ciano também devem estar envolvidos na reatividade nula das aminas **3t** e **3u** na etapa de aminólise, já que a reação da lactona **5a** com a  $\alpha$ -metilbenzilamina (amina análoga a **3t**, sem a nitrila em sua estrutura) forneceu o aduto esperado **6h** em 30% de rendimento (Esquema 30).

#### 4.2 Tentativas de cicloadição [3+2] intramolecular e intermolecular a partir de ciclopropanocarboxamidas ( $\pm$ )-**6**

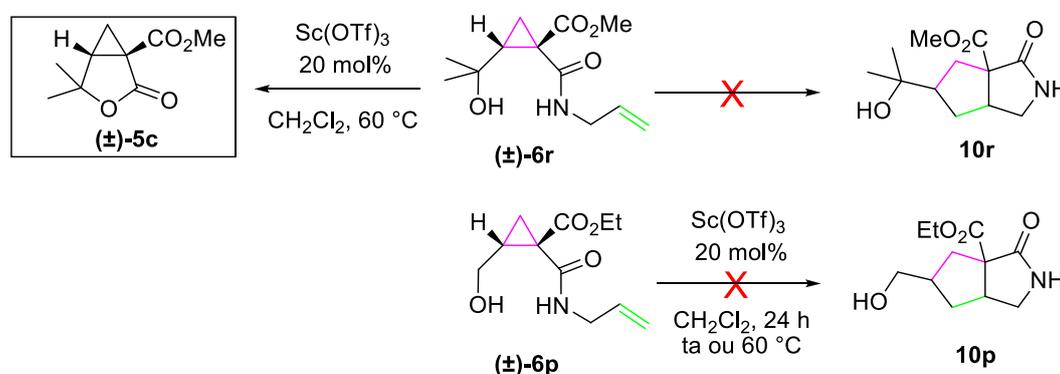
O ciclopropano ( $\pm$ )-**6a** foi o substrato utilizado nas tentativas iniciais de reação de cicloadição [3+2] intramolecular (Esquema 35). As condições reacionais adotadas foram

semelhantes àquelas relatadas na literatura,<sup>41,43,44,62</sup> utilizando 20 mol% de ácido de Lewis e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente a temperatura ambiente. Inicialmente foram testados alguns catalisadores, como SnCl<sub>4</sub>, NiCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O e Cu(OTf)<sub>2</sub>. O primeiro levou à degradação do material de partida, já o segundo foi totalmente inerte ao meio reacional, sendo o substrato (±)-**6a** recuperado. Também não houve formação do biciclo de interesse **10a** na presença de triflato de cobre (II) a temperatura ambiente, porém, quando o sistema reacional foi aquecido sob refluxo ocorreu o consumo parcial do material de partida **6a** para regeneração da ciclopropilideno lactona **5a**, que foi identificada perante análise de RMN de <sup>1</sup>H. O uso dos triflatos de escândio e ítrbio, extensivamente utilizados nesse tipo de reação, também não promoveu a formação da biciclo lactama **10a**, gerando apenas a ciclopropilideno lactona **5a** (a temperatura ambiente no caso do Sc(OTf)<sub>3</sub> e sob refluxo no caso do Yb(OTf)<sub>3</sub>).



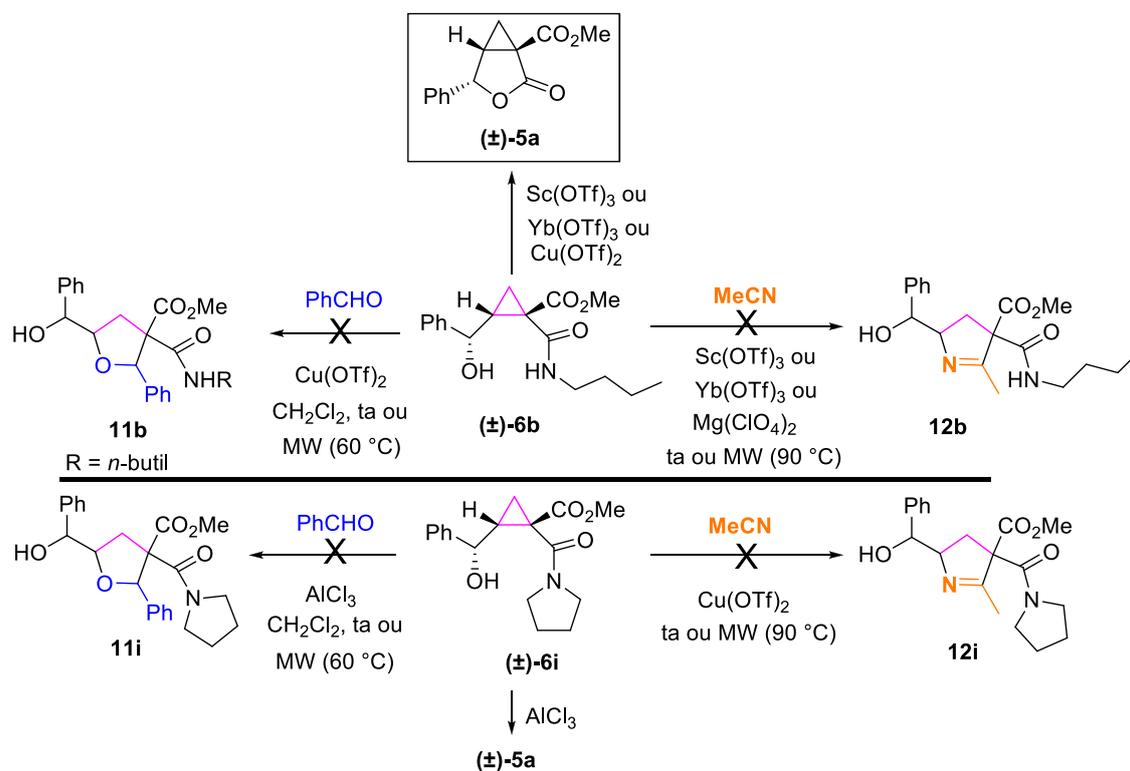
**Esquema 35.** Tentativas de cicloadição [3+2] intramolecular a partir do ciclopropano (±)-**6a**.

É importante mencionar que o ciclopropano (±)-**6r** (contendo substituintes *gem*-dimetil no carbono carbinólico) também levou à formação da respectiva ciclopropilideno lactona **5c** quando utilizou-se Sc(OTf)<sub>3</sub> sob aquecimento (Esquema 36). Já o ciclopropano (±)-**6p** (sem substituintes ligados ao carbono carbinólico) foi recuperado do meio reacional nas mesmas condições.



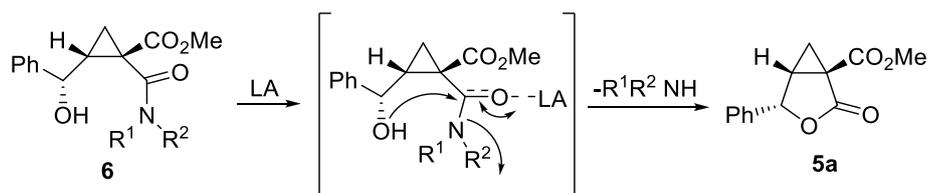
**Esquema 36.** Tentativas de cicloadição [3+2] intramolecular a partir dos ciclopropanos (±)-**6r** e **6p**.

A formação indesejada de ( $\pm$ )-**5a** também foi observada nas tentativas de cicloadição intermolecular. Nestes casos, os dipolarófilos externos foram benzaldeído e acetonitrila, seguindo condições reacionais semelhantes às da literatura<sup>41,44,48</sup> (Esquema 37). Vale destacar que o consumo parcial de ( $\pm$ )-**6b** para formação da biciclolactona ( $\pm$ )-**5a** ocorreu a temperatura ambiente utilizando o catalisador Sc(OTf)<sub>3</sub>, já nos casos envolvendo Cu(OTf)<sub>2</sub> e Yb(OTf)<sub>3</sub> isso só ocorreu mediante aquecimento, enquanto Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> não promoveu o consumo do material de partida. O substrato ( $\pm$ )-**6i** foi parcialmente consumido gerando ( $\pm$ )-**5a** quando foi utilizado AlCl<sub>3</sub> sob aquecimento.



**Esquema 37.** Tentativas de cicloadição [3+2] intermoleculares dos ciclopropanos ( $\pm$ )-**6b** e ( $\pm$ )-**6i**.

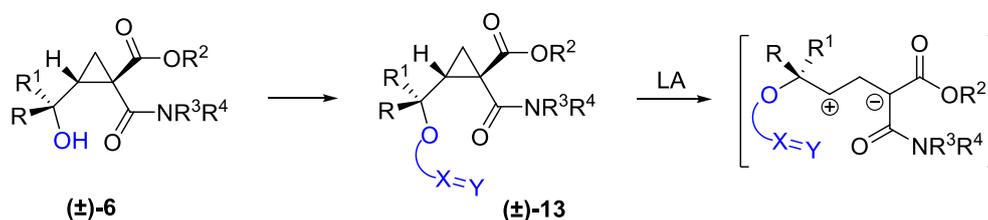
A formação do biciclo ( $\pm$ )-**5a** deve ocorrer pelo ataque do oxigênio da hidroxila ao carbono carbonílico da amida, que tornou-se mais suscetível ao ataque nucleofílico após coordenação com o ácido de Lewis utilizado (Esquema 38). Como resultado, ocorre lactonização e saída da amina.



**Esquema 38.** Regeneração da ciclopropilideno lactona **5a** a partir da ciclopropanocarboxamida **6**.

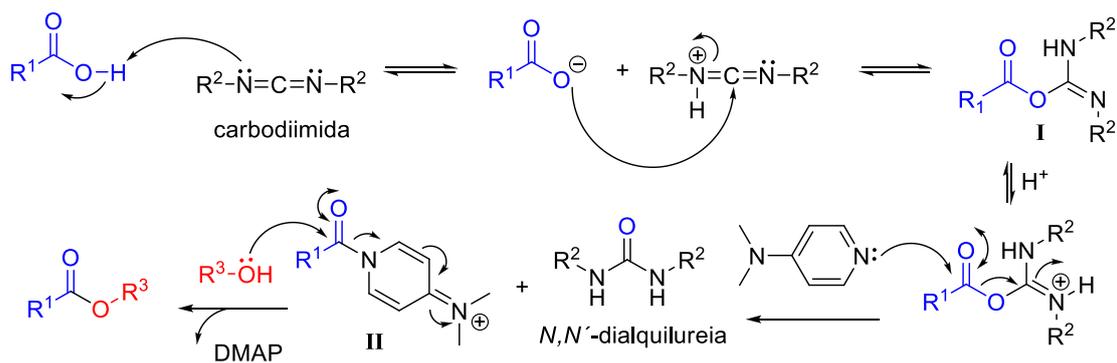
### 4.3 Tentativas de cicloadição [3+2] a partir de ciclopropanos esterificados ( $\pm$ )-13

A presença do grupo OH nos ciclopropanos ( $\pm$ )-6 se mostrou prejudicial nas tentativas de reações de cicloadição, tendo em vista a obtenção indesejada da ciclopropilideno lactona ( $\pm$ )-5 ao invés dos cicloadutos. Para contornar essa limitação realizou-se uma funcionalização deste grupo, evitando assim a formação do biciclo ( $\pm$ )-5 e, ao mesmo tempo, possibilitando a incorporação de dipolarófilos na cadeia lateral do ciclopropano (ver Figura 7, abordagem B), gerando os compostos funcionalizados ( $\pm$ )-13 conforme Esquema 39.



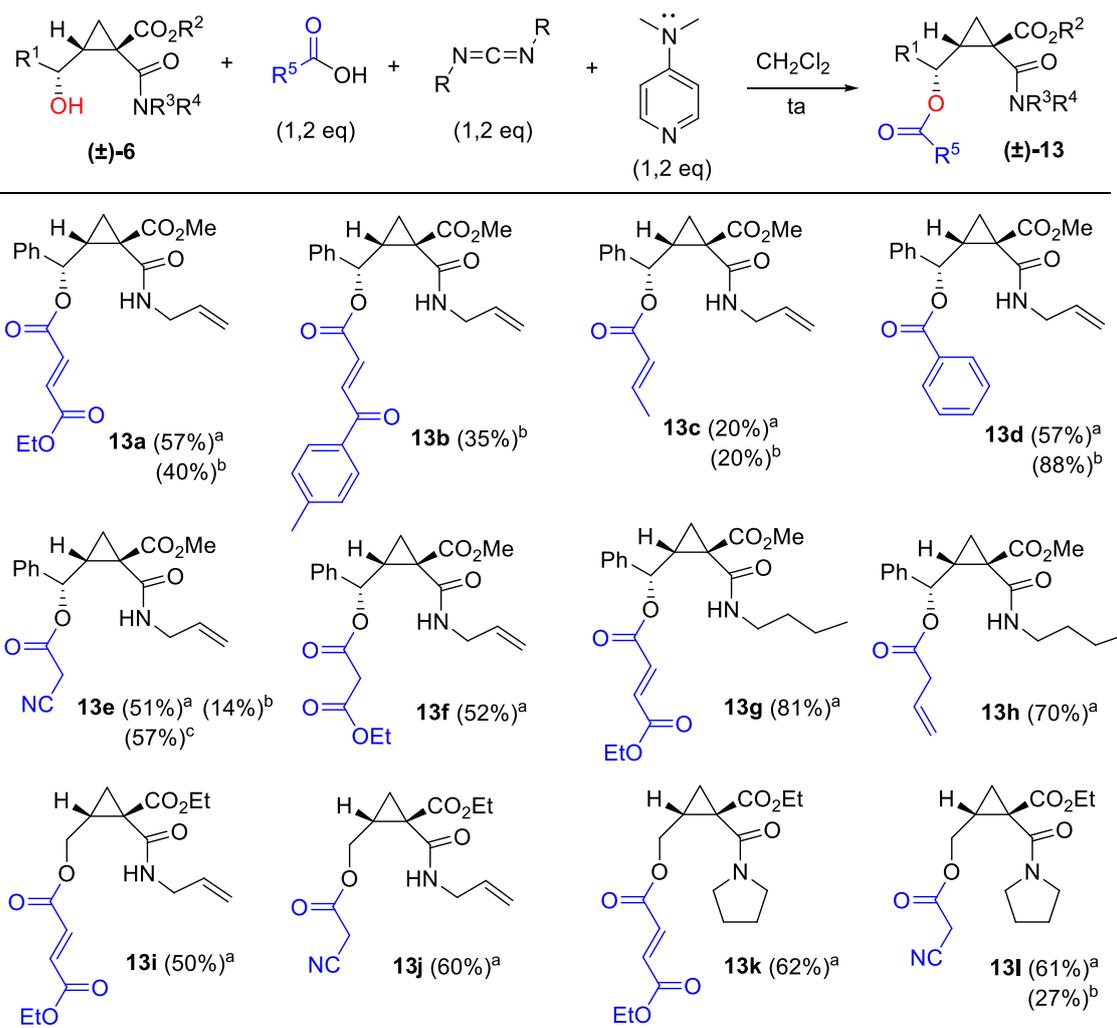
**Esquema 39.** Dipolarófilo X=Y, ligado ao oxigênio, apto a participar de reação de cicloadição [3+2] intramolecular.

Essa transformação se deu por intermédio de reações de esterificação. Existem diversas metodologias de esterificação,<sup>103</sup> a clássica (Fischer) faz uso de catálise com ácido sulfúrico sob aquecimento e excesso de reagentes,<sup>104</sup> outras utilizam cloretos ácidos como intermediários reativos, porém a sua preparação envolve reagentes tóxicos e perigosos como  $\text{PCl}_5$  e  $\text{SOCl}_2$ .<sup>103</sup> Com o desenvolvimento da química de aminoácidos surgiu um método análogo à síntese de peptídeos, a chamada reação de esterificação de Steglich<sup>105</sup> (Esquema 40). Essa metodologia simples sob condições reacionais brandas utiliza agentes de acoplamento – as carbodiimidas DCC (*N,N'*-díciclohexilcarbodiimida), DIC (*N,N'*-diisopropilcarbodiimida) ou EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) – e DMAP (4-(dimetilamino)piridina) como catalisador.<sup>106</sup> O ácido carboxílico reage com a carbodiimida, resultando no intermediário **I**, que é suscetível ao ataque de DMAP para a geração do intermediário **II**. A formação de um subproduto sólido (*N,N'*-dialquileureia) favorece o equilíbrio em direção aos produtos. O ataque nucleofílico do álcool à carbonila do intermediário **II** facilita a eliminação do grupo de saída visto que o DMAP é eliminado na forma neutra reestabelecendo a aromaticidade do anel piridínico.



**Esquema 40.** Esterificação de Steglich.

A incorporação de dipolarófilos pela funcionalização do grupamento hidroxila foi efetuada com sucesso a partir da reação de esterificação de Steglich com diferentes ácidos carboxílicos, a maioria contendo ligação dupla (rica ou deficiente em elétrons) ou o grupo ciano (Esquema 41).

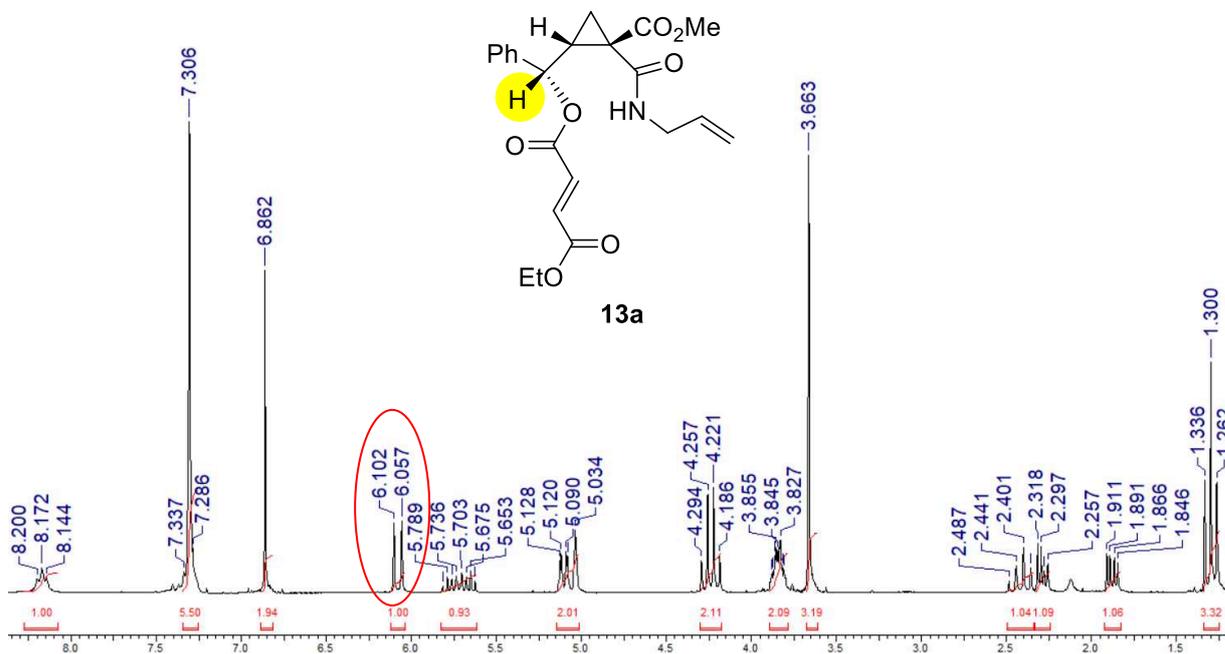


Carbodiimida: <sup>a</sup>DIC, <sup>b</sup>EDC.HCl, <sup>c</sup>DCC

**Esquema 41.** Ciclopropanos esterificados (±)-13a-l.

Vale destacar que em alguns casos a purificação do produto **13** foi dificultada pela presença do subproduto *N,N'*-dialquilureia formado no meio reacional. As ureias provenientes do uso de DIC e DCC precipitam no meio de forma incompleta e por vezes possuem  $R_f$  muito próximo ao  $R_f$  do produto. Como alternativa utilizou-se a carbodiimida EDC, cujo subproduto é a *N*-etil-*N'*-(dimetilaminopropil)ureia (EDU), a qual é solúvel em meio aquoso sendo removida por extrações aquosas.

Os ciclopropanos ( $\pm$ )-**13a-l** obtidos são inéditos e foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV e HRMS. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13a** é mostrado na Figura 8. O deslocamento químico do duplete relativo ao hidrogênio benzílico (localizado em 6,08 ppm) sofreu uma alteração de mais de 1 ppm comparado ao precursor **6a** (duplete em 4,88 ppm, Apêndice). Outra grande diferença está no valor da constante de acoplamento entre o H metínico do ciclopropano e o H benzílico de 9,4 Hz para **13a**, enquanto que em **6a** o valor é de 4,8 Hz. No espectro de IV de **13a** (Apêndice, pag 206) são encontradas bandas características de carbonilas em 1721 e 1660  $\text{cm}^{-1}$ , além da ausência da banda relativa a hidroxila.

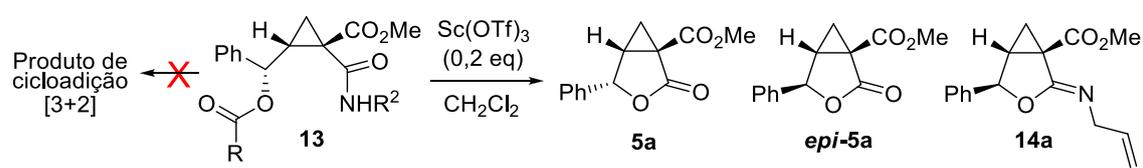


**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ciclopropano **13a**.

O substrato **13a** foi submetido a tentativa de reação de cicloadição [3+2] intramolecular utilizando  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como ácido de Lewis (Tabela 1, entrada 1). A reação foi acompanhada por CCD e após o período de uma semana ainda havia material de partida no meio reacional. Deste modo, efetuou-se o *work-up*. O tempo reacional

prolongado favoreceu a hidrólise de parte do material de partida, resultando na ciclopropilideno lactona **5a**. O ciclopropano **13c**, cuja cadeia lateral é constituída por uma carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada (carbono  $\alpha$  com maior densidade eletrônica), se mostrou inerte frente ao  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  a temperatura ambiente (entrada 2). Porém, sob aquecimento (entrada 3), o material de partida foi parcialmente convertido em ciclopropilideno lactona **5a** (13%) e em um produto posteriormente identificado como sendo a ciclopropilideno iminolactona **14a** (35%), cujas proporções foram calculadas por integração no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A caracterização da iminolactona **14a** será discutida na seção 4.6. Já o ciclopropano **13e**, com grupo ciano na cadeia lateral, foi totalmente consumido a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  na presença de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (entrada 5), resultando na ciclopropilideno lactona **5a** e no seu diastereoisômero **epi-5a** com configuração inversa no C4 (sua caracterização será discutida na seção 4.6). O substrato **13h** (contendo uma ligação dupla terminal) foi parcialmente convertido em **5a** sob aquecimento (entrada 7). De todo modo, não foi observado qualquer indício de formação de aduto de cicloadição [3+2].

**Tabela 1.** Tentativas de reações de cicloadição [3+2] a partir dos ciclopropanos ( $\pm$ )-**13**



#	Substrato	R	R <sup>2</sup>	Tempo [h]	Temp.	13:5a:epi-5a:14a <sup>[a]</sup>
1	<b>13a</b>			168	ta	29:71:0:0
2	<b>13c</b>			24	ta	100:0:0:0
3	<b>13c</b>			3	60 °C	52:13:0:35
4	<b>13e</b>			24	ta	100:0:0:0
5	<b>13e</b>			3	60 °C	0:62:38:0
6	<b>13h</b>			24	ta	100:0:0:0
7	<b>13h</b>			3	60 °C	34:66:0:0

<sup>[a]</sup> Proporção calculada por integração no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Os resultados referentes a tentativas de cicloadição com os ciclopropanos **13i** e **13k** (sem substituintes no carbono carbinólico) foram agrupados na Tabela 2. Esses substratos também foram submetidos as condições reacionais de cicloadição intramolecular envolvendo Sc(OTf)<sub>3</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entradas 1, 2, 6 e 7), além do emprego de outros potenciais catalisadores (entradas 3-5). Entretanto, em nenhum caso observou-se a formação de cicloaduto, sendo o reagente de partida **13** recuperado ao fim do tratamento. O substrato **13k** (carboxamida terciária, sem ligação N-H) também não reagiu com dipolarófilos externos como aldeído (piperonal) ou nitrila (acetoneitrila), entradas 8-13.

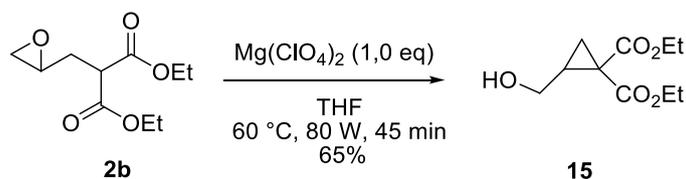
**Tabela 2.** Tentativas de reações de cicloadição [3+2] a partir dos ciclopropanos ( $\pm$ )-**13** sem o grupo fenil

#	Substrato	Dipolarófilo externo	LA <sup>[a]</sup>	Tempo [h]	Temp.	Conversão [%]
1	<b>13i</b>	-	Sc(OTf) <sub>3</sub>	24	ta	0
2	<b>13i</b>	-	Sc(OTf) <sub>3</sub>	8	60 °C	0
3	<b>13i</b>	-	Yb(OTf) <sub>3</sub>	36	ta	0
4	<b>13i</b>	-	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	60 °C	0
5	<b>13i</b>	-	Cu(OTf) <sub>2</sub> <sup>[b]</sup>	48	ta	0
6	<b>13k</b>	-	Sc(OTf) <sub>3</sub>	24	ta	0
7	<b>13k</b>	-	Sc(OTf) <sub>3</sub>	9	60 °C	0
8	<b>13k</b>		Sc(OTf) <sub>3</sub>	24	0	0
9	<b>13k</b>		Sc(OTf) <sub>3</sub>	3	60 °C	0
10	<b>13k</b>	[c]	SnCl <sub>4</sub> <sup>[b]</sup>	168	ta	100 <sup>[d]</sup>
11	<b>13k</b>		Yb(OTf) <sub>3</sub>	24	ta	0
12	<b>13k</b>	[c]	Yb(OTf) <sub>3</sub>	2	60 °C	0
13	<b>13k</b>	N≡C-CH <sub>3</sub> [e]	TfOH <sup>[b]</sup>	24	ta	0

<sup>[a]</sup>Utilizou-se 0,2 eq de ácido de Lewis. <sup>[b]</sup>Utilizou-se 1,0 eq de ácido de Lewis. <sup>[c]</sup>Utilizou-se 3,0 eq de aldeído. <sup>[d]</sup>Formação de ciclopropilideno lactona **5b**. <sup>[e]</sup>Utilizou-se 20 eq de acetoneitrila sem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

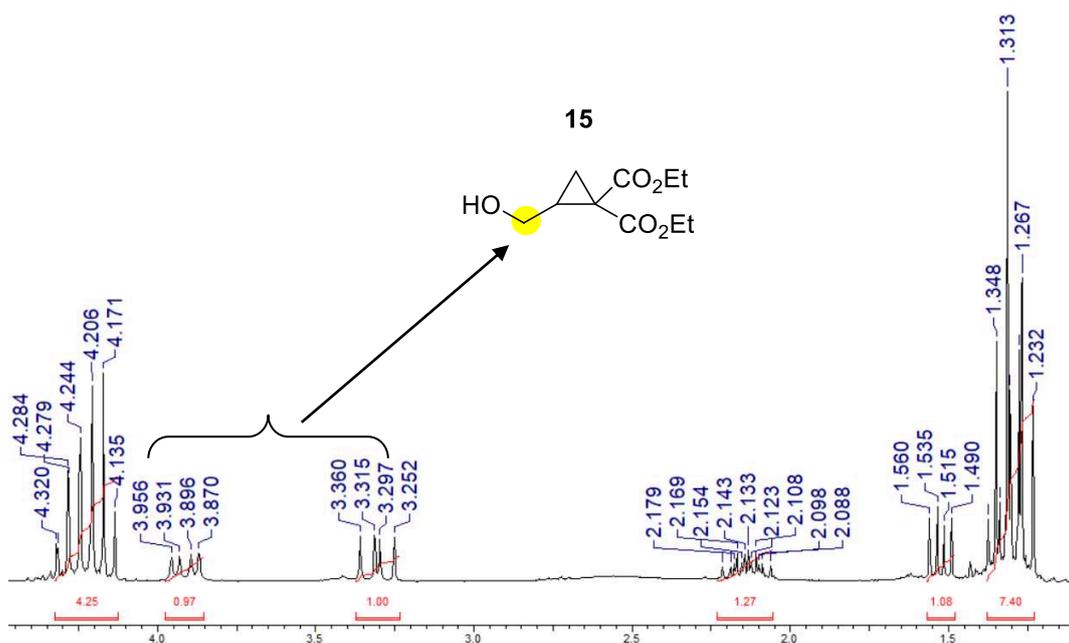
#### 4.4 Tentativas de cicloadição [3+2] a partir de derivados do ciclopropano-1,1-diéster **15**

Como mostrado na revisão da literatura (seção 1.4 e 1.5), praticamente todos os exemplos de reações de cicloadição [3+2] de ciclopropanos envolvem o uso de substratos do tipo 1,1-diésteres. Com o intuito de comparar a reatividade de ciclopropano-1,1-diésteres com ciclopropanocarboxamidas em reações de cicloadição [3+2], foi preparado o composto **15** (Esquema 42). No final dos anos 1990 foi descrita a síntese de **15** a partir da alquilação de dietilmalonato com 2,3-dibromopropan-1-ol em meio básico, resultando em 56% de rendimento.<sup>107</sup> Um método alternativo para a obtenção de **15** foi desenvolvido em nosso laboratório durante o período de doutorado do Dr. Marcelo V. Marques utilizando o epóxido **2b**.



**Esquema 42.** Preparação do ciclopropano 1,1-diéster **15**.

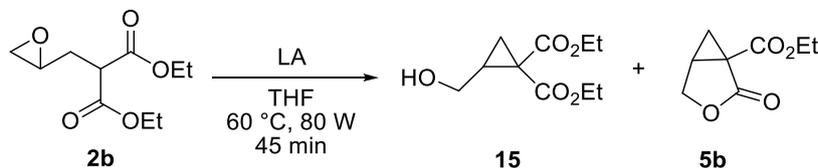
O ciclopropano **15** foi obtido em 65% de rendimento a partir do tratamento do epóxido **2b** com perclorato de magnésio em THF, após 45 minutos sob irradiação de micro-ondas (60 °C), sem a necessidade de base. A formação de **15** também se deu sob aquecimento convencional (60 °C, 2 h). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H comprova a formação do produto desejado (Figura 9), onde pode-se observar o conjunto de sinais relativos aos hidrogênios carbinólicos como dois duplos dupletos em 3,91 e 3,31 ppm. Também são observados um multipletto em 2,18-2,09 ppm relativo ao hidrogênio metínico do ciclopropano e um duplo dupletto em 1,52 ppm de um dos hidrogênios metilênicos do anel, estando o sinal do outro hidrogênio metilênico sobreposto pelos tripletos dos hidrogênios metílicos do diéster etílico.



**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopropano-1,1-diéster **15**.

A condição reacional inicial encontrada pelo Dr. Marques para a síntese do álcool **15** envolveu o uso de 1,0 eq de perclorato de magnésio como indutor do rearranjo. Diante disso, resolvemos investigar outros possíveis promotores dessa transformação. A Tabela 3 traz os ácidos de Lewis testados como potenciais catalisadores nesse estudo.

**Tabela 3.** Ácidos de Lewis testados para formação de **15**



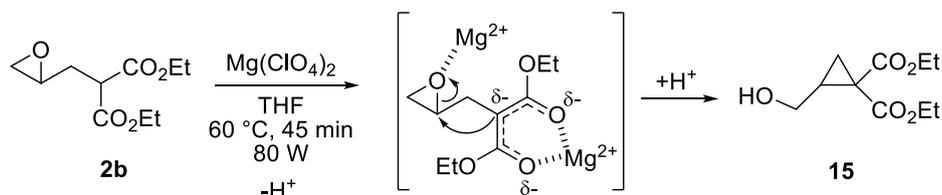
#	LA	Eq.	Conversão [%]	Proporção <b>15:5b</b>
1	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	1,0	100	100:0
2	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	1,0 <sup>[a]</sup>	100	0:100
3	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	0,2 <sup>[b]</sup>	100	73:27
4	$\text{MgSO}_4$	1,0	0	-
5	$\text{LiCl}$	1,0	48	0:100
6	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	0,2	100	0:100
7	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	0,2 <sup>[c]</sup>	100	50:50
8	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0,2	100	0:100 <sup>[d]</sup>
9	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	0,2	100	- <sup>[d]</sup>
10	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	0,2	0	-
11	$\text{SrCl}_2$	0,2	0	-

<sup>[a]</sup>Adição de 1,0 eq de trietilamina. <sup>[b]</sup>Tempo reacional de 2 h. <sup>[c]</sup>Reação feita a ta em 24 h.

<sup>[d]</sup>Presença de produtos não identificados.

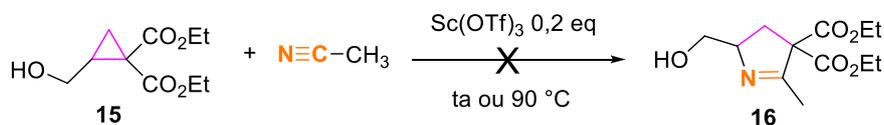
Como esperado, a reação é direcionada para formação exclusiva da ciclopropilideno lactona **5b** quando base é adicionada ao meio reacional (Tabela 3, entrada 2). A diminuição na quantidade de equivalentes do  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  teve efeito negativo na obtenção seletiva de **15** visto a formação competitiva de **5b** em 27% (entrada 3). Todos os outros ácidos de Lewis testados (entradas 4-11) se mostraram ineficientes na geração exclusiva do ciclopropano diéster.

O mecanismo proposto para a formação do álcool primário é mostrado no Esquema 43. Inicialmente ocorre interação entre o magnésio e os oxigênios carbonílicos de **2b**. O hidrogênio ácido  $\alpha$  as carbonilas é desprotonado, gerando um carbânion cuja carga negativa pode ser estabilizada pelo sistema dicarbonílico. O enolato produzido *in situ* ataca o carbono do epóxido ocasionando sua abertura e formação do anel de três membros, que após protonação resulta no ciclopropano **15**.



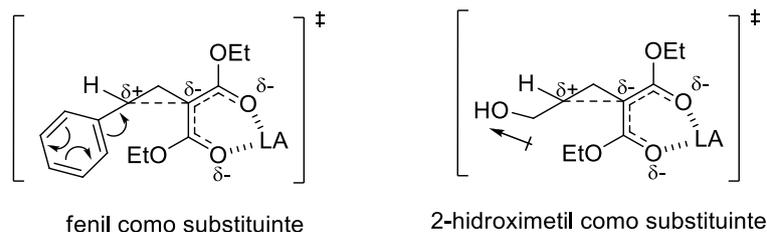
**Esquema 43.** Mecanismo proposto para formação do ciclopropano-1,1-diéster **15**.

Com o composto **15** em mãos, realizou-se a tentativa de cicloadição [3+2] utilizando acetonitrila como dipolarófilo e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como ácido de Lewis, a temperatura ambiente por 24 h ou sob aquecimento (90 °C). Porém, em nenhum caso houve consumo do material de partida para formação de **16** (Esquema 44).



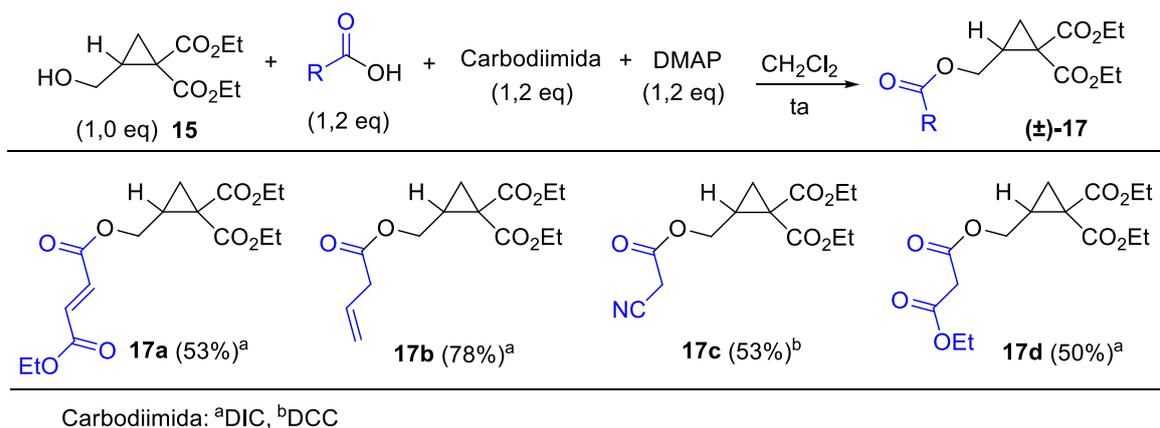
**Esquema 44.** Tentativa de obtenção do cicloaduto **16**.

A ausência de um substituinte fortemente doador de elétrons ligado ao anel ciclopropânico (como um fenil) pode ser responsável pela falta de reatividade do substrato **15** na reação de cicloadição [3+2]. Por outro lado, a presença do substituinte 2-hidroximetil também deve ocasionar diminuição da reatividade. O oxigênio é um elemento eletronegativo e, por efeito indutivo, pode tornar o carbono ciclopropânico ainda mais deficiente em elétrons, impossibilitando a reação de cicloadição (Figura 10).



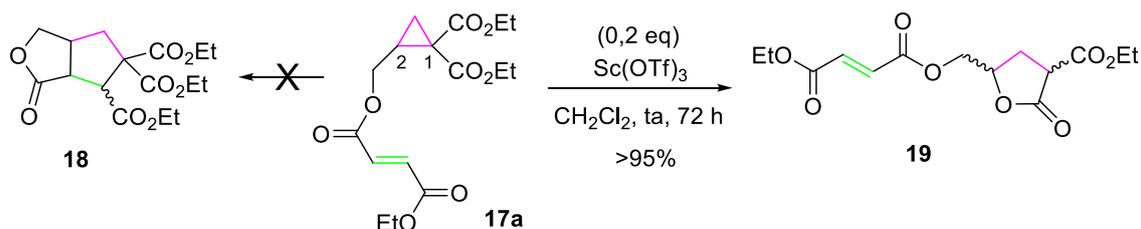
**Figura 10.** Representação do estado de transição de **15** na presença de um LA.

De fato, existem poucos exemplos que demonstram o sucesso em cicloadições [3+2] empregando ciclopropanos sem um grupo fortemente doador de elétrons (ver Esquemas 14 e 15) e eles estão relacionados à versão intramolecular.<sup>59,60,62</sup> Então, os esforços foram direcionados para as tentativas de cicloadição nesta modalidade, conectando dipolarófilos na cadeia lateral do ciclopropano por meio da esterificação de Steglich para gerar os ciclopropanos diésteres **17a-d** (Esquema 45).



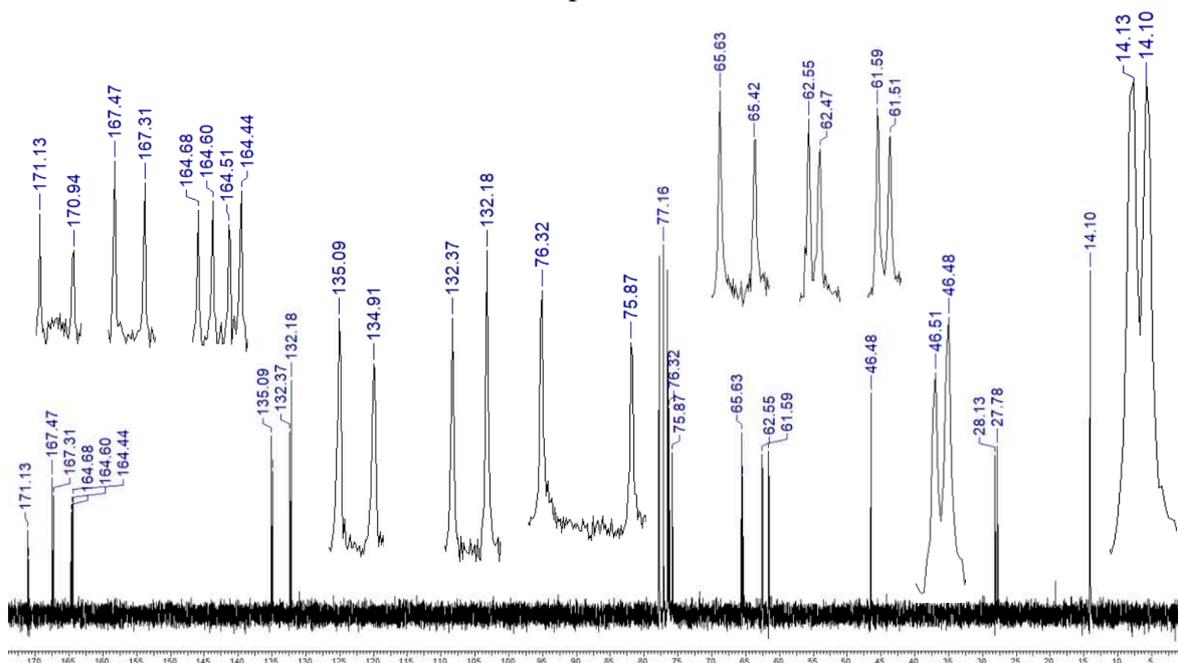
**Esquema 45.** Esterificação do ciclopropano-1,1-diéster **15**.

Desta forma, testou-se o comportamento do ciclopropano-1,1-diéster **17a** na presença de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (Esquema 46). Diferentemente do caso anterior apresentado no Esquema 44 onde não se observou reação para o substrato **15**, com cerca de 2 h já se observava por CCD a aparição de uma mancha relativa a um composto diferente do material de partida. Depois de 72 h, todo o reagente foi consumido. Após análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  constatou-se que ao invés da formação do heterobíciclo esperado **18**, houve expansão do anel ciclopropânico para a  $\gamma$ -lactona **19**.



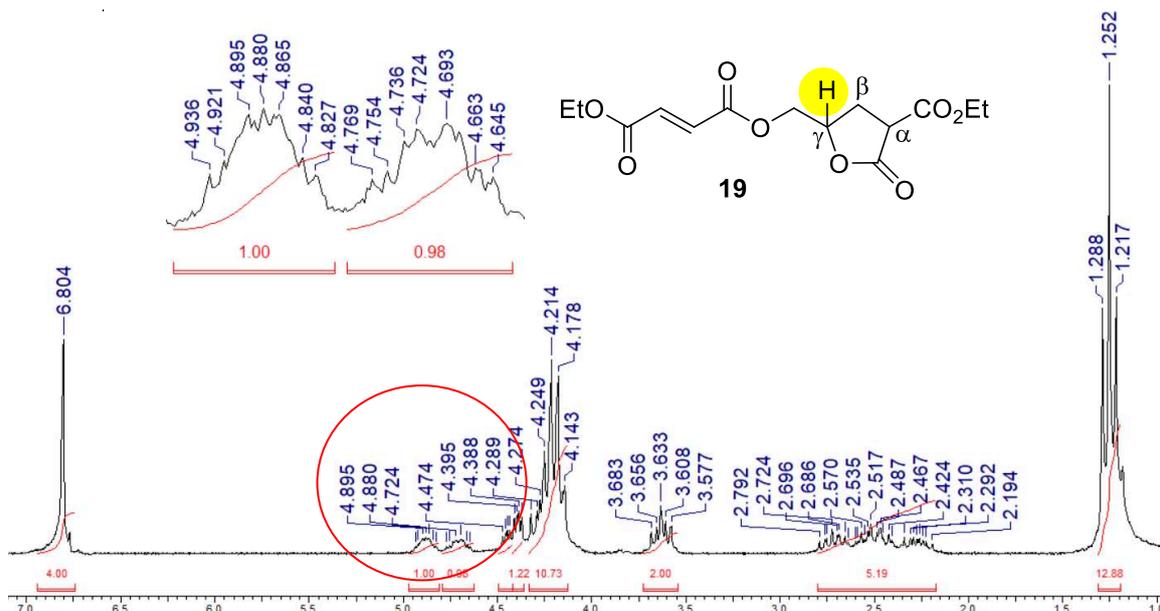
**Esquema 46.** Tentativa de reação de cicloadição [3+2] intramolecular de **17a**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  $\gamma$ -lactona **19** (Figura 11) mostrou sinais duplicados, evidenciando a formação de diastereoisômeros (cerca de 1:1). Os sinais em 76,3 e 75,8 ppm referem-se ao carbono metínico  $\gamma$  à carbonila da lactona (de cada diastereoisômero). Outro sinal característico da lactona é observado em 46,51 e 46,48 ppm relacionado ao carbono metínico  $\alpha$  à carbonila do anel lactônico (para cada diastereoisômero). Também são encontrados quatro pares de sinais de carbonos carbonílicos: da lactona, do éster etílico, e dos dois carbonos carbonílicos da parte do éster fumárico.



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ -lactona **19** (mistura diastereoisomérica).

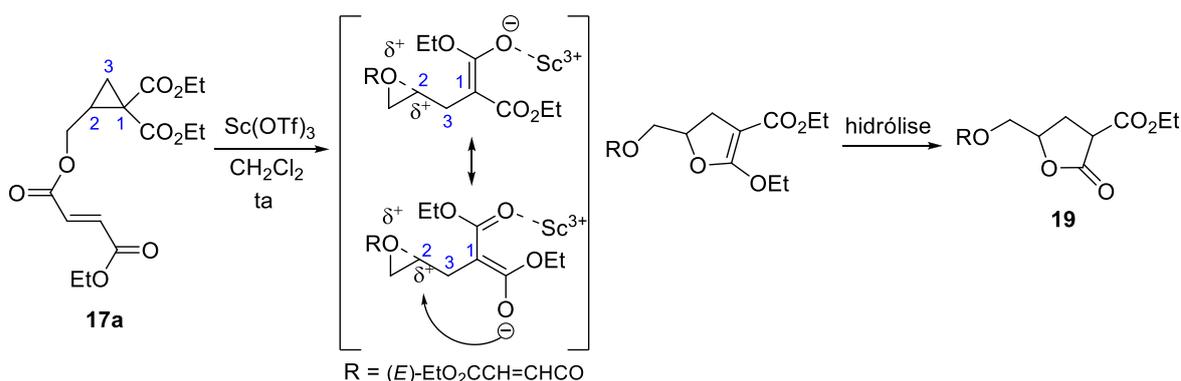
A proporção dos diastereoisômeros *sin* e *anti* é de aproximadamente 1:1, estimada pela integração no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura diastereoisomérica, Figura 12. Os multipletos localizados em 4,94-4,83 ppm e 4,77-4,64 ppm são relativos ao hidrogênio metínico  $\gamma$  à carbonila da lactona (de cada diastereoisômero).



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ -lactona **19** (mistura diastereoisomérica).

Vale destacar que o substrato **17b** exibiu comportamento similar frente ao  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , resultando no correspondente tetraidrofurano que, infelizmente, não pôde ser caracterizado por problemas na etapa de purificação.

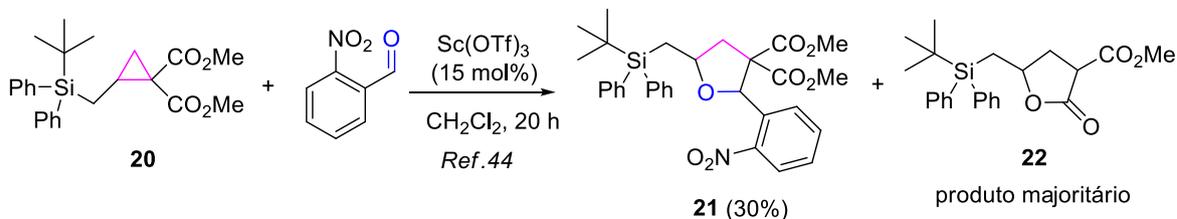
Acredita-se que a formação da  $\gamma$ -lactona **19** tenha ocorrido por um ataque do oxigênio carbonílico de um dos grupos carboxilato ao carbono C2, ocasionando a expansão do anel de três membros para uma lactona de cinco membros, seguido de hidrólise (Esquema 47).



**Esquema 47.** Formação da  $\gamma$ -lactona **19**.

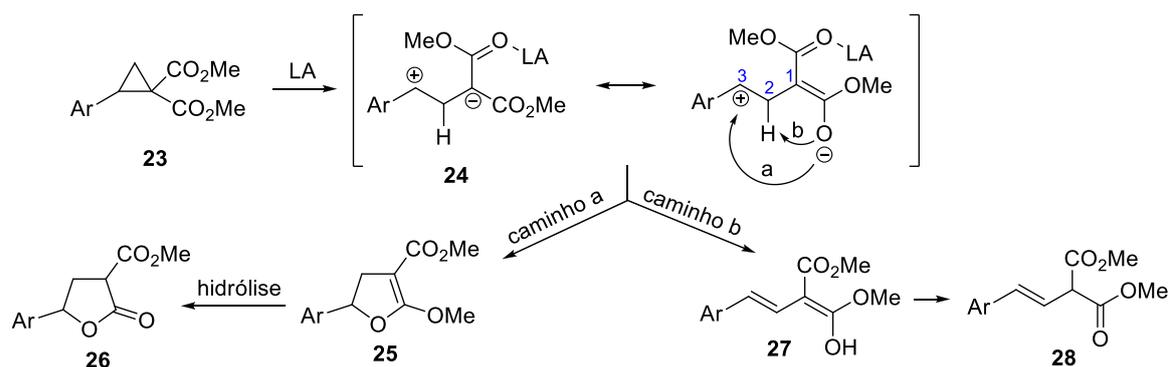
Fato semelhante foi descrito para o derivado de ciclopropano **20** contendo substituinte silil utilizado por Yadav e colaboradores<sup>44</sup> em reações de cicloadição

intermolecular mediadas por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Eles testaram um aldeído aromático *orto*-substituído como dipolarófilo e reportaram, sem maiores detalhes que, além da formação do aduto de cicloadição **21** em baixo rendimento, houve também a formação da  $\gamma$ -lactona **22** em grandes quantidades (Esquema 48).



**Esquema 48.** Formação da  $\gamma$ -lactona **22** via substrato utilizado por Yadav e colaboradores.

Melnikov<sup>108</sup> juntamente com seu grupo de pesquisa publicaram um trabalho envolvendo o uso de 2-arilciclopropano-1,1-diésteres **23** como precursores na síntese de  $\gamma$ -lactonas **26** e estirilmalonatos **28** (Esquema 49). Foi proposto pelos autores que o intermediário zwitteriônico **24** surge a partir da coordenação de um dos dois grupos carboxilato de **23** com um ácido de Lewis. A lactona **26** é formada pelo caminho a, ou seja, a partir de ataque intramolecular do oxigênio nucleofílico ao carbono 3 seguido por hidrólise do dihidrofurano **25**. Neste caso, o oxigênio reage como nucleófilo, ao passo que, para a formação do estirilmalonato **28**, este oxigênio atua como uma base, ocasionando a desprotonação e formação do enol **27** que tautomeriza em **28** (caminho b). A quimiosseletividade está relacionada às condições reacionais, especificamente ao catalisador de escolha, sendo que  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{SnCl}_4$  ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  levam a formação seletiva de  $\gamma$ -lactona **26**, enquanto que  $\text{TMSOTf}$  em nitrometano favorece a formação do estirilmalonato **28**. Em todas as reações descritas<sup>108</sup> fez-se uso de agente dessecante (peneira molecular 4A). Logo, a hidrólise de **25** deve acontecer provavelmente na etapa do tratamento reacional.



**Esquema 49.** Síntese de  $\gamma$ -lactona **26** e esterilmalonato **28** a partir de arilciclopropano-1,1-diéster.

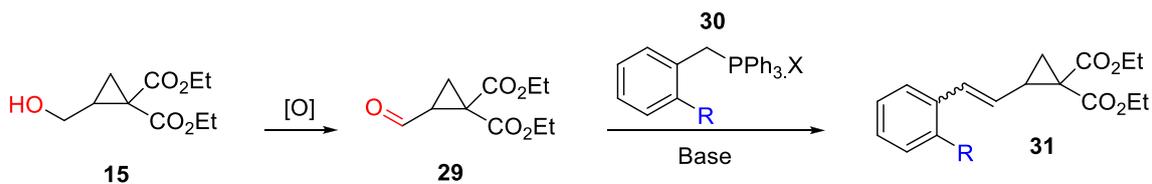
Embora a reação de cicloadição não tenha ocorrido como planejado, a obtenção de lactonas é sinteticamente relevante, pois o núcleo lactônico está presente em diversos compostos bioativos, apresentando aplicações na indústria farmacêutica e alimentícia, entre outras.<sup>3,4</sup> A partir da expansão do anel ciclopropânico foi possível obter a lactona funcionalizada **19** na forma de mistura diastereoisomérica.

#### 4.5 Emprego de ciclopropanos oriundos de reação de Wittig em reações de cicloadição [3+2]

Após várias tentativas de reação de cicloadição [3+2] envolvendo ciclopropanos com diferentes substituintes, constatou-se o efeito negativo do átomo de oxigênio presente na cadeia lateral desses substratos para este tipo de transformação.

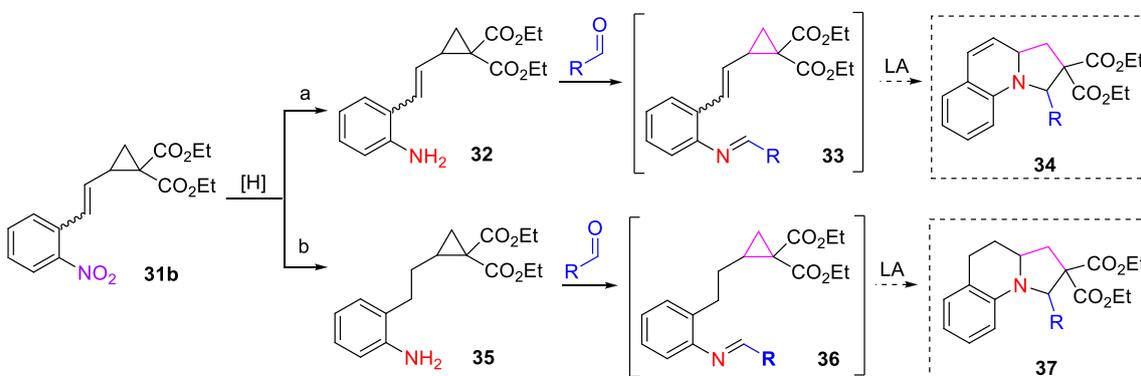
Na Introdução foram relatados muitos exemplos de ciclopropanos com substituintes vinílicos ligados ao anel,<sup>8,11,41,45,47</sup> conferindo a esses sistemas a estabilização adequada da carga parcial positiva gerada no carbono ciclopropânico em reações de cicloadição.

Diante destes fatos, planejou-se a construção de ciclopropanos do tipo **31**, contendo uma insaturação no carbono adjacente ao anel ciclopropânico (Esquema 50). A obtenção de **31** seria possível a partir do álcool **15**, que após etapa de oxidação geraria o aldeído **29** podendo ser empregado na reação de Wittig.



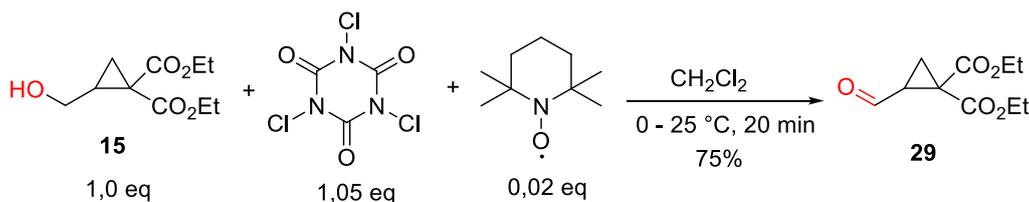
**Esquema 50.** Planejamento para síntese dos ciclopropanos vinílicos **31**.

Como foi mencionado, substratos como **31** são encontrados em alguns trabalhos sobre reações de cicloadição intermolecular.<sup>41,45</sup> Visando a versão intramolecular existem possibilidades a serem exploradas. Nesse sentido, buscamos um substituinte no anel aromático, particularmente na posição *orto*, que pudesse passar por transformações interessantes conforme mostra o Esquema 51. Após redução do nitro-aromático **31b** para a amina **32**, uma etapa sequencial de iminação com diversos aldeídos gerariam os produtos **33**, que culminariam em triciclos **34** por meio de reações de cicloadição intramolecular. Da mesma forma, reduções simultâneas do grupo nitro e do sistema olefínico poderiam ser aplicadas na obtenção da amina **35**, que por sua vez possibilitaria a formação de iminas **36** e triciclos **37**.



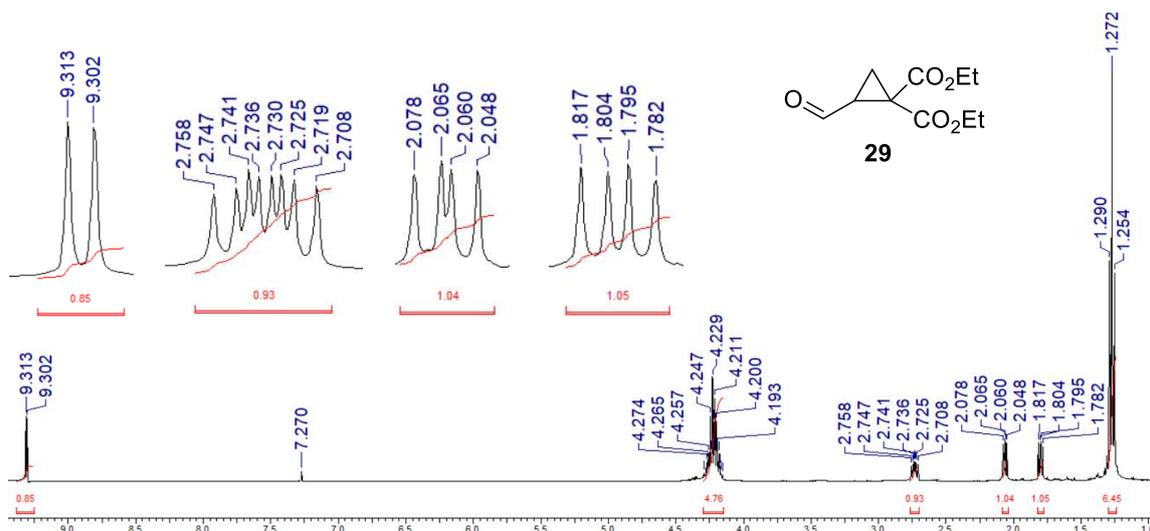
**Esquema 51.** Proposta para preparação de triciclos **34** e **37** a partir do substrato **31b**.

Deste modo, efetuou-se a oxidação do álcool primário **15** seguindo a metodologia descrita por De Luca,<sup>109</sup> que faz uso de (2,2,6,6-tetrametilpiperidi-1-il)oxil (TEMPO) em quantidades catalíticas e ácido tricloroisocianúrico (TCCA) - Esquema 52. O TCCA é um reagente comercial barato, muito empregado em tratamento de água, sendo facilmente encontrado em lojas de artigos de piscina.



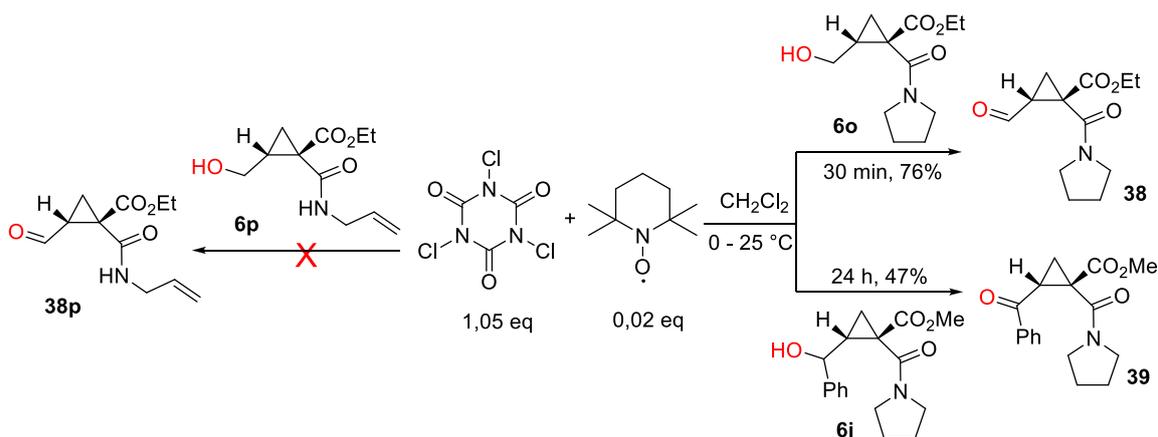
**Esquema 52.** Oxidação do álcool **15** utilizando TEMPO e TCCA.

Utilizando condições reacionais brandas, livres de cromo, foi possível obter o aldeído **29** em bom rendimento após um curto tempo reacional (20 minutos). Etapas adicionais de purificação não foram necessárias, tendo em vista o alto grau de pureza do produto (determinado por RMN de  $^1\text{H}$ , Figura 13). Em 9,31 ppm é possível observar o duplete com  $J = 4,4$  Hz relativo ao hidrogênio aldeídico, que acopla com o hidrogênio metínico do ciclopropano cujo sinal é encontrado em 2,73 ppm (ddd,  $J = 8,8, 7,0, 4,4$  Hz).



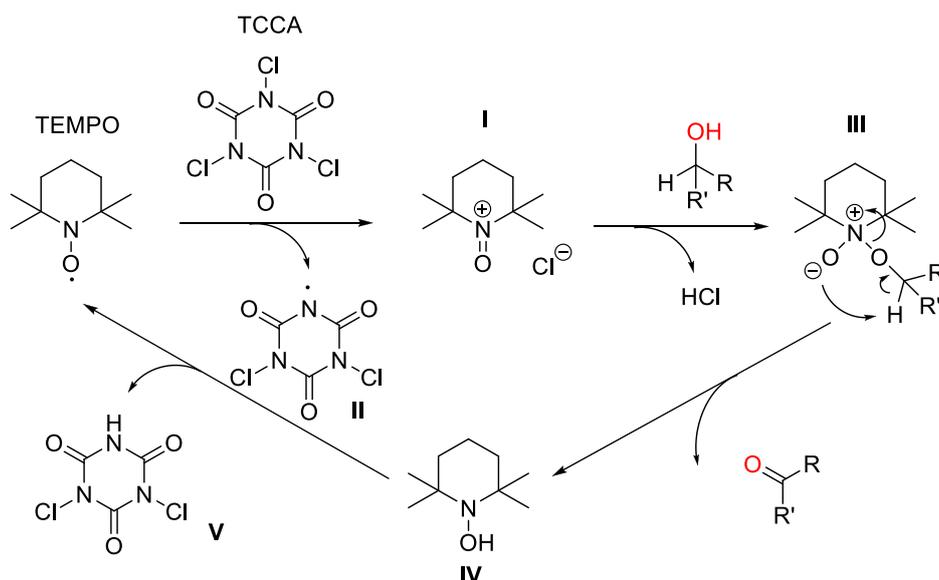
**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído **29**.

Vale destacar que esta metodologia de oxidação foi ampliada para as hidroxiciclopropanocarboxamidas **6o** e **6i** resultando no aldeído **38** e na cetona **39**, respectivamente (Esquema 53). Por ser um álcool secundário, a oxidação de **6i** foi mais lenta (24 h) que a dos álcoois primários **15** e **6o**. Uma limitação encontrada foi para a ciclopropanocarboxamida **6p** (contém ligação N-H), que sofreu degradação no meio reacional.



**Esquema 53.** Oxidação das ciclopropanocarboxamidas **6o** e **6i**.

O mecanismo proposto para a obtenção dos aldeídos **29** e **38** e da cetona **39** é apresentado no Esquema 54. Inicialmente o radical TEMPO reage com TCCA para formação do intermediário neutro **I**, com geração do radical **II**. Em seguida, o intermediário **I** sofre ataque da hidroxila do álcool, gerando o intermediário tetraédrico **III**, que passa por um rearranjo com liberação de uma molécula de aldeído (ou cetona) e do intermediário **IV**. O radical **II** é responsável pela oxidação de **IV**, regenerando o catalisador TEMPO com formação do derivado diclorado **V**.



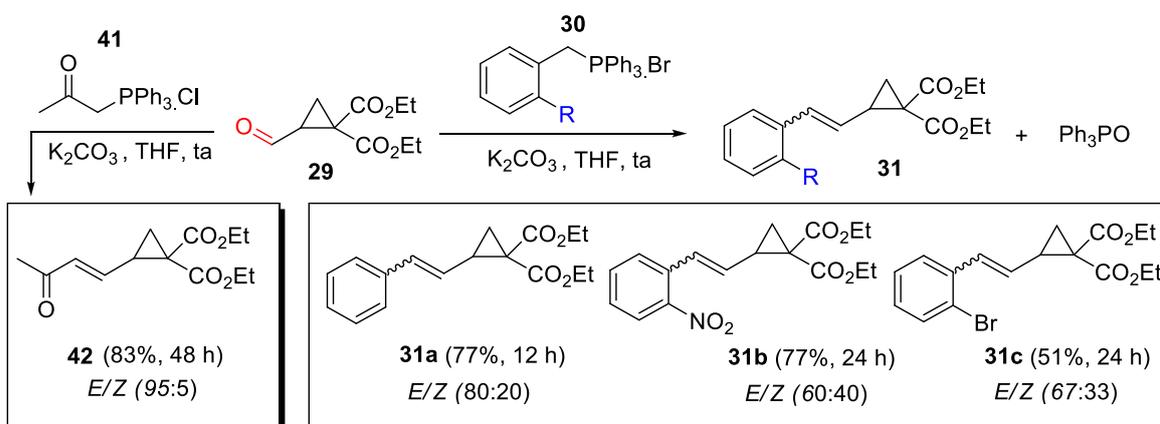
**Esquema 54.** Mecanismo proposto para a reação de oxidação de álcoois utilizando TEMPO e TCCA.

O próximo passo da rota sintética para obtenção dos ciclopropanos vinílicos **31** foi a utilização do aldeído **29** na reação de Wittig com sais de fosfônio funcionalizados. Para tanto, foi necessária a preparação dos sais de fosfônio **30a-c** (Esquema 55). A partir de reação  $S_N2$  entre brometos de benzila *ortho*-substituídos **40** e trifenilfosfina sob aquecimento, obteve-se os sais de fosfônio funcionalizados **30** em rendimentos elevados (> 95%), que foram utilizados em reações posteriores sem a necessidade de etapas adicionais de purificação.



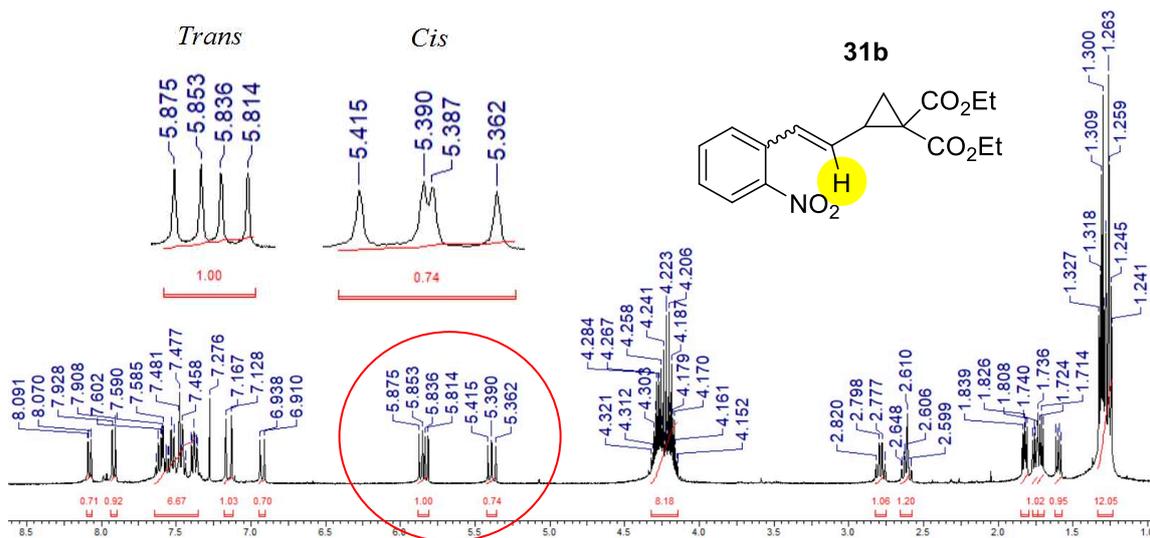
**Esquema 55.** Preparação dos sais de fosfônio **30**.

Em seguida, os sais **30** foram empregados na reação de Wittig com o aldeído **29** em meio básico, resultando na formação dos ciclopropanos **31** (Esquema 56). O sal de fosfônio **41** é comercial e também foi utilizado com sucesso na preparação do ciclopropano funcionalizado **42** nas mesmas condições reacionais, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e THF como solvente. Apesar de ser um método regioseletivo para a formação de alcenos, sob condições reacionais brandas, a reação de Wittig exhibe uma desvantagem que é a formação de 1 eq de óxido de trifenilfosfina. Entretanto, uma simples purificação em um *plug* de sílica gel (eluente hexano:EtOAc 6:4) foi efetiva no isolamento do alceno de interesse.



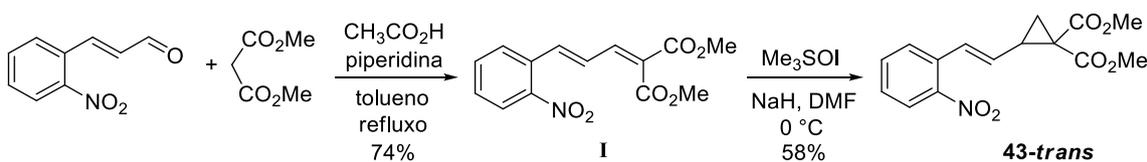
**Esquema 56.** Preparação dos ciclopropanos **31a-c** e **42**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31b** ilustrativo da série é mostrado na Figura 14. O duplo duplete relativo ao hidrogênio olefínico adjacente ao anel ciclopropânico do isômero *trans* é encontrado em 5,84 ppm ( $J = 15,6, 8,8$  Hz) já o do isômero *cis* é encontrado em 5,39 ppm ( $J = 11,2, 10,0$  Hz). Os dados espectroscópicos estão de acordo com os encontrados na literatura para o ciclopropano vinílico **43-trans** (Esquema 57) análogo de **31b**, que exibe um dd em 5,87 ppm com  $J = 15,7, 8,7$  Hz.<sup>110</sup>



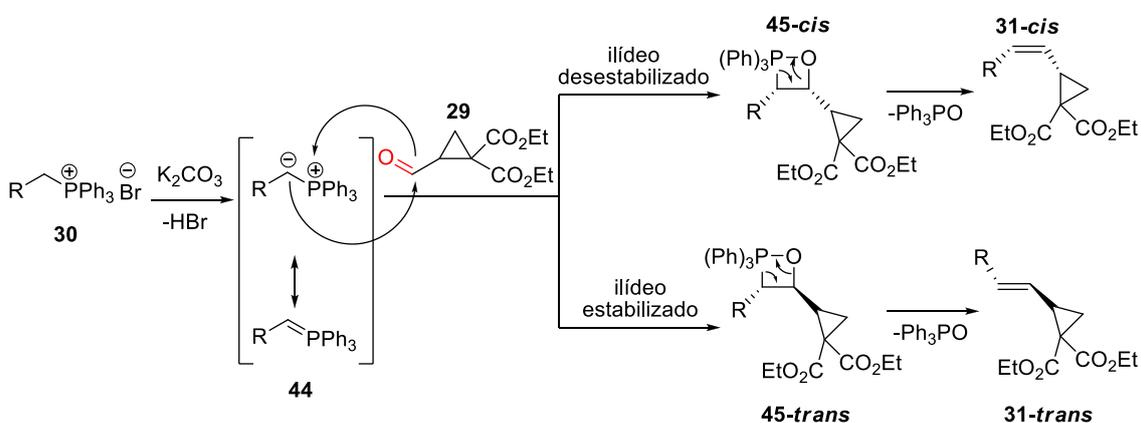
**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ciclopropano vinílico **31b**.

O análogo mencionado (**43-trans**) foi preparado por Ivanova e colaboradores<sup>110</sup> por meio de uma condensação de Knoevenagel de um aldeído cinâmico com malonato de dimetila, seguida de ciclopropanação Corey-Chaykovsky do aduto **I** (Esquema 57). Uma vantagem deste método é a estereosseletividade para obtenção do isômero *trans* exclusivamente. Porém, às custas de condições reacionais severas, com o uso de base forte, meio anidro e temperaturas controladas.



**Esquema 57.** Preparação do ciclopropano **43-trans** descrito por Ivanova e colaboradores.

O mecanismo da reação de Wittig é ilustrado no Esquema 58. A base é utilizada a fim de se remover o próton ácido do sal de fosfônio **30** para formação do respectivo ílideo **44**. O carbono nucleofílico desta espécie é responsável pelo ataque à carbonila do aldeído, enquanto os elétrons  $\pi$  da ligação C=O formam uma ligação  $\sigma$  com o fósforo, resultando na oxafosfetana **45**, que pode levar a formação de produtos com geometria *cis* ou *trans* de acordo com a natureza dos grupos presentes no ílideo **44**.<sup>111</sup> Se houver grupos não estabilizantes da carga negativa do ílideo, a oxafosfetana favorecida será a **45-cis**, que por eliminação *sin* produzirá o alceno *cis*. Em contrapartida, a presença de grupos retiradores de elétrons estabilizando a carga negativa favorecerá a formação da oxafosfetana **45-trans**, mais estável via controle termodinâmico, que conduzirá ao alceno **31-trans**.

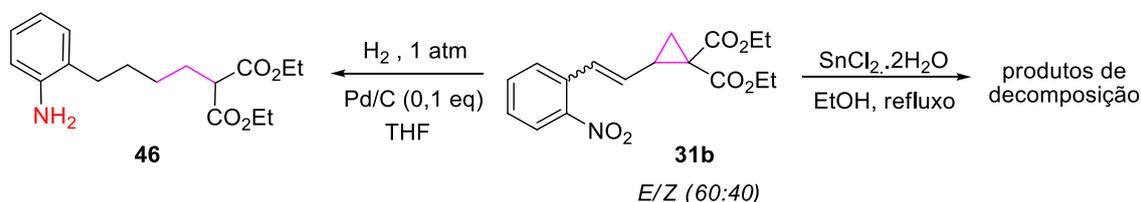


**Esquema 58.** Mecanismo proposto para a reação de Wittig.

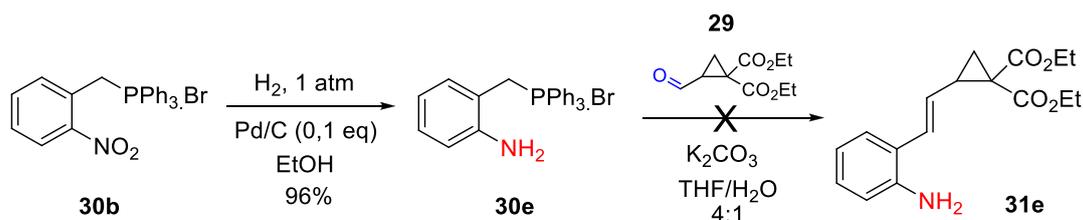
Todos os ciclopropanos vinílicos preparados pela reação de Wittig foram obtidos como mistura diastereoisomérica, sendo o isômero *trans* (*E*) o majoritário. No caso do sal de fosfônio **41**, a carbonila é suficientemente capaz de estabilizar a carga negativa do ílideo formado *in situ*, desta forma, gerando exclusivamente o isômero *trans*. Nos demais exemplos, o grupo ligado ao metileno é um aril *orto*-substituído, resultando em ílideos com caráter semi-estabilizado que levam a formação de misturas de olefinas *trans* e *cis*. Ao compararmos a proporção *trans:cis* de 4:1 em **31a** ( $R = H$ ) e de 1,5:1 em **31b** ( $R = NO_2$ ), percebe-se uma grande diminuição na diastereosseletividade. O grupo nitro que é retirador de elétrons poderia estabilizar por efeito mesomérico a carga negativa do ílideo, porém, de alguma forma essa estabilização é contrabalanceada por outro efeito contrário. Infelizmente, não foi possível a separação dos diastereoisômeros por cromatografia em coluna.

Como visto no Esquema 51, a possibilidade de obtenção do triciclo **34** por cicloadição implicaria na disponibilidade do substrato **31b** com configuração *cis*, no entanto, a seletividade para este isômero foi de apenas 40%. Por outro lado, a obtenção do triciclo **37** poderia ser realizada tanto via isômero *cis* quanto *trans*, visto que a hidrogenação de ambos levaria ao mesmo produto saturado **35**.

Deste modo, o ciclopropano **31b** foi submetido às condições de redução (Esquema 59). Primeiramente, utilizou-se atmosfera de hidrogênio na presença de Pd/C, que além de promover a redução do grupo nitro e redução da ligação dupla também ocasionou a abertura do anel ciclopropânico em **31b**, gerando o composto alifático **46**. Como esta primeira condição não foi eficiente, buscou-se condições mais quimiosseletivas. Bellamy e Ou<sup>112</sup> descreveram reduções seletivas de compostos nitroaromáticos utilizando SnCl<sub>2</sub>. Seguindo esta metodologia, testou-se a redução de **31b** na presença do sal de estanho. Apesar dos esforços, não foi obtido o produto de redução seletiva do grupo nitro-aromático. A ausência dos sinais característicos do sistema ciclopropano, além da presença de diversos sinais minoritários não determinados, evidenciaram que houve abertura do anel e formação de produtos de decomposição, tornando a condição adotada inviável para a transformação desejada.

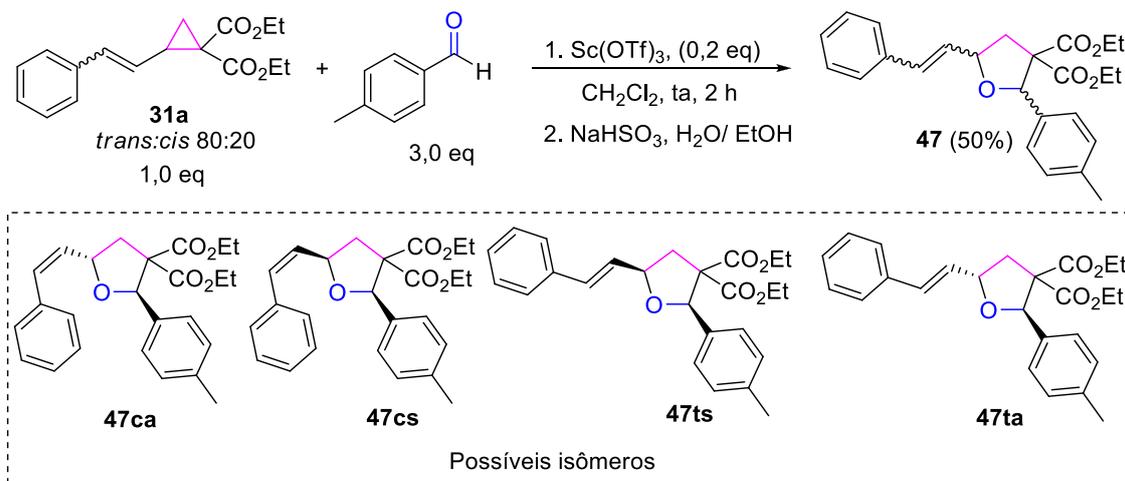


Devido aos insucessos na redução de **31b**, optou-se pela realização da redução do grupo nitro anteriormente à etapa de reação de Wittig. Assim, o sal de fosfônio contendo o grupo nitro foi submetido a hidrogenação catalítica resultando na amina desejada **30e** (Esquema 60).



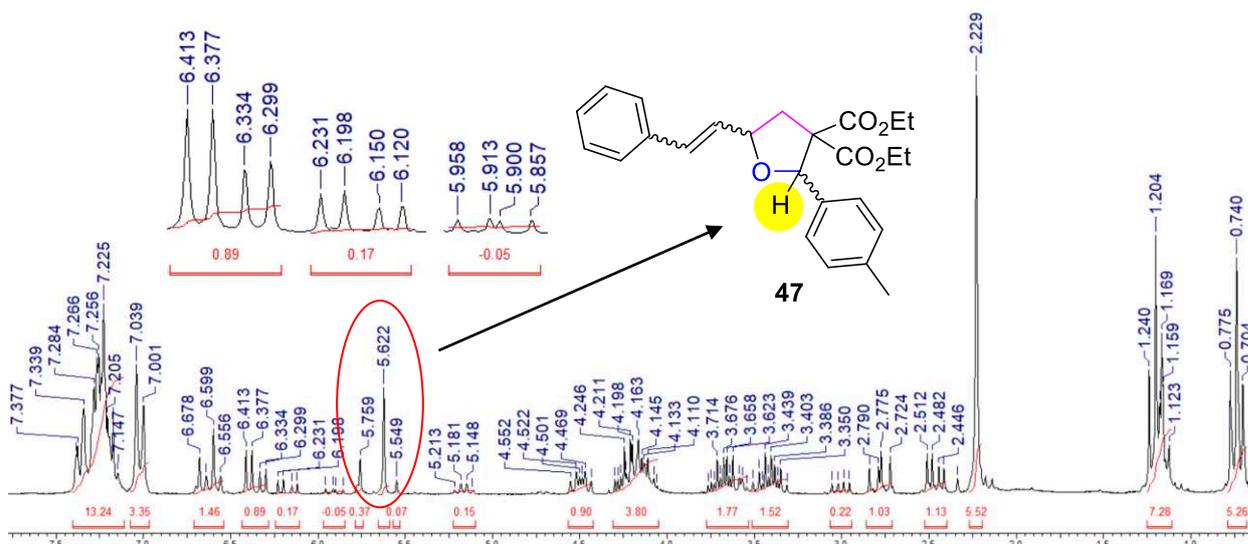
Em seguida, realizou-se a tentativa de reação de Wittig do sal de fosfônio **30e** com o aldeído **29** para obtenção do ciclopropano vinílico **31e**. Tendo em vista a possibilidade de iminação pelo ataque do nitrogênio da amina **30e** à carbonila do aldeído **29**, utilizou-se um sistema homogêneo composto por THF e água para que em meio aquoso uma possível imina formada fosse hidrolisada. Entretanto, analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional não se observou a formação do alceno desejado **31e**. Ajustes nas condições reacionais serão necessários para se encontrar uma metodologia apropriada que leve à formação dos produtos de interesse.

Para avaliar a capacidade dos ciclopropanos vinílicos **31** de participar em reações de cicloadição [3+2], um teste foi realizado empregando o substrato **31a** (Esquema 61) juntamente com tolualdeído (carbonila como dipolarófilo), nas condições reacionais de cicloadição intermolecular encontradas na literatura.<sup>41,43,44</sup> Sendo assim, a utilização de 0,2 eq de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como ácido de Lewis e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente a temperatura ambiente promoveu a formação do tetraidrofurano funcionalizado **47** na forma de mistura diastereoisomérica em 50% de rendimento.



Após filtração em *plug* de celite e sílica gel, o filtrado contendo o produto **47** e o excesso de tolualdeído foi evaporado e o bruto solubilizado em etanol. Para a remoção do aldeído adicionou-se uma solução aquosa de bissulfito de sódio à mistura etanólica que foi agitada por 2 h. Em seguida realizou-se uma extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  resultando no tetraidrofurano **47**, isolado em 50% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 15) confirmou o consumo total do ciclopropano **31a**, pela ausência dos sinais típicos do anel de três membros. Os simpletos em 5,76 e 5,62 ppm são referentes ao hidrogênio

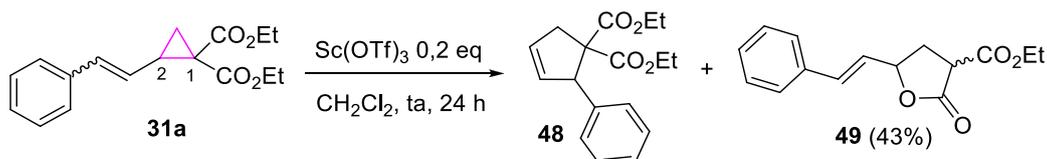
benzílico OC-H de **47** (de diastereoisômeros distintos). O simpleto pouco intenso em 5,55 ppm pode estar relacionado ao hidrogênio benzílico de um terceiro diastereoisômero oriundo do material de partida com configuração *cis*. O duplo duplete do hidrogênio olefínico adjacente ao heterociclo é encontrado em 6,36 ppm ( $J = 15,8$  e 7,2 Hz) e 6,18 ppm ( $J = 15,9$  e 6,3 Hz) para os isômeros **47ta** e **47ts** oriundos do substrato **31a trans**, já o dd em 5,90 ppm ( $J = 11,6$  e 9,0 Hz) provavelmente é relativo a um isômero originado do substrato **31a cis**.



**Figura 15.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da reação do ciclopropano **31a** com tolualdeído.

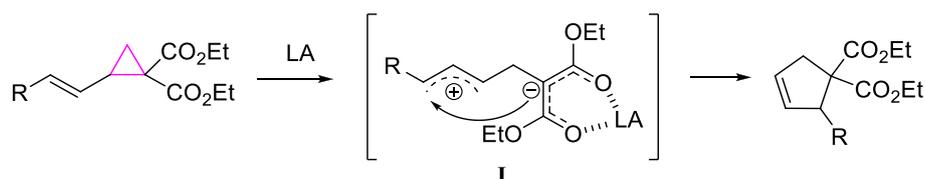
Os dados espectroscópicos estão de acordo com os encontrados na literatura<sup>41</sup> para um análogo de **47**, com pequenas diferenças nos substituintes (fenil no lugar de toluil e éster dimetílico no lugar de éster dietílico).

Uma reação de controle, realizada na ausência de tolualdeído como dipolarófilo externo (concentração do substrato de 0,2 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) demonstrou que o ciclopropano **31a** foi consumido no meio reacional e pode ter sofrido rearranjo para o carbociclo **48** na presença de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (Esquema 62). Além disso, houve ataque intramolecular do oxigênio do éster etílico no carbono 2 ciclopropânico para formação da  $\gamma$ -lactona **49** (43% de rendimento isolado, seção experimental, pag. 124).



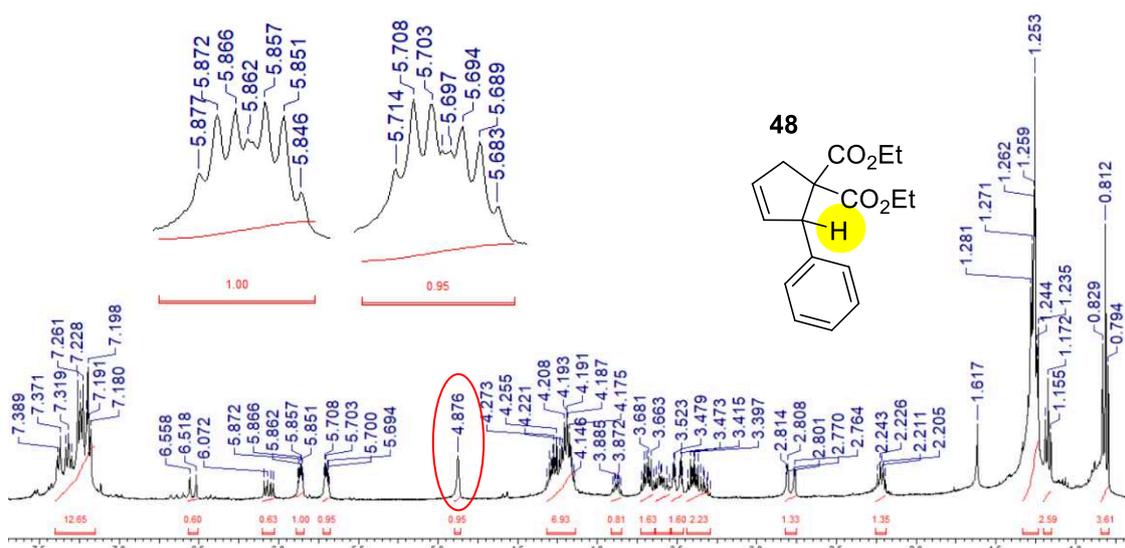
**Esquema 62.** Reações unimoleculares do ciclopropano **31a** na presença de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ .

Um artigo publicado recentemente por pesquisadores russos também relatou o rearranjo de vinilciclopropanos para ciclopentenos mediado por ácidos de Lewis, dentre eles o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ .<sup>110</sup> Neste trabalho, os autores sugerem que inicialmente ocorre a coordenação do ácido de Lewis com os grupos retiradores de elétrons (no nosso caso com os grupos carboxilato) induzindo a abertura do ciclopropano para gerar uma espécie zwitteriônica como **I** (Esquema 63). Então, ocorre ciclização 1,5 a partir do ataque nucleofílico do ânion malonato no átomo remoto da fração de cátion alílico, resultando em um ciclopenteno.



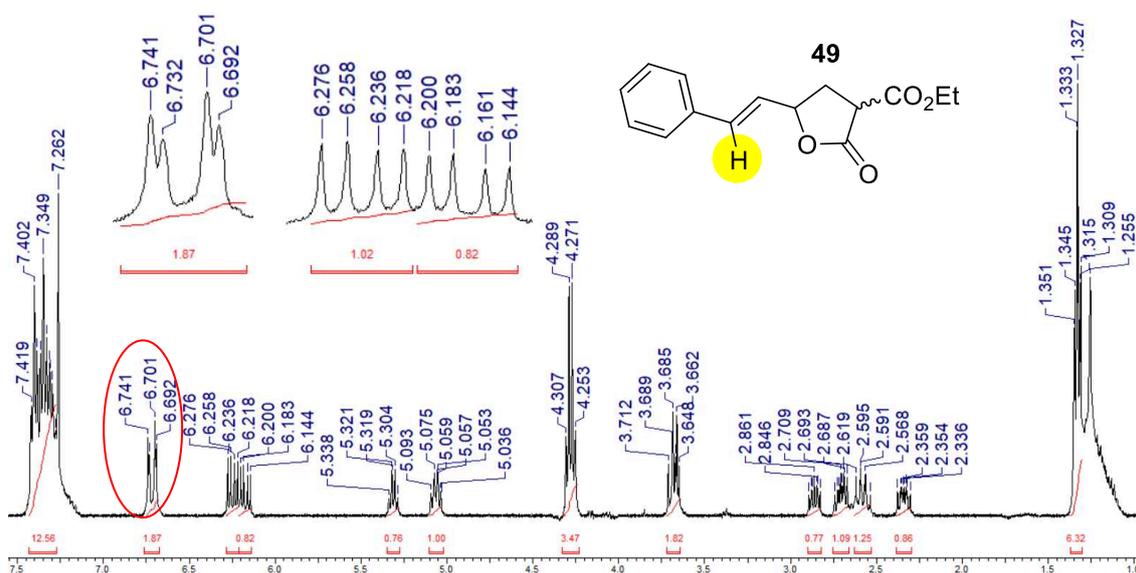
**Esquema 63.** Proposta de mecanismo de formação de ciclopentenos a partir de ciclopropanos vinílicos adaptado de Ivanova *et.al.*<sup>110</sup>

Na Figura 16 pode-se observar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de uma fração enriquecida em ciclopenteno **48** juntamente com um subproduto minoritário não identificado. O anel aromático deve exercer influência na blindagem dos elétrons de uma das carbonilas do éster etílico, haja visto o tripleto em 0,81 ppm. O simpleto em 4,88 ppm refere-se ao hidrogênio benzílico. Os multipletos em 5,88-5,85 ppm e 5,71-5,68 ppm estão relacionados aos hidrogênios olefínicos.



**Figura 16.** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da fração colunada enriquecida do ciclopenteno **48**.

A  $\gamma$ -lactona **49** foi obtida de modo similar a formação da  $\gamma$ -lactona **19** (ver Esquema 47), sendo isolada por cromatografia em coluna e caracterizada por RMN, IV e HRMS. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17) é possível verificar a formação de dois diastereoisômeros (cuja proporção é de aproximadamente 56:44), possivelmente as lactonas com configuração *anti* e *sin*. O duplete relativo ao hidrogênio olefínico adjacente ao fenil é encontrado em 6,73 e 6,70 ppm (de cada diastereoisômero) cujo valor de  $J = 16$  Hz suporta um arranjo *trans* para a dupla ligação. No espectro de IV (Apêndice, pag 286) observou-se bandas características de carbonila de lactona e éster respectivamente em 1771 e 1740  $\text{cm}^{-1}$ .



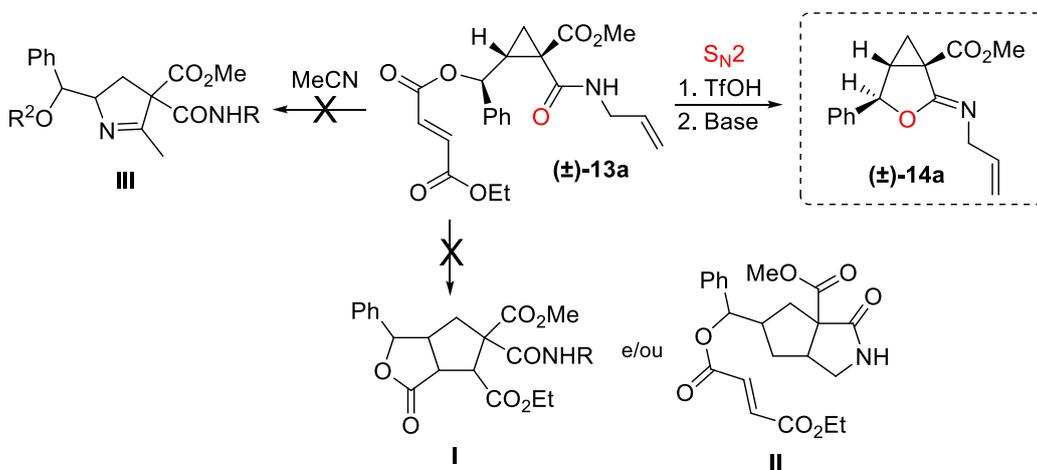
**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ -lactona **49**.

É importante ressaltar que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto da reação de cicloadição intermolecular de **31a** com tolualdeído (ver Esquema 61), não observou-se sinais relativos a **48** ou **49**.

#### 4.6. Síntese de ciclopropilideno iminolactonas a partir das ciclopropanocarboxamidas ( $\pm$ )-6 e ( $\pm$ )-13 utilizando ácido trifílico

Baseado em um trabalho publicado por Wang<sup>47</sup> e colaboradores que relata o uso do ácido trifílico (TfOH) em reações de cicloadição de ciclopropanos com dipolarófilos nitrílicos, resolveu-se investigar a reatividade dos ciclopropanos esterificados ( $\pm$ )-13 na presença deste ácido de Brønsted. Sabe-se que o TfOH é um poderoso ácido orgânico, sendo cerca de mil vezes mais forte que o ácido sulfúrico. Este comportamento está relacionado à grande estabilidade de sua base conjugada. Além do efeito mesomérico exercido pelas ligações entre enxofre e oxigênio, o ânion triflato possui ainda o grupo trifluorometil, o qual é grupo fortemente retirador de elétrons por efeito indutivo.

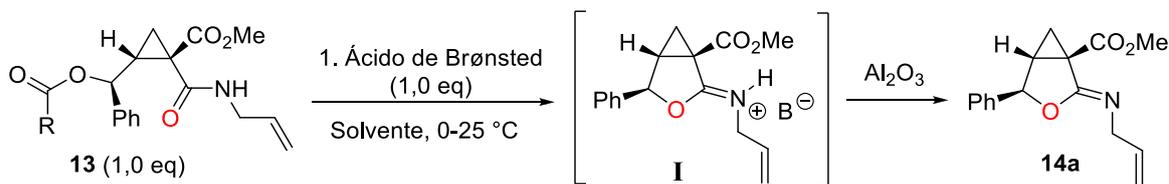
Durante a investigação acerca do potencial dos ciclopropanos acilados, como **13a**, em reações de cicloadição catalisada por ácido trifílico visando a síntese das estruturas bicíclicas **I**, **II** (intramolecular) ou **III** (acetonitrila como dipolarófilo), observou-se a formação exclusiva da ciclopropilideno iminolactona **14a** (Esquema 64).



Esquema 64. Formação da ciclopropilideno iminolactona ( $\pm$ )-14a.

Esse resultado um tanto inesperado nos levou a estudar o perfil da reação empregando outros substratos. A Tabela 4 traz os dados obtidos com diferentes grupos acil, solventes e catalisadores. Em todos os casos houve formação da ciclopropilideno iminolactona **14a**. No entanto, a substituição da acetonitrila por diclorometano trouxe a vantagem do consumo total do material de partida (entrada 2). Já a substituição do ácido trifílico pelo ácido sulfúrico foi desvantajosa tendo em vista a conversão incompleta e o tempo reacional mais longo (entrada 3).

**Tabela 4.** Preparação da ciclopropilideno iminolactona **14a** a partir da ciclopropanocarboxamida *O*-acilada ( $\pm$ )-**13**



#	<b>13</b>	R	Ácido de Brønsted	Solvente	Tempo (h)	Conversão (%)	Rend. (%) <sup>[a]</sup>
1	<b>a</b>		TfOH	CH <sub>3</sub> CN	2	87	-
2	<b>a</b>		TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	100	87
3	<b>a</b>		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	17	85	-
4	<b>c</b>		TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	100	84
5	<b>d</b>		TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	100	89

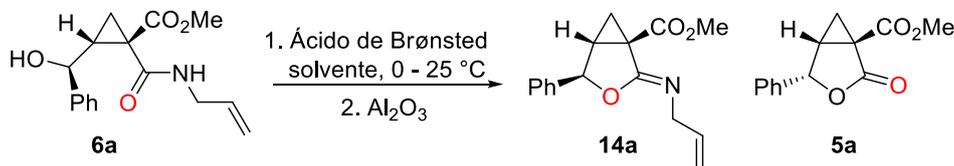
<sup>[a]</sup> Rendimento isolado da ciclopropilideno iminolactona **14a**.

Um tratamento aquoso simples, consistindo na neutralização do sal de imínio intermediário **I** com NaHCO<sub>3</sub> saturado se mostrou adequado para o isolamento do produto **14a**. No entanto, a filtração direta da mistura reacional em um PAD de alumina neutra provou ser o melhor procedimento para o isolamento de **14a**, não só pela eficiência e conveniência, mas também pela redução de geração de resíduos químicos, evitando extrações onerosas e etapas cromatográficas.

Sugere-se que a protonação do oxigênio carbonílico do grupo acil o transforme em um bom grupo de saída e torne o carbono benzílico mais eletrofílico, ou seja, suscetível ao ataque do oxigênio amídico proporcionando a iminolactonização com saída de uma molécula de ácido carboxílico. Felizmente, o comportamento químico observado para as ciclopropanocarboxamidas *O*-aciladas **13** também foi demonstrado pelo seu precursor hidroxilado ( $\pm$ )-**6a**, resultando na mesma ciclopropilideno iminolactona **14a** através do tratamento ácido (Tabela 5, entrada 1). Além da vantagem de dispensar uma etapa de acilação extra, o subproduto gerado a partir da iminolactonização de **6a** é essencialmente H<sub>2</sub>O. A partir dessa constatação, a otimização das condições reacionais

para a iminolactonização empregando a ciclopropanocarboxamida hidroxilada **6a** foi realizada e os resultados estão dispostos na Tabela 5.

**Tabela 5.** Otimização da iminolactonização a partir de **6a**



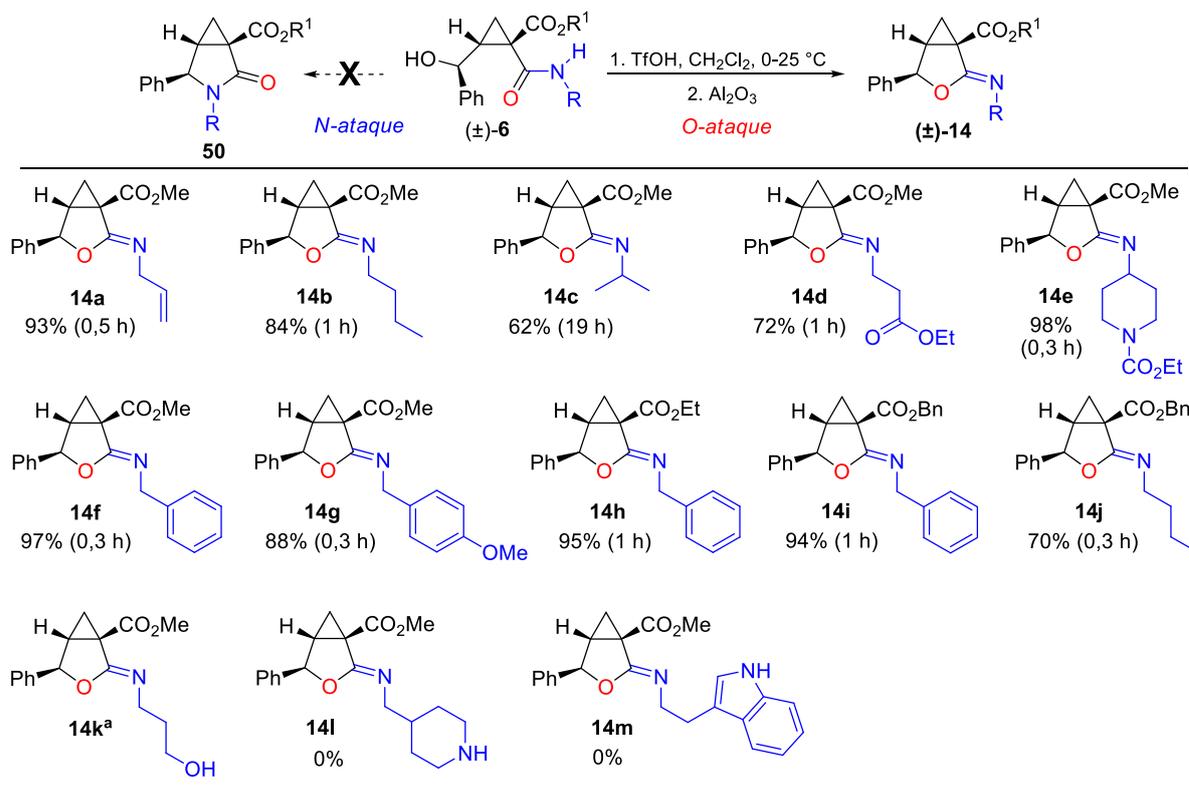
#	Ácido [eq.]	Solvente	Tempo (h)	Razão <sup>[a]</sup> 6a:14a:5a
1	TfOH [1,0]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,5	0:100:0 <sup>[b]</sup>
2	TfOH [0,5]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	96	28:65:7 <sup>[c]</sup>
3	TfOH [1,0]	CH <sub>3</sub> CN	40	0:90:10 <sup>[c]</sup>
4	TfOH [1,0]	THF	1	0:88:12 <sup>[c]</sup>
5	TfOH [1,0]	EtOH	96	0:15:85 <sup>[c]</sup>
6	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [1,0]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	20:50:30 <sup>[c]</sup>
7	TFA [1,0]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18	0:0:100
8	PTSA [1,0]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	42	0:0:100 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Razão foi determinada por integração no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto reacional. <sup>[b]</sup>Ciclopropilideno iminolactona **14a** foi obtida em 93% de rendimento. <sup>[c]</sup>Formação de subprodutos não identificados foram observados em 5-20%.

A diminuição na quantidade de ácido trifílico para 0,5 eq (Tabela 5, entrada 2) foi prejudicial, tendo em vista o consumo incompleto do material de partida **6a**. Além disso, foi observado a formação competitiva da ciclopropilidenolactona **5a**. Como observado anteriormente para os derivados acilados, o uso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> refletiu em melhores resultados, sendo que sua substituição por outros solventes comuns se mostrou desvantajosa em termos de seletividade e tempo reacional (entradas 3-5), sendo detectadas quantidades aprevisíveis da lactona **5a**. Outra variável estudada foi o ácido de Brønsted, e como pode ser visto na entrada 6, o ácido sulfúrico não reproduziu a seletividade do ácido trifílico, uma vez que promoveu um consumo lento e incompleto de **6a** com baixa quimiosseletividade. Vale a pena destacar que ácidos com alguma similaridade estrutural com o ácido trifílico, caso do ácido trifluoroacético (TFA, entrada 7) e do ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA, entrada 8) não produziram quantidades detectáveis de iminolactona **14a**. Em vez disso, o único produto identificado por RMN de

$^1\text{H}$  em cada mistura reacional foi a lactona **5a**. Estes resultados mostram a capacidade única do ácido trifílico em promover seletivamente a iminolactonização.

Depois de determinar as melhores condições para a iminolactonização de **6a** a **14a**, o escopo da reação foi investigado (Esquema 65).

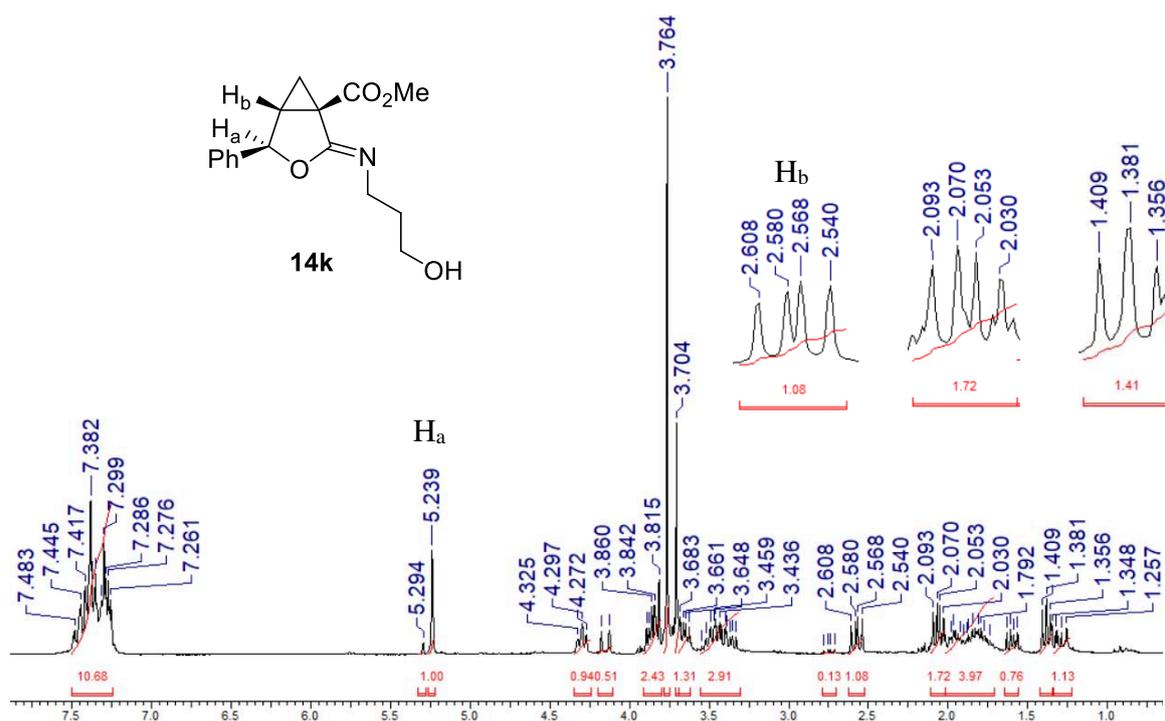


<sup>a</sup>Consumo total do material de partida **6k** para a iminolactona **14k** (72% de massa recuperada) e de subprodutos não identificados

**Esquema 65.** Escopo reacional da iminolactonização.

A síntese diastereosseletiva das ciclopropilideno iminolactonas **14a-j** foi alcançada com sucesso em rendimentos bons a excelentes (62-98%) e curtos tempos reacionais (0,3 – 1 h), exceto em um caso (19 h para o produto **14c** obtido a partir do substrato **6c**, mais impedido). Diferentes tipos de carboxamidas **6** contendo diversos grupos funcionais sofreram ciclização branda a **14**, evidenciando o amplo escopo da reação. De fato, este método mostrou tolerância a vários grupos funcionais, incluindo carboxil, carbamoiil e alcóxi, assim como sistemas insaturados. As amidas ramificadas **6c** e **6e** também foram suscetíveis a iminolactonização para gerar os correspondentes bicíclicos **14c** e **14e**. Notavelmente, todas as iminolactonas **14a-j** foram obtidas com alto grau de pureza após tratamento básico (simples filtração em alumina neutra), sem a necessidade de purificações adicionais.

O ciclopropano **6k**, cujo grupo carboxamido inclui uma hidroxila primária em sua cadeia lateral, também sofreu iminolactonização gerando **14k** com 72% de massa recuperada após *work-up* básico. Porém, impurezas não identificadas foram detectadas no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 18). O simpleto em 5,24 ppm é relativo ao hidrogênio benzílico de **14k**, já o simpleto em 3,76 ppm é da metoxila e o duplo duplete em 2,57 ppm com  $J = 8,0$  e  $5,6$  Hz é relacionado ao hidrogênio metínico do ciclopropano. Na região entre 2,09-2,03 ppm se encontra um multiplete que possivelmente refere-se a um dos hidrogênios metilênicos do anel ciclopropânico, enquanto que o tripleto localizado em 1,38 ppm ( $J = 5,6$  Hz), é relativo ao outro hidrogênio metilênico do ciclopropano. Esse conjunto de sinais com deslocamentos típicos do biciclo **14** corroboram com a estrutura de **14k**. Entretanto, tentativas de purificação da iminolactona **14k** por cromatografia em coluna foram infrutíferas, não sendo possível o isolamento do produto puro.

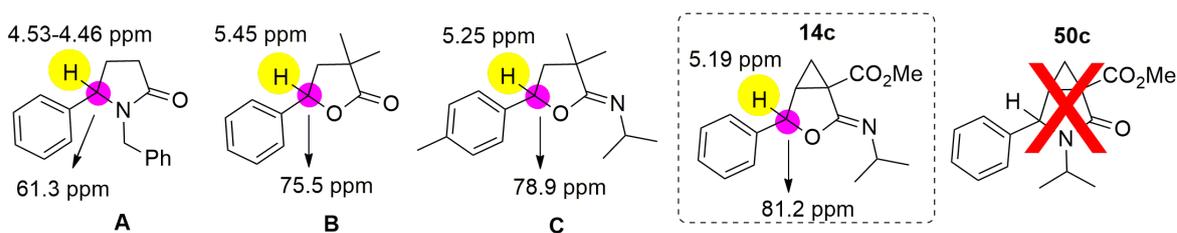


**Figura 18.** RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da ciclopropilideno iminolactona **14k** e subprodutos.

Outra limitação encontrada foi para substratos contendo nitrogênio básico, caso dos ciclopropanos **6l** (piperidinometil) e **6m** (indoloetil), onde não se verificou formação dos produtos **14l** e **14m** nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das respectivas misturas reacionais. Provavelmente, o próton do ácido trifílico é interceptado pelo par de elétrons do nitrogênio de caráter básico, impedindo o processo de iminolactonização. Para a reação

com **6l**, o aumento na quantidade de ácido trifílico para 2,0 eq também não resultou na iminolactona desejada **14l**.

Os biciclos **14** foram completamente caracterizados por espectroscopia. A análise de RMN e IV das misturas reacionais brutas descartou a possibilidade de formação de uma possível ciclopropilideno lactama **50**, que seria resultado de um ataque do nitrogênio amídico ao invés do oxigênio. Comparações foram feitas com dados espectroscópicos de compostos modelo encontrados na literatura, conforme apresentado no Figura 19. O deslocamento químico do hidrogênio benzílico, ligado a um carbono C-O (como observado nas estruturas da lactona B<sup>88</sup> e da iminolactona C<sup>99</sup>), é maior do que para o hidrogênio benzílico ligado a um carbono C-N (lactama A<sup>113</sup>). Além disso, o deslocamento químico do carbono benzílico, em compostos cujo carbono está ligado a um átomo de oxigênio, também é maior do que o de carbono ligado a nitrogênio, como era de se esperar. Esses valores estão de acordo com os deslocamentos químicos encontrados para as iminolactonas **14**, corroborando com a estrutura proposta.



**Figura 19.** Comparação dos dados espectroscópicos de **14c** com os compostos modelo A, B e C.

A análise de RMN contribuiu para a elucidação da configuração relativa do novo centro estereogênico formado na iminolactonização. Assim, o aparecimento de um simpleto atribuído ao hidrogênio benzílico (Ha) no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para as iminolactonas **14** demonstra que este núcleo é *anti* ao hidrogênio Hb, o que leva à ausência de uma constante de acoplamento entre eles (<sup>3</sup>J ~ 0 Hz), como previsto pela equação de Karplus.<sup>114</sup> De modo contrário, para a ciclopropilideno lactona **5a** descrita previamente na literatura, a constante de acoplamento Ha-Hb observada de 5,0 Hz é característica de um arranjo *sin*.<sup>114</sup>

Um exemplo de RMN de <sup>1</sup>H ilustrativo da série de iminolactonas (**14g**) é mostrado na Figura 20, onde pode-se observar o simpleto em 5,23 ppm relativo ao hidrogênio benzílico Ha. Essas evidências suportam a inversão de configuração durante a iminolactonização.

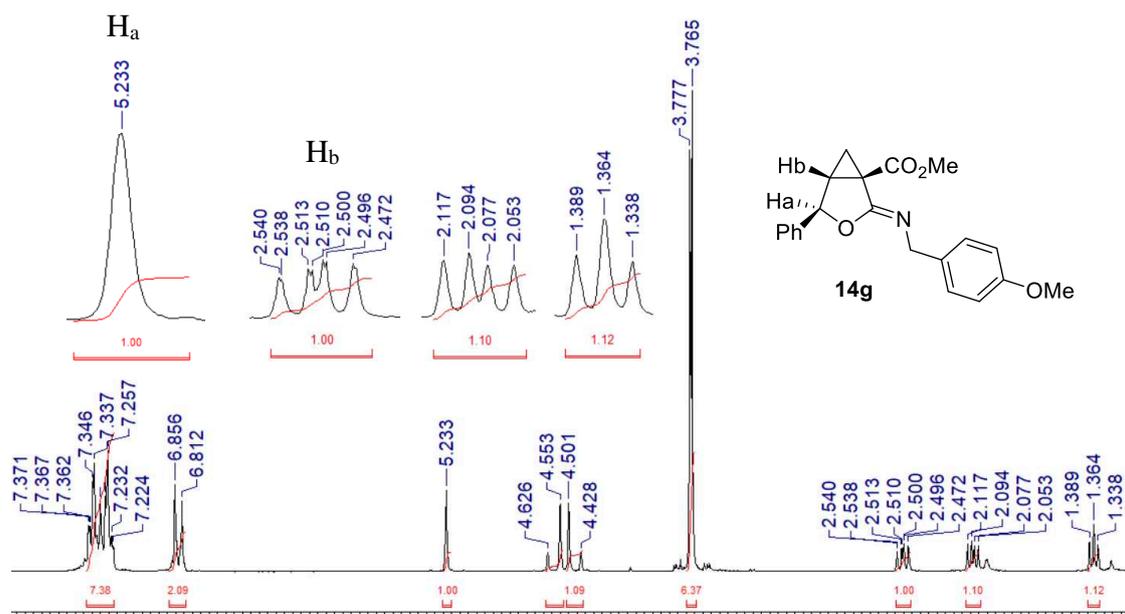
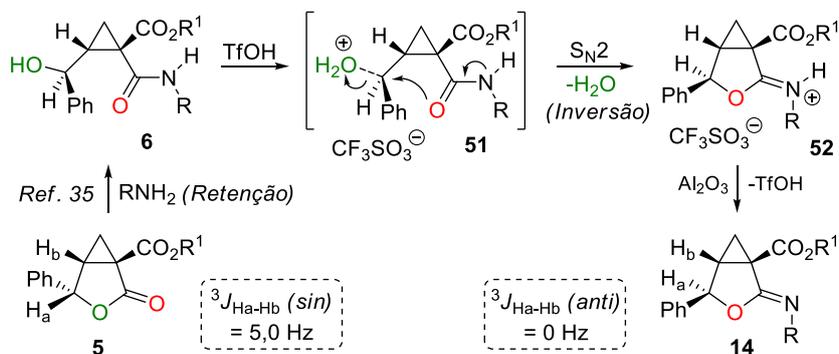


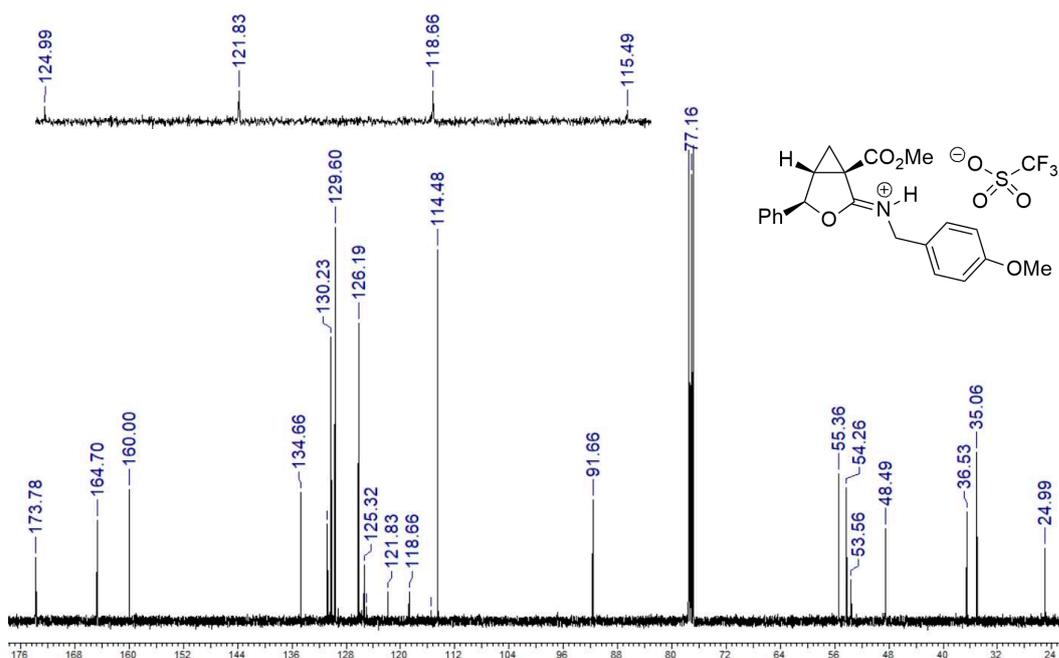
Figura 20. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14g**.

A designação da estereoquímica da ligação dupla  $\text{C}=\text{N}$  em **14** como sendo *Z* é baseada na conhecida preferência pelo isômero *Z* observada para estruturas de imidatos cíclicos e acíclicos ( $\text{OC}=\text{N}$ ) reportados na literatura.<sup>115,116</sup>

O mecanismo proposto para a formação da ciclopropilideno iminolactona **14** é mostrado no Esquema 66. A protonação do grupo hidroxila em **51** mediada pelo ácido trifílico desencadeia um ataque  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular do oxigênio amídico ao carbono benzílico, levando a formação do triflato de imínio **52** com liberação de  $\text{H}_2\text{O}$ . Este sal é suficientemente estável para ser caracterizado, permitindo assim a confirmação de que o trifluorometanossulfonato é o contra-íon. Isso é evidente pelo quarteto em torno de 120 ppm ( $^1J_{\text{C-F}} = 316$  Hz) relativo ao grupo  $\text{CF}_3$  no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **52g** (Figura 21). A subsequente neutralização do sal **52** levou à ciclopropilideno iminolactona **14**.

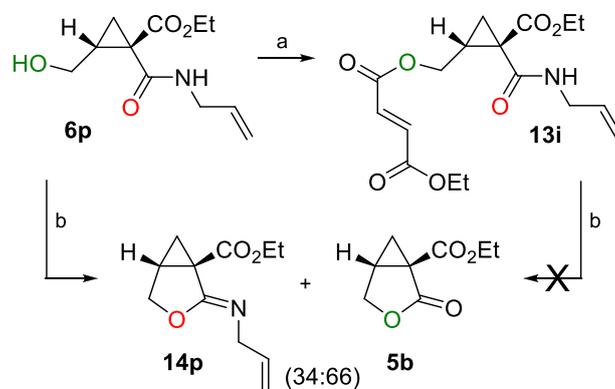


Esquema 66. Mecanismo proposto para a síntese das ciclopropilideno iminolactonas **14**.



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **52g**.

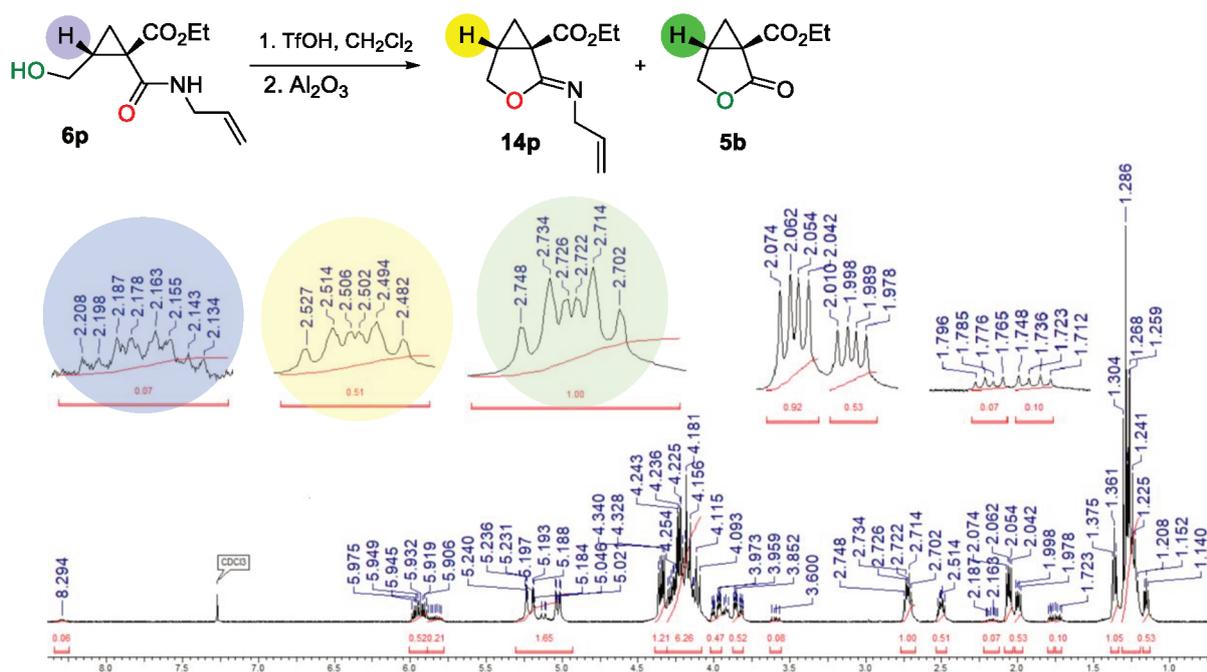
É importante ressaltar o papel fundamental do grupo fenil na iminolactonização, devido ao efeito estabilizador da carga parcial positiva sobre o carbono benzílico em **51**, que é característico de um processo do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  com forte caráter  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Esta hipótese foi suportada por reações de controle com substratos sem o grupo fenil, como a ciclopropanocarboxamida *O*-acilada **13i**, que foi recuperada intacta após ter sido exposta a TfOH durante um período de tempo prolongado (Esquema 67). Já o álcool **6p** correspondente não foi tão inerte e sofreu uma decomposição lenta sob as mesmas condições ácidas para gerar uma mistura de pelo menos dois produtos, como evidenciado na análise de RMN da mistura reacional bruta (Figura 22).



- a)  $(E)\text{-EtO}_2\text{CCH=CHCO}_2\text{H}$ , DIC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 1 h  
 b) 1. TfOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 24 h; 2.  $\text{Al}_2\text{O}_3$

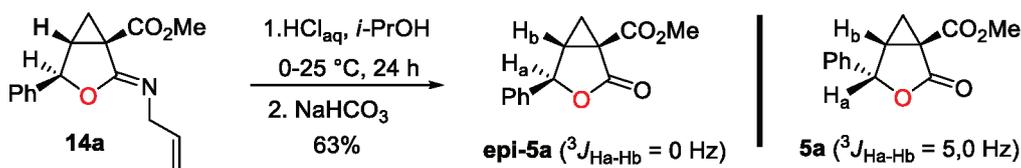
**Esquema 67.** Tentativas de obtenção da ciclopropilideno iminolactona não substituída **14p**.

O principal componente foi identificado como a conhecida ciclopropilideno lactona **5b**,<sup>35</sup> enquanto que o produto minoritário foi designado como sendo possivelmente a ciclopropilideno iminolactona correspondente **14p**, mas o isolamento ou purificação da mesma não foi realizado ( $R_f$  dos produtos não distinguíveis). Assim, a ausência do grupo fenil em **13i** e **6p** desfavoreceu fortemente a formação da iminolactona não substituída **14p**, levando a uma velocidade de reação lenta ou mesmo ausente, bem como à falta de quimiosseletividade.



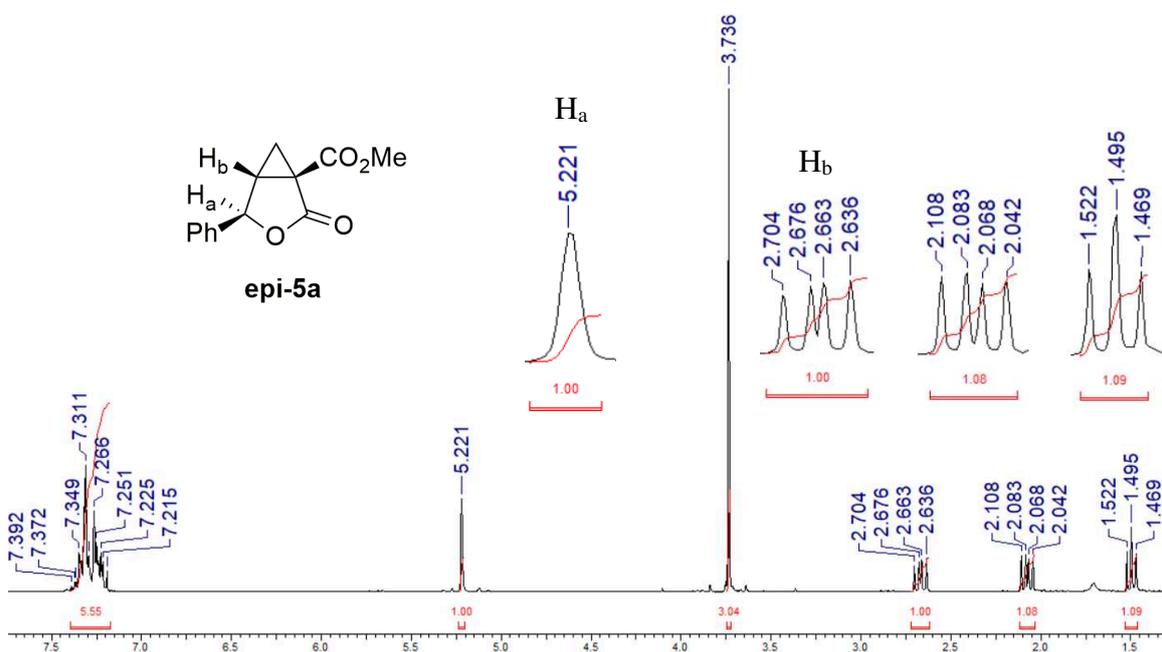
**Figura 22.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da tentativa de iminolactonização de **6p**.

Para testar o conceito de que o mecanismo para a formação de ciclopropilideno iminolactonas **14** envolve um processo S<sub>N</sub>2 intramolecular com inversão da configuração, o composto **14a** foi submetido a hidrólise ácida para gerar a ciclopropilideno lactona **epi-5a** correspondente como produto principal (Esquema 68), que foi isolada em rendimento razoável e foi completamente caracterizada como o isômero *anti*-H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub> (<sup>3</sup>J ~ 0 Hz).



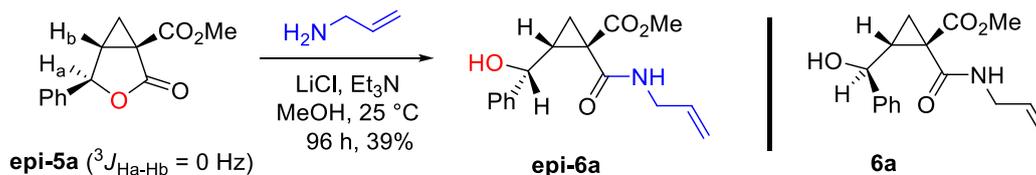
**Esquema 68.** Hidrólise da ciclopropilideno iminolactona **14a**.

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da lactona **epi-5a** (Figura 23) foi possível observar o simpleto em 5,22 ppm referente ao hidrogênio benzílico Ha, suportando a evidência de um arranjo *anti* entre Ha e Hb, onde há a ausência de acoplamento entre eles.<sup>114</sup> Por outro lado, o hidrogênio benzílico Ha da lactona **5a** (com arranjo *sin* com o hidrogênio Hb) exibe um duplete em 5,75 ppm com  $J = 5,0$  Hz (Apêndice, pag 163). Além disso, verificou-se uma simplificação na multiplicidade do sinal de Hb em **epi-5a** (dd em 2,67 com  $J = 8,1$  e 5,3 Hz), justamente porque no arranjo *anti* o Hb acopla com apenas dois átomos vicinais, enquanto que no isômero **5a** este hidrogênio acopla com todos os três átomos vicinais (ddd com  $J = 8,2, 5,2$  e 4,8 Hz; ver Apêndice, pag 163).



**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **epi-5a**.

Em seguida, realizou-se a aminólise da ciclopropilideno lactona **epi-5a** com alilamina nas condições estabelecidas para a lactona **5a** isomérica ( $\text{LiCl}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  em  $\text{MeOH}$ )<sup>35</sup> levando à ciclopropanocarboxamida **epi-6a** esperada (Esquema 69).



**Esquema 69.** Aminólise da ciclopropilideno lactona **epi-5a**.

A ciclopropanocarboxamida **epi-6a** mostrou dados espectroscópicos semelhantes (Figura 24, RMN de  $^1\text{H}$ ), porém distintos, do diastereoisômero conhecido **6a** (Apêndice, pag. 164). Nota-se o duplete em 4,64 ppm com  $J = 9,6$  Hz, relativo ao hidrogênio benzílico. No caso da ciclopropanocarboxamida **6a**, o sinal do hidrogênio benzílico é encontrado em 4,88 ppm com uma constante de acoplamento de 4,8 Hz. Outra diferença encontrada é no deslocamento dos hidrogênios metilênicos do ciclopropano, que para **epi-6a** estão mais blindados (um dd em 1,87 ppm e outro dd em 1,73 ppm) quando comparados aos hidrogênios metilênicos de **6a** (multiplete em 2,28-2,22 ppm e um dd em 1,91 ppm – Apêndice, pag. 164).

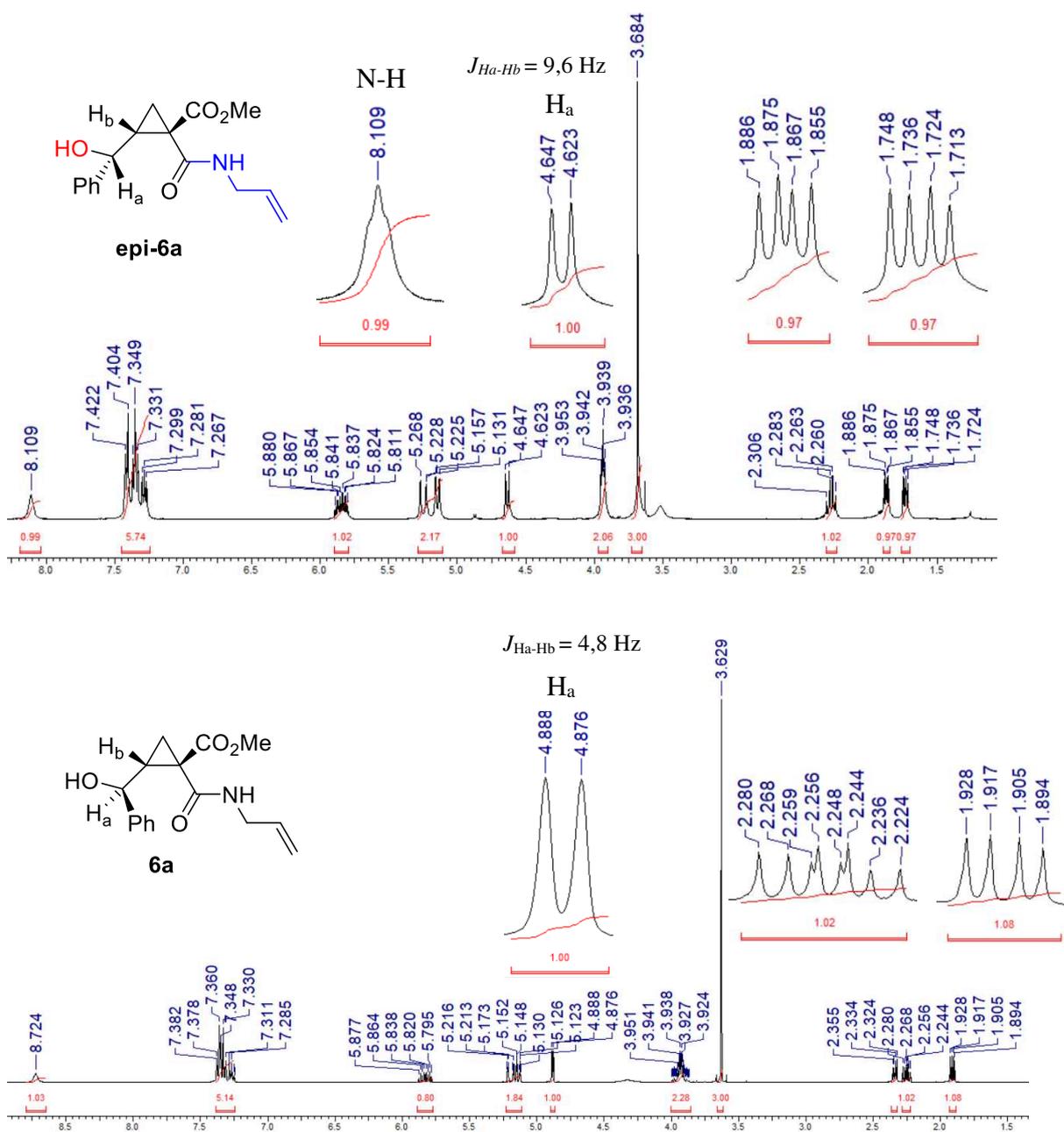
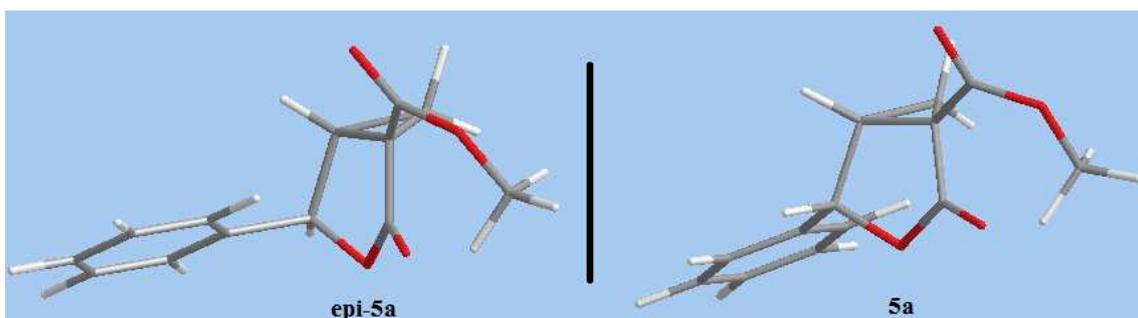


Figura 24. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **epi-6a** e **6a**.

É importante mencionar que a formação de **epi-6a** a partir da aminólise da ciclopropilideno lactona **epi-5a** com alilamina foi muito mais lenta (96 h) do que a mesma aminólise observada para a ciclopropilideno lactona **5a** (7 h). Isso pode ser indicativo de um estado de transição mais congestionado para a aproximação da alilamina à lactona **epi-5a** (Figura 25).

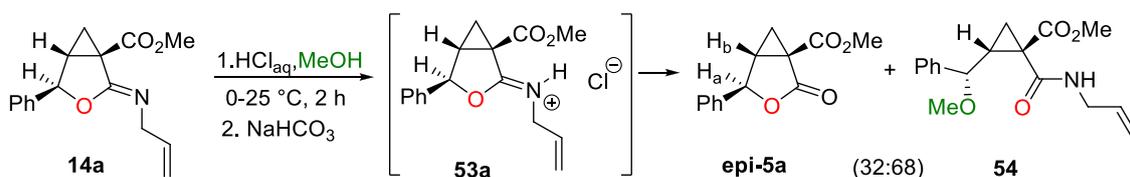


**Figura 25.** Estruturas 3D de **epi-5a** e **5a** estimadas no programa ChemBio3D Ultra 11.0.

Na configuração de **epi-5a**, os grupos volumosos fenil e o carboxilato estão na face Re, enquanto que o ciclopropilideno, também volumoso, se encontra na face Si, tornando o ambiente mais impedido para um ataque nucleofílico do que em **5a**, onde ambos os grupos volumosos fenil e ciclopropilideno estão na mesma face (Si), deixando a face Re propícia para a aproximação do nucleófilo (Figura 25).

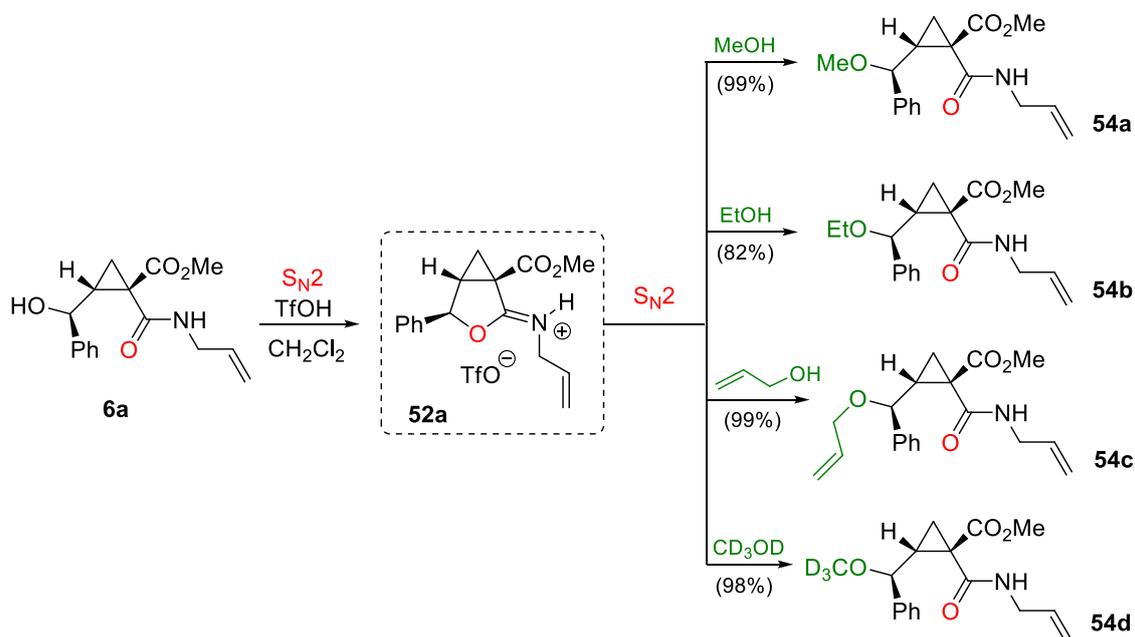
#### 4.6.1 Abertura nucleofílica de ciclopropilideno iminolactonas

Durante os estudos envolvendo a hidrólise ácida da ciclopropilideno iminolactona **14a** para a lactona **epi-5a**, notou-se a formação majoritária de um segundo produto quando a reação foi conduzida em metanol ao invés de isopropanol. Este produto foi isolado e caracterizado como sendo a ciclopropanocarboxamida metoxilada **54** (Esquema 70). Esse aduto teria sido gerado a partir da protonação inicial da iminolactona **14a** pelo HCl 3 M gerando o sal de imínio **53a** (com cloreto como contra-íon ao invés de triflato) seguido de metanólise.



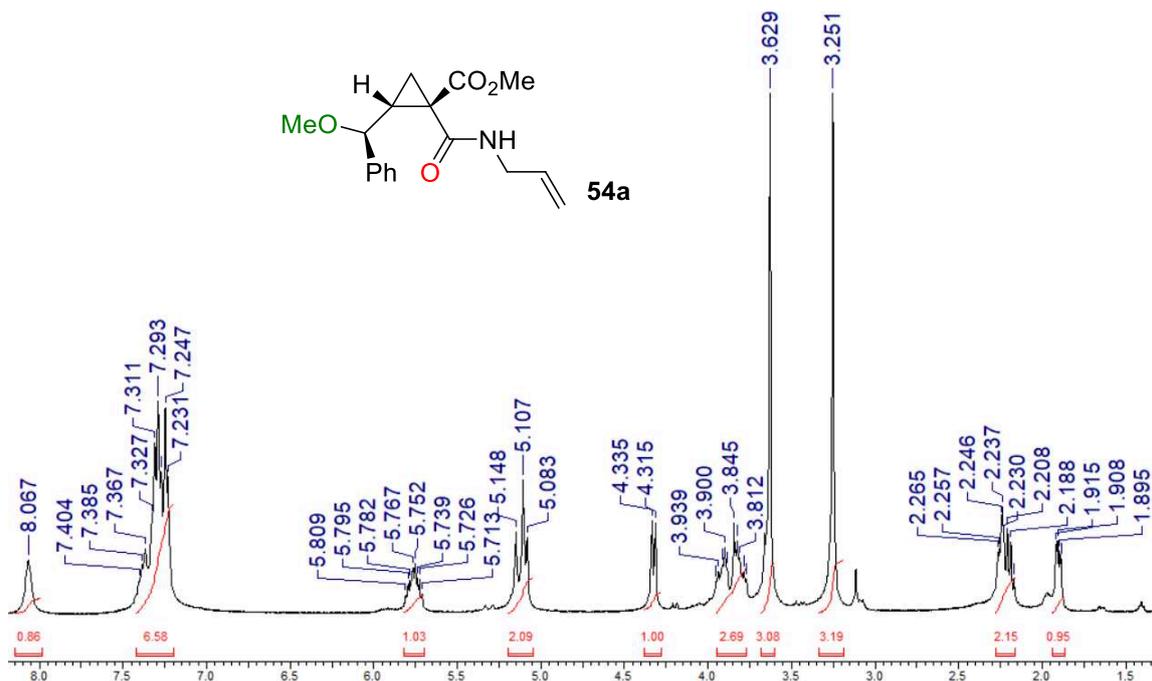
**Esquema 70.** Metanólise da ciclopropilideno iminolactona **14a** mediada por ácido.

Esta observação nos levou a investigar a reatividade, mediada por ácido, da ciclopropanocarboxamida **6a** frente a uma variedade de nucleófilos, de forma a demonstrar a potencial aplicação das ciclopropilideno iminolactonas **14** em transformações sintéticas (Esquema 71). Sendo assim, o tratamento da ciclopropanocarboxamida **6a** com TfOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido por evaporação do solvente e adição de um álcool de cadeia curta (metanol, etanol, álcool alílico) ao sal de triflato **52a** pré-formado deu origem a correspondente ciclopropanocarboxamida alcóxi substituída **54a-c** em altos rendimentos após filtração em alumina. Além de ser igualmente eficiente para substratos mais sensíveis ao meio ácido como o álcool alílico, este protocolo *one-pot* também foi conveniente para a preparação do éter trideuterado **54d** como um análogo isotópico de **54a** (Esquema 71). Em todos os casos, tanto a ciclização ao sal de imínio **52a** como a abertura subsequente do anel mediante ataque nucleofílico do álcool ocorreu de forma diastereoespecífica para gerar o diastereoisômero **54** a partir da carboxamida **6a**, através de uma dupla inversão da configuração (isto é, retenção após duas S<sub>N</sub>2 consecutivas).



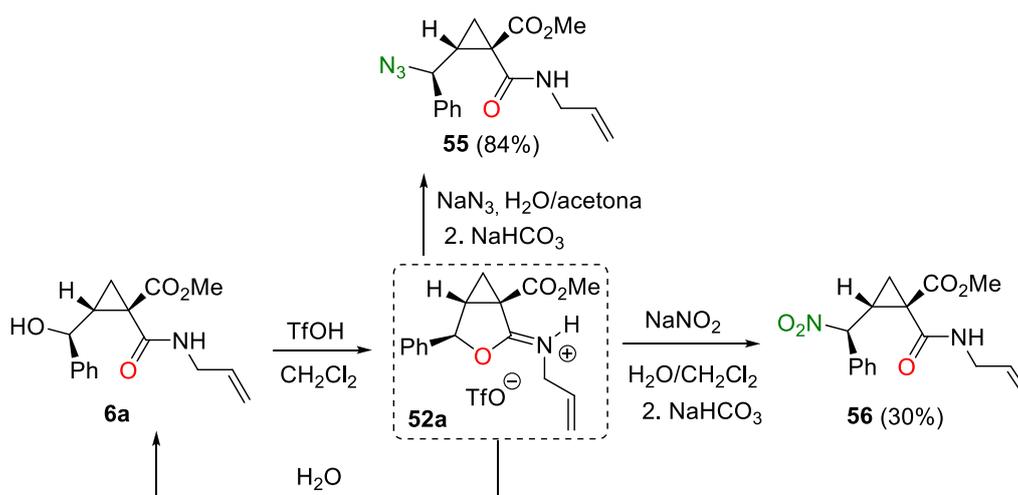
**Esquema 71.** Reatividade da ciclopropanocarboxamida **6a** mediada por ácido frente a álcoois.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **54a** (Figura 26) comprovou a formação do produto metoxilado, onde é possível observar um simpleto localizado em 3,25 ppm relativo aos hidrogênios do éter metílico.



**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **54a**.

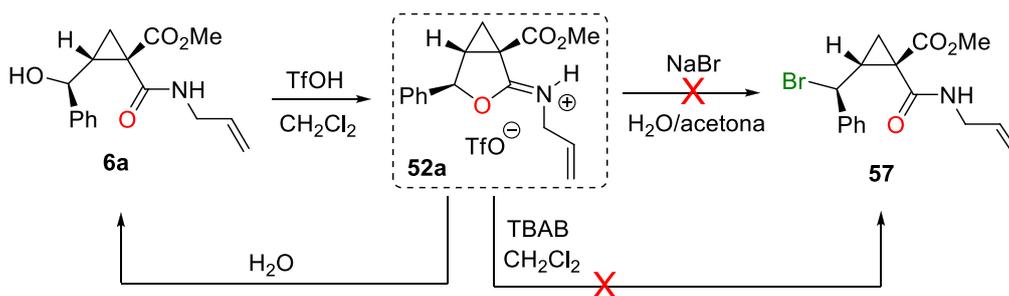
De modo a ampliar o número de ciclopropanocarboxamidas obtidas através desta metodologia, também foram testados N-nucleófilos visando a introdução de diversos grupos funcionais à esta classe de ciclopropanos. Os ânions nitrogenados provenientes de azida e nitrito de sódio atuam como nucleófilos, sendo necessário o uso de água como co-solvente devido às limitações de solubilidade em solventes orgânicos apolares (Esquema 72). Para um nucleófilo relativamente forte como  $\text{N}_3^-$ , um meio homogêneo constituído por água e acetona funcionou bem e a azida correspondente **55** foi obtida como o único diastereoisômero após tratamento básico. Por outro lado, o íon nitrito, fracamente nucleofílico, não apresentou um bom desempenho em meio aquoso, levando a velocidades de reação baixas e a formação competitiva da carboxamida de partida **6a** (proveniente da hidrólise do sal de imínio **52a**). Este problema foi parcialmente resolvido utilizando um sistema bifásico de  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permitindo o isolamento do derivado nitro **56** em rendimento moderado após lavagem do bruto reacional com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e purificação por cromatografia em coluna.



**Esquema 72.** Reatividade do sal **52a** frente a *N*-nucleófilos.

Foi possível detectar a incorporação da azida na cadeia lateral do ciclopropano a partir do espectro de IV (Apêndice, pag 343) do composto **55**, onde se observa uma banda intensa em 2097 cm<sup>-1</sup> característica de N<sub>3</sub>, além do suporte de outras análises como RMN e HRMS. Para o composto **56**, bandas características do grupo nitro foram observadas no espectro de IV (Apêndice, pag 346), em 1552 cm<sup>-1</sup> e 1328 cm<sup>-1</sup> relativas aos estiramentos axial assimétrico e simétrico, respectivamente.

A metodologia também foi testada para a inserção de átomo de bromo na cadeia lateral do ciclopropano, inicialmente utilizando NaBr como fonte de brometo, conforme ilustra o Esquema 73.

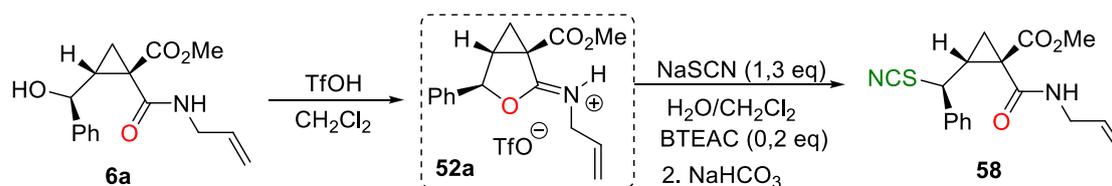


**Esquema 73.** Tentativas de obtenção do ciclopropano bromado **57**.

Neste caso, o meio aquoso também desfavoreceu a formação do produto desejado, ocorrendo a hidrólise do sal de imínio **52a**. Como alternativa, substituiu-se a fonte de brometo, sendo empregado o sal de amônio quaternário TBAB (brometo de tetrabutilamônio), que é solúvel em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Entretanto, a análise do espectro de RMN

de  $^1\text{H}$  do bruto reacional (após *work-up* básico) revelou a provável formação das ciclopropilideno lactonas **5a** e *epi-5a*.

Com relação a S-nucleófilos, um teste foi realizado com o íon tiocianato (Esquema 74). No caso da preparação de **58**, optou-se por um sistema bifásico empregando o catalisador de transferência de fase BTEAC. Após tratamento básico, verificou-se por CCD a presença de várias manchas, sendo assim, efetuou-se uma tentativa de purificação por cromatografia em coluna obtendo-se 61% de massa recuperada. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 27) observou-se a provável formação do produto **58**, porém, junto com impurezas. Possivelmente, o hidrogênio metínico do ciclopropano está localizado na região de 2,73-2,59 ppm, e os hidrogênios metilênicos do anel em 2,24 ppm (dd,  $J = 7,5$  e 4,5 Hz) e 2,06 ppm (dd,  $J = 9,1$  e 4,5 Hz). Além disso, é possível observar um simpleto largo em 8,22 ppm, provavelmente referente ao hidrogênio amídico (NH).



Esquema 74. Reatividade do sal **52a** frente ao íon tiocianato.

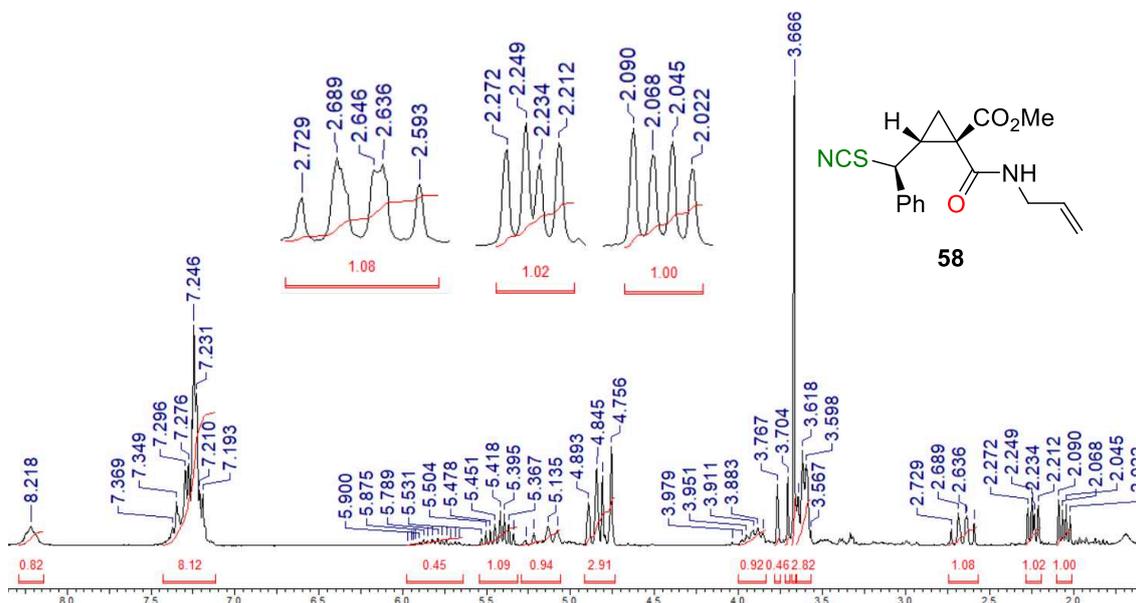
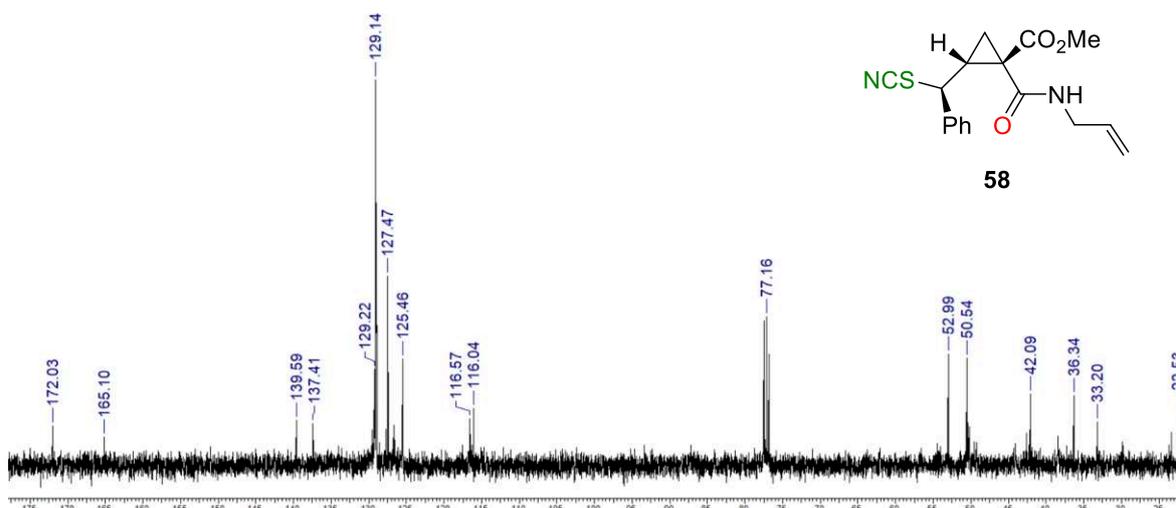


Figura 27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **58** impuro.

Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 28) pode-se observar um sinal em 50,4 ppm, possivelmente relativo ao carbono benzílico ligado ao grupo SCN. Os carbonos

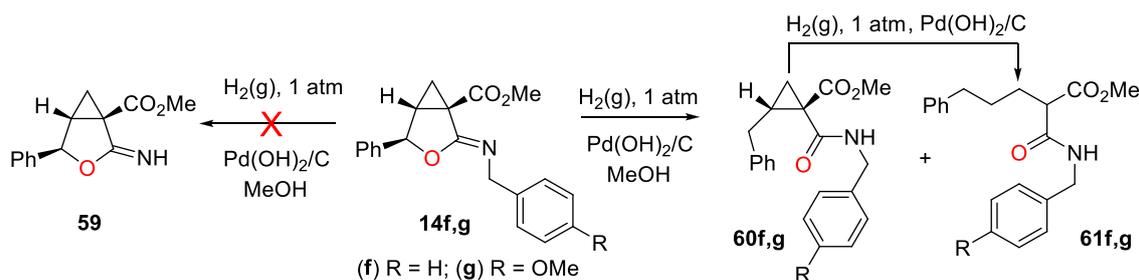
carbonílicos são encontrados em 172,0 e 165,1 ppm, e provavelmente os sinais referentes ao anel ciclopropânico se encontram em 36,3 ppm (C metínico), 33,2 ppm (C quaternário) e 22,5 ppm (C metilênico).

Devido à presença de sinais minoritários no RMN de  $^1\text{H}$  inconsistentes com a estrutura de **58**, será necessária ainda a realização de outro método de purificação que permita o isolamento e completa caracterização do produto.



#### 4.6.2 Hidrogenação catalítica das ciclopropilideno iminolactonas

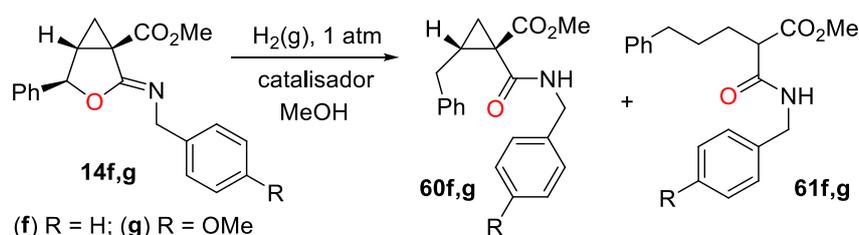
De modo a ampliar o escopo sintético das ciclopropilideno iminolactonas **14**, buscou-se a preparação do biciclo **59** sem a presença de *N*-substituintes (Esquema 75). Para tanto, as iminolactonas *N*-benziladas **14f** e **14g** foram utilizadas em condições reacionais de hidrogenólise na presença de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , a fim de se promover a quebra de ligação N-C e formação de ligação N-H. Entretanto, não foram obtidos produtos de desbenzilação. Ao invés disso, ocorreu a formação de mistura da ciclopropanocarboxamida **60** e da monoéster-monoamida de cadeia aberta **61**, cuja proporção dos produtos depende da quantidade de catalisador e do tempo empregados (Tabela 6).



**Esquema 75.** Hidrogenação catalítica das ciclopropilideno iminolactonas **14f** e **14g**.

Uma variedade de catalisadores de paládio foi testada, incluindo Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e Pd(OAc)<sub>2</sub>, mas os melhores resultados quanto a seletividade foram obtidos com Pd(OH)<sub>2</sub>/C variando o tempo reacional (Tabela 6, entradas 1-2 e 6-7).

**Tabela 6.** Hidrogenação catalítica das iminolactonas **14**



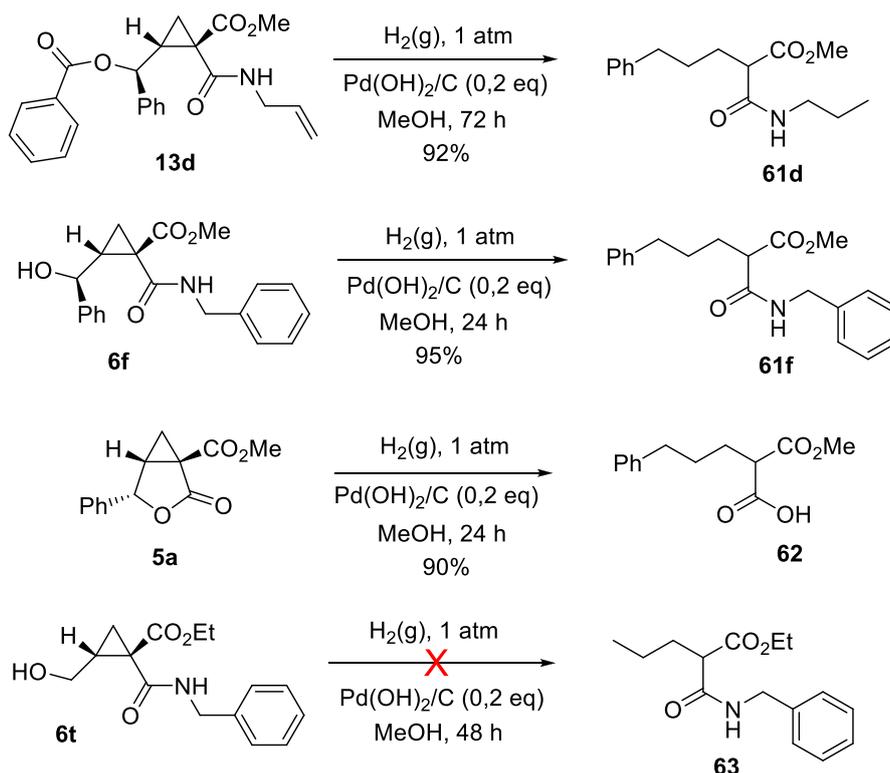
#	Substrato	Catalisador [Eq]	Tempo (h)	Razão <sup>[a]</sup> 60:61	Rendimento <sup>[b]</sup> [%]
1	<b>14f</b>	Pd(OH) <sub>2</sub> /C [0,20]	1	65:35	<b>60f</b> (50)
2	<b>14f</b>	Pd(OH) <sub>2</sub> /C [0,20]	20	18:82	<b>61f</b> (54)
3	<b>14f</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0,20]	3	50:50	-
4	<b>14f</b>	Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [0,14]	1	50:50	-
5	<b>14g</b>	Pd/C [0,10]	1	42:58	-
6	<b>14g</b>	Pd(OH) <sub>2</sub> /C [0,14]	1	88:12	<b>60g</b> (72)
7	<b>14g</b>	Pd(OH) <sub>2</sub> /C [0,20]	24	57:43	<b>61g</b> (30)

<sup>[a]</sup>Razão foi determinada por integração no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto reacional. <sup>[b]</sup>Rendimento isolado de **60** ou **61** após cromatografia em coluna.

Deste modo, quando a hidrogenação foi realizada por 1 h, as ciclopropanocarboxamidas desoxigenadas **60** foram obtidas preferencialmente, enquanto que tempos reacionais mais longos (> 20 h), tendem a favorecer a formação dos derivados de cadeia aberta **61**. Como suportado por reações de controle, a amida alifática

**61g** é gerada através da redução da ciclopropanocarboxamida **60g** pré-formada sob as condições de hidrogenação.

Outros substratos contendo um grupo oxigenado ligado a carbono benzílico também demonstraram o mesmo perfil de reatividade sob condições de hidrogenação utilizando Pd(OH)<sub>2</sub>/C, conforme mostrado no Esquema 76.



**Esquema 76.** Hidrogenação catalítica dos ciclopropanos **13d**, **6f** e **5a**.

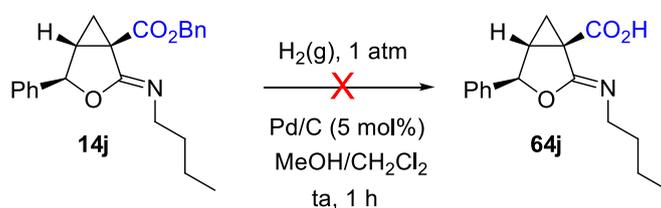
De maneira semelhante, os ciclopropanos **13d** e **6f** sofreram hidrogenólise, fornecendo as monoéster-monoamidas correspondentes em altos rendimentos. Na reação envolvendo o substrato **13d**, além da abertura do ciclopropano também houve hidrogenação da ligação C=C do grupo alil, gerando a monoéster-monoamida de cadeia aberta **61d**. É importante destacar que ao longo da reação se observou por CCD apenas a diminuição da mancha relativa ao material de partida **13d** conforme era consumido e o aparecimento da mancha do produto **61d** posteriormente isolado. Ou seja, não foi possível detectar a formação de um possível ciclopropano desoxigenado **60** como intermediário.

Como visto no Esquema 76, o uso do substrato **6f** é uma alternativa interessante para a obtenção de **61f** (em excelente rendimento de 95%) se compararmos com sua

obtenção via iminolactona **14f** (54% de rendimento). Além disso, dispensa etapas de purificação por cromatografia em coluna, tendo em vista a simples operação de filtração em celite e evaporação de solvente para obtenção do produto.

Da mesma forma, a biciclolactona **5a** sofreu hidrogenólise resultando no monoéster-monoácido de cadeia aberta **62**, obtido em 90% de rendimento após filtração em *plug* de celite, sem a necessidade de etapas adicionais de purificação. Já o ciclopropano **6t**, sem carbono benzílico ligado a hidroxila, não foi consumido frente as mesmas condições reacionais, evidenciando a importância do centro reativo benzílico.

Seguindo em busca de novos derivados a partir de iminolactonas **14**, testou-se a reação de desbenzilação de **14j** a fim de se obter o produto ácido **64j** (Esquema 77).



**Esquema 77.** Hidrogenação catalítica do ciclopropano **14j**.

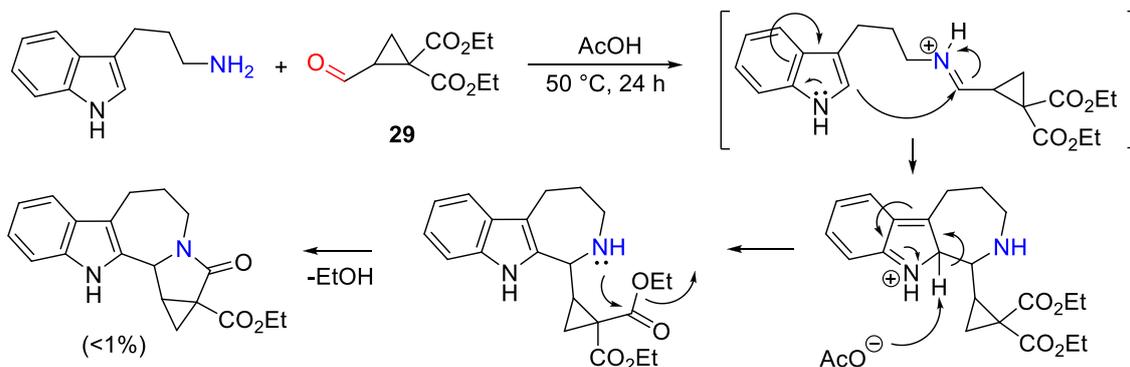
Verificou-se o consumo do material de partida **14j** por CCD e posteriormente por análise de RMN de  $^1\text{H}$ . Porém, a conversão não resultou no produto esperado **64j**. A ausência de sinais de hidrogênio do núcleo ciclopropânico levam a crer que houve abertura do anel nas condições reacionais utilizadas, mas não foi possível isolar ou caracterizar qualquer produto de reação.

Em resumo, desenvolveu-se uma metodologia simples e eficiente para a síntese diastereosseletiva de uma série de ciclopropilideno iminolactonas. Essa classe de heterobícclo, ainda pouco explorada, demonstrou grande valor sintético tendo em vista a obtenção de diversos compostos sintetizados a partir de condições reacionais brandas e simples.

A próxima seção irá abordar outra classe de compostos ciclopropilideno, as ciclopropilideno lactamas.

#### 4.7 Síntese de ciclopropilideno- $\gamma$ -lactamas empregando o ciclopropanocarboxaldeído **29**

A obtenção do aldeído **29** (ver Esquema 52) permitiu o emprego deste versátil intermediário na construção de diferentes classes de moléculas. Nesta seção serão apresentados os resultados envolvendo seu uso na preparação de ciclopropilideno  $\gamma$ -lactamas. É importante salientar que existe um relato<sup>117</sup> da utilização desse reagente em uma reação de condensação com análogo de triptamina visando a preparação de ciclopropilideno  $\gamma$ -lactamas (Esquema 78), empregadas posteriormente na síntese de alcalóides *vinca*. Porém, os rendimentos reportados são ínfimos e não se constitui como metodologia geral para a preparação de biciclolactamas a partir do aldeído **29**, visto que é um caso muito específico.<sup>117</sup>



**Esquema 78.** Condensação entre o aldeído **29** e análogo da triptamina (adaptado da ref. 116).

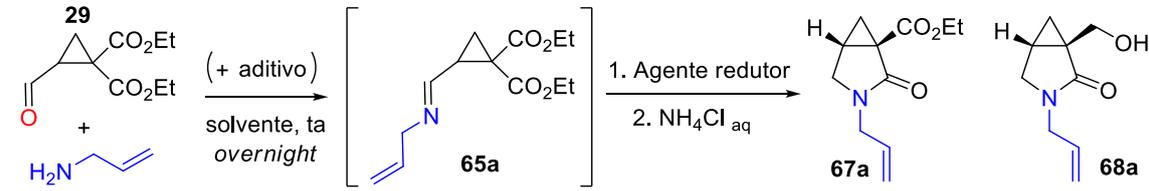
A metodologia de síntese *one-pot* de ciclopropilideno lactamas **67**, a partir do aldeído **29**, desenvolvida neste trabalho é apresentada no Esquema 79. A proposta de preparação dos biciclos nitrogenados tem início pela reação de iminação do aldeído **29** na presença de amina gerando o intermediário **65**, esse por sua vez sofre redução *in situ* fornecendo a amina funcionalizada **66**; finalmente, ocorre ciclização levando a formação da biciclolactama **67**.



**Esquema 79.** Síntese *one-pot* de ciclopropilideno- $\gamma$ -lactamas **67**.

Os testes iniciais foram realizados com o aldeído **29** e alilamina variando condições reacionais como solvente, agente redutor e tempo reacional (Tabela 7). Sendo assim, 1,0 eq de NaBH<sub>4</sub> (entrada 1) proporcionou a formação da ciclopropilideno lactama **67a** em 58% de massa recuperada após *work-up* aquoso com NH<sub>4</sub>Cl. Essa baixa porcentagem está relacionada a formação competitiva da ciclopropilideno lactama hidroxilada **68a**, oriunda da redução do grupo carboxilato do éster etílico. Esse biciclo possui uma estrutura interessante relacionada à iminoaçúcares<sup>118</sup> e é relativamente solúvel em meio aquoso, sendo isolado em 40% de massa recuperada a partir da basificação da fase aquosa ácida (contendo excesso de NH<sub>4</sub>Cl) com NaOH 6 M e posterior extração com acetato de etila (entrada 1). Desta forma, as ciclopropilideno lactamas **67a** e **68a** são facilmente separadas. Nos demais casos onde utilizou-se NaBH<sub>4</sub> como agente redutor (entradas 2-6) também foi observada a formação de **67a** e **68a**, em proporções variadas.

**Tabela 7.** Condições reacionais utilizadas na preparação da ciclopropilideno lactama **67a**<sup>[a]</sup>



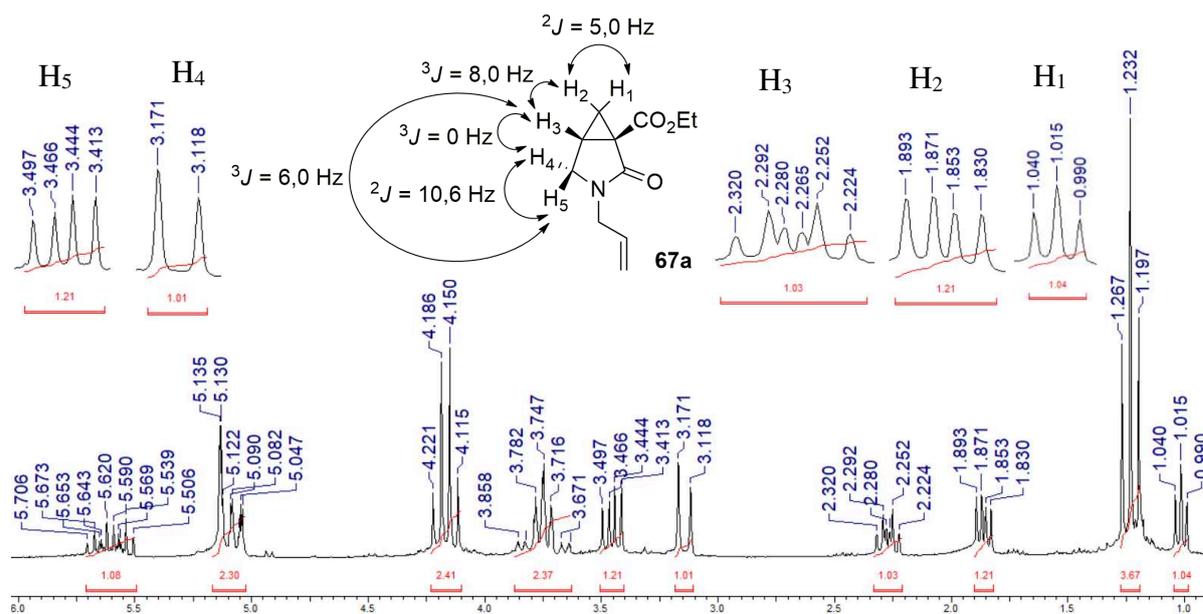
#	Aditivo	Agente redutor [eq]	Solvente	Tempo [h] <sup>[b]</sup>	Massa rec. [%] <b>67a</b>	Massa rec. [%] <b>68a</b>
1	-	NaBH <sub>4</sub> [1,0]	2-Propanol	21	58	40
2	PM 3Å	NaBH <sub>4</sub> [2,0]	2-Propanol	26	37	34
3	PM 3Å	NaBH <sub>4</sub> [0,5]	2-Propanol	26	64 <sup>[c]</sup>	26
4	PM 3Å	NaBH <sub>4</sub> [1,0] <sup>[d]</sup>	2-Propanol	21	32	23
5	-	NaBH <sub>4</sub> [1,0]	2-Propanol	1,5	40	17
6	-	NaBH <sub>4</sub> [1,0]	Etanol	36	25	28
7	PM 3Å	KBH <sub>4</sub> [1,0]	2-Propanol	28	67(21) <sup>[e]</sup>	0
8	-	KBH <sub>4</sub> [1,0]	Etanol	23	71(24) <sup>[e]</sup>	_ <sup>[f]</sup>
9	-	NaBH <sub>3</sub> CN [1,0]	Etanol	24	81(35) <sup>[e]</sup>	_ <sup>[f]</sup>
10	-	HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> /Pd/C [1,0] <sup>[g]</sup>	Etanol	72	0	0

<sup>[a]</sup>Reação *one-pot*: 1. aldeído **29** (1,0 eq), amina (1,0 eq), solvente, ta, *overnight*. 2. Agente redutor, ta. <sup>[b]</sup>Tempo referente a etapa de redução. <sup>[c]</sup>Produto puro, verificado por análise de RMN de <sup>1</sup>H do produto bruto reacional. <sup>[d]</sup>Adicionou-se ao meio reacional 1,0 eq de LiCl. <sup>[e]</sup>Valores entre parênteses referem-se ao rendimento da reação após purificação por cromatografia em coluna (sílica gel). <sup>[f]</sup>A fase aquosa não foi recuperada. <sup>[g]</sup>A reação de redução foi realizada partindo-se diretamente da imina **65a**.

Ao aumentar consideravelmente a quantidade de NaBH<sub>4</sub> de 1,0 eq para 2,0 eq (Tabela 7, entrada 2) não houve formação majoritária do produto **68a**, ao contrário do que era de se esperar. A diminuição da quantidade do agente redutor pela metade (entrada 3) também não surtiu efeito na quimiosseletividade da reação, porém forneceu **67a** com alto grau de pureza em 64% de rendimento após *work-up* aquoso. A adição de LiCl (entrada 4) possibilita a formação *in situ* do LiBH<sub>4</sub>, um agente redutor mais forte que NaBH<sub>4</sub>, entretanto, foi prejudicial na reação tendo em vista a baixa massa recuperada de ambas espécies **67a** e **68a**. O tempo reacional foi outra variável estudada, onde verificou-se que a diminuição para 1,5 h (entrada 5) não refletiu em uma maior massa recuperada para **67a**. A fonte de hidreto também foi variada e como visto na entrada 7, a utilização do KBH<sub>4</sub> (redutor mais suave) promoveu a formação seletiva de **67a**. No entanto, o RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional revelou que ainda havia a presença da imina intermediária **65a** em torno de 24% e do aldeído **29** em cerca de 9%. Após purificação por cromatografia em coluna (sílica gel) obteve-se **67a** em 21% de rendimento. Já o emprego do NaBH<sub>3</sub>CN, agente redutor seletivo para iminas, promoveu a formação de **67a** com uma boa massa recuperada de 81%, porém o RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional demonstrou sinais minoritários de um subproduto não identificado. O rendimento após cromatografia em coluna (sílica gel) foi de 35%. Testou-se a combinação de formiato de amônio com Pd/C em etanol como uma fonte alternativa de hidrogênio (entrada 10), mas o sistema não foi capaz de promover a redução da imina **65a** que acabou sendo hidrolisada após *work-up* aquoso.

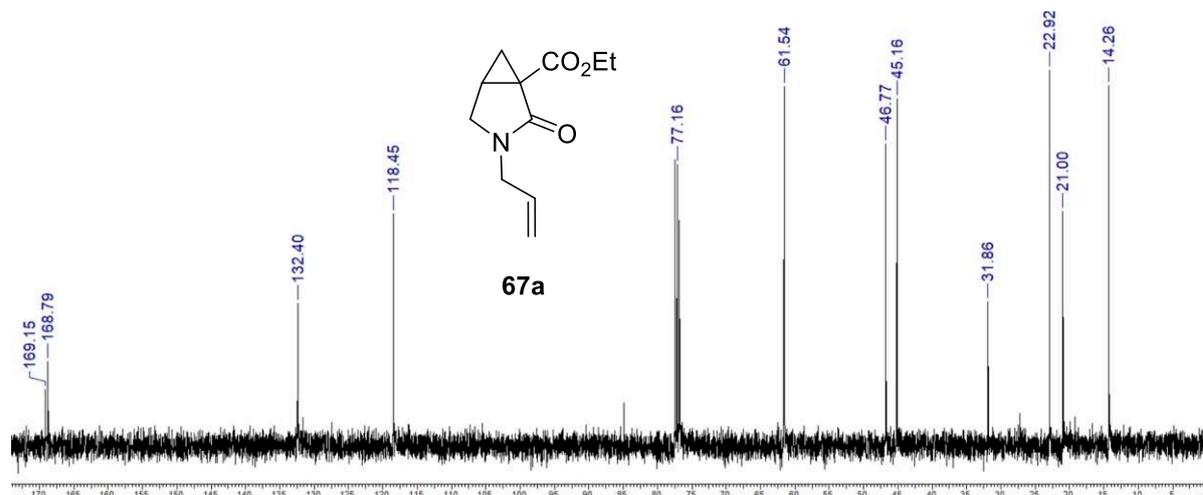
Quanto ao uso do aditivo PM 3Å, este se mostrou dispensável, tendo em vista que não houve diferenças significativas nas reações onde a peneira molecular foi utilizada (entradas 2-4 e 7) quando comparadas às reações onde não foi empregada (entrada 8, por exemplo).

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da ciclopropilideno lactama **67a** comprova a formação da estrutura bicíclica (Figura 29). Os sinais relativos aos hidrogênios do ciclopropano são encontrados em 2,27 ppm (dt) referente ao hidrogênio metínico H3, em 1,86 ppm (dd) e em 1,02 ppm (t), relativos aos hidrogênios metilênicos H2 e H1, respectivamente. Já os sinais dos hidrogênios metilênicos da  $\gamma$ -lactama são observados em 3,46 ppm (dd) e em 3,14 ppm (d).



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **67a**.

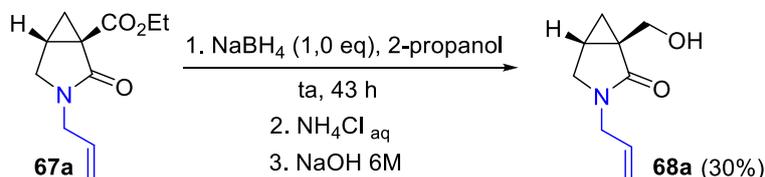
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 30) de **67a** é possível encontrar os sinais relativos aos carbonos ciclopropânicos em 31,9 ppm (C quaternário), 22,9 (C metínico) e 21,0 (C metilênico). Já o carbono metilênico da  $\gamma$ -lactama é localizado em 46,8 ppm.



**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **67a**.

De modo a determinar a formação inesperada de **68a**, uma reação de controle foi realizada envolvendo a redução da ciclopropilideno lactama **67a** (Esquema 80), a qual foi parcialmente consumida nas condições reacionais utilizadas. A ciclopropilideno lactama hidroxilada **68a** resultante foi isolada a partir do *work-up* aquoso com  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , seguido de basificação com  $\text{NaOH}$  6 M e extrações da fase aquosa básica com acetato de etila. Tendo em vista o consumo incompleto da ciclopropilideno lactama **67a**,

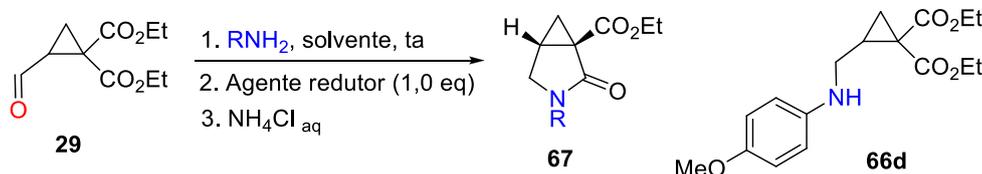
mesmo após longos períodos, sugere-se que outros caminhos sejam operantes para a formação de **68a**. O material de partida que não foi consumido poderia ser novamente submetido as condições de redução para obtenção do produto desejado.



**Esquema 80.** Redução de **67a** resultando na ciclopropilideno lactama hidroxilada **68a**.

Diante dos interessantes resultados obtidos, resolveu-se investigar o perfil da reação de aminação reductiva seguida de ciclização para formação da ciclopropilideno lactama **67** e/ou **68** a partir de outras aminas, sendo empregadas três representativas: a *n*-butilamina, a benzilamina e a *p*-anisidina, cujos resultados estão compilados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Condições reacionais utilizadas na preparação de ciclopropilideno lactamas **67**<sup>[a]</sup>



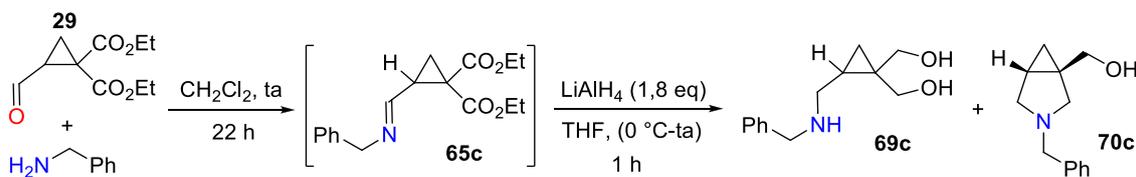
#	RNH <sub>2</sub>	Ag. Redutor	Solvente	Tempo [h] <sup>[b]</sup>	Massa rec. [%] <b>67</b>	Rend. <sup>[c]</sup> [%]
1	Butilamina	NaBH <sub>4</sub>	2-Propanol	1,5	81	<b>67b</b> (22)
2	Butilamina	KBH <sub>4</sub>	Etanol	1	68 <sup>[d]</sup>	<b>67b</b> (25)
3	Benzilamina	NaBH <sub>4</sub>	2-Propanol	1,5	67	<b>67c</b> (15)
4	Benzilamina	KBH <sub>4</sub>	2-Propanol	24	72	<b>67c</b> (40)
5	<i>p</i> -Anidisina	NaBH <sub>4</sub>	2-Propanol	24	-	<b>66d</b> (29)
6	<i>p</i> -Anidisina	KBH <sub>4</sub>	Etanol	24	-	<b>66d</b> (50)

<sup>[a]</sup>Reação *one-pot*: 1. aldeído **29** (1,0 eq), amina (1,0 eq), solvente, ta, *overnight*. 2. Agente redutor, ta. <sup>[b]</sup>Tempo referente a etapa de redução. <sup>[c]</sup>Valores entre parênteses referem-se ao rendimento da reação após purificação por cromatografia em coluna (sílica gel). <sup>[d]</sup>Consumo incompleto da imina **65b**.

De maneira semelhante às reações com alilamina, nos testes envolvendo *n*-butilamina e benzilamina não se identificou uma condição geral que levasse a formação das respectivas biciclolactamas em altos rendimentos. O emprego do KBH<sub>4</sub> como

agente redutor (Tabela 8, entradas 2 e 4) resultou em rendimentos ligeiramente maiores quando comparados ao NaBH<sub>4</sub> (entradas 1 e 3). Já o uso de uma amina aromática menos nucleofílica, como no caso da *p*-anisidina (entradas 5 e 6), não ocasionou a formação do biciclo esperado, devido à baixa propensão do intermediário ciclopropilamina **66d** de sofrer ciclização, sendo isolado como único produto do meio reacional. É importante mencionar que em nenhum caso utilizando os substratos da Tabela 8 se verificou a formação de uma possível ciclopropilideno lactama hidroxilada **68** oriunda de redução da lactama éster **67**.

Na continuação dos estudos acerca de potenciais agentes redutores, observou-se que houve reação de sobrerredução no procedimento de aminação redutiva entre benzilamina e o aldeído **29** quando empregou-se LiAlH<sub>4</sub> pelo período de 1 h (Esquema 81). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do bruto (Figura 31) verificou-se a completa ausência de sinal de carbonila, tanto de uma possível lactama quanto de éster. Além disso, a presença de vários sinais no espectro indicam a formação de pelo menos dois produtos, sendo sugeridos o ciclopropano diol **69c** e a biciclo pirrolidina **70c**.



Esquema 81. Aminação redutiva empregando LiAlH<sub>4</sub>.

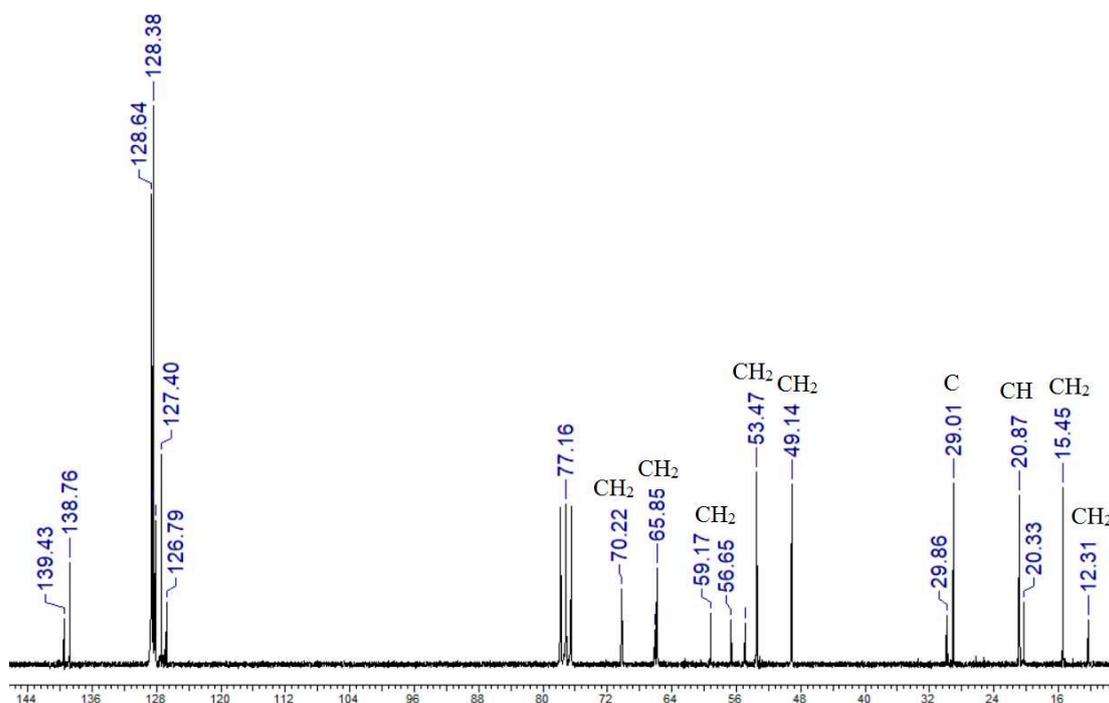
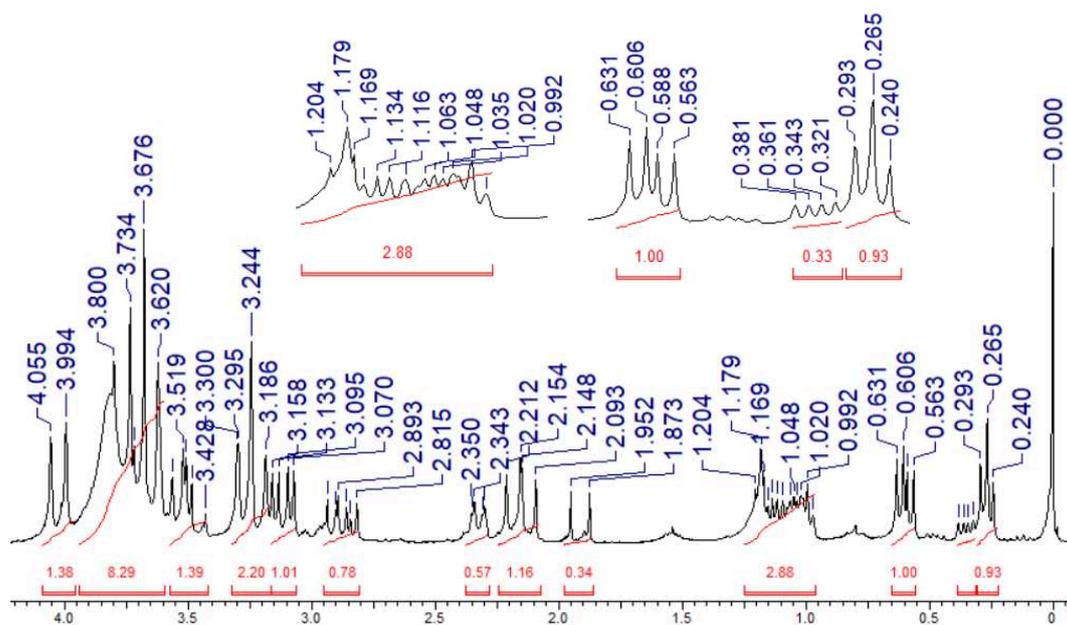


Figura 31. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da aminação redutiva com LiAlH<sub>4</sub>.

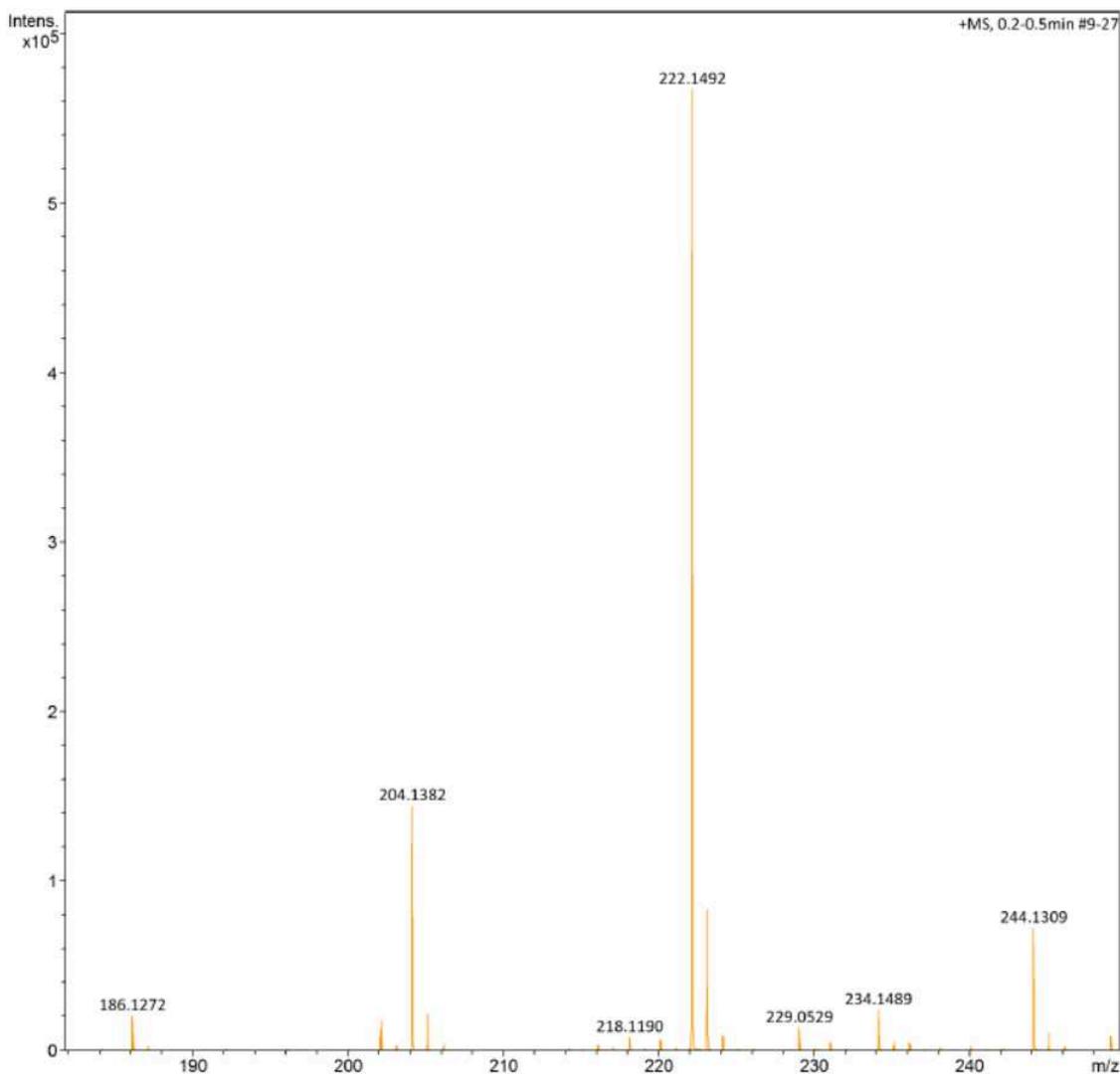
Outra evidência da redução de carbonila é a presença de sinais em 70,2 e 65,8 ppm, possivelmente carbonos ligados a oxigênio, que foram identificados por DEPT como sendo carbonos metilênicos. Os sinais em 29,9 e 29,0 ppm são relativos a C quaternário, enquanto que em 20,9 e 20,3 ppm são identificados carbonos metínicos, ou seja, consistentes com a existência do núcleo ciclopropânico.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 32) corroboram com os de  $^{13}\text{C}$ , apontando que há mistura de produtos, sendo um deles majoritário. A multiplicidade observada para alguns sinais (triplete em 0,26 ppm e duplo duplete em 0,60 ppm) pode ser um indicativo de uma estrutura onde o ciclopropano está fundido a um anel de cinco membros. Isso foi observado tanto na classe das ciclopropilideno lactamas **67** quanto nas ciclopropilideno iminolactonas **14**.



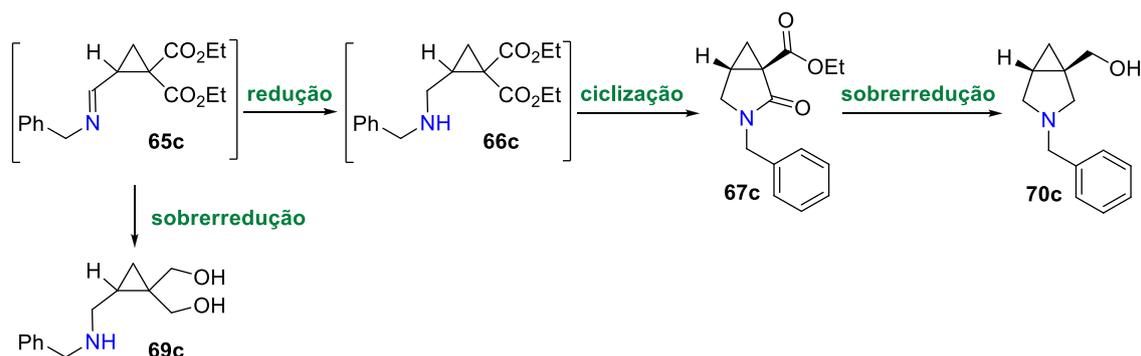
**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da aminação reductiva com  $\text{LiAlH}_4$ .

Uma amostra da mistura bruta da aminação reductiva envolvendo o aldeído **29**, benzilamina e  $\text{LiAlH}_4$  foi submetida a análise de HRMS, onde se verificou a presença de picos que podem ser referentes a **69c** ( $\text{M}+\text{H}^+$ :  $m/z = 222,1492$ ) e **70c** ( $\text{M}+\text{H}^+$ :  $m/z = 204,1382$ ) - Figura 33.



**Figura 33.** Espectro de HRMS da amostra bruta contendo **69c** e **70c**.

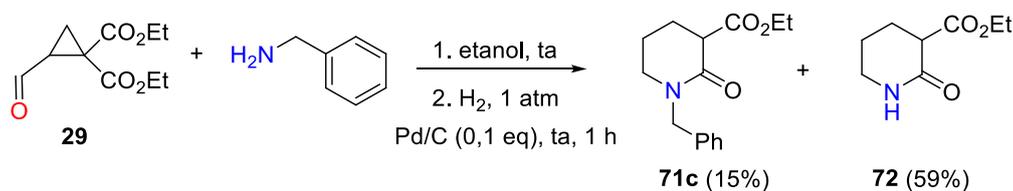
A ciclopropilideno lactama **67c** é formada a partir da ciclização oriunda do ataque intramolecular do nitrogênio da amina pré-formada **66c** à carbonila do éster etílico (Esquema 82). Logo, uma redução consecutiva de ambas as carbonilas em **67c** (da lactama e do éster etílico), resultou no ciclo nitrogenado proposto **70c** (Esquema 82). Para a formação do diol **69c**, a redução dos grupos carboxilatos possivelmente ocorre concomitantemente à redução da imina, impossibilitando o ataque da amina formada a um centro reativo, já que não há mais a presença de carbonilas.



**Esquema 82.** Proposta para a formação de **69c** e **70c**.

Uma maneira de se evitar a formação do diol **69c** seria realizar a etapa de aminação redutiva com  $\text{KBH}_4$  para geração de ciclopropilideno lactama **67c** e inserir uma etapa posterior de redução com  $\text{LiAlH}_4$  a fim de se obter exclusivamente o biciclo **70c**, porém, este estudo não foi conduzido.

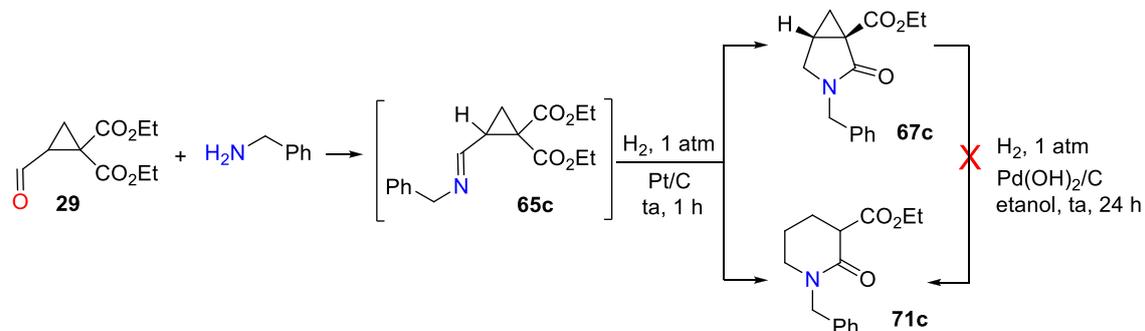
Além dos hidretos de metal, também foi avaliado a hidrogenação catalítica no processo *one-pot* a partir do aldeído **29** e benzilamina (Esquema 83). Diferentemente das aminações redutivas observadas anteriormente, o emprego de  $\text{H}_2$  na presença de Pd/C por 1 h ocasionou a abertura do anel ciclopropânico, com geração da  $\delta$ -lactama **71c**<sup>19</sup> e da  $\delta$ -lactama desbenzilada **72**,<sup>120</sup> isoladas após cromatografia em coluna em 15% e 59% de rendimento, respectivamente.



**Esquema 83.** Síntese das  $\delta$ -lactamas **71c** e **72**.

Ao substituir o catalisador Pd/C por  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , observou-se uma velocidade de hidrogenação mais lenta, tendo em vista que após 2 h de reação ainda havia muita imina intermediária no meio reacional, conforme observado por CCD. Após 24 h, obteve-se seletivamente a lactama **72** em 99% de rendimento. Provavelmente, o tempo reacional prolongado favoreceu a desbenzilação. O uso de Pt/C como catalisador promoveu a formação de uma mistura de dois produtos (Esquema 84), a ciclopropilideno lactama **67c** (45% em termos de proporção) e a  $\delta$ -lactama **71c** (55% em termos de proporção), identificados por análise de RMN de  $^1\text{H}$ . Neste caso não se verificou reação de desbenzilação para formação de **72**. Uma reação de controle foi realizada a partir da

hidrogenação catalítica da ciclopropilideno lactama **67c** empregando Pd(OH)<sub>2</sub>/C e verificou-se que, mesmo após 24 h, o material de partida não foi convertido na lactama **71c**, sendo recuperado do meio reacional após *work-up* (Esquema 84). Possivelmente, a formação de **67c** e de **71c** na hidrogenação com Pt/C se dá a partir do mesmo intermediário imínico **65c**, anterior à ciclização.

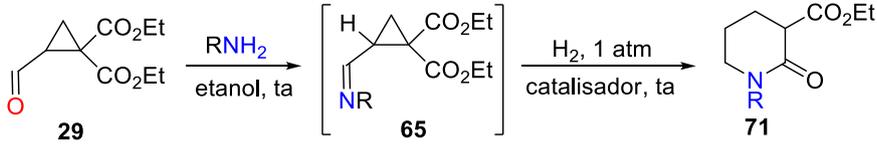


**Esquema 84.** Hidrogenação catalítica da ciclopropilideno lactama **67c**.

Diante dos resultados obtidos, resolveu-se testar outras aminas na reação com o aldeído **29** e posterior hidrogenação catalítica, cujos resultados estão resumidos na Tabela 9. O intermediário imínico **65b**, preparado *in situ* pela iminação entre o aldeído **29** e *n*-butilamina, permaneceu intacto no meio reacional mesmo após 1 h de hidrogenação catalítica com Pd/C (entrada 1), fato comprovado mediante análise de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional. Desta forma, a imina **65b** recuperada foi novamente submetida as condições reacionais de hidrogenação catalítica, mas com o aumento do tempo reacional de 1 h para 4 h (entrada 2), o que possivelmente ocasionou o consumo da imina **65b** com abertura do anel ciclopropânico. Porém, não foi possível identificar por RMN de <sup>1</sup>H a estrutura de qualquer produto formado. Já a substituição do catalisador Pd/C por Pd(OH)<sub>2</sub>/C (entrada 3) forneceu a  $\delta$ -lactama **71b** em 20% de rendimento, após 1 h de reação. O emprego de Pd/C na hidrogenação catalítica do intermediário **65d** (preparado *in situ* a partir do aldeído **29** e *p*-anisidina), pelo período de 24 h (entrada 4), resultou na abertura do anel ciclopropânico com a presença de várias manchas na CCD. Já a diminuição do tempo da hidrogenação catalítica de 24 h para 30 min (entrada 5), não foi suficiente para a formação da respectiva  $\delta$ -lactama **71d**, sendo o intermediário imínico **65d** recuperado do meio reacional. Sendo assim, a imina **65d** foi novamente submetida a hidrogenação catalítica, e verificou-se que, o uso de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (entrada 6) também resultou na abertura do anel ciclopropânico, porém o

espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional mostrou diversos sinais de difícil interpretação.

**Tabela 9.** Redução a partir de hidrogenação catalítica<sup>[a]</sup>



#	Amina	Catalisador [0,1 eq]	Tempo [h] <sup>[b]</sup>	Produto
1	<i>n</i> -butilamina	Pd/C	1	<b>65b</b>
2	<i>n</i> -butilamina	Pd/C <sup>[c]</sup>	4	<sub>[d]</sub>
3	<i>n</i> -butilamina	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	1	<b>71b</b> (20%) <sup>[e]</sup>
4	<i>p</i> -anisidina	Pd/C	24	<sub>[d]</sub>
5	<i>p</i> -anisidina	Pd/C	0,5	<b>65d</b>
6	<i>p</i> -anisidina	Pd(OH) <sub>2</sub> /C <sup>[c]</sup>	12	<sub>[d]</sub>

<sup>[a]</sup>Reação *one-pot*: 1. aldeído **29** (1,0 eq), amina (1,0 eq), etanol, ta, *overnight*. 2. Catalisador (0,1 eq), bexiga contendo H<sub>2</sub>, ta. <sup>[b]</sup>Tempo referente a hidrogenação catalítica. <sup>[c]</sup>A reação de hidrogenação foi realizada partindo-se diretamente do intermediário imínico **65**. <sup>[d]</sup>Abertura de ciclopropano e formação de produto não identificado. <sup>[e]</sup> Valor entre parênteses refere-se ao rendimento da reação após purificação por cromatografia em coluna (sílica gel).

Os parâmetros que influenciam a hidrogenação catalítica do intermediário imínico **65** ainda necessitam de mais estudos, principalmente em relação ao tempo reacional e quantidade de catalisador, bem como a variação dos catalisadores. O isolamento e a caracterização dos produtos gerados por hidrogenação catalítica também se fazem necessários.

Os resultados obtidos até o momento atestam a versatilidade da metodologia *one-pot* concebida a partir do aldeído **29** e aminas, onde foi possível obter ciclopropilideno lactamas **67**, empregando agentes redutores como NaBH<sub>4</sub>, KBH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>3</sub>CN. Já o uso de LiAlH<sub>4</sub> ocasionou uma sobre-redução levando a uma mistura de produtos, provavelmente o ciclopropano diol **69c** e o biciclo pirrolidínico **70c**. A otimização da síntese *one-pot* dos biciclos **67**, **68** e **70** a partir do aldeído **29** é de suma importância, afim de se melhorar a seletividade e o rendimento dos produtos. Porém, os resultados obtidos até aqui demonstram o grande potencial da metodologia em desenvolvimento.

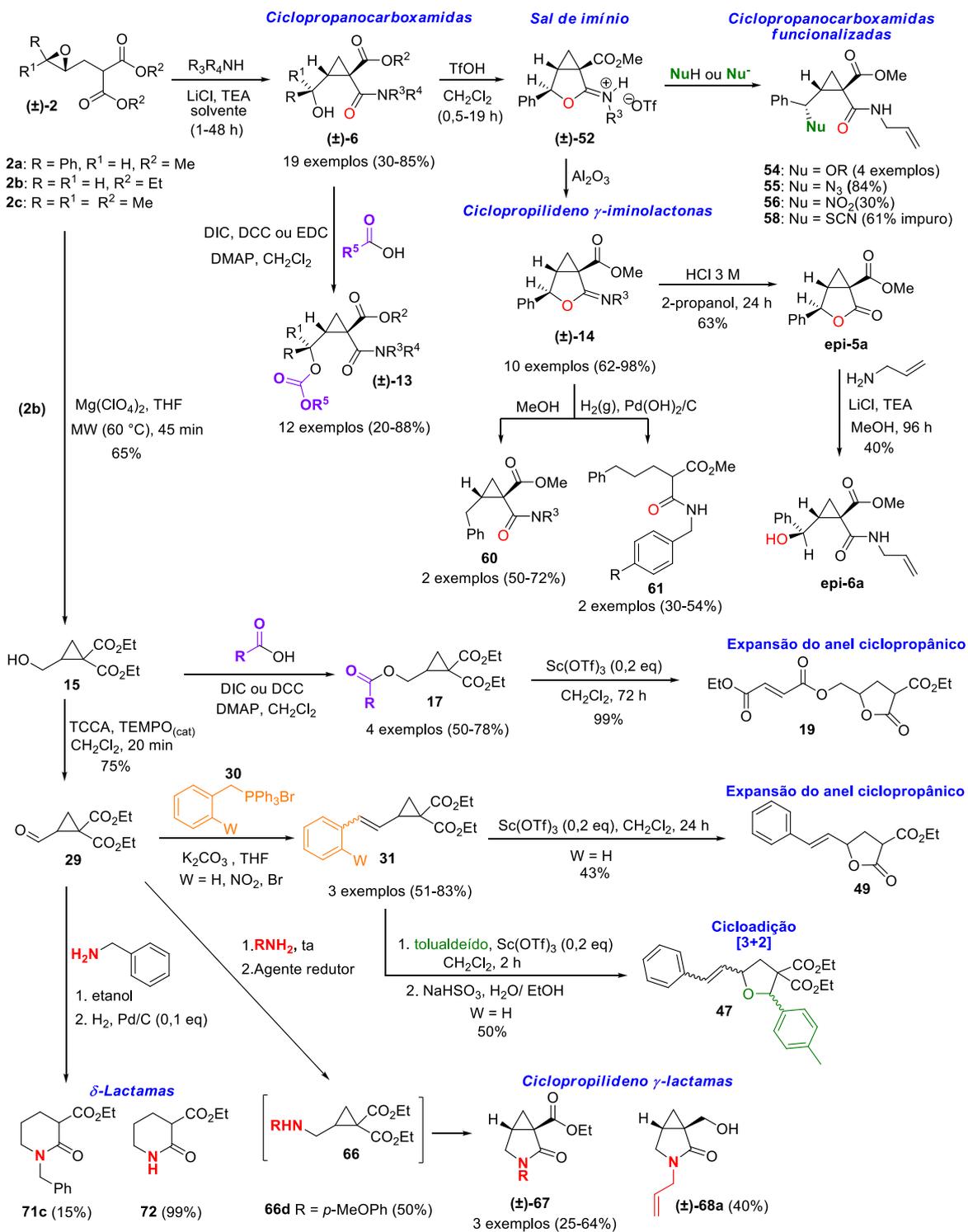
## 5. CONCLUSÕES

Neste trabalho, a metodologia de síntese de ciclopropanocarboxamidas **6** a partir de  $\gamma,\delta$ -epoxiésteres **2** foi reproduzida e adaptada com sucesso, resultando em dezenove ciclopropanos funcionalizados em rendimentos moderados a bons (30-85%), sendo nove deles inéditos (Esquema 85). Condições reacionais brandas, elevada economia atômica, tolerância a diversos grupos funcionais e alta diastereosseletividade são as principais vantagens desse método dominó. O epoxiéster **2b** também foi útil na síntese do ciclopropano-1,1-diéster **15** em 65% de rendimento (Esquema 85). Testes com diferentes ácidos de Lewis evidenciaram a capacidade particular do  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  em promover seletivamente o rearranjo de **2b** para **15**. O substituinte 2-hidroximetil do ciclopropano **15** foi oxidado à carboxaldeído em condições reacionais simples, que empregaram TEMPO em quantidades catalíticas e TCCA para fornecer **29** exclusivamente, em 75% de rendimento. Essas condições dispensaram o uso de reagentes potencialmente tóxicos a base de cromo ou de outros metais.

A reatividade das ciclopropanocarboxamidas **6** com substituintes 2-hidroxifenilmetil ou 2-hidroxi-2-propil frente a dipolarófilos na presença de uma variedade de ácidos de Lewis em condições reacionais de cicloadição [3+2] resultou na regeneração da ciclopropilideno lactona **5**. Devido ao caráter nucleofílico do oxigênio da hidroxila presente na cadeia lateral dos ciclopropanos **6**, observado nas tentativas de cicloadição, fez-se necessária a funcionalização deste grupo. A partir de esterificação de Steglich, foi possível obter doze ciclopropanos esterificados **13a-l** (Esquema 85) em rendimentos moderados a bons (20-88%). Entretanto, esses substratos também não forneceram produtos de cicloadição. Já a utilização do ciclopropano-1,1-diéster *O*-acilado **17a** permitiu a obtenção da  $\gamma$ -lactona **19** de maneira eficiente e em excelente rendimento (99%), a partir da expansão do anel ciclopropânico promovido pelo  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (Esquema 85).

Uma metodologia de síntese de ciclopropanos vinílicos (**31a-c** e **42**) foi desenvolvida, envolvendo condições reacionais brandas e simples, a partir da reação de Wittig do aldeído **29** com sais de fosfônio **30** ou **41** em meio básico. As olefinas obtidas por esse método são majoritariamente *trans* e foram preparadas em bons rendimentos (51 a 83%, Esquema 85). Um grande potencial sintético está relacionado aos

substituintes do anel aromático, especialmente na posição *orto*, como visto no Esquema 51, cujas transformações possibilitariam a construção de moléculas mais avançadas.



Esquema 85. Resumo das reações realizadas nesta tese.

Um exemplo de cicloadição [3+2] intermolecular foi alcançado a partir do emprego do ciclopropano vinílico **31a** na presença de tolualdeído e Sc(OTf)<sub>3</sub>, gerando o tetraidrofurano funcionalizado **47**. Esse fato demonstrou a capacidade do substrato **31a** em participar de reações de cicloadição (Esquema 85).

Na segunda parte do trabalho, a iminolactonização dos ciclopropanos **6** e **13** mediada por ácido trifílico, resultou em dez ciclopropilideno  $\gamma$ -iminolactonas **14**, sendo obtidas em rendimentos bons a excelentes (62-98%) e com alto grau de pureza (Esquema 85). O acesso a estruturas bicíclicas do tipo ciclopropilideno  $\gamma$ -iminolactonas é bastante limitado, portanto, o método desenvolvido nesta tese é de grande relevância. Além da simplicidade, o método é altamente diastereosseletivo e a estereoquímica é suportada por dados espectroscópicos e reações de controle. Diversas funcionalidades são toleradas, tais como carboxil, alcoxi, carbamoiil e sistemas insaturados, porém, substituintes da carboxamida contendo sítios básicos (**6m** e **6n**) não resultaram nas iminolactonas esperadas. A versatilidade sintética dos sais de imínio intermediários **52** foi demonstrada pela abertura nucleofílica do anel iminolactônico com O-, N- e S-nucleófilos, em condições brandas, levando aos ciclopropanos funcionalizados **54a-d**, **55**, **56** e **58** (ver Esquema 85) de maneira simples e eficiente via protocolo *one-pot* a partir do ciclopropano **6a**. Toda a transformação para a geração dos ciclopropanos funcionalizados é conduzida com alta diastereosseletividade, com retenção da configuração inicial de **6a**, visto que participa em duas S<sub>N</sub>2 consecutivas. Em adição, na hidrogenólise das iminolactonas **14f** e **14g** catalisada por Pd(OH)<sub>2</sub>/C foi possível obter os ciclopropanos desoxigenados **60f,g** ou as monoéster-monoamidas de cadeia aberta **61f,g** como produto principal (Esquema 85), pelo ajuste nas condições reacionais (quantidade de catalisador e tempo). Todas essas transformações destacam o potencial sintético das ciclopropanocarboxamidas **6** e das iminolactonas **14** como blocos de construção para a síntese estereosseletiva de estruturas mais complexas.

O versátil ciclopropanocarboxaldeído **29** foi também empregado na preparação de uma pequena série de ciclopropilideno  $\gamma$ -lactamas **67** (Esquema 85), a partir de uma sequência de aminação redutiva e ciclização via protocolo *one-pot*. Algumas aminas foram utilizadas nesse estudo (alquílica, alílica e aromática) e constatou-se que a *p*-anisidina, menos nucleofílica, não sofreu ciclização, sendo o ciclopropano **66d** recuperado do meio em 50% de rendimento. Diferentes agentes redutores ocasionaram a

formação dos mais variados produtos. O uso de 0,5 eq de NaBH<sub>4</sub> promoveu a formação do biciclo **67a** em 64% de rendimento, ao passo que 1,0 eq desse agente redutor favoreceu a formação do álcool **68a** em 40% de massa recuperada. Na reação de **29** com benzilamina, a mudança na fonte de hidreto para LiAlH<sub>4</sub> gerou uma mistura de dois produtos, sendo sugeridos o ciclopropano diol **69c** e o biciclo nitrogenado **70c**, que possivelmente se originaram do mesmo intermediário imínico **65c** (ver Esquema 82). Uma investigação mais detalhada será necessária a fim de alcançar uma melhor seletividade para a formação dos N-heterociclos **67**, **68** e **70**. Além dos hidretos de metal, a hidrogenação catalítica também foi testada. Constatou-se que a atmosfera de H<sub>2</sub> na presença de Pd/C ocasionou a abertura do anel ciclopropânico do intermediário **65c** (preparado *in situ* pela iminação entre o aldeído **29** e benzilamina), fornecendo a  $\delta$ -lactama **71c** em 15% de rendimento e a  $\delta$ -lactama desbenzilada **72** em 99% de rendimento (Esquema 85). A ampliação dos testes com outras aminas se mostrou promissora, sendo obtida a lactama **71b** (da reação de **29** com *n*-butilamina) em 20% de rendimento, empregando H<sub>2</sub> e Pd(OH)<sub>2</sub>/C como catalisador.

Em suma, diversos compostos derivados de ciclopropanos e O-,N-heterociclos foram preparados e completamente caracterizados, utilizando condições reacionais brandas, procedimentos operacionais simples e métodos eficientes.

## 6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 6.1 Instrumentação e Reagentes

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0.00 ppm) ou ao  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 77.16 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram medidas em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), br s (simpleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), t (triplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), app t (aparente triplete), q (quarteto), dq (duplo quarteto), m (multiplete).

Os espectros de IV foram obtidos em pastilhas de KBr, utilizando um espectrômetro FT Alpha-Bruker, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQAPF301 ou MQAPF302 e não foram corrigidos.

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

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

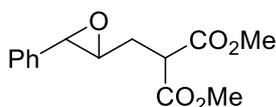
Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. Colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) ou alumina neutra ( $\approx 150$  mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV ou solução de ácido fosfomolibdico como reveladores.

## 6.2 Procedimento Experimental

### 6.2.1 Procedimento geral para síntese dos $\gamma,\delta$ -epoxiésteres **2**

A uma mistura contendo o alceno **1** (1,0 mmol), acetato de etila (10 mL), acetona (5,0 mL) e tampão fosfato ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,0 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH 8, 10 mL) a 25 °C, sob agitação magnética, foi adicionada gota-a-gota uma solução de Oxone® (800 mg, 1,3 mmol em 5,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ). A reação foi agitada *overnight*. O sólido insolúvel foi separado por filtração sob pressão reduzida e lavado com AcOEt. O filtrado foi lavado com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1,0 M e *brine*, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida para gerar um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:AcOEt 80:20) forneceu o epóxido puro. Comparação dos dados de análises de RMN de  $^1\text{H}$  dos epóxidos **2a**, **2b** e **2c** com os relatados na literatura comprovaram a formação dos produtos.<sup>35</sup>

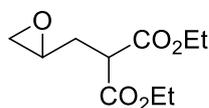
#### *Trans*-4,5-epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (**2a**)<sup>35</sup>



Óleo amarelo. Rendimento: 83%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36-7.22 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.06 (ddd,  $J$  = 6.6, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H).

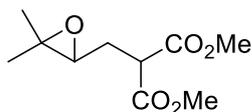
#### 4,5-Epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (**2b**)<sup>35</sup>



Para o composto **2b** a mesma metodologia descrita no item 6.2.1 foi aplicada com algumas modificações nas quantidades de reagentes que são especificadas a seguir: alceno **1b** (200 mg, 1,0 mmol), acetato de etila (6,0 mL), acetona (4,0 mL), tampão fosfato (pH 8, 9,0 mL) e solução de Oxone® (1,22 g, 2,0 mmol em 9,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ) resultando em um óleo amarelo. Rendimento: 86%.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.21-4.09 (m, 4H), 3.47 (dd,  $J$  = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.71 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J$  = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 2.20 (ddd,  $J$  = 14.0, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 6H).

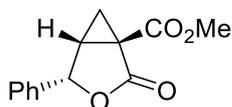
#### 4,5-Epoxi-5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (2c)<sup>35</sup>



Óleo amarelo. Rendimento: 83%.

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

#### 6.2.2 Preparação do 4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (5a)<sup>35</sup>



A uma solução contendo o epóxido **2a** (265 mg, 1,0 mmol), em 1,0 mL de metanol, sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionada trietilamina (167,1 μL, 1,2 mmol) e LiCl (42,4 mg, 1,0 mmol). A mistura reacional foi submetida a irradiação de micro-ondas a 60 °C (2 W) por 1 h. Em seguida a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 M e diluída em EtOAc. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrados sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto puro como um sólido branco (p.f.: 77,8-81,0 °C). Lit.<sup>35</sup>: óleo incolor. Rendimento 65%.

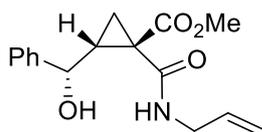
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.42-7.28 (m, 5H), 5.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (ddd, *J* = 8.2, 5.2, 4.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H).

#### 6.2.3 Procedimento geral para a síntese das ciclopropilidenocarboxamidas **6**

A uma solução contendo o epóxido **2** (1,0 mmol) em 1,0 mL de metanol (ou etanol para o epóxido **2b**), mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionada a amina apropriada (1,2 mmol), LiCl (42,4 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (27,8 μL, 0,2 mmol). Após o consumo total do material de partida, a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 M e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e

concentrados sob pressão reduzida. A purificação dos produtos foi feita por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40). Comparação dos dados de análises de RMN de  $^1\text{H}$  e/ou ponto de fusão dos ciclopropanos **6a**, **6b**, **6e**, **6f**, **6g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**, **6o**, e **6s** com os relatados na literatura suportam a formação dos produtos.<sup>35</sup>

**1-(Alilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6a)<sup>35</sup>**



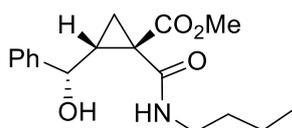
Sólido branco (p.f.: 80,0-82,0 °C). Lit.<sup>35</sup> p.f.: 82,0-83,1 °C. Rendimento: 75% (7 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.72 (br s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.88-5.78 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.88 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.63 (m, 3H), 2.34 (dd,  $J$  = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.91 (dd,  $J$  = 9.2, 4.2 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.8 (C), 167.8 (C), 143.8 (C), 133.8 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 126.3 (2  $\times$  CH), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 70.1 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (CH), 32.2 (C), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3410, 3347, 3027, 2958, 1709, 1630, 1328, 1148, 704, 514.

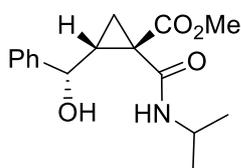
**1-(1-Butilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6b)<sup>35</sup>**



Óleo amarelo. Rendimento: 62% (1 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.70 (br s, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 4.91 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.37 (dd,  $J$  = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.91 (dd,  $J$  = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 1.60-1.31 (m, 4H), 0.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

**2-[Hidroxi(fenil)metil]-1-[(propan-2-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6c)**



Sólido branco (p.f.: 84,0-86,0 °C). Rendimento 40% (24 h).

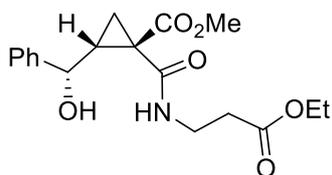
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 5H), 4.88 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 4.16-3.98 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.35-2.16 (m, 2H), 1.88 (dd,  $J$  = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 1.18 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.0 (C), 166.8 (C), 143.8 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 126.3 (2  $\times$  CH), 70.1 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.0 (CH), 40.6 (CH), 32.2 (C), 22.62 ( $\text{CH}_3$ ), 22.56 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ).

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 314.13628, encontrado: 314.13626.

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3451, 3337, 3033, 2976, 2876, 1707, 1634, 1536, 1144, 767, 702.

### 1-[(3-Etoxi-3-oxopropil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6d)



A uma solução contendo ciclopropilidenolactona **5a** (232,2 mg, 1,0 mmol) e cloridrato de  $\beta$ -alaninaetil éster (153,6 mg, 1,0 mmol) em 3,5 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado LiCl (42,4 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (139,2  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) gota-a-gota. Após 24 h a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 M e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) fornecendo a ciclopropanocarboxamida **6c** como um sólido branco. (p.f.: 68,0-72,0 °C). Rendimento: 50%.

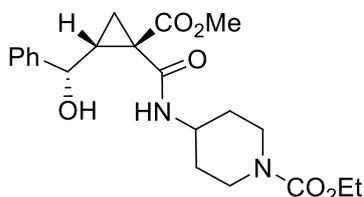
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.80 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 5H), 4.78 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.08 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.5 (C), 172.2 (C), 168.0 (C), 143.7 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 126.2 (2  $\times$  CH), 70.0 (CH), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 40.4 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 (C), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3064, 3031, 2955, 1730, 1646, 1538, 1191, 767, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 372.1418, encontrado: 372.1415.

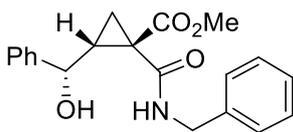
**1-[(1-Etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6e)<sup>35</sup>**



Sólido branco (p.f.: 126,0-128,0 °C). Lit.<sup>35</sup>: óleo amarelo. Rendimento: 40% (24 h).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 4.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

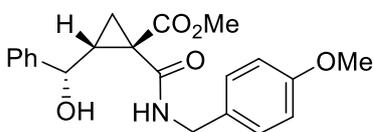
**1-(Benzilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6f)<sup>35</sup>**



Sólido branco (p.f. 93,0-98,0 °C). Lit.<sup>35</sup> p.f.: 109-110,1 °C. Rendimento: 50% (19 h).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.92 (br s, 1H), 7.32-7.26 (m, 10H), 4.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.90 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H).

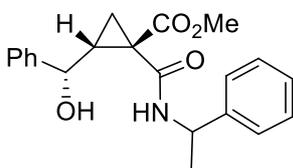
**2-(Hidroxi(fenil)metil)-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6g)<sup>35</sup>**



Sólido branco (p.f. 77,2-79,0 °C). Lit.<sup>35</sup>: óleo incolor. Rendimento: 73% (24 h).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H).

**(R)-1-[1-(Feniletil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6h)**



Mistura de diastereoisômeros (55:45).

A uma solução contendo ciclopropilidenolactona **5a** (232,2 mg, 1,0 mmol) e  $\alpha$ -metilbenzilamina (145,4 mg, 1,2 mmol) em 2,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado LiCl (42,4 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (27,8  $\mu$ L, 0,2 mmol) gota-a-gota. Após 48 h a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 M e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) fornecendo a ciclopropanocarboxamida **6h** como um óleo amarelo. Rendimento: 30%.

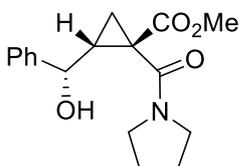
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 8.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 0,55H), 8.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 0,45H), 7.33-7.12 (m, 10H), 5.10-4.98 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 0,45H), 4.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 0,55H), 3.52 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8, 1,65H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1,35H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 173.02 (C), 172.96 (C), 166.9 (C), 166.8 (C), 143.73 (C), 143.66 (C), 143.4 (C), 143.2 (C), 128.73 (CH), 128.70 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.31 (CH), 127.28 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 70.2 (CH), 69.8 (CH), 52.6 (2  $\times$  CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH), 49.5 (CH), 41.1 (CH), 40.8 (CH), 31.2 (2  $\times$  C), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  3339, 3031, 2956, 1709, 1642, 1532, 1442, 1150, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 376.1519, encontrado: 376.1520.

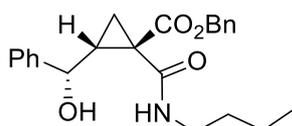
**2-[Hidroxi(fenil)metil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (6i)<sup>35</sup>**



Sólido branco (p.f. 110,5-111,1 °C). Lit.<sup>35</sup>: 110,5-111,1 °C. Rendimento: 59% (24 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.41-7.28 (m, 5H), 4.92 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.28 (ddd,  $J$  = 11.8, 7.4, 4.6 Hz, 1H), 1.99-1.74 (m, 4H), 1.52 (dd,  $J$  = 9.6, 4.0 Hz, 1H).

**1-(Butilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (6j)**



Óleo amarelo. Rendimento 45% (24 h).

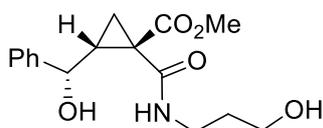
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.58 (br s, 1H), 7.36-7.21 (m, 10H), 5.10 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.88 (dd,  $J$  = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.35 (dd,  $J$  = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.93 (dd,  $J$  = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.91 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.3 (C), 167.6 (C), 143.7 (C), 135.0 (C), 128.8 (2  $\times$  CH), 128.7 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 126.3 (2  $\times$  CH), 70.1 (CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (CH), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 (C), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3355, 3064, 3033, 2958, 2872, 1707, 1642, 1542, 1132, 738, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 404.1832, encontrado: 404.1835.

**2-[Hidroxi(fenil)metil]-1-(3-hidroxi-propilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (6k)**



Óleo amarelo. Rendimento: 72% (24 h).

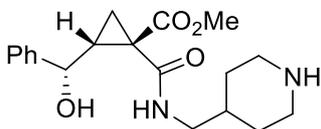
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.74 (br s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 4.88 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.54-3.35 (m, 3H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.91 (dd,  $J$  = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.6 (C), 168.5 (C), 143.6 (C), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 126.2 (2  $\times$  CH), 70.0 (CH), 59.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 40.0 (CH), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 (C), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3349, 3031, 2954, 2882, 1713, 1640, 1544, 1440, 1152, 702.

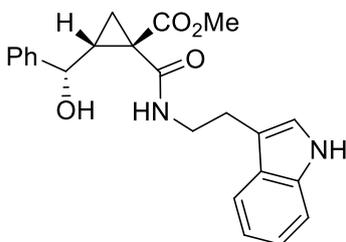
HRMS (ESI+) calcd. para  $C_{16}H_{21}NO_5Na^+$   $[M+Na]^+$ : 330.1312, encontrado: 330.1313.

**2-[Hidroxi(fenil)metil]-1-[(piperidin-4-il)metilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6l)<sup>35</sup>**



Sólido branco (p.f. 156,8-160,0 °C). Lit.<sup>35</sup> p.f.: 146,5-147,3 °C. Rendimento: 73% (24 h).

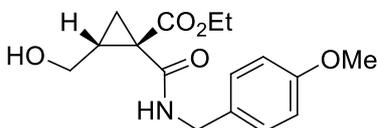
**2-[Hidroxi(fenil)metil]-1-[2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6m)<sup>35</sup>**



Sólido branco (p.f. 165,0-166,5 °C). Lit.<sup>35</sup> p.f.: 110,6-111,4 °C. Rendimento: 59% (21 h).

RMN de  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.05 (m, 9H), 4.86 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.00 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (dd,  $J$  = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 2.20 (dt,  $J$  = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.88 (dd,  $J$  = 9.0, 4.0 Hz, 1H).

**1-(4-Metoxibenzil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (6n)**



Óleo amarelo. Rendimento: 68% (24 h).

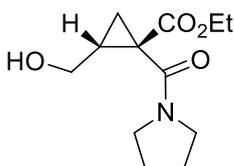
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.42 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (dd,  $J$  = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J$  = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.11 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.22 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.1 (C), 167.8 (C), 159.0 (C), 130.3 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 114.1 (2  $\times$  CH), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 60.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 (CH), 32.8 (C), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3343, 3080, 2937, 1721, 1648, 1513, 1248, 1177, 1032, 832.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 308.1492, encontrado: 308.1493.

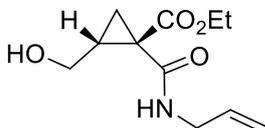
**2-(Hidroximetil)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (6o)<sup>35</sup>**



Óleo incolor. Rendimento: 50% (24 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 4.33-4.02 (m, 3H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 3H), 1.65 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (dd,  $J$  = 7.2, 4.4 Hz, 1H).

**1-(Alilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (6p)**



Óleo amarelo. Rendimento: 85% (6 h).

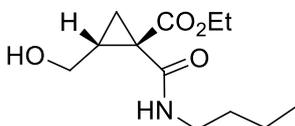
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.35 (br s, 1H), 5.97-5.78 (m, 1H), 5.30-5.12 (m, 2H), 4.16 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.63 (dd,  $J$  = 12.6, 8.0 Hz, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.3 (C), 168.0 (C), 133.9 (CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 60.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 (CH), 32.6 (C), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3343, 3086, 2984, 1724, 1642, 1544, 1279, 1152, 1028.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 250.1050, encontrado: 250.1047.

**1-(Butilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (6q)**



Sólido amarelo (p.f.: 36,2-38,9 °C). Rendimento: 72% (23 h).

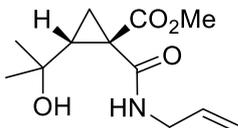
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.19 (br s, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (dd,  $J$  = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 12.6, 8.2 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.81 (dd,  $J$  = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.75 (dd,  $J$  = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.4 (C), 168.1 (C), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 60.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 (CH), 32.6 (C), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3325, 3090, 2960, 2874, 1726, 1644, 1548, 1277, 1150, 1028.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 266.1363, encontrado: 266.1365.

### 1-(Alilcarbamoil)-2-(2-hidroxi-2-propil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (6r)



A uma solução contendo o epóxido **2c** (216,2 mg, 1,0 mmol) em 1,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foram adicionadas alilamina (150  $\mu\text{L}$ , 2,0 mmol), LiCl (42,4 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (27,8  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol). Após 18 h, a reação foi encerrada com adição de HCl 0,1 M e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrados sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto foi feita por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) fornecendo a ciclopropanocarboxamida **6r** como um óleo amarelo. Rendimento: 30%.

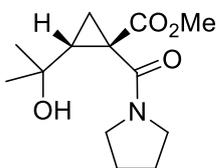
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 9.08 (br s, 1H), 5.98-5.78 (m, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.30-5.14 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.25 (dd,  $J$  = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.89 (dd,  $J$  = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.1 (C), 170.0 (C), 133.6 (CH), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 67.8 (C), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 (CH), 32.0 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 (C), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3333, 3084, 2976, 1728, 1636, 1546, 1275, 1154, 950.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 264.1206, encontrado: 264.1208.

**2-(2-Hidroxi-prop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (6s)<sup>35</sup>**

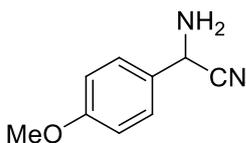


Sólido branco (p.f.: 61,0-62,0 °C). Lit.<sup>35</sup> p.f.: 61,1-62,3 °C. Rendimento: 31% (24 h).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 4.01 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52-3.24 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 5H), 1.52 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.22 (dd, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 171.6 (C), 167.6 (C), 67.8 (C), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH), 33.2 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (C), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>).

**6.2.4. Preparação da 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetonitrila (3t)<sup>102</sup>**



A uma solução de anisaldeído (125,5 μL, 1,0 mmol) em 1,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl (53,5 mg, 1,0 mmol, em 0,5 mL de H<sub>2</sub>O) e uma solução aquosa de KCN (65,1 mg, 1,0 mmol, em 0,5 mL de H<sub>2</sub>O). “Cuidado! Risco de produção de HCN, as operações devem ser realizadas em capela com exaustão.” Após 24 h, a reação foi diluída em H<sub>2</sub>O e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi acidificada com HCl 2,0 M e em seguida as fases foram separadas. A fase orgânica foi descartada e a aquosa foi basificada com NaOH 6,0 M e extraída com éter etílico. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrados sob pressão reduzida fornecendo o produto como um óleo castanho. Rendimento: 82%.

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.94 (br s, 2H).

## 6.2.5 Procedimento geral para síntese dos ciclopropanos esterificados 13

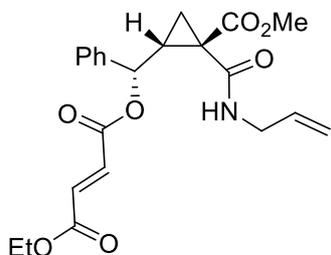
### 6.2.5.1 Empregando EDC.HCl

A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6** (1,0 mmol) e o correspondente ácido (2,0 mmol) em 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução contendo EDC.HCl (383,4 mg, 2,0 mmol) e DMAP (244,3 mg, 2,0 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 mL). Após 10 min, uma quantidade adicional de DMAP (244,3 mg, 2,0 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada por 1-24 h. Em seguida foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada sucessivamente com 1,0 M HCl, NaHCO<sub>3</sub> sat. e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto bruto. A purificação foi feita por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40).

### 6.2.5.2 Empregando DIC ou DCC

A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6** (1,0 mmol) e o ácido correspondente (1,2 mmol) em 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), foi adicionada a carbodiimida (1,2 mmol). Após 5 min, adicionou-se DMAP (146,6 mg, 1,2 mmol) e retirou-se o banho de gelo de modo que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 1-72 h. O tratamento reacional é análogo as reações com EDC.HCl descrito anteriormente (item 6.2.5.1).

### 1-(Alilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13a)



Óleo amarelo. Rendimento: 40% utilizando EDC.HCl (24 h).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.86 (s, 2H), 6.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.82-5.62 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.4 Hz,

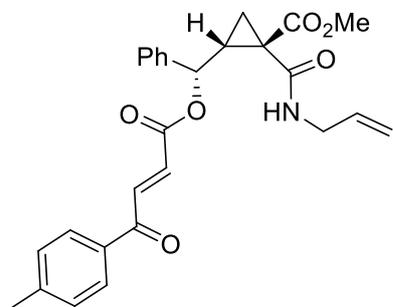
2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.29 (dd,  $J = 8.1, 4.0$  Hz, 1H), 1.88 (dd,  $J = 9.0, 4.0$  Hz, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.4$  (C), 165.4 (C), 164.9 (C), 163.6 (C), 139.0 (C), 134.0 (CH), 133.8 (CH), 133.5 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.5 (CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 74.8 (CH), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (CH), 31.7 (C), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3359, 3035, 2955, 2853, 1721, 1660, 1536, 1152, 981, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 438.1523, encontrado: 438.1519.

**1-(Alilcarbamoil)-2- $\{(E)\text{-[4-oxo-4-(4-tolil)but-2-enoiloxi](fenil)metil}\}$ ciclopropano-1-carboxilato de metila (13b)**



Sólido branco (p.f.: 96-101  $^{\circ}\text{C}$ ). Rendimento: 35% utilizando EDC.HCl (22 h).

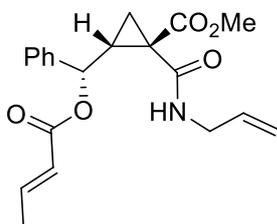
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.16$  (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.90 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.82-5.63 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.52-2.30 (m, 5H), 1.91 (dd,  $J = 8.5, 4.1$  Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 189.1$  (C), 172.5 (C), 165.5 (C), 164.5 (C), 145.1 (C), 139.2 (C), 137.2 (CH), 134.2 (C), 134.0 (CH), 132.2 (CH), 129.7 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 127.1 (2  $\times$  CH), 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 74.9 (CH), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.1 (CH), 31.8 (C), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3359, 3035, 2955, 2853, 1724, 1668, 1536, 1440, 1295, 1163, 981, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.1911, encontrado: 462.1907.

**1-(Alilcarbamoil)-2-[(E)-2-butenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13c)**



Óleo amarelo claro. Rendimento: 20% utilizando EDC.HCl (24 h).

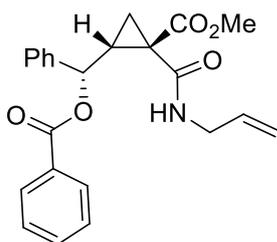
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.07 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 6.98 (dq,  $J$  = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.86 (dq,  $J$  = 15.5, 1.6 Hz, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.29 (dd,  $J$  = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 1.88-1.85 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.6 (C), 165.5 (C), 165.2 (C), 145.1 (CH), 139.8 (C), 134.0 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.2 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 122.7 (CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 73.4 (CH), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 (CH), 31.9 (C), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3035, 2953, 2853, 1719, 1656, 1534, 1440, 1261, 1177, 1001, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 380.1468, encontrado: 380.1472.

**1-(Alilcarbamoil)-2-[benzoioloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13d)**



Sólido branco (p.f.: 88,0-90,0  $^\circ\text{C}$ ). Rendimento: 88% utilizando EDC.HCl (24 h).

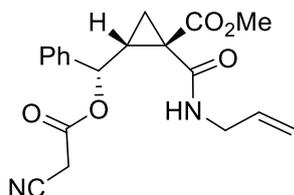
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.15-8.05 (m, 3H), 7.58-7.26 (m, 8H), 6.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.83-5.64 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.57-2.34 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =172.6 (C), 165.5 (C), 165.3 (C), 139.8 (C), 134.0 (CH), 133.0 (CH), 130.4 (C), 129.8 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.3 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 74.3 (CH), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 (CH), 31.9 (C), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3335, 3035, 2925, 1715, 1656, 1536, 1271, 1108, 704.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 416.1468, encontrado: 416.1464.

**1-(Alilcarbamoil)-2-[(2-cianoacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13e)**



Óleo amarelo. Rendimento: 57% utilizando DCC (24 h).

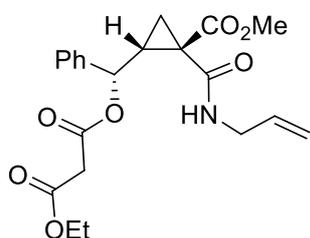
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.19 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 5H), 6.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.81-5.61 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.26 (dd,  $J$  = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dd,  $J$  = 9.0, 4.2 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.1 (C), 165.3 (C), 161.7 (C), 138.3 (C), 133.8 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 113.1 (C), 76.4 (CH), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 31.6 (C), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3035, 2955, 2853, 2260, 1748, 1719, 1658, 1538, 1440, 1189, 987, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 379.1264, encontrado: 379.1265.

**1-(Alilcarbamoil)-2-[(3-etoxicarbonilacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13f)**



Óleo amarelo. Rendimento: 52% utilizando DIC (24 h).

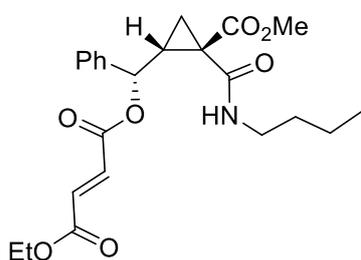
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.17 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 5H), 6.02 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 2H), 4.15 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.28 (dd,  $J$  = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 1.87 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.4 (C), 166.4 (C), 165.4 (C), 165.2 (C), 139.0 (C), 133.9 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 75.0 (CH), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (CH), 31.8 (C), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3359, 3035, 2984, 1748, 1732, 1660, 1534, 1440, 1265, 1146, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 426.1523, encontrado: 426.1526.

### 1-(Butilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13g)



Sólido branco (p.f.: 43-45 °C). Rendimento: 79% utilizando DIC (24 h).

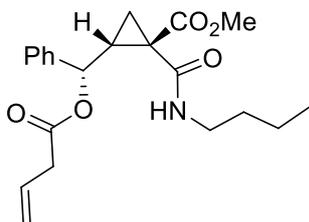
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.09 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.88 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.23 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.28 (dd,  $J$  = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 1.86 (dd,  $J$  = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.88 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.3 (C), 165.2 (C), 164.8 (C), 163.5 (C), 139.1 (C), 133.8 (CH), 133.5 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.3 (CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 74.8 (CH), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 31.7 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3363, 3035, 2960, 2874, 1721, 1656, 1540, 1440, 1258, 1152, 981, 700.

HRMS (ESI+) calcd. Para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 454.18362, encontrado: 454.18361.

### 2-[(But-3-enoiloxi)(fenil)metil]-1-(butilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (13h)



Óleo amarelo claro. Rendimento: 70% utilizando DIC (4 h).

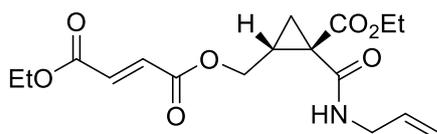
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.97 (br s, 1H), 7.28-7.24 (m, 5H), 5.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.07 (m, 4H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.25 (dd,  $J$  = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J$  = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 2H), 0.86 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.6 (C), 170.0 (C), 165.3 (C), 139.6 (C), 130.2 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.2 (CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 118.4 ( $\text{CH}_2$ ), 74.0 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (CH), 31.8 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3361, 3035, 2957, 2874, 1732, 1658, 1540, 1440, 1258, 1156, 981, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 374.1962, encontrado: 374.1963.

**1-(Alilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (13i)**



Óleo amarelo. Rendimento: 50% utilizando DIC (1 h).

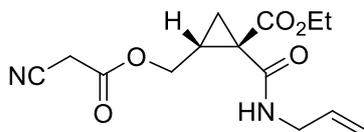
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.52 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.96-5.77 (m, 1H), 5.27-5.10 (m, 2H), 4.61 (dd,  $J$  = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.31-4.12 (m, 5H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 1H), 1.97 (dd,  $J$  = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.81 (dd,  $J$  = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 1.32 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.0 (C), 165.7 (C), 164.8 (C), 164.5 (C), 134.0 (CH), 133.9 (CH), 133.1 (CH), 115.9 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 (CH), 30.3 (C), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3082, 2984, 1721, 1660, 1536, 1297, 1154, 981, 775.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 354.1547, encontrado: 354.1546.

**1-(Alilcarbamoil)-2-[(cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (13j)**



Óleo amarelo. Rendimento: 60% utilizando DIC (72 h).

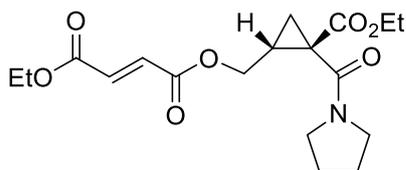
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.51 (br s, 1H), 5.98-5.79 (m, 1H), 5.28-5.12 (m, 2H), 4.60 (dd,  $J$  = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 4.35-4.13 (m, 3H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.81 (dd,  $J$  = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 171.9 (C), 165.7 (C), 162.7 (C), 134.1 (CH), 116.0 ( $\text{CH}_2$ ), 113.0 (C), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 (CH), 29.8 (C), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3084, 2982, 2933, 2264, 1752, 1713, 1660, 1538, 1267, 1187, 997.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 317.1108, encontrado: 317.1110.

**2-[(*E*)-3-(Etoxicarbonil)propenoiloximetil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (13k)**



Sólido branco (p.f. 45,0-46,0 °C). Rendimento: 62% utilizando DIC (1 h).

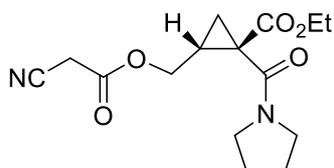
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 6.92-6.76 (m, 2H), 4.35-4.15 (m, 5H), 4.03 (dd,  $J$  = 12.1, 8.1 Hz, 1H), 3.58-3.29 (m, 4H), 2.41-2.26 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.58 (dd,  $J$  = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 1.46 (dd,  $J$  = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 1.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.27 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.3 (C), 164.8 (C), 164.6 (C), 164.2 (C), 134.4 (CH), 132.9 (CH), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 (CH), 26.1 (C), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.23 ( $\text{CH}_3$ ), 14.16 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3098, 2974, 2886, 1719, 1624, 1444, 1293, 1148, 987, 773.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 390.1523, encontrado: 390.1521.

**2-[(Cianoacetoxi)metil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (13l)**



Óleo amarelo. Rendimento: 61% utilizando DIC (24 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 4.30 (dd,  $J$  = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 5H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.26 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.2 (C), 164.1 (C), 162.7 (C), 112.9 (CH), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH), 26.2 (C), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  2978, 2882, 2262, 1752, 1724, 1632, 1440, 1263, 1181, 999.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 331.1264, encontrado: 331.1270.

### 6.2.6 Síntese do 2-hidroxi-1,1-dietilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**15**)<sup>107</sup>



A uma solução contendo 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila **2b** (216,2 mg, 1,0 mmol) em 4,0 mL de THF, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (223,2mg, 1,0 mmol). A suspensão obtida foi submetida à irradiação de micro-ondas a 60 °C (80 W) por 30 min. Em seguida adicionou-se 25 mL de água ao meio reacional. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (6 ×). O extrato orgânico foi seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo claro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40). Rendimento 65%. A reação também se dá sob aquecimento convencional a 60 °C, porém com tempo mais prolongado de 2 h.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 4.32-4.14 (m, 4H), 3.91 (dd,  $J$  = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J$  = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.52 (dd,  $J$  = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 1.38-1.23 (m, 7H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.0 (C), 168.8 (C), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (C), 29.9 (CH), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 14.14 (CH<sub>3</sub>), 14.12 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3523, 2984, 2878, 1728, 1371, 1205, 1132, 1028.

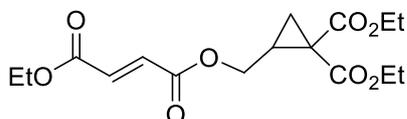
HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 239.08899, encontrado: 239.08902.

### 6.2.7 Procedimento geral para síntese dos ciclopropanos esterificados **17**

A uma solução contendo o ciclopropano-1,1-diéster **15** (216,2 mg, 1,0 mmol) e o ácido correspondente (1,2 mmol) em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mantida sob agitação magnética a 0

°C (em banho de gelo), foi adicionada a carbodiimida (1,2 mmol). Após 5 min, adicionou-se DMAP (146,6 mg, 1,2 mmol) e retirou-se o banho de gelo de modo que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 1-72 h. Em seguida foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada sucessivamente com 1,0 M HCl, NaHCO<sub>3</sub> sat. e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto bruto. A purificação foi feita por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40).

### 2-[(*E*)-3-(Etoxicarbonil)propenoiloximetil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (17a)



Óleo amarelo claro. Rendimento: 53% utilizando DIC (2 h).

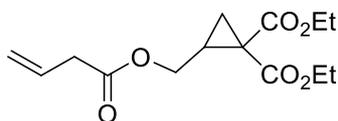
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 6.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 6H), 4.07 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.54 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 169.3 (C), 167.4 (C), 164.8 (C), 164.5 (C), 134.2 (CH), 132.9 (CH), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (2 × CH<sub>2</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (C), 25.3 (CH), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.03 (CH<sub>3</sub>), 13.98 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): *v*<sub>max</sub> 2984, 1726, 1646, 1467, 1297, 1026, 775.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 343.1387, encontrado: 343.1389.

### 2-[(*But*-3-enoiloxi)metil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (17b)



Óleo incolor. Rendimento: 78% utilizando DIC (19 h).

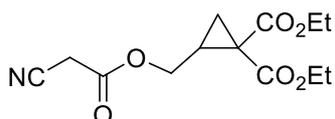
RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 5.94-5.73 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.27-4.04 (m, 5H), 3.95 (dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 171.1 (C), 169.5 (C), 167.4 (C), 130.1 (CH), 118.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.71 ( $\text{CH}_2$ ), 61.72 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 (CH), 25.6 (C), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.10 ( $\text{CH}_3$ ), 14.06 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3084, 2984, 1732, 1644, 1322, 1207, 1134, 997.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 285.1333, encontrado: 285.1334.

### 2-[(2-Cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (17c)



Óleo amarelo. Rendimento: 53% utilizando DCC (1,5 h).

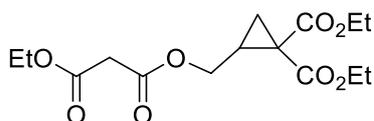
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 4.36 (dd,  $J$  = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.54 (dd,  $J$  = 7.4, 5.2 Hz, 1H), 1.48 (dd,  $J$  = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 169.1 (C), 167.3 (C), 162.8 (C), 112.8 (C), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 (C), 25.0 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  2984, 2937, 2264, 1752, 1724, 1322, 1210, 1134, 1006.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 306.09481, encontrado: 306.09479.

### 2-[(3-Etoxi-3-oxopropanoil)oxi]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (17d)



Óleo amarelo. Rendimento: 50% utilizando DIC (24 h).

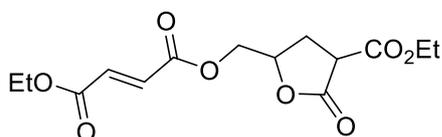
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 4.27-4.11 (m, 7H), 4.06 (dd,  $J$  = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.51 (dd,  $J$  = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 1.43 (dd,  $J$  = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.27-1.22 (m, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 169.3 (C), 167.3 (C), 166.2 (C), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 (CH), 25.2 (C), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.98 ( $\text{CH}_3$ ), 13.96 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3100, 2984, 1752, 1726, 1467, 1132, 1028, 863, 844.

HRMS (ESI+) calcd. para  $C_{15}H_{22}O_8Na^+$   $[M+Na]^+$ : 353.1207, encontrado: 353,1209.

### 6.2.8 Preparação do [4-(etoxicarbonil)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]metil fumarato de etila (19)



Mistura de diastereoisômeros (1:1).

A uma solução contendo o ciclopropano-1,1-diéster **17a** (342,3 mg, 1,0 mmol) em 3,5 mL de  $CH_2Cl_2$ , mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado  $Sc(OTf)_3$  (98,4 mg, 0,2 mmol). Após 72 h a mistura reacional foi filtrada em uma cama de sílica gel. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo. Rendimento: 99%.

RMN de  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 6.80 (br s, 2H), 4.95-4.83 (m, 0,5H), 4.78-4.64 (m, 0,5H), 4.45 (dd,  $J$  = 4,6, 3,2 Hz, 0,5H), 4.39 (dd,  $J$  = 4,6, 3,2 Hz, 0,5H), 4.32-4.14 (m, 5H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.79-2.19 (m, 2H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).

RMN de  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 171.1 (C), 170.9 (C), 167.5 (C), 167.3 (C), 164.7 (C), 164.6 (C), 164.5 (C), 164.4 (C), 135.1 (CH), 134.9 (CH), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 76.3 (CH), 75.9 (CH), 65.6 ( $CH_2$ ), 65.4 ( $CH_2$ ), 62.6 ( $CH_2$ ), 62.5 ( $CH_2$ ), 61.6 ( $CH_2$ ), 61.5 ( $CH_2$ ), 46.51 (CH), 46.48 (CH), 28.1 ( $CH_2$ ), 27.8 ( $CH_2$ ), 14.13 (2  $\times$   $CH_3$ ), 14.10 (2  $\times$   $CH_3$ ).

IV (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu_{max}$  2984, 1781, 1726, 1301, 1263, 1157, 1030, 977.

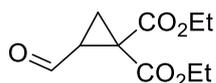
HRMS (ESI+) calcd. para  $C_{14}H_{18}O_8Na^+$   $[M+Na]^+$ : 337.0894, encontrado: 337.0895.

### 6.2.9 Procedimento geral para a oxidação das ciclopropanocarboxamidas **6** e ciclopropano-1,1-diéster **15**

A uma solução contendo o ciclopropano-1,1-diéster **15** (216,2 mg, 1,0 mmol) ou a ciclopropanocarboxamida **6** (1,0 mmol) em 2,5 mL de  $CH_2Cl_2$ , mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se TCICA (244 mg, 1,05 mmol) e, em seguida, TEMPO (31,2 mg, 0,02 mmol). Retirou-se o banho de gelo de modo que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD até o consumo total do material de partida (20 min -24 h). Após o término da reação, a

mistura foi filtrada em uma cama de celite e o filtrado foi lavado com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3×) e HCl 1 M. Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo claro de pureza elevada, comprovada por RMN de <sup>1</sup>H.

### 2-Formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (29)<sup>121</sup>



Óleo amarelo. Rendimento: 75% (20 min).

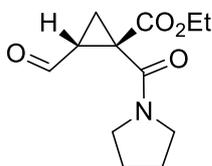
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 9.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.29-4.15 (m, 4H), 2.73 (ddd, *J* = 8.8, 7.0, 4.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 196.4 (CH), 168.0 (C), 166.0 (C), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH + C), 34.9 (C), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (2 × CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3104, 2984, 2874, 1783, 1732, 1488, 1373, 1269, 1201, 1022, 865.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 237.0733, encontrado: 237.0732.

### 2-Formil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (38)



Óleo castanho escuro. Rendimento: 76% (30 min)

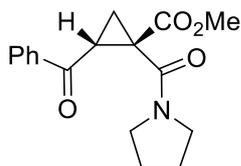
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.21 (m, 4H), 2.61 (ddd, *J* = 6.4, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 1.93-1.80 (m, 5H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 196.5 (CH), 168.3 (C), 162.7 (C), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (C), 35.6 (CH), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 2978, 2878, 1779, 1722, 1636, 1444, 1254, 1146.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 262.1050, encontrado: 262.1051.

## 2-Benzoil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (39)



Óleo castanho escuro. Rendimento: 47% (24 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.01 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (dd,  $J$  = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.47 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.28 (dd,  $J$  = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 1.84-1.64 (m, 5H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 194.7 (C), 170.4 (C), 163.1 (C), 137.3 (C), 133.4 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 46.8 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 (C), 31.6 (CH), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ).

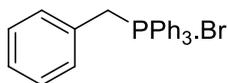
IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3062, 2956, 2878, 1730, 1677, 1646, 1446, 1273, 1148, 702.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 324.1206, encontrado: 324.1205.

### 6.2.10 Procedimento geral para a preparação dos sais de fosfônio 30

A uma solução contendo o brometo de benzila correspondente (1,0 mmol) em 3,0 mL de acetonitrila, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado trifetilfosfina (262,3 mg, 1,0 mmol) formando uma suspensão. A mistura foi submetida à irradiação de micro-ondas a 100 °C (80 W) por 30 min. O tratamento reacional variou conforme o substrato.

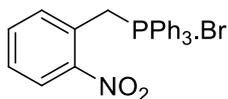
#### Brometo de benziltrifenilfosfônio (30a)<sup>122</sup>



Após 30 min sob irradiação de micro-ondas conforme descrito no item 6.2.10, observou-se formação de precipitado a medida que a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente. Em seguida, o precipitado foi filtrado à vácuo em funil de Buchner, fornecendo o sal de fosfônio **30a** como um sólido branco que foi utilizado em reações posteriores sem a necessidade de purificação.

Sólido branco (p.f. >250 °C). Lit.<sup>122</sup> p.f.: 295-298 °C. Rendimento: 94%.

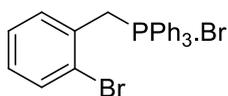
### Brometo de (2-nitrobenzil)trifenilfosfônio (30b)<sup>123</sup>



Após 30 min sob irradiação de micro-ondas conforme descrito no item 6.2.10, não houve precipitação do sal a temperatura ambiente ou sob resfriamento, então o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o produto bruto como um sólido bege claro (p.f.: 228-231 °C). Lit.<sup>123</sup> p.f.: 248 °C (dec.). Rendimento: 99%.

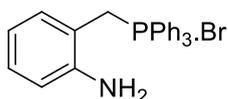
RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.02-7.52 (m, 19H), 5.99 (d, <sup>H-P</sup>J = 14.6 Hz, 2H).

### Brometo de (2-bromobenzil)trifenilfosfônio (30c)<sup>124</sup>



Após 30 min sob irradiação de micro-ondas conforme descrito no item 6.2.10, a mistura reacional foi deixada na geladeira por 1 h. Em seguida, o precipitado formado foi filtrado à vácuo em funil de Buchner, obtendo-se o produto como um sólido branco (p.f.: 179 °C). Lit.<sup>124</sup> p.f.: 171-174 °C. Rendimento: 77%.

### Brometo de (2-aminobenzil)trifenilfosfônio (30e)<sup>125</sup>



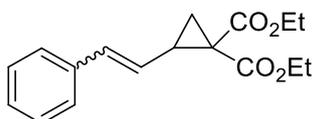
A uma solução do sal de fosfônio **30b** (58,8 mg, 0,123 mmol) em 2,5 mL de etanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se Pd/C 10% m/m (13 mg, 0,0123 mmol). Então, uma bexiga contendo gás hidrogênio foi conectada a mistura reacional e a agitação foi mantida por 1 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, fornecendo o produto bruto como um sólido bege claro (p.f.: 237 °C dec.). Lit.<sup>125</sup> p.f.: 245 °C (dec.).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.76-7.58 (m, 16H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.56-6.33 (m, 2H), 5.10 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

### 6.2.11 Procedimento geral para a síntese dos ciclopropanos **31** oriundos da reação de Wittig

A uma solução contendo o 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila **29** (214,2 mg, 1,0 mmol) em 4,0 mL de THF, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se o sal de fosfônio correspondente **30** (1,2 mmol) e, em seguida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 mmol) formando uma suspensão. Após 12-48 h, o solvente foi evaporado e a mistura diluída em EtOAc e então lavada com H<sub>2</sub>O e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto bruto. A purificação foi feita por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40).

#### 2-Estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31a**)<sup>126</sup>



Mistura de isômeros (80% *trans* e 20% *cis*). Óleo amarelo. Rendimento: 77% (12 h).

Isômero *trans* (majoritário):

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.33-7.12 (m, 5H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 1.75 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Isômero *cis* (minoritário):

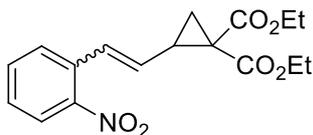
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.33-7.12 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H) 5.17 (dd, *J* = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 169.7 (C), 167.7 (C), 136.9 (C), 136.8 (C), 133.7 (CH), 133.6 (CH.), 129.0 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (2 × CH), 125.0 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 36.8 (C), 36.5 (C), 31.3 (CH), 27.9 (CH), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 14.34 (CH<sub>3</sub>), 14.27 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  3082, 2982, 2872, 1724, 1448, 1371, 1201, 1026, 694.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 311.1254, encontrado: 311.1252.

## 2-[(2-Nitro)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (31b)



Mistura de isômeros (60% *trans* e 40% *cis*). Óleo amarelo. Rendimento: 77% (24 h).

Isômero *trans*:

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.92 (dd,  $J$  = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.64-7.7.36 (m, 4H), 7.16 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 5.84 (dd,  $J$  = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.82 (dd,  $J$  = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 1.72 (dd,  $J$  = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

Isômero *cis*:

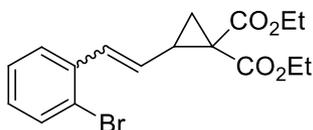
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.08 (dd,  $J$  = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.64-7.7.36 (m, 4H), 6.92 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J$  = 11.2, 10.0 Hz, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.76 (dd,  $J$  = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 1.60 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.3 (C), 169.2 (C), 167.6 (C), 167.5 (C), 148.1 (C), 147.6 (C), 133.1 (CH), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 131.0 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.49 (CH), 128.47 (CH), 128.2 (CH), 124.9 (CH), 124.7 (CH), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.83 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 61.77 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 (C), 36.5 (C), 31.0 (CH), 27.4 (CH), 22.27 ( $\text{CH}_2$ ), 22.30 ( $\text{CH}_2$ ), 14.33 ( $\text{CH}_3$ ), 14.29 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3070, 2984, 1726, 1526, 1444, 1346, 1203, 1132, 1024, 787.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 356.1105, encontrado: 356.1107.

## 2-[(2-Bromo)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (31c)



Mistura de isômeros (67% *trans* e 33% *cis*). Óleo amarelo. Rendimento: 51% (24 h).

Isômero *trans*:

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.99 (dt,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J$  = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 1H), 1.75 (dd,  $J$  = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 1.61 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 1.22 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.17 ( $J$  = 7.2 Hz, 3H).

Isômero *cis*:

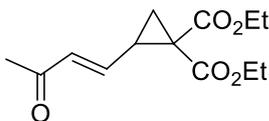
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.51 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (dt,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dt,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J$  = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 4H), 2.75-2.64 (m, 1H), 1.67 (dd,  $J$  = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 1.60 (dd,  $J$  = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 169.5 (C), 169.3 (C), 167.7 (C), 167.6 (C), 136.65 (C), 136.62 (C), 133.0 (CH), 132.8 (CH), 132.7 (CH), 132.3 (CH), 130.8 (CH), 128.95 (CH), 128.89 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 124.1 (C), 123.3 (C), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.70 ( $\text{CH}_2$ ), 61.69 ( $\text{CH}_2$ ), 61.67 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 36.4 (C), 31.1 (CH), 27.6 (CH), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.33 ( $\text{CH}_3$ ), 14.30 ( $\text{CH}_3$ ), 14.20 ( $\text{CH}_3$ ), 14.17 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3056, 2982, 1726, 1469, 1371, 1201, 1132, 1024, 753.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 389.0359, encontrado: 389.0360.

**(*E*)-2-(3-Oxobut-1-en-1-il)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (42)**



Óleo amarelo. Rendimento: 83% (48 h).

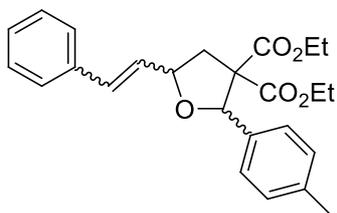
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 6.37-6.29 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 4H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (dd,  $J$  = 7.4, 5.2 Hz, 1H), 1.74 (dd,  $J$  = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 1.29 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 197.2 (C), 168.9 (C), 167.1 (C), 142.7 (CH), 133.4 (CH), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 (C), 29.7 (CH), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  2984, 2876, 1728, 1677, 1626, 1371, 1252, 1205, 1132, 1022, 971.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 277.1046, encontrado: 277.1047.

### 6.2.12 Preparação do 5-estiril-2-(4-tolil)tetrahidrofuran-3,3-dicarboxilato de dietila (47)<sup>41</sup>



Mistura de diastereoisômeros (70:25:5).

A uma solução contendo o 2-estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila **31a** (57,6 mg, 0,2 mmol) em 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se o tolualdeído (70,7 μL, 0,6 mmol) e em seguida o Sc(OTf)<sub>3</sub> (19,7 mg, 0,04 mmol). Após 2 h, a mistura reacional foi filtrada em uma cama de sílica gel. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e diluído em 2 mL de etanol. Em seguida, uma solução de bissulfito de sódio (62 mg em 1 mL de H<sub>2</sub>O) foi adicionada ao balão reacional e a mistura foi agitada por 4 h. Então o sistema foi diluído em água e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto como um óleo amarelo em 50% de rendimento.

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  3027, 2982, 1730, 1448, 1369, 1263, 1181, 1048, 694.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 431.1829 encontrado: 431.1832.

Dados de RMN dos dois principais diastereoisômeros:

Isômero *trans* majoritário (70:25:5):

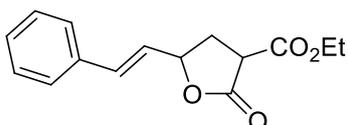
RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.39-7.15 (m, 7H), 7.04-7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.49 (dt, *J* = 10.6, 6.3 Hz, 1H), 4.30-4.06 (m, 2H), 3.77-3.54 (m, 1H), 3.51-3.31 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.2, 10.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 170.9 (C), 168.8 (C), 137.8 (C), 136.6 (C), 135.0 (C), 132.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.58 (CH), 128.55 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (2 × CH), 84.2 (CH), 79.0 (CH), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>).

Isômero *trans* minoritário (70:25:5):

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.39-7.15 (m, 7H), 7.39-7.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J$  = 16.2, 6.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.16 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.30-4.06 (m, 2H), 3.77-3.54 (m, 1H), 3.51-3.31 (m, 1H), 3.00 (dd,  $J$  = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J$  = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.74 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

### 6.2.13 Preparação (*E*)-2-Oxo-5-estiril-tetraidrofurano-3-carboxilato de etila (**49**)<sup>127</sup>



A uma solução contendo o 2-estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31a**) (57,6 mg, 0,2 mmol) em 1,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (19,7 mg, 0,04 mmol). Após 48 h, a mistura reacional foi filtrada em uma cama de celite e sílica gel. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e realizou-se o isolamento da lactona **49** por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40). O produto **49** foi obtido como um óleo amarelo na forma de mistura diastereoisomérica (55:45) em 43% de rendimento.  $R_f$  = 0,5.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.42-7.30 (m, 5H), 6.72 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 0,55H), 6.71 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 0,45H), 6.25 (dd,  $J$  = 16.0, 7.2 Hz, 0,55H), 6.17 (dd,  $J$  = 16.0, 7.2 Hz, 0,45H), 5.34-5.29 (m, 0,45H), 5.09-5.04 (m, 0,55H), 4.28 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 0,45H), 2.74-2.67 (m, 0,55H), 2.62-2.54 (m, 0,55H), 2.38-2.30 (m, 0,45H), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 171.61 (C), 171.56 (C), 167.8 (C), 167.7 (C), 135.6 (C), 134.5 (CH), 133.7 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 80.1 (CH), 79.8 (CH), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 (CH), 46.8 (CH), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3082, 2990, 1771, 1740, 1452, 1373, 1171, 967, 761, 694.

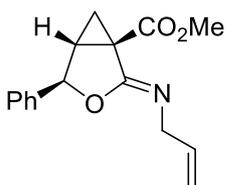
HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 283.0941, encontrado: 283.0938.

### 6.2.14 Procedimento geral para a síntese das ciclopropilideno $\gamma$ -iminolactonas **14**

A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6** (0,7 mmol) em 1,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se o ácido trifílico (61,8  $\mu\text{L}$ , 0,7 mmol). Em seguida, o banho de gelo foi removido e a

mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente até o consumo total do material de partida (monitorado por CCD: 0,3 a 19 h). A solução resultante foi filtrada em uma cama de alumina neutra e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo a iminolactona **14a-j**.

**(2Z)-4-Fenil-2-[(prop-2-en-1-il)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14a)**



Óleo amarelo. Rendimento: 93% (0,5 h).

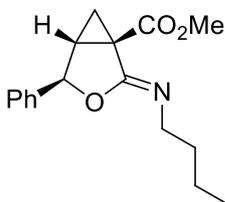
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.44-7.25 (m, 5H), 5.99 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H), 5.24 (dq,  $J$  = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.08 (ddt,  $J$  = 15.5, 5.5, 1.7 Hz, 1H), 3.95 (ddt,  $J$  = 15.5, 5.5, 1.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.08 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.36 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 168.3 (C), 157.6 (C), 140.2 (C), 136.2 (CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 125.5 (2  $\times$  CH), 114.8 ( $\text{CH}_2$ ), 81.5 (CH), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 31.7 (C), 20.7 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3066, 3033, 2953, 2856, 1789, 1726, 1642, 1440, 1326, 1173, 1087, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.1281, encontrado: 272.1282.

**(2Z)-2-(Butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14b)**



Óleo amarelo. Rendimento: 84% (1 h).

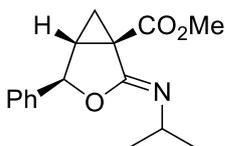
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.45-7.25 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46-3.25 (m, 2H), 2.48 (dd,  $J$  = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J$  = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 3H), 0.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 168.6 (C), 156.5 (C), 140.6 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 81.2 (CH), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 (C), 20.69 ( $\text{CH}_2$ ), 20.66 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3033, 2955, 2872, 1791, 1709, 1656, 1440, 1326, 1173, 1087, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 288.15942, encontrado: 288.15941.

**(2Z)-4-Fenil-2-[(propan-2-il)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14c)**



Sólido branco (p.f.: 76.6-77.6  $^{\circ}\text{C}$ ). Rendimento: 62% (19 h).

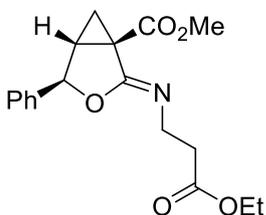
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.42-7.27 (m, 5H), 5.19 (s, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (dd,  $J$  = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 2.09 (dd,  $J$  = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.32 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 1.17 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 168.4 (C), 155.2 (C), 140.6 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.7 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 81.2 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 48.0 (CH), 35.2 (CH), 31.6 (C), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3033, 2966, 2870, 1789, 1722, 1709, 1436, 1316, 1261, 1087, 777.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274.1438, encontrado: 274.1437.

**(2Z)-2-[(3-Etoxi-3-oxopropil)imino]-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14d)**



Óleo amarelo. Rendimento: 72% (1 h).

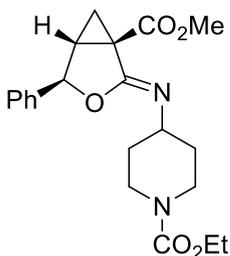
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.46-7.27 (m, 5H), 5.22 (s, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.51 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.35 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.5 (C), 168.3 (C), 157.7 (C), 140.3 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 81.6 (CH), 60.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 31.8 (C), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3033, 2954, 1785, 1732, 1656, 1440, 1326, 1175, 1093, 753, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 332.1492, encontrado: 332.1494.

**4-[(2Z)-4-Fenil-1-(metoxicarbonil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]amino} piperidino-1-carboxilato de etila (14e)**



Óleo amarelo. Rendimento: 57% (0,3 h).

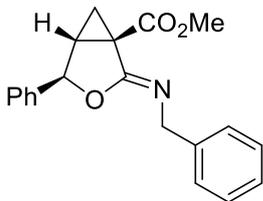
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.43-7.27 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 4.11 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.48 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.34 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 168.3 (C), 156.4 (C), 155.8 (C), 140.4 (C), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.0 (CH), 125.8 (2  $\times$  CH), 81.8 (CH), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 (CH), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 42.5 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 (C), 20.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3033, 2927, 2856, 1730, 1695, 1436, 1326, 1171, 1093, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 387.19145, encontrado: 387.19141.

**(2Z)-2-(Benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14f)**



Óleo amarelo. Rendimento: 97% (0,3 h).

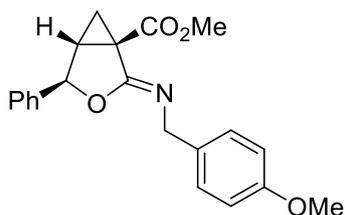
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.39-7.19 (m, 10H), 5.23 (s, 1 H), 4.66 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.51 (dd,  $J$  = 8.6, 5.3 Hz 1H), 2.09 (dd,  $J$  = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.37 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 168.4 (C), 157.7 (C), 140.7 (C), 140.3 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 127.6 (2  $\times$  CH), 126.4 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 81.6 (CH), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 31.9 (C), 20.7 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3031, 2954, 2870, 1785, 1726, 1605, 1440, 1328, 1171, 1091, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322.14377, encontrado: 322.14384.

**(2Z)-4-Fenil-2-[(4-metoxibenzil)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14g)**



Óleo amarelo. Rendimento: 88% (0,3 h).

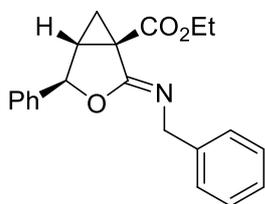
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.40-7.22 (m, 7H), 6.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.51 (dd, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 2.09 (dd,  $J$  = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.37 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 168.4 (C), 158.2 (C), 157.5 (C), 140.2 (C), 132.8 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.78 (2  $\times$  CH), 128.76 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 113.7 (2  $\times$  CH), 81.5 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 31.8 (C), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3033, 2954, 2835, 1783, 1728, 1656, 1440, 1328, 1173, 1089, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.1543, encontrado: 352.1545.

**(2Z)-2-(Benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (14h)**



Óleo amarelo. Rendimento: 95% (1 h).

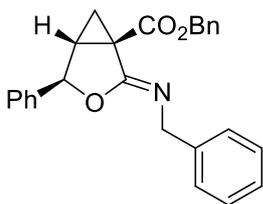
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.40-7.18 (m, 10H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 2.49 (dd,  $J$  = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J$  = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.36 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 167.8 (C), 157.8 (C), 140.7 (C), 140.3 (C), 128.9 (2  $\times$  CH), 128.7 (CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 126.3 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 81.6 (CH), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (CH), 32.0 (C), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3031, 2982, 2872, 1720, 1605, 1454, 1326, 1185, 1091, 734, 698.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.15942, encontrado: 336.15938.

**(2Z)-2-(Benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (14i)**



Óleo amarelo. Rendimento: 94% (1 h).

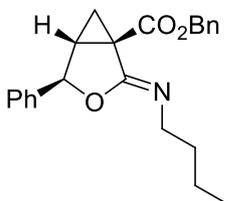
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.35-7.18 (m, 15H), 5.28 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.16 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J$  = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 2.11 (d,  $J$  = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.39 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 167.8 (C), 157.6 (C), 140.6 (C), 140.2 (C), 135.6 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.22 (2  $\times$  CH), 128.17 (CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 126.3 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 81.7 (CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 (CH), 32.2 (C), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3031, 2927, 1724, 1605, 1454, 1326, 1173, 1091, 734, 698.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 398.1751, encontrado: 398.1749.

**(2Z)-2-(Butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (14j)**



Óleo amarelo. Rendimento: 70% (0,3 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.35-7.27 (m, 10H), 5.28 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.14 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.45 (dd,  $J$  = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 2.08 (dd,  $J$  = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 3H), 0.86 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 167.8 (C), 156.4 (C), 140.6 (C), 135.8 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.2 (CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 125.7 (2  $\times$  CH), 81.3 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 (C), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

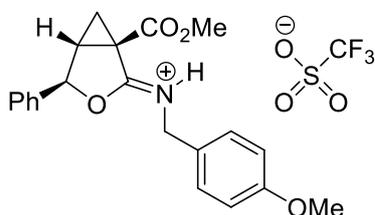
IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 3033, 2956, 2929, 2870, 1726, 1650, 1456, 1324, 1175, 1083, 751, 698.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.1907, encontrado: 364.1908.

### 6.2.15 Procedimento geral para a preparação dos sais de imínio 52g e 52k

A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6** (0,30 mmol) em 1,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se o ácido trifílico (0,3 mmol). Em seguida, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida o produto **52** foi obtido quantitativamente.

#### Trifluorometanossulfonato de (2Z)-4-fenil-1-(metoxicarbonil)-N-(4-metoxibenzil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-imínio (52g)



Óleo amarelo. Rendimento: 99%.

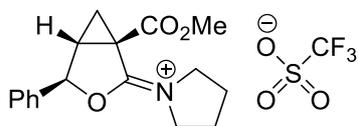
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 11.50 (br s, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.22 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.73-4.62 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.49 (dd,  $J$  = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.06 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.8 (C), 164.7 (C), 160.0 (C), 134.7 (C), 130.8 (CH), 130.2 (2  $\times$  CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 126.2 (2  $\times$  CH), 125.3 (C), 120.2 (q,  $J$  = 317 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 114.5 (2  $\times$  CH), 91.7 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.3 ( $\text{CH}_3$ ), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 (CH), 35.1 (C), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3105, 2964, 2839, 1732, 1695, 1613, 1516, 1254, 1161, 1032, 638.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$   $[\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-]^+$ : 352.1543, encontrado: 352.1542.

**Trifluorometanossulfonato de 4-fenil-1-(metoxicarbonil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]-2-pirrolidínio (52k)**



Óleo amarelo. Rendimento: 99%.

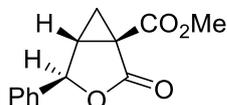
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.48-7.20 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.10-3.69 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.30-1.95 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.1 (C), 164.6 (C), 135.3 (C), 130.7 (CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 126.4 (2  $\times$  CH), 120.5 (q,  $J$  = 319 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 90.5 (CH), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 38.9 (CH), 35.4 (C), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3105, 2962, 2888, 1787, 1740, 1691, 1448, 1265, 1155, 1030, 638, 518.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$  [ $\text{M}-\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$ ] $^+$ : 286.1438, encontrado: 286.1439.

**6.2.16 Preparação do 4-*epi*-4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (*epi*-5a)**



A uma solução contendo a ciclopropilideno iminolactona **39a** (76,6 mg, 0,33 mmol) em 3,0 mL de isopropanol, mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se 0,2 mL de HCl 3 M. Em seguida, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. A mistura resultante foi neutralizada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 70:30) fornecendo um óleo amarelo. Rendimento 63%.

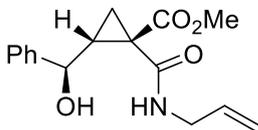
RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.39-7.19 (m, 5H), 5.22 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.08 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.50 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.2 (C), 167.0 (C), 138.6 (C), 129.2 (CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 79.5 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 34.7 (CH), 29.9 (C), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3033, 2956, 2854, 1779, 1728, 1440, 1322, 1173, 1087, 755, 698.

HRMS (ESI+) calcd para  $C_{13}H_{12}O_4Na^+$   $[M+Na]^+$ : 255.0628, encontrado: 255.0627.

### 6.2.17 Preparação do *epi*-2-[hidroxi(fenil)metil]-1-[(prop-2-en-1-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (*epi*-6a)



A uma solução contendo a ciclopropilideno lactona **epi-5a** (232,2 mg, 1,0 mmol) e alilamina (90  $\mu$ L, 1,2 mmol) em 3,5 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado LiCl (42,4 mg, 1,0 mmol) e  $Et_3N$  (27,8  $\mu$ L, 0,2 mmol). Após 96 h, a reação foi encerrada com a adição de HCl 0,1 M e diluída em EtOAc. Em seguida a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (5 $\times$ ). Os extratos orgânicos foram lavados com *brine*, secos com  $Na_2SO_4$  anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo bruto. A purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) forneceu a ciclopropanocarboxamida **epi-6a** como um óleo amarelo. Rendimento: 39%.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 8.11 (br s, 1H), 7.42-7.26 (m, 5H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 2H), 4.64 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.27 (dt,  $J$  = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 1.87 (dd,  $J$  = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dd,  $J$  = 9.5, 4.6 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ = 172.4 (C), 167.4 (C), 143.1 (C), 133.8 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 125.9 (2  $\times$  CH), 116.4 ( $CH_2$ ), 72.6 (CH), 52.7 ( $CH_3$ ), 42.4 ( $CH_2$ ), 39.4 (CH), 33.4 (C), 20.3 ( $CH_2$ ).

IV (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu_{max}$  3351, 3029, 2923, 2852, 1728, 1640, 1540, 1436, 1246, 1150, 700.

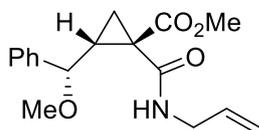
HRMS (ESI+) calcd para  $C_{16}H_{19}NO_4Na^+$   $[M+Na]^+$ : 312.1206, encontrado: 312.1208.

### 6.2.18 Procedimento geral para a solvólise dos sais de imínio 52

A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6a** (86,8 mg, 0,30 mmol) em 1,0 mL de  $CH_2Cl_2$ , mantida sob agitação magnética a 0  $^\circ C$  (em banho de gelo), adicionou-se o ácido trifílico (26,5  $\mu$ L, 0,30 mmol). Então, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura resultante foi solubilizada no correspondente álcool (1,0 mL). Após agitação a temperatura ambiente 1 h, a mistura

final foi filtrada em cama de alumina neutra e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto de solvólise **54**.

### 2-[Metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54a**)



Sólido branco (p.f.: 237-239 °C). Rendimento 99%.

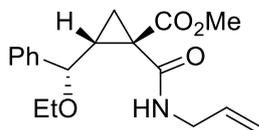
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.07 (br s, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.90 (dd,  $J$  = 8.2, 3.0 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.8 (C), 166.0 (C), 141.0 (C), 133.9 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.0 (CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 80.4 (CH), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 (CH), 31.1 (C), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3064, 3029, 2952, 2823, 1791, 1715, 1658, 1534, 1440, 1089, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 326.13628, encontrado: 326.13630.

### 2-[Etoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54b**)



Óleo amarelo. Rendimento: 82%.

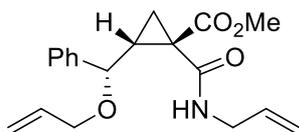
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.12 (br s, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 5.81-5.72 (m, 1H), 5.16- 5.08 (m, 2H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.32 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.91 (dd,  $J$  = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 1.17 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.9 (C), 166.1 (C), 141.7 (C), 134.0 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 126.8 (2  $\times$  CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 78.5 (CH), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 (CH), 31.3 (C), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3355, 3031, 2976, 1791, 1717, 1658, 1534, 1440, 1146, 1089, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 340.15193, found: 340.15187.

## 2-[Aliloxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (54c)



Óleo amarelo. Rendimento: 99%.

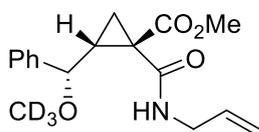
$^1$  RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.10 (br s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.26-5.07 (m, 4H), 4.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.8 (C), 166.0 (C), 141.2 (C), 134.8 (CH), 133.9 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 127.9 (CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 117.0 ( $\text{CH}_2$ ), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 78.1 (CH), 69.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 (CH), 31.2 (C), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3029, 2954, 2858, 1791, 1715, 1660, 1534, 1440, 1144, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 352.15193, encontrado: 352.15198.

## 2-[( $^2\text{H}_3$ )-Metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (54d)



Óleo amarelo. Rendimento: 98%.

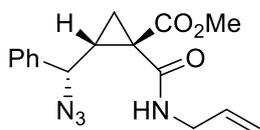
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.06 (br s, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.90 (dd,  $J$  = 8.4, 3.6 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.9 (C), 166.0 (C), 141.1 (C), 134.0 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.0 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 80.3 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 (CH), 31.1 (C), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3357, 3031, 2954, 2240, 2199, 2060, 1789, 1715, 1658, 1534, 1438, 1118, 702.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{D}_3\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 329.1551, encontrado: 329.1553.

### 6.2.19 Preparação do 2-[azido(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (55)



A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6a** (86,8 mg, 0,30 mmol) em 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se o ácido triflico (26,5 µL, 0,30 mmol). Então, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional solubilizado em 1,0 mL de acetona. A mistura resultante foi tratada com uma solução aquosa da NaN<sub>3</sub> preparada previamente (19 mg, 0,60 mmol, em 0,5 mL de H<sub>2</sub>O) e agitada por mais 1 h. Posteriormente, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraiu-se com EtOAc (4×). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto **55** como um sólido branco (p.f.: > 190 °C; decompõe-se lentamente). Rendimento: 84%

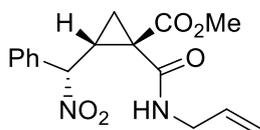
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.31 (br s, 1H), 7.41-7.22 (m, 5H), 5.76-5.63 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 172.5 (C), 165.7 (C), 138.8 (C), 133.8 (CH), 128.9 (2 × CH), 128.5 (CH), 127.0 (2 × CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH), 31.1 (C), 21.4 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3355, 3066, 3033, 2956, 2854, 2097, 1787, 1715, 1656, 1536, 1281, 1146, 702.

HRMS (ESI+) calcd para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 337.1271, encontrado: 337.1270.

### 6.2.20 Preparação do 2-[nitro(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (56)



A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6a** (86,8 mg, 0,30 mmol) em 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se o ácido trifílico (26,5 µL 0,30 mmol). Então, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Em seguida a solução resultante foi tratada com uma solução de NaNO<sub>2</sub> (41,4 mg, 0,60 mmol, em 0,15 mL de H<sub>2</sub>O) e a mistura final foi agitada por mais 1,5 h. Posteriormente, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraiu-se com EtOAc (4×). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto **56** como um óleo amarelo. Rendimento: 30%.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 8.35 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 5.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.64-5.55 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.95 (ddd, *J* = 10.2, 8.8, 8.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 172.1 (C), 165.2 (C), 134.4 (C), 133.6 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 88.3 (CH), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH), 31.4 (C), 21.8 (CH<sub>2</sub>).

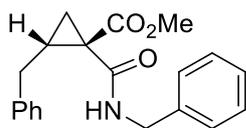
IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3357, 3013, 2956, 1789, 1717, 1658, 1552, 1440, 1328, 1146, 722.

HRMS (ESI+) calcd para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 341.1108, encontrado: 341.1103.

### 6.2.21 Procedimento geral para hidrogenólise das ciclopropilideno γ-iminolactonas **14f,g**

A uma solução de ciclopropilideno iminolactona **14** (0.21 mmol) em 1,5 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub> em carbono 20% m/m (para **14f**: 30,9 mg, 0,04 mmol; para **14g**: 20,8 mg, 0,03 mmol). Então, uma bexiga contendo gás hidrogênio foi conectada a mistura reacional e a agitação foi mantida por 1 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto **60**.

### 2-Benzil-1-(benzilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (60f)



Sólido branco (p.f.: 50-54 °C). Rendimento: 50%.

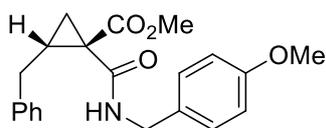
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.55 (br s, 1H), 7.25-7.08 (m, 10H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.86 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.96 (dd,  $J$  = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 1.75 (dd,  $J$  = 9.2, 4.0 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.5 (C), 166.5 (C), 140.5 (C), 138.5 (C), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 (CH), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (C), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3345, 3062, 3029, 2952, 2856, 1711, 1654, 1534, 1271, 1148, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 346.1414, encontrado: 346.1416.

### 2-Benzil-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (60g)



Sólido branco (p.f.: 68-72 °C). Rendimento: 72%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.54 (br s, 1H), 7.28-7.15 (m, 7H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.92 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.01 (dd,  $J$  = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.80 (dd,  $J$  = 9.2, 4.0 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.4 (C), 166.3 (C), 158.9 (C), 140.4 (C), 130.6 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 126.2 (CH), 114.0 (2  $\times$  CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 (C), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3321, 3066, 3029, 2952, 2841, 1722, 1644, 1544, 1254, 1161, 732.

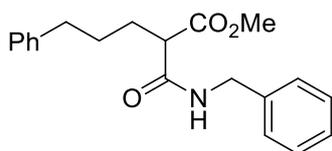
HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 376.15193, encontrado: 376.15189.

### 6.2.22 Preparação da monoéster-monoamida 61 de cadeia aberta

A uma solução de ciclopropilideno iminolactona **14** (0,25 mmol) em 2,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  em carbono 20% m/m (35,5 mg, 0,05 mmol). Então, uma bexiga contendo gás

hidrogênio foi conectada a mistura reacional e a agitação foi mantida por 20-24 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto **61**.

### 2-(Benzilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (**61f**)



Sólido amarelo (p.f.: 49-52 °C). Rendimento: 54% (20 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.44-7.11 (m, 10H), 6.82 (br s, 1H), 4.69-4.34 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.63 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.79-1.56 (m, 2H).

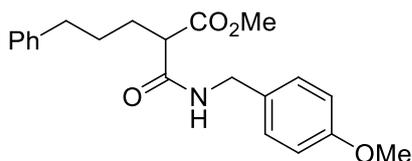
RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 172.6 (C), 168.2 (C), 141.7 (C), 138.1 (C), 128.8 (2  $\times$  CH), 128.50 (2  $\times$  CH), 128.48 (2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 (CH), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3413, 3064, 3029, 2952, 2860, 1736, 1652, 1454, 1150, 751, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 348.15701, encontrado: 348.15705.

O composto **61f** também foi obtido segundo a metodologia descrita a seguir: A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida **6f** (71 mg, 0,21 mmol) em 2,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  em carbono 20% m/m (31,3 mg, 0,042 mmol). Então, uma bexiga contendo gás hidrogênio foi conectada a mistura reacional e a agitação foi mantida por 24 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida fornecendo um sólido amarelo (p.f.: 49-52 °C). Rendimento: 95%.

### 2-[(4-Metoxibenzil)carbamoil]-5-fenilpentanoato de metila (**61g**)



Sólido amarelo (p.f.: 49-53 °C). Rendimento: 30% (24 h).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.27-7.24 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 5H), 6.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (dd,  $J$  = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J$  = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (s,

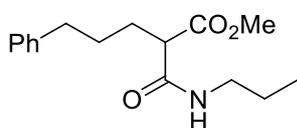
3H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.60 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.94 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.4$  (C), 168.1 (C), 159.0 (C), 141.7 (C), 130.1 (C), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.4 (4  $\times$  CH), 125.9 (CH), 114.1 (2  $\times$  CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 (CH), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3296, 3086, 2933, 2864, 1744, 1650, 1554, 1248, 1197, 749, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 378.1676, encontrado: 378.1677.

### 2-(Propilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (61d)



A uma solução contendo a ciclopropanocarboxamida *O*-acilada **13d** (65,5 mg, 0,16 mmol) em 2,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  em carbono 20% m/m (24,9 mg, 0,032 mmol). Então, uma bexiga contendo gás hidrogênio foi conectada a mistura reacional e a agitação foi mantida por 92 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e alumina neutra e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida fornecendo um sólido branco (p.f.: 48-50 °C). Rendimento: 92%.

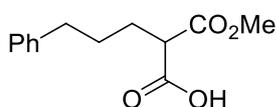
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29$ -7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.58 (br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.8$  (C), 168.2 (C), 141.7 (C), 128.4 (2  $\times$  CH), 126.0 (CH), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 (CH), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 11.4 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3296, 3086, 2933, 2874, 1744, 1650, 1554, 1436, 1248, 1197, 700.

HRMS (ESI+) calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 300.1570, encontrado: 300.1571.

### 6.2.23 Preparação do ácido 2-(metoxicarbonil)-5-fenilpentanóico (62)



A uma solução contendo a ciclopropilideno lactona **5a** (75,4 mg, 0,32 mmol) em 2,0 mL de metanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub> em carbono 20% m/m (48,7 mg, 0,064 mmol). Então, uma bexiga contendo gás hidrogênio foi conectada a mistura reacional e a agitação foi mantida por 24 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo. Rendimento: 90%.

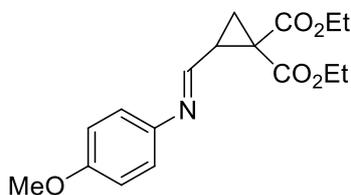
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 170.00 (C), 169.98 (C), 141.6 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.0 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3468, 3086, 2954, 2862, 2500, 1738, 1715, 1438, 1342, 1203, 751, 700.

HRMS (ESI+) calcd para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 259.094080, encontrado: 259.094082.

#### 6.2.24 Preparação da 2-[[[(4-metoxifenil)imino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**65d**)



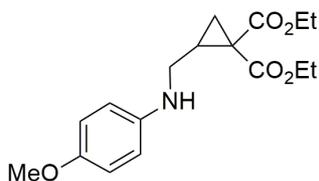
A uma solução contendo o 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**29**) (214,2 mg, 1,0 mmol) em 2,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se a *p*-anisidina (123,2 mg, 1,0 mmol). Após 19 h, o solvente foi evaporado para fornecer o produto bruto como um óleo castanho. Rendimento: 74% (contém ~15% de *p*-metoxianilina).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.28-4.14 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (ddd, *J* = 9.2, 7.2, 5.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 2982, 2837, 1728, 1511, 1246, 1032, 832.

HRMS (ESI+) calcd para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 270.1700, encontrado: 270.1699.

### 6.2.25 Preparação do 2-[[[(4-metoxifenil)amino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**66d**)



A uma solução contendo a 2-[[[(4-metoxifenil)imino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**65d**) (319,3 mg, 1,0 mmol) em 2,0 mL de etanol, mantida sob agitação magnética a 0 °C (em banho de gelo), adicionou-se  $\text{KBH}_4$  (53,9 mg, 1,0 mmol). Após cinco minutos, retirou-se o banho de gelo de modo que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente. Após 23 h, o solvente foi evaporado e a mistura foi diluída em EtOAc, lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  6 M. Em seguida, a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, sendo concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo castanho. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 70:30). Rendimento: 50%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.78 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.28-4.13 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J$  = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.1 (C), 168.1 (C), 152.6 (C), 142.2 (C), 115.1 (2  $\times$  CH), 114.6 (2  $\times$  CH), 61.85 ( $\text{CH}_2$ ), 61.79 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 (C), 27.5 (CH), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3390, 2982, 2833, 1724, 1514, 1283, 1036, 822.

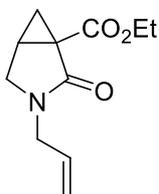
HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322.1649, encontrado: 322.1650.

### 6.2.26 Procedimento geral para a síntese das ciclopropilideno lactamas **67**

A uma solução contendo o aldeído **29** (214,2 mg, 1,0 mmol) em 2,0 mL de isopropanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se a amina correspondente (1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada *overnight*. Então, adicionou-se o agente redutor correspondente (0,5 - 1,0 mmol). Após determinado tempo (1,5 - 26 h), a mistura resultante foi diluída em EtOAc e lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  6 M. Os extratos orgânicos combinados foram secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrados

sob pressão reduzida para fornecer o resíduo bruto. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40).

### 3-Alil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (67a)<sup>128</sup>



Óleo amarelo. Rendimento: 64% (26 h). Utilizou-se NaBH<sub>4</sub> (0,5 mmol).

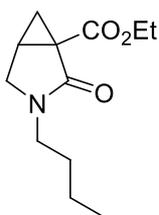
RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 5.71-5.51 (m, 1H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86-3.63 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 1.86 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.02 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 169.2 (C), 168.8 (C), 132.4 (CH), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C), 22.9 (CH), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): *v*<sub>max</sub> 3082, 2982, 1722, 1695, 1448, 1277, 1179, 1006, 934, 761.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 232.0944, encontrado: 232.0944.

### 3-Butil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (67b)



Óleo amarelo. Rendimento: 22% (1,5 h). Utilizou-se NaBH<sub>4</sub> (1,0 mmol).

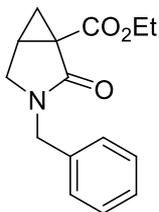
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.22-3.05 (m, 3H), 2.27 (dt, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 169.3 (C), 168.9 (C), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): *v*<sub>max</sub> 2960, 2874, 1722, 1693, 1452, 1379, 1279, 1181, 1057.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 248.1257, encontrado: 248.1260.

### 3-Benzil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (67c)<sup>83</sup>



Óleo amarelo. Rendimento: 40% (24 h). Utilizou-se  $\text{KBH}_4$  (1,0 mmol).

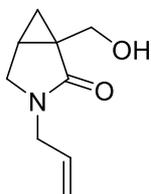
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.27-7.18 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.43 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 3H), 3.36 (dd,  $J$  = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.02 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 2.23 (dt,  $J$  = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J$  = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 169.4 (C), 168.8 (C), 136.4 (C), 128.8 (2  $\times$  CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 (C), 22.8 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3064, 2982, 1720, 1693, 1448, 1379, 1277, 1185, 702.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 282.1101, encontrado: 282.1103.

#### 6.2.27 Preparação do 3-alil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (68a)



A uma solução contendo o aldeído **29** (214,2 mg, 1,0 mmol) em 2,0 mL de isopropanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se alilamina (75  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 20 h. Então, adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (37,8 mg, 1,0 mmol) e a agitação foi mantida por mais 21 h. A mistura resultante foi diluída em EtOAc e lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  6 M. A fase aquosa foi basificada com  $\text{NaOH}$  6 M e extraída com EtOAc (5 $\times$ ) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 $\times$ ). Os extratos orgânicos combinados foram secos com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto **68a** como um óleo amarelo em 60% de rendimento.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 5.64-5.54 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 2H), 3.85 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J$  = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.16 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 1.85 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 1.07 (dd,  $J$  = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 0.68 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H).

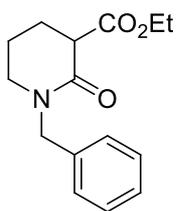
RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 175.3 (C), 132.6 (CH), 118.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 (C), 17.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.9 (CH).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3392, 2923, 2872, 1664, 1463, 1254, 1026, 930.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 190.0838, encontrado: 190.0839.

## 6.2.28 Preparação das $\delta$ -lactamas 71

### 1-Benzil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (71c)<sup>119</sup>



A uma solução contendo o aldeído **29** (214,2 mg, 1,0 mmol) em 2,0 mL de etanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se benzilamina (109,2  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 23 h. Então, adicionou-se Pd/C 10% m/m (10,6 mg, 0,1 mmol), conectou-se uma bexiga contendo gás hidrogênio à mistura reacional e a agitação foi mantida por mais 1 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido continha uma mistura de produtos que foram separados por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto **71c** como um óleo amarelo em 15% de rendimento ( $R_f = 0,26$ ) e a lactama desbenzilada **72** em 59% de rendimento ( $R_f = 0$ ), obtida após eluição com metanol. Dados para **71c**:

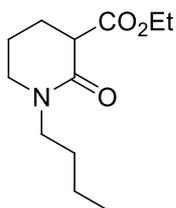
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.35-7.25 (m, 5H), 4.74 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.50 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 171.3 (C), 166.1 (C), 137.0 (C), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 127.5 (CH), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 50.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 (CH), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3062, 2939, 1734, 1646, 1493, 1356, 1163, 1030, 700.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 284.1257, encontrado: 284.1259.

### 1-Butil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (71b)



A uma solução contendo o aldeído **29** (214,2 mg, 1,0 mmol) em 2,0 mL de etanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se *n*-butilamina (109,2  $\mu$ L, 1,0 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 23 h. Então, adicionou-se Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% m/m (70,2 mg, 0,1 mmol), conectou-se uma bexiga contendo gás hidrogênio à mistura reacional e a agitação foi mantida por mais 1 h. A mistura resultante foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:EtOAc 60:40) para fornecer o produto **71b** como um óleo amarelo em 20% de rendimento.

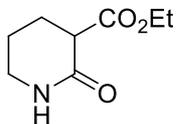
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 4.24-4.14 (m, 2H), 3.47-3.23 (m, 5H), 2.14-1.89 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 171.4 (C), 165.7 (C), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  2960, 2872, 1736, 1646, 1493, 1371, 1179, 1032, 861.

HRMS (ESI+) calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 250.1414, encontrado: 250.1412.

### 6.2.29 Preparação da 2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (72)<sup>120</sup>



A uma solução contendo o aldeído **29** (128,5 mg, 0,60 mmol) em 2,0 mL de etanol, mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, adicionou-se benzilamina (65,5  $\mu$ L, 0,60 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 23 h. Então, adicionou-se Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% m/m (70,2 mg, 0,1 mmol), conectou-se uma bexiga contendo gás hidrogênio à mistura reacional e a agitação foi mantida *overnight*. A mistura resultante

foi filtrada em cama de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo amarelo. Rendimento: 99%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 6,72 (br s, NH), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.43-3.24 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.9 (C), 168.2 (C), 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 (CH), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3225, 2980, 2874, 1734, 1671, 1493, 1371, 1265, 1173, 1032.

HRMS (ESI+) calcd. para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 194.0788, encontrado: 194.0785.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R.; Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications, 2 Ed; West Sussex: John Wiley & Sons, **2011**.
2. O'Hagan, D.; Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435–446.
3. Cossy, J.; Guérinot, A.; Natural Products Containing Oxygen Heterocycles – Synthetic Advances Between 1990 and 2015; *Adv. Heterocycl. Chem.* **2016**, 119, 107-142.
4. Janecki, T.; Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity; Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2014**.
5. Kishore, G.; Gautam, V.; Chandrasekaran, S.; Novel synthesis of carbohydrate fused  $\alpha$ -amino  $\gamma$ -lactams and glycopeptides by NIS mediated ring opening of donor-acceptor substituted cyclopropanes; *Carbohydr. Res.* **2014**, 390, 1-8.
6. Deligeorgiev, T.; Gadjev, N.; Vasilev, A.; Kaloyanova, St.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Green Chemistry in Organic Synthesis; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, 7, 44-53.
7. Chen, D. Y.-K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A.; Recent advances in the total synthesis of cyclopropane-containing natural products; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4631-4642.
8. Tang, P.; Qin, Y.; Recent Applications of Cyclopropane-Based Strategies to Natural Product Synthesis; *Synthesis* **2012**, 44, 2969-2984.
9. Gopinath, P.; Chandrasekaran, S.; Recent Advances in the Chemistry of Doubly Activated Cyclopropanes: Synthesis and Reactivity; *Curr. Org. Chem.* **2019**, 23, 276-312.
10. Talele, T. T.; The “cyclopropyl fragment” is a versatile player that frequently appears in preclinical/clinical drug molecules; *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8712-8756.
11. Carson, C. A.; Kerr, M. A.; Heterocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051-3060.
12. Reissig, H.-U.; Zimmer, R.; Donor-Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151-1196.

13. Mel'nikov, M. Y.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I.; Recent advances in ring-forming reactions of donor-acceptor cyclopropanes; *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 293-301.
14. Guarpure, J. S.; Nanda, N. L.; Application of oxygen/nitrogen substituted donor-acceptor cyclopropanes in the total synthesis of natural products; *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 711-720.
15. Veeranna, D. K.; Das, K. K.; Baskaran, S.; One-pot synthesis of cyclopropane-fused cyclic amidines: an oxidative carbanion cyclization; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 129, 16415-16419.
16. Fritz, P. S.; Matlock, V. J.; McGarrigle, M. E.; Aggarwal, V. K.; Efficient synthesis of cyclopropane-fused heterocycles with bromoethylsulfonium salt; *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10827-10831.
17. Harris, L.; Gilpin, M.; Thompson, L. A.; Cowley, R. A.; Moloney, G. M.; A novel class of azatricyclononanes: pentasubstituted cyclopropanes from an uncatalysed reaction; *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 726-729.
18. Avetisyan, A. A.; Tokmadzyan, G. G.; Karapetyan, L. V.; Balayan, L. S.; Synthesis and some transformations of bicyclic  $\gamma$ -lactones with a fused cyclopropane ring; *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1795-1798.
19. Rappoport, Z.; The chemistry of the cyclopropyl group, V 2. Jerusalem: The Hebrew University, **1995**.
20. Bruice, P.; Química Orgânica, 4. Ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, **2006**.
21. Rappoport, Z.; The chemistry of the cyclopropyl group V 1. Jerusalem: The Hebrew University, **1995**.
22. Wessjohann, L. A.; Brandt, W. Biosynthesis and metabolism of cyclopropane rings in natural compounds; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625-1647.
23. Leão, A. C. R.; Ferreira, F. V.; Pinheiro, S.; Catálise assimétrica na ciclopropanação de olefinas; *Quim. Nova* **2007**, 30, 1721-1731.
24. Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H.; Recent advances in the synthesis of cyclopropanes; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 7315-7329.
25. Kulinkovich, O. G.; Cyclopropanes in Organic Synthesis; New Jersey: John Wiley & Sons, **1948**.
26. Lebel H.; Marcoux, J.; Molinaro, C.; Charette, A. B.; Stereoselective cyclopropanation reactions; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977-1050.

27. Donaldson, W. A.; Synthesis of cyclopropane containing natural products; *Tetrahedron* **2001**, 8589-8627.
28. Ebner, C.; Carreira, E. M.; Cyclopropanation strategies in recent total synthesis; *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11651-11679.
29. Simaan, M.; Marek, I.; Diastereo- and enantioselective preparation of cyclopropanol derivatives; *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 752-760.
30. Baumann, A. N.; Schüppel, F.; Eisold, M.; Kreppel, A.; de Vivie-Riedle, R.; Didier, D.; Oxidative ring contraction of cyclobutanes: general approach to cyclopropylketones including mechanistic insights; *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4905-4921.
31. Murray, C. K.; Yang, D. C.; Wulff, W. D.; Cyclopropanation with acyloxy chromium carbene complexes. A synthesis of ( $\pm$ )-prostaglandin E<sub>2</sub> methyl ester; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5660-5662.
32. Henniges, H.; Militzer, H. C.; de Meijere, A.; A New Versatile Synthesis of *tert*-Butyl-2-Alkoxypropylcarboxylates; *Synlett* **1992**, 735-737.
33. Fox, D. J.; Pedersen, D. S.; Petersen, A. B.; Warren, S.; Diphenylphosphinoyl chloride as a chlorinating agent the selective double activation of 1,2-diols; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3117-3119.
34. Misumi, A.; Iwanaga, K.; Furuta, K.; Yamamoto, H.; Simple Asymmetric Construction of Carbocyclic Framework. Direct Coupling of Dimethyl Succinate with 1, $\omega$ -Dihalides; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3343-3345.
35. Marques, M. V.; Sá, M. M.; Lithium Chloride-Mediated Stereoselective Synthesis of Cyclopropanecarboxamides from  $\gamma,\delta$ -Epoxy Malonates through a Domino Cyclopropanation/Lactonization/Aminolysis Process; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4650-4658.
36. Budynina, E. M.; Ivanov, K. L.; Sorokin, I. D.; Melnikov, M. Y.; Ring opening of donor-acceptor cyclopropanes with *N*-nucleophiles; *Synthesis* **2017**, 49, A-H.
37. Green, J. R.; Snieckus, V.; Activated Cyclopropanes: A Remarkable Breadth of Recent Chemistry; *Synlett* **2014**, 25, 2258-2259.
38. Yu, M.; Pagenkopf, B. L.; Recent advances in donor-acceptor (DA) cyclopropanes; *Tetrahedron* **2005**, 61, 321-347.

39. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
40. Karadeolian, A.; Kerr, M. A.; Total Synthesis of (+)-Isatisine A; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1133-1135.
41. Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S.; Highly Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans via Lewis Acid-Catalyzed Cyclopropane/Aldehyde Cycloadditions; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1057-1059.
42. Rivero, A. R.; Fernández I.; de Arellano, C. R.; Sierra, M. A.; Synthesis of Oxaspiranic Compounds through [3+2] Annulation of Cyclopropanones and Donor-Acceptor Cyclopropanes; *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1207-1213.
43. Benfatti, F.; de Nanteuil, F.; Waser, J.; Iron-Catalyzed [3+2] Annulation of Aminocyclopropanes with Aldehydes: Stereoselective Synthesis of Aminotetrahydrofurans; *Org. Lett.* **2012**, 14, 386-389.
44. Gupta, A.; Yadav, V. K.; A highly diastereoselective approach to tetrahydrofurans via [3+2] cycloadditions of silylmethyl-substituted cyclopropanes with aldehydes and ketones; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8043-8047.
45. Carson, C. A.; Kerr, M. A.; Diastereoselective Synthesis of Pyrrolidines via the Yb(OTf)<sub>3</sub> Catalyzed Three-Component Reaction of Aldehydes, Amines, and 1,1-Cyclopropanediesters; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8242-8244.
46. Young, I. S.; Kerr, M. A.; A Homo [3+2] Dipolar Cycloaddition: The reaction of Nitrones with Cyclopropanes; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3023-3026.
47. Cui, B.; Ren, J.; Wang, Z.; TfOH-Catalyzed Formal [3+2] Cycloaddition of Cyclopropane 1,1-Diesters with Nitriles; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 790-796.
48. Yu, M.; Pagenkopf, B. L.; Formal [3+2] Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Nitriles; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8122-8123.
49. Banerjee, B.; Sc(OTf)<sub>3</sub> catalyzed carbon-carbon and carbon-heteroatom bond forming reactions: a review; *Arkivoc* **2017**, (i), 1-25.
50. Cheng, Q. Q.; Qian, Y.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P.; Lewis Acid/Rhodium-Catalyzed Formal [3+3]-Cycloaddition of Enoldiazoacetates with Donor-Acceptor Cyclopropanes; *Org. Lett.* **2015**, 17, 3568-3571.

51. Mackay, W. D.; Fistikci, M.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Lewis Acid Catalyzed (3+2)-Annulations of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Ynamides; *Org. Lett.* **2014**, 16, 1626-1629.
52. Zhang, H-H.; Luo, Y-C.; Wang, H-P.; Chen, W.; Xu, P-F.; TiCl<sub>4</sub> Promoted Formal [3+3] Cycloaddition of Cyclopropane 1,1-Diesters with Azides: Synthesis of Highly Functionalized Triazinines and Azetidines; *Org. Lett.* **2014**, 16, 4896-4899.
53. Ghosh A.; Pandey, A. K.; Banerjee, P.; Lewis Acid Catalyzed Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropane and N-Tosylaziridinedicarboxylate: One-Step Synthesis of Functionalized 2H-Furo[2,3-c]pyrroles; *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7235-7242.
54. Ghosh A.; Mandal, S.; Chattaraj, P. K.; Banerjee, P.; Ring Expansion of Donor-Acceptor Cyclopropane via Substituent Controlled Selective N-Transfer of Oxaziridine: Synthetic and Mechanistic Insights; *Org. Lett.* **2016**, 18, 4940-4943.
55. Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A.; GaCl<sub>3</sub>-Catalyzed Insertion of Diazene Derivatives into the Cyclopropane Ring; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7504-7510.
56. Akaev, A. A.; Bezzubov, S. I.; Desyatkin, V. G.; Vorobyeva, N. S.; Majouga, A. G.; Melnikov, M. Y.; Budynina, E. M.; Stereocontrolled [3+2] cycloaddition of donor-acceptor cyclopropanes to iminoxindoles: access to spiro[oxindole-3,2'-pyrrolidines]; *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3340-3356.
57. Goldberg, A. F. G.; O'Connor, N. R.; Craig II, R. A.; Stoltz, B. M.; Lewis Acid Mediated (3+2) Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Heterocumulenes; *Org. Lett.* **2012**, 14, 5314-5317.
58. Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z.; Efficient Construction of Oxa- and Aza-[n.2.1] Skeletons: Lewis Acid Catalyzed Intramolecular [3+2] Cycloaddition of Cyclopropane 1,1-Diesters with Carbonyls and Imines; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3215-3218.
59. Hu, B.; Xing, S.; Ren, J.; Wang, Z.; Total Synthesis of (±)-bruguierol A via an intramolecular [3+2] cycloaddition of cyclopropane 1,1-diester; *Tetrahedron* **2010**, 5671-5674.
60. Sun, B.; Ren, J.; Xing, S.; Wang, Z.; Synthesis of (-)-Pyrido[3,4-b]homotropene (PHT) and (±)-PHT via an intramolecular cross [3+2] cycloaddition strategy; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1529-1537.

61. Zhu, W.; Fang, J.; Liu, Y.; Ren, J.; Wang, Z.; Lewis Acid Catalyzed Formal Intramolecular [3+2] Cross-Cycloaddition of Cyclopropane 1,1 Diesters with Alkenes: General and Efficient Strategy for Construction of Bridged [n.2.1] Carbocyclic Skeletons; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1-8.
62. Lebold, T. P.; Kerr, M. A.; Stereodivergent Synthesis of Fused Bicyclopiprazolidines: Access to Pyrazolines and Pyrrolidines; *Org. Lett.* **2009**, 19, 4354-4357.
63. Xiao, J.-A.; Li, J.; Xia, P.-J.; Zhou, Z.-F.; Deng, Z.-X.; Xiang, H.-Y.; Chen, X.-Q.; Yang, H.; Diastereoselective Intramolecular [3+2]- Annulation of Donnor-Acceptor Cyclopropane with Imine-Assembling Hexahydropyrrolo[3,2-c]quinolinone Scaffolds; *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11185-11194.
64. Reissig, H. U.; Lewis acid-promoted additions of carbonyl compounds to donor-acceptor substituted cyclopropanes: a new synthesis of 2,3-dihydrofurane derivatives; *Tetrahedron* **1981**, 22, 2981-2984.
65. Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B.; A new golden age for donor-acceptor cyclopropanes; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2-22.
66. Fukuda, Y.; A novel synthesis of (+)-Duocarmycin SA; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7207-7208.
67. Kallam, S. R.; Eda, V. R.; Sen, S.; Datrika, R.; Rapolu, R. K.; Khobare, S.; Gajare, V.; Banda, M.; Khan, R. A. R.; Singh, M.; Lloyd, M.; Kandagatla, B.; Janagili, M. B.; Tadikonda, V. P.; Vidavalur, S.; Iqbal, J.; Fox, M. E.; Dahanukar, V. H.; Oruganti, S.; A diastereoselective synthesis of boceprevir's gem-dimethyl bicyclic [3.1.0] proline intermediate from an insecticide ingredient cis-cypermethric acid; *Tetrahedron* **2017**, 73, 4285-4294.
68. Yasuda, N.; Tan, L.; Yoshikawa, N.; Hartner, F. W.; Methods for the preparation of highly functionalized bicycle[3.1.0]hexane mGluR2/3 agonist; *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2005**, 63, 1147-1156.
69. Zalah, L.; Huleihel, M.; Manor, E.; Konson, A.; Ford Jr, H.; Marquez, V. E.; Johns, D. G.; Agbaria, R.; Metabolic pathways of N-methanocarbothymidine, a novel antiviral agent, in native and herpes simplex virus type 1 infected Vero cells; *Antiviral Res.* **2002**, 55, 63-75.
70. Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Fanshawe, W. J.; Hofmann, C. M.; McKenzie, T. C.; Safir, S. R.; Osterberg, A. C.; Cosulich, D. B.; Lovell, F. M.; 1-Aryl-3-

- azabicyclo[3.1.0]hexanes, a new series of nonnarcotic analgesic agent; *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481-491.
71. Chang, H. S.; Bergmeier, S. C.; Frick, J. A.; Bathe, A.; Rapoport, H.; (1*R*,3*R*,5*S*)-1-Amino-3-(hydroxymethyl)bicyclo[3.1.0]hexane as a precursor for the synthesis of carbocyclic nucleosides; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5336-5342.
  72. Marquez, V. E.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Siddiqui, M. A.; Ford Jr, H.; Feldman, R. J.; George, C.; Barchi Jr, J. J.; HIV-1 Reverse transcriptase can discriminate between two conformationally locked carbocyclic AZT triphosphate analogues; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2780-2789.
  73. Blanchard, L. A.; Schneider, J. A.; Diethylaluminum chloride-amine complex mediated aminolysis of activated cyclopropanes; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1372-1374.
  74. Ok, T.; Jeon, A.; Lee, J.; Lim, J. H.; Hong, C. S.; Lee, H. S.; Enantiomerically pure synthesis of  $\beta$ -substituted  $\gamma$ -butyrolactones: a key intermediate to concise synthesis of pregabalin; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7390-7393.
  75. Tanaka, M.; Ubukata, M.; Matsuo, T.; Yasue, K.; Matsumoto, K.; Kajimoto, Y.; Ogo, T.; Inaba, T.; One-step synthesis of heteroaromatic-fused pyrrolidines via cyclopropane ring-opening reaction: application to the PKC $\beta$  inhibitor JTT-010; *Organic Lett.* **2007**, 9, 3331-3334.
  76. Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K.; Kinetically controlled total synthesis of *dl*-trachelanthamidine and *dl*-isoretronecanol; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4783-4788.
  77. Onishi, T.; Matsuzawa, T.; Nishi, S.; Tsuji, T.; A practical synthesis of antiviral cyclopropane nucleoside A-5021; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8845-8847.
  78. Reichelt, A.; Martin, S. F.; Synthesis and properties of cyclopropane-derived peptidomimetics; *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 433-442.
  79. Burgess, K.; Ke, C. Y.; Large scale synthesis of N-protected 2,3-methanomethionine stereoisomers; *Synthesis* **1996**, 1463-1467.
  80. Belotti, D.; Noujeim, N.; Cossy, J.; Highly diastereoselective addition of phenyllithium on *cis*-substituted C-cyclopropylaldimines; *Synlett* **2007**, 2, 259-262.
  81. Milewska, M. J.; Gdaniec, M.; Polonski, T.; Synthesis, stereochemistry, and chiroptical spectra of cyclopropyl lactones and thionolactones; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3169-3180.

82. Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S.; Synthesis of cyclopropanes via Pd(II/IV)-catalyzed reactions of enynes; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5836-5837.
83. Huang, X.; Klimczyk, S.; Veiros, L. F.; Maulide, N.; Stereoselective intramolecular cyclopropanation through catalytic olefin activation; *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1105-1110.
84. Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Weingarten, M. D.; Studies on the intramolecular cycloaddition reaction of isomünchnones derived from *N*-alkenyl substituted diazoimides; *Tetrahedron* **1996**, 52, 3247-3260.
85. Benedetti, F.; Berti, F.; Fabrisin, S.; Gianferrara T.; Intramolecular ring opening of epoxides by *bis*-activated carbanions. The influence of ring size on reactivity and selectivity; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1518-1524.
86. Guilet, R.; Swartzentruber, J.; Loupy, A.; Petit, A.; Abenhaim, D.; Cousse, H.; Beaucourt J.; Amériolations de procédés de synthèse d'une lactone bicyclique: le 1-phenyl-2-oxo-3-oxa bicyclo [3:1:0]hexane; *C. R. Acad. Sci. Paris* **1998**, 651-660.
87. Gorobets, E. V.; Spirikhin, L. V.; Tzypysheva, I. P.; Miftakhov, M. S.; Valeev, F. A.; Reaction of iodolevogluosenone with ethyl cyanoacetate under Michael reaction conditions; *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1088-1092.
88. Lv, Y.; Pu, W.; Mao, S.; Ren, X.; Wu, Y.; Cui, H.; Cu-catalyzed intermolecular oxylalkylation of styrenes under air: access to diverse iminolactones; *RSC Adv.* **2017**, 7, 41723-41726.
89. Mehta, S.; Waldo, J. P.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C.; Solution-phase parallel synthesis of a multisubstituted cyclic imidate library; *ACS Comb. Sci.* **2013**, 15, 247-254.
90. Cassayre, J.; Zard, S. Z.; A short synthesis of ( $\pm$ )-Dendrobine; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6072-6073.
91. Esmacili, A. A.; Darbanian, M.; Reaction between alkyl isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of *N*-alkyl isatins: conveniente synthesis of  $\gamma$ -spiro-iminolactones; *Tetrahedron* **2003**, 59, 5545-5548.
92. Nair, V.; Vinod, A. U.; Nair, J. S.; Sreekanth, A. R.; Rath, N. P.; The reaction of cyclohexyl isocyanide and dimethyl acetylenedicarboxylate with *o*- and *p*-quinones: a novel synthesis of iminolactones; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6675-6679.

93. Shaabani, A.; Mahyari, M.; Hajishaabanha, F.; Mofakham, H.; Synthesis of fully functionalized iminolactones via na isocyanide-based three-component reaction; *J. Iran Chem. Soc.* **2014**, 11, 1183-1187.
94. Cheikh, N.; Bar, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Lohier, J.; Sopkova, J.; Villemin, D.; Efficient synthesis of new butenolides by subsequent reactions: application for the synthesis of original iminolactones, bis-iminolactones and bis-lactones; *Tetrahedron* **2011**, 67, 1540-1551.
95. Tang, Y.; Li, C.; Facile 5-endo electrophilic cyclization of unsaturated amides with <sup>t</sup>-BuOCl/I<sub>2</sub>; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3823-3825.
96. Valiullina, Z. R.; Akhmet'yanova, V. A.; Ivanova, N. A.; Erastov, A. S.; Meshcheryakova, E. S.; Miftakhov, M. S.; Haloiminolactonization of cyclopentene  $\alpha,\alpha$ -dichlorocarboxamides. Tandem rearrangement of iminolactones in epoxy lactones; *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1524-1531.
97. Zhang, Z.; Liu, F.; CuX<sub>2</sub>-mediated oxybromination/aminochlorination of unsaturated amides: synthesis of iminolactones and lactams; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6690-6693.
98. Liu, D.; Tang, S.; Yi, H.; Liu, C.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A.; Carbon-centered radical addition to O=C of amides or esters as a route to C-O bond formations; *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15605-15610.
99. Nishikita, T.; Itonaga, K.; Yamaguchi, N.; Sumimoto, M.; Amine-controlled divergente reaction: iminolactonization and olefination in the presence of a Cu(I) catalyst; *Org. Lett.* **2017**, 19, 2686-2689.
100. Xiong, T.; Zhang, Q.; Zhang, Z.; Liu, Q.; A divergent synthesis of  $\gamma$ -iminolactones, dihydroquinolin-2-ones, and  $\gamma$ -lactames from  $\beta$ -hydroxymethylcyclopropanylamides; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8005-8009.
101. Dawadi, P. B. S.; Schulten, E. A. M.; Lugtenburg, J.; Synthesis of [3-<sup>13</sup>C]-, [4-<sup>13</sup>C]- and [11-<sup>13</sup>C]-porphobilinogen; *J. Lab. Compd. Radiopharm.* **2009**, 52, 341-349.
102. Chu, G.-H.; Gu, M.; Gerard, B.; Dolle, R. E.; Development of a new  $\alpha$ -aminonitrile synthesis; *Synth. Commun.* **2004**, 34, 4583-4590.
103. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; Greene's protective groups in organic synthesis 4 Ed.; New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. **2007**.
104. Fischer, E.; Speier, A.; Darstellung der Ester; *Chem. Ber.* **1895**, 28, 3252-3258.

105. Neises, B.; Steglich, W.; Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 522-524.
106. Lutjen, A. B.; Quirk, M. A.; Barbera, A. M.; Kolonko, E. M.; Synthesis of (*E*)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich sterification; *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 5291-5298.
107. Nasibov, S. S.; Sadykhov, N. S.; Muradova, F. M.; Synthesis of functionalized heterocycles by alkylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds with 2,3-dibromopropan-1-ol; *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1618-1619.
108. Chagarovskiy, A. O.; Ivanova, O. A.; Rakhmankulov, E. R.; Budynina, E. M.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y.; Lewis acid-catalyzed isomerization of 2-arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates: a new efficient route to 2-styrylmalonates; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3179-3184.
109. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu A.; A very mild and chemoselective oxidation of alcohols to carbonyl compounds; *Org. Lett.* **2001**, 3, 3041-3043.
110. Ivanova, O. A.; Chagarovskiy, A. O.; Shumsky, A. N.; Krasnobrov, V. D.; Lewis acid triggered vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangement; *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 543-560.
111. Byrne, P. A.; Gilheany, D. G.; The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670-6696.
112. Bellamy, F. D.; Ou, K.; Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839-842.
113. Qi, J.; Sun, C.; Tian, Y.; Wang, X.; Li, G.; Xiao, Q.; Yin, D.; Highly efficient and versatile synthesis of lactams and *N*-heterocycles via Al(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed cascade cyclization and ionic hydrogenation reactions; *Org. Lett.* **2014**, 16, 190-192.
114. Shuto, S.; Ono, S.; Hase, Y.; Kamiyama, N.; Takada, H.; Yamasihita, K.; Matsuda, A.; Conformational restriction by repulsion between adjacent substituents on a cyclopropane ring: design and enantioselective synthesis of 1-phenyl-2-(1-aminoalkyl)-*N,N*-diethylcyclopropanecarboxamides as potent NMDA receptor antagonists; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 915-923.
115. Alanine, A. I. D.; Fishwick, C. W. G.; Szantay Jr, C.; Facile preparation of 2-imino tetrahydrofurans, pyrans and oxepans; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6571-6572.

116. Moriarty, R. M.; Yeh, C-L.; Ramey, K. C.; Whitehurst, P. W.; Barrier to inversion at nitrogen in imines. Configurational studies on O-methyl imidates; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6360-6362.
117. Dancsó, A.; Kajtár-Peredy, M.; Szántay, C.; Synthesis of Vinca Alkaloids and related compounds. Formation of a new ring system; *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1867-1868.
118. Compain, P., Martin, O. R.; Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**.
119. Ngamnithiporn, A.; Jette, C. I.; Bachman, S.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M.; Nickel-catalyzed enantioselective allylic alkylation of lactones and lactams with unactivated allylic alcohols; *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2547-2551.
120. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR009746.PDF> acessado em 28/10/19.
121. Warner, D. T.; Preparation of substituted cyclopropanes containing aldehyde and ketone groups; *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1536-1539.
122. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/430056?lang=pt&region=BR> acessado em 28/10/19.
123. Ngwendson, J. N.; Schultze, C. M.; Bollinger, J. W.; Banerjee, A.; Effect of base on alkyltriphenylphosphonium salts in polar aprotic solvents; *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 668-675.
124. Mitsumori, T.; Koga, N.; Iwamura, H.; Magnetic coupling between two phenoxy radicals attached to the phenyl rings of cis and trans-stilbenes; *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, 7, 43-49.
125. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/456896?lang=pt&region=BR> acessado em 28/10/19.
126. Verma, K.; Banerjee, P.; Lewis acid catalyzed formal [3+2] cycloaddition of donor-acceptor cyclopropanes and 1-azadienes: synthesis of imine functionalized cyclopentanes and pyrrolidine derivatives; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3848-3854.
127. Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J.; Synthesis of oxygen-containing heterocycles compounds based on the intramolecular O-H insertion and Wolff rearrangement of  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4537-4540.

128. Zheng, B.; Lewis acid-catalyzed asymmetric atom and group transfer radical cyclization reactions; Tese de doutorado: University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong, 2005.

## 8. APÊNDICE

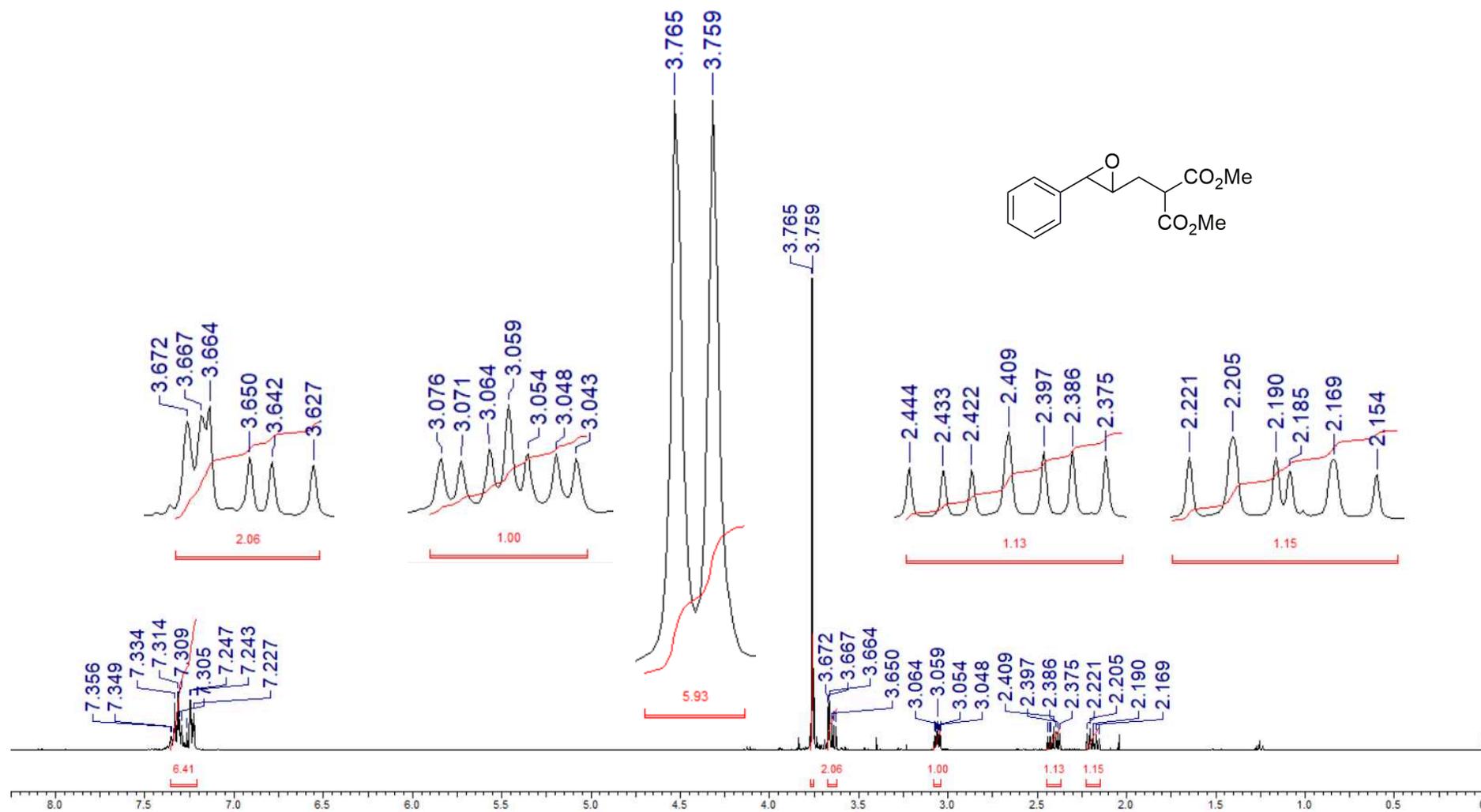
---

### Dados espectroscópicos (RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e IV)

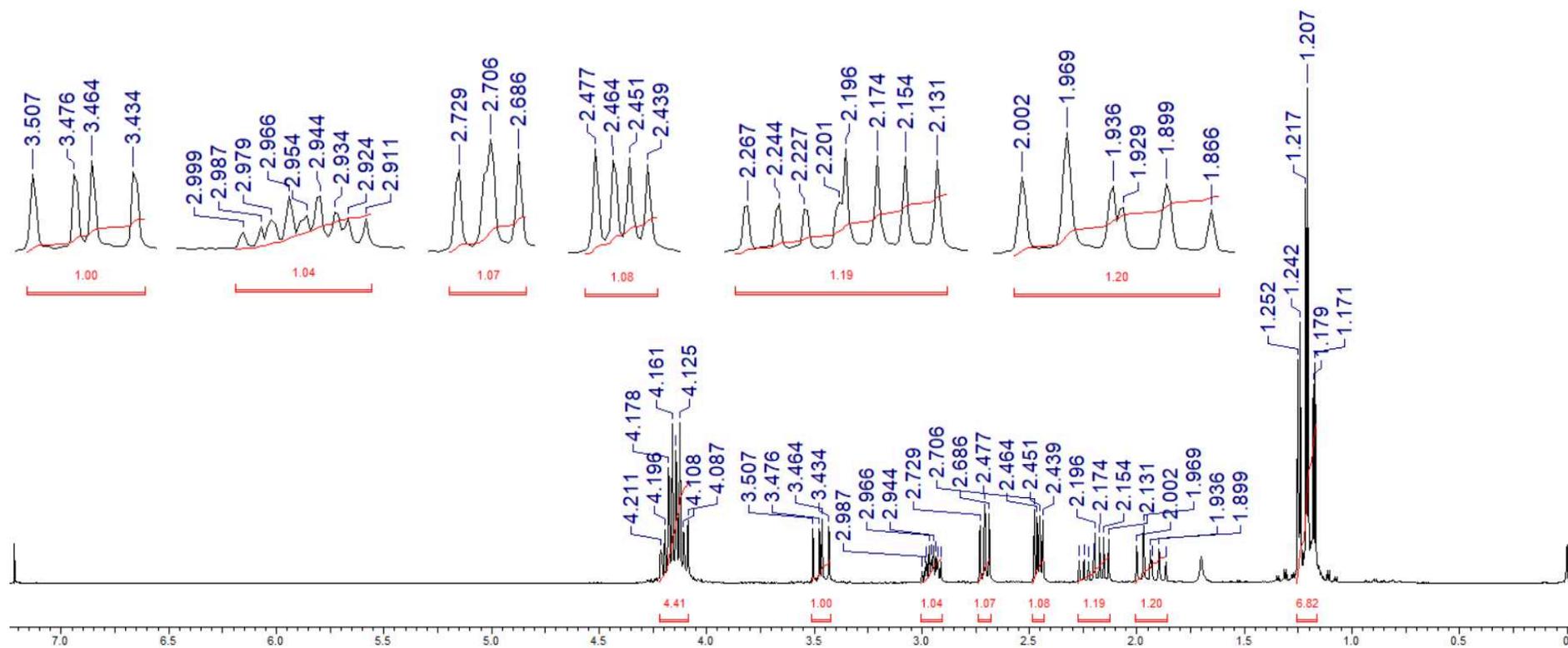
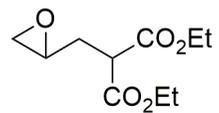
---

Espectros dos materiais de partida $\gamma,\delta$ -epoxiésteres <b>2</b>	160-162
Espectros da ciclopropilideno lactona <b>5a</b>	163
Espectros das ciclopropanocarboxamidas <b>6</b>	164-202
Espectros dos ciclopropanos <i>O</i> -acilados <b>13</b>	204-239
Espectros do ciclopropano-1,1-diéster <b>15</b>	240-242
Espectros dos ciclopropanos <i>O</i> -acilados <b>17</b>	243-254
Espectros da $\gamma$ -lactona <b>19</b>	255-257
Espectros dos produtos oriundos da oxidação com TEMPO e TCCA ( <b>29</b> , <b>38</b> e <b>39</b> )	258-266
Espectros dos sais de fosfônio <b>30b</b> e <b>30e</b>	267-268
Espectros dos ciclopropanos vinílicos <b>31</b> e <b>42</b>	269-280
Espectros do tetraidrofurano funcionalizado <b>47</b>	281-283
Espectros da $\gamma$ -lactona <b>49</b>	284-286
Espectros das ciclopropilideno $\gamma$ -iminolactonas <b>14</b>	287-316
Espectros dos sais de imínio <b>52</b>	317-322
Espectros da ciclopropilideno lactona <b>epi-5a</b>	323-325
Espectros da ciclopropanocarboxamida <b>epi-6a</b>	326-328
Espectros dos ciclopropanos <b>54</b> oriundos da solvólise do sal de imínio	329-330
Espectros da azida <b>55</b>	341-343
Espectros do nitro <b>56</b>	344-346
Espectros dos ciclopropanos desoxigenados <b>60</b>	347-352
Espectros das monoéster-monoamida de cadeia aberta <b>61</b>	353-361
Espectros da imina <b>65d</b>	365-366
Espectros da amina <b>66d</b>	367-369
Espectros da ciclopropilideno $\gamma$ -lactamas <b>67</b>	370-378
Espectros da ciclopropilideno $\gamma$ -lactamas <b>68a</b>	379-381
Espectros das $\delta$ -lactamas <b>71</b> e <b>72</b>	382-390

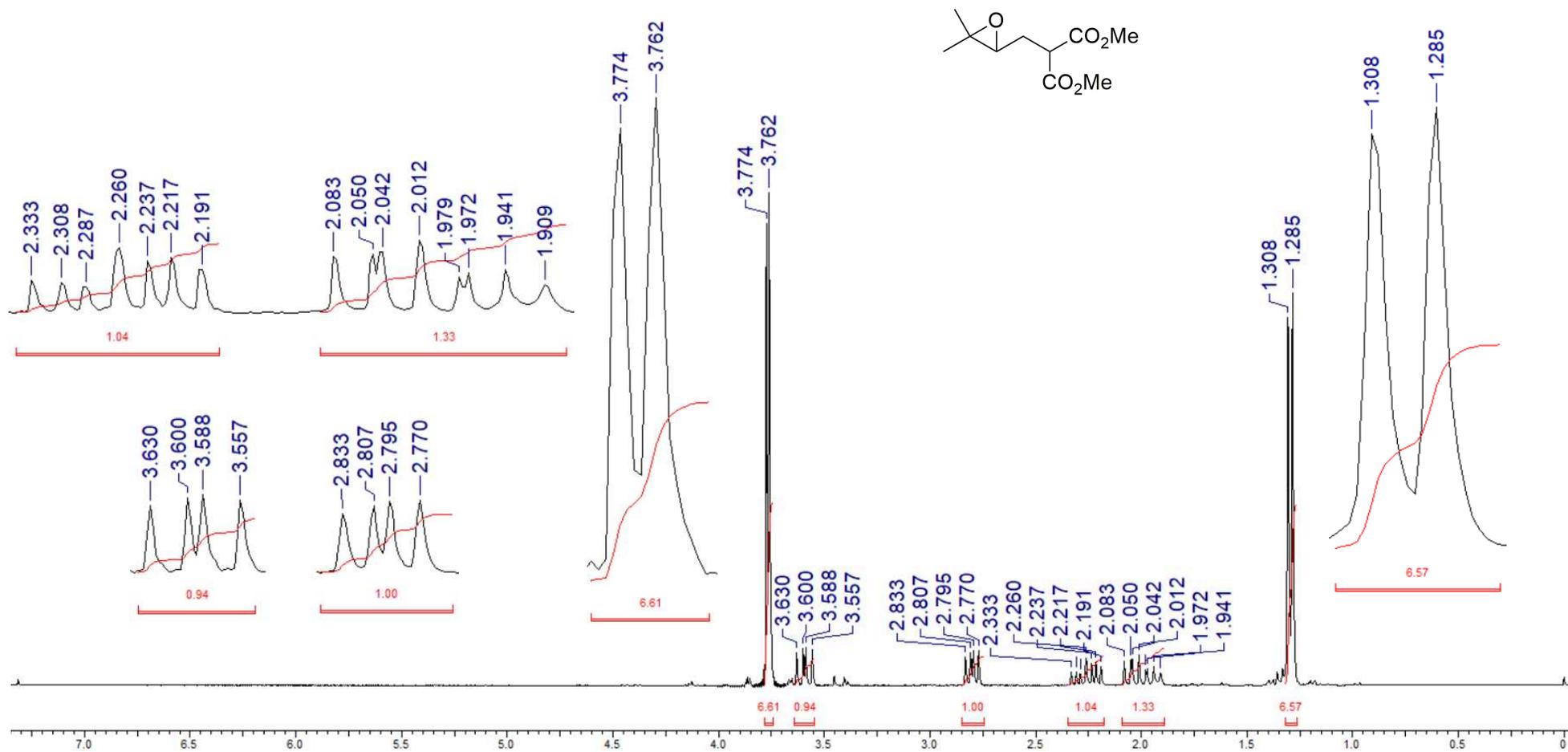
---



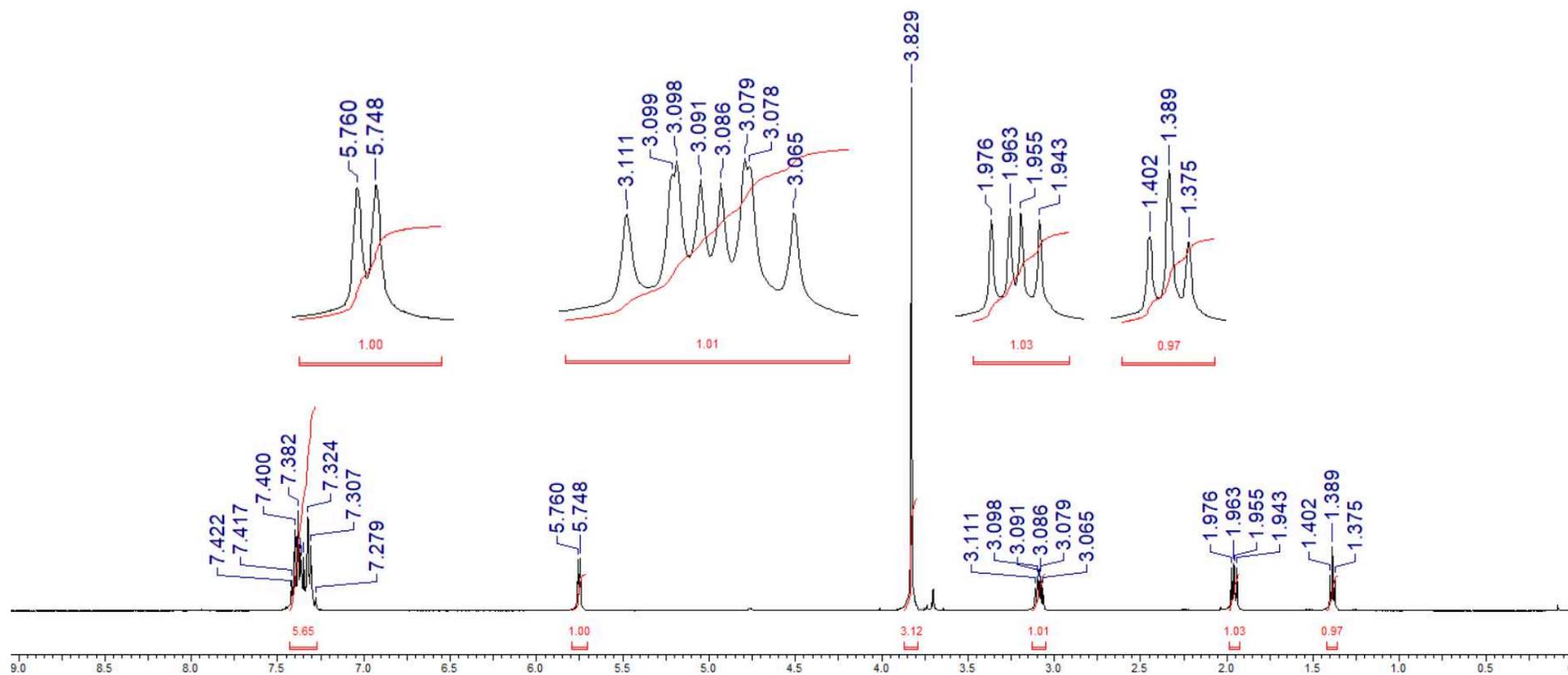
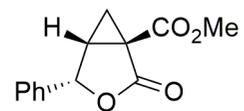
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *trans*-4,5-epoxi-5-fenil-2-(metoxicarbonil)pentanoato de metila (2a).



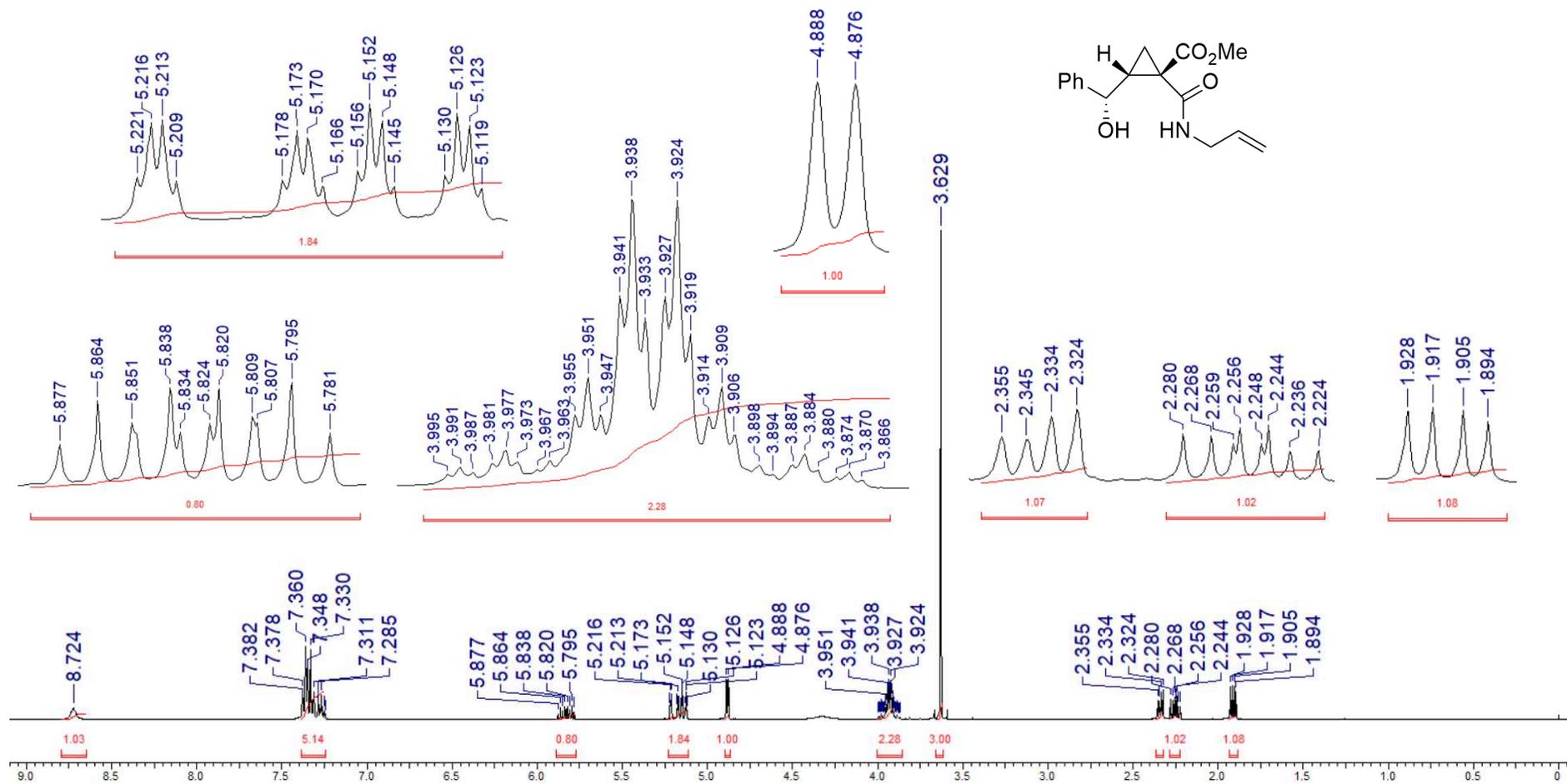
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de metila (**2b**).



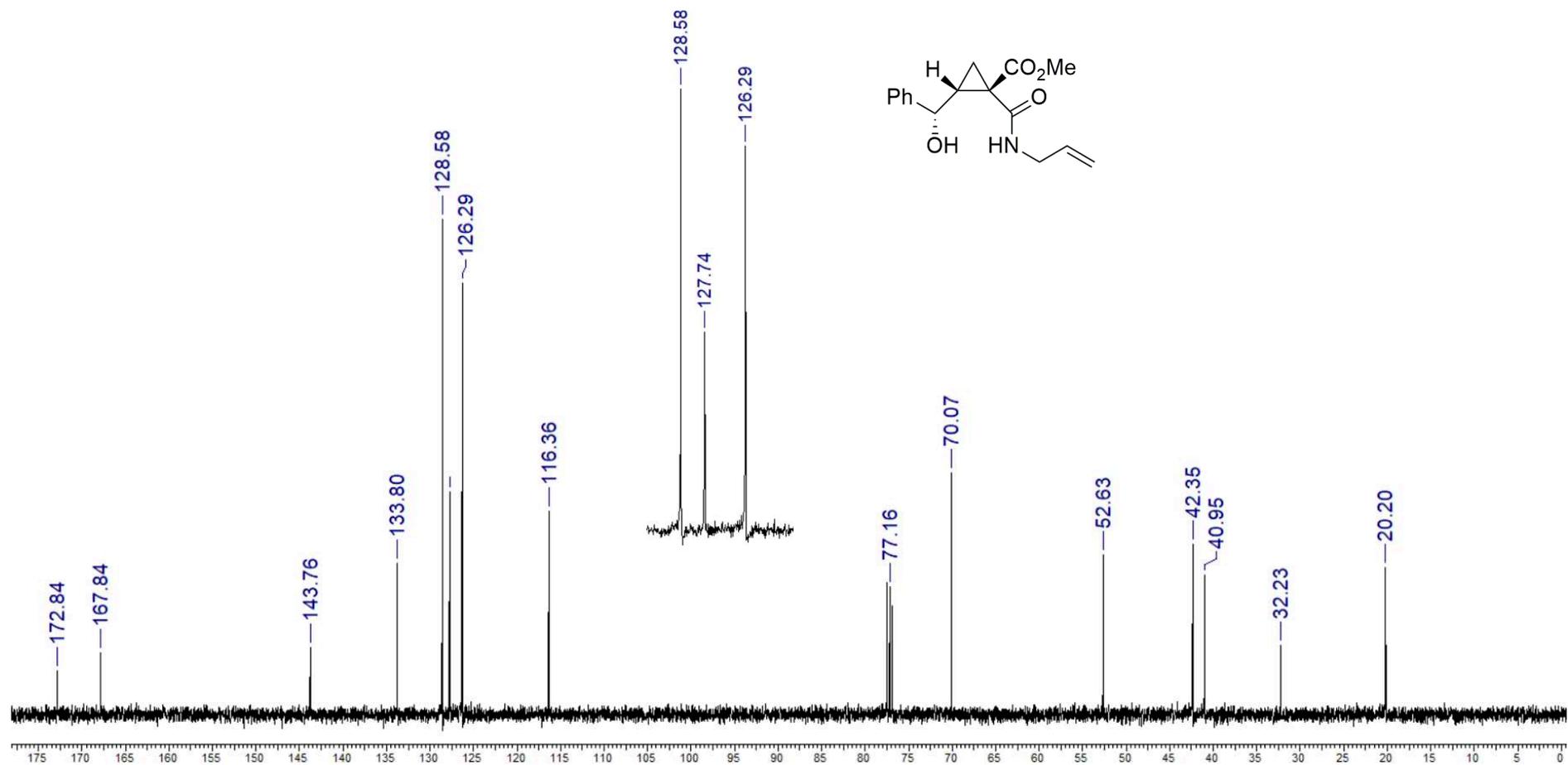
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 4,5-epoxi-5-metil-2-(metoxicarbonil)hexanoato de metila (**2c**).



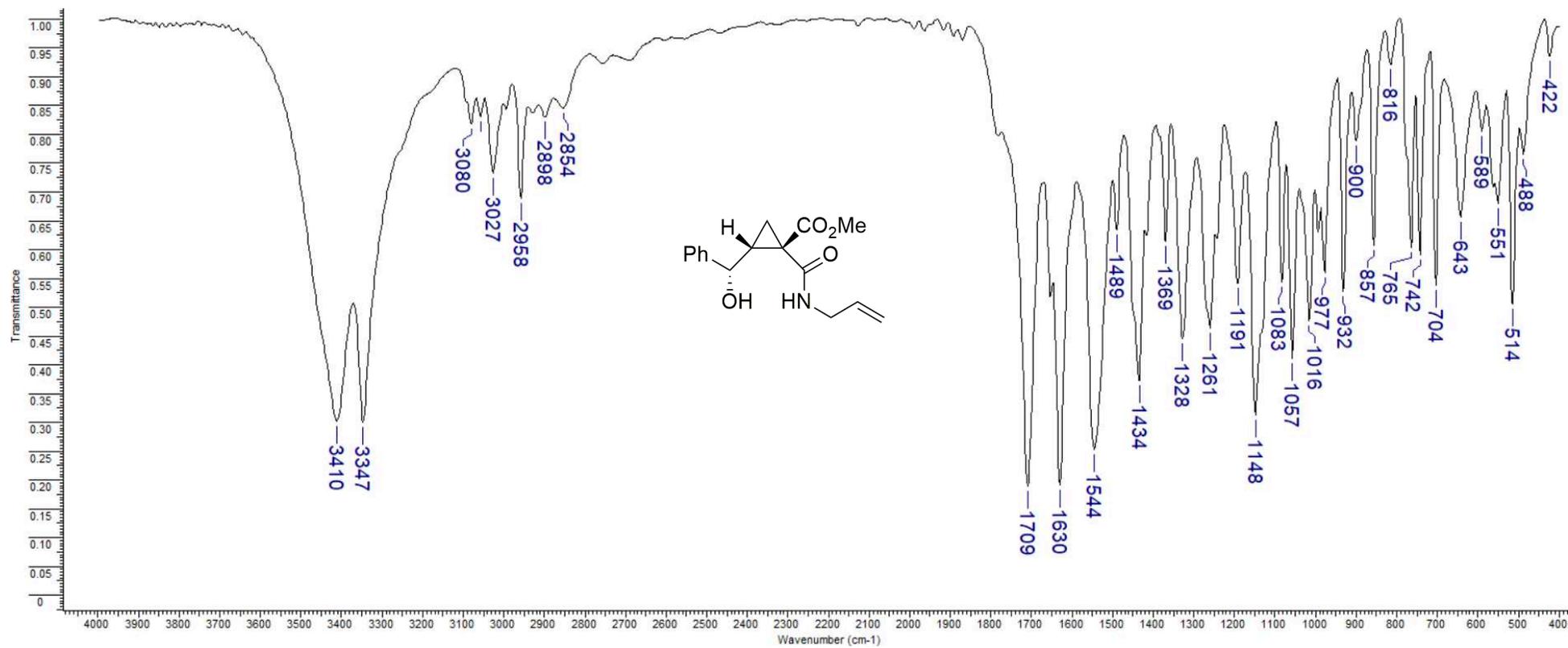
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 4-fenil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**5a**).



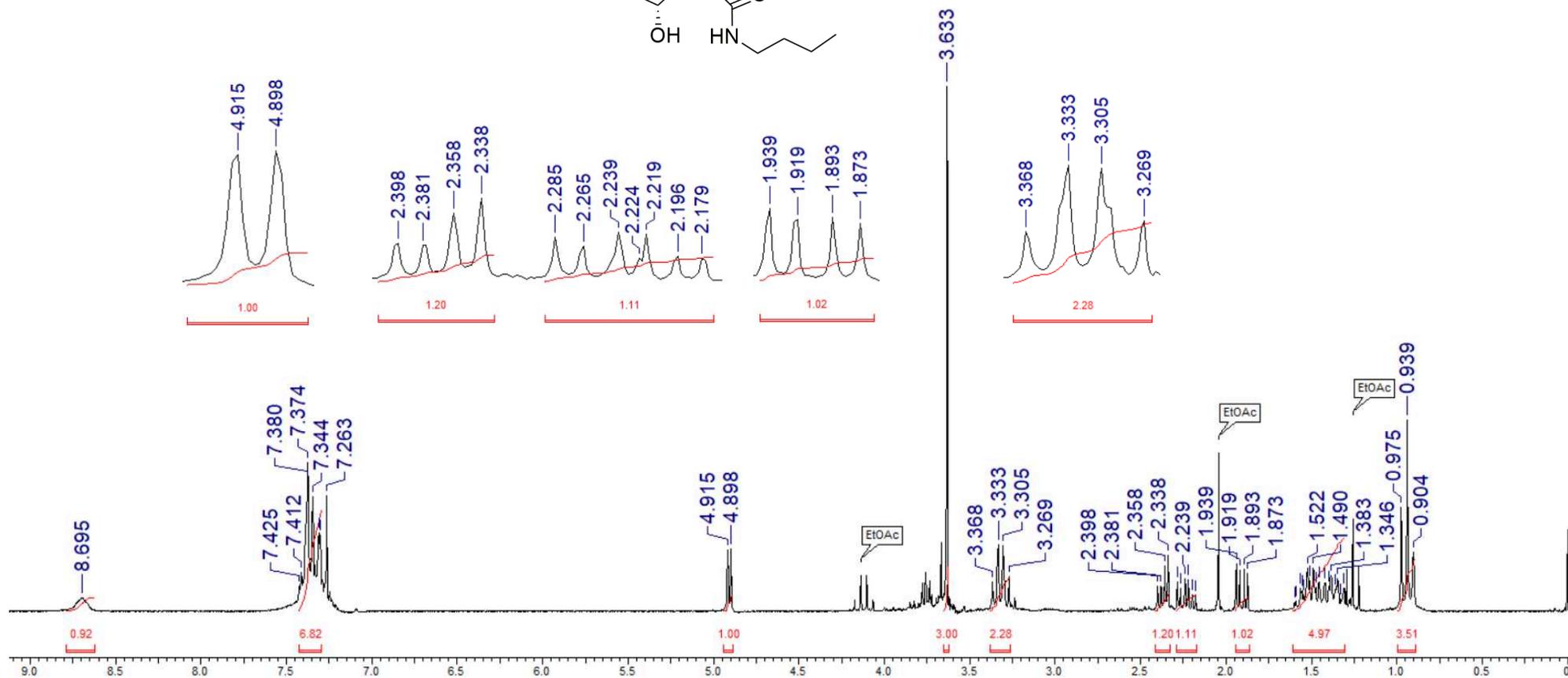
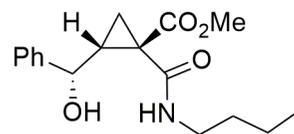
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoi)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6a**).



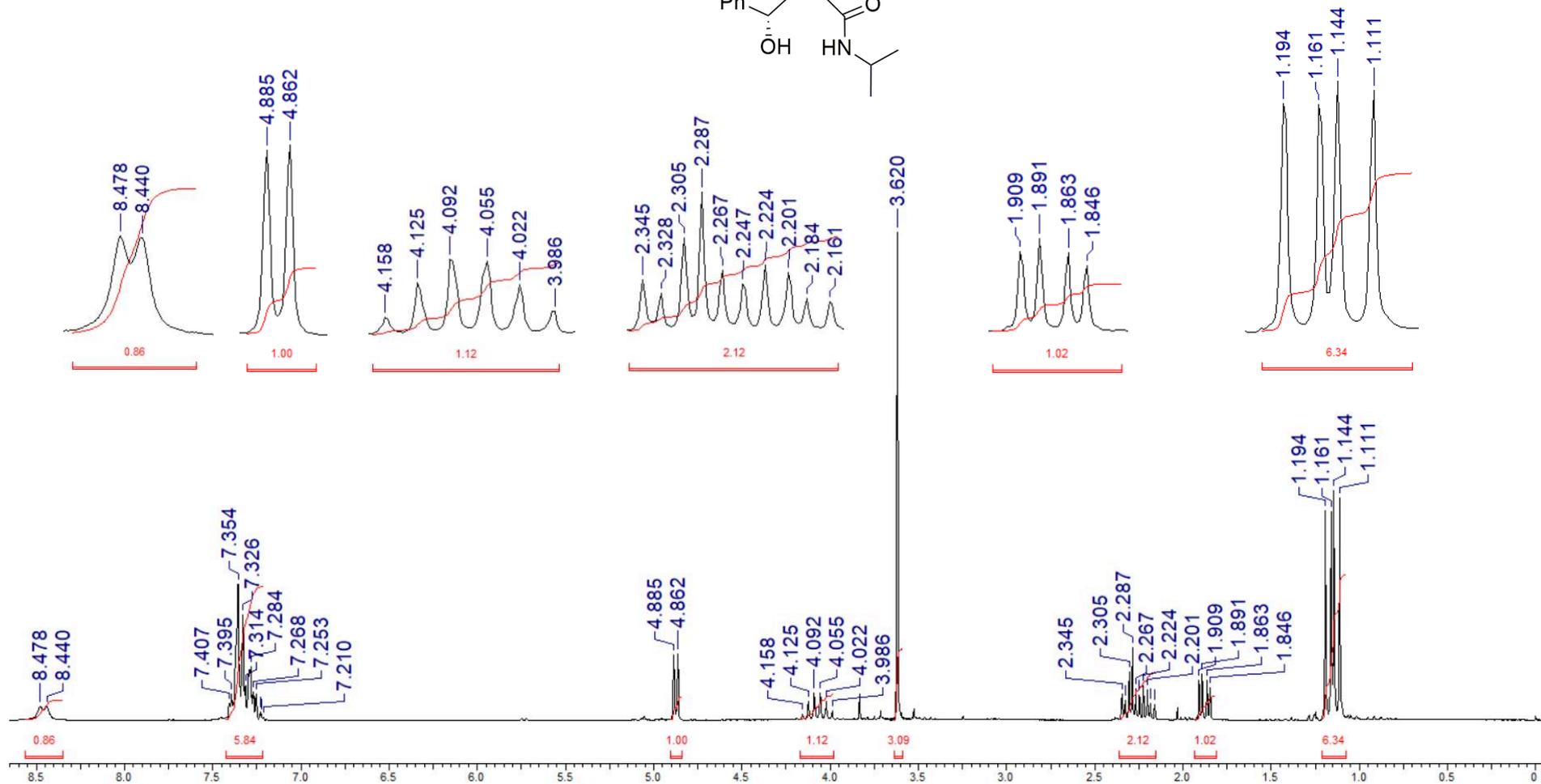
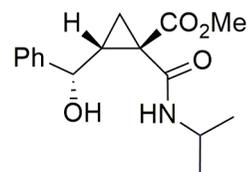
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6a**).



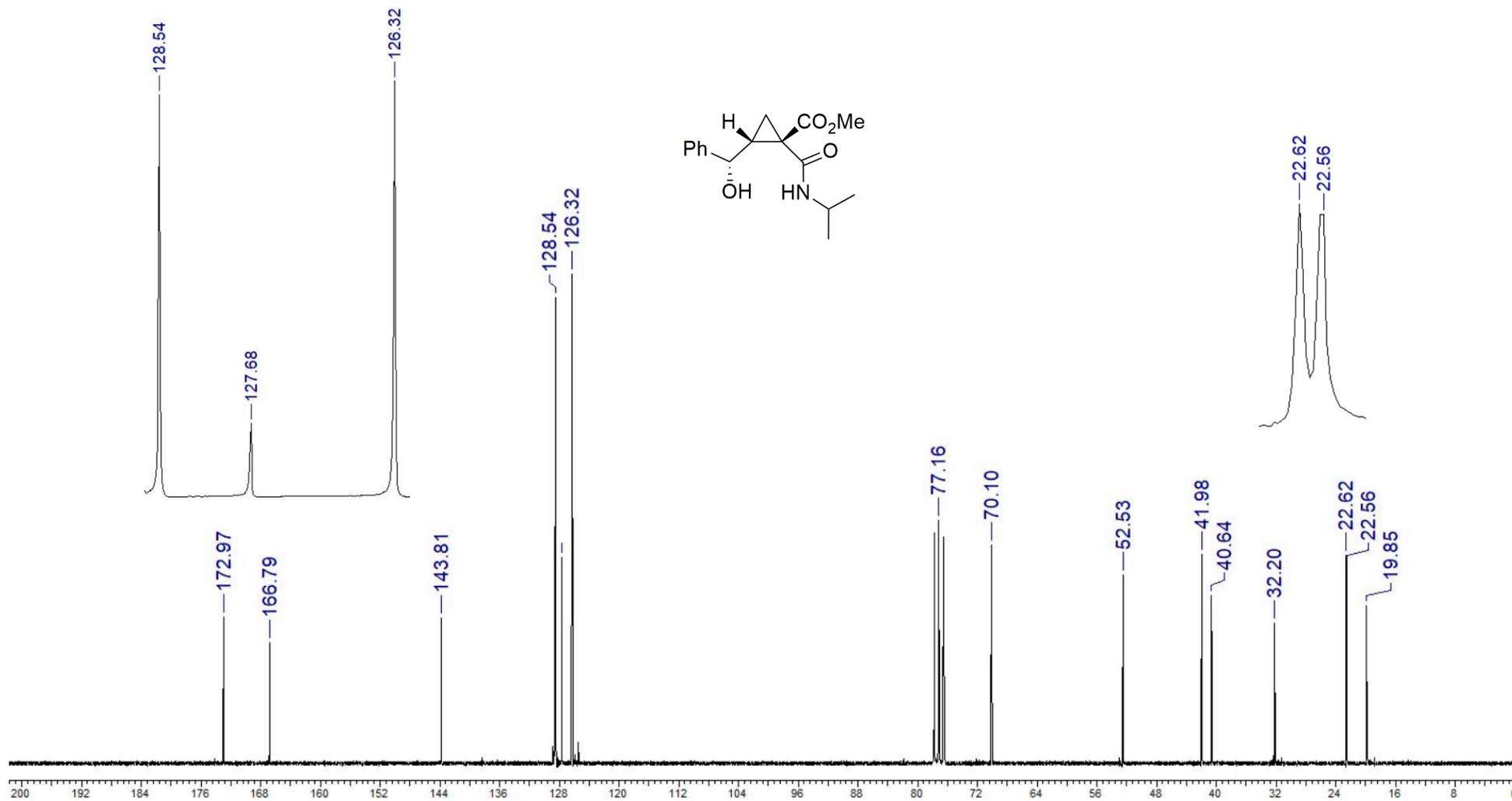
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6a**).



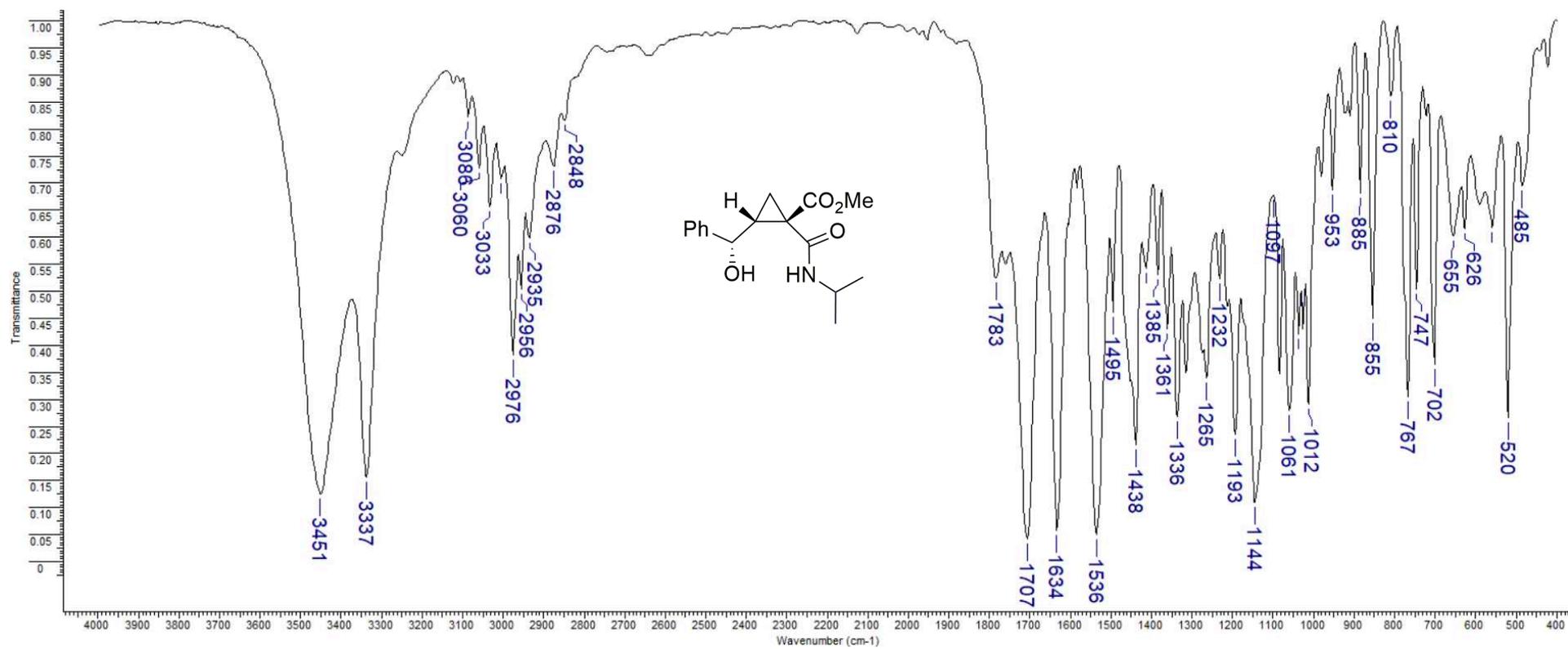
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(1-butilcarbamoyl)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6b**).



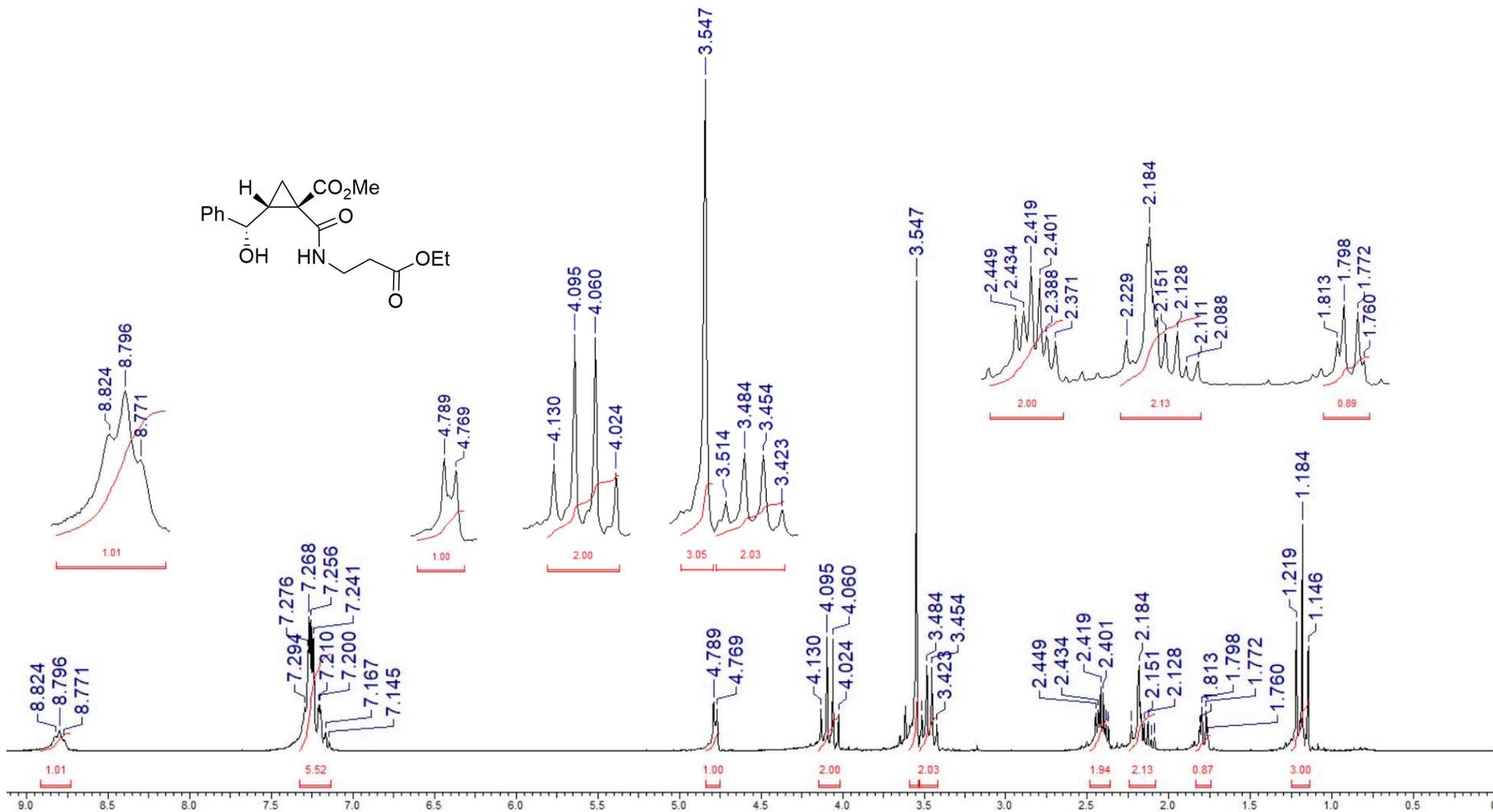
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-[(propan-2-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6c**).



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-[(propan-2-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6c**).

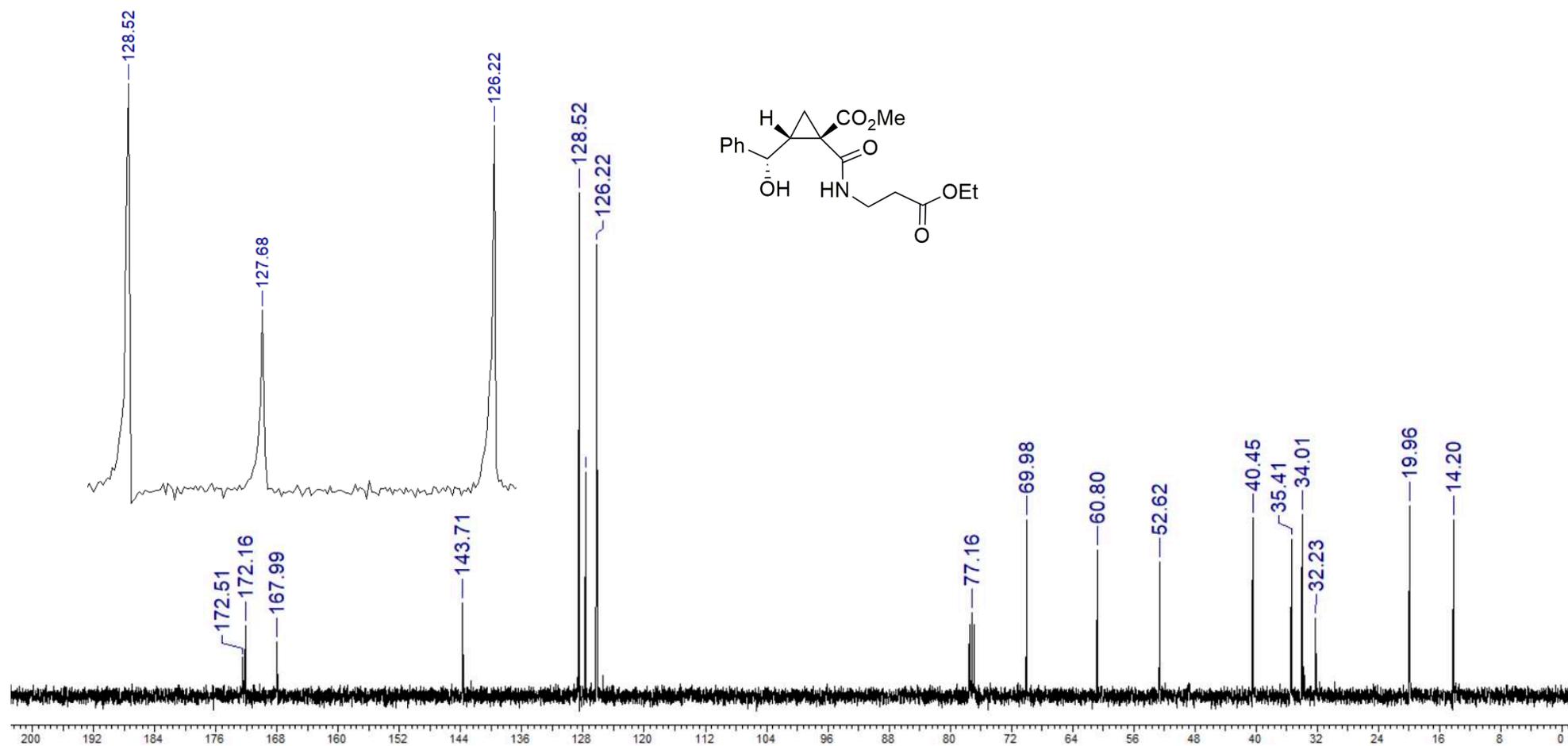


Espectro de IV (KBr) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-[(propan-2-il)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6c**).

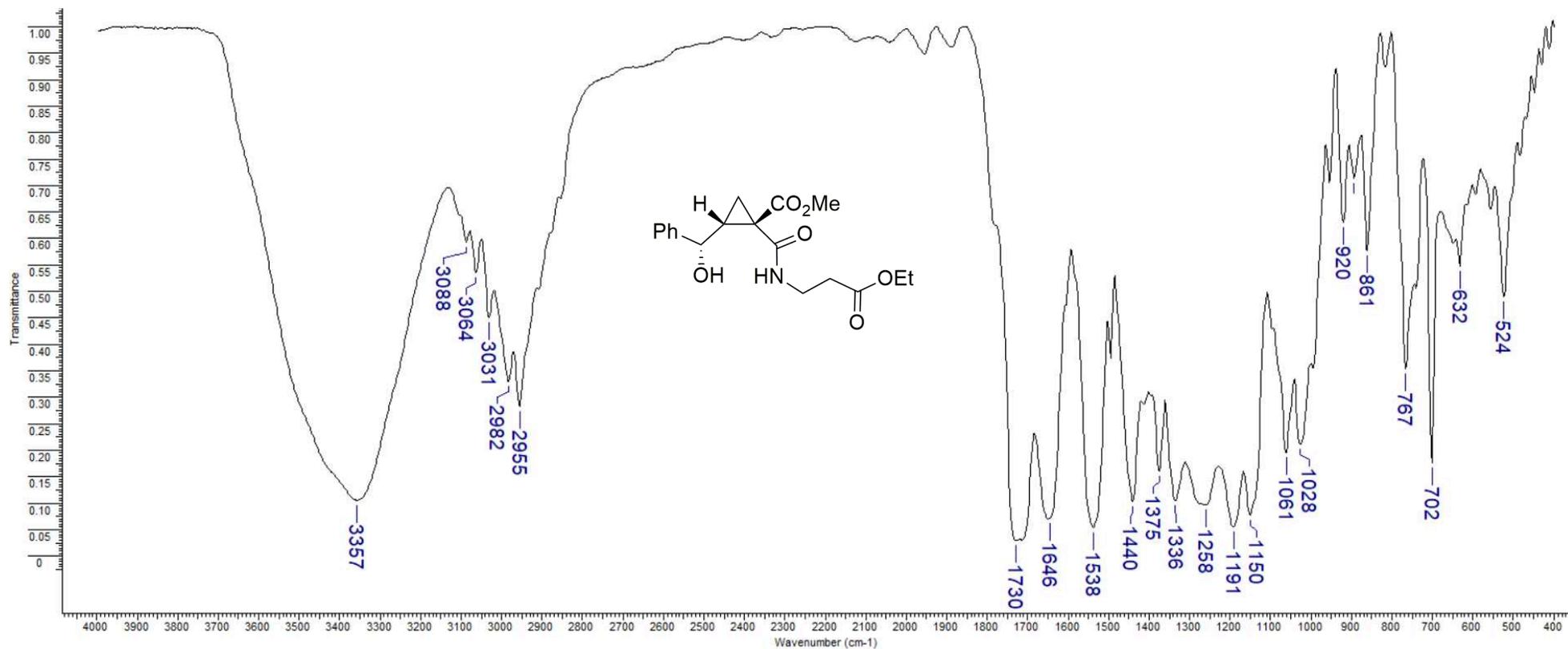


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-[(3-etoxi-3-oxopropil)carbamoyl]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila

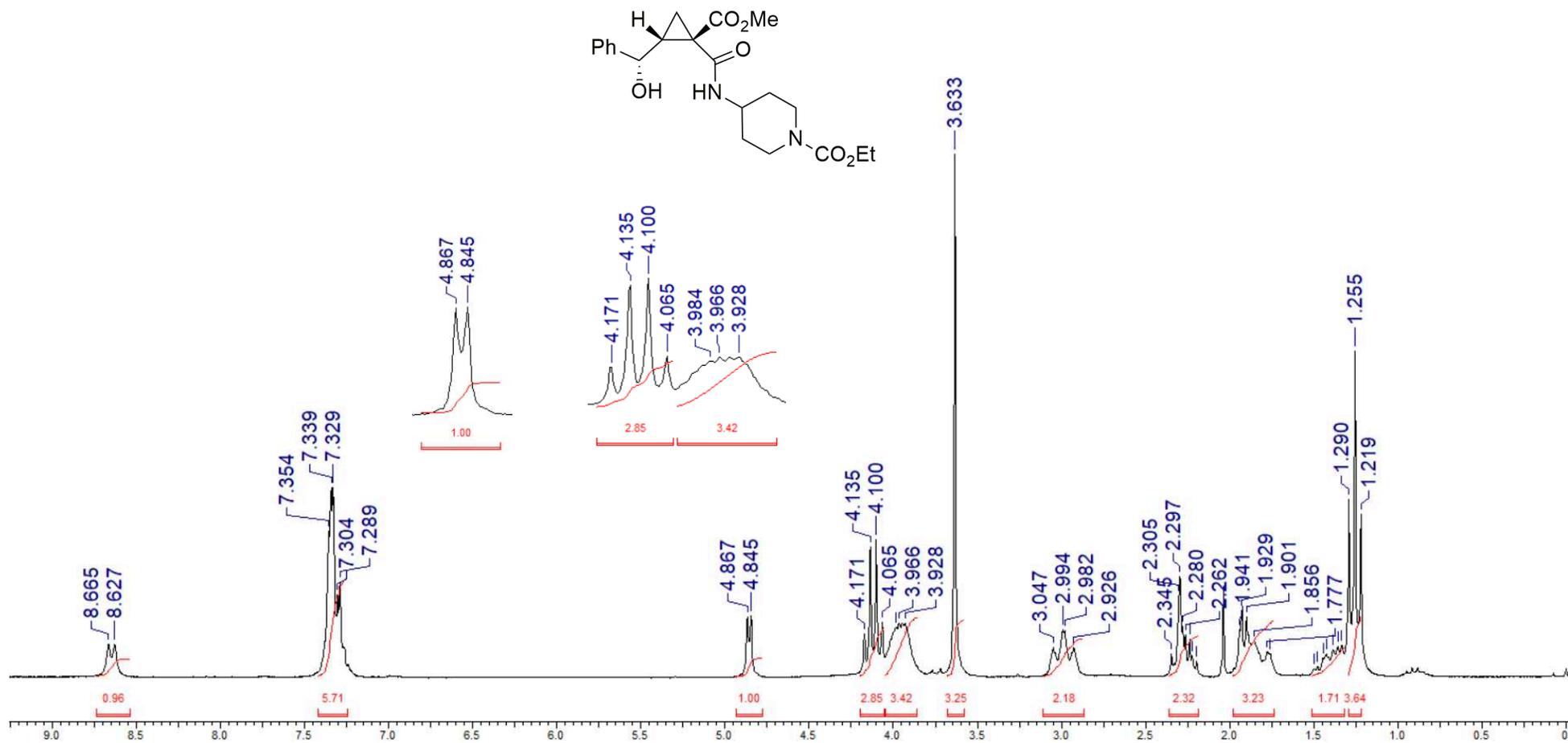
(6d).



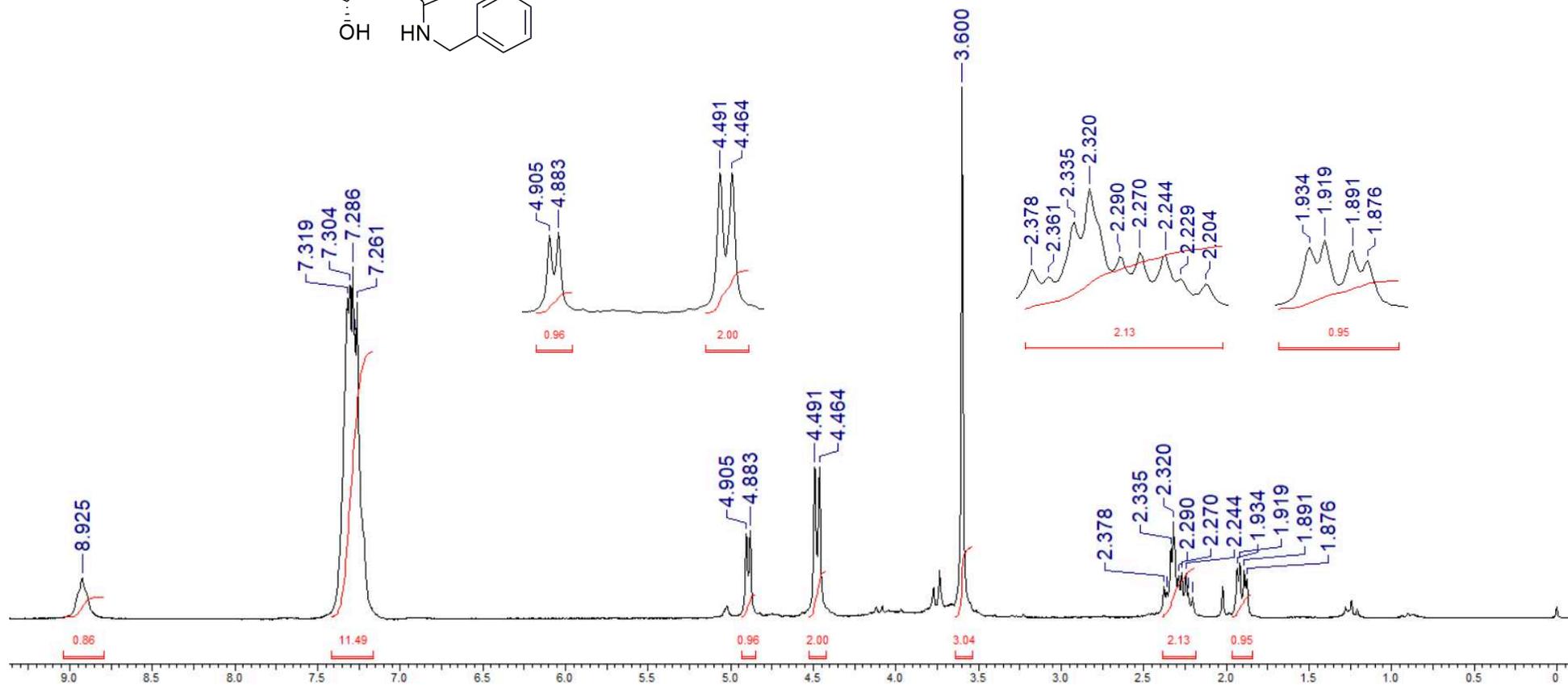
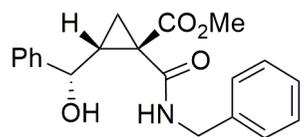
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-[(3-etoxi-3-oxopropil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (6d).



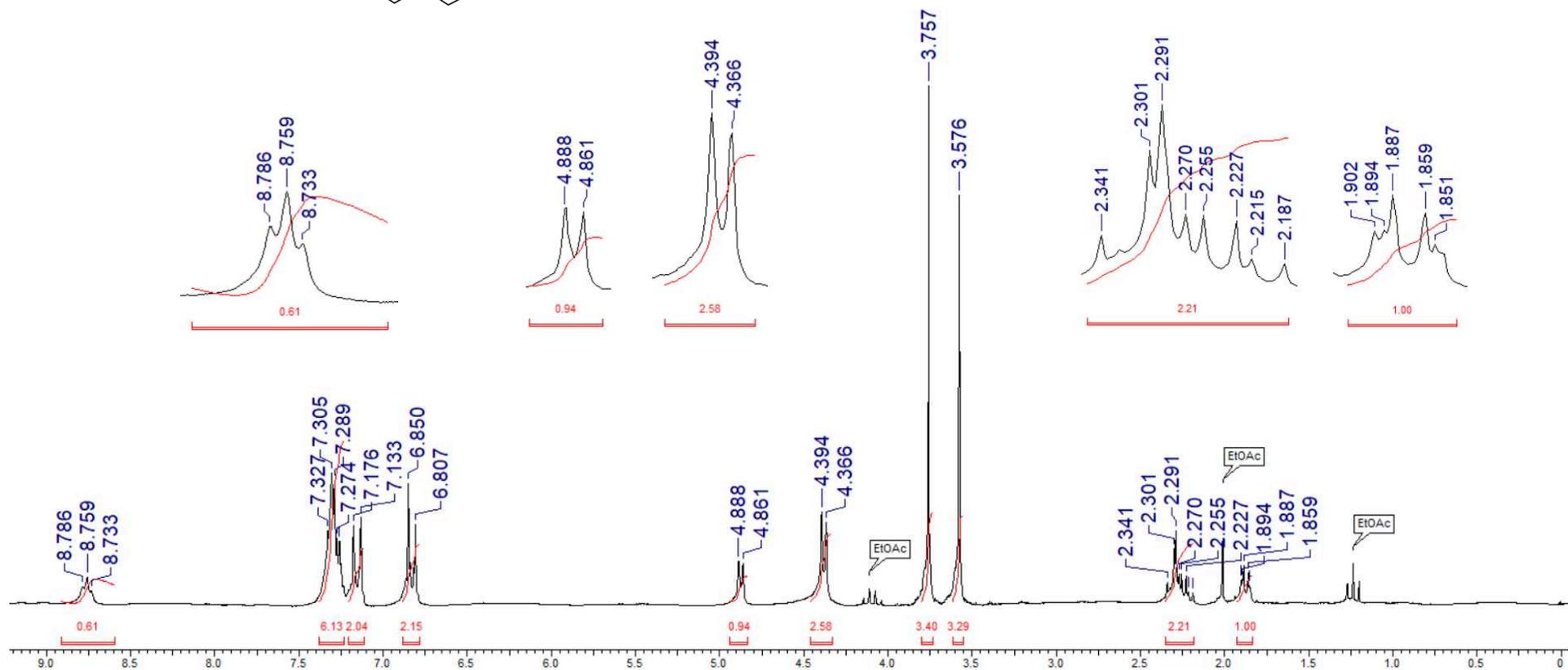
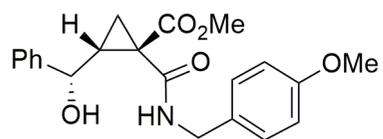
Espectro de IV (KBr) do 1-[(3-etoxi-3-oxopropil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6d**).



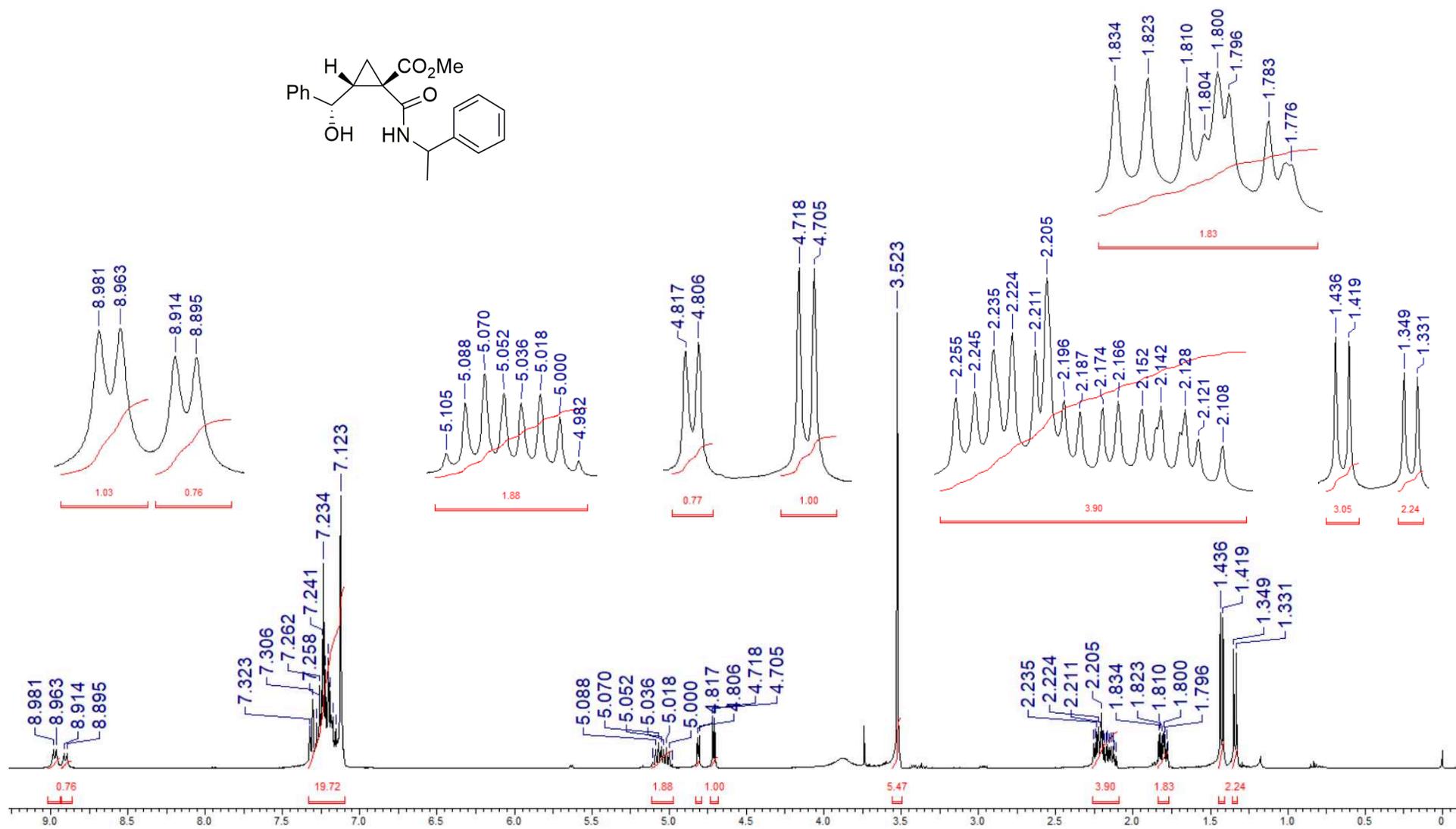
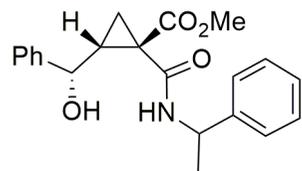
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-[(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6e**).



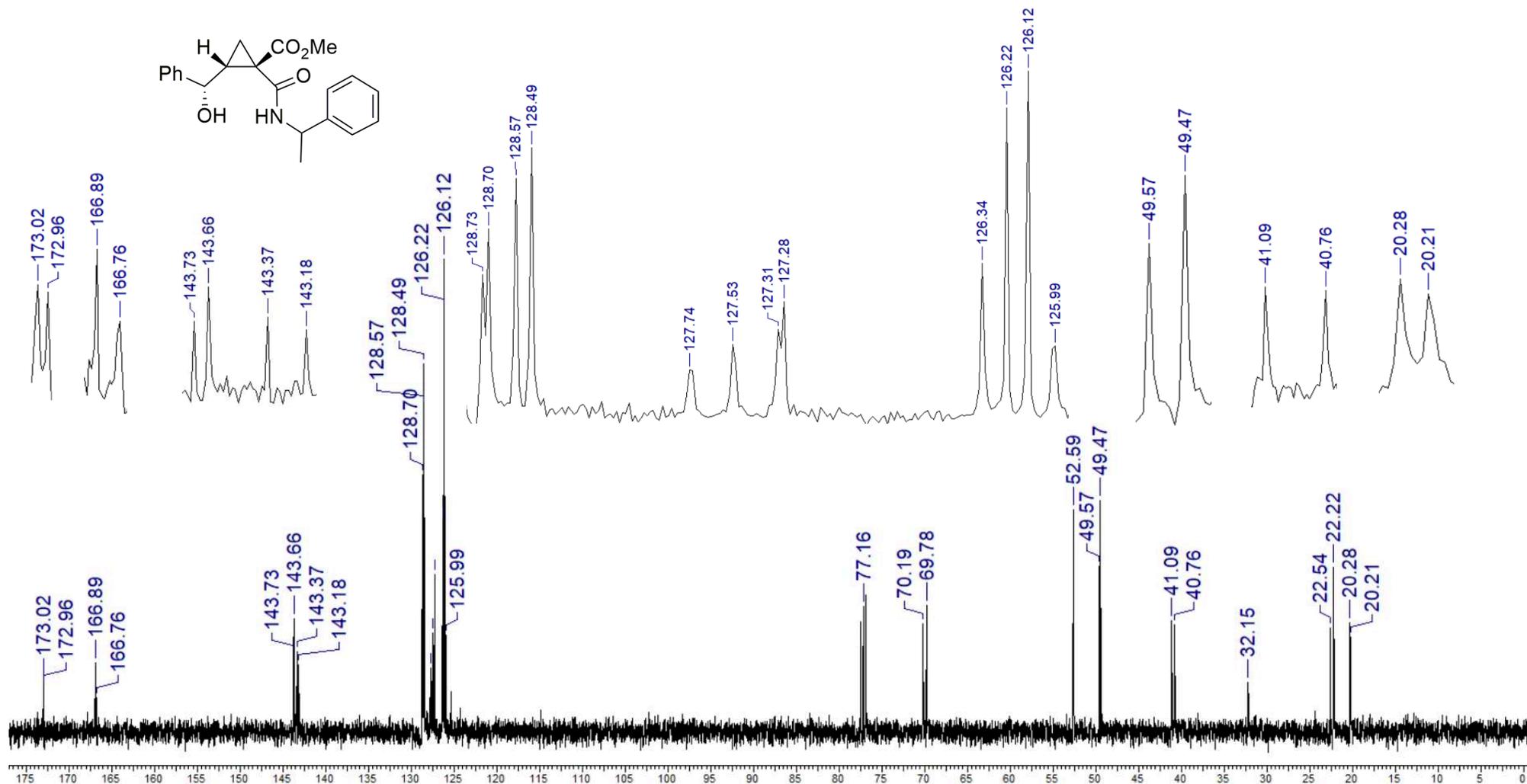
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(benzilcarbamoyl)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6f**).



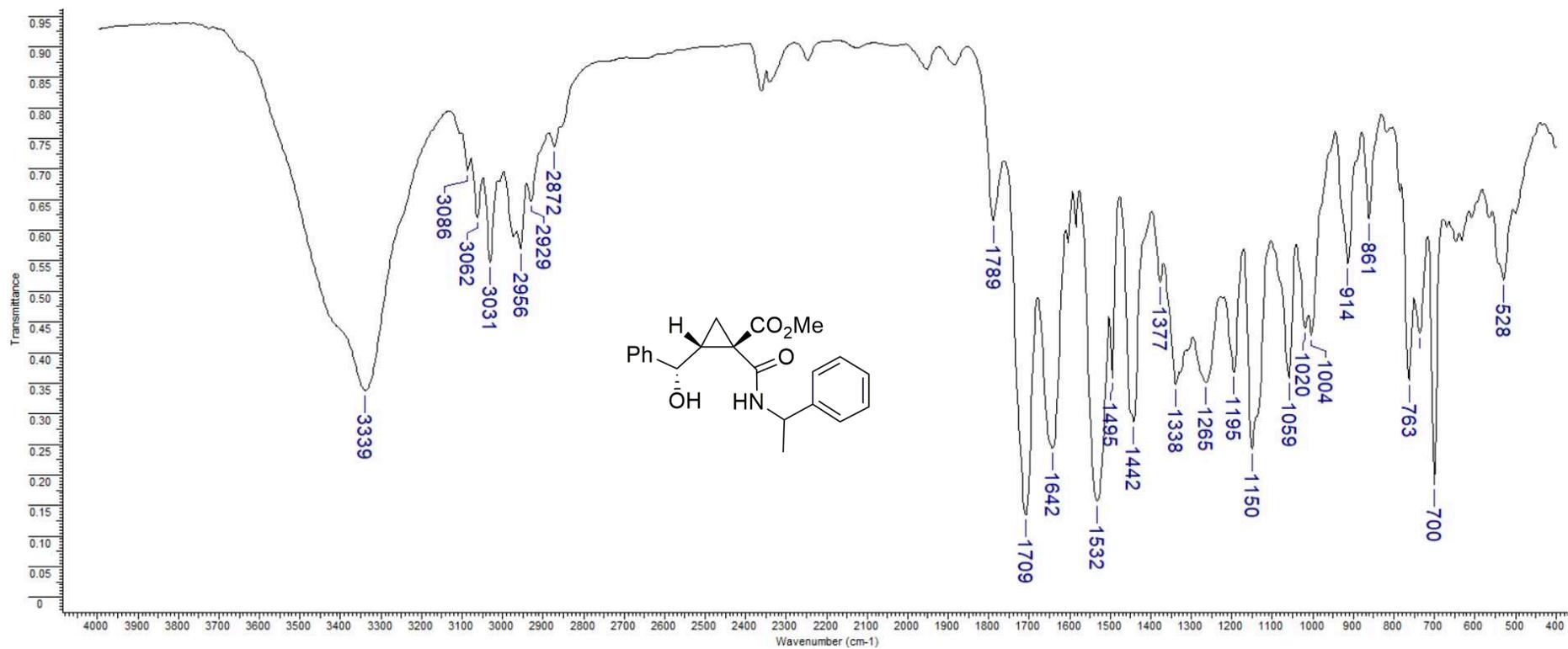
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-(hidroxi(fenil)metil)-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6g**).



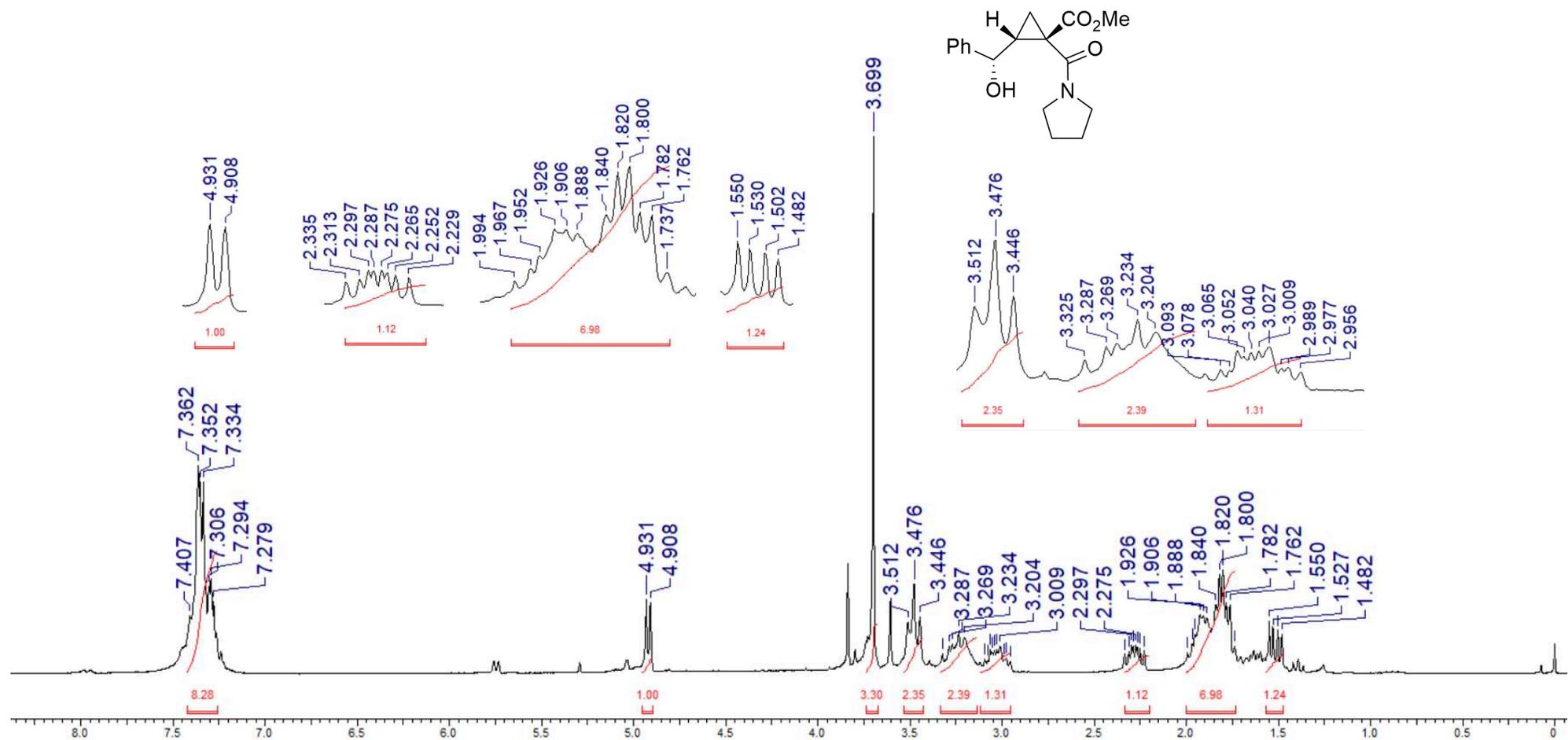
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-[1-(feniletil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6h**), mistura de diastereoisômeros (55:45).



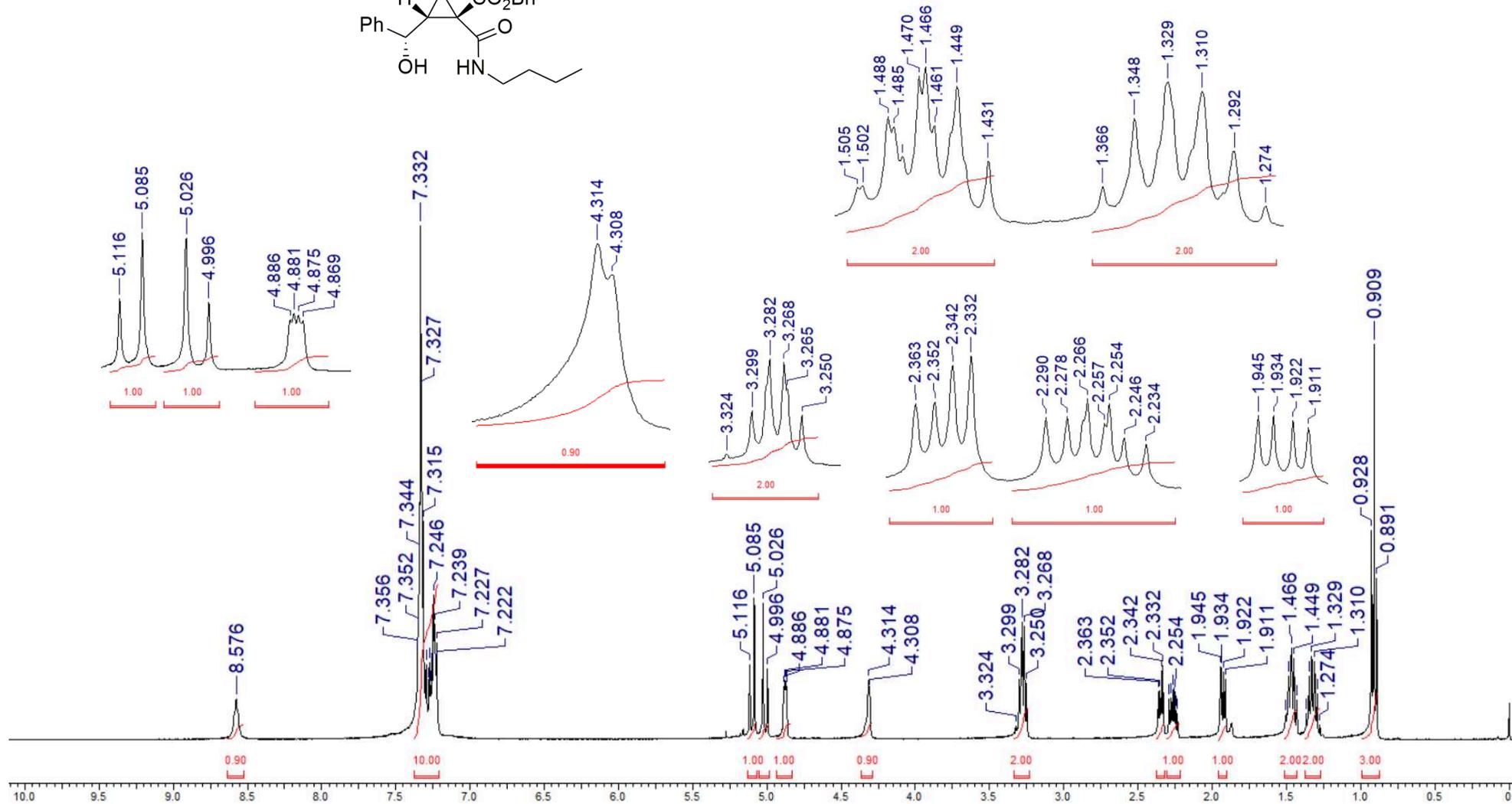
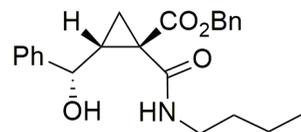
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-[1-(feniletil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6h**), mistura de diastereoisômeros (55:45).



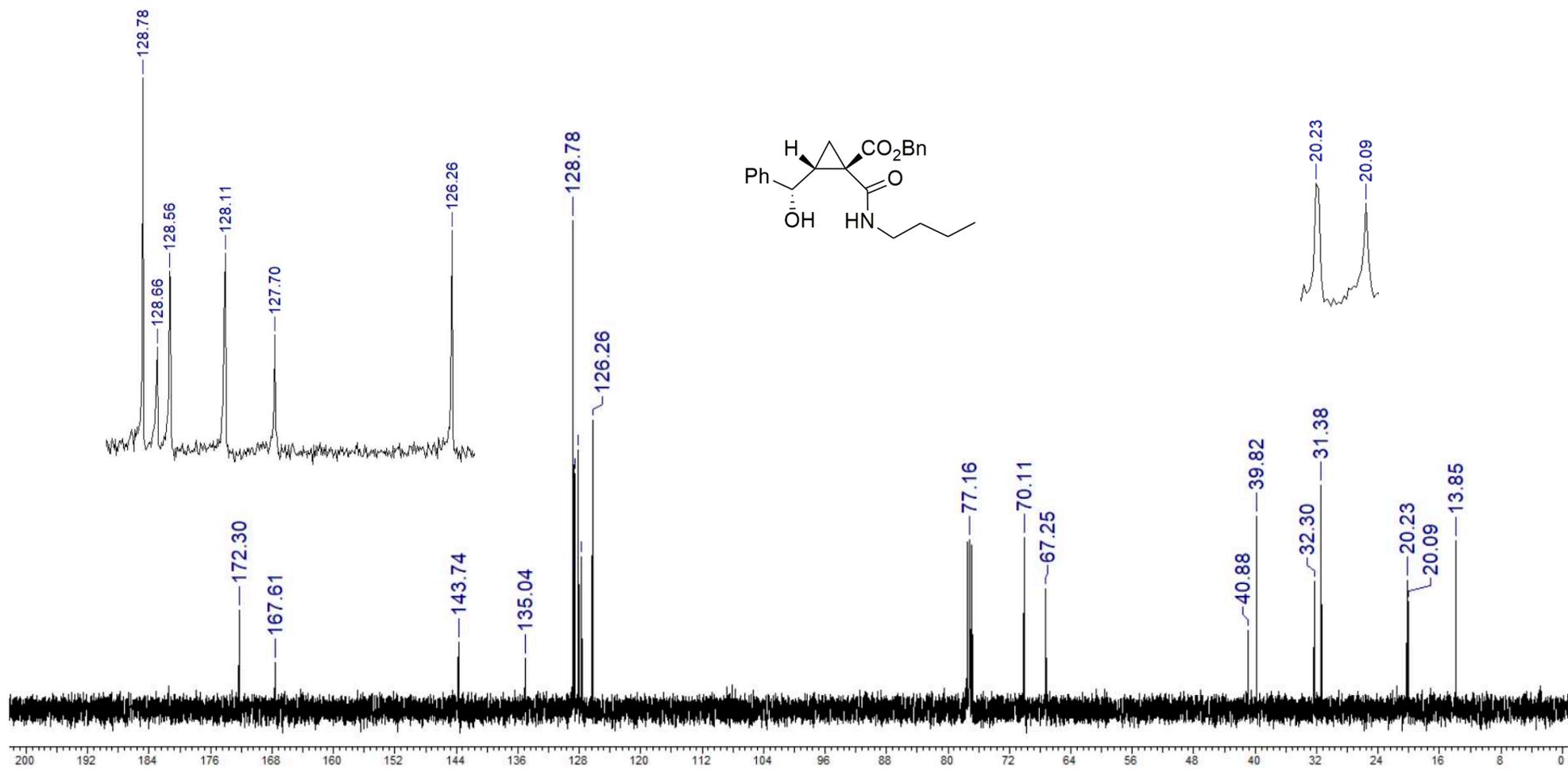
Espectro de IV (KBr) do 1-[1-(feniletil)carbamoil]-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6h**), mistura de diastereoisômeros (55:45).



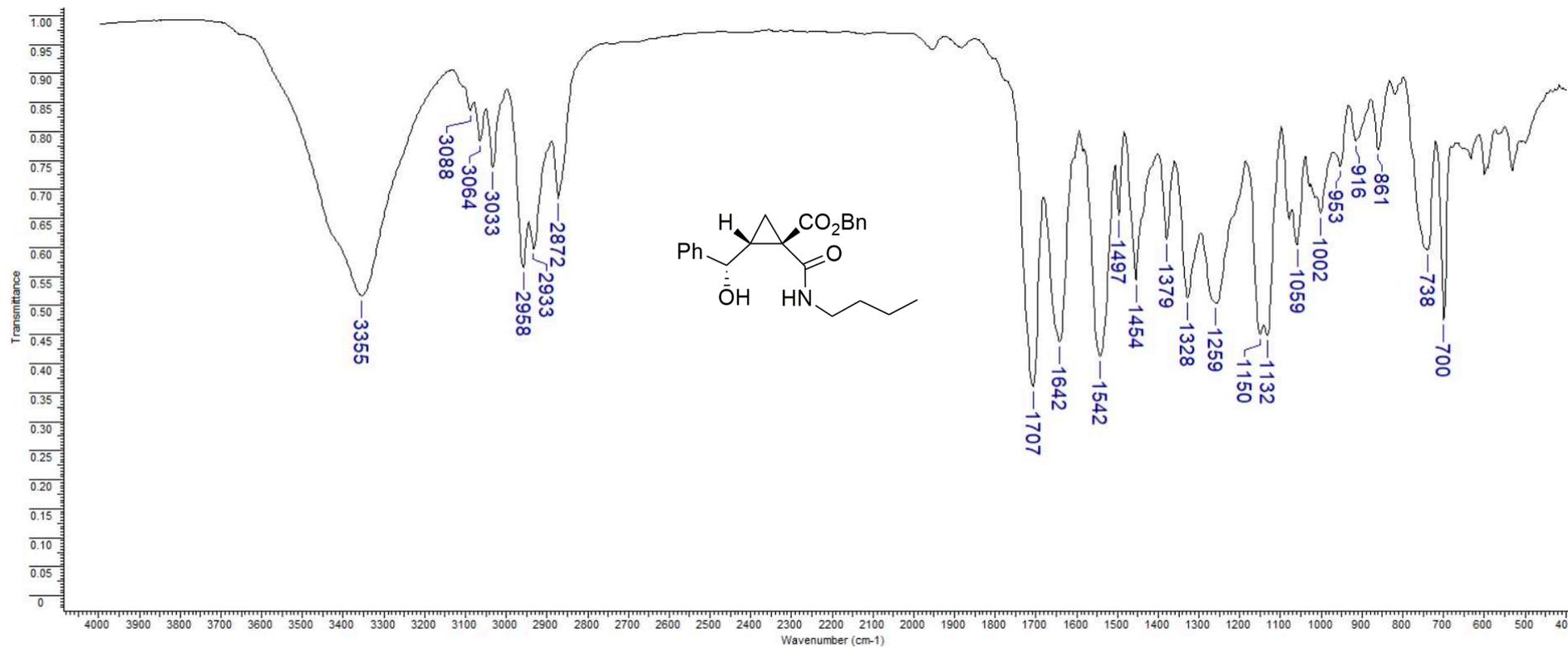
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6i**).



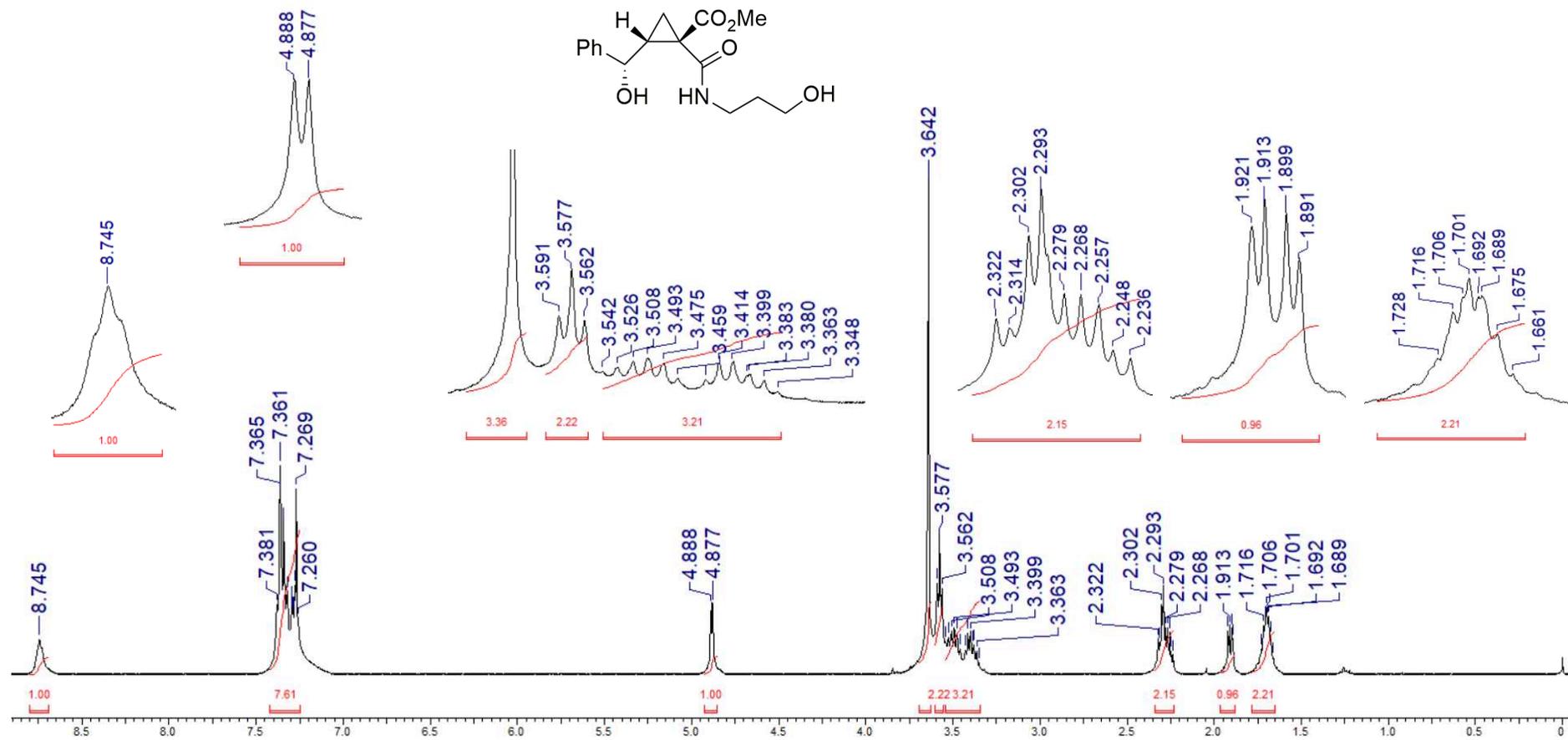
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(butilcarbamoi)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (**6j**).



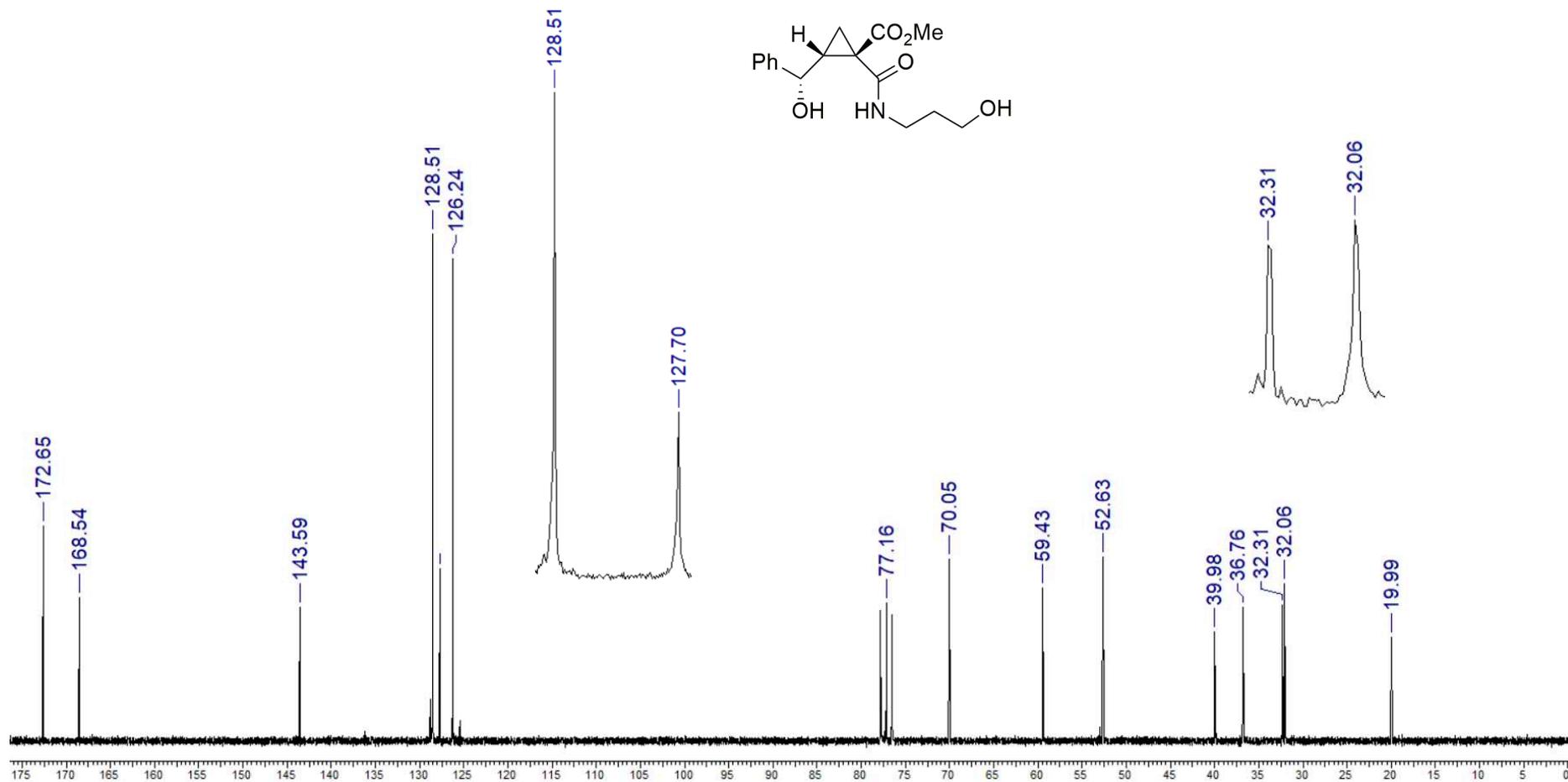
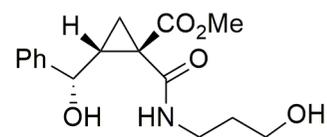
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(butilcarbamoi)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (**6j**).



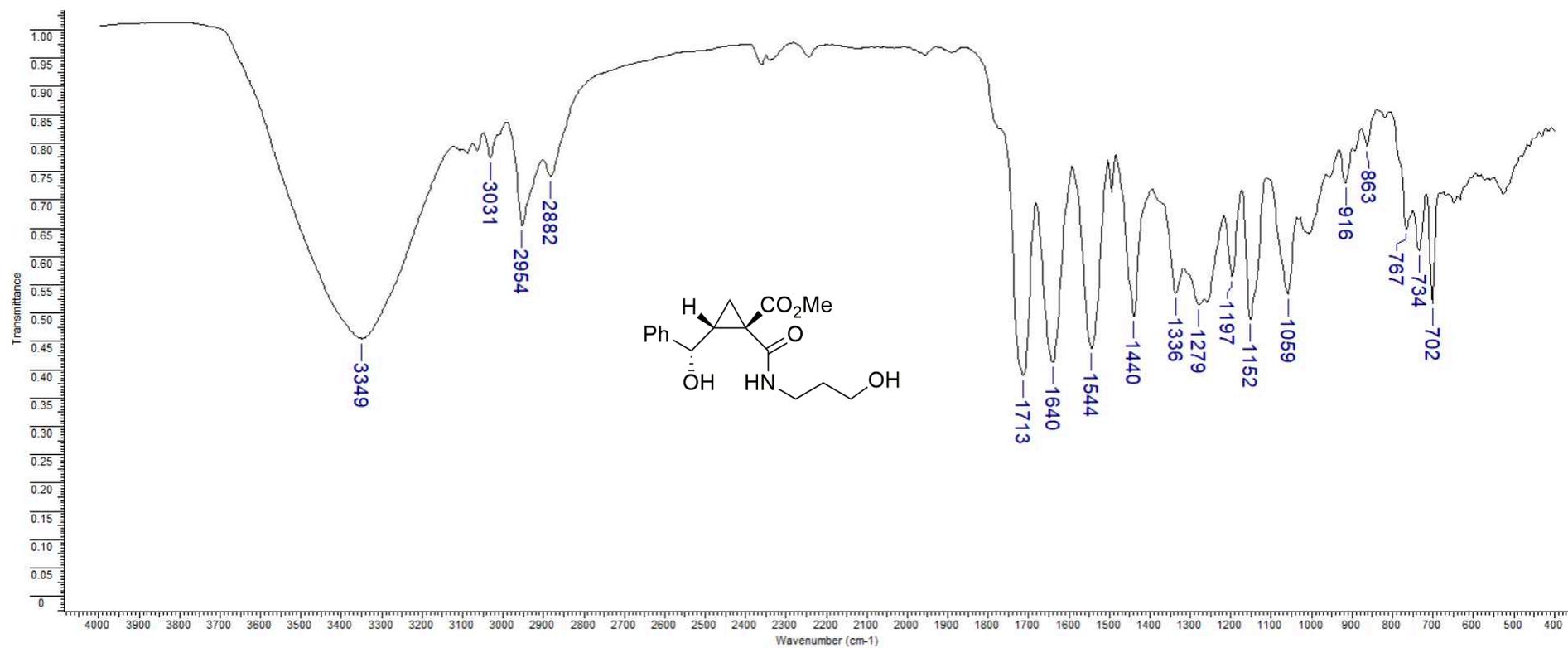
Espectro de IV (KBr) do 1-(butilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de benzila (**6j**).



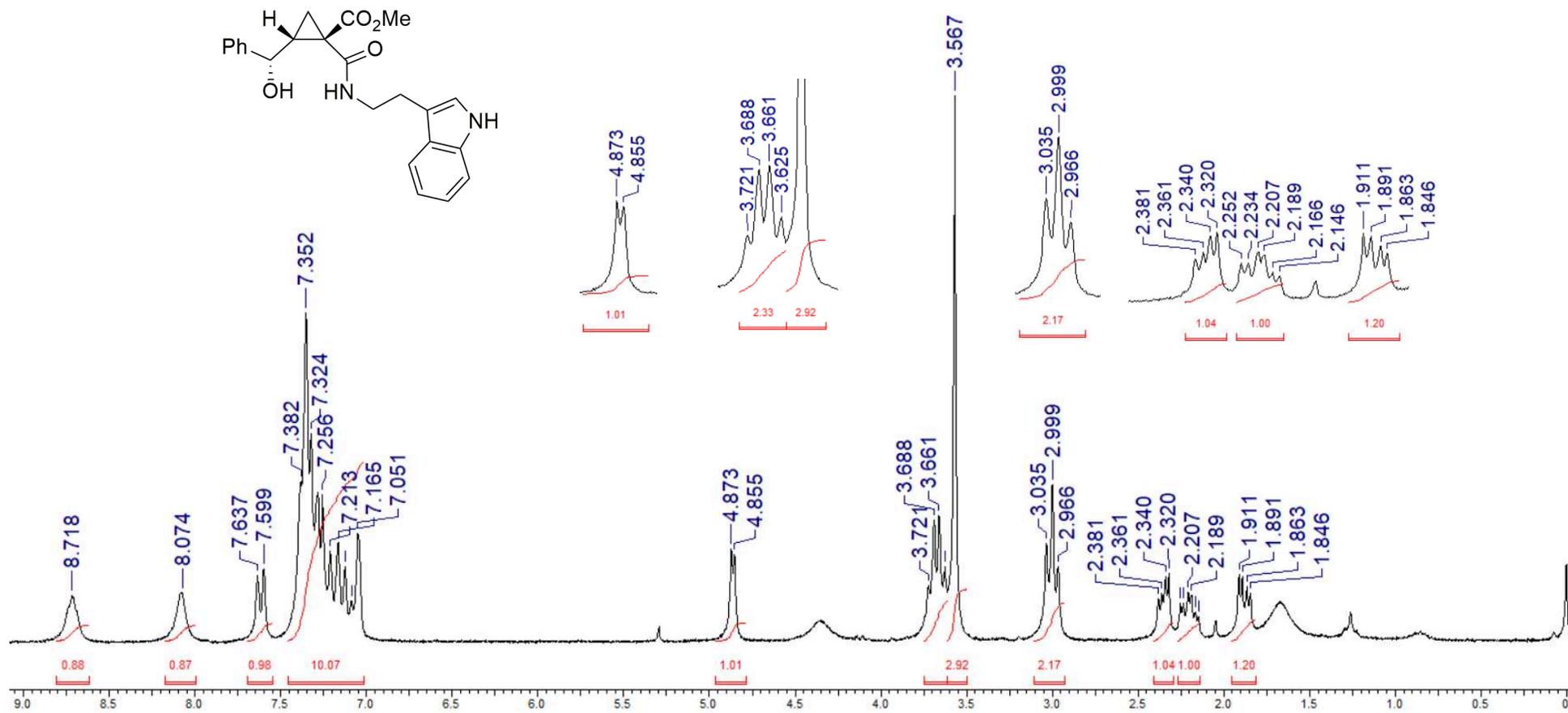
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-(3-hidroxiopropilcarbamoi)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6k**).



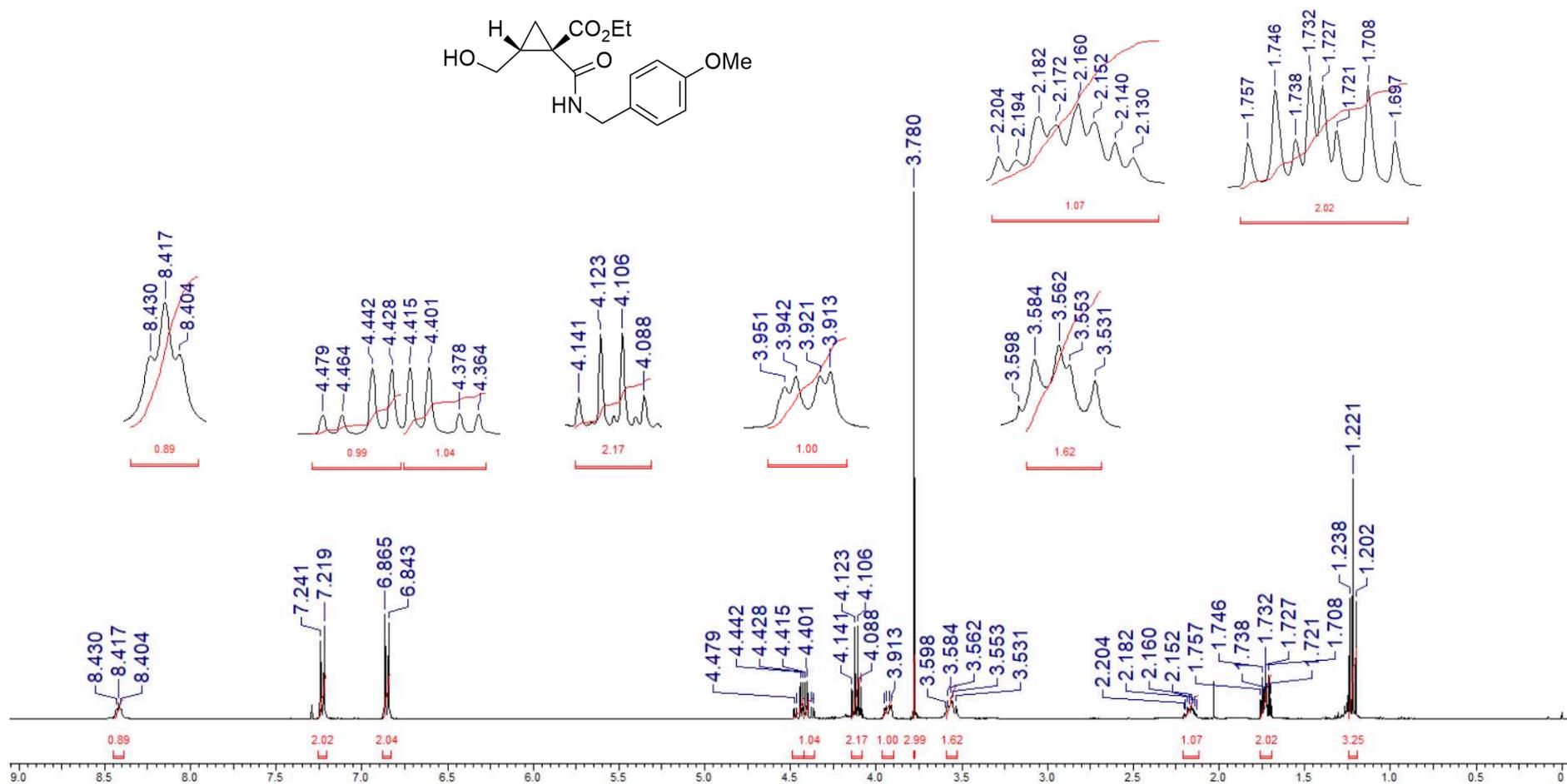
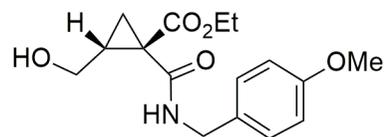
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-(3-hidroxiopropilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6k**).



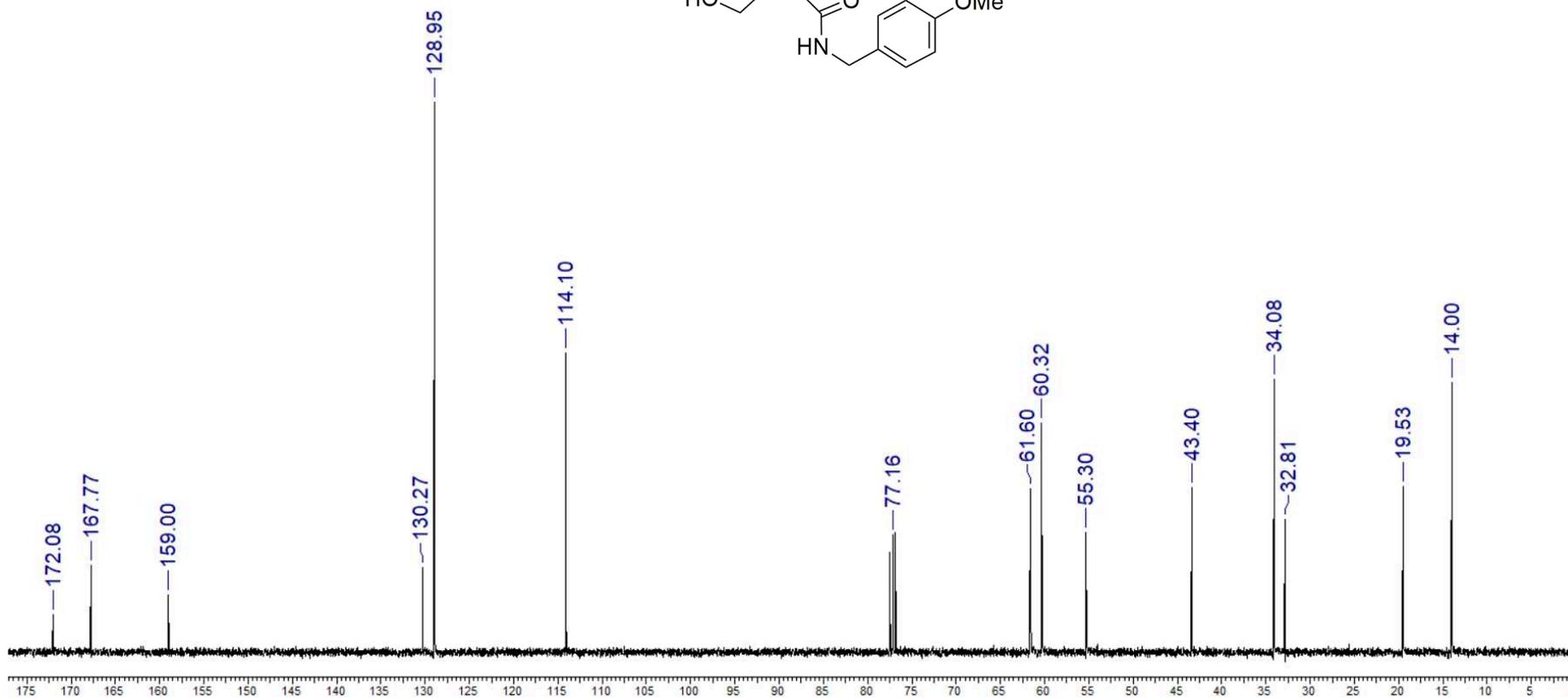
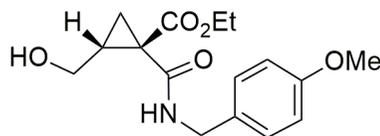
Espectro de IV (KBr) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-(3-hidroxipropilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6k**).



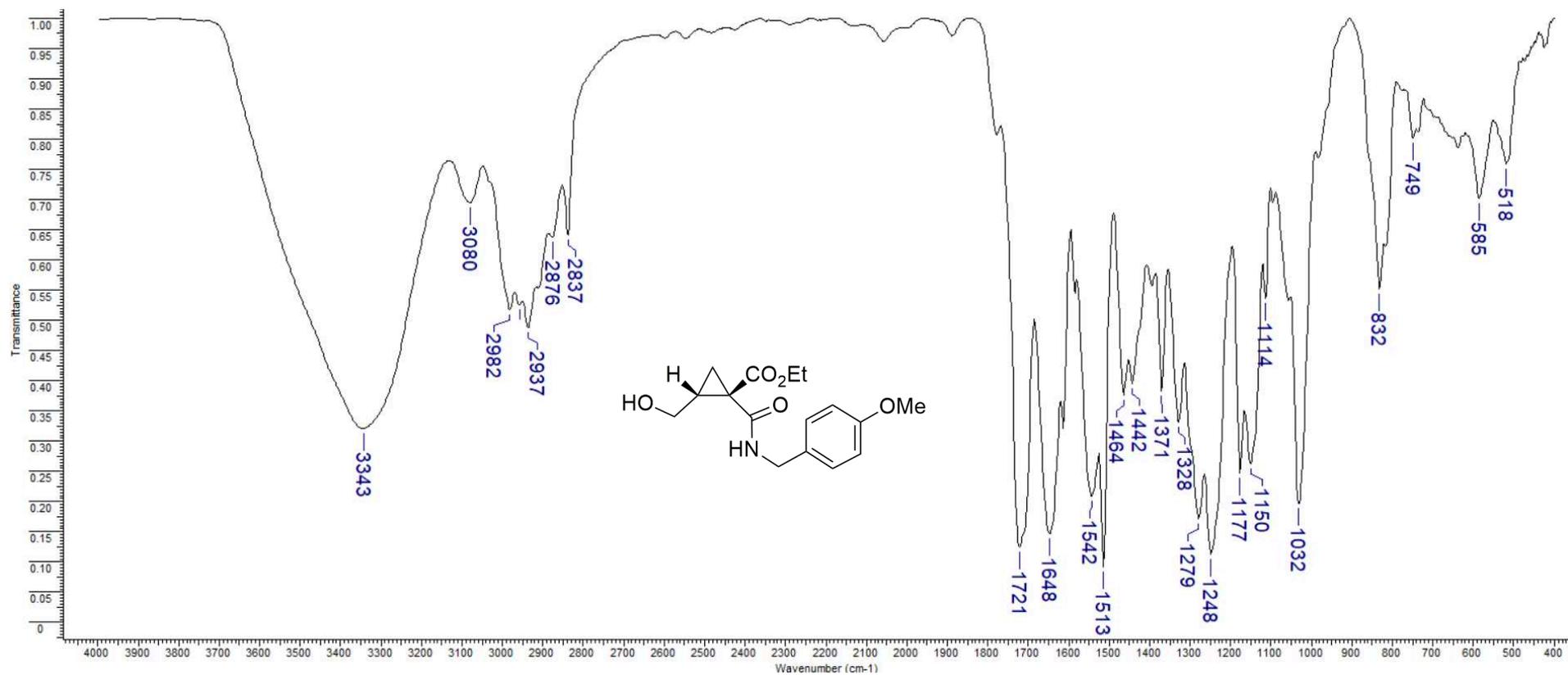
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[hidroxi(fenil)metil]-1-[2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6m**).



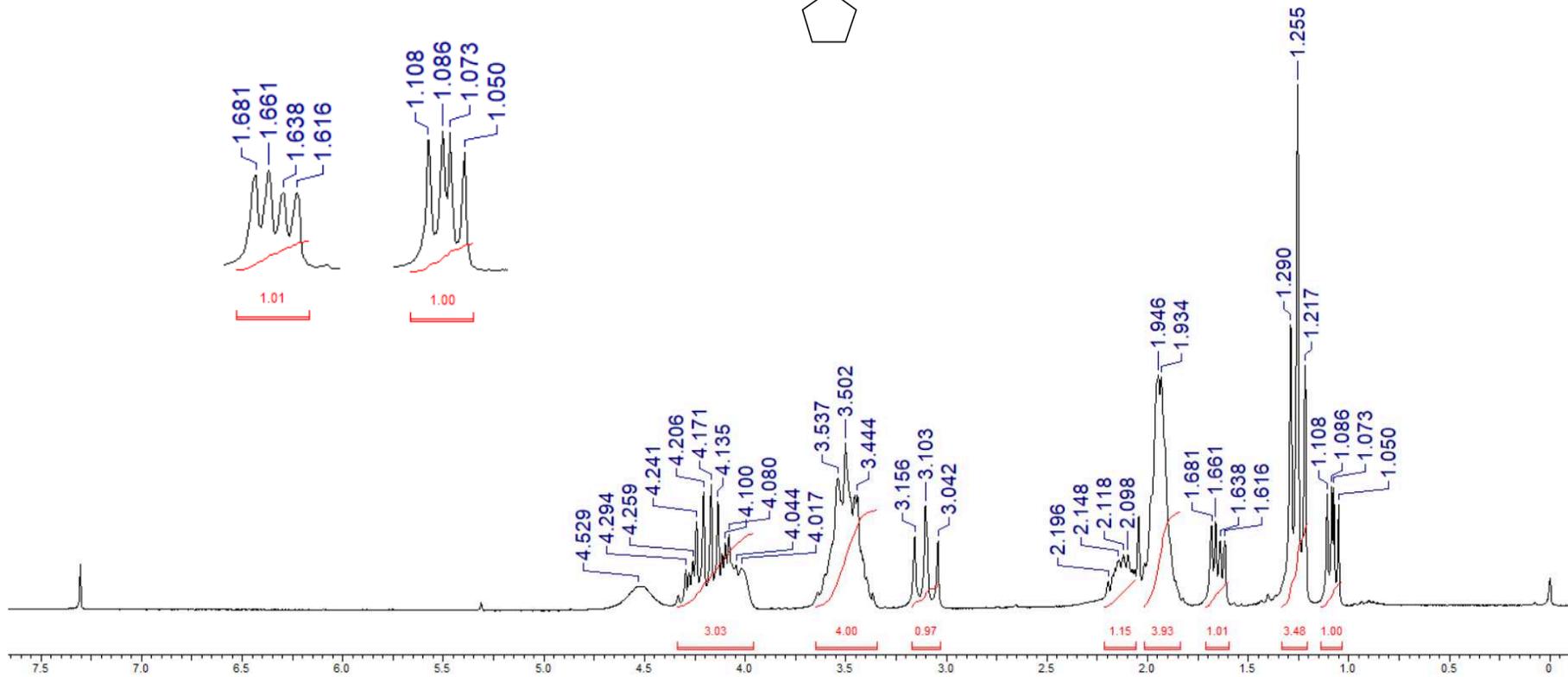
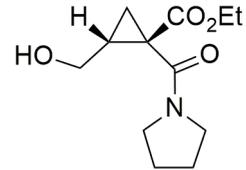
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metoxibenzilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6n**).



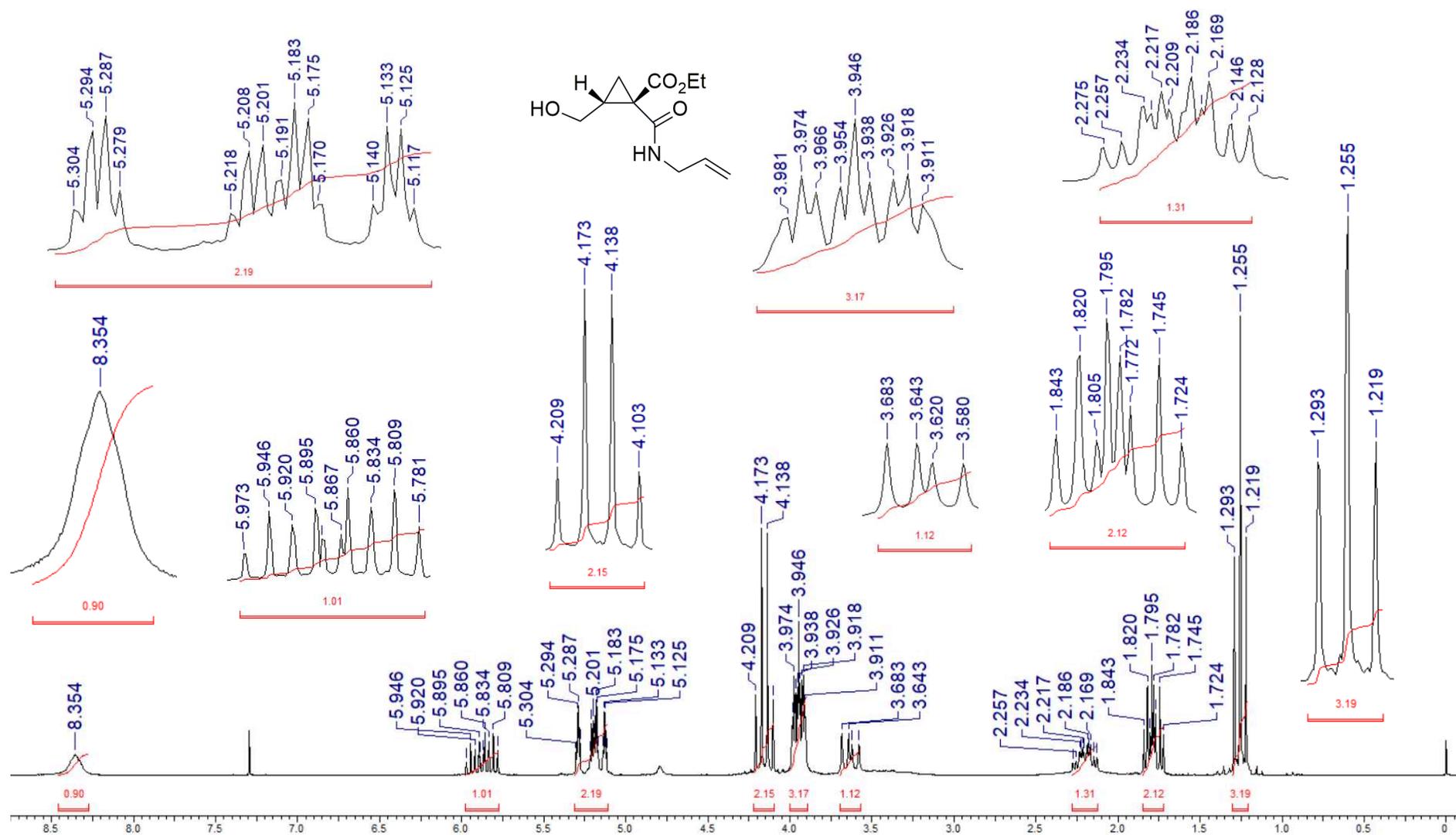
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(4-metoxibenzilcarbamoi)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6n**).



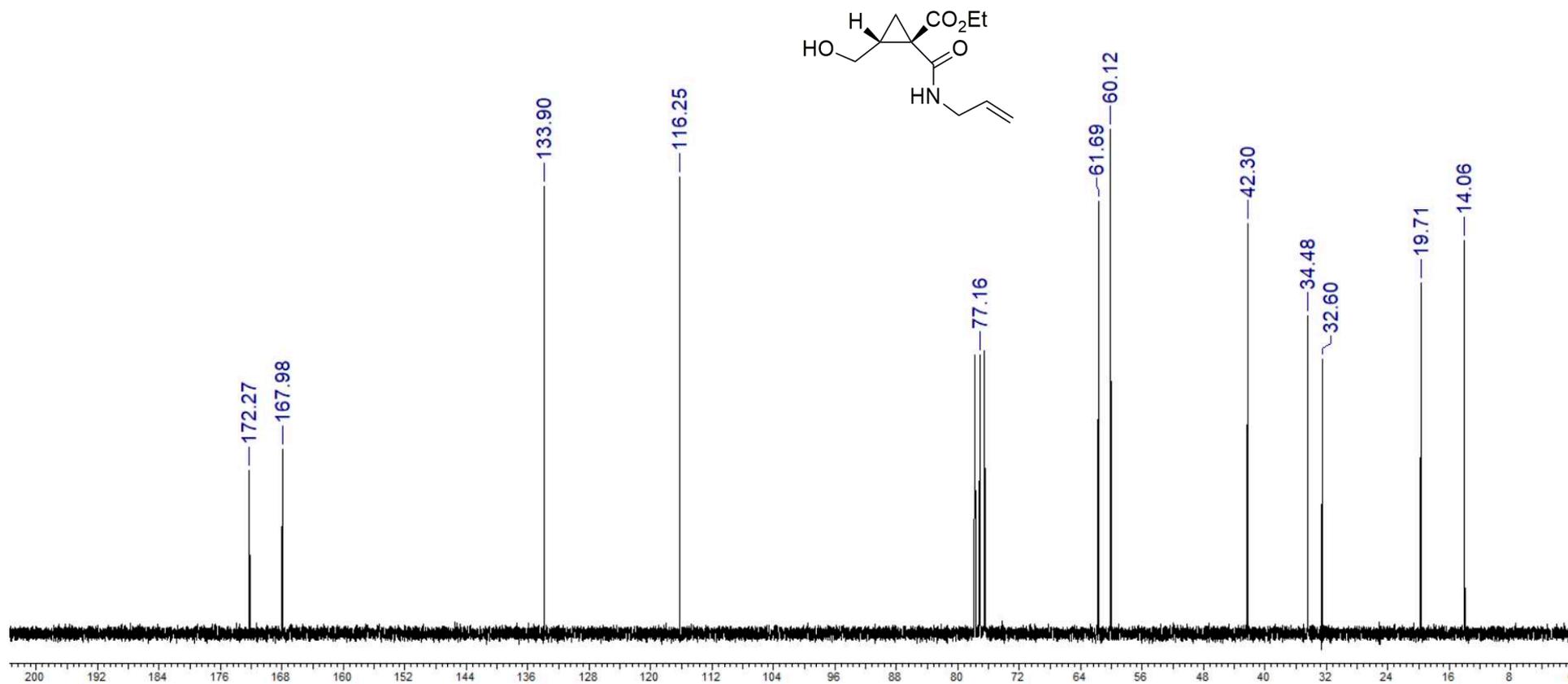
Espectro de IV (KBr) do 1-(4-metoxibenzilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6n**).



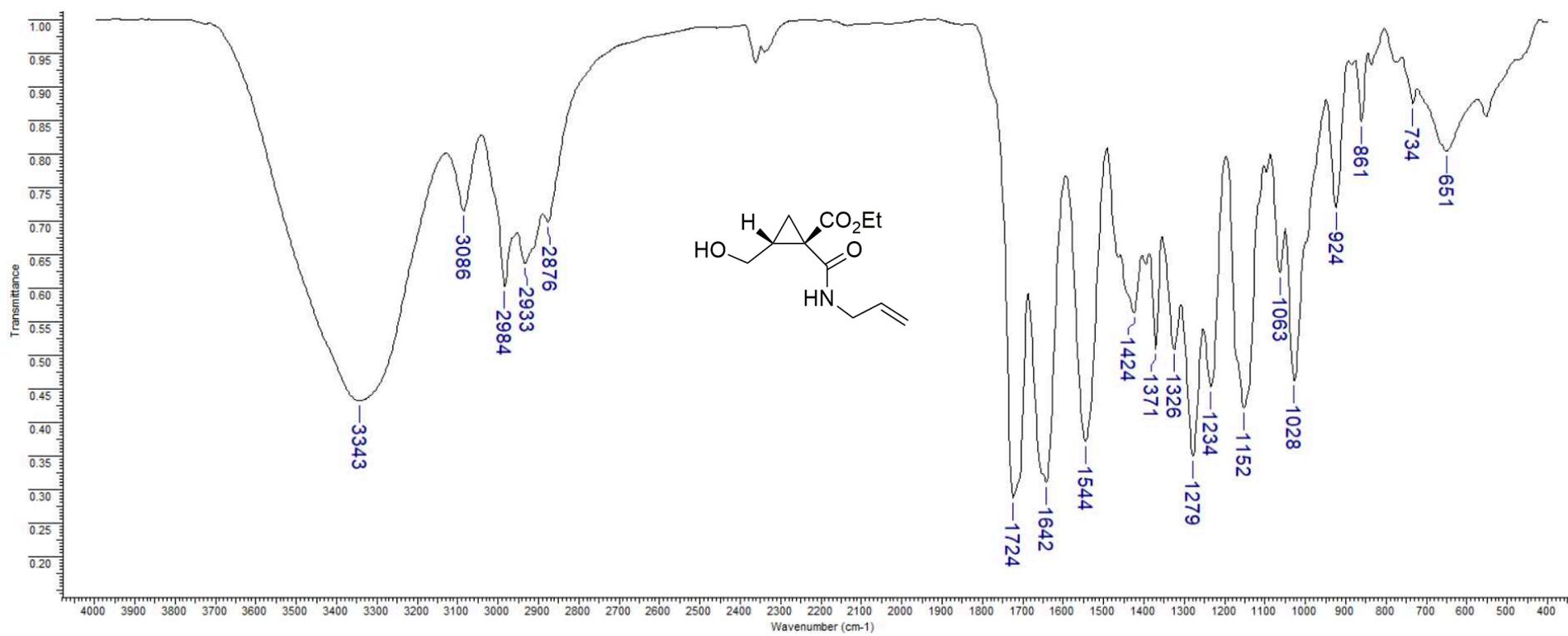
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(hidroximetil)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**60**).



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6p**).

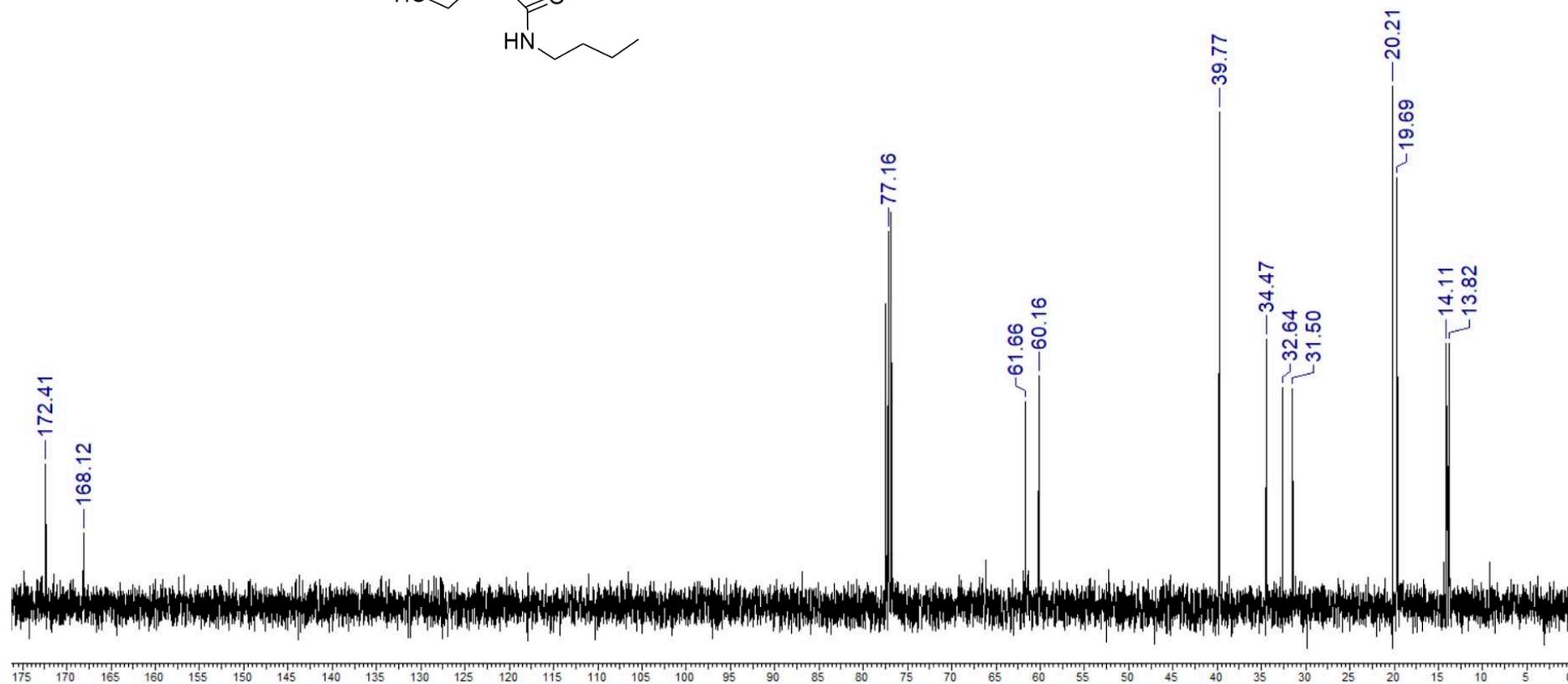
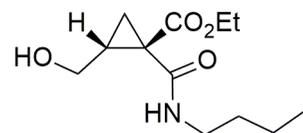


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6p**).

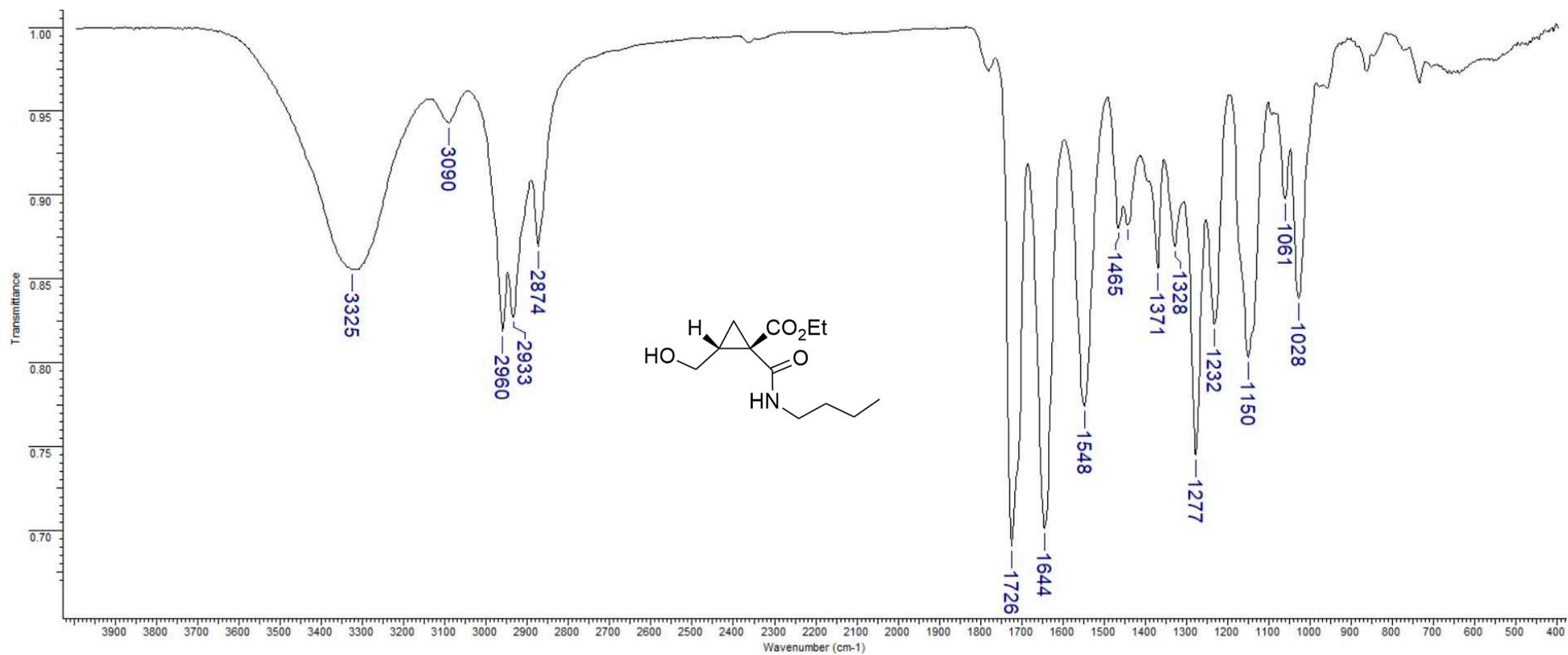


Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6p**).

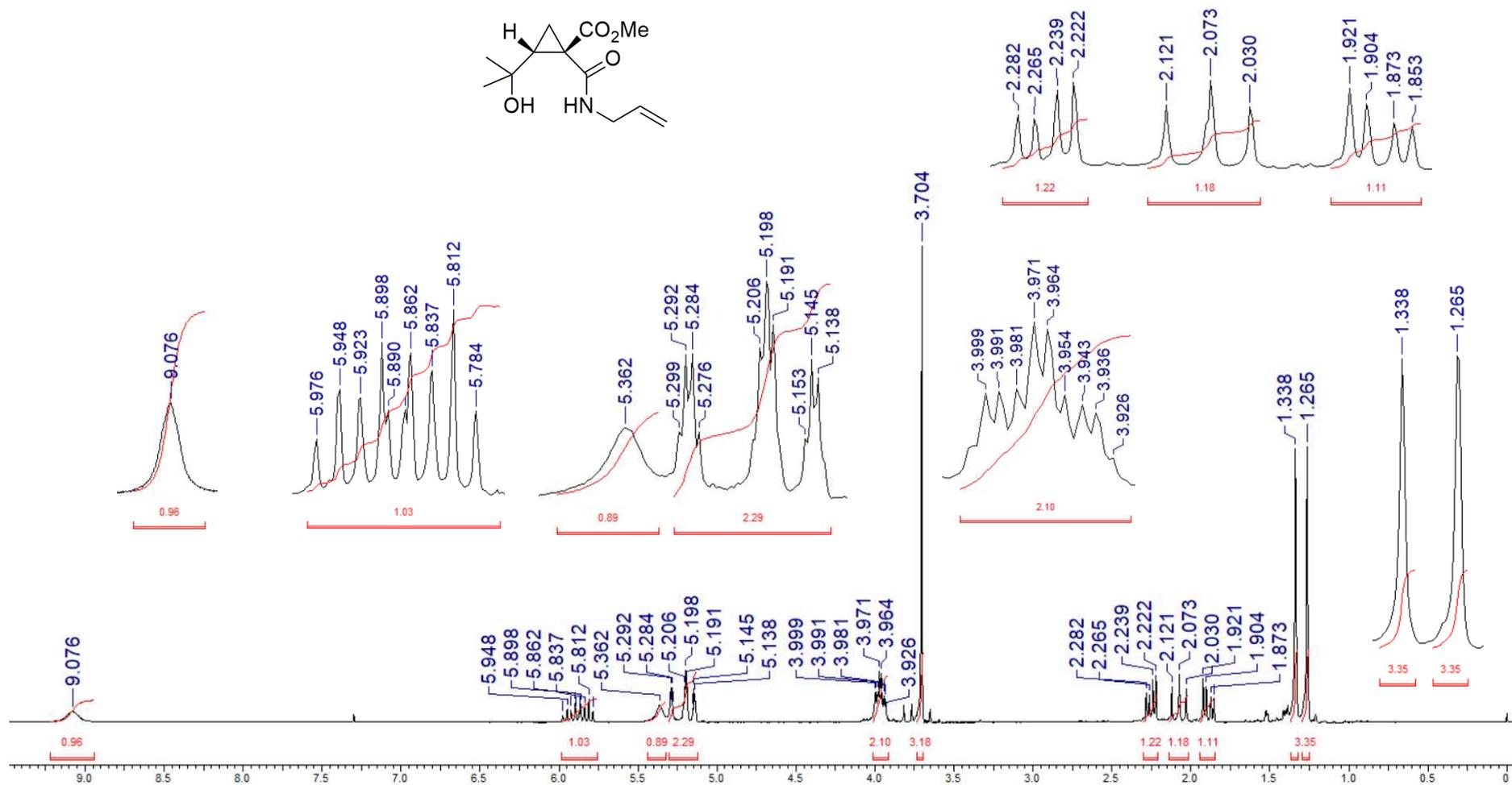




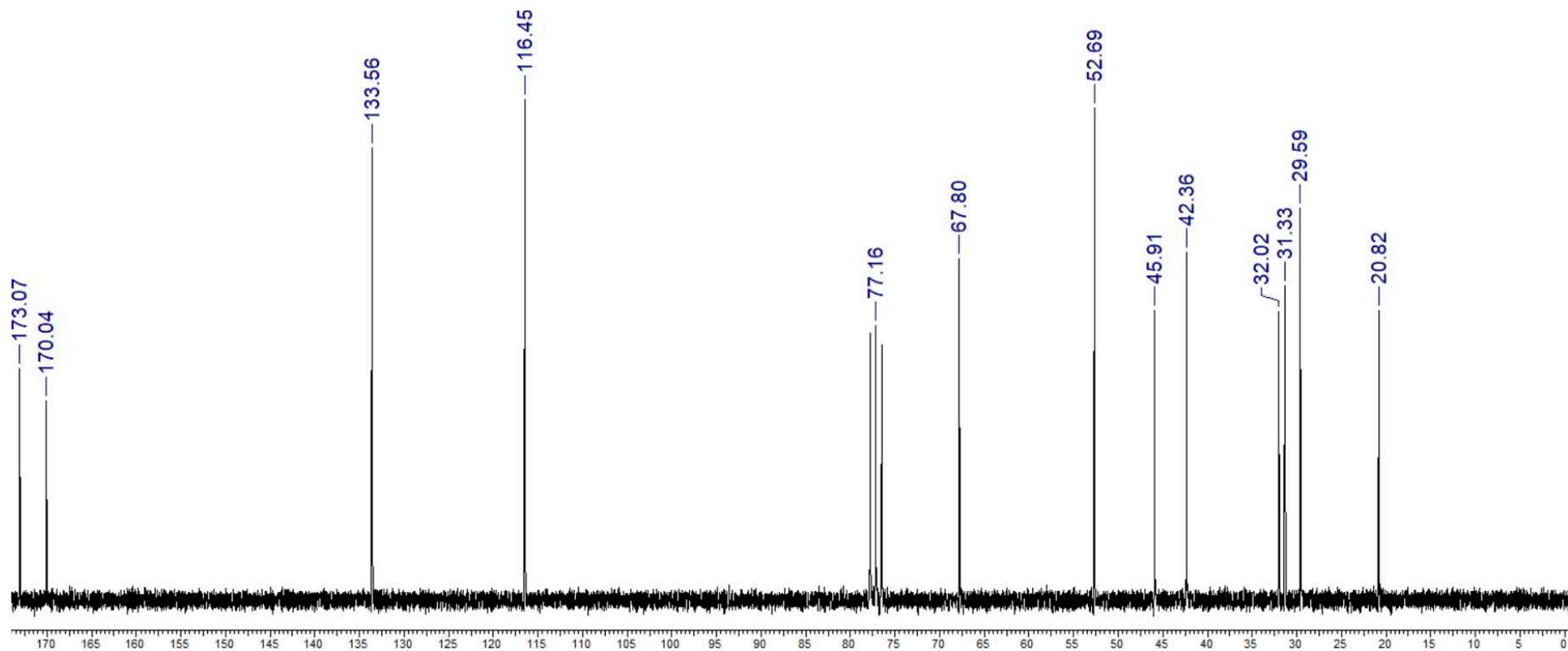
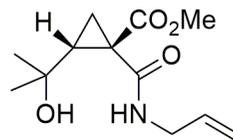
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(butilcarbamoi)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (6g).



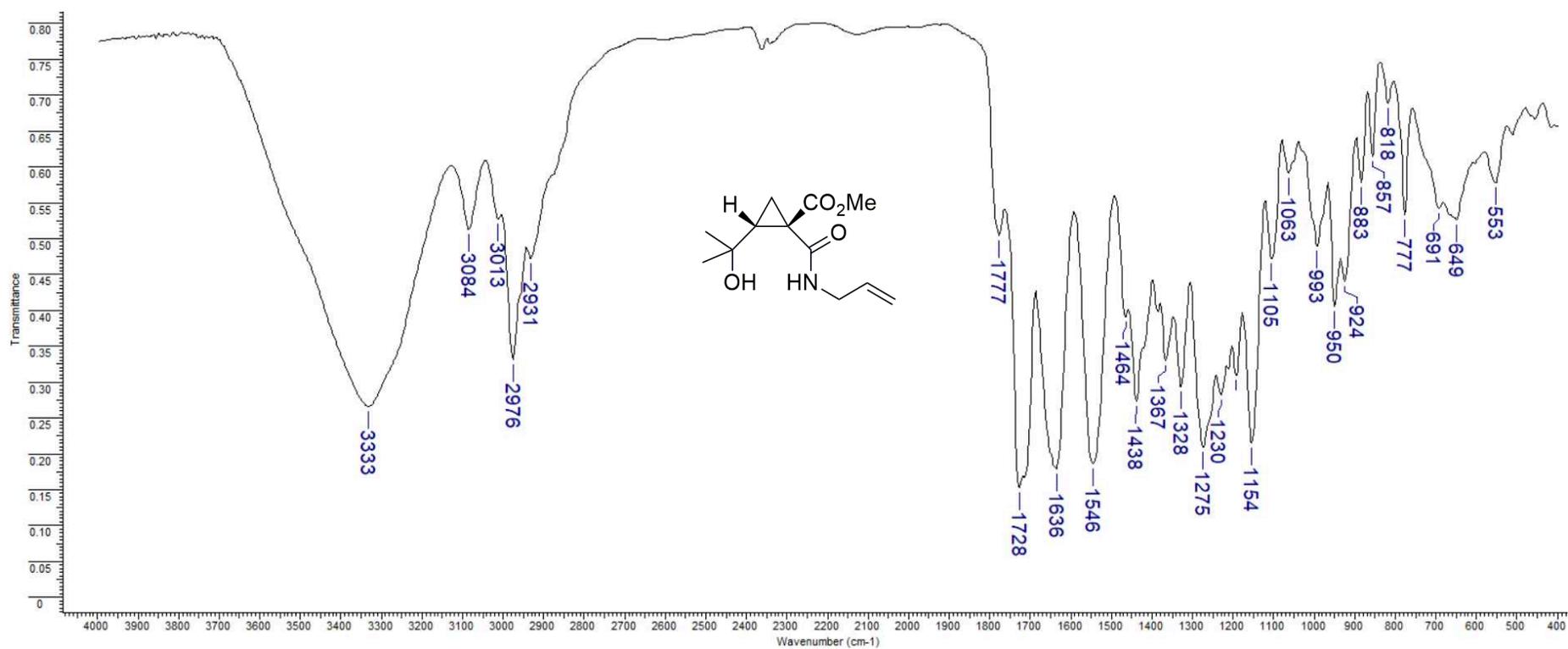
Espectro de IV (KBr) do 1-(butilcarbamoil)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**6q**).



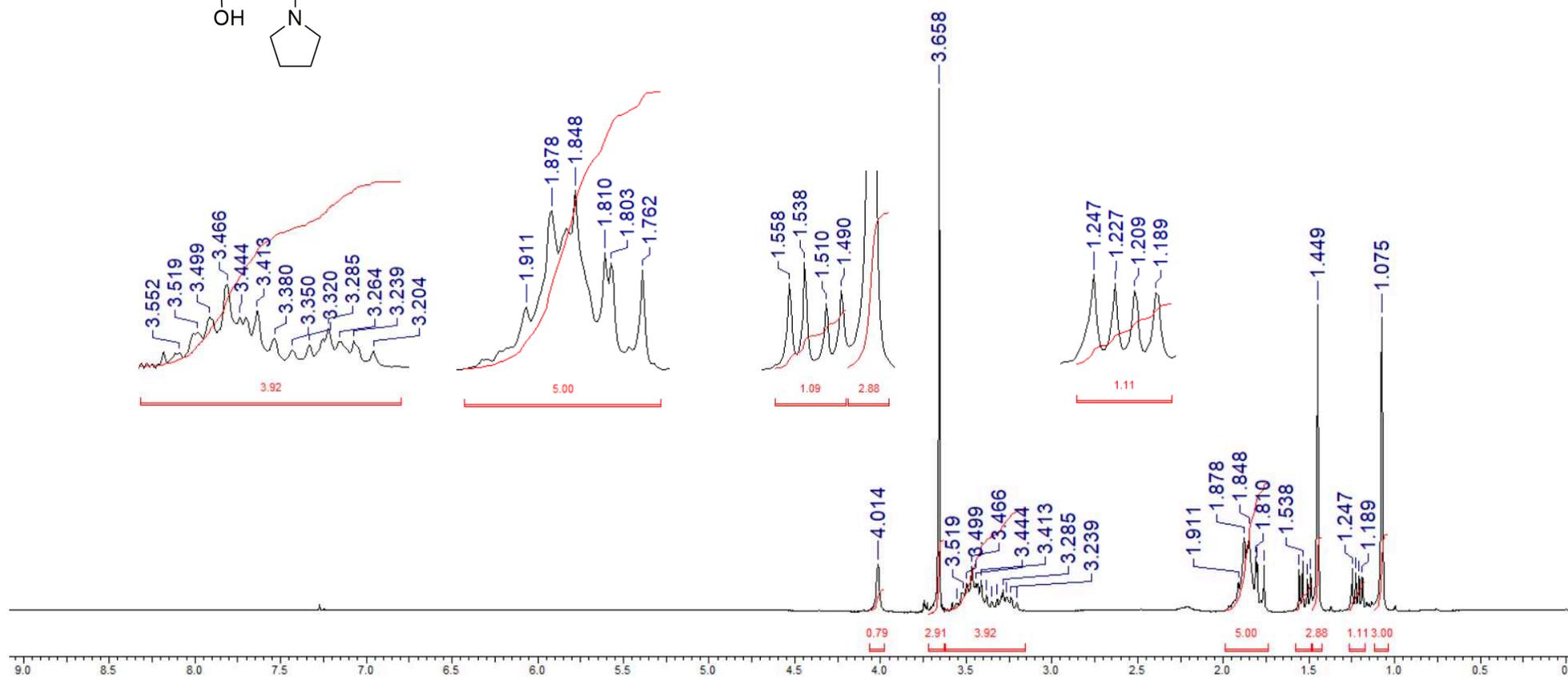
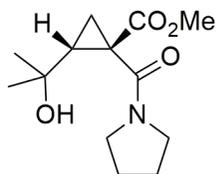
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoi)-2-(2-hidroxiprop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6r**).



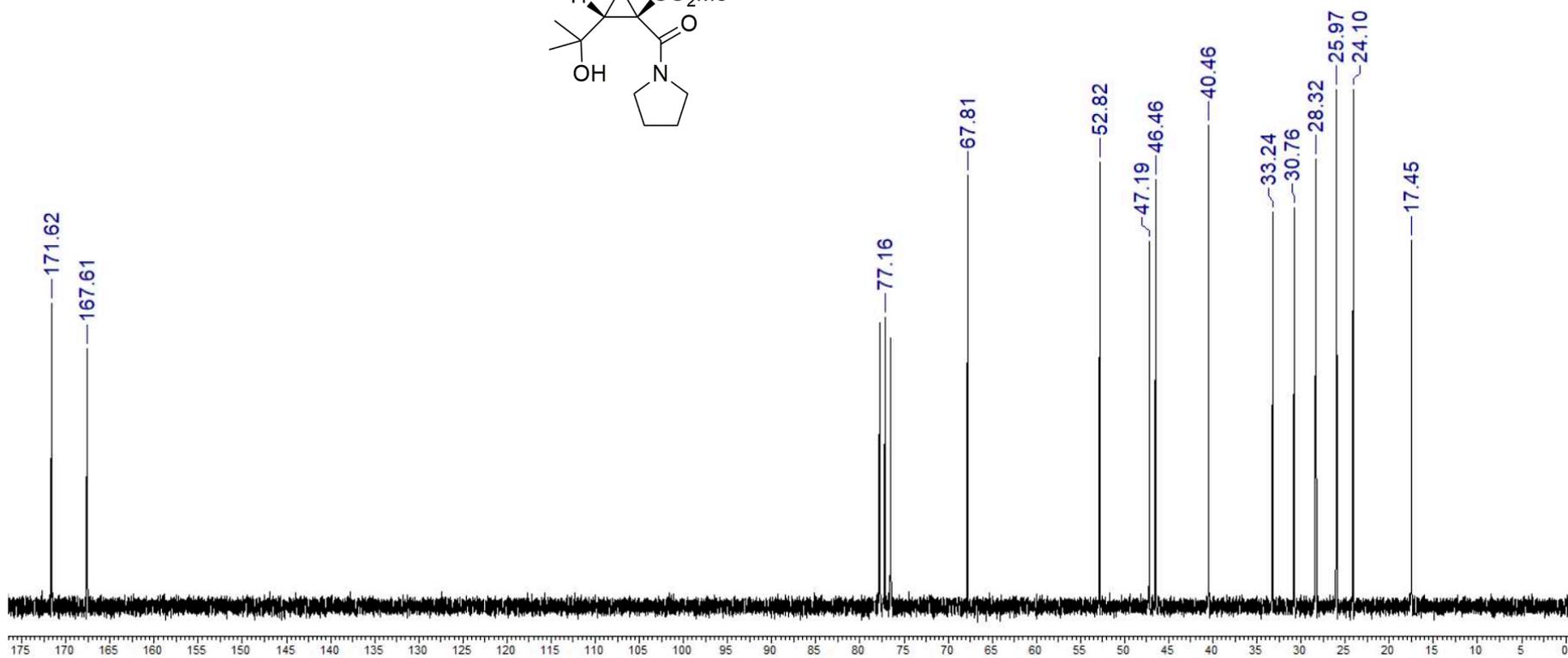
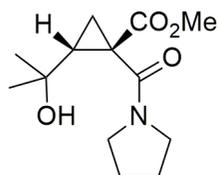
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoil)-2-(2-hidroxiprop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6r**).



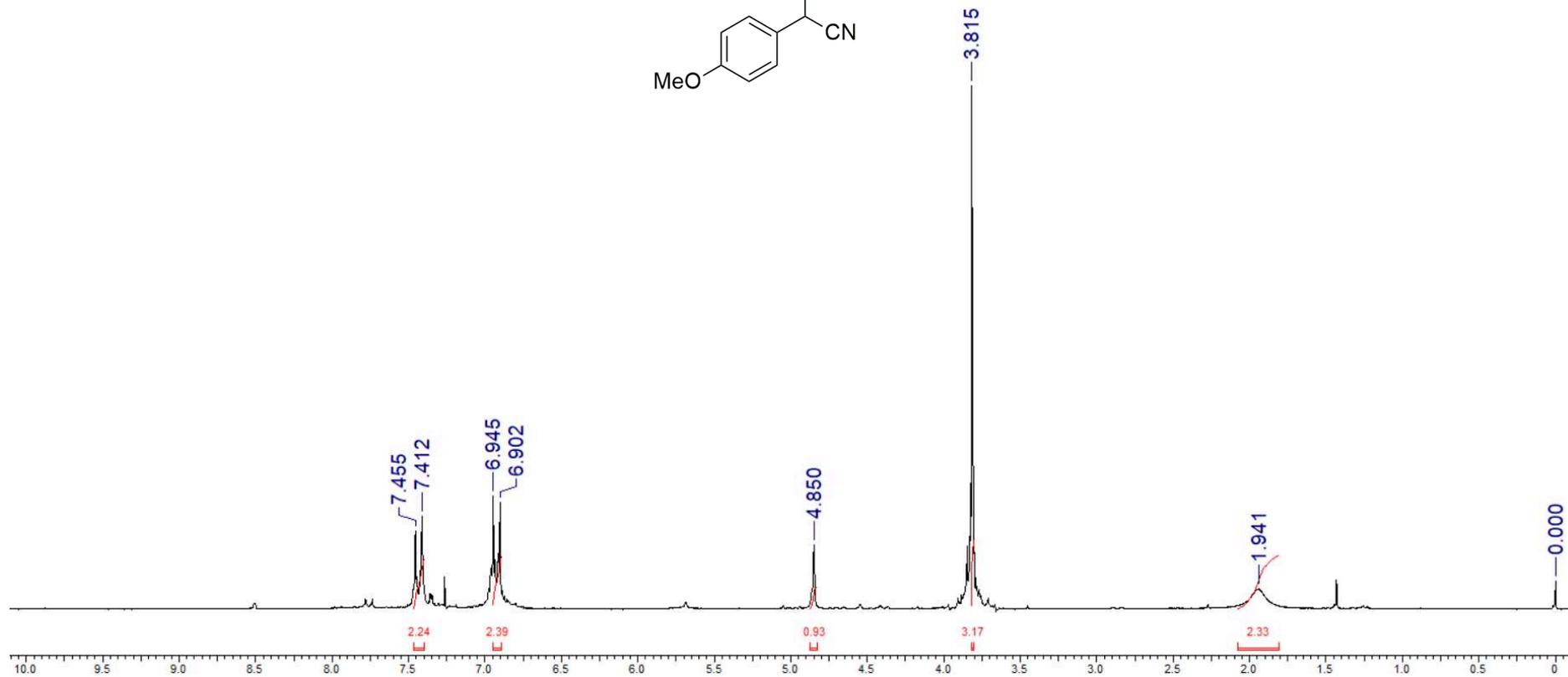
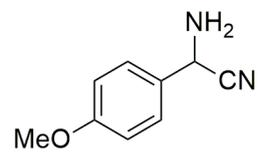
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-(2-hidroxioprop-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metila (6r).



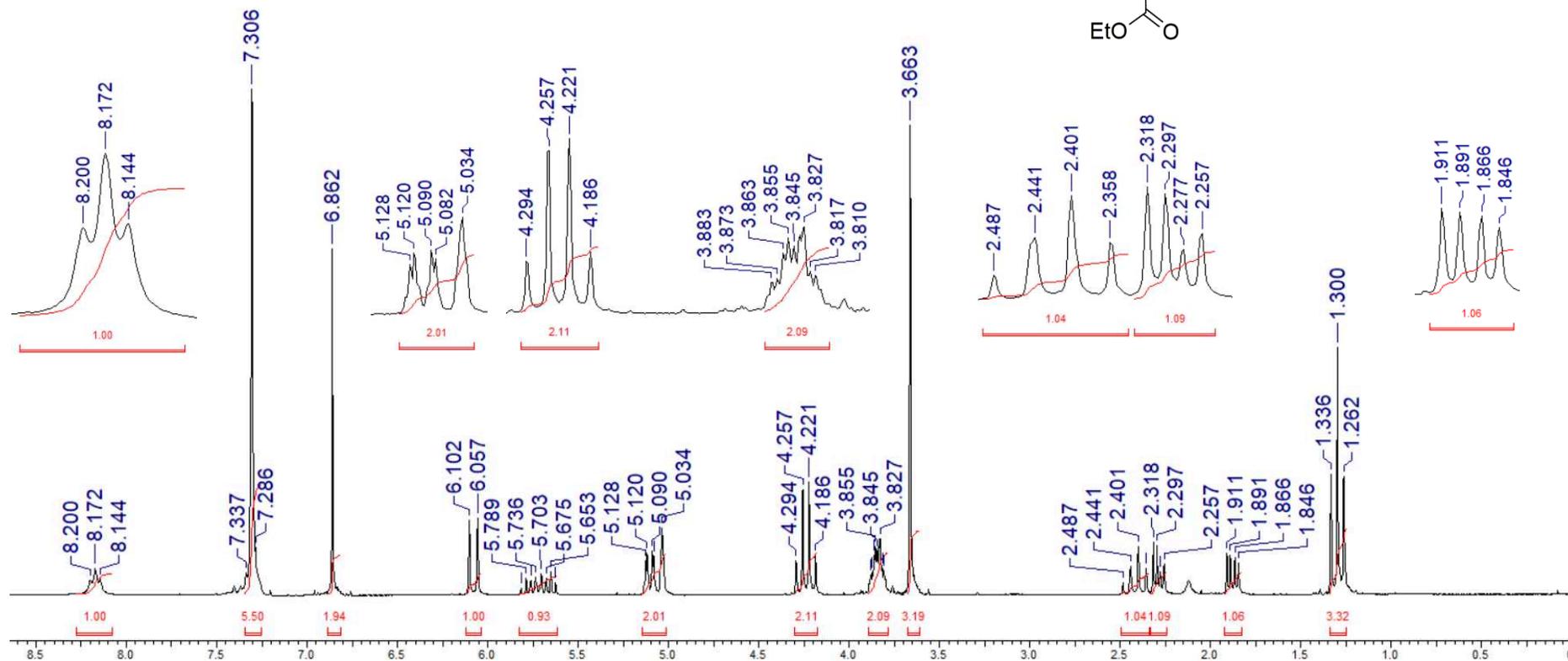
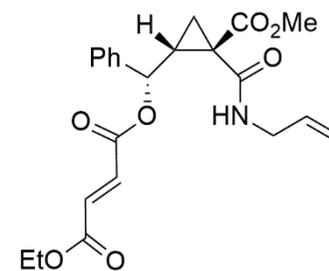
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-hidroxi-prop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**6s**).



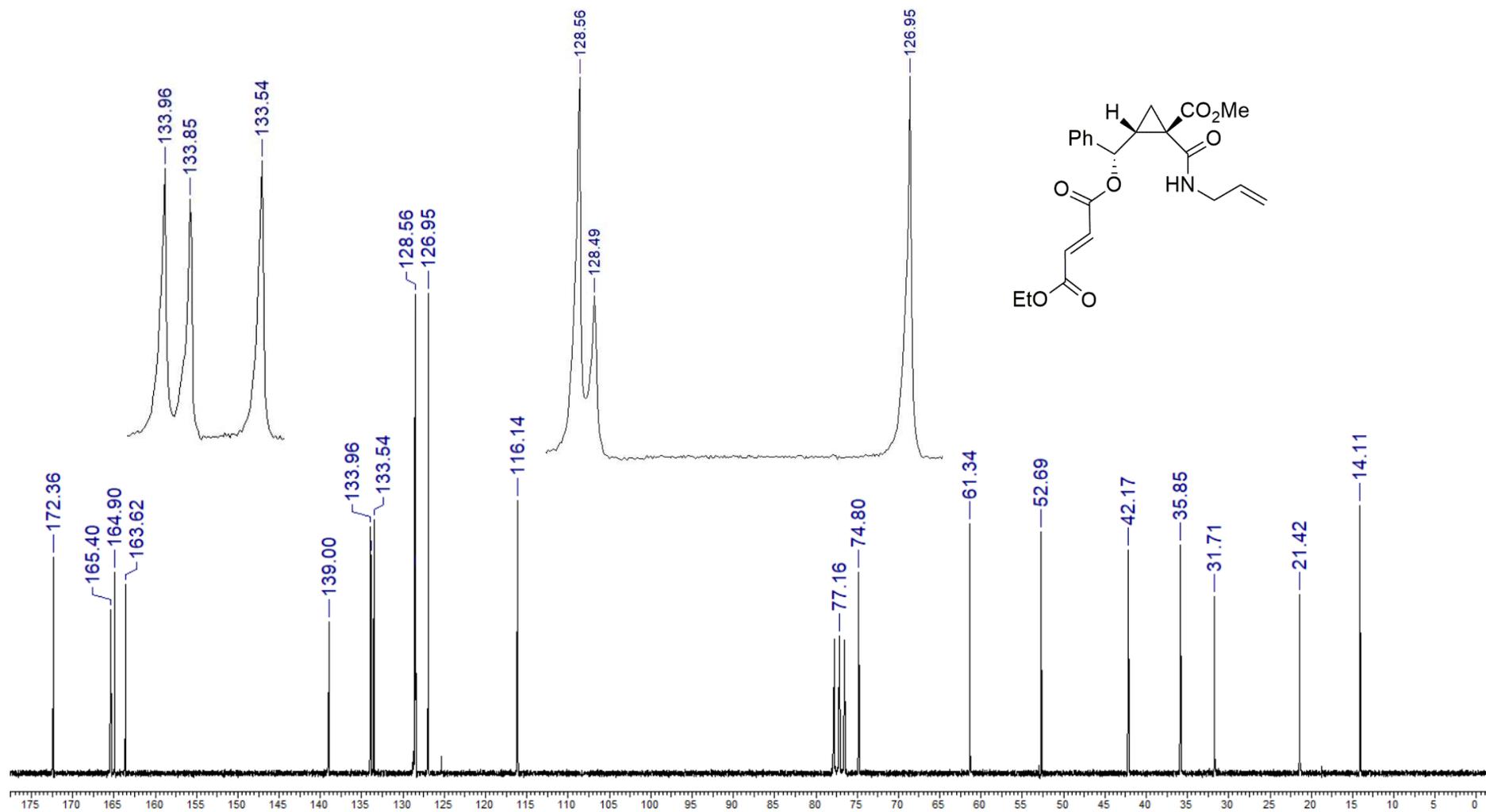
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-(2-hidroxioprop-2-il)-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (6s).



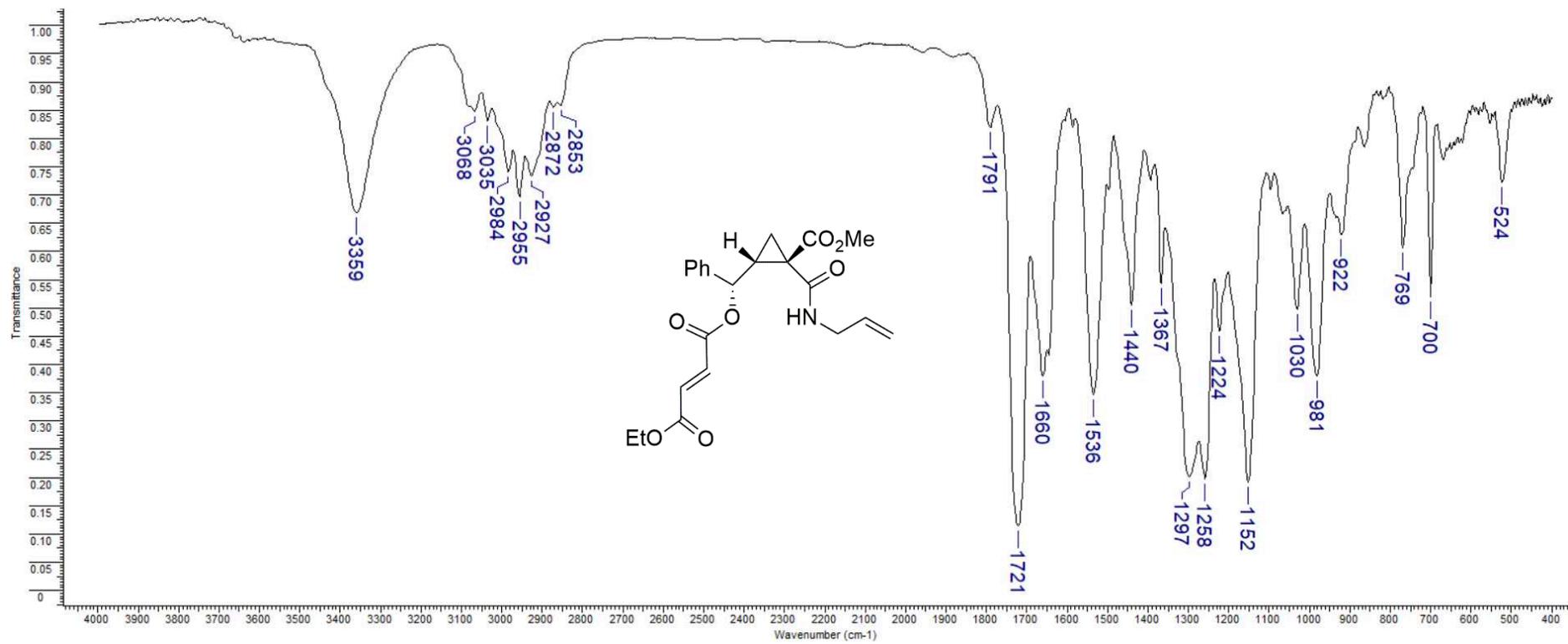
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetonitrila (**3t**).



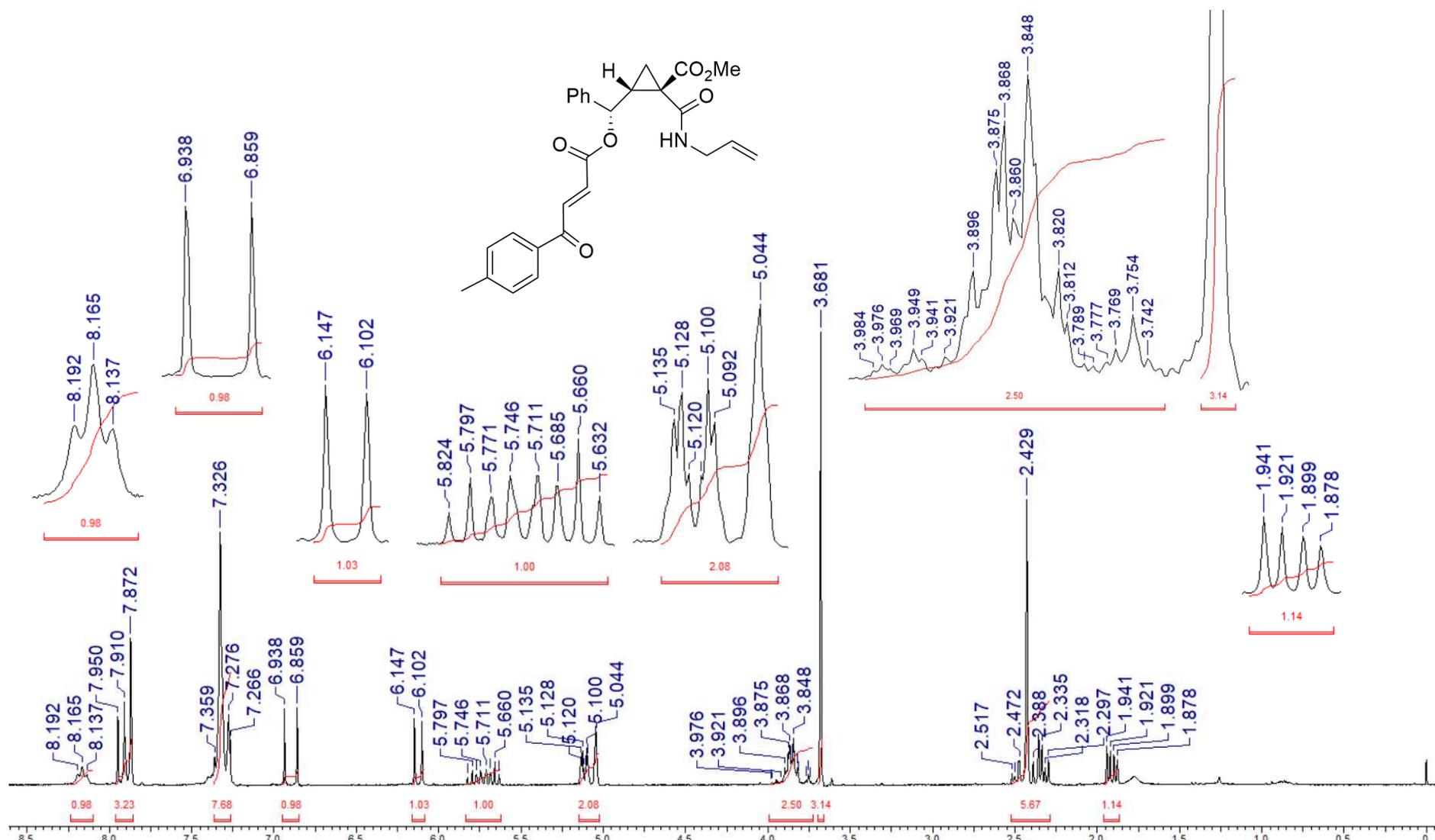
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13a**).



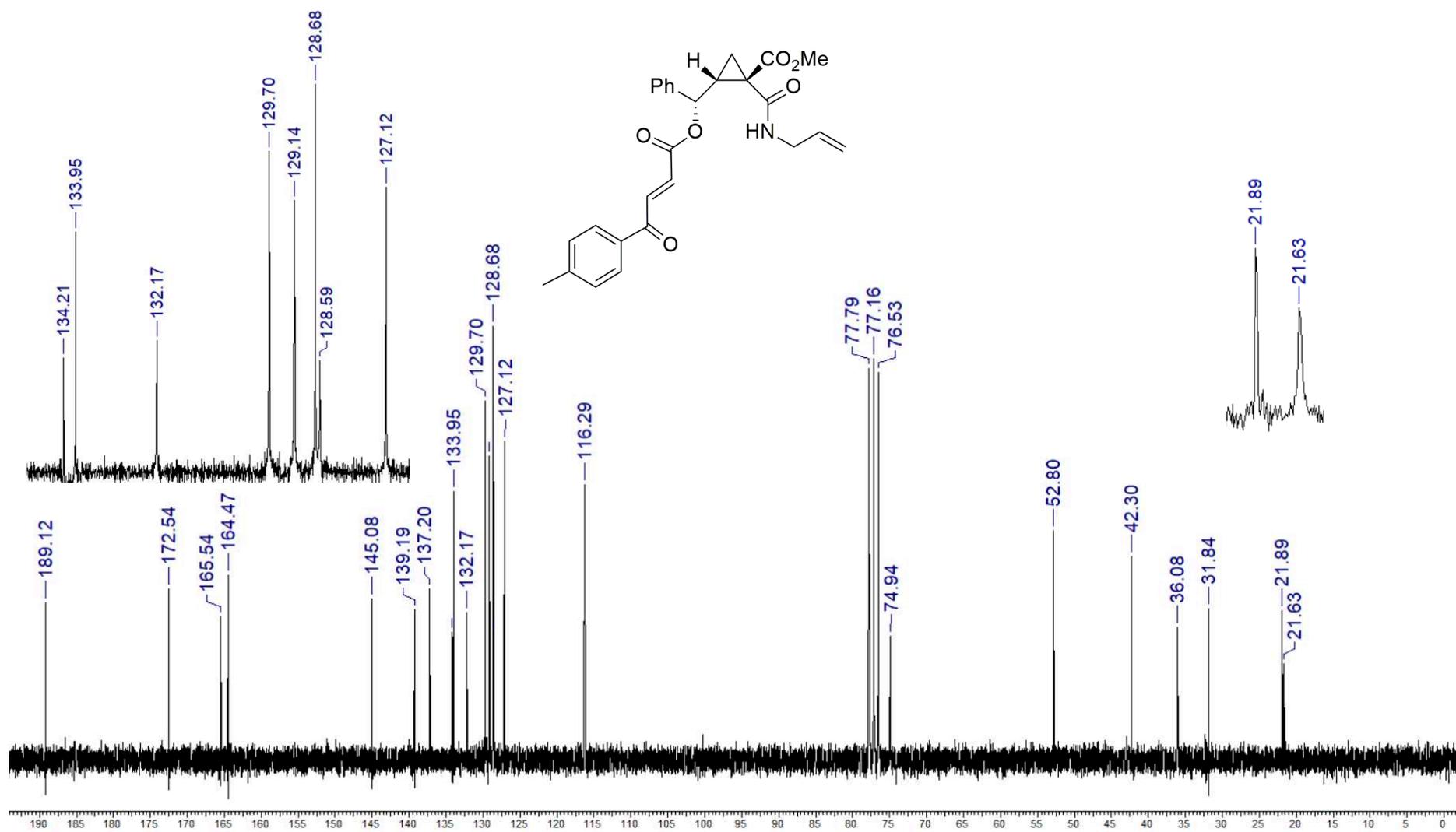
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13a**).



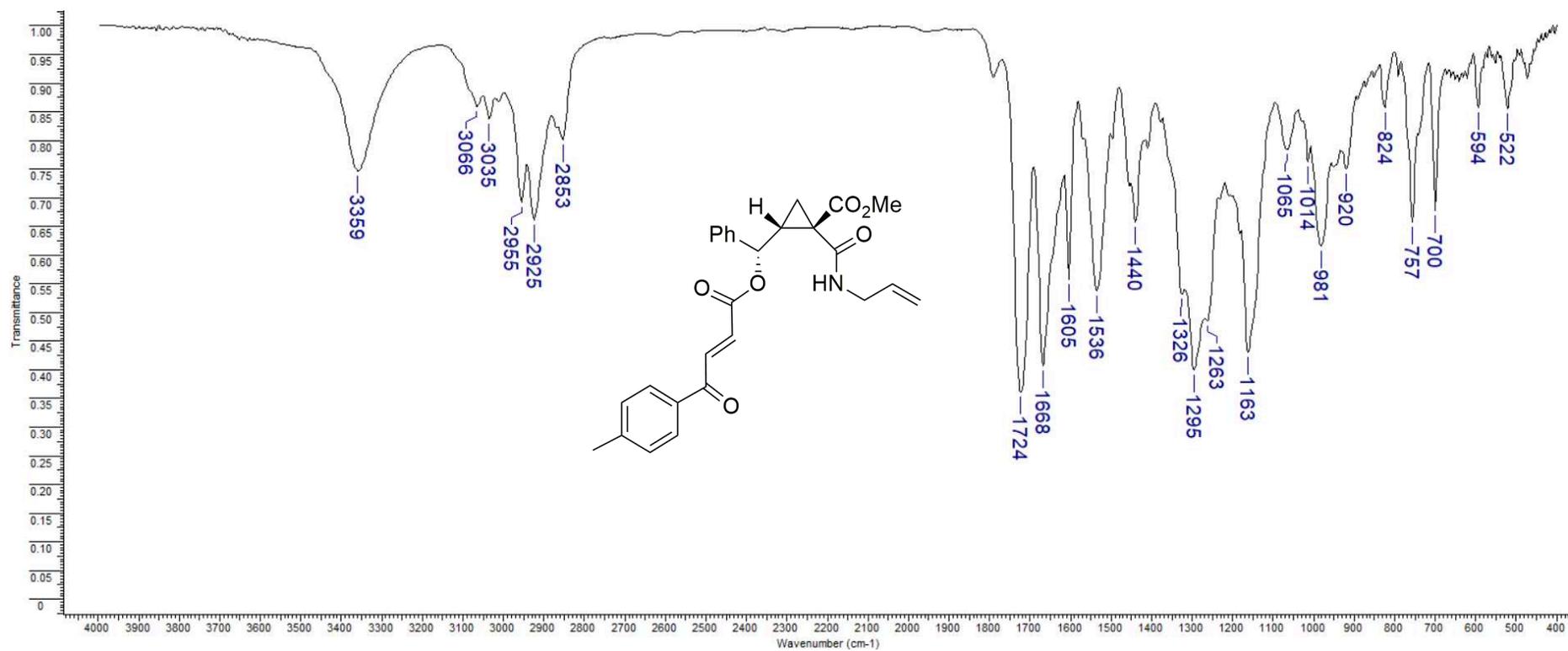
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13a**).



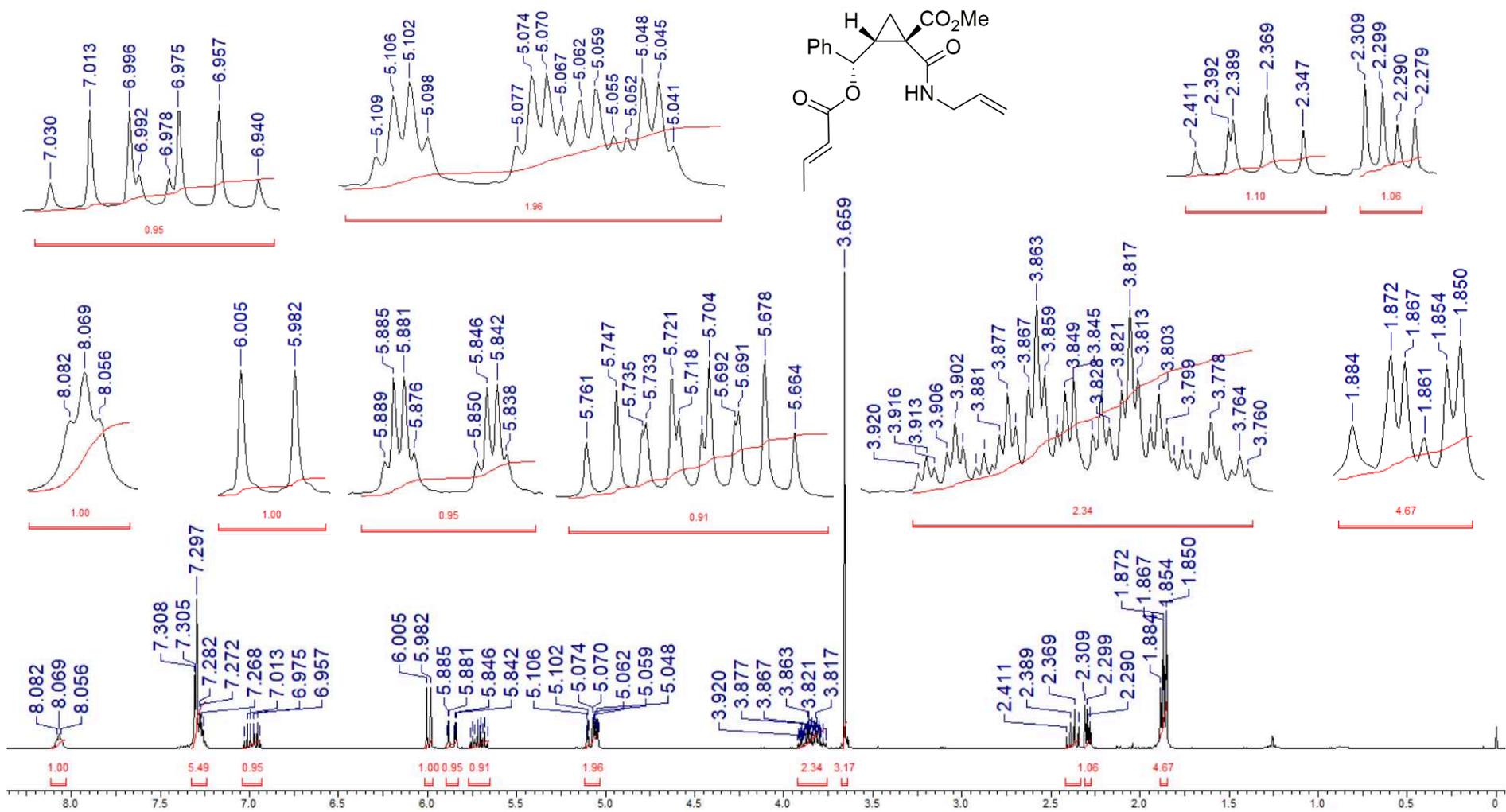
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(E)-(4-oxo-4-(4-tolil)but-2-eniloxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13b**).



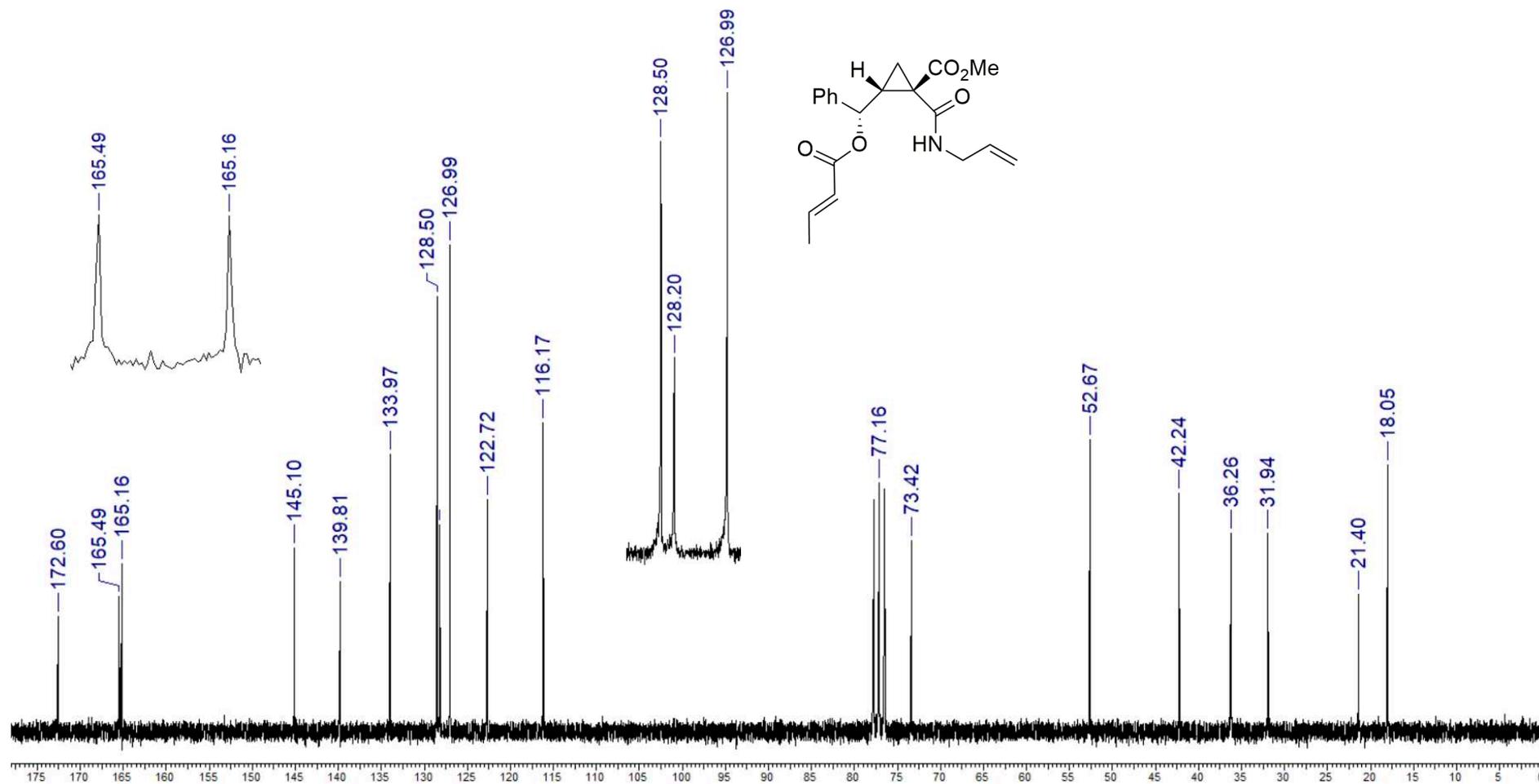
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-(4-oxo-4-(4-tolil)but-2-enoiloxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13b**).



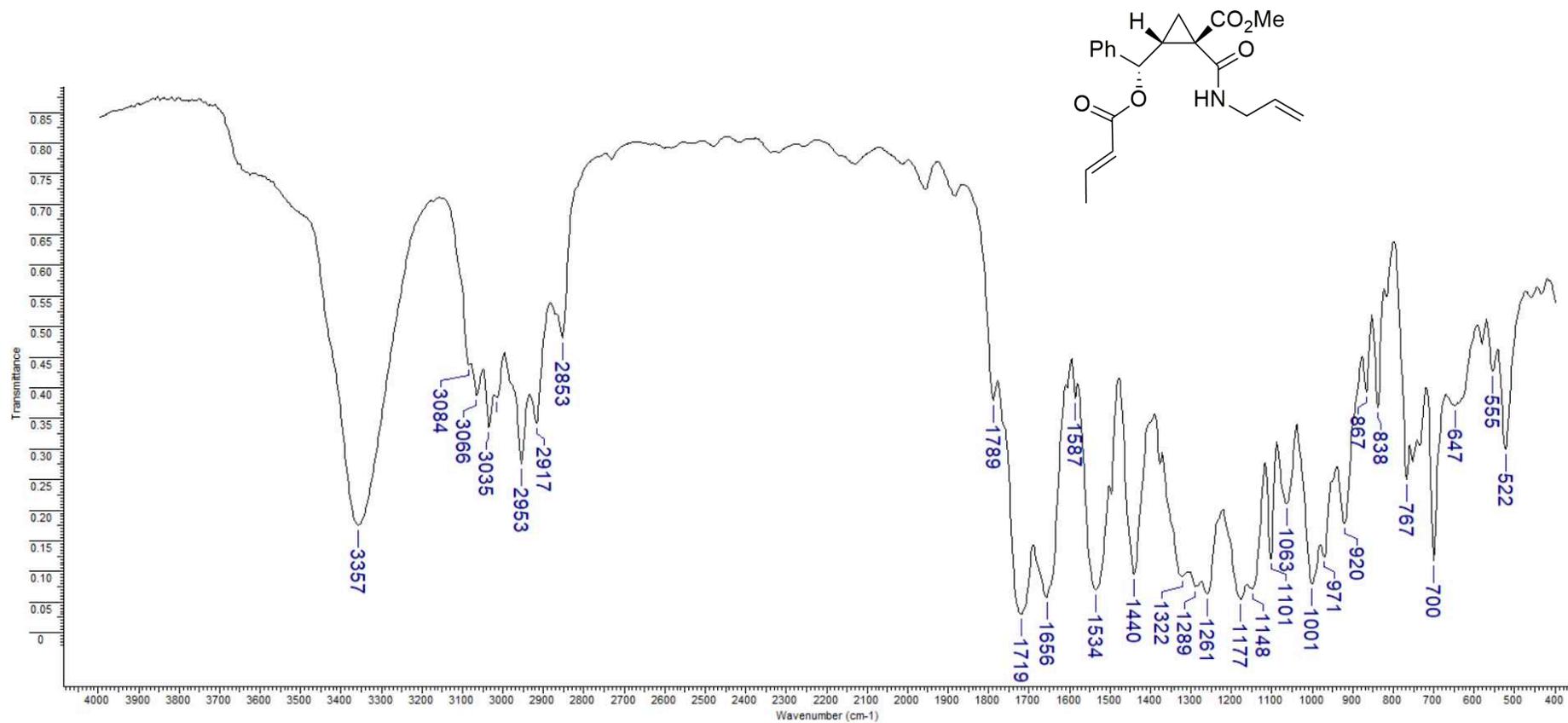
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(*E*)-(4-oxo-4-(4-tolil)but-2-enoi)oxi](fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila metila (**13b**).



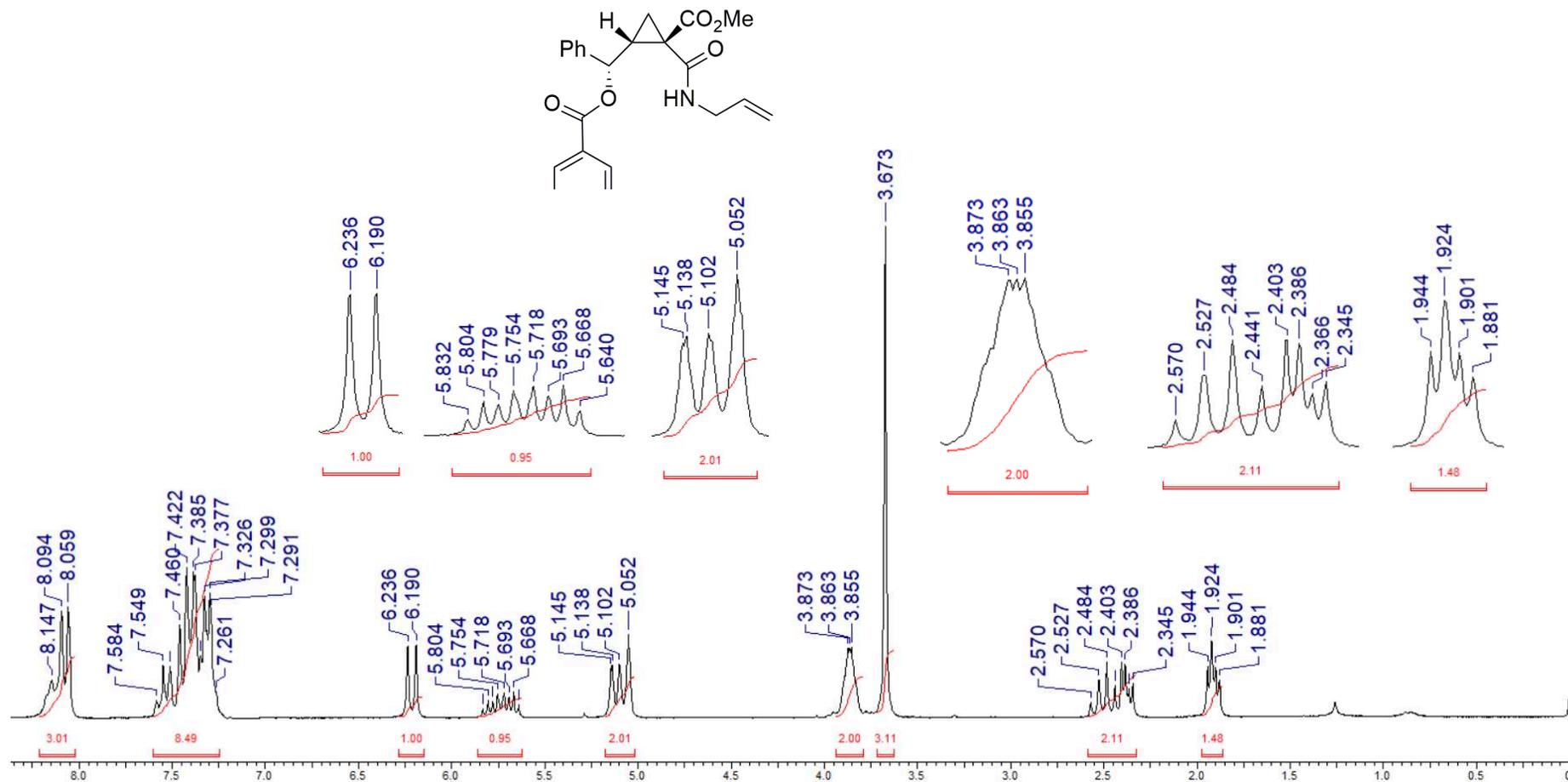
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-2-butenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13c**).



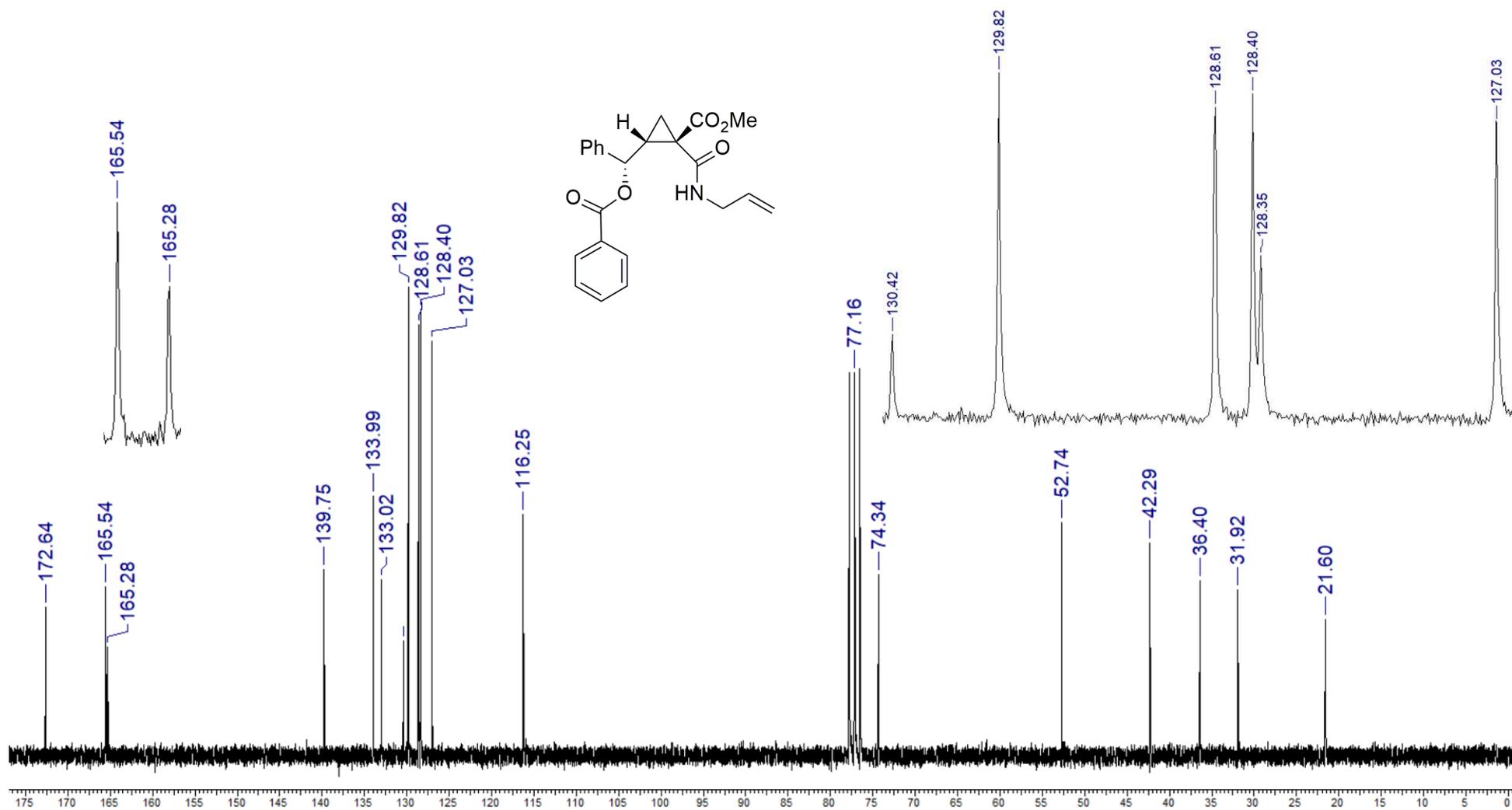
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-2-butenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13c**).



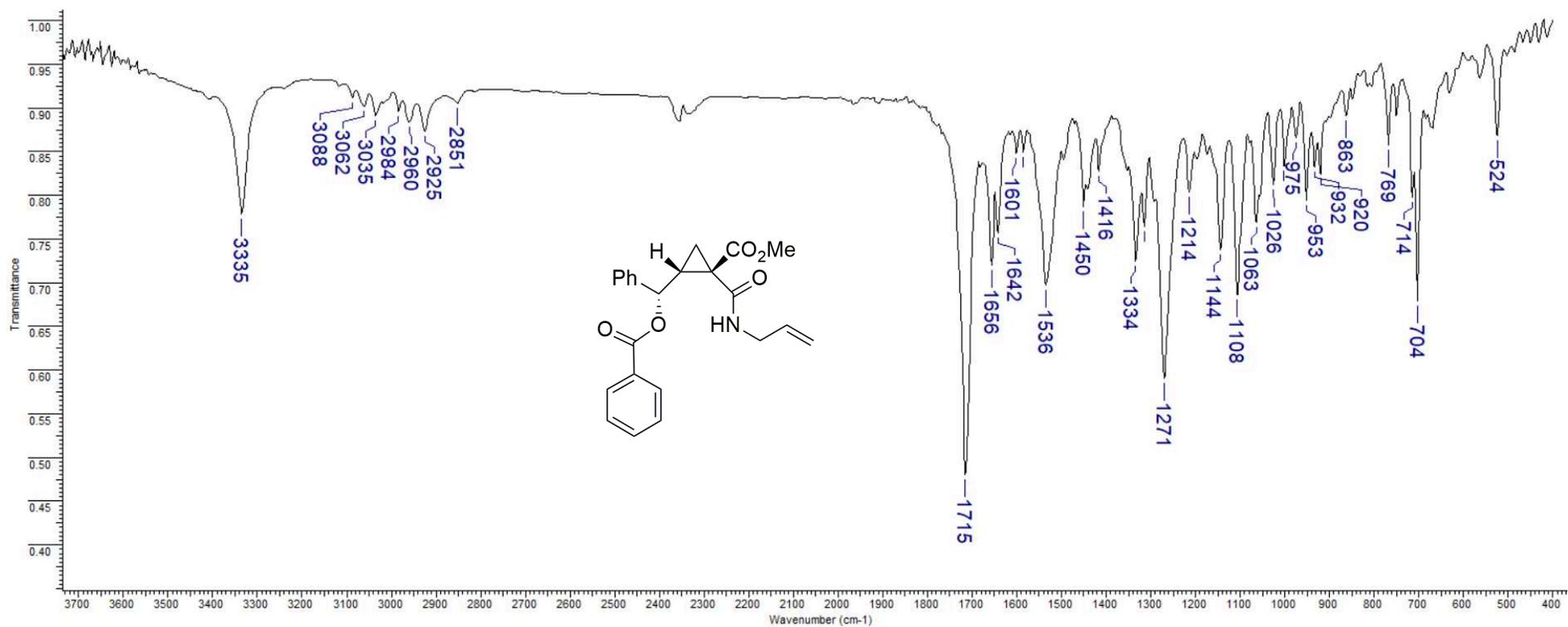
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(*E*)-2-butenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13c**).



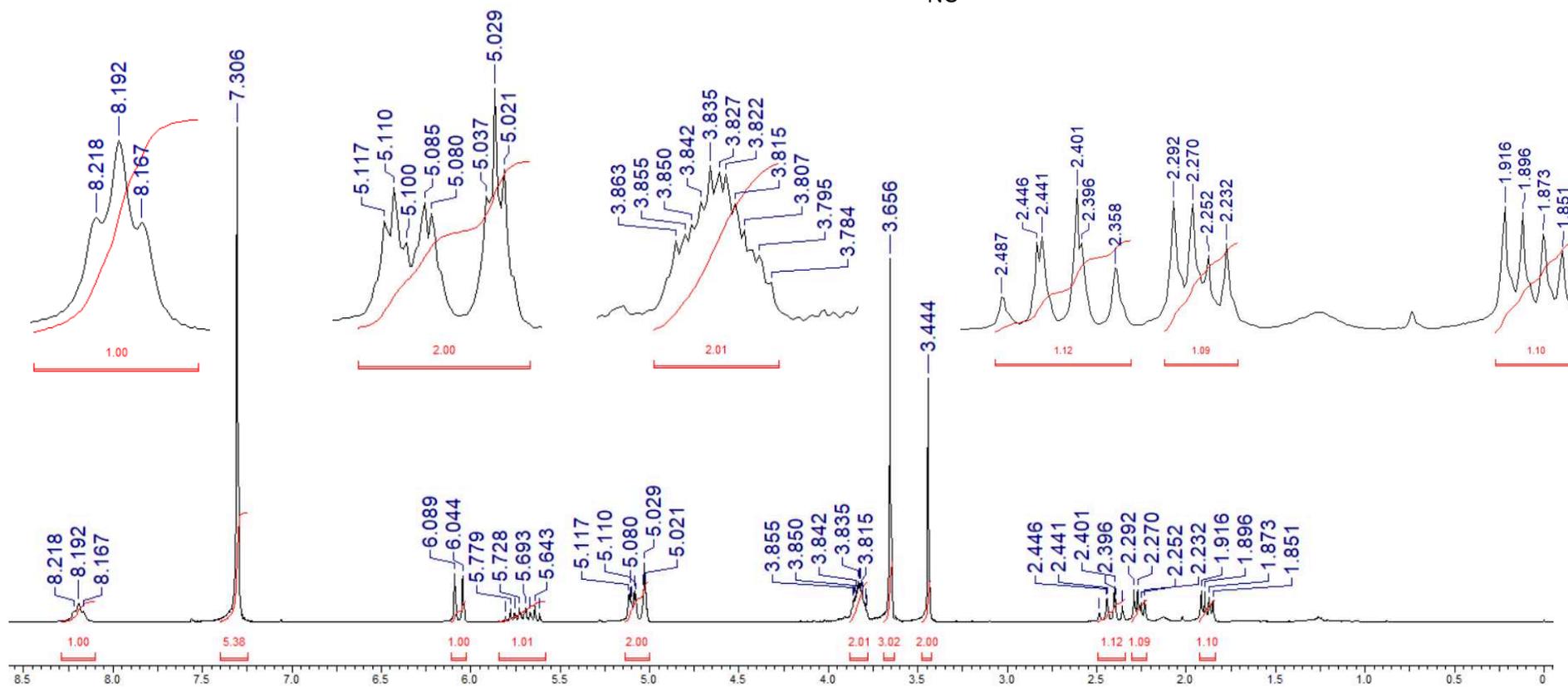
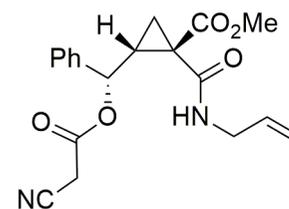
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoi)-2-[benzoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13d**).



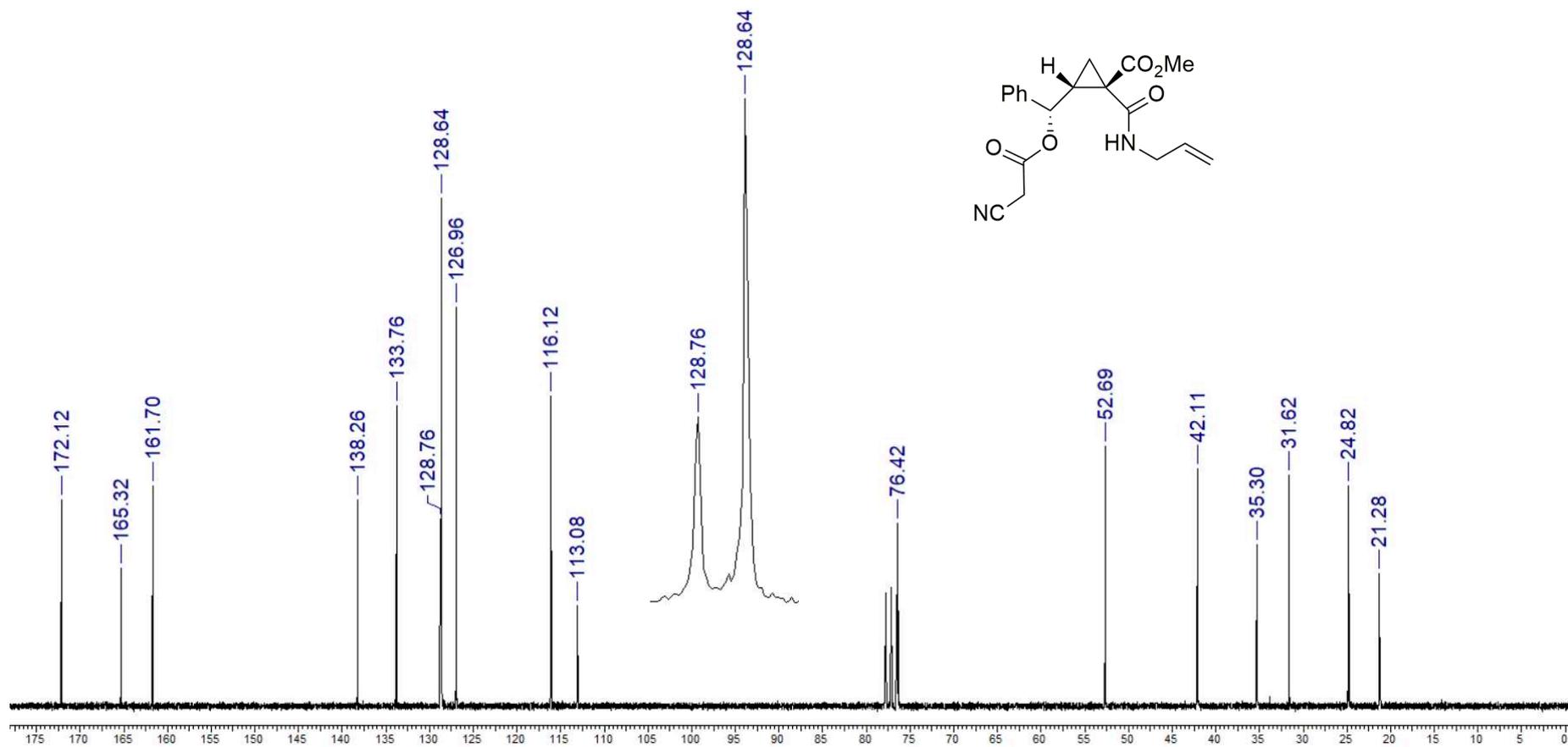
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[benzoioloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13d**).



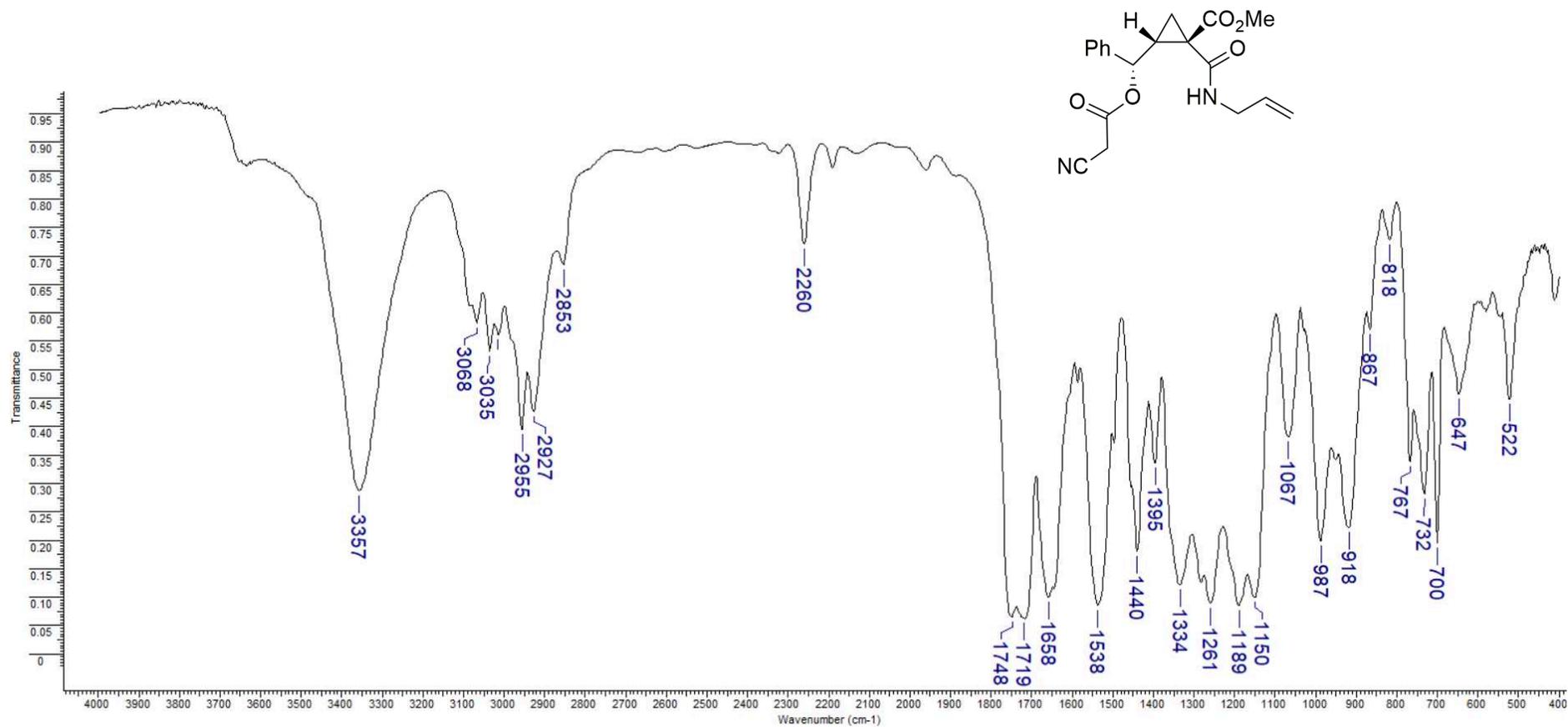
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[benzoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila metila (**13d**).



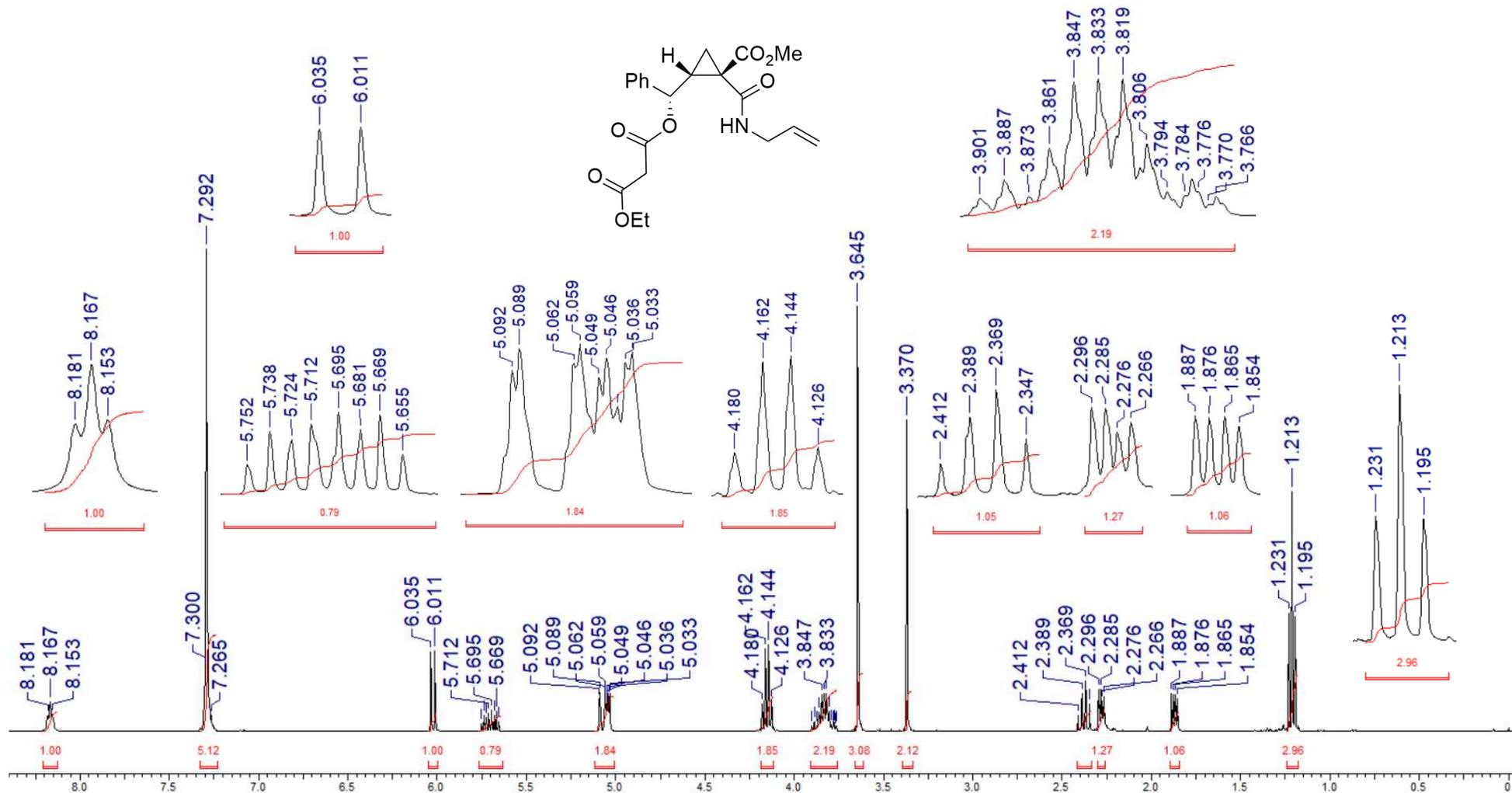
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(2-cianoacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13e**).



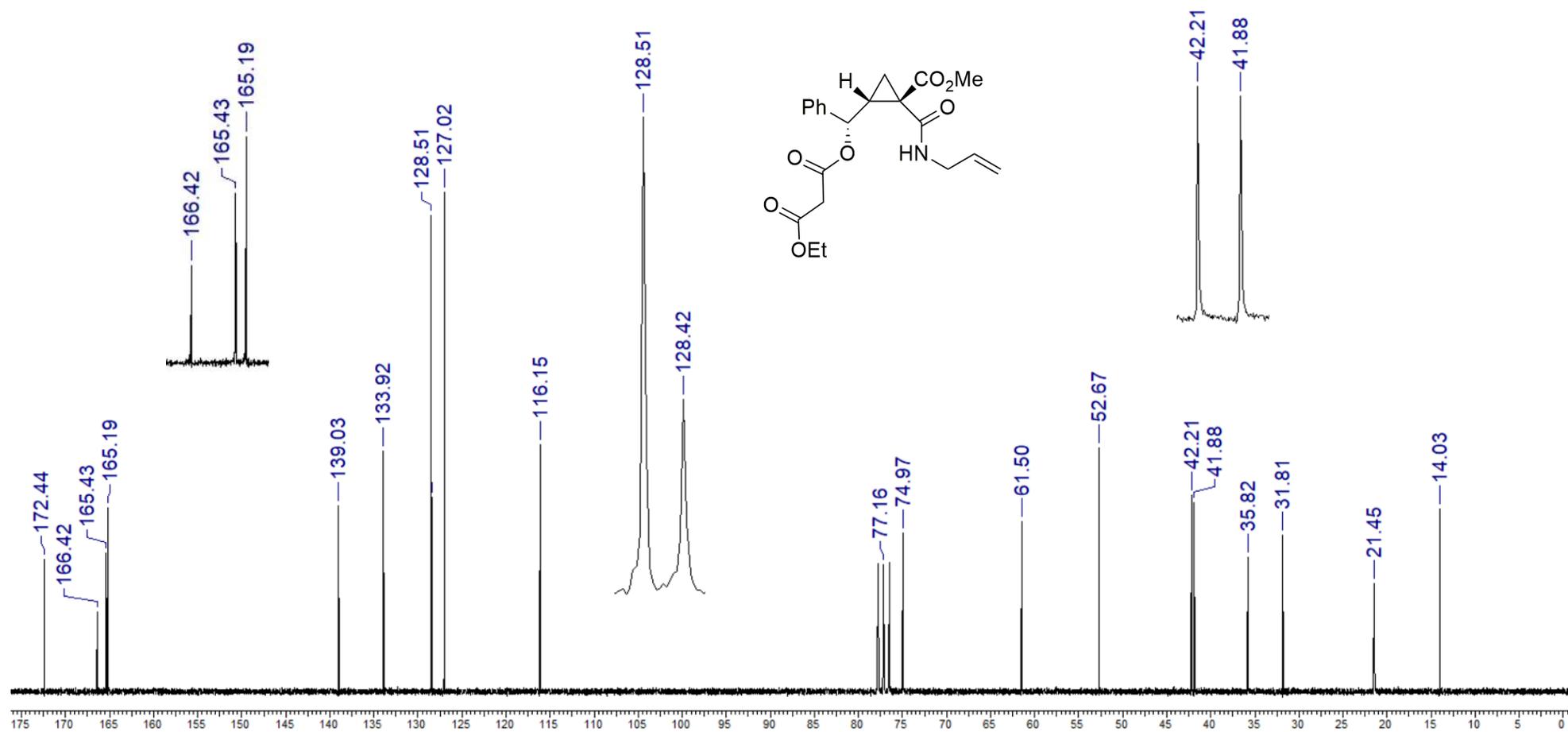
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(2-cianoacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13e**).



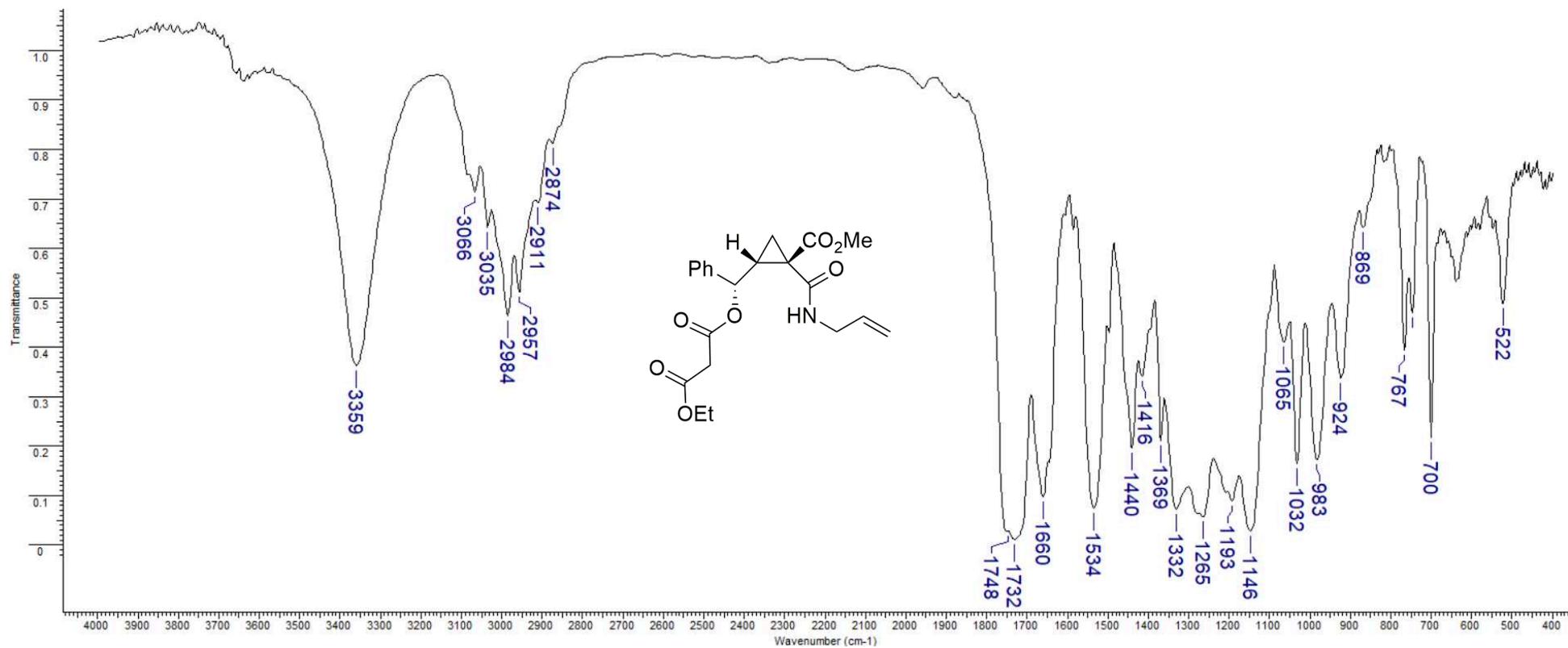
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(2-cianoacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13e**).



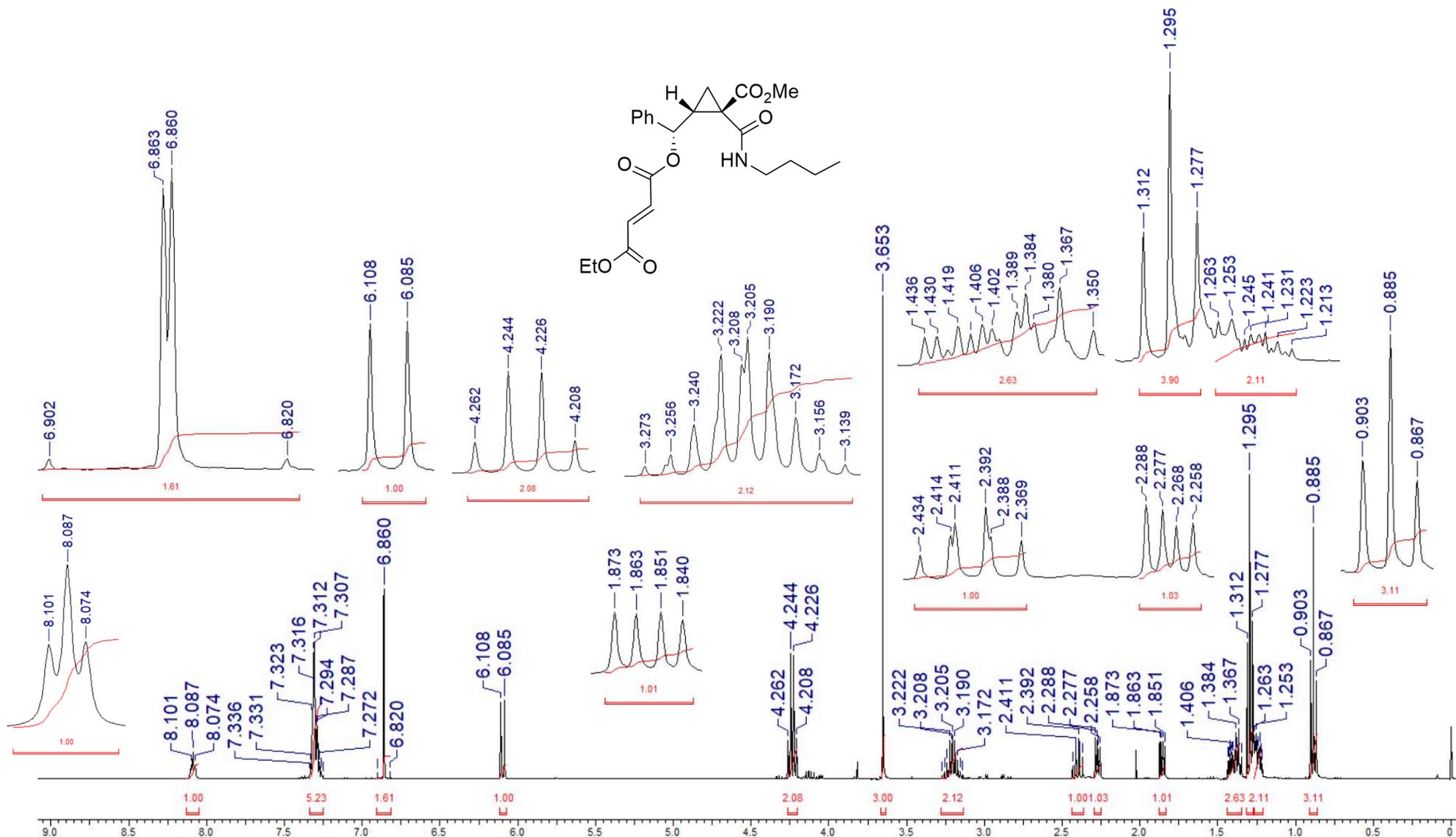
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(3-etoxicarbonilacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13f).



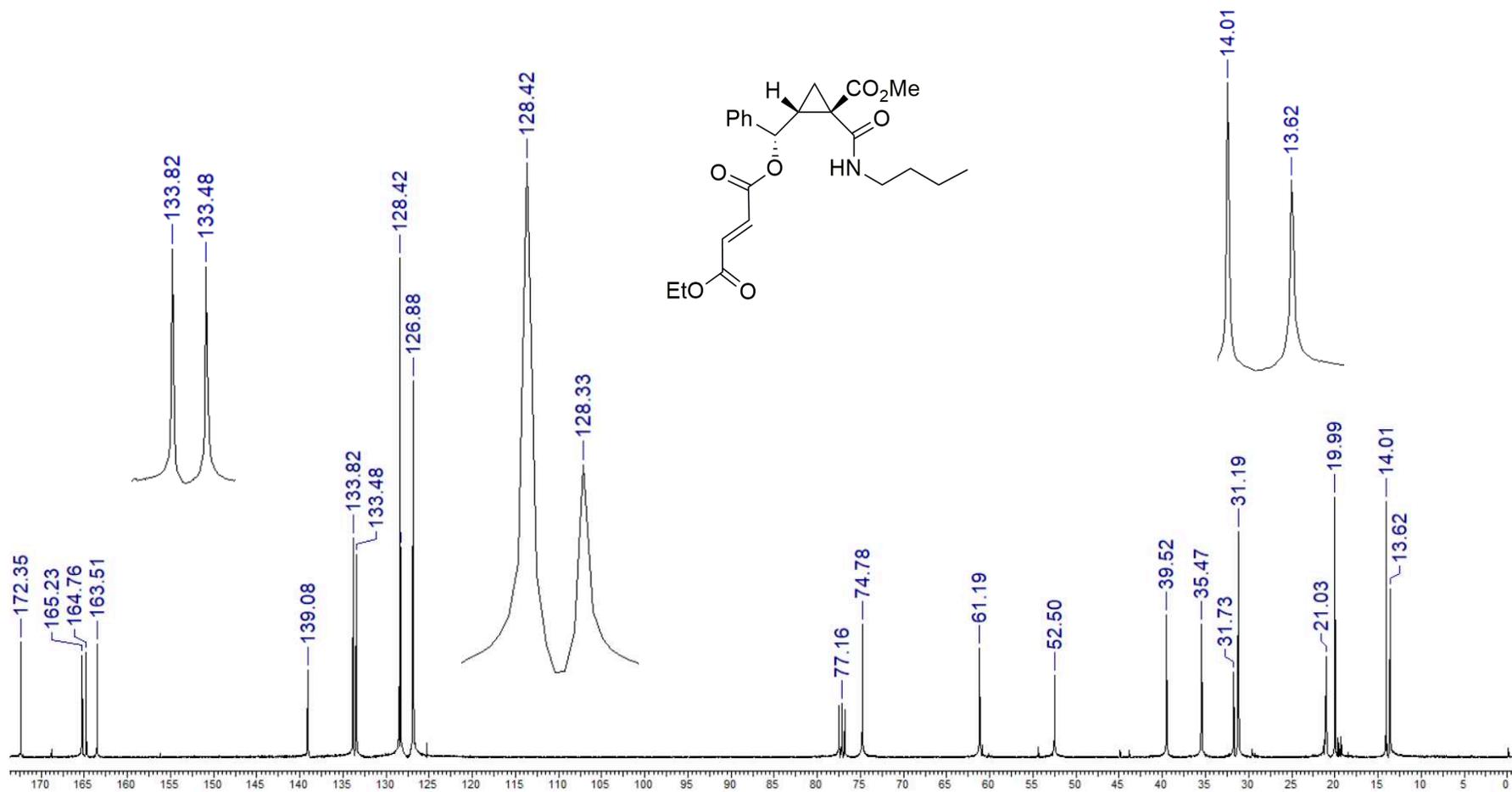
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(3-etoxicarbonilacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (13f).



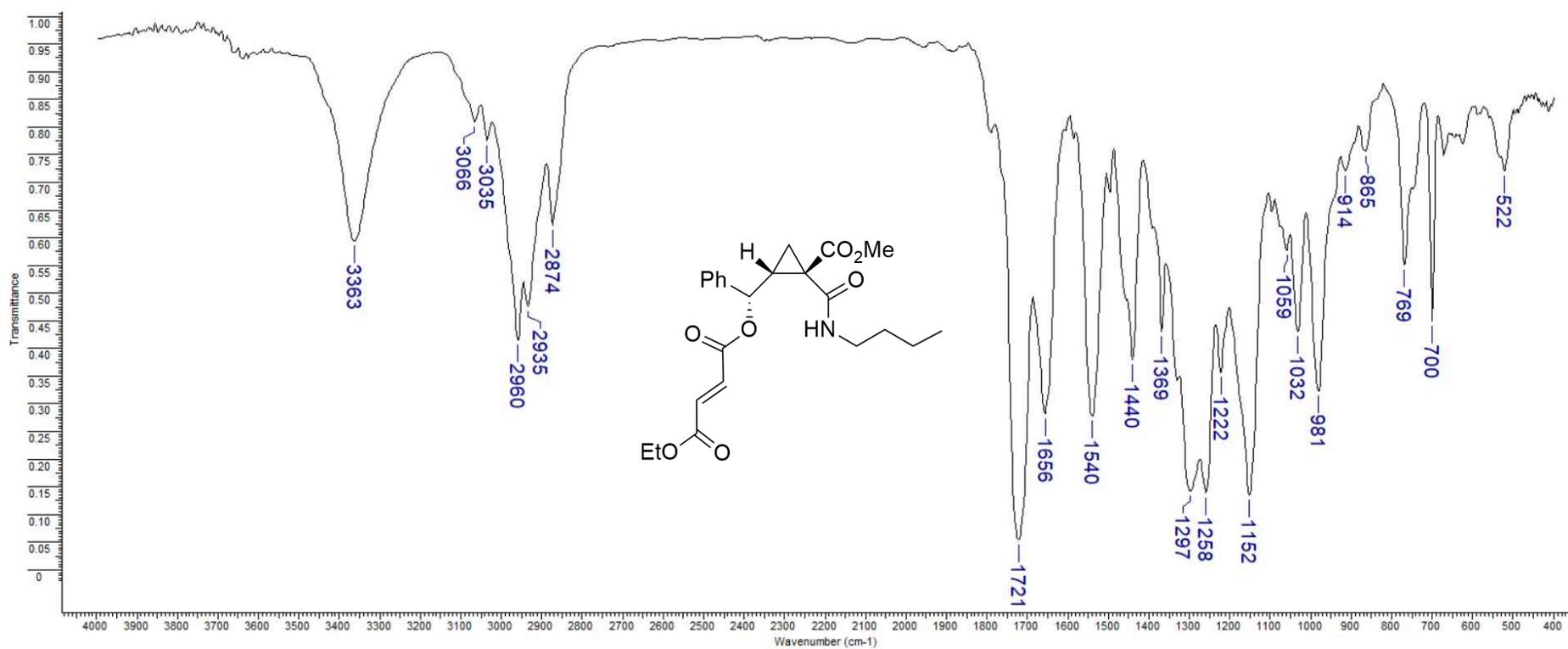
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(3-etoxicarbonilacetoxi)(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13f**).



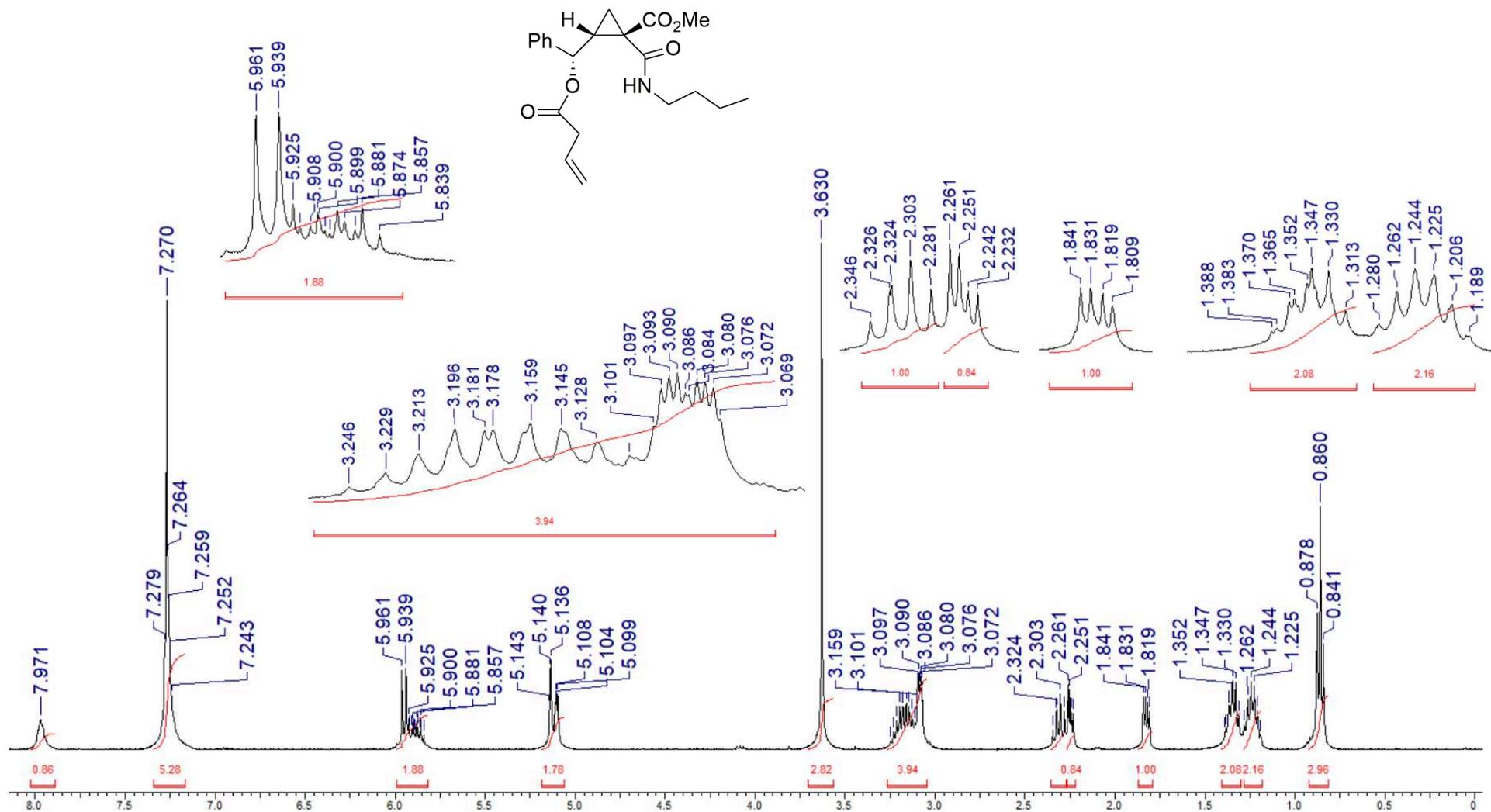
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(butilcarbamoi)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13g**).



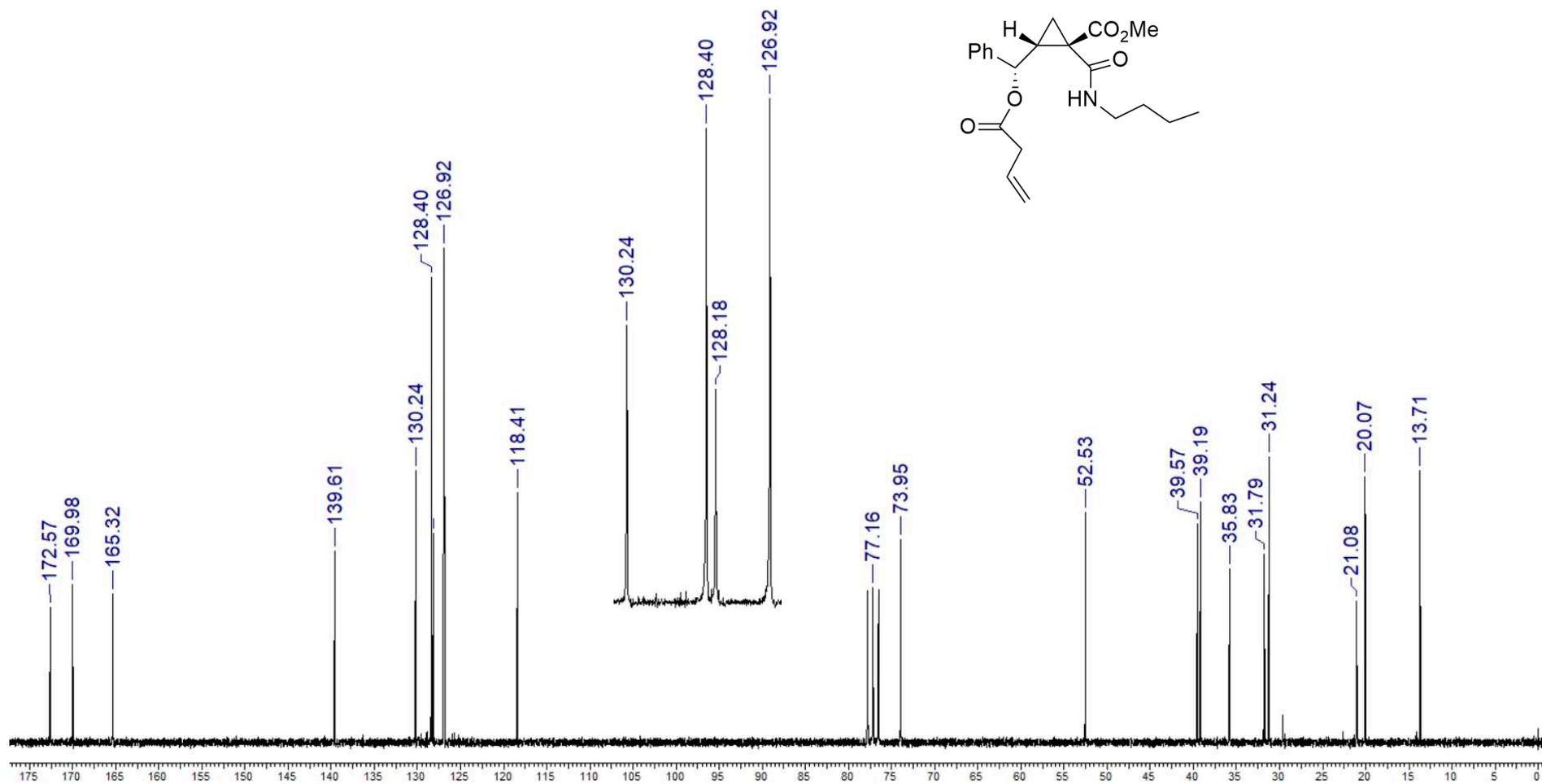
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(butilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13g**).



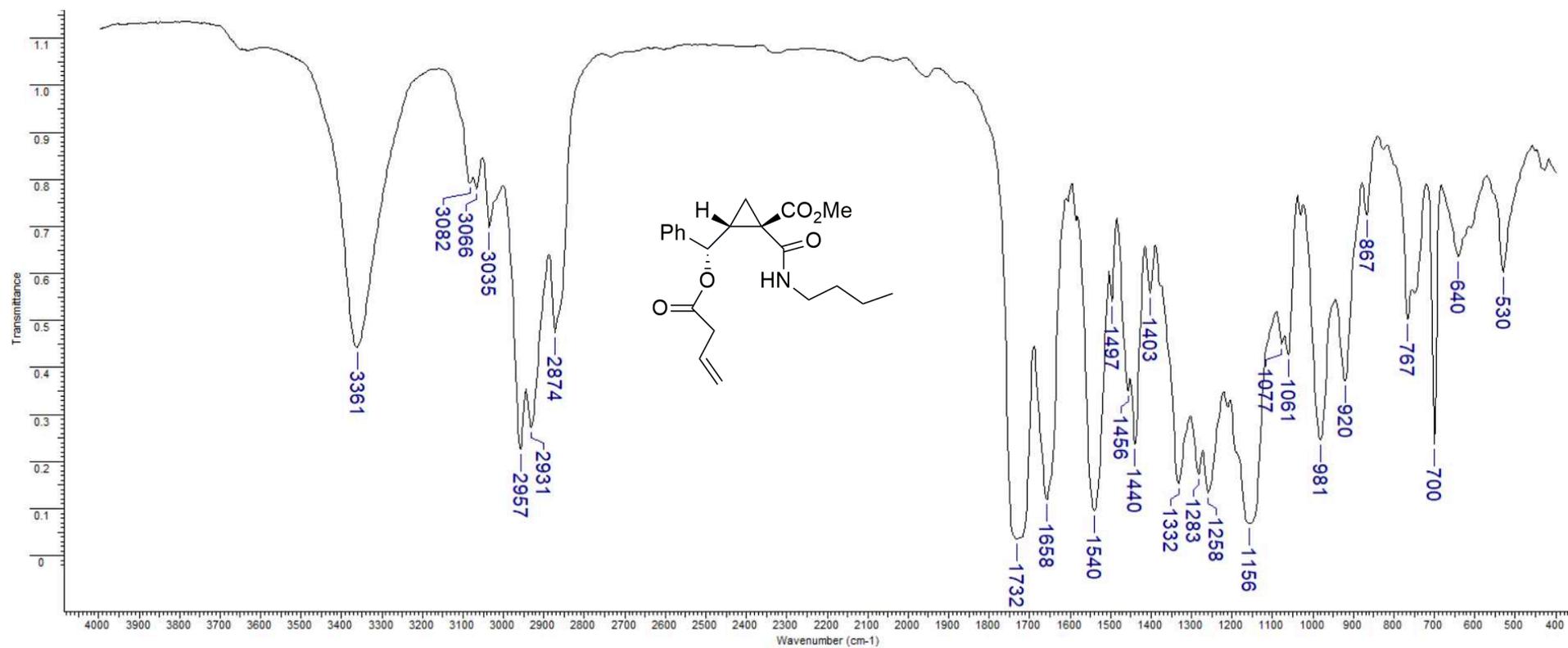
Espectro de IV (KBr) do 1-(butilcarbamoil)-2-[(E)-3-(etoxicarbonil)propenoil]oxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13g**).



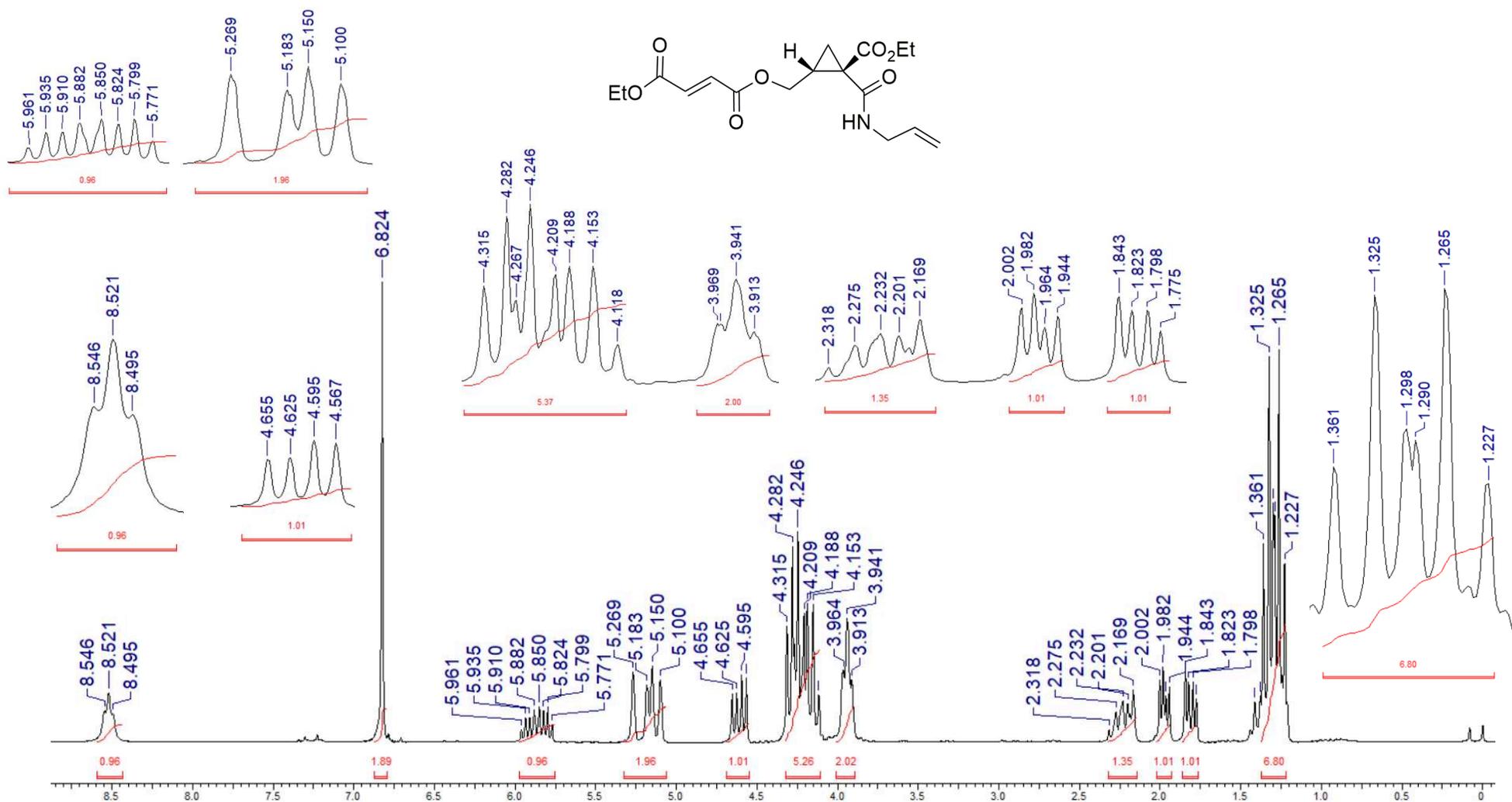
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(but-3-enoiloxi)(fenil)metil]-1-(butilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13h**).



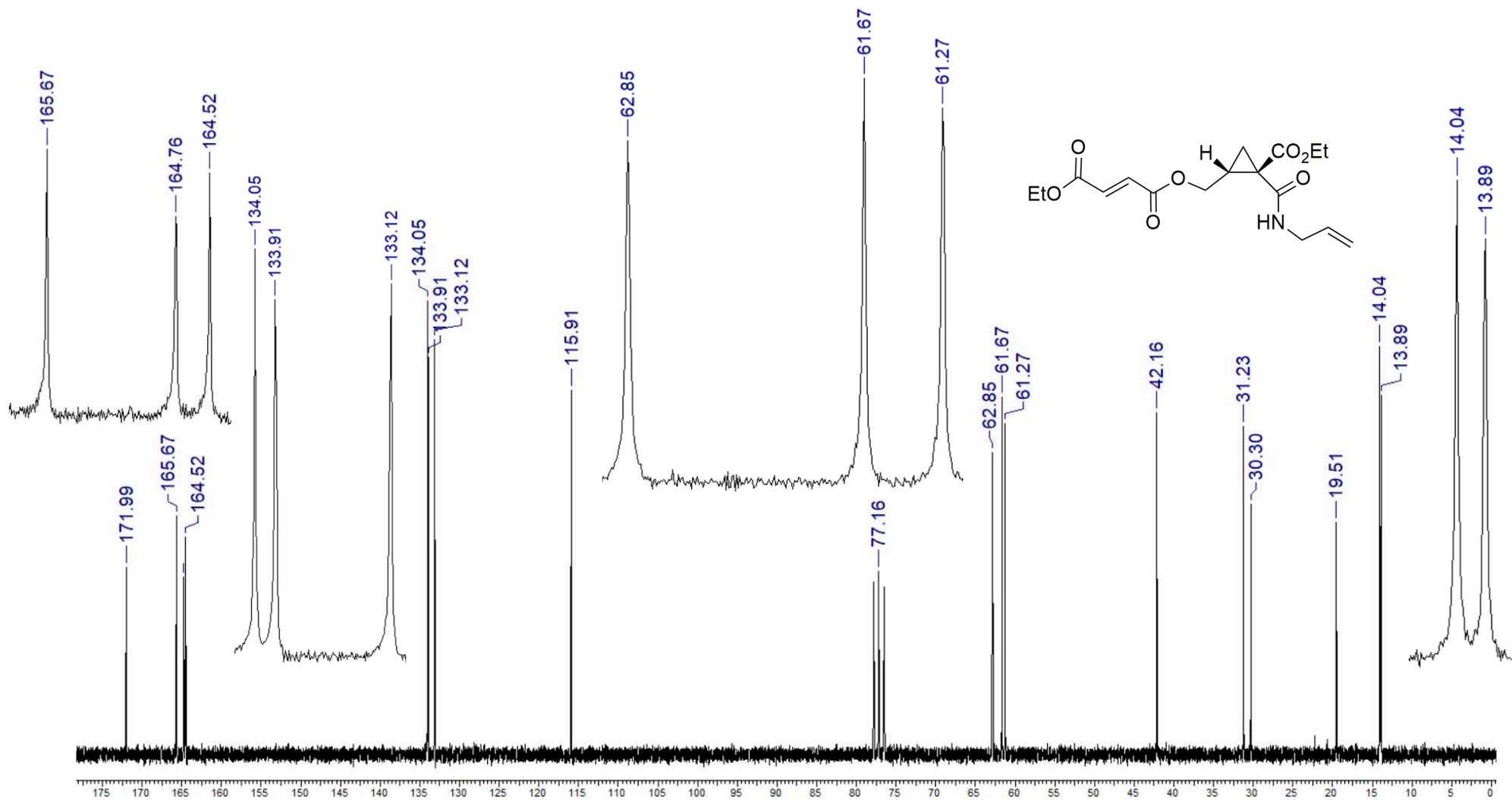
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[(but-3-enoiloxi)(fenil)metil]-1-(butilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13h**).



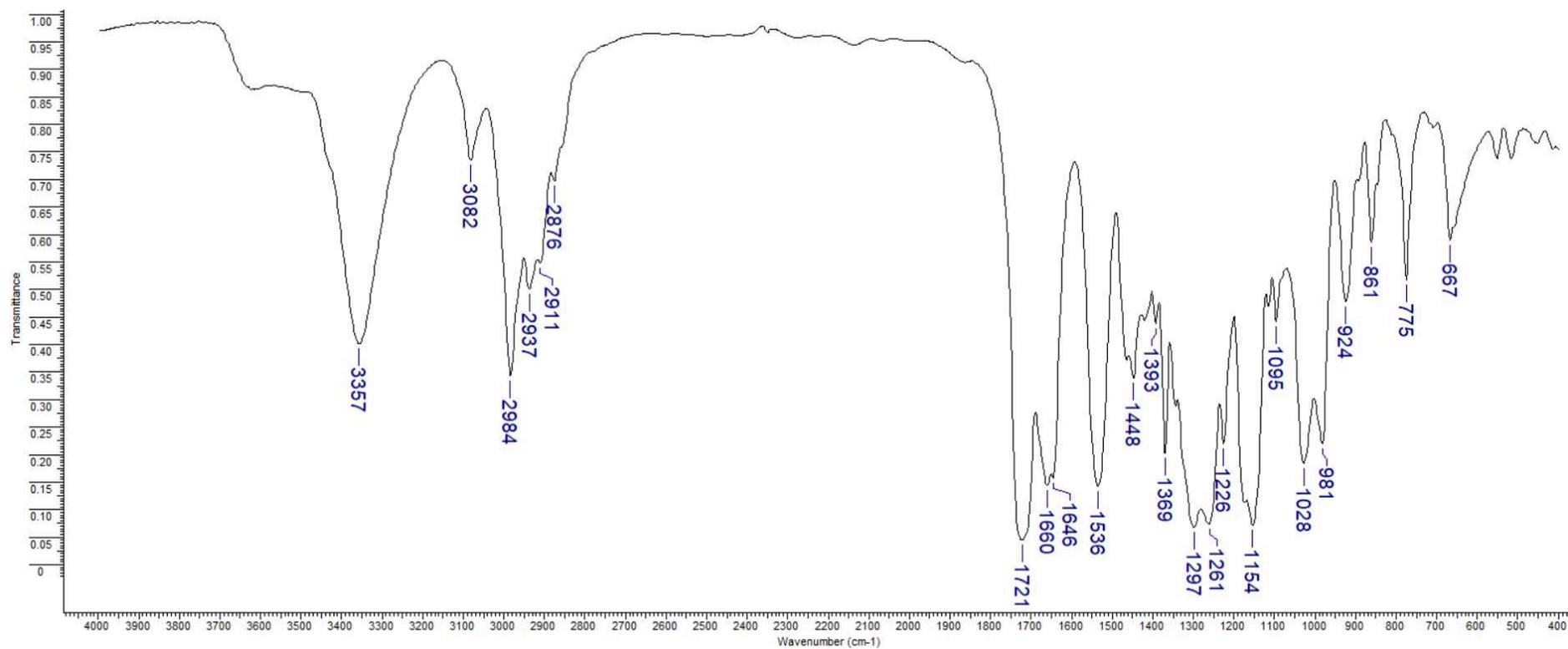
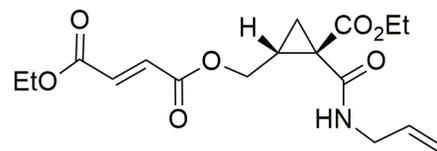
Espectro de IV (KBr) do 2-[(but-3-enoiloxi)(fenil)metil]-1-(butilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**13h**).



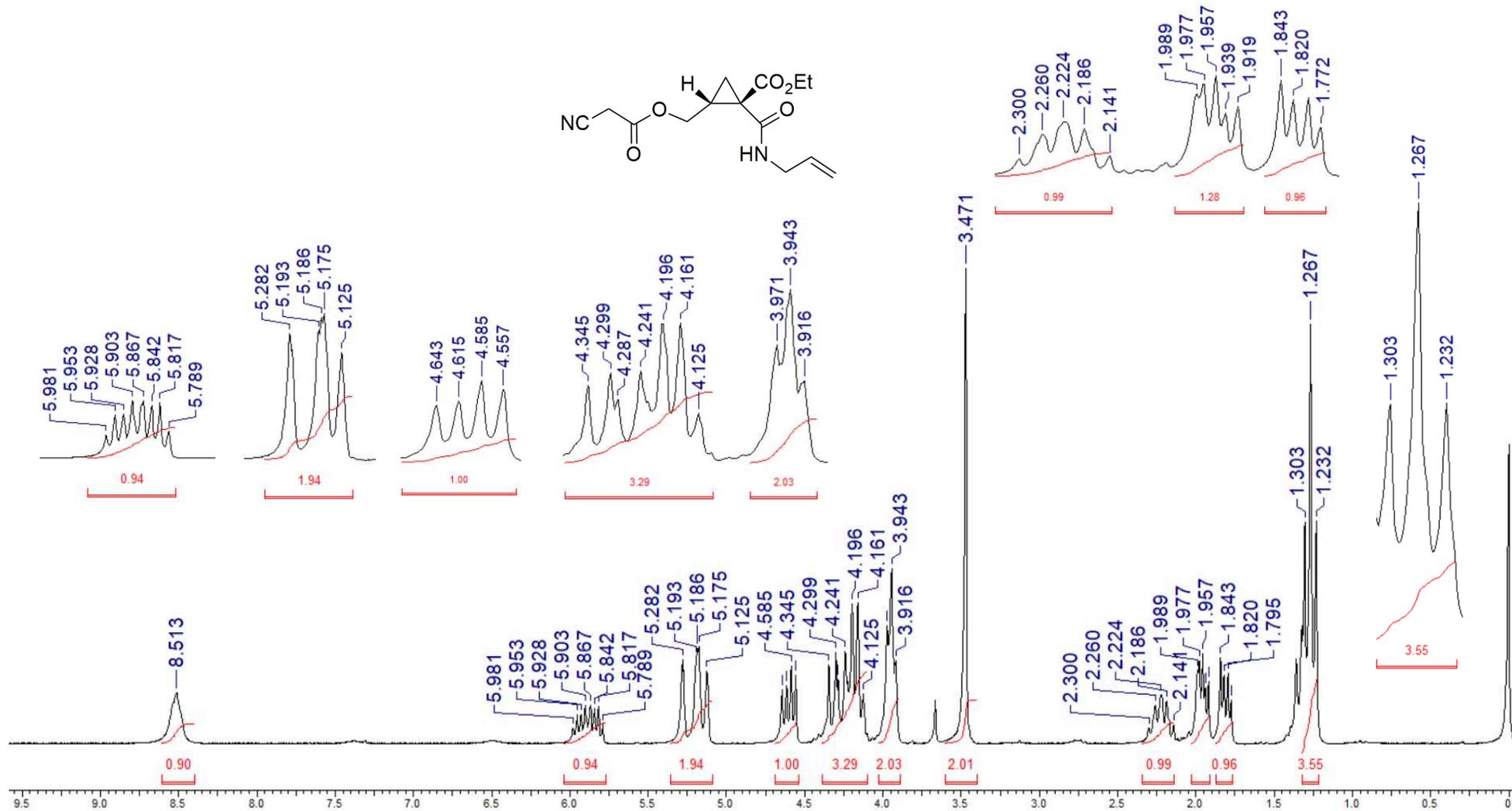
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoyl)-2-[(E)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (13i).



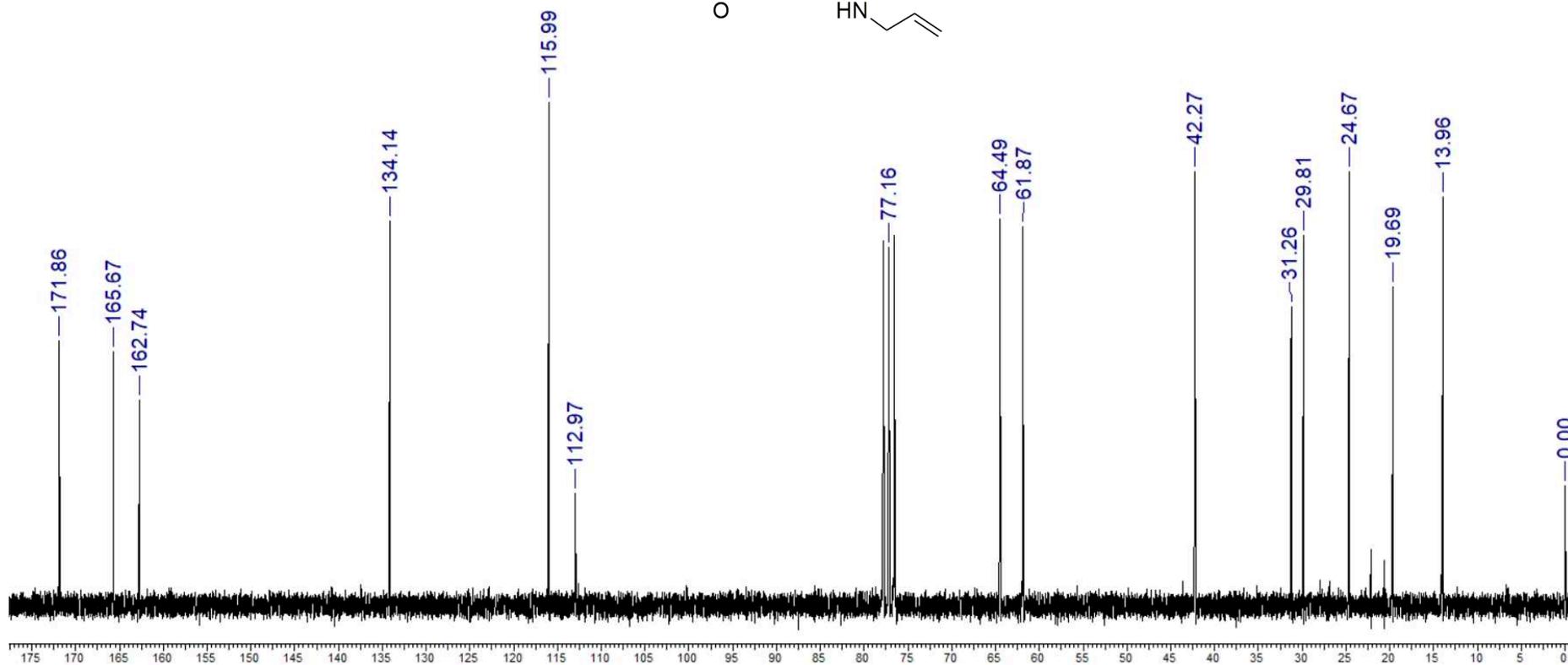
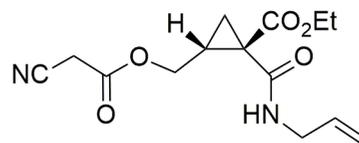
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13i**).



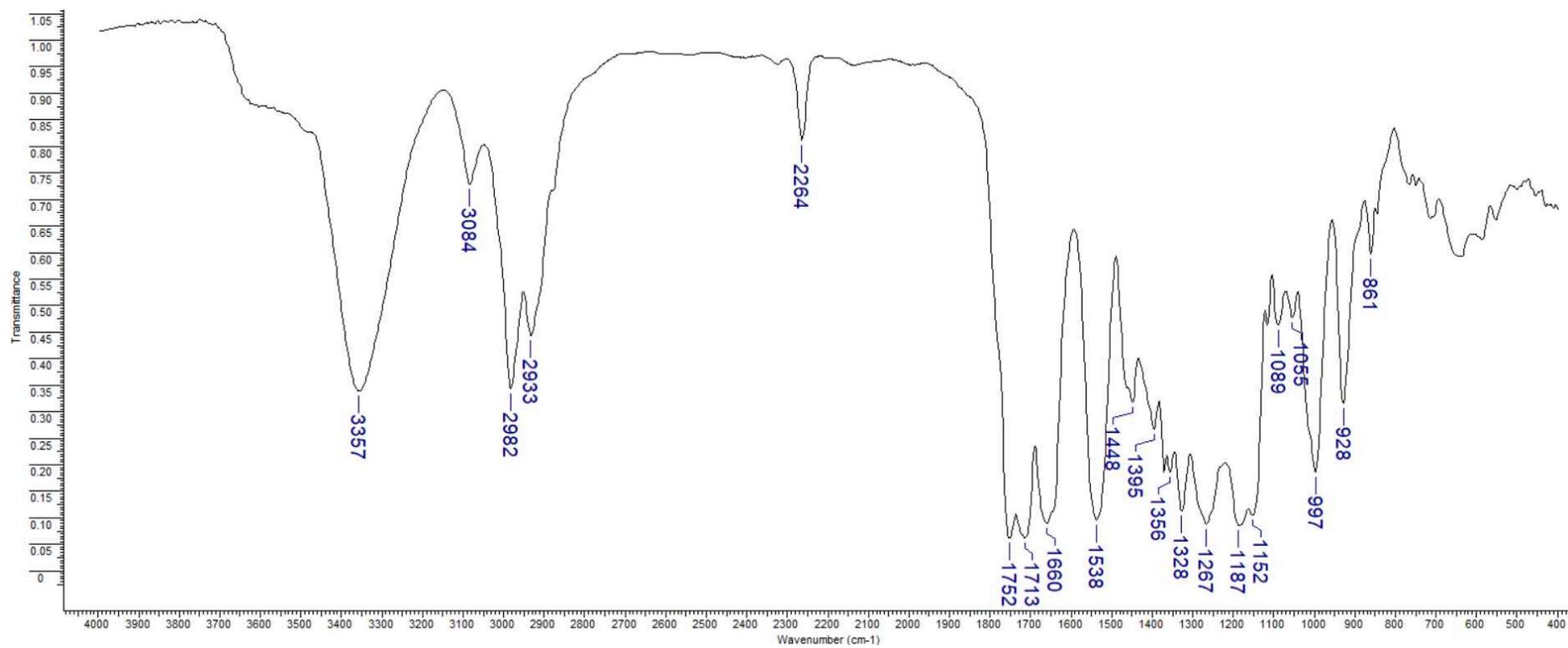
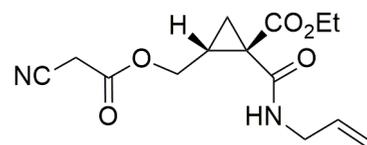
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13i**).



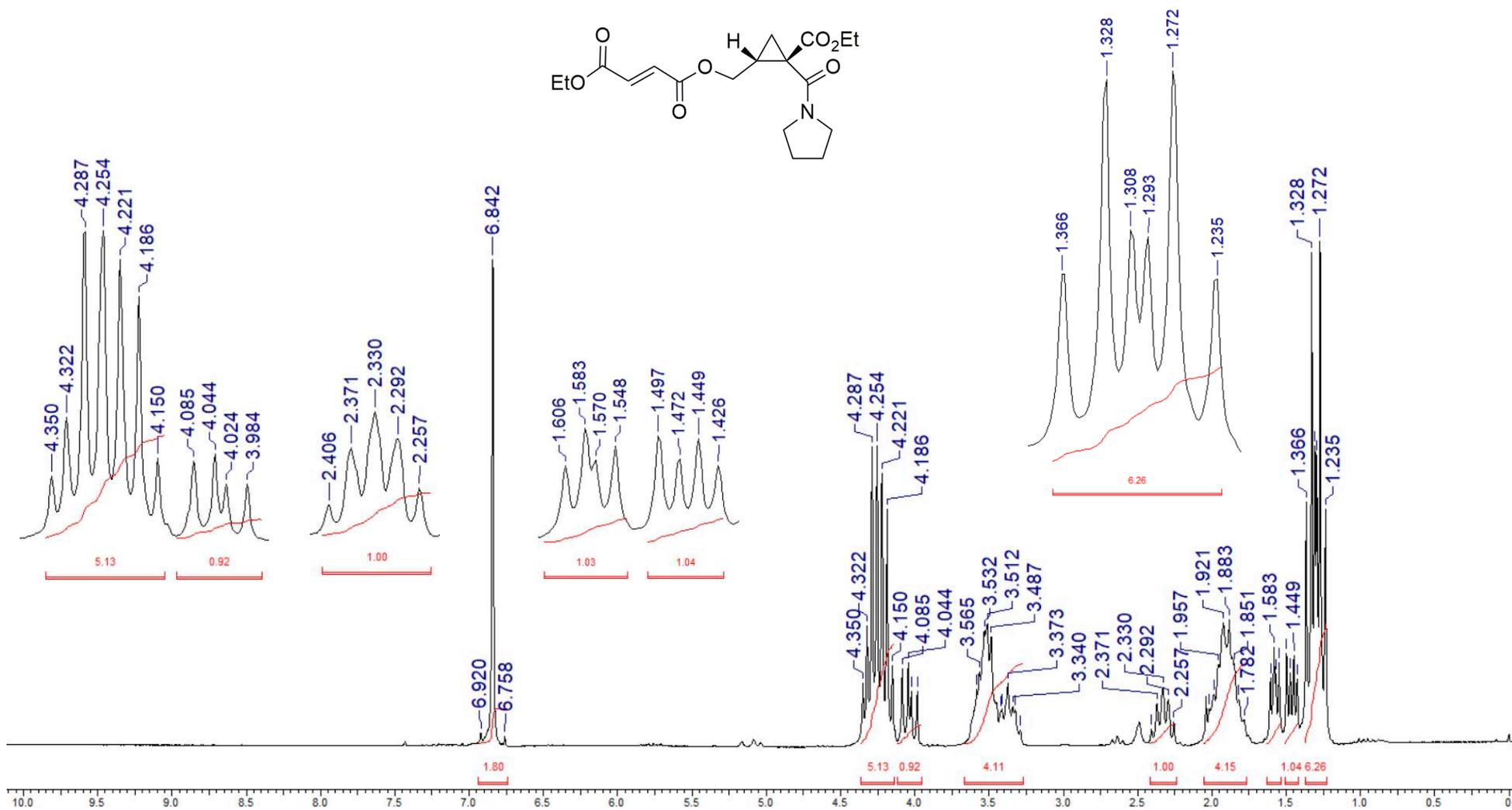
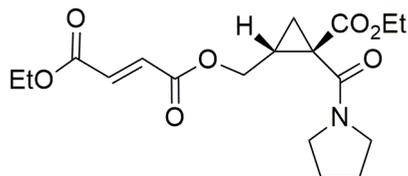
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13j**).



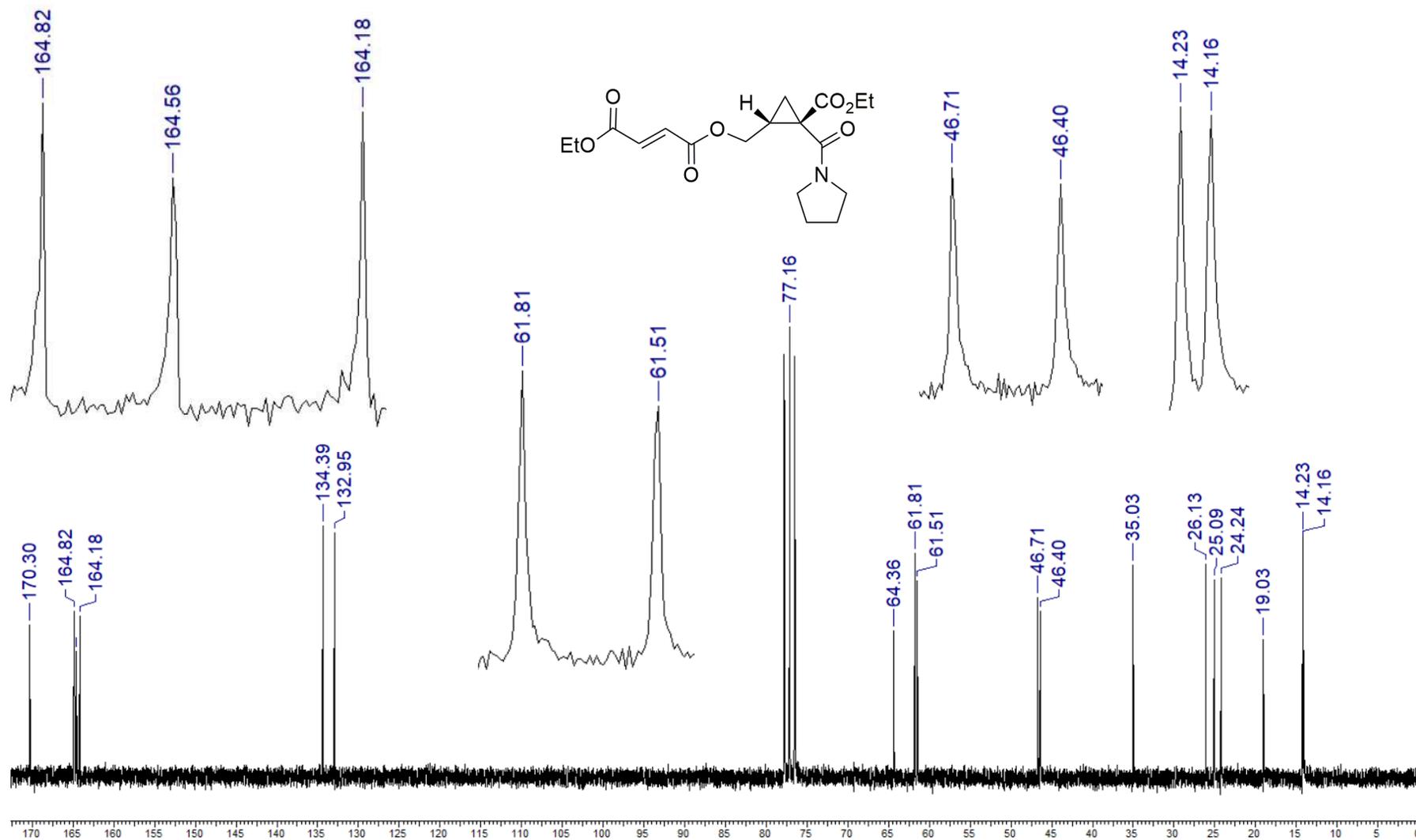
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(alilcarbamoi)-2-[(cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13j**).



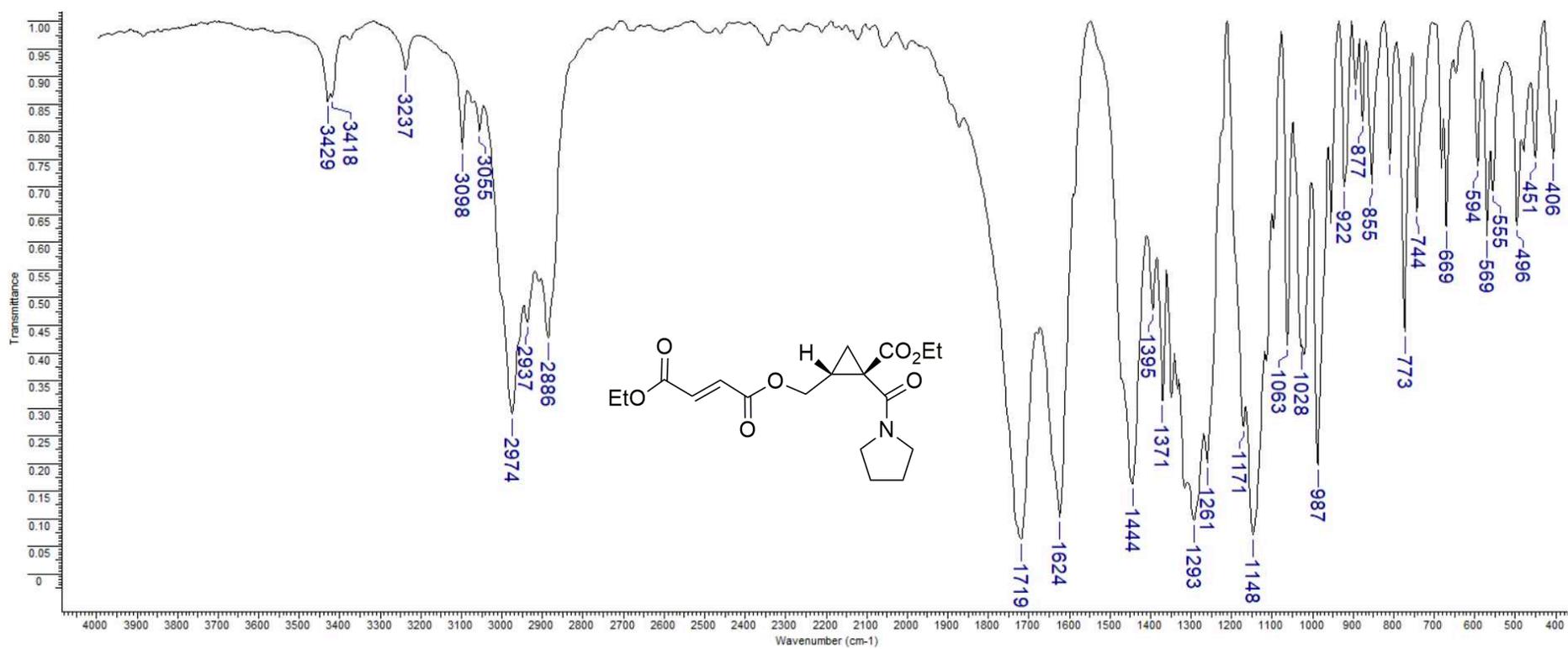
Espectro de IV (KBr) do 1-(alilcarbamoil)-2-[(cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13j**).



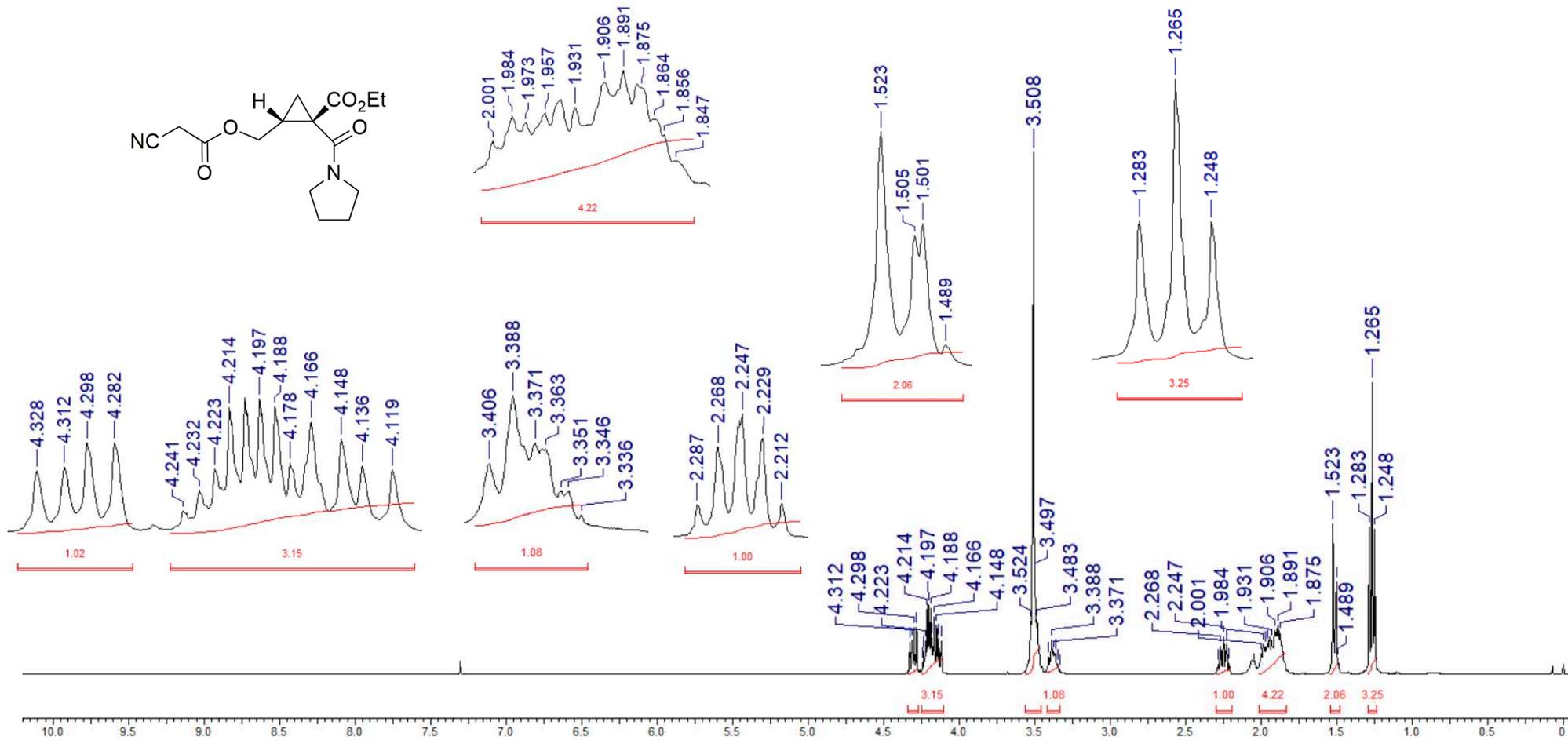
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[(*E*)-3-(etoxicarbonyl)propenoiloximetil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13k**).



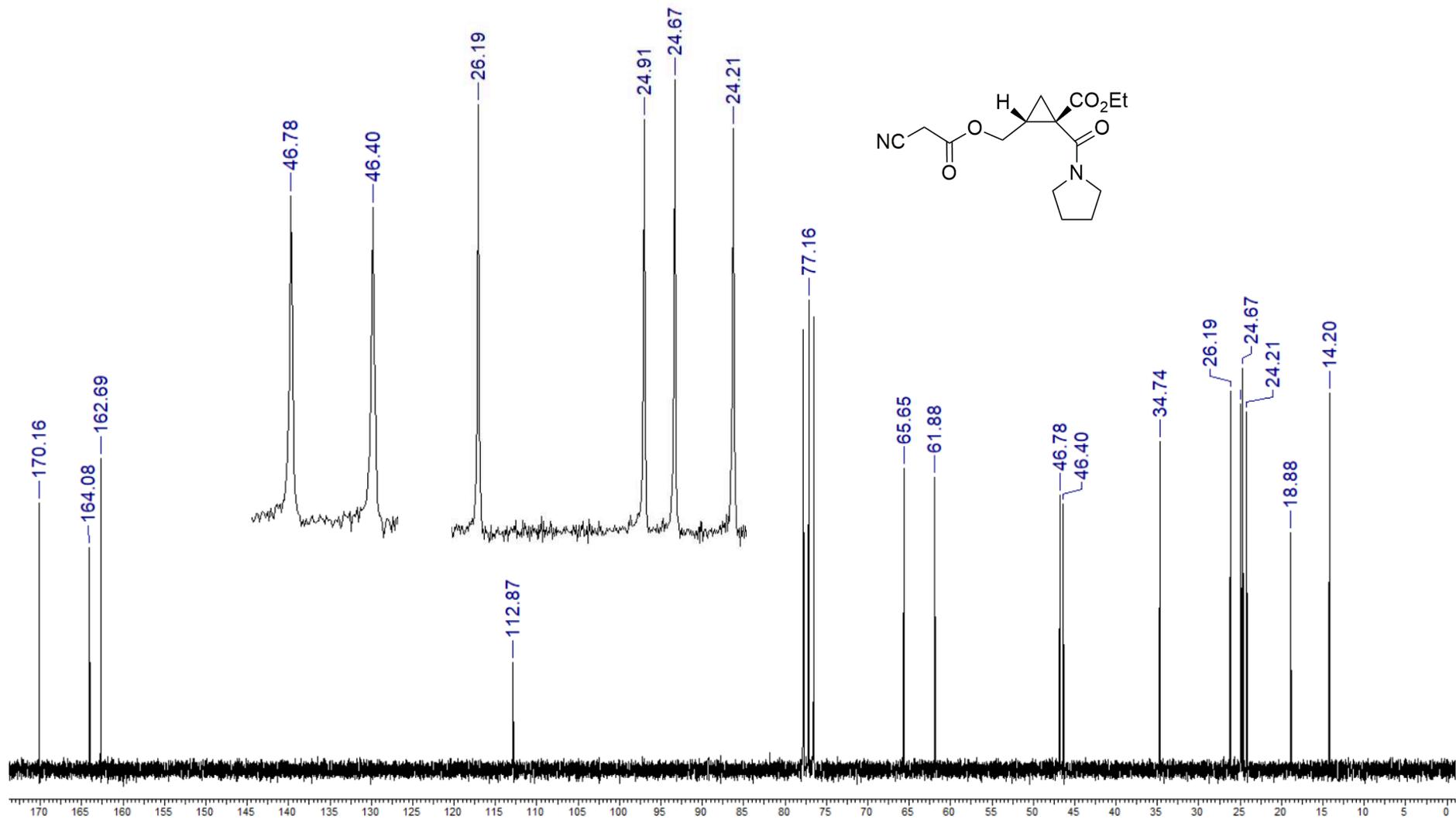
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13k**).



Espectro de IV (KBr) do 2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13k**).



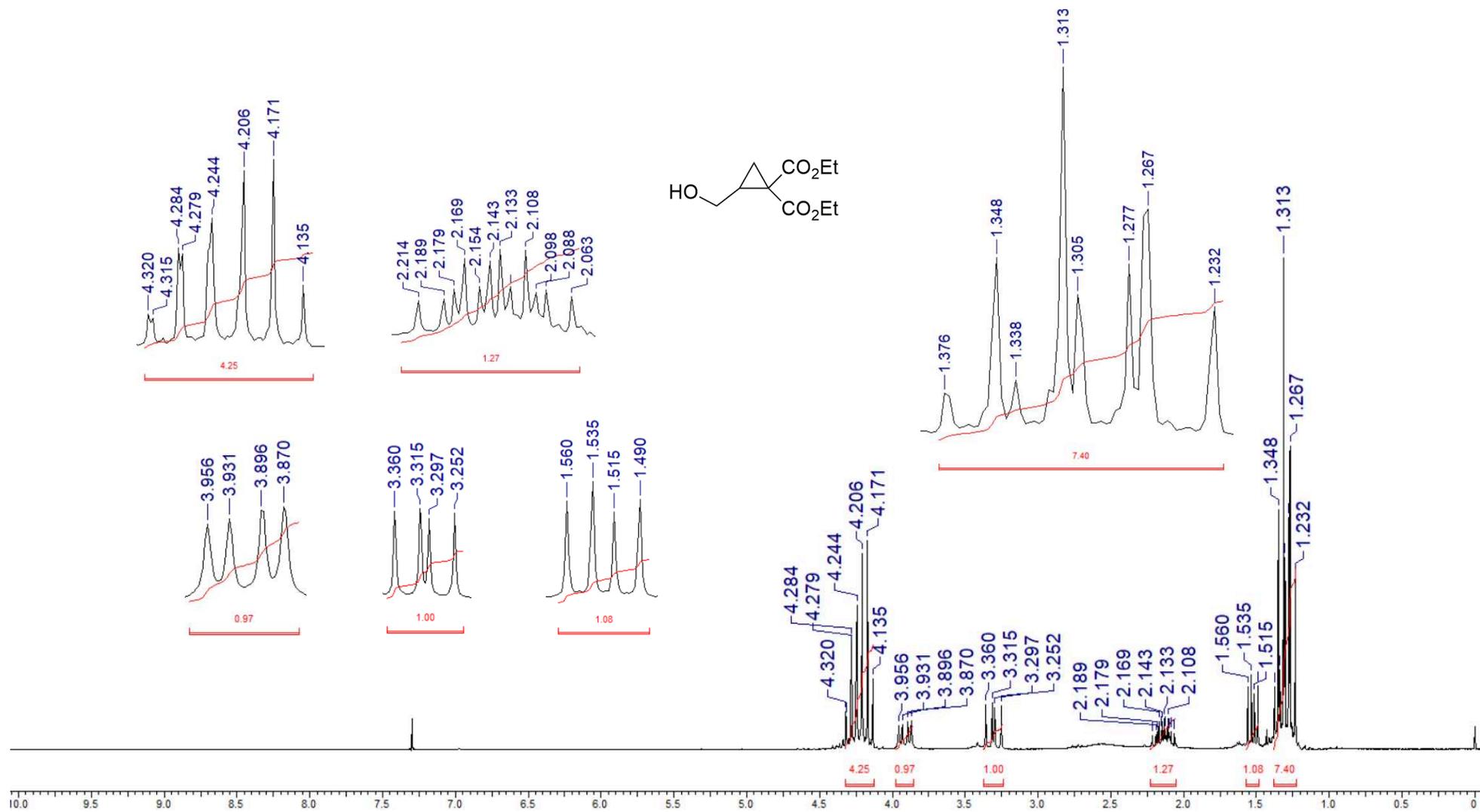
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(cianoacetoxi)metil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**131**).



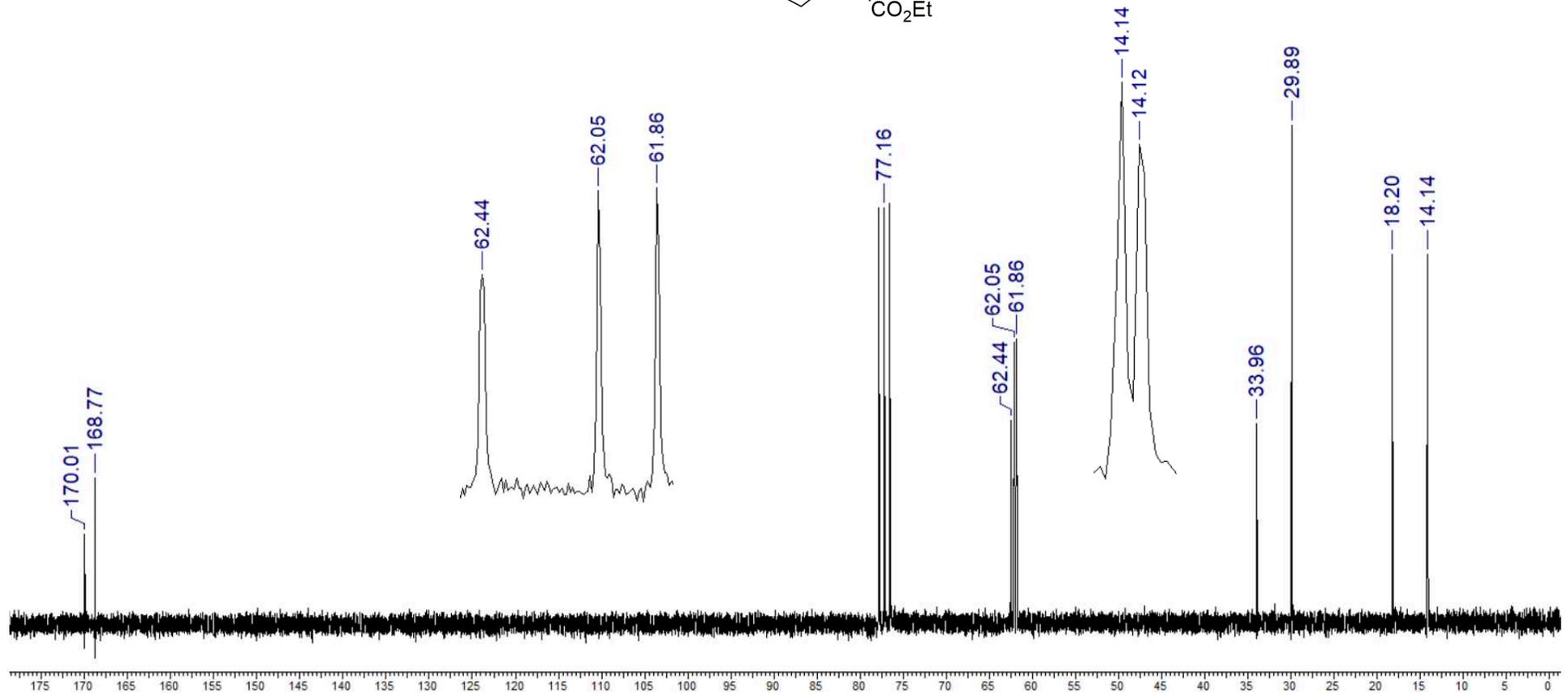
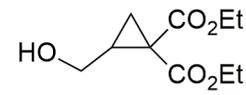
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(cianoacetoxi)metil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**13**).



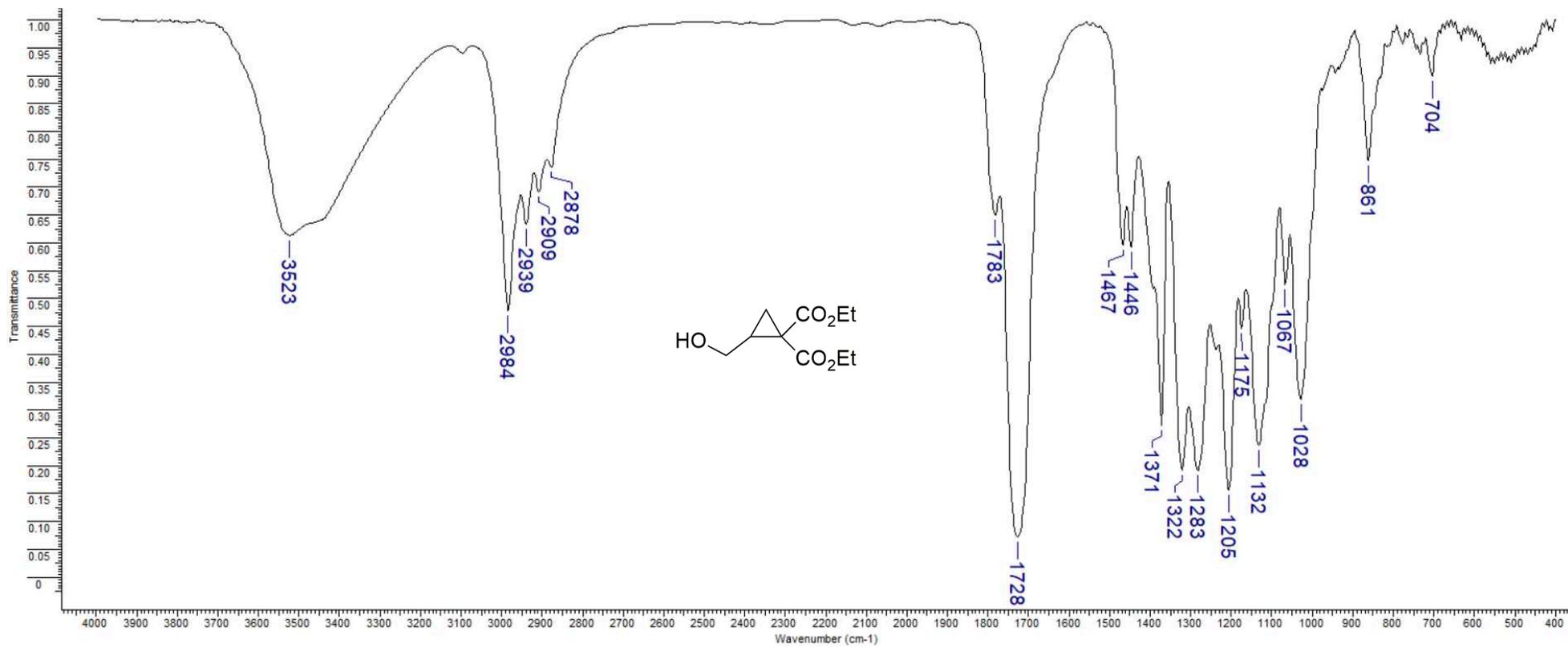
Espectro de IV (KBr) do 2-[(cianoacetoxi)metil]-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**131**).



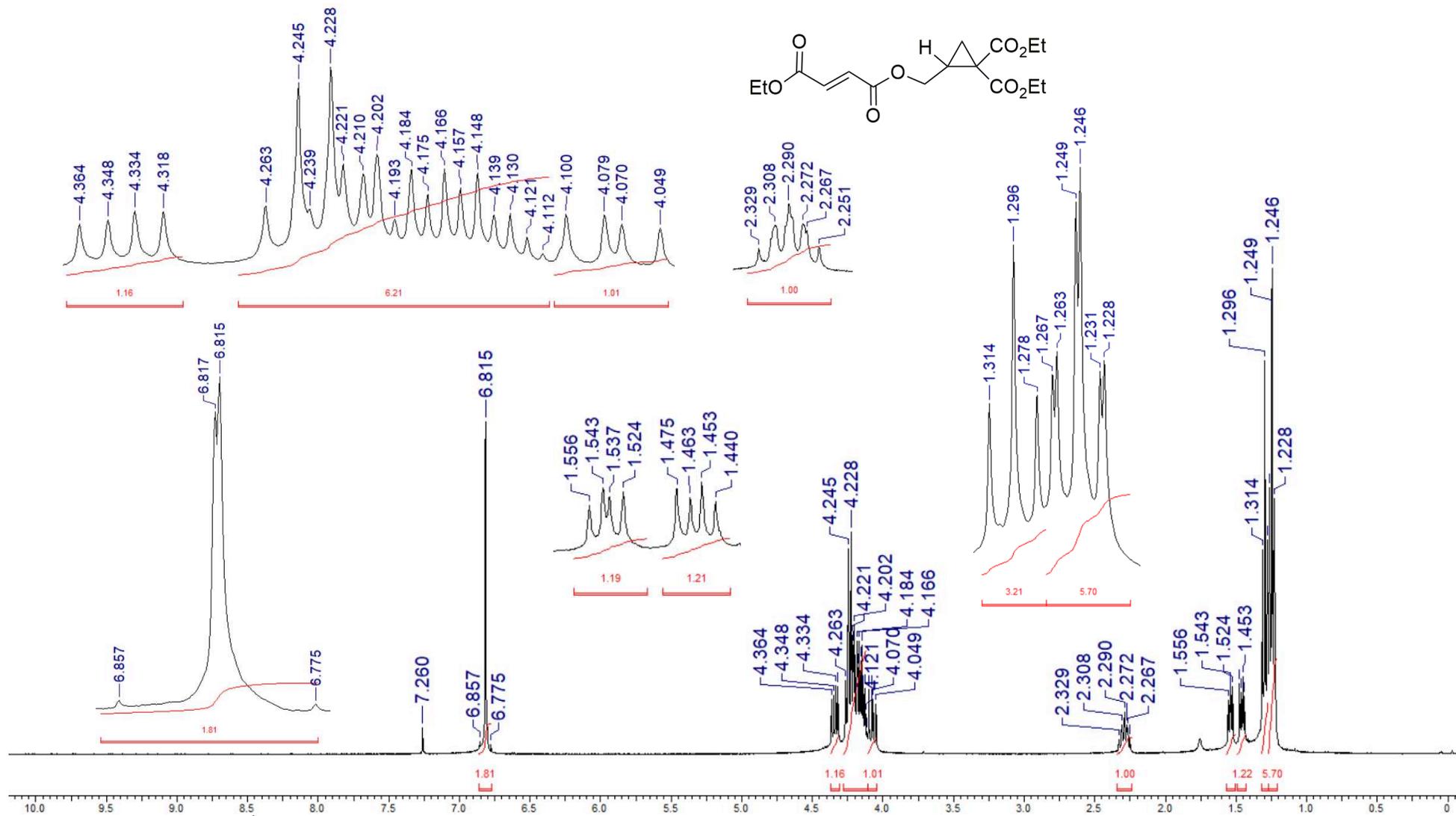
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-hidroximetilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**15**).



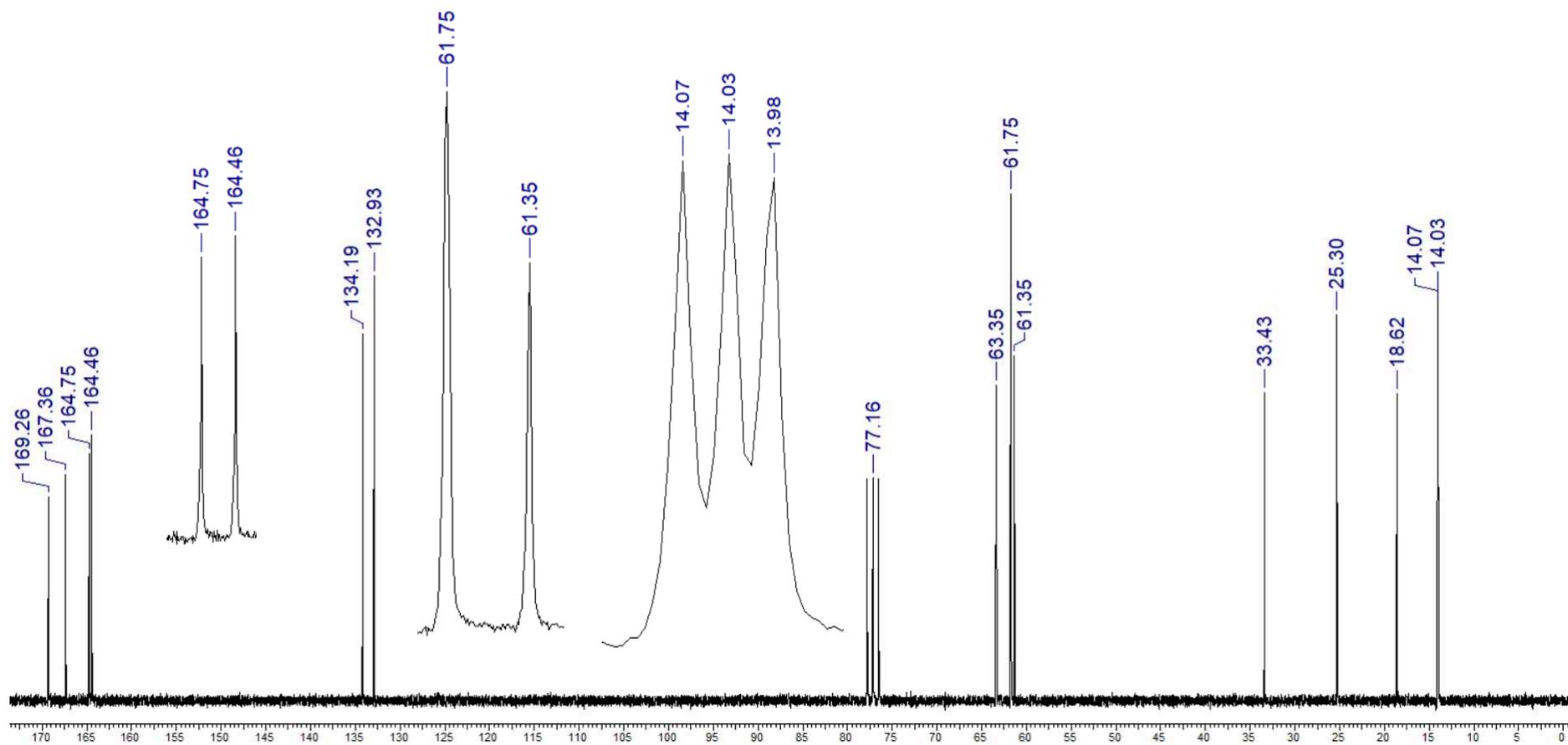
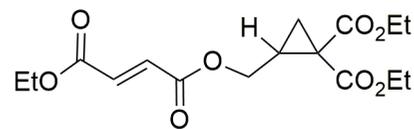
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-hidroximetilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**15**).



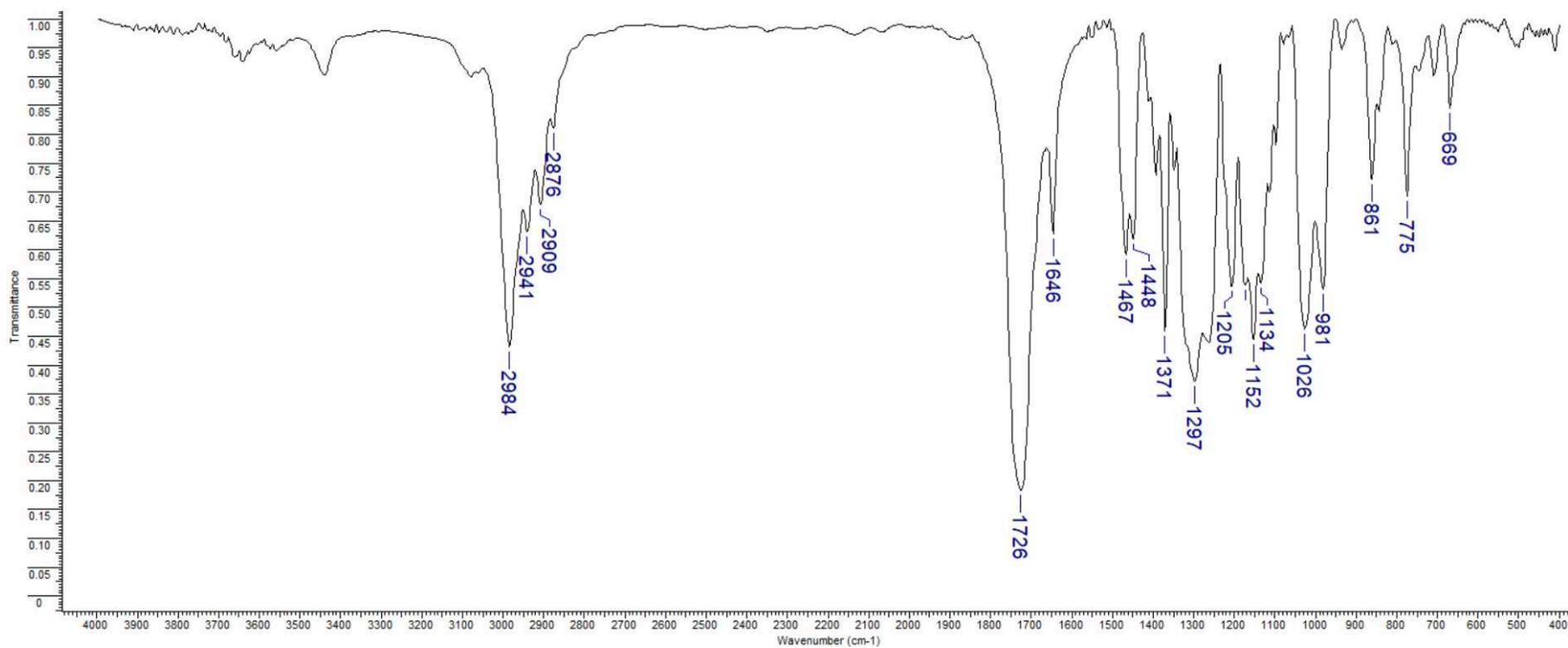
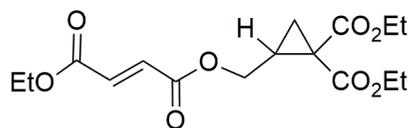
Espectro de IV (KBr) do 2-hidroximetilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**15**).



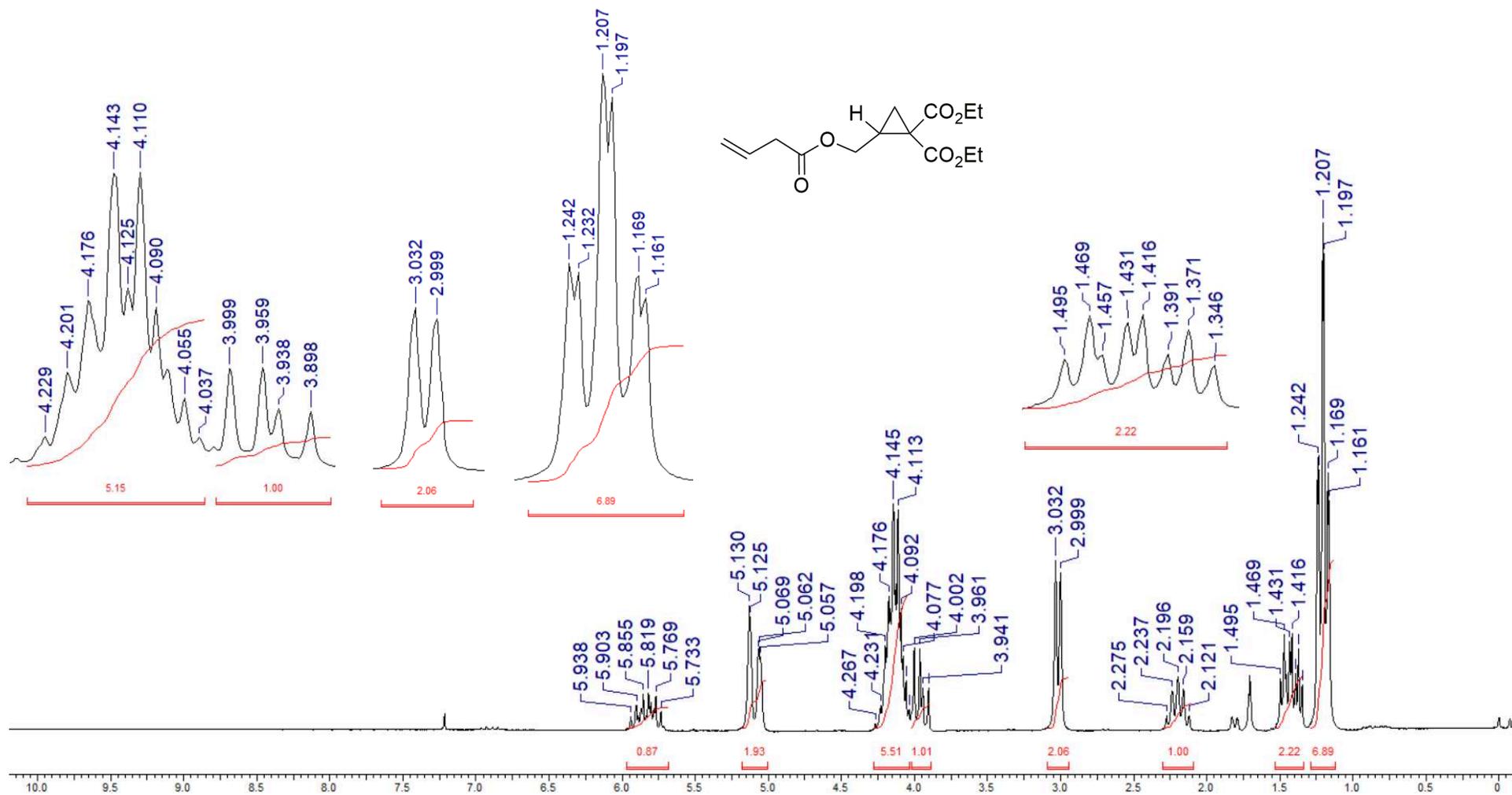
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(E)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17a**).



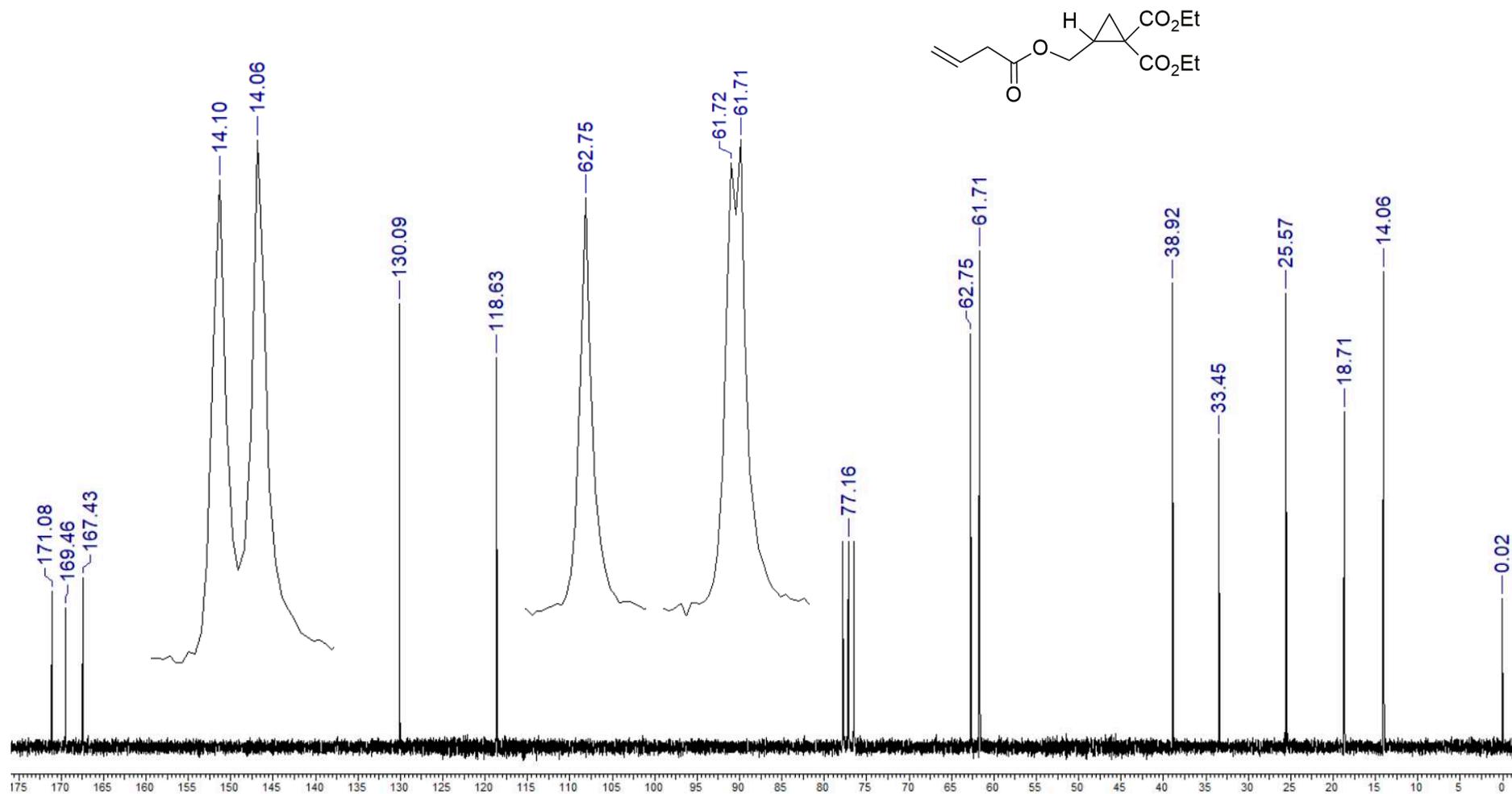
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[(*E*)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17a**).



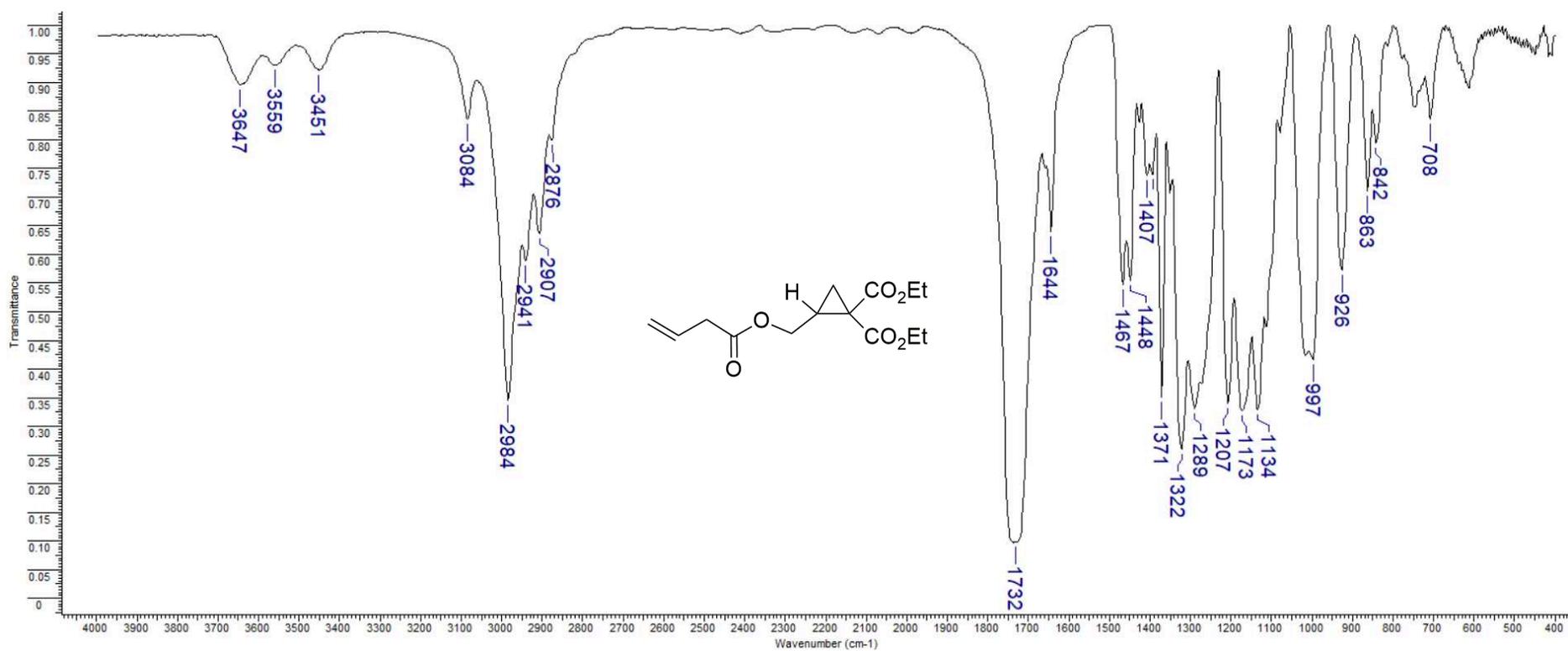
Espectro de IV (KBr) do 2-[(E)-3-(etoxicarbonil)propenoiloximetil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17a**).



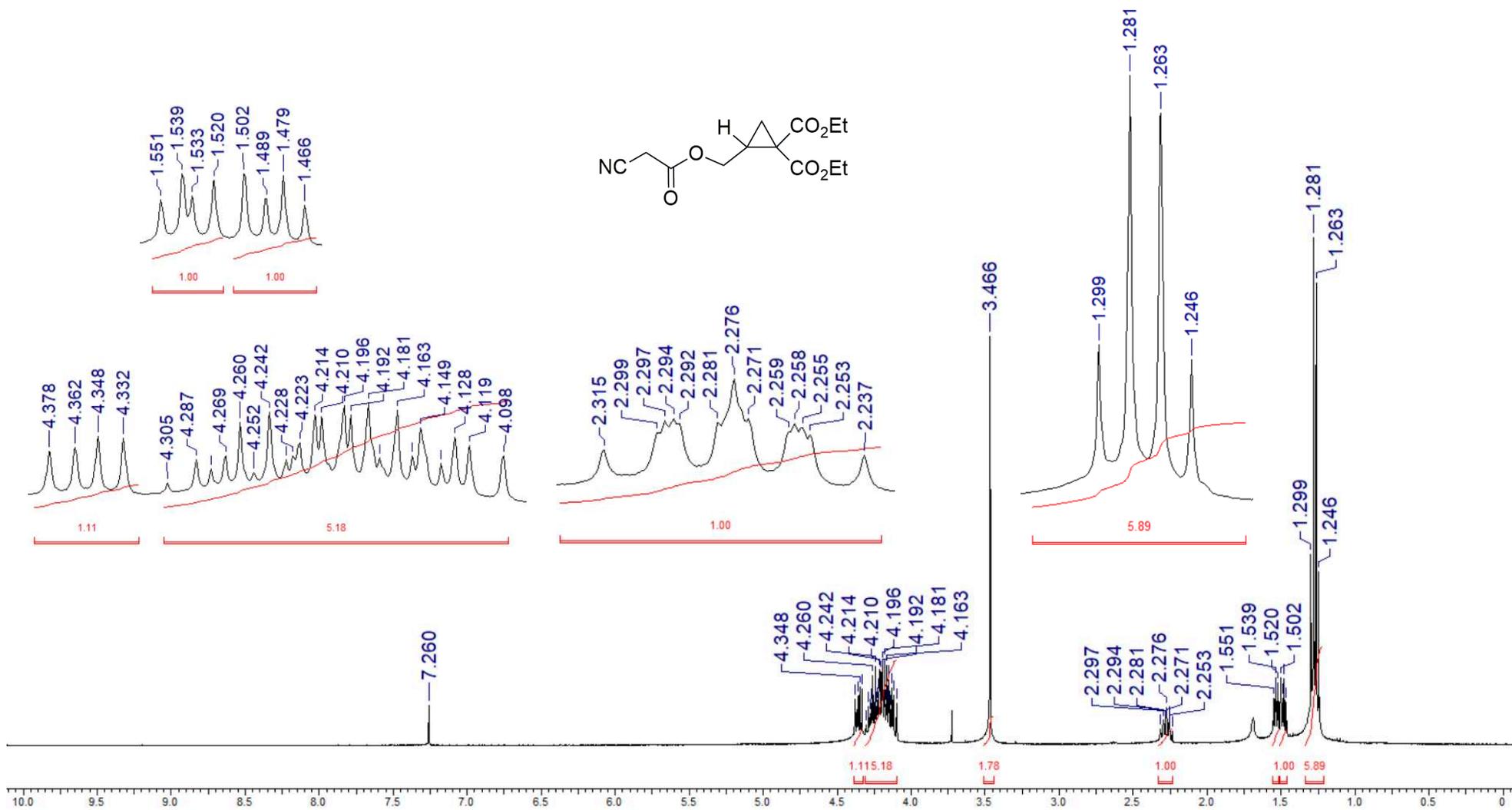
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(but-3-enoiloxi)metil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17b**).



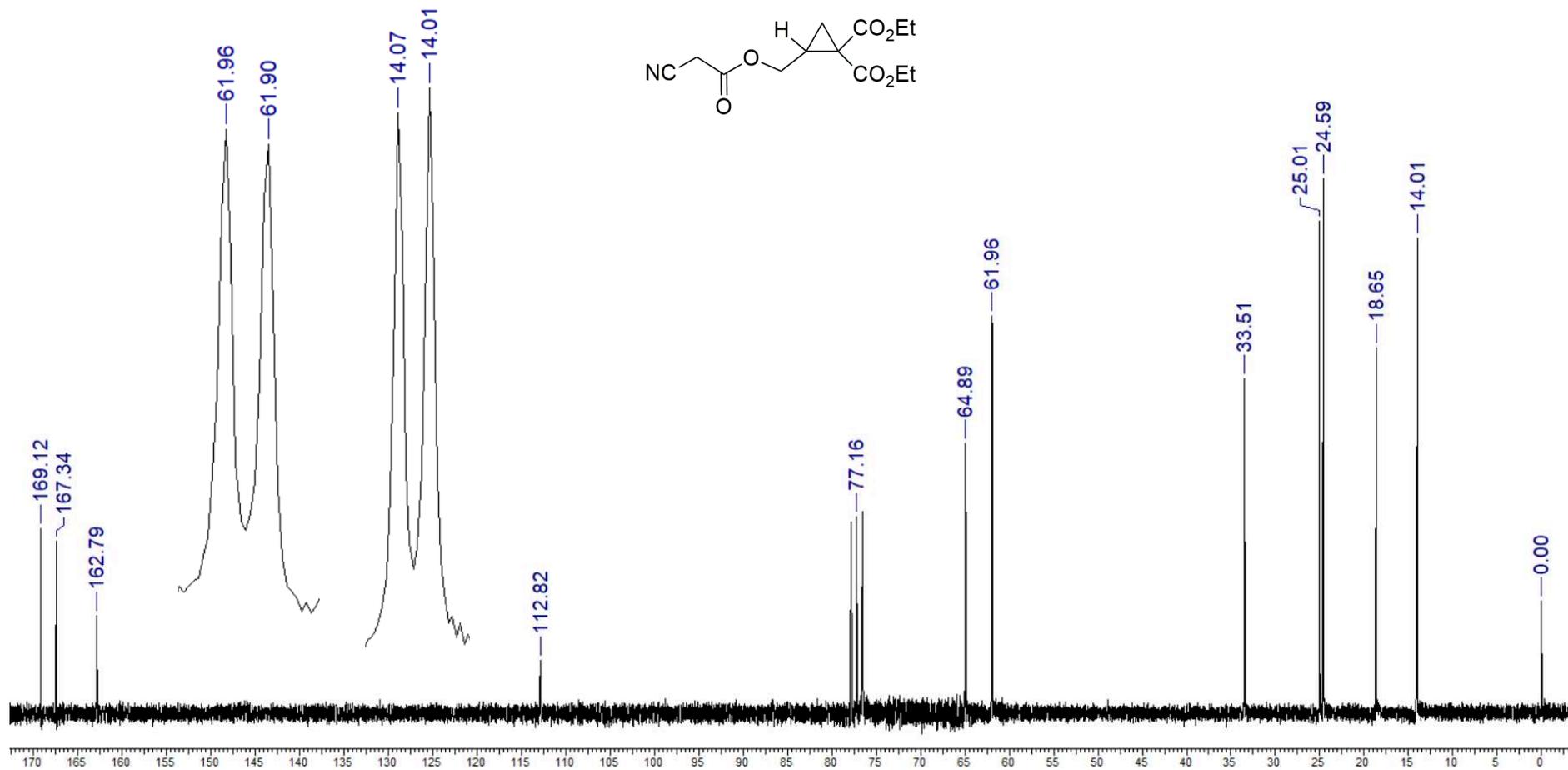
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[(but-3-enoiloxi)metil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17b**).



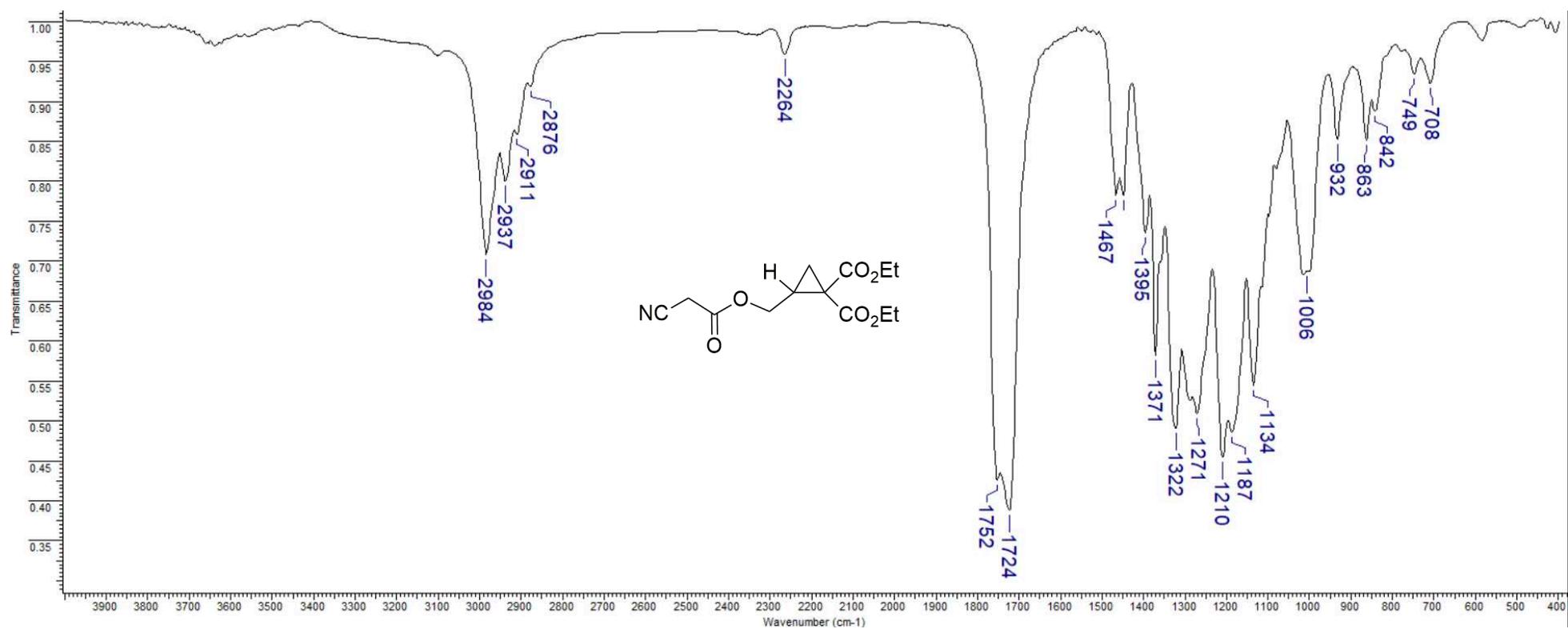
Espectro de IV (KBr) do 2-[(but-3-enoiloxi)metil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17b**).



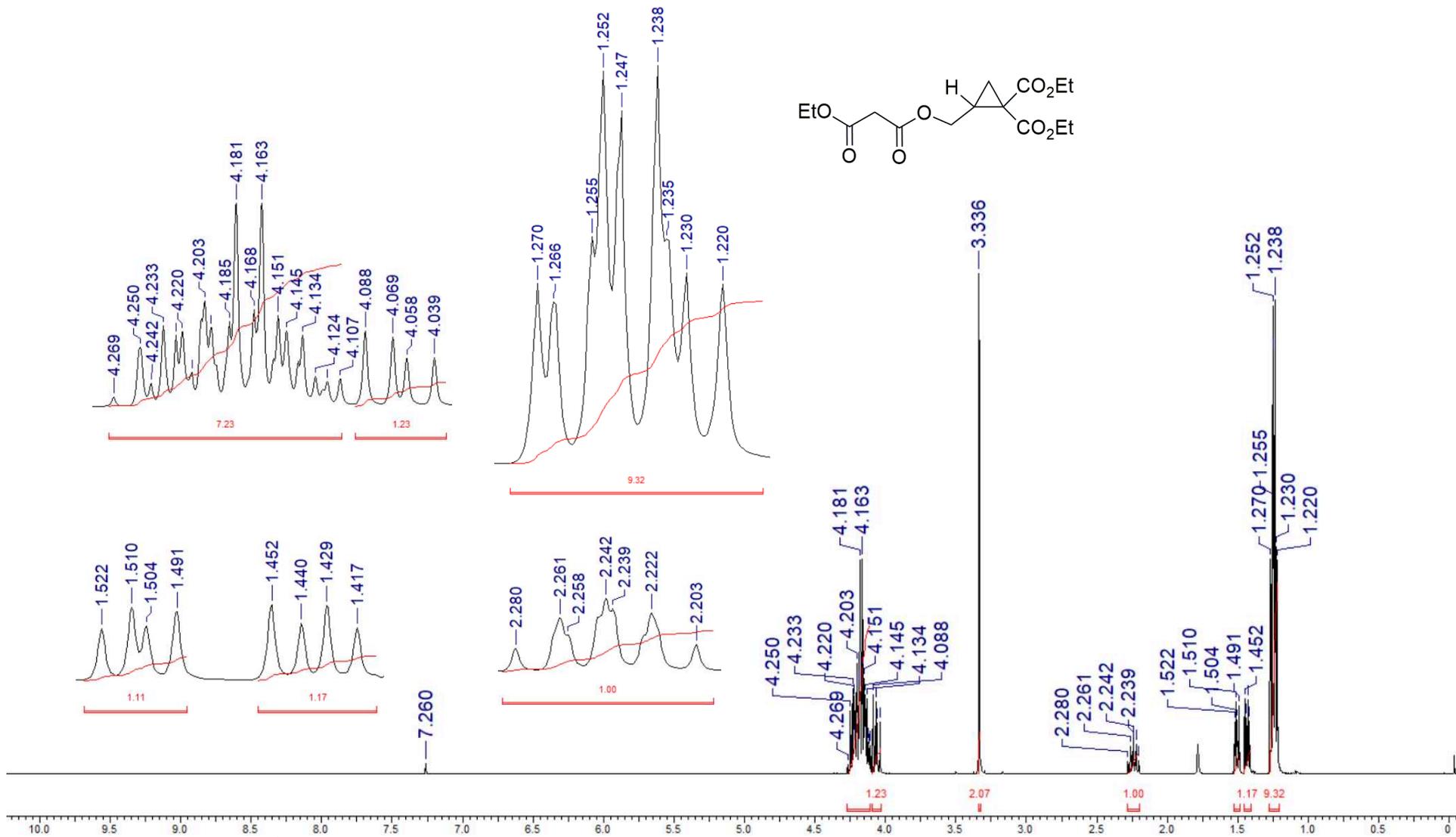
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(2-cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17c**).



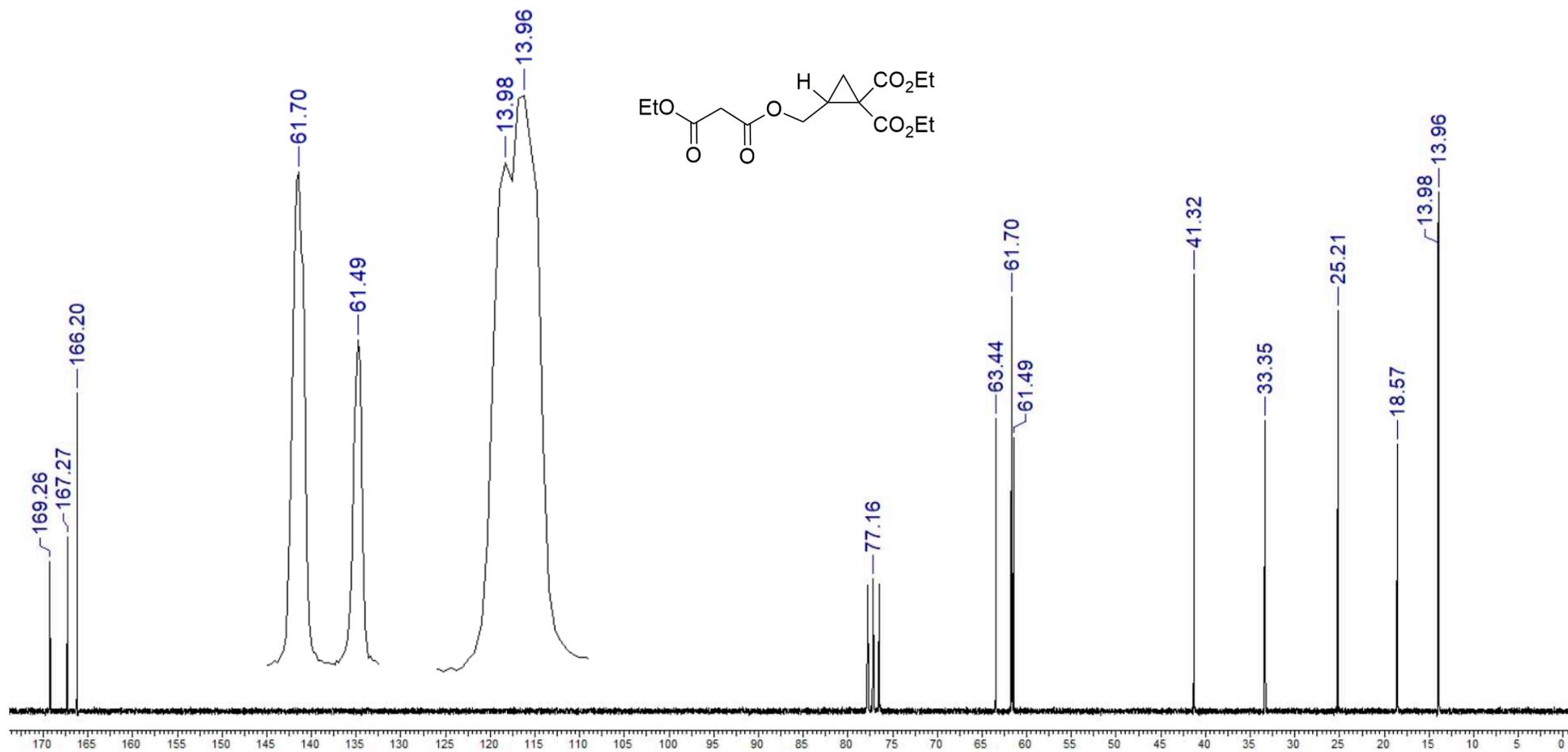
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(2-cianoacetoxi)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17c**).



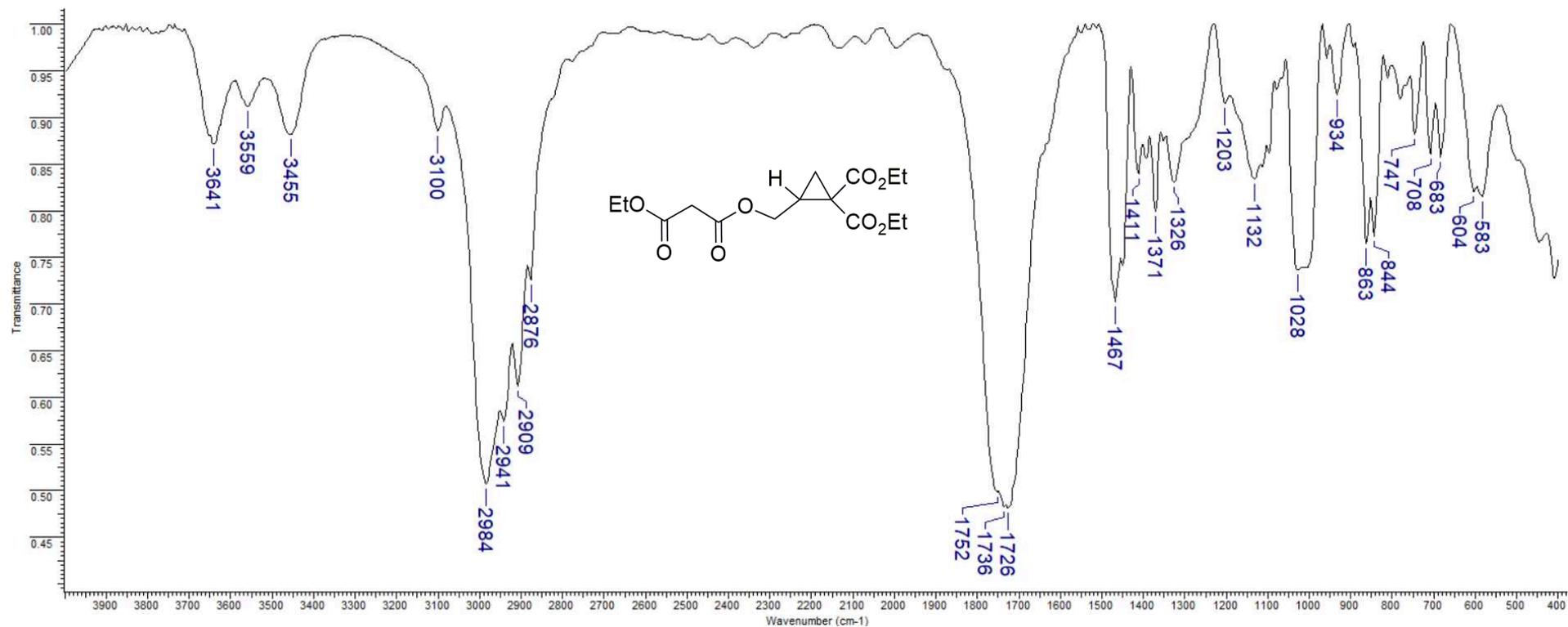
Espectro de IV (KBr) do 2-[(2-cianoacetoxy)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17c**).



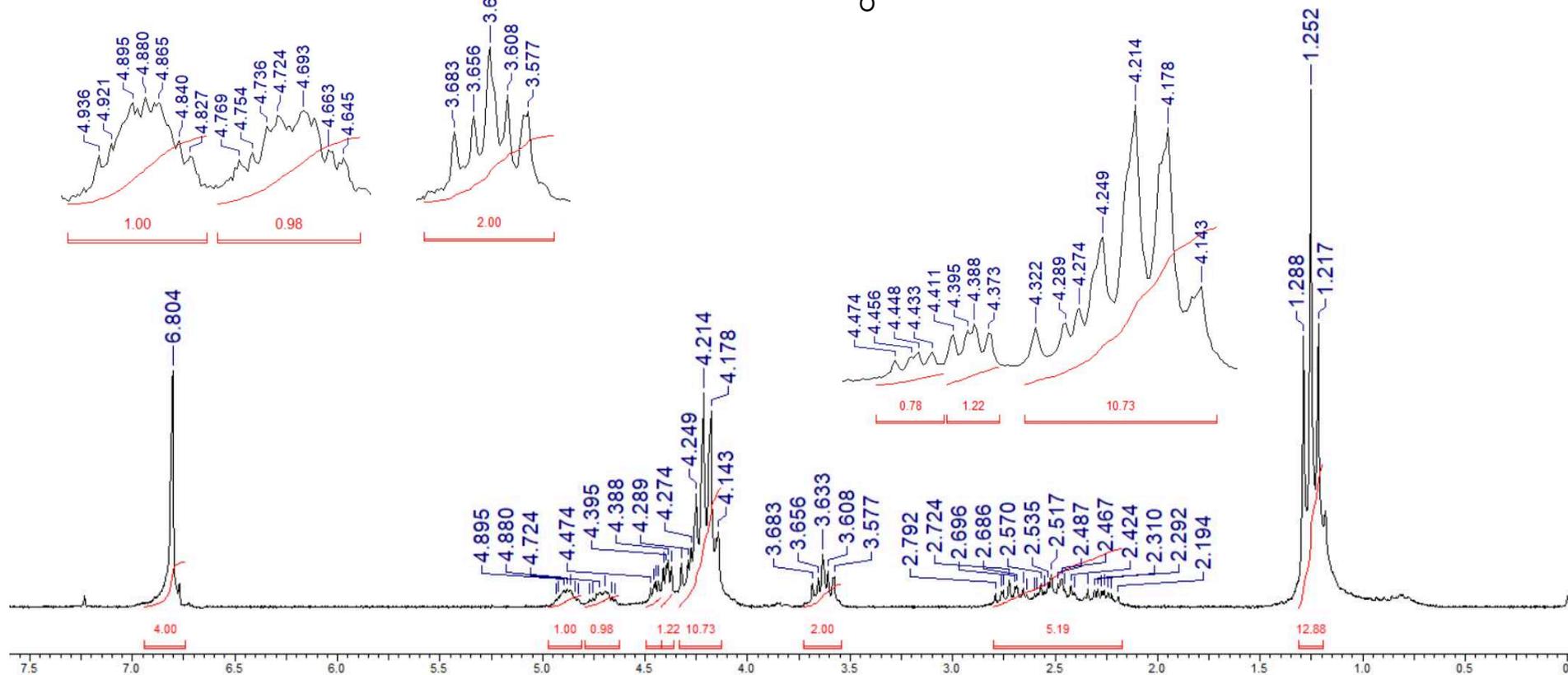
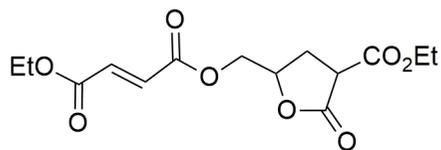
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[[((3-etoxi-3-oxopropanoil)oxi)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17d**).



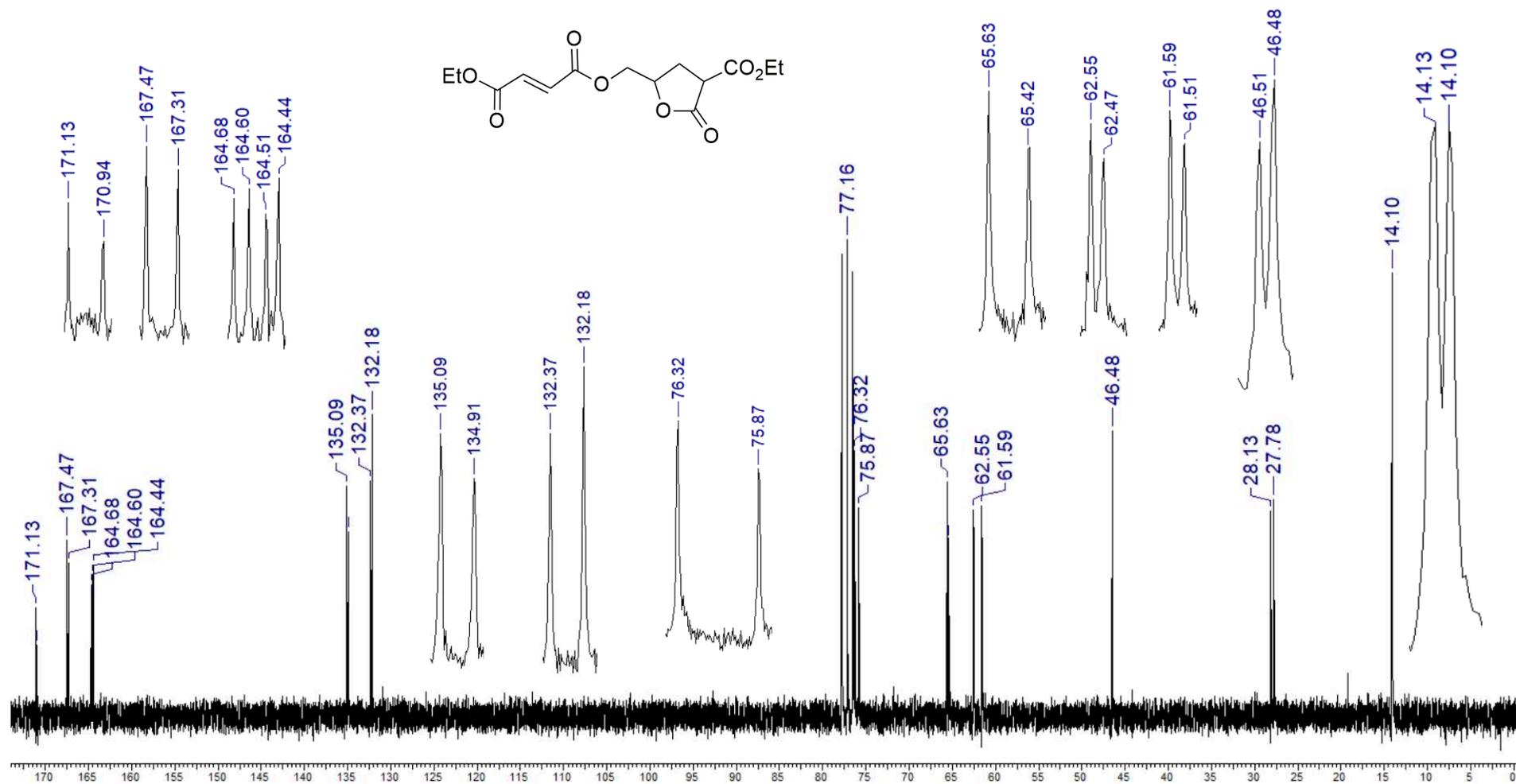
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[[3-etoxi-3-oxopropanoil)oxi]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17d**).



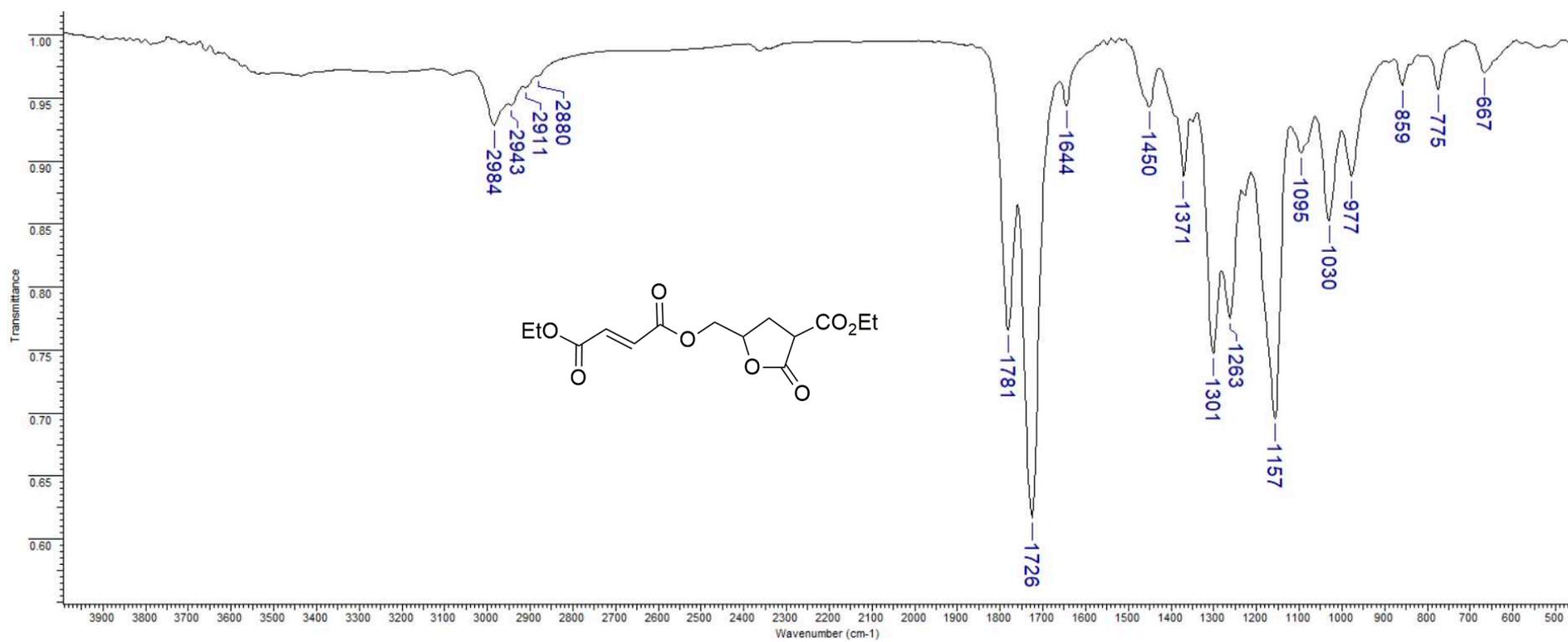
Espectro de IV (KBr) do 2-[[[(3-etoxi-3-oxopropanoil)oxi]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**17d**).



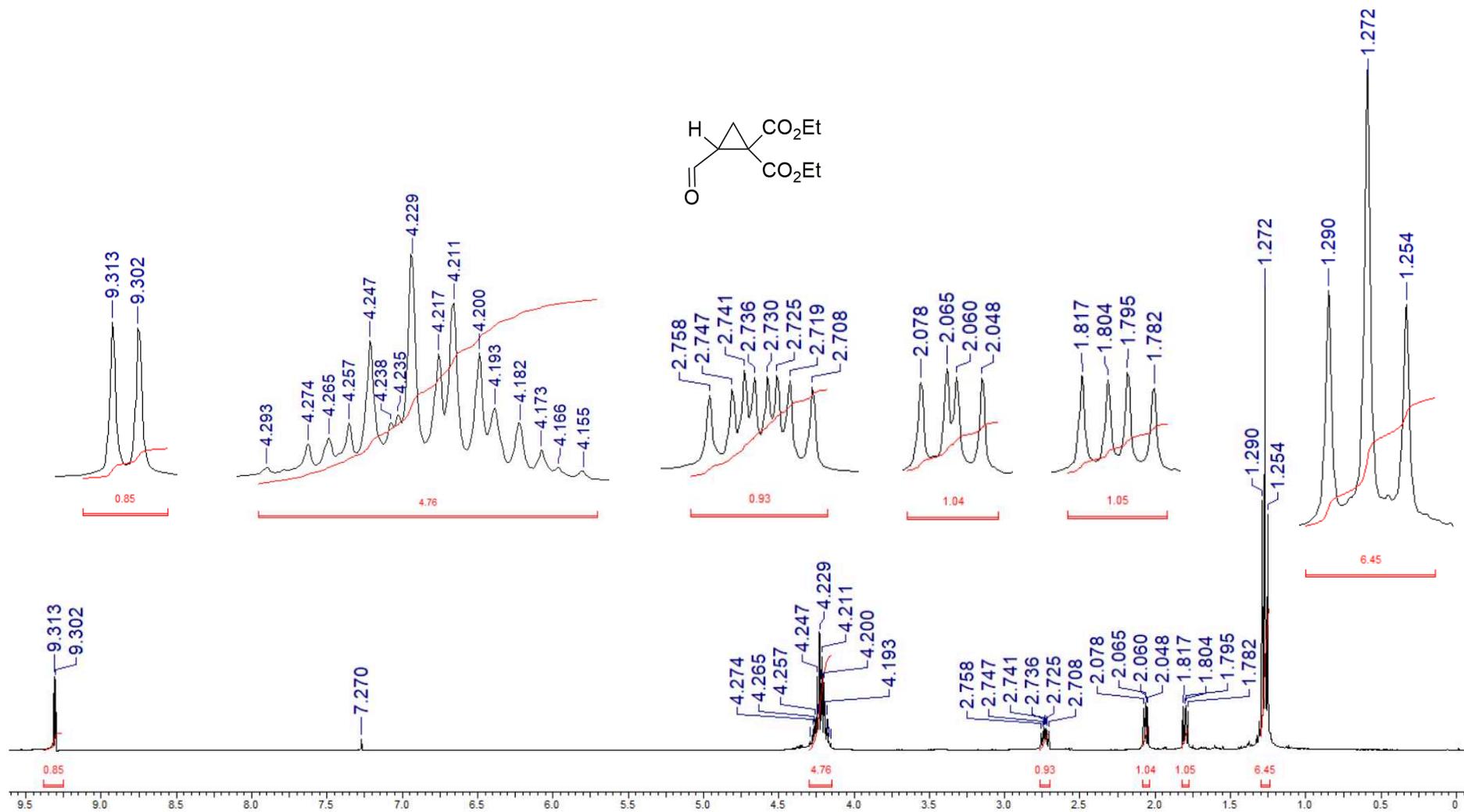
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do [4-(etoxicarbonil)-5-oxotetrahydrofuran-2-il]metil fumarato de etila (**19**), mistura de diastereoisômeros (1:1).



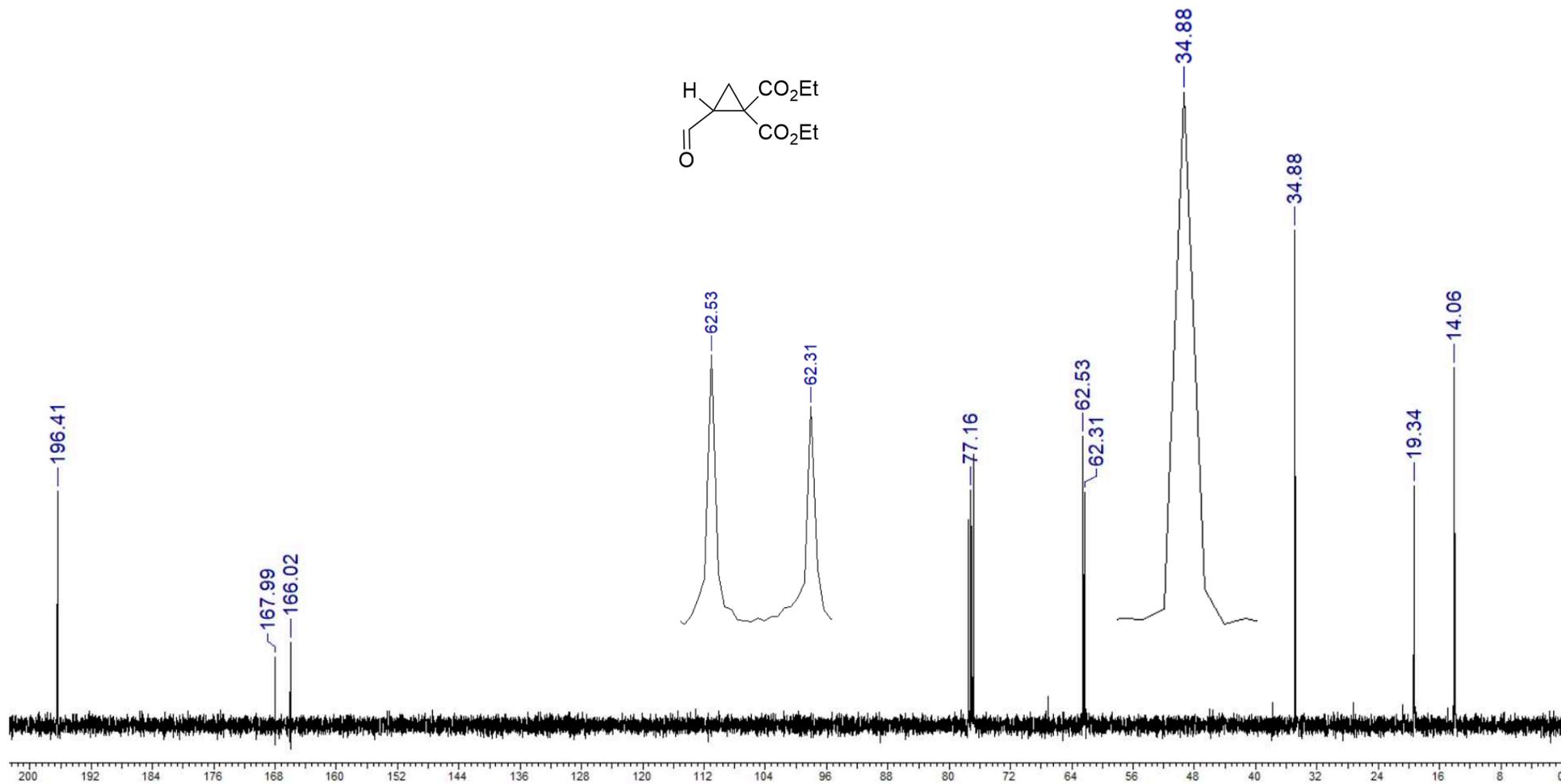
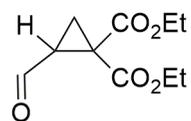
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do [4-(etoxicarbonil)-5-oxotetraidrofuran-2-il]metil fumarato de etila (**19**), mistura de diastereoisômeros (1:1).



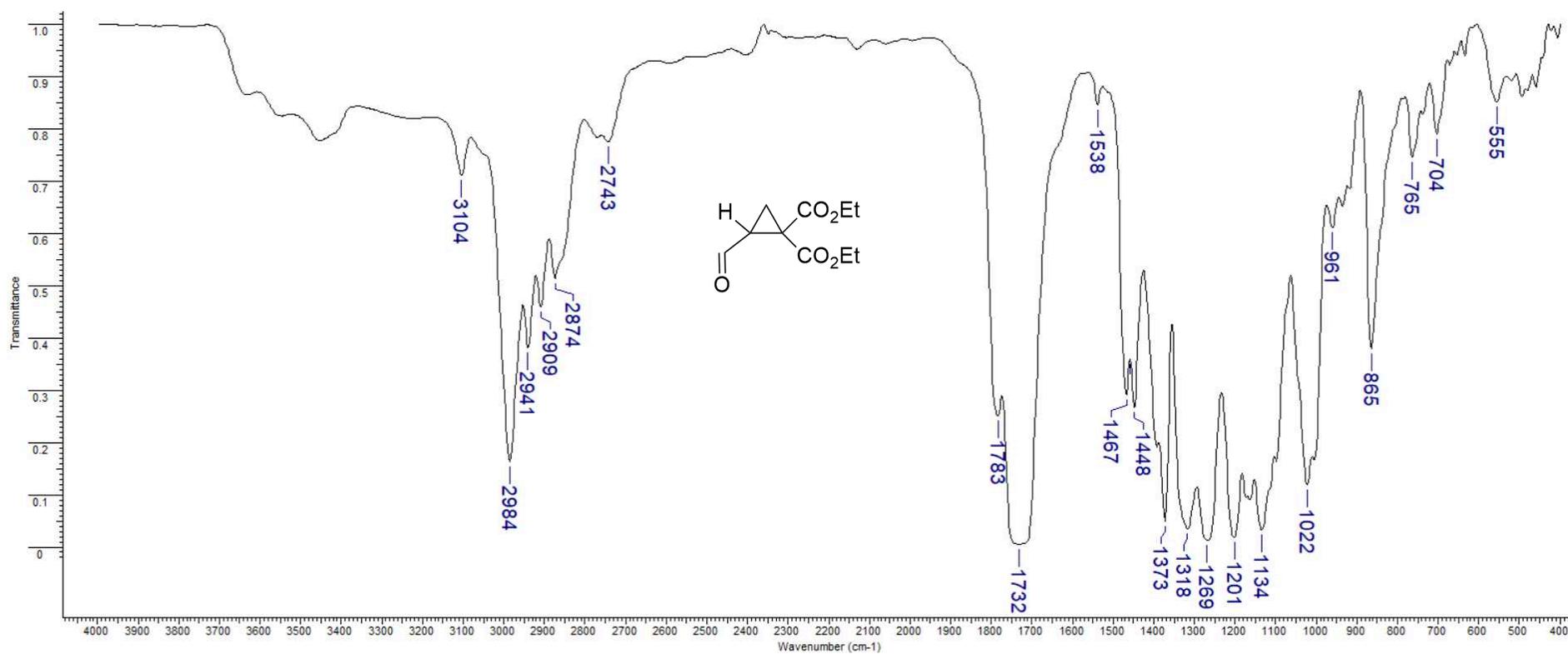
Espectro de IV (KBr) do [4-(etoxicarbonil)-5-oxotetraidrofuran-2-il]metil fumarato de etila (**19**), mistura de diastereoisômeros (1:1).



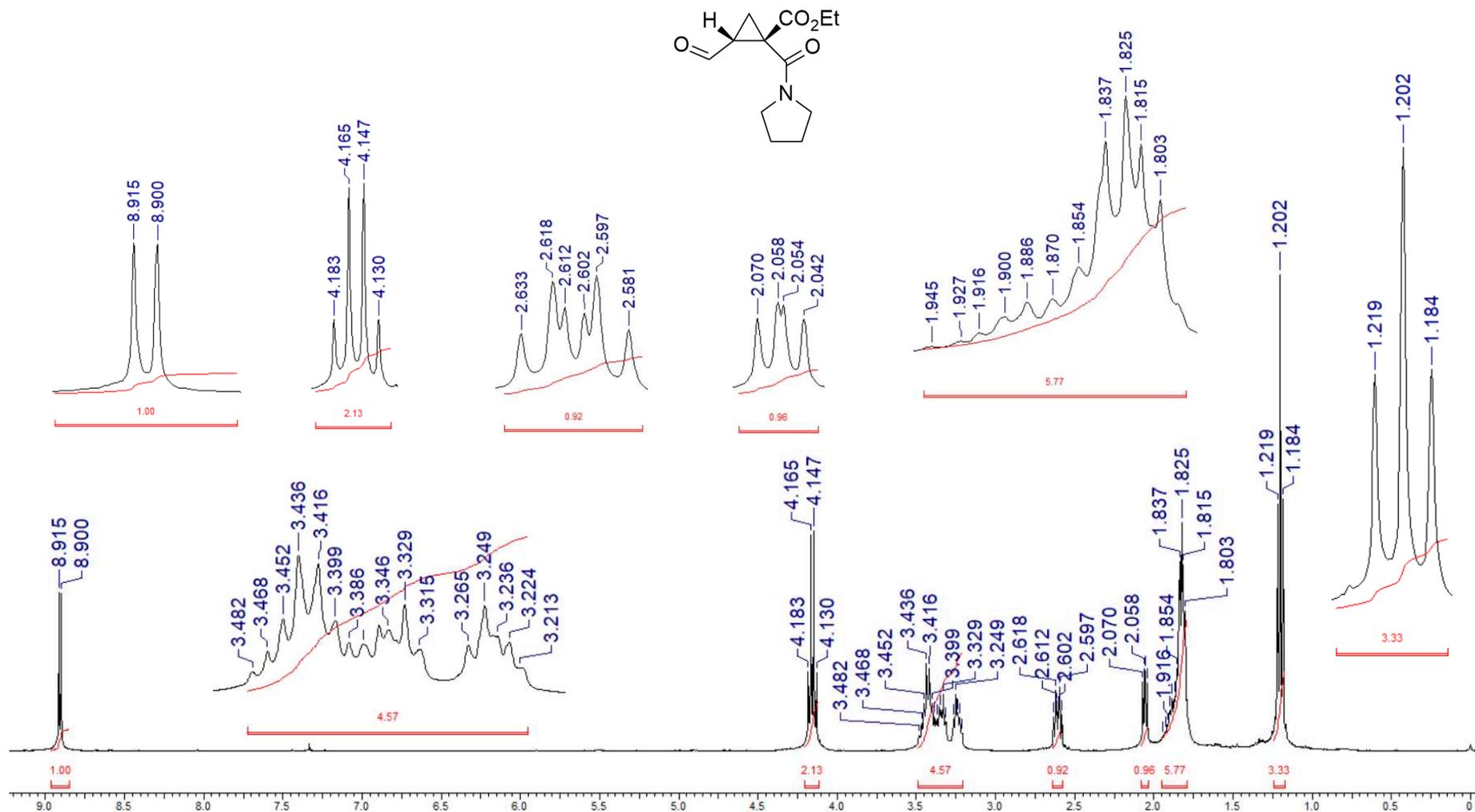
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**29**).



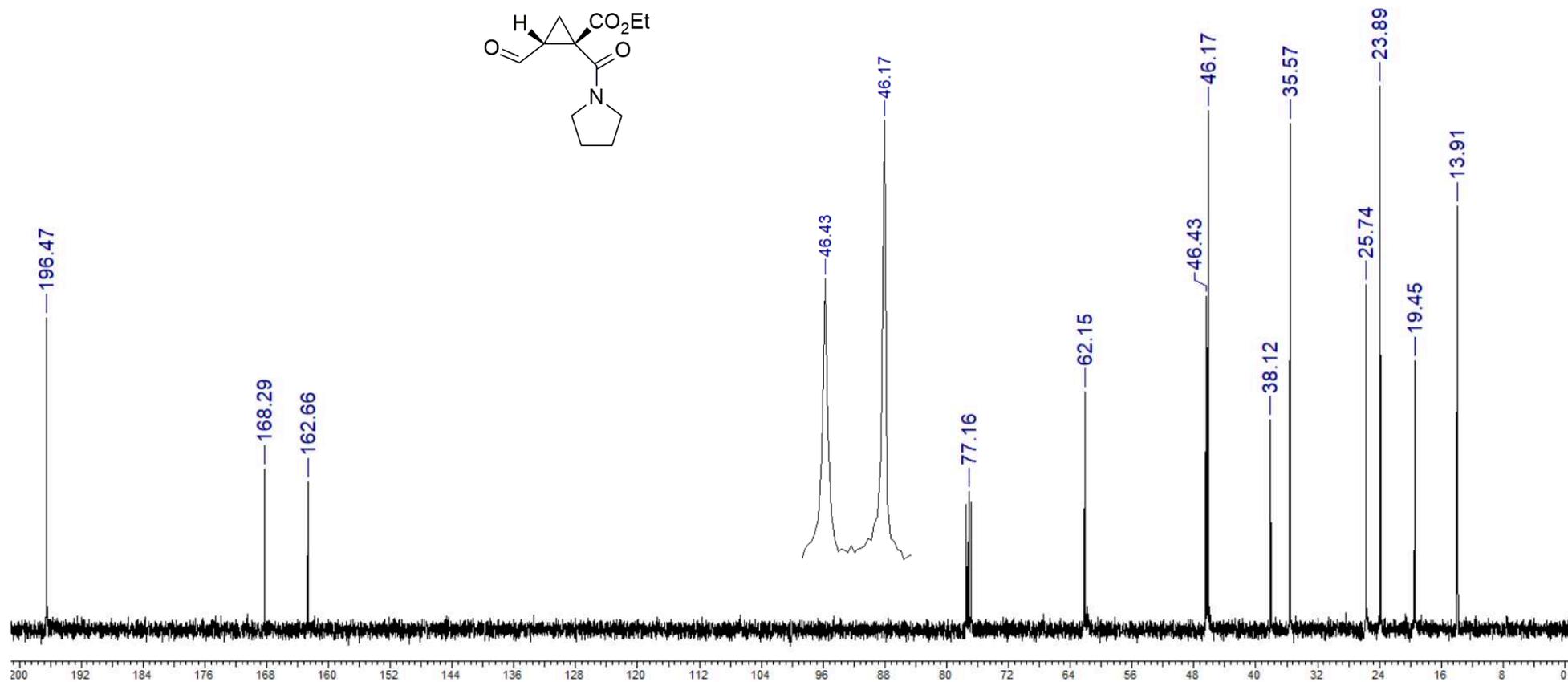
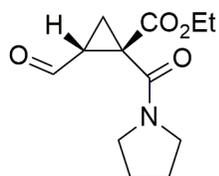
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**29**).



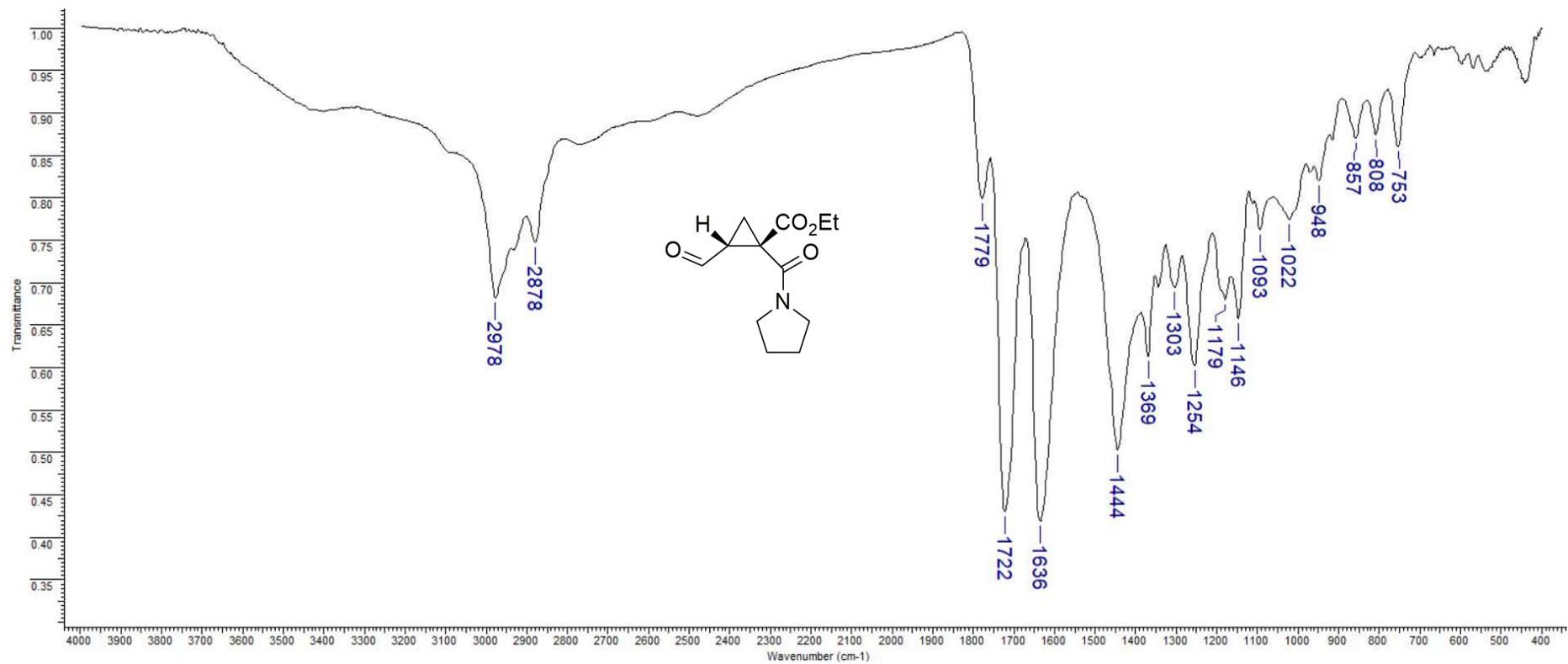
Espectro de IV (KBr) do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (29).



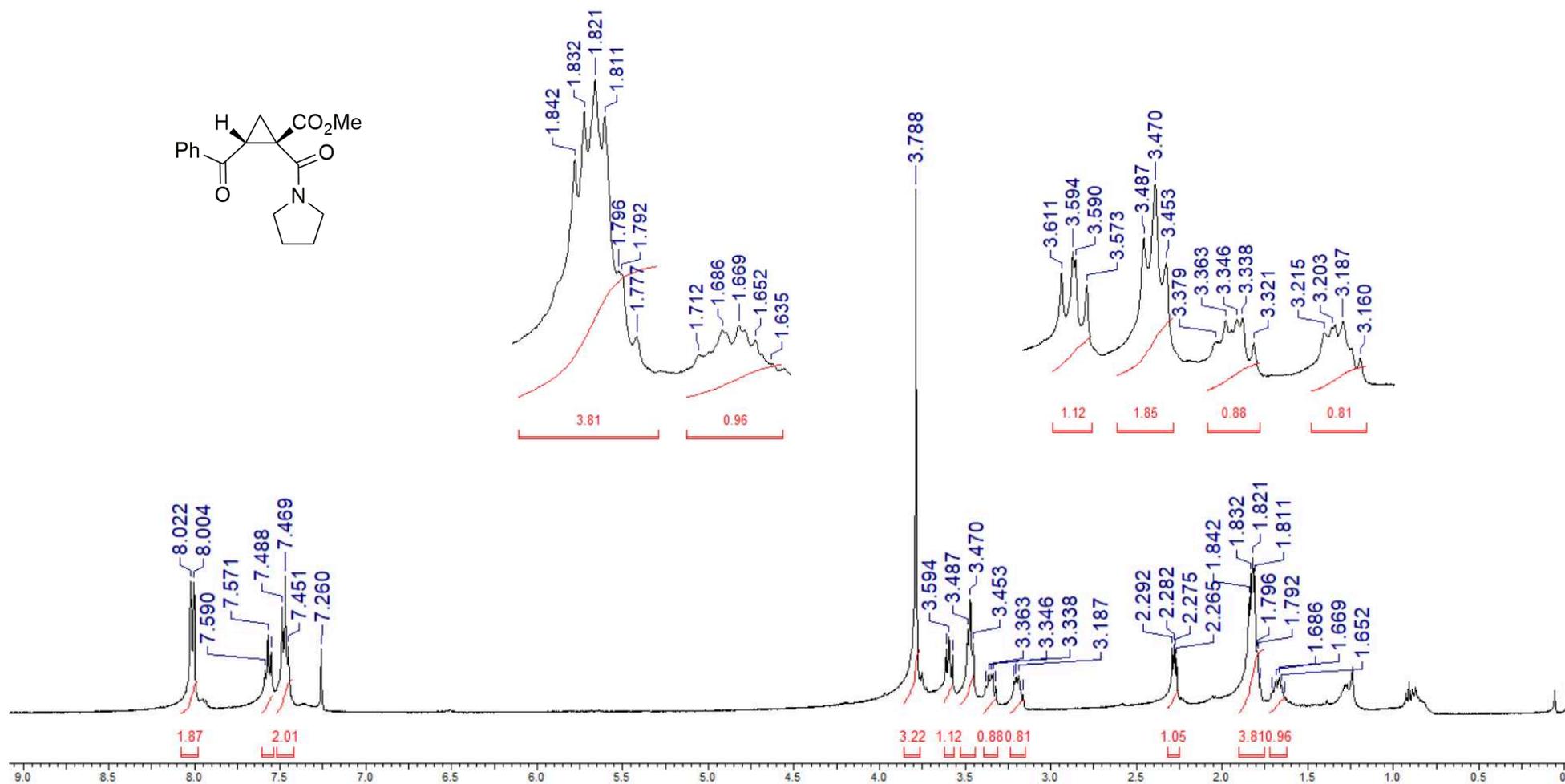
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-formil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**38**).



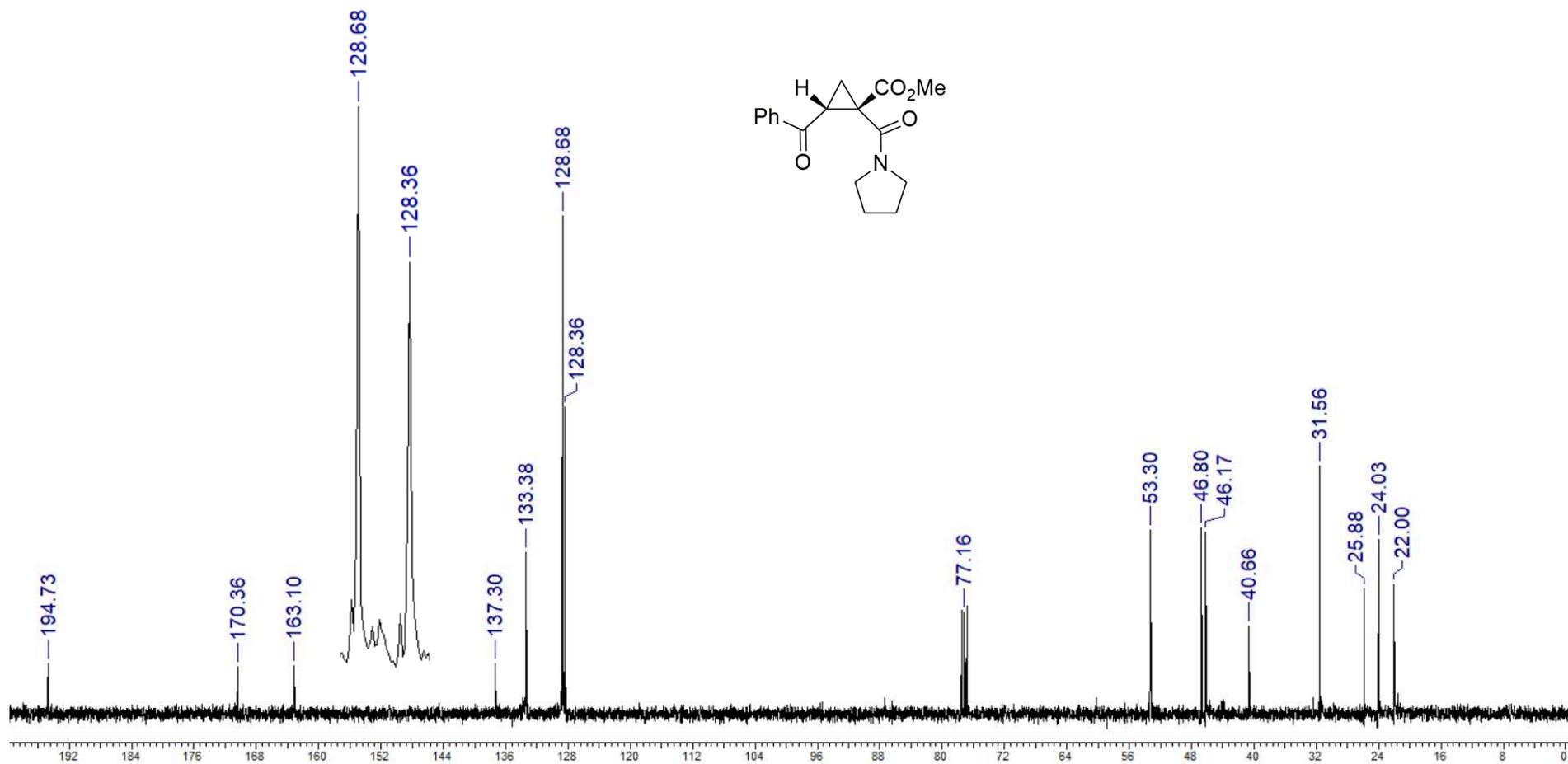
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-formil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**38**).



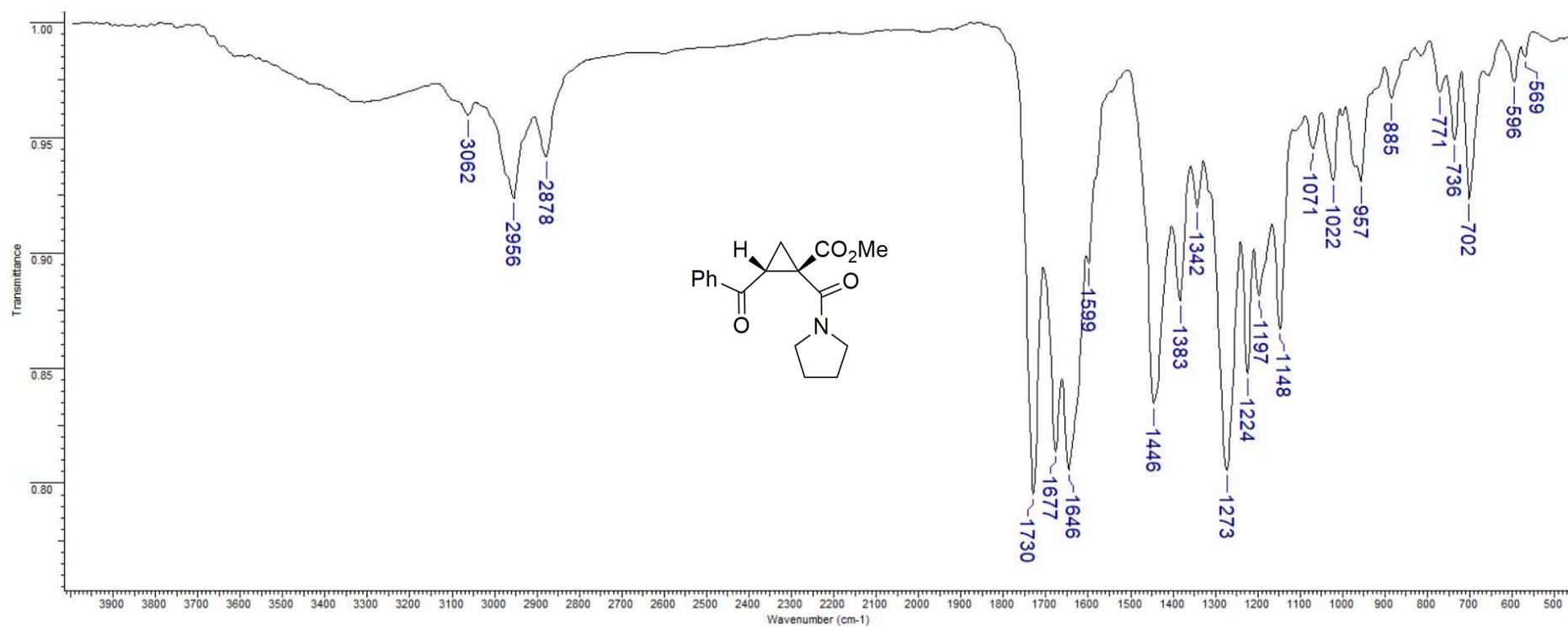
Espectro de IV (KBr) do 2-formil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etila (**38**).



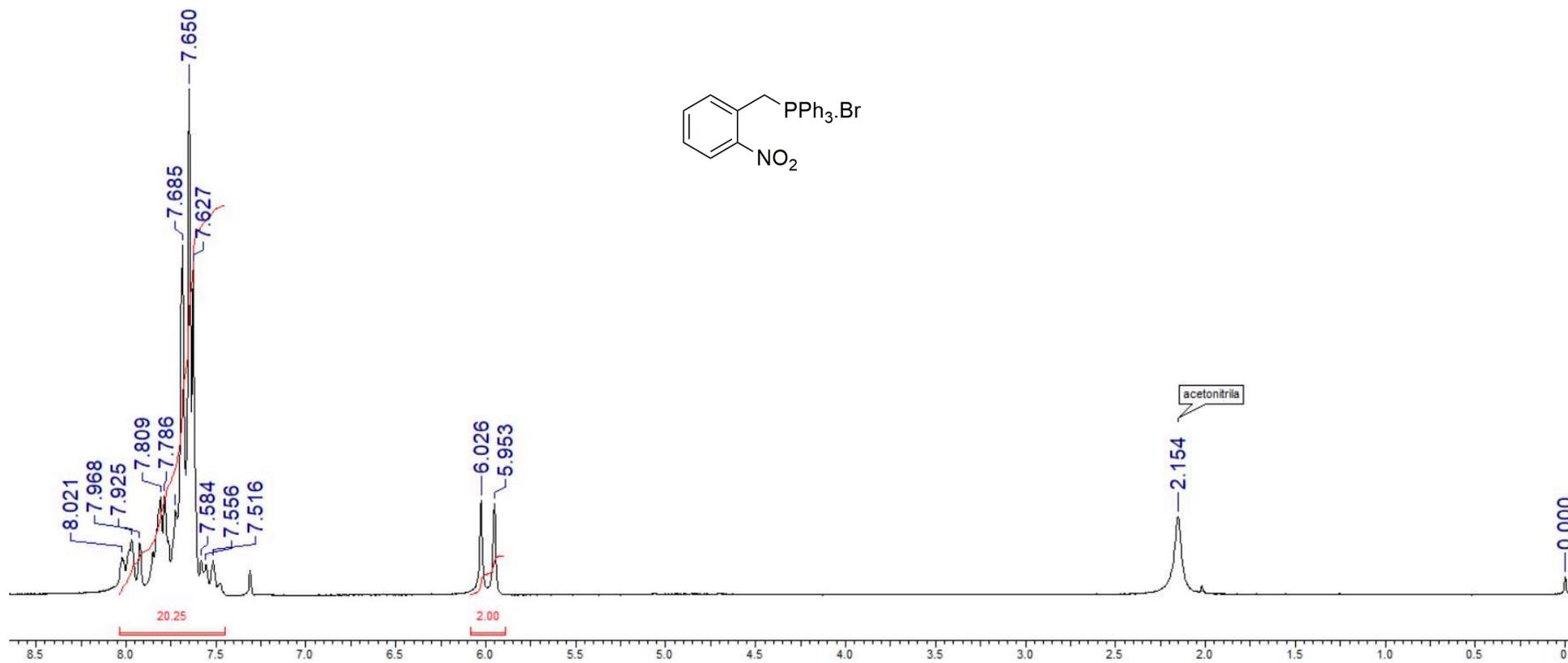
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-benzoil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**39**).



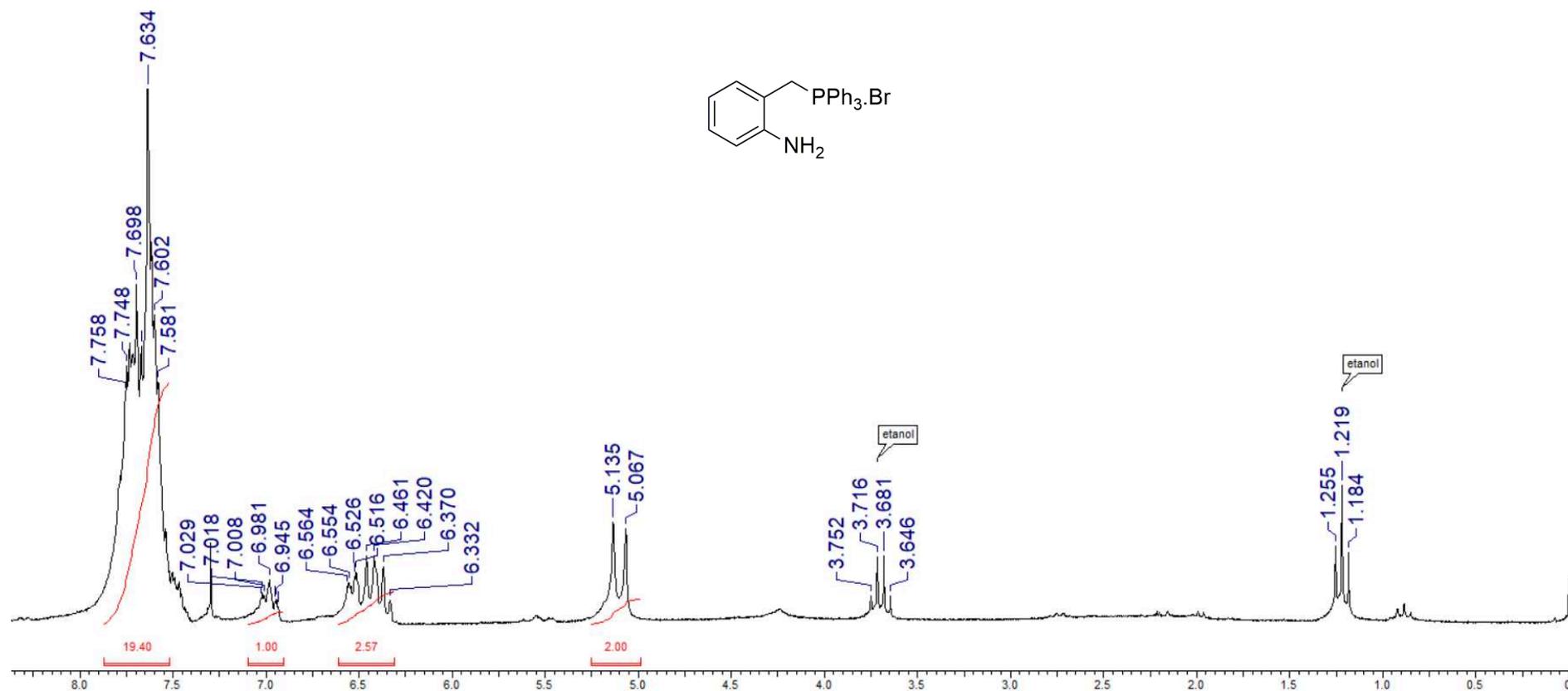
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-benzoil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**39**).



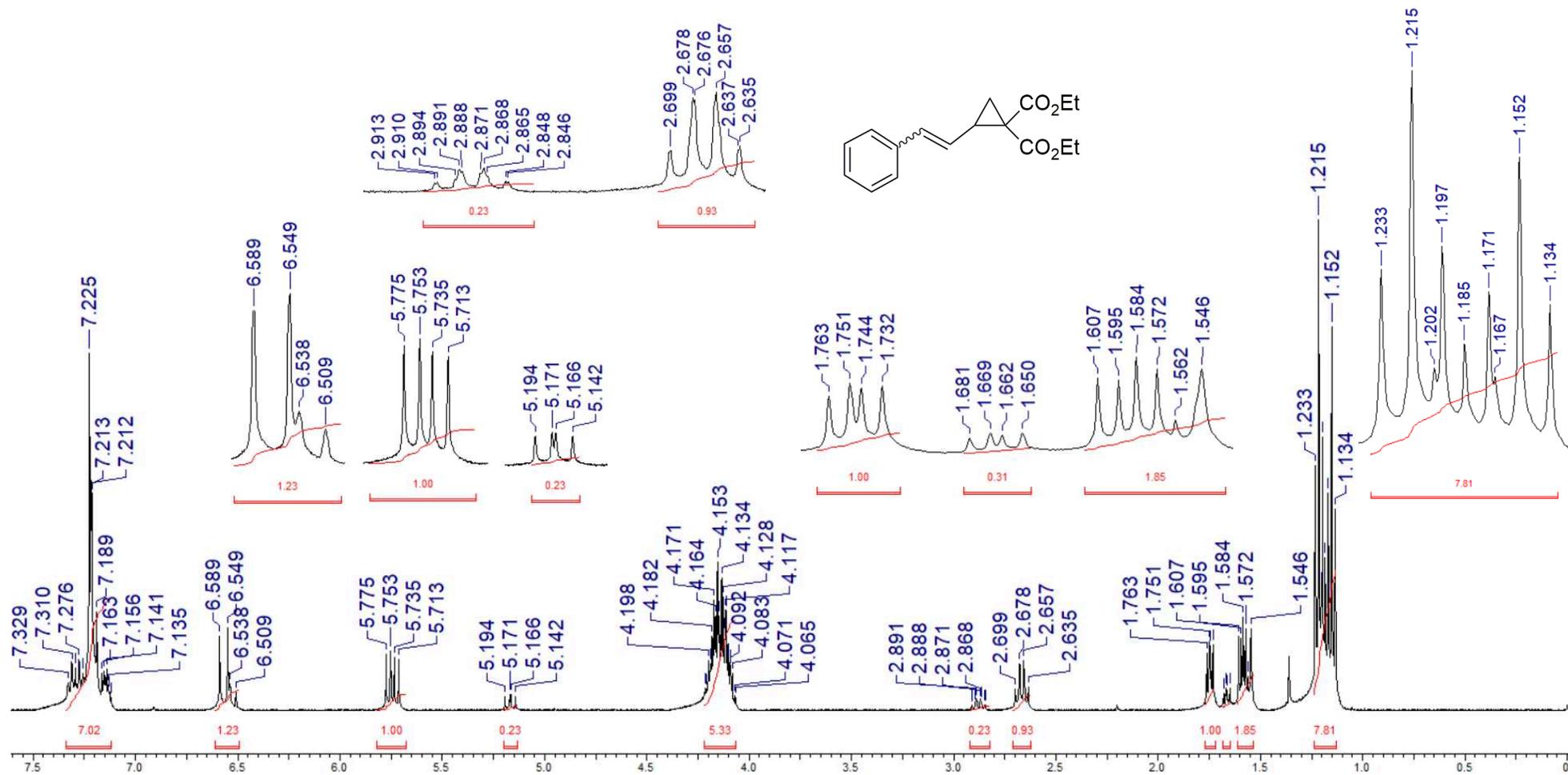
Espectro de IV (KBr) do 2-benzoil-1-(pirrolidino-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**39**).



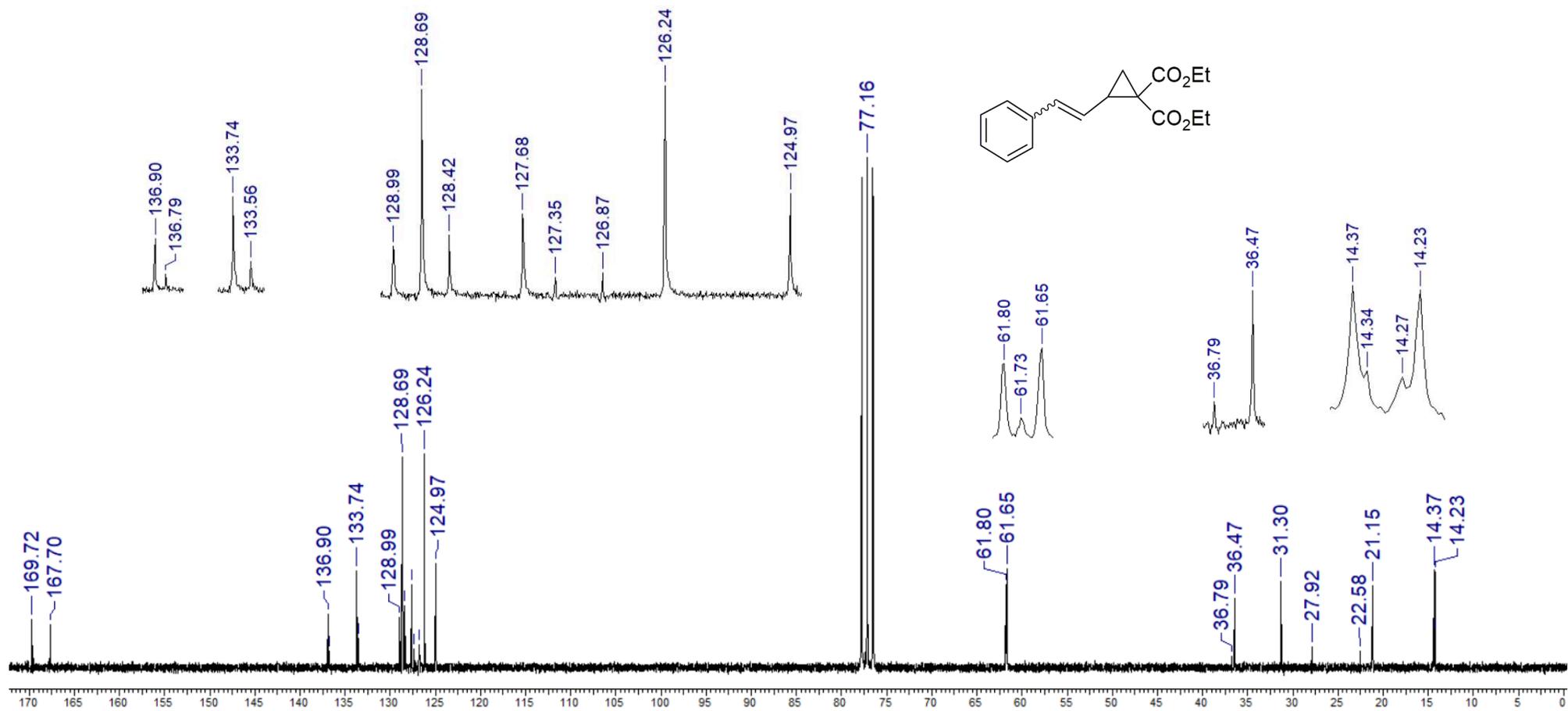
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do brometo de (2-nitrobenzil)trifenilfosfônio (**30b**).



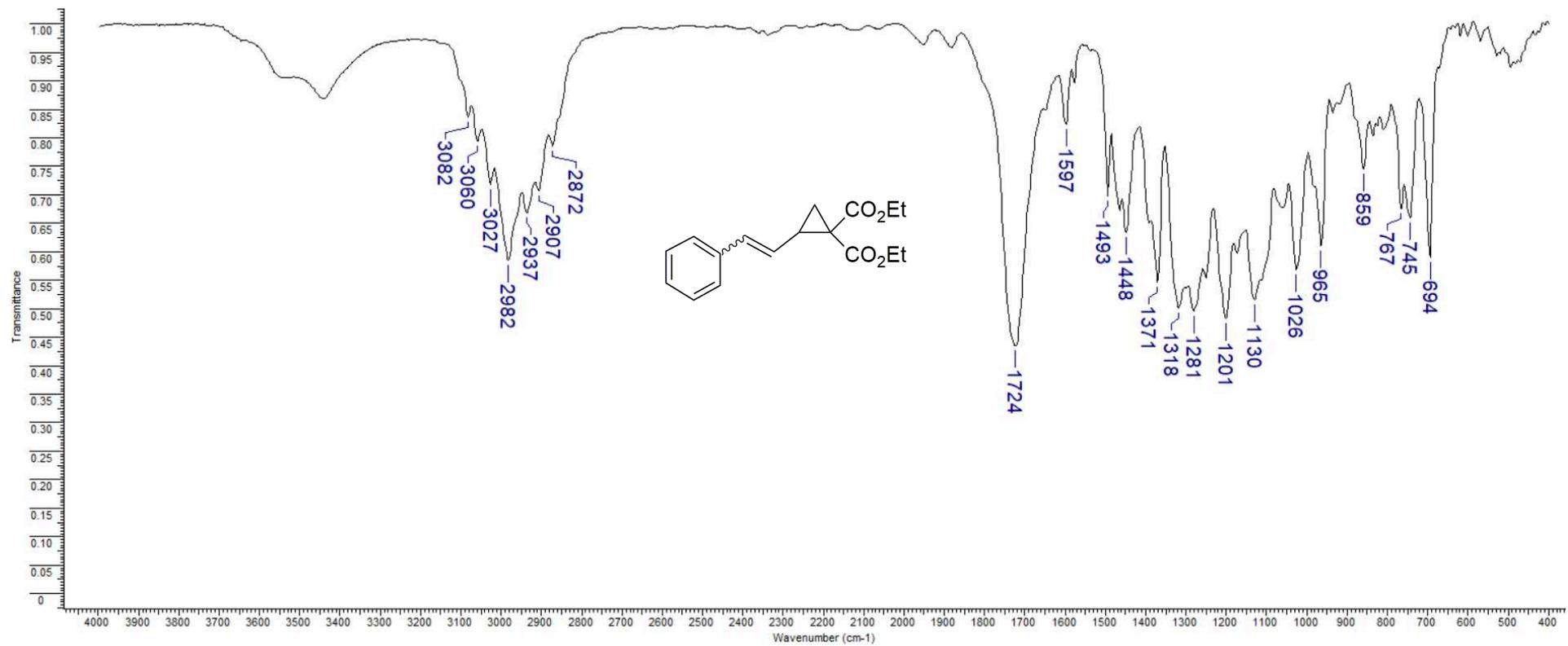
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do brometo de (2-aminobenzil)trifenilfosfônio (**30e**).



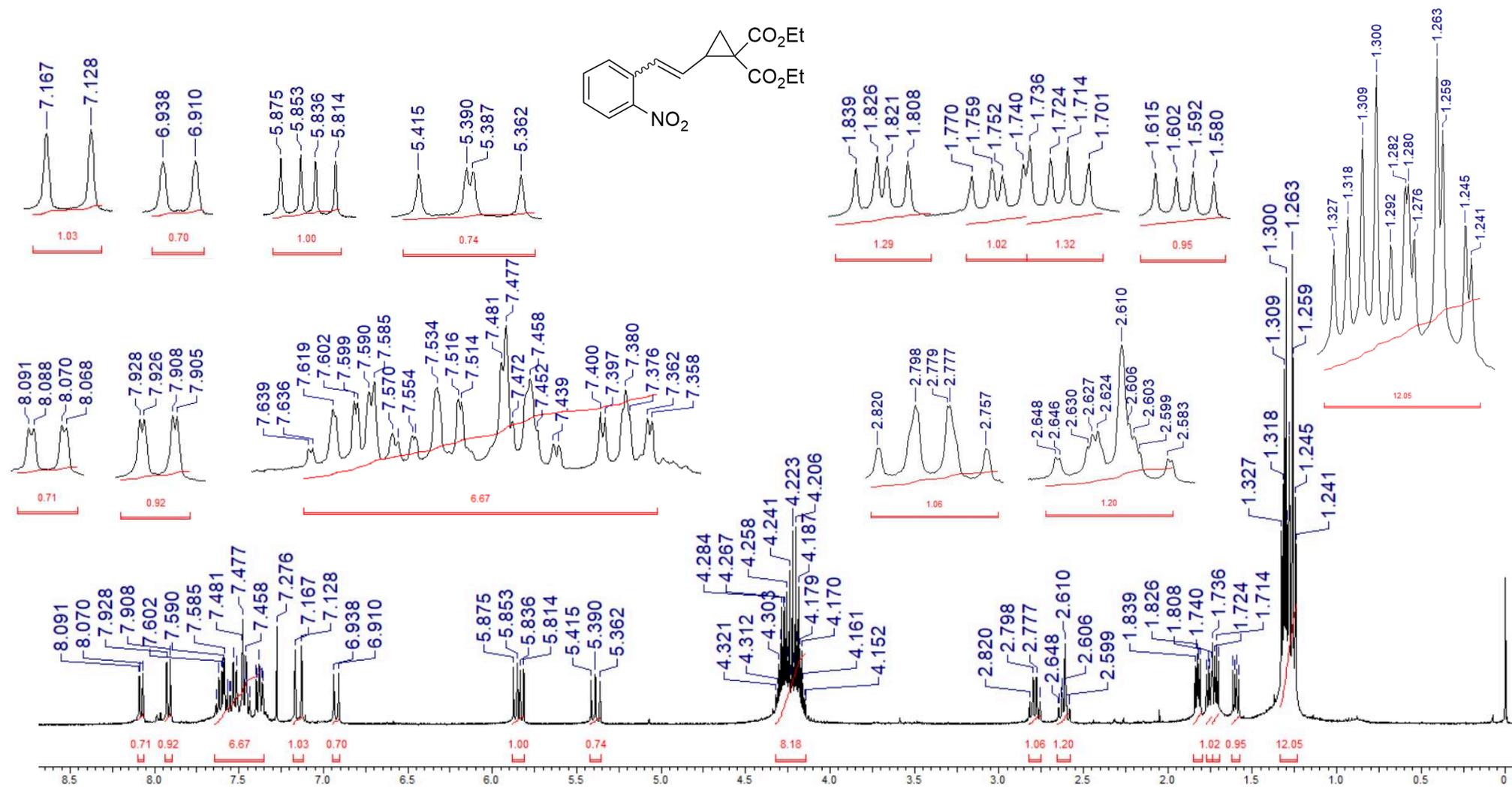
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31a**).



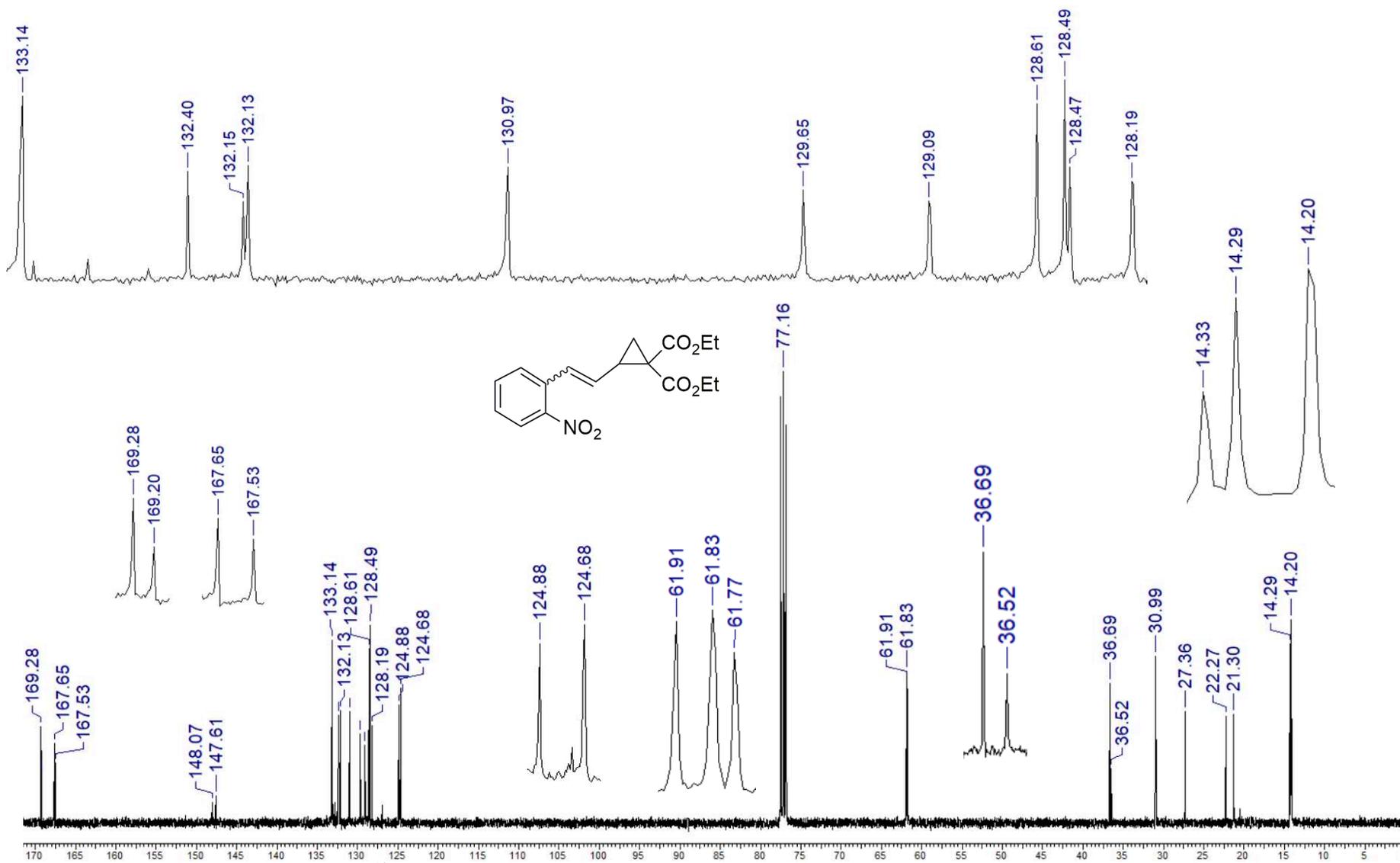
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31a**).



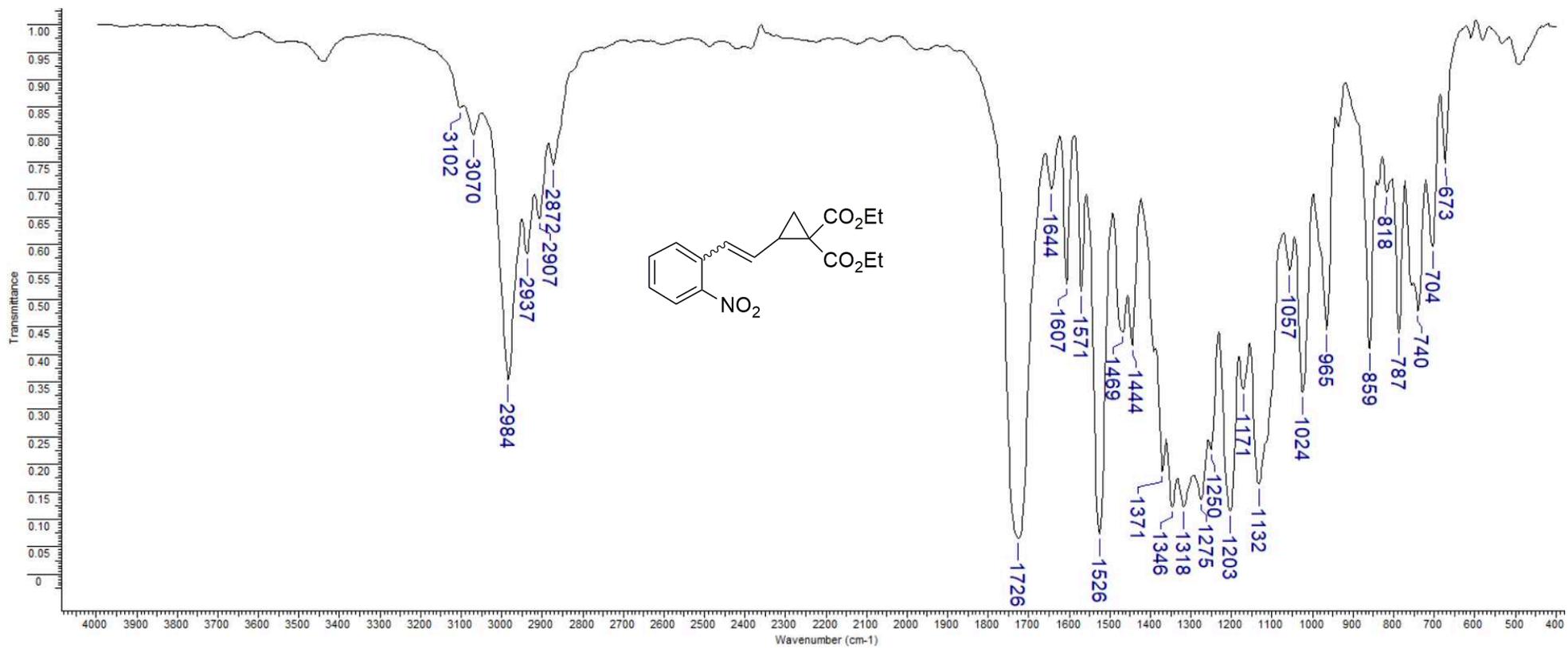
Espectro de IV (KBr) do 2-estirilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31a**).



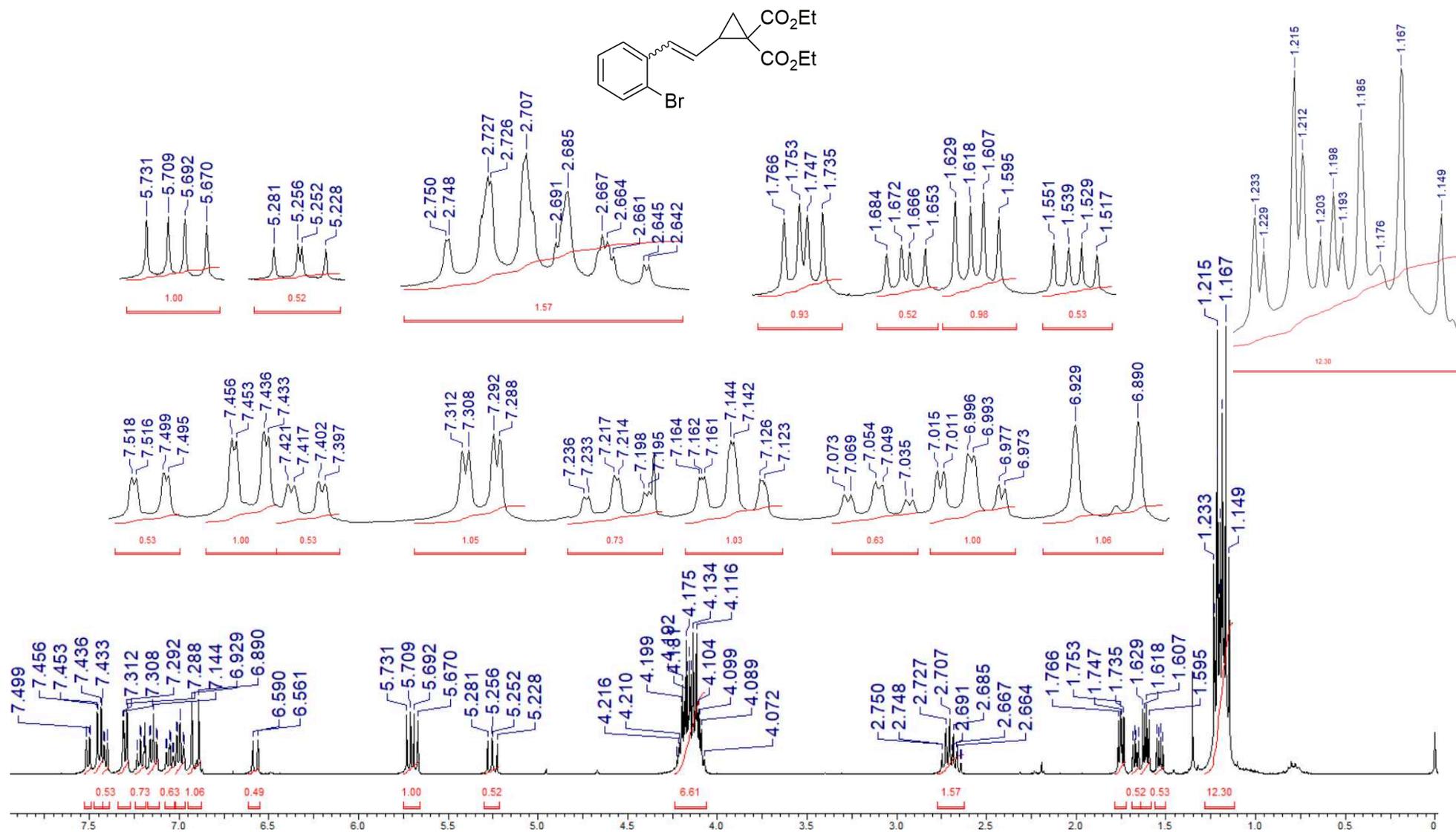
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(2-nitro)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31b**).



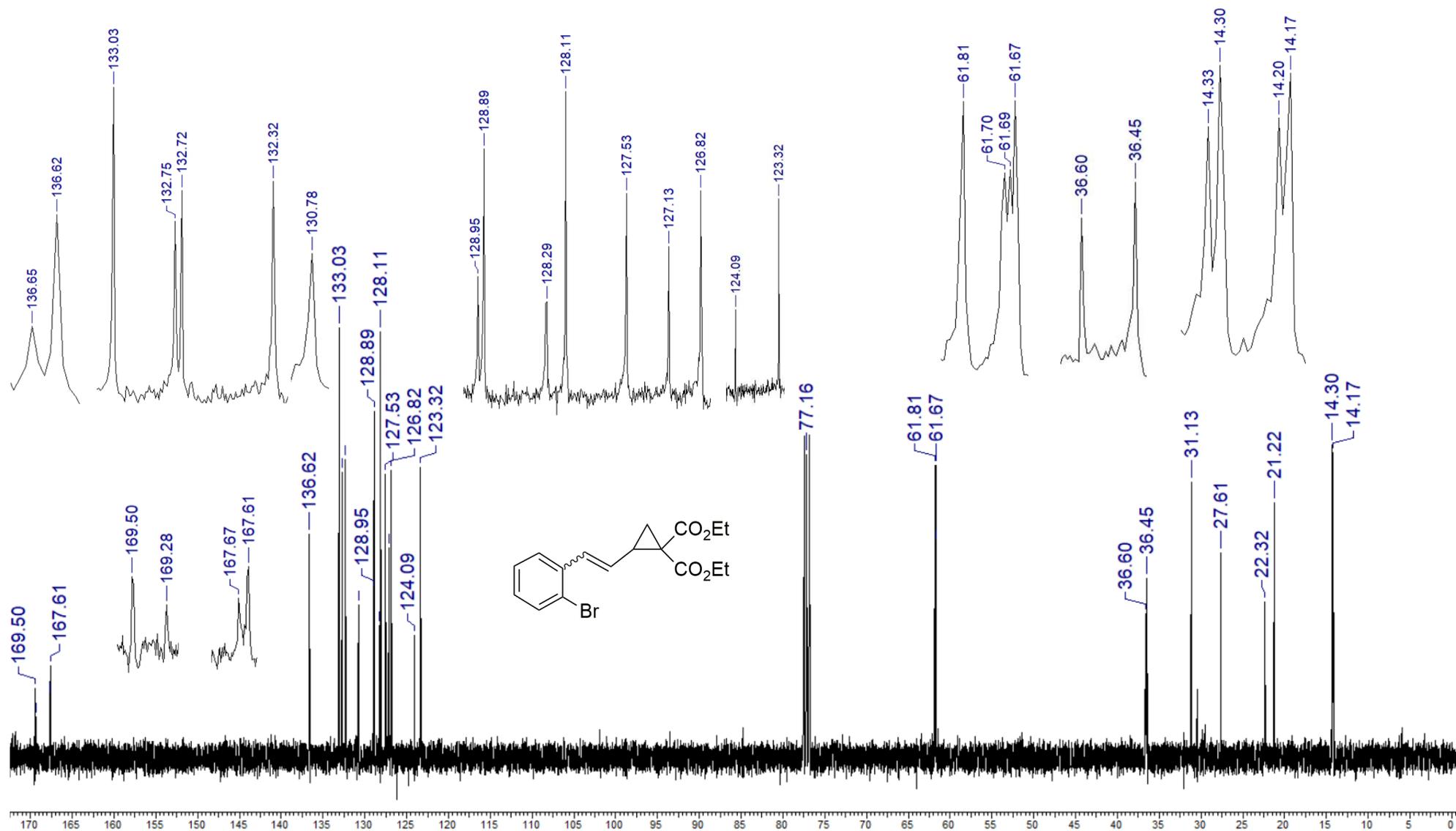
Spectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(2-nitro)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31b**).



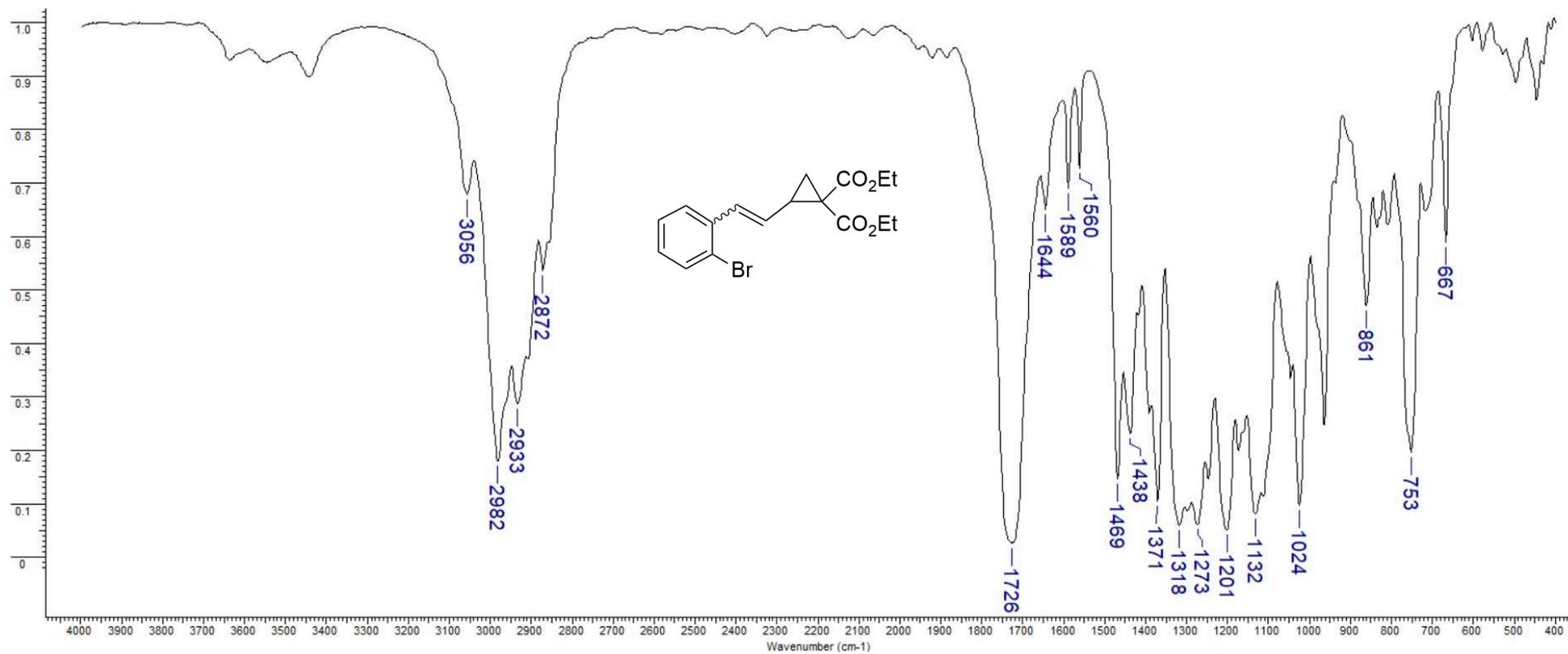
Espectro de IV (KBr) do 2-[(2-nitro)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31b**).



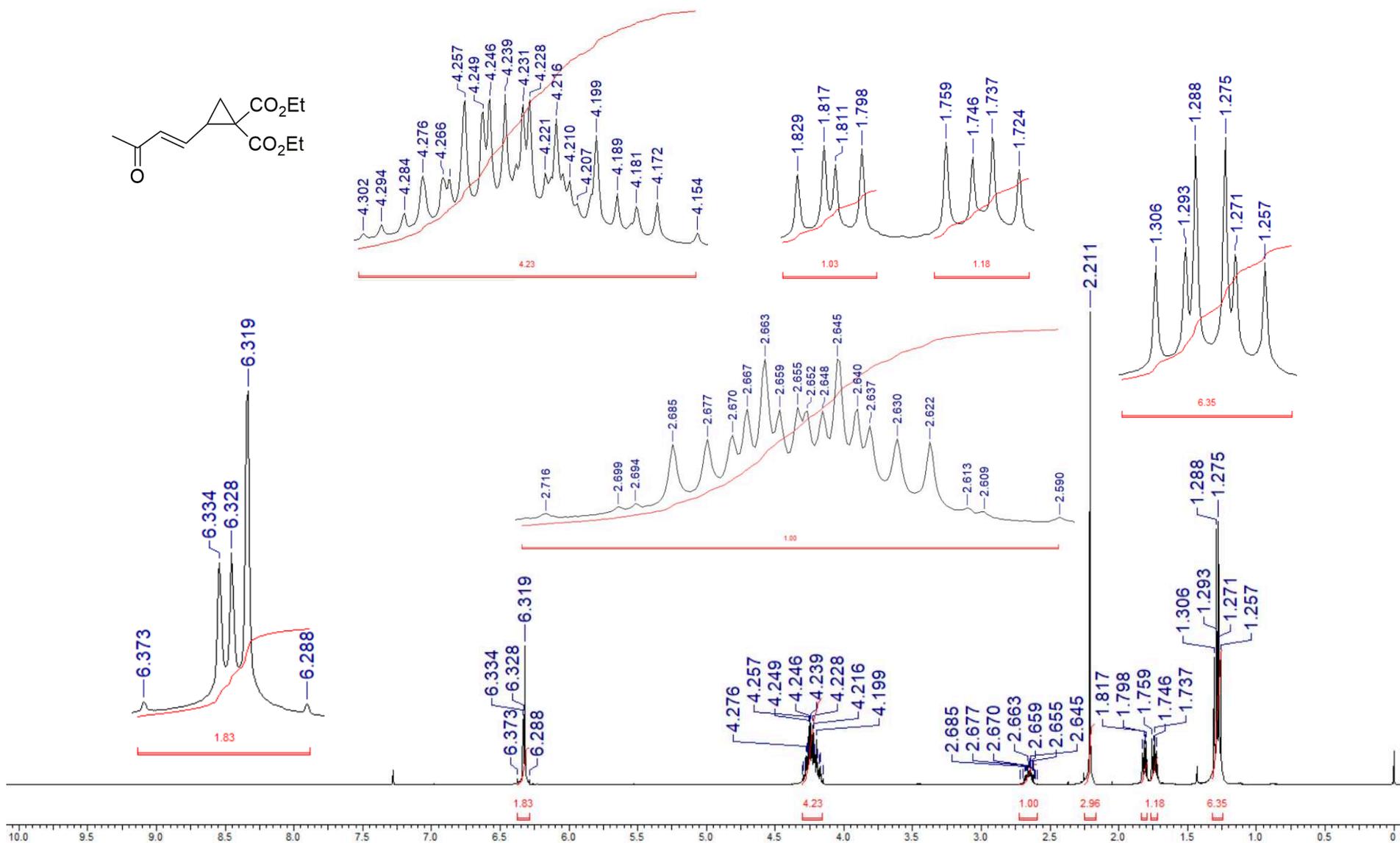
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(2-bromo)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31c**).



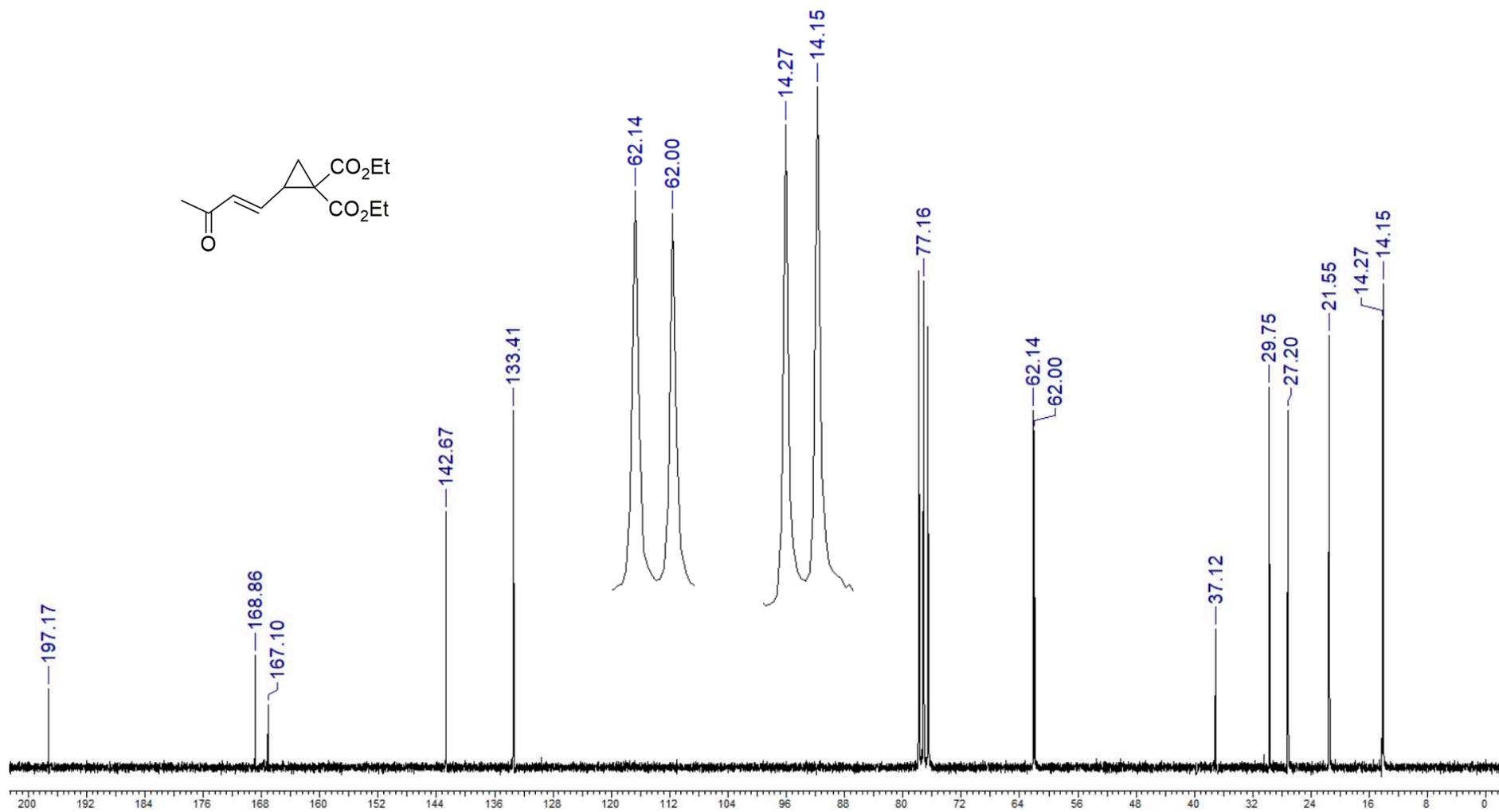
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[(2-bromo)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31c**).



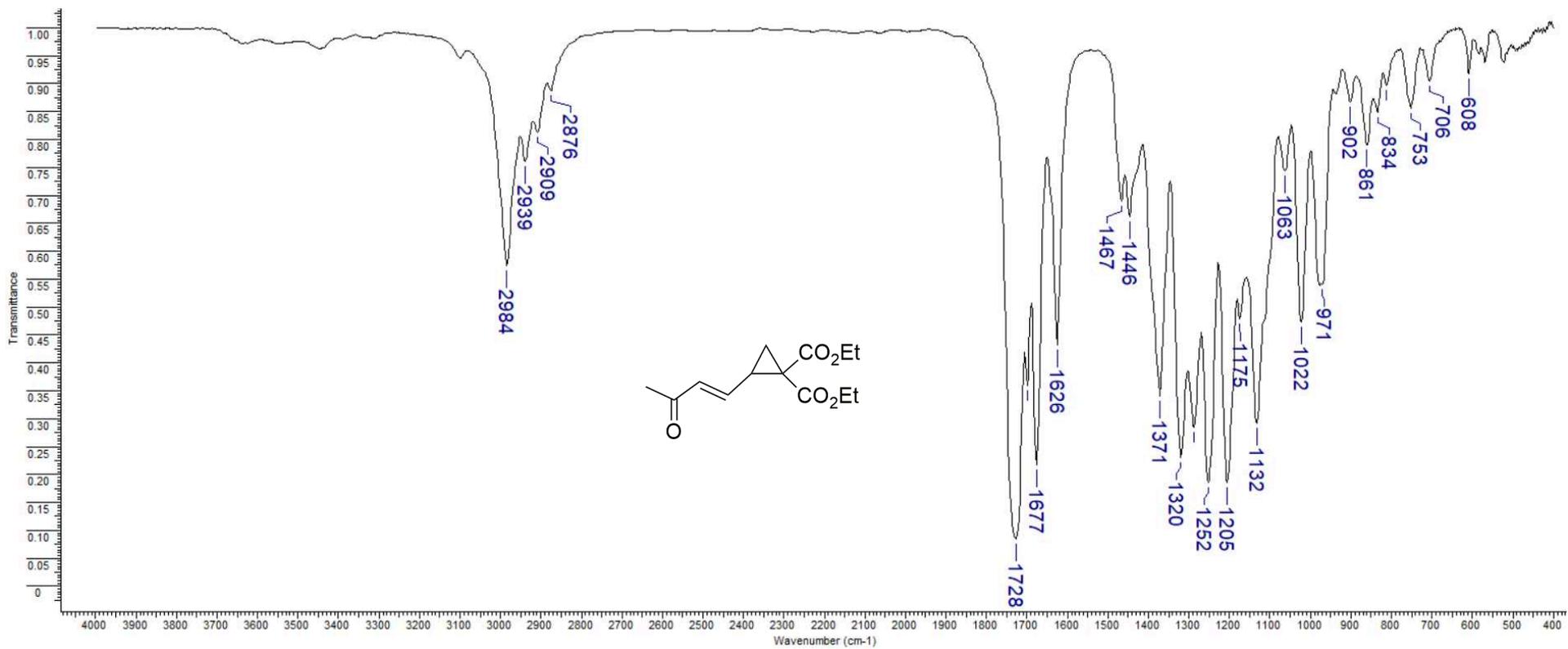
Espectro de IV (KBr) do 2-[(2-bromo)estiril]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**31c**).



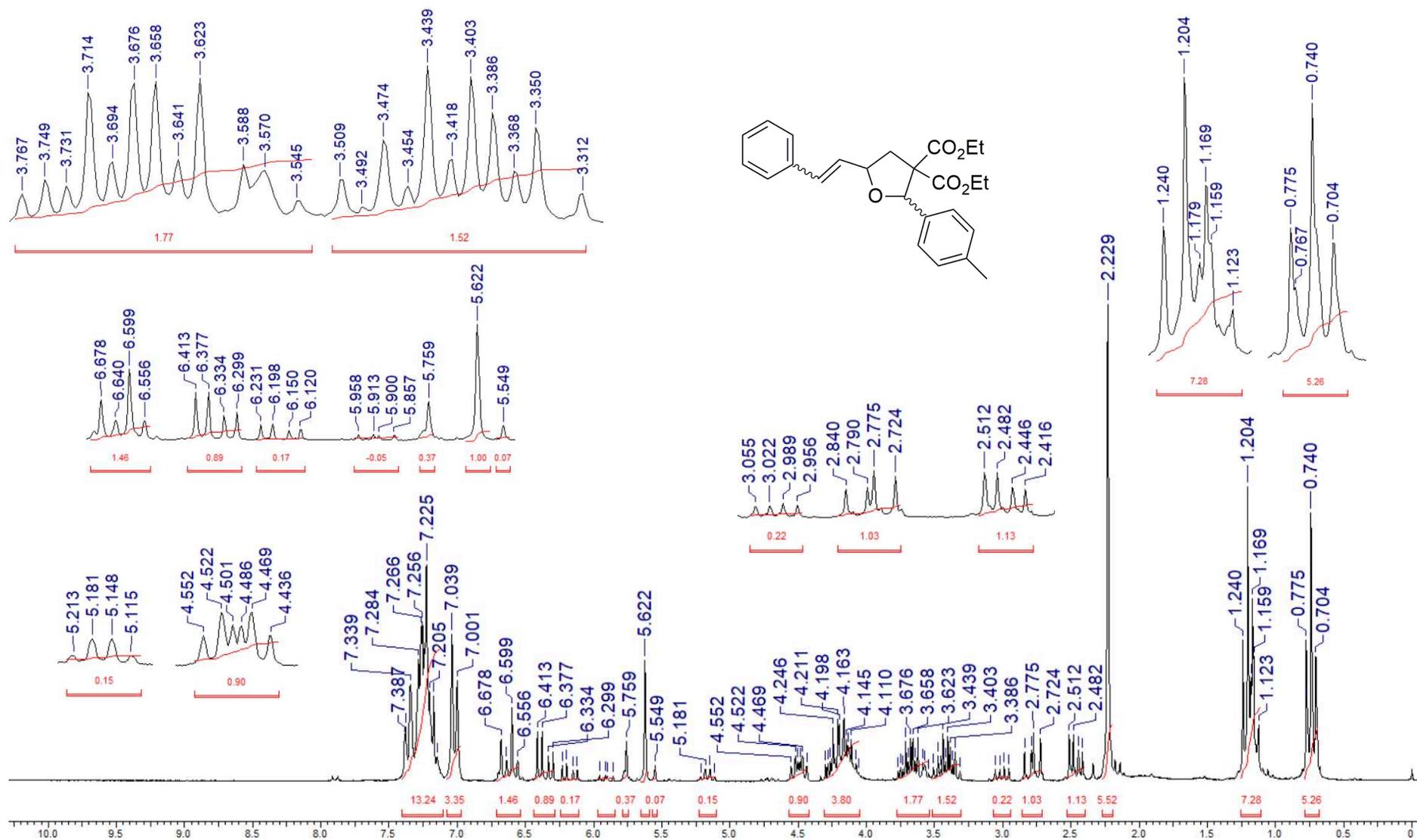
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *(E)*-2-(3-oxobut-1-en-1-il)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**42**).



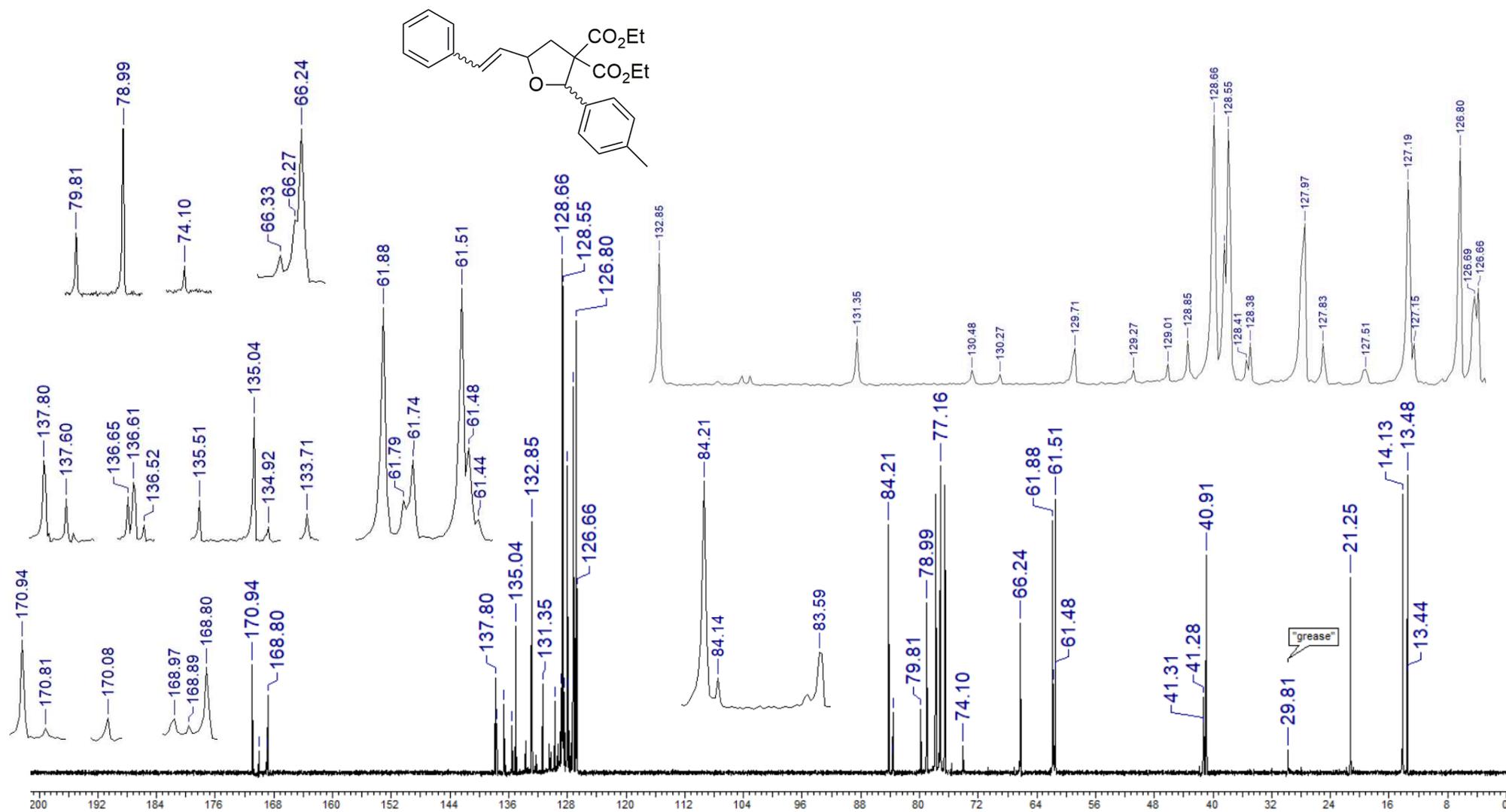
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (E)-2-(3-oxobut-1-en-1-il)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**42**).



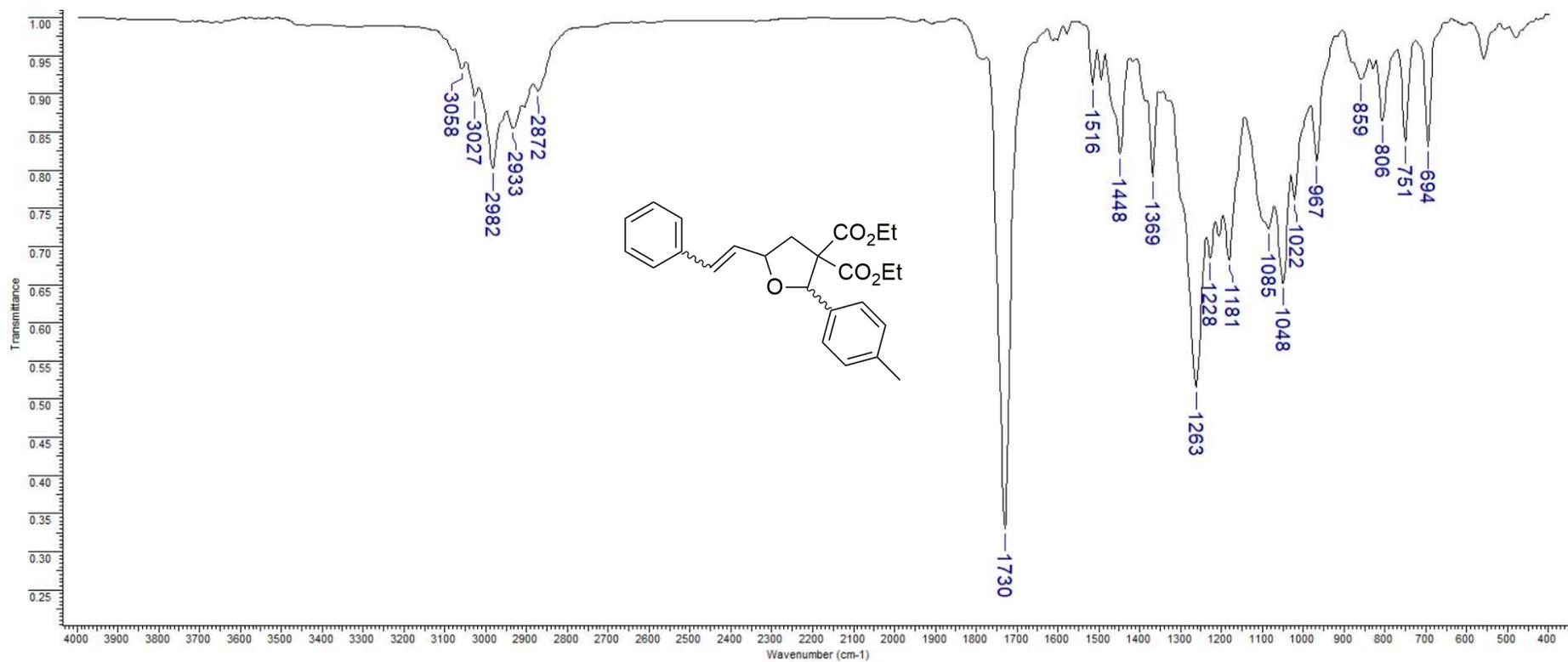
Espectro de IV (KBr) do (*E*)-2-(3-oxobut-1-en-1-il)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**42**).



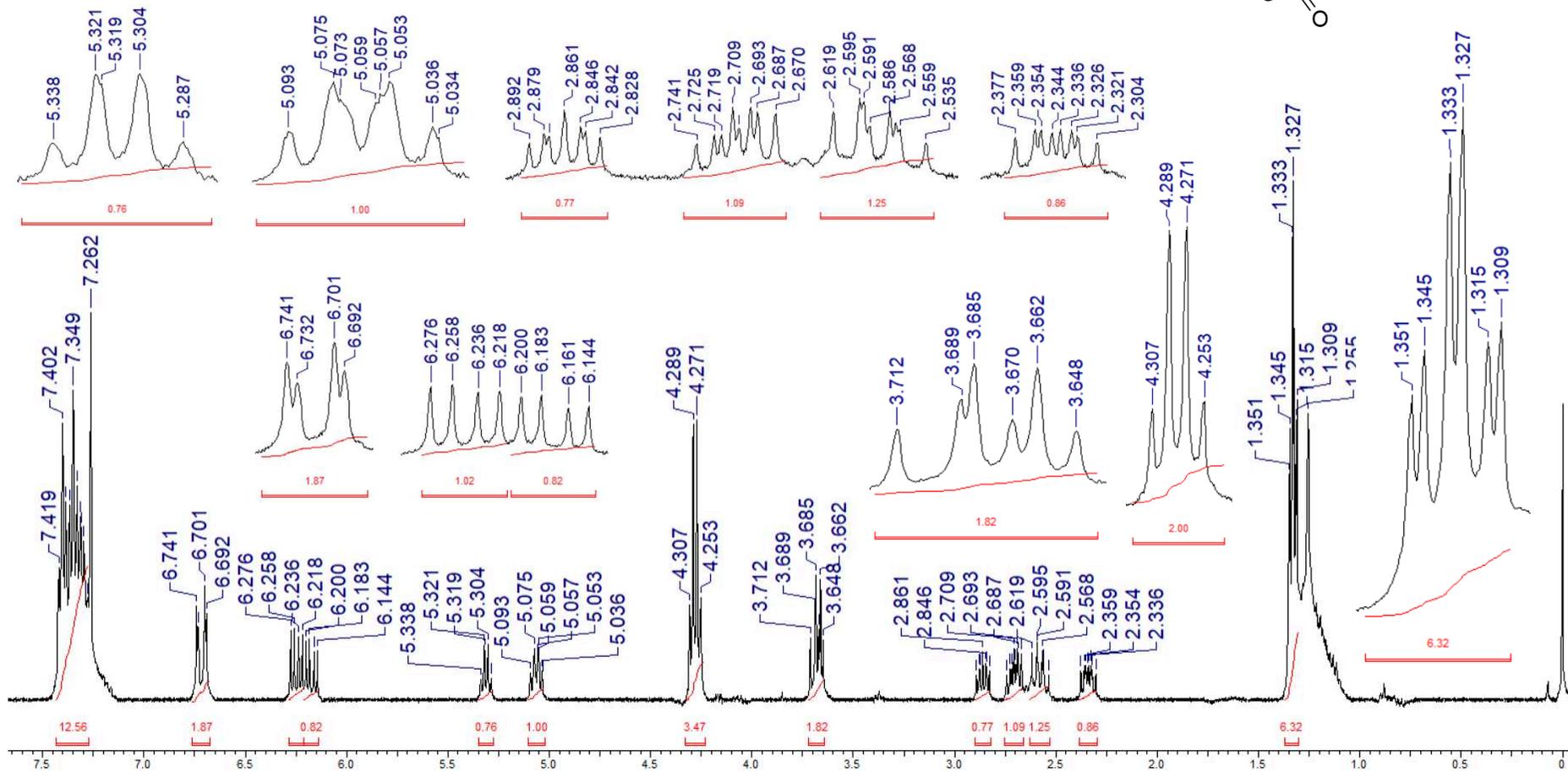
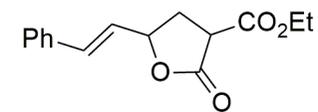
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 5-estiril-2-(4-tolil)tetraidrofuran-3,3-dicarboxilato de dietila (47).



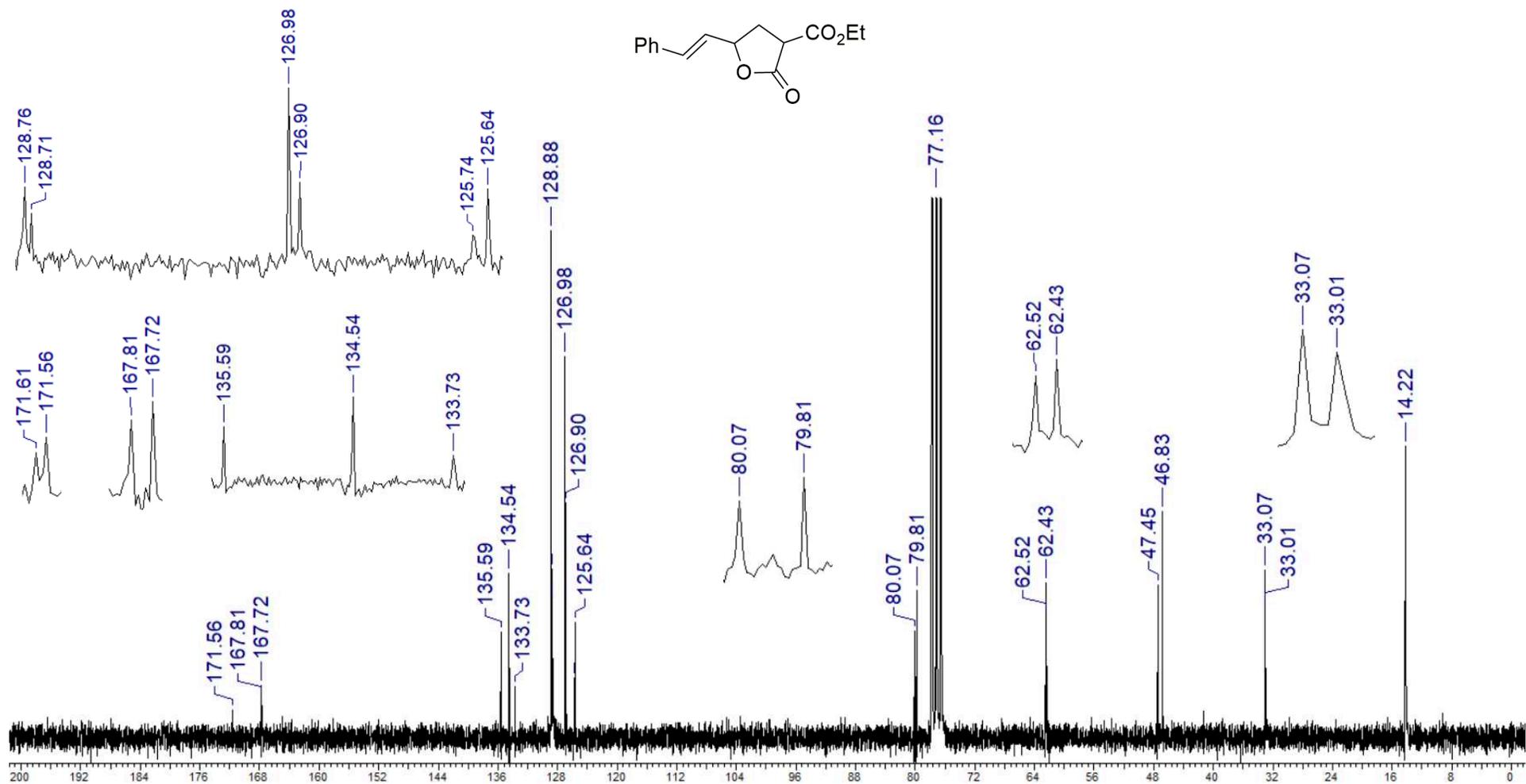
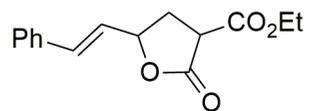
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 5-estiril-2-(4-tolil)tetraidrofurano-3,3-dicarboxilato de dietila (47).



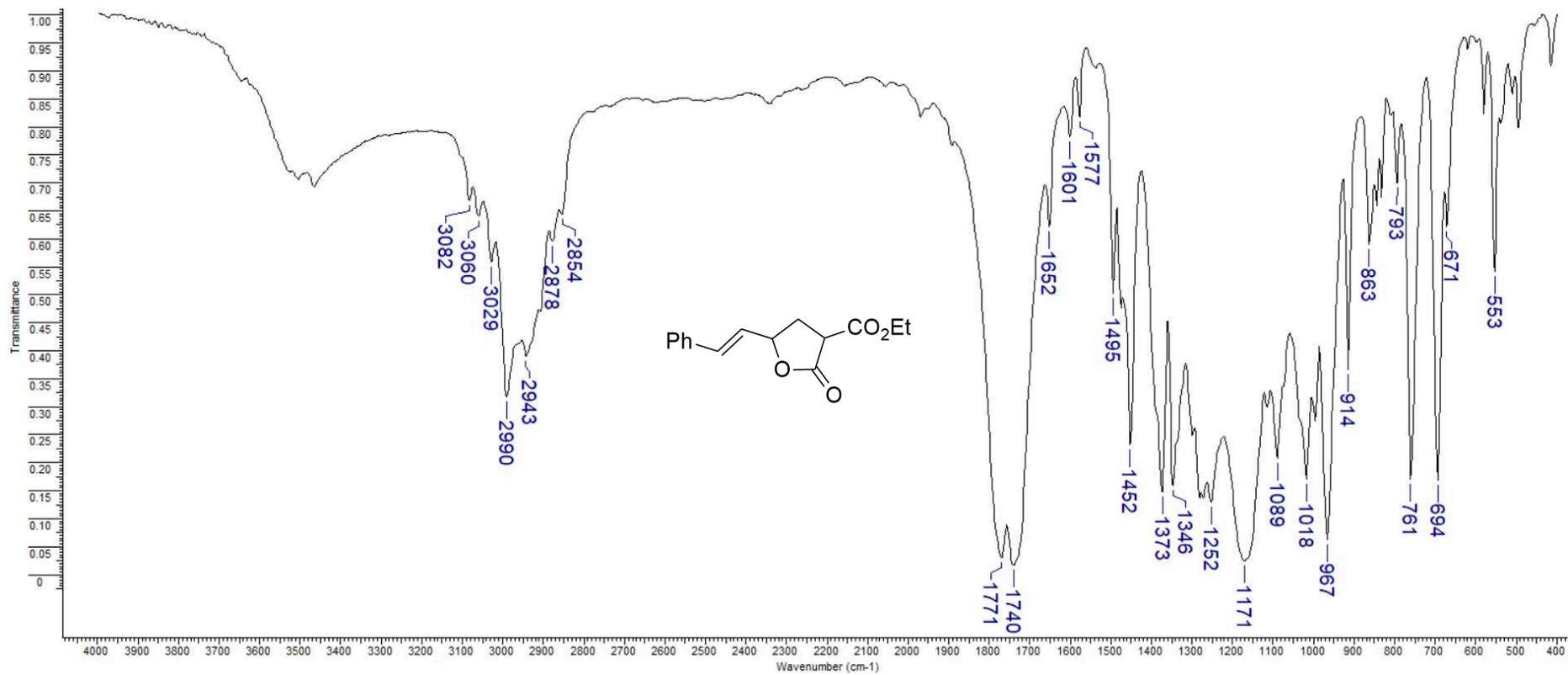
Espectro de IV (KBr) do 5-estiril-2-(4-tolil)tetraidrofuran-3,3-dicarboxilato de dietila (**47**).



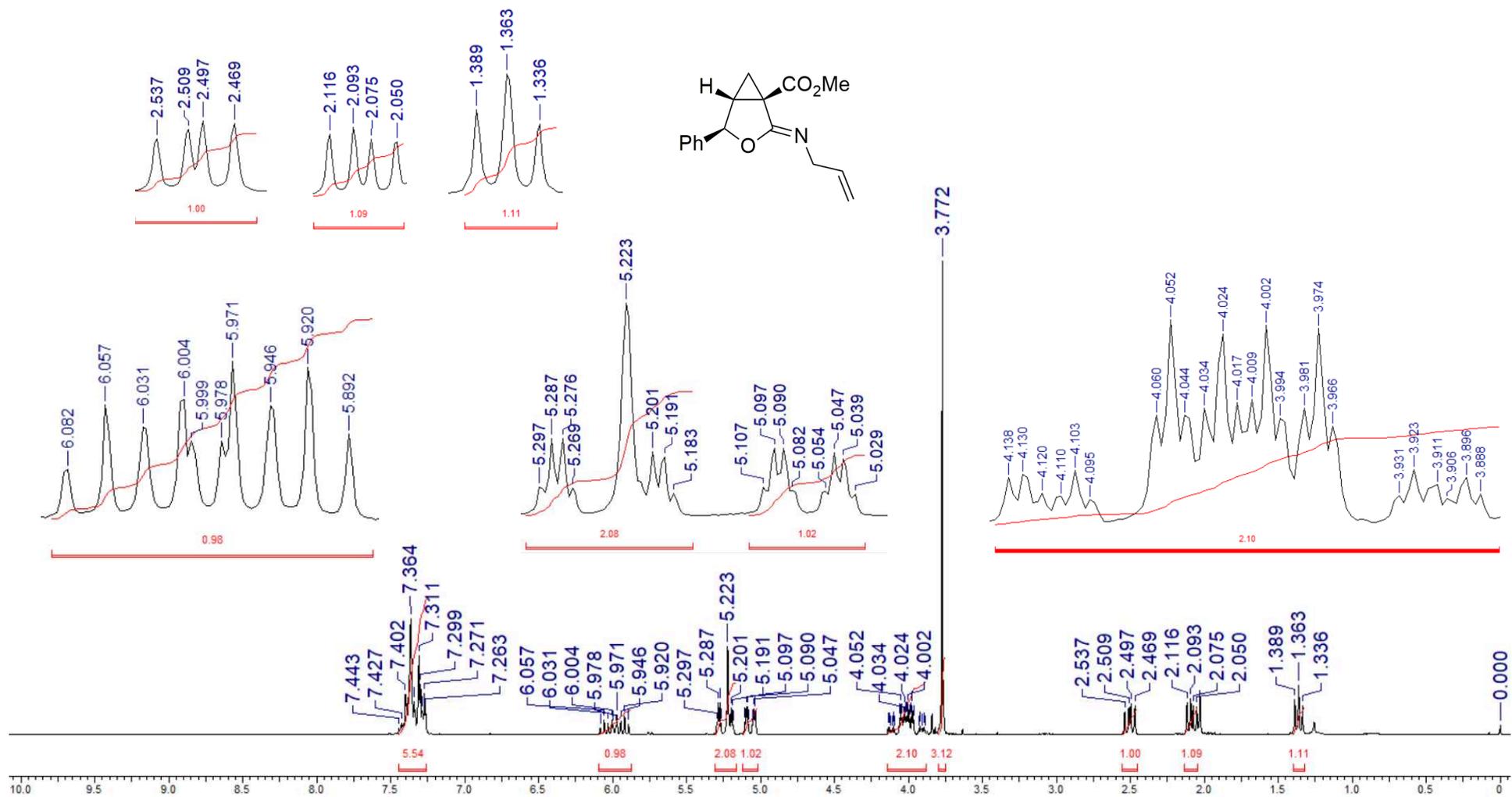
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (*E*)-2-oxo-5-estiriltetraidrofurano-3-carboxilato de etila (**49**).



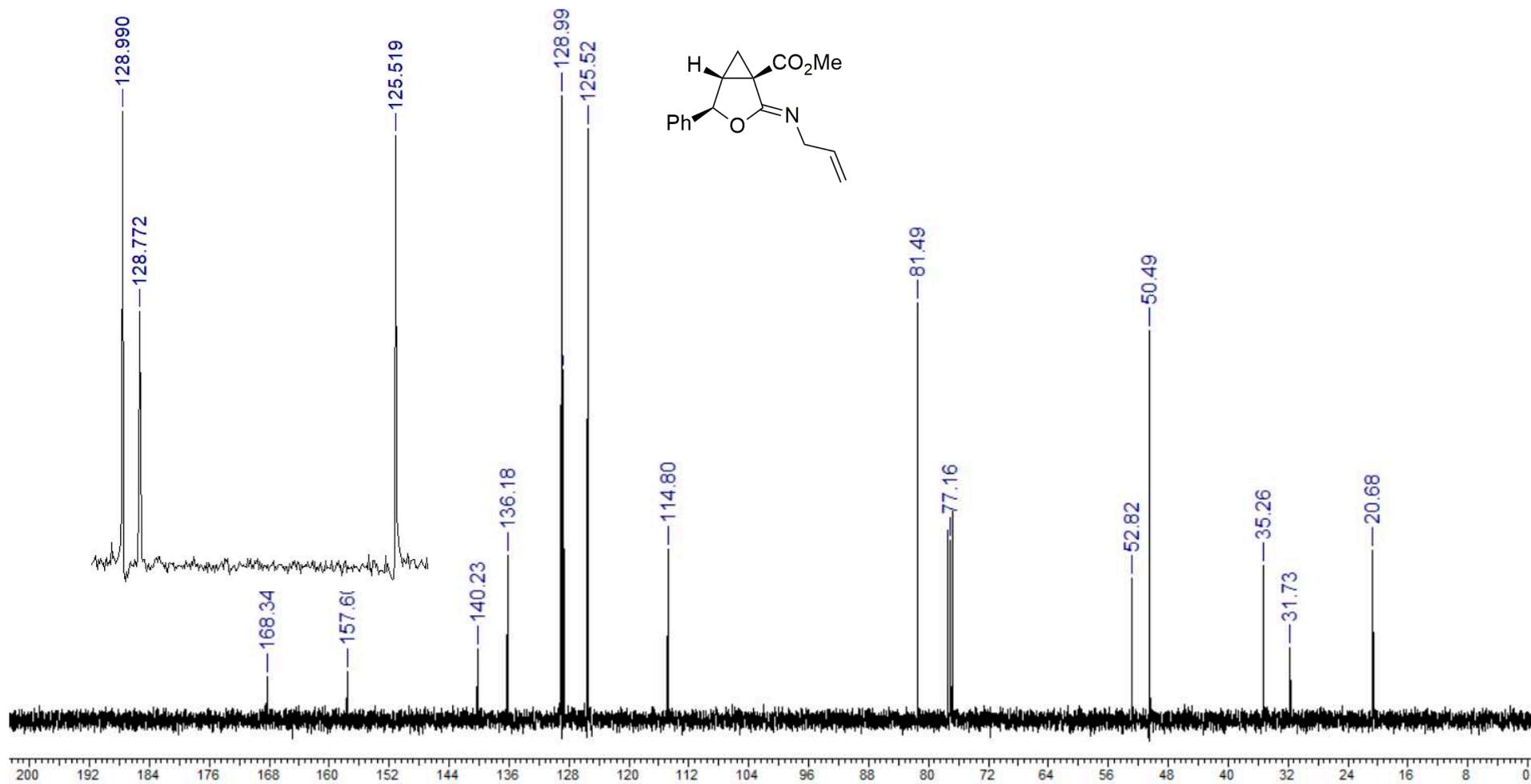
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (*E*)-2-oxo-5-estiril-tetraidrofurano-3-carboxilato de etila (**49**).



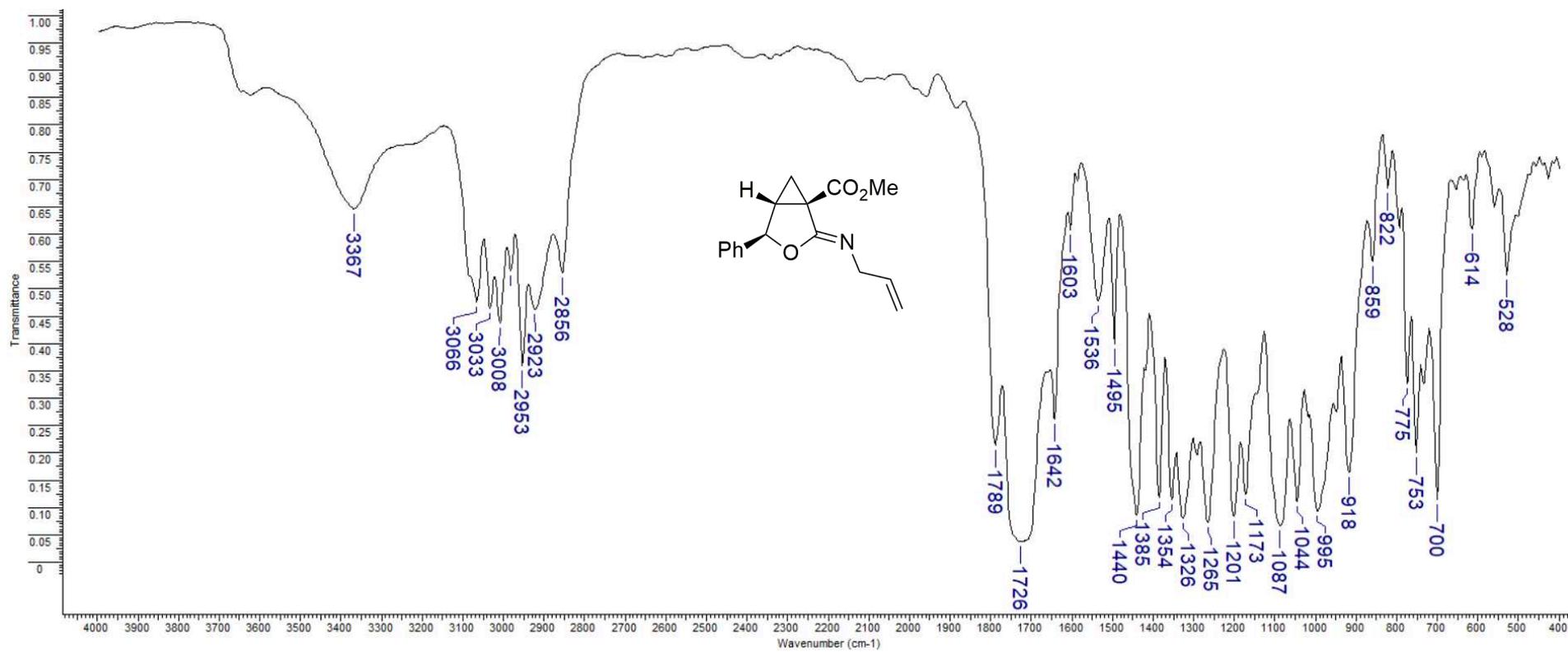
Espectro de IV (KBr) do (*E*)-2-oxo-5-estiril tetrahydrofuran-3-carboxilato de etila (**49**).



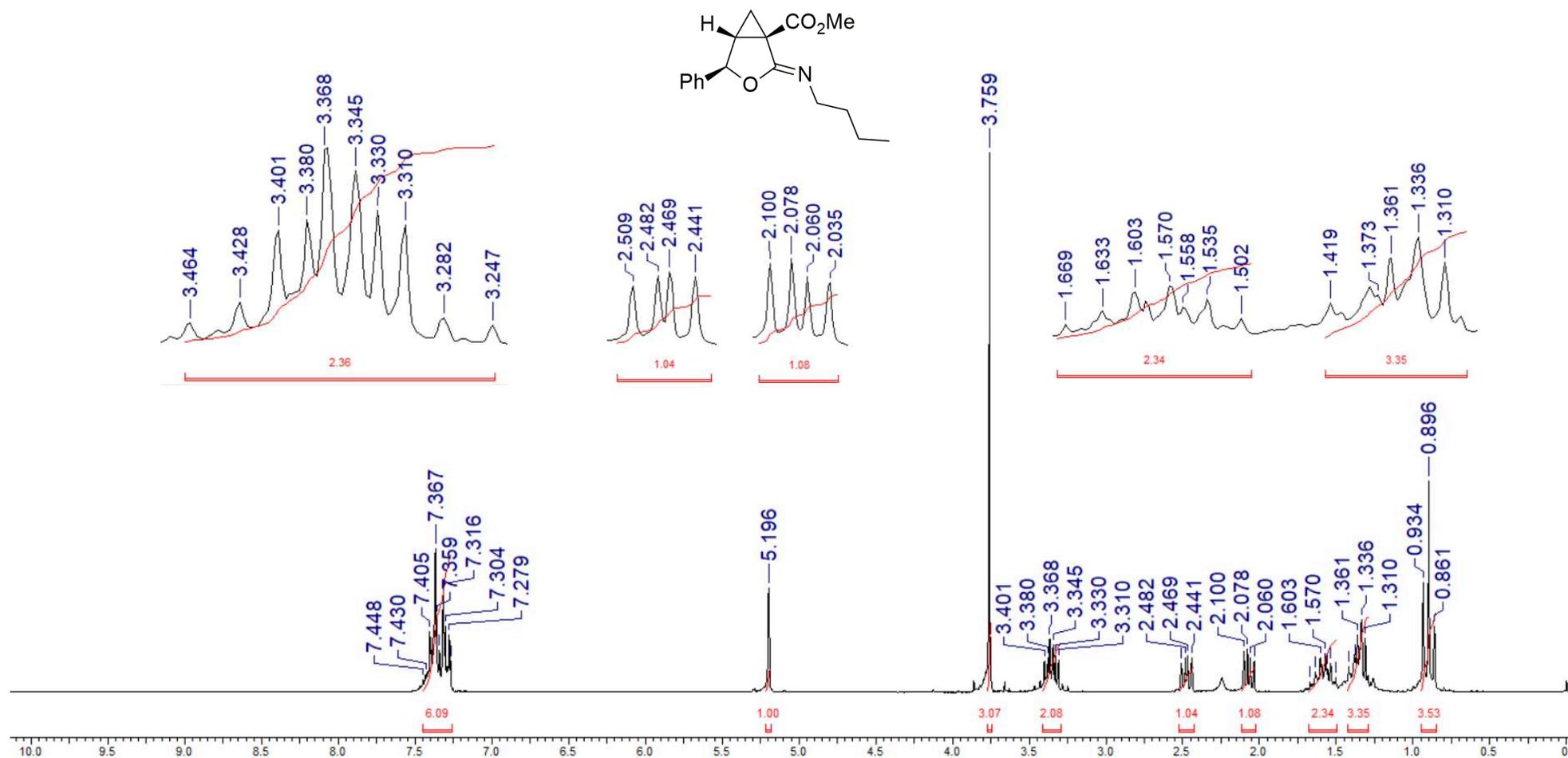
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-4-fenil-2-[(prop-2-en-1-il)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14a**).



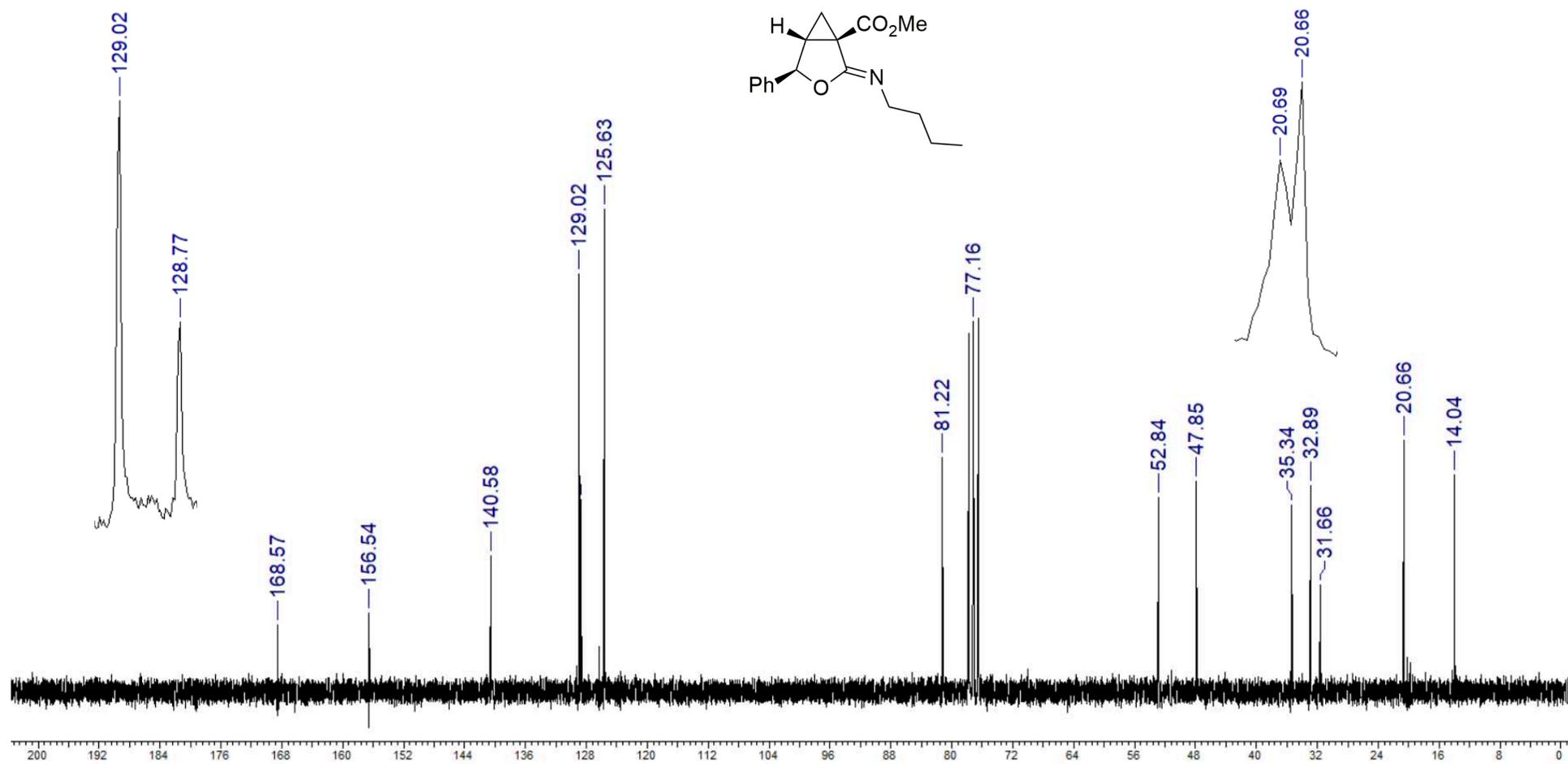
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-4-fenil-2-[(prop-2-en-1-il)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14a**).



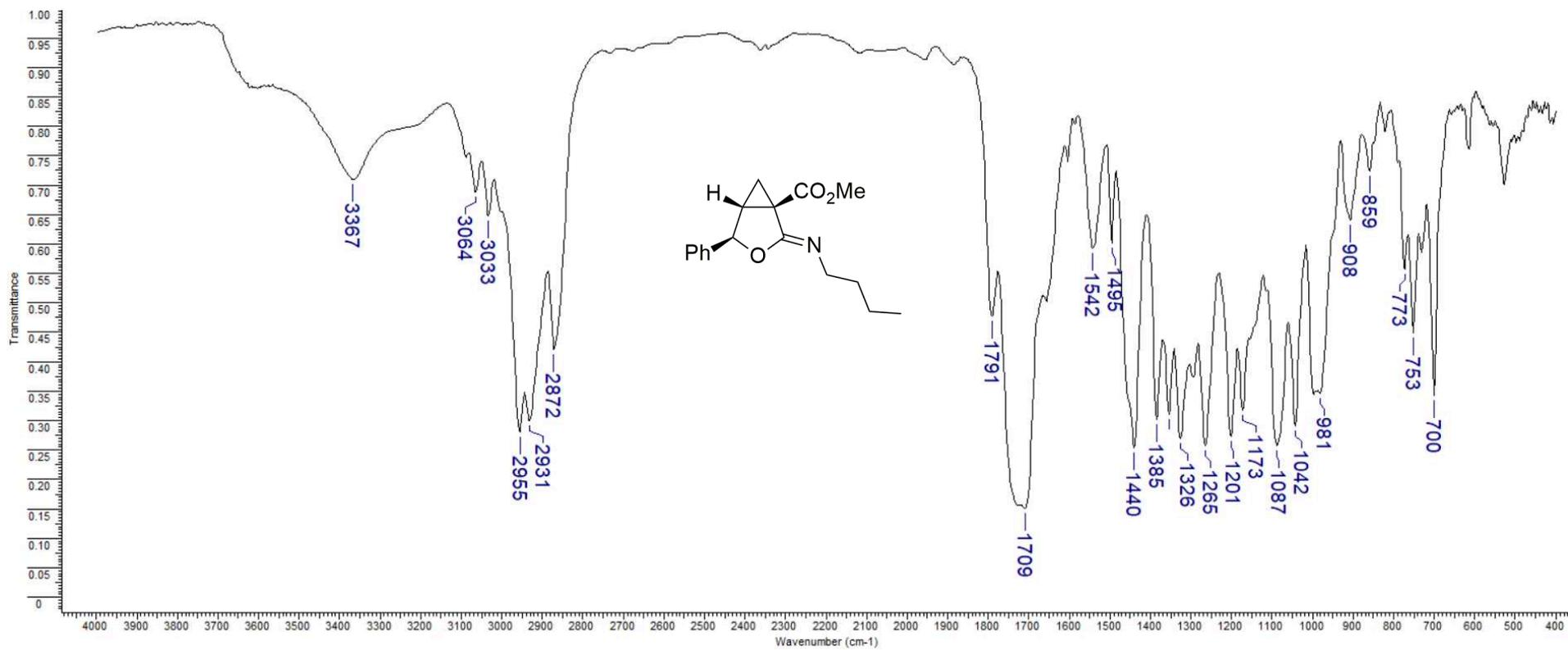
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-4-fenil-2-[(prop-2-en-1-il)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14a**).



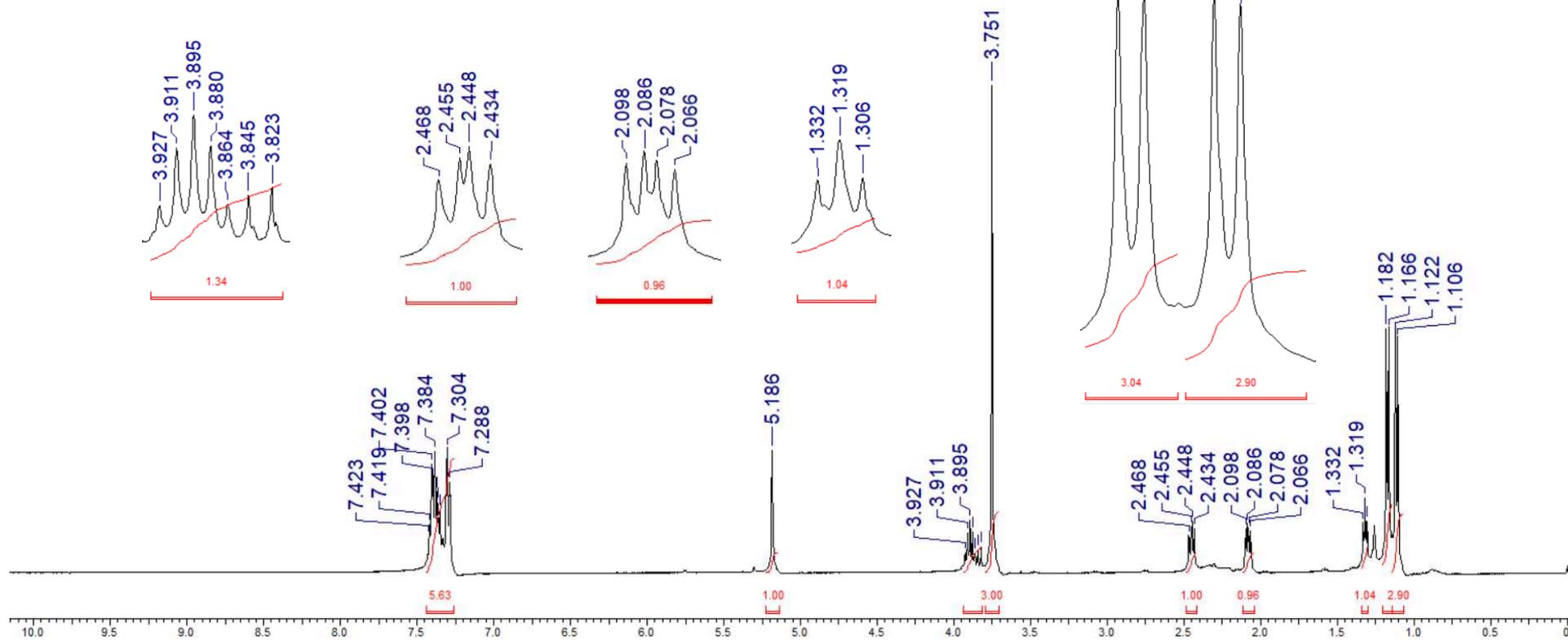
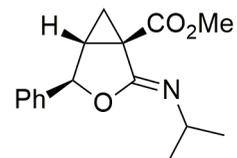
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-(butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14b**).



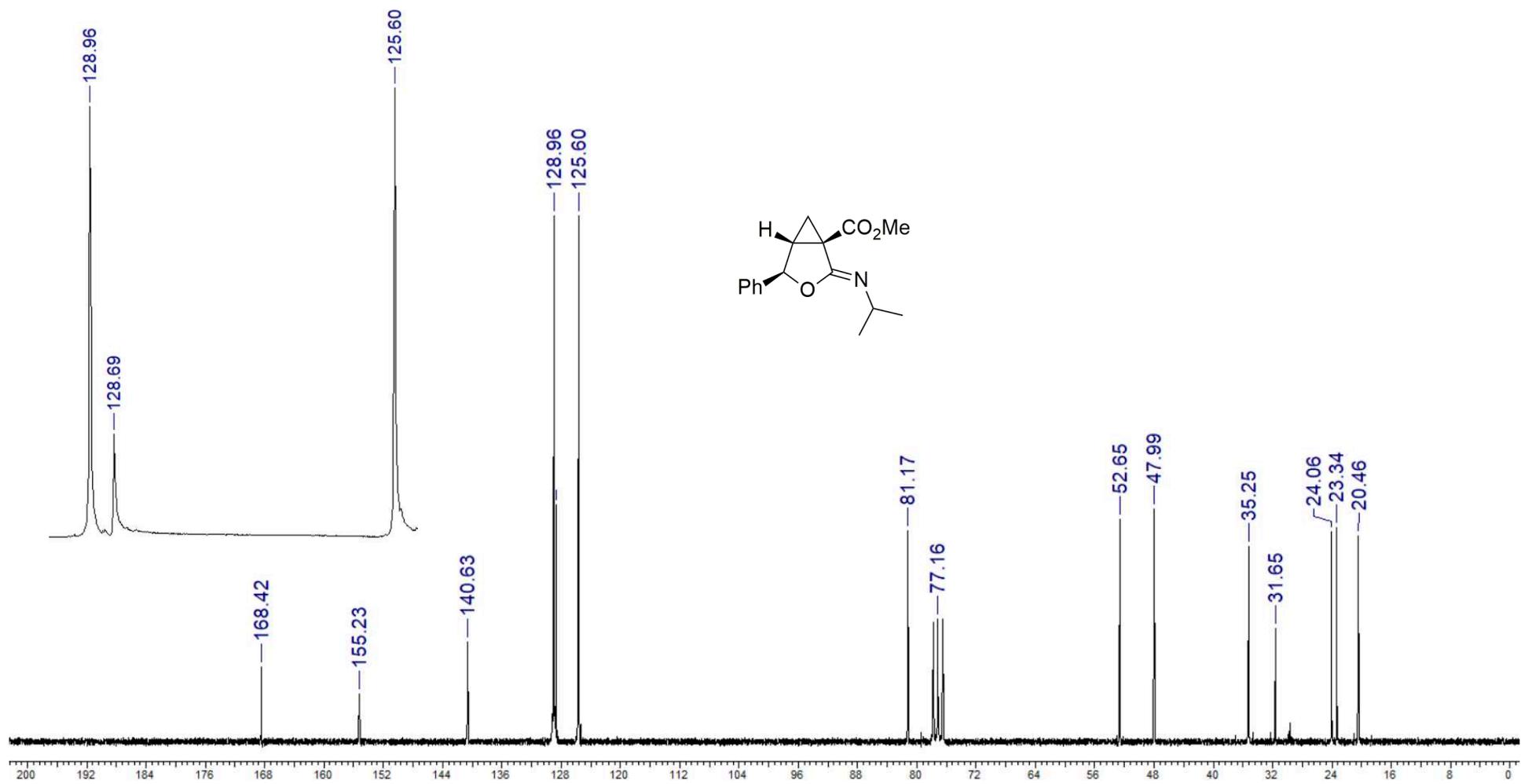
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-(butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14b**).



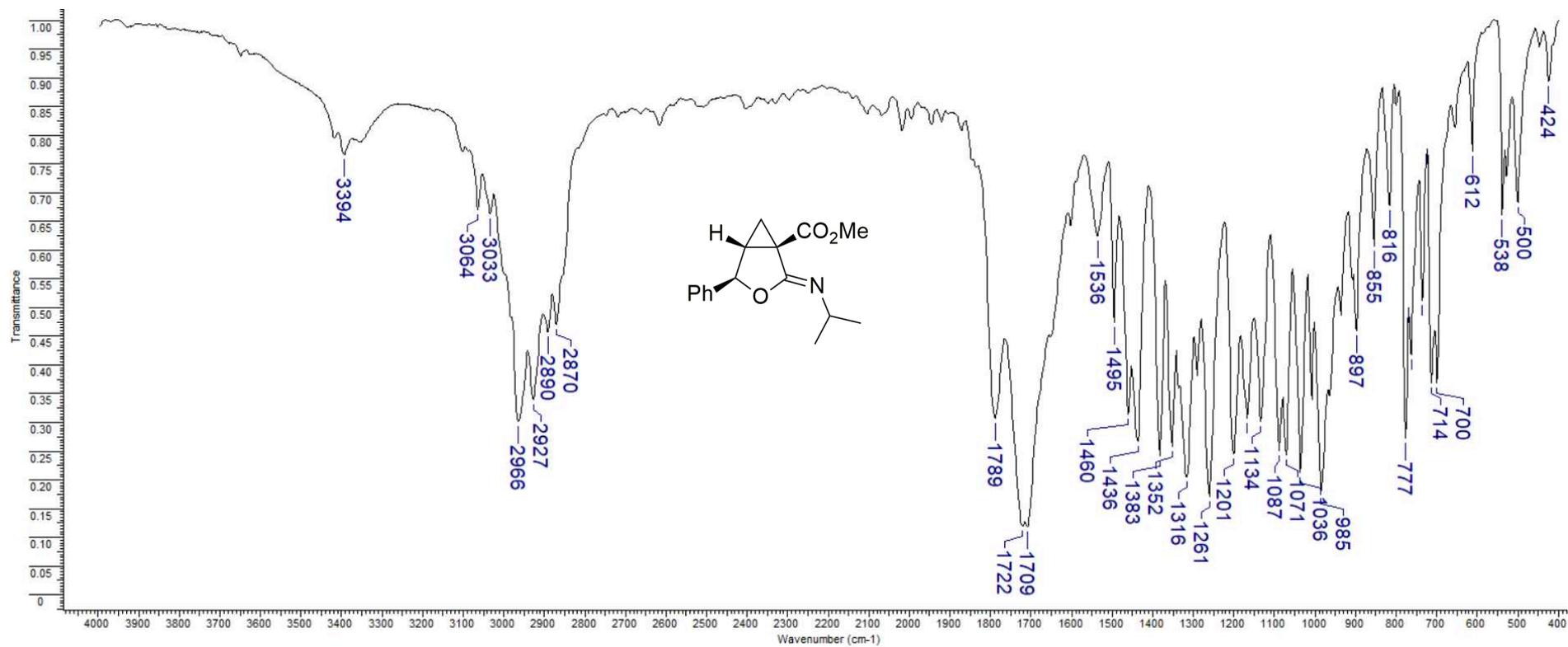
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-(butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14b**).



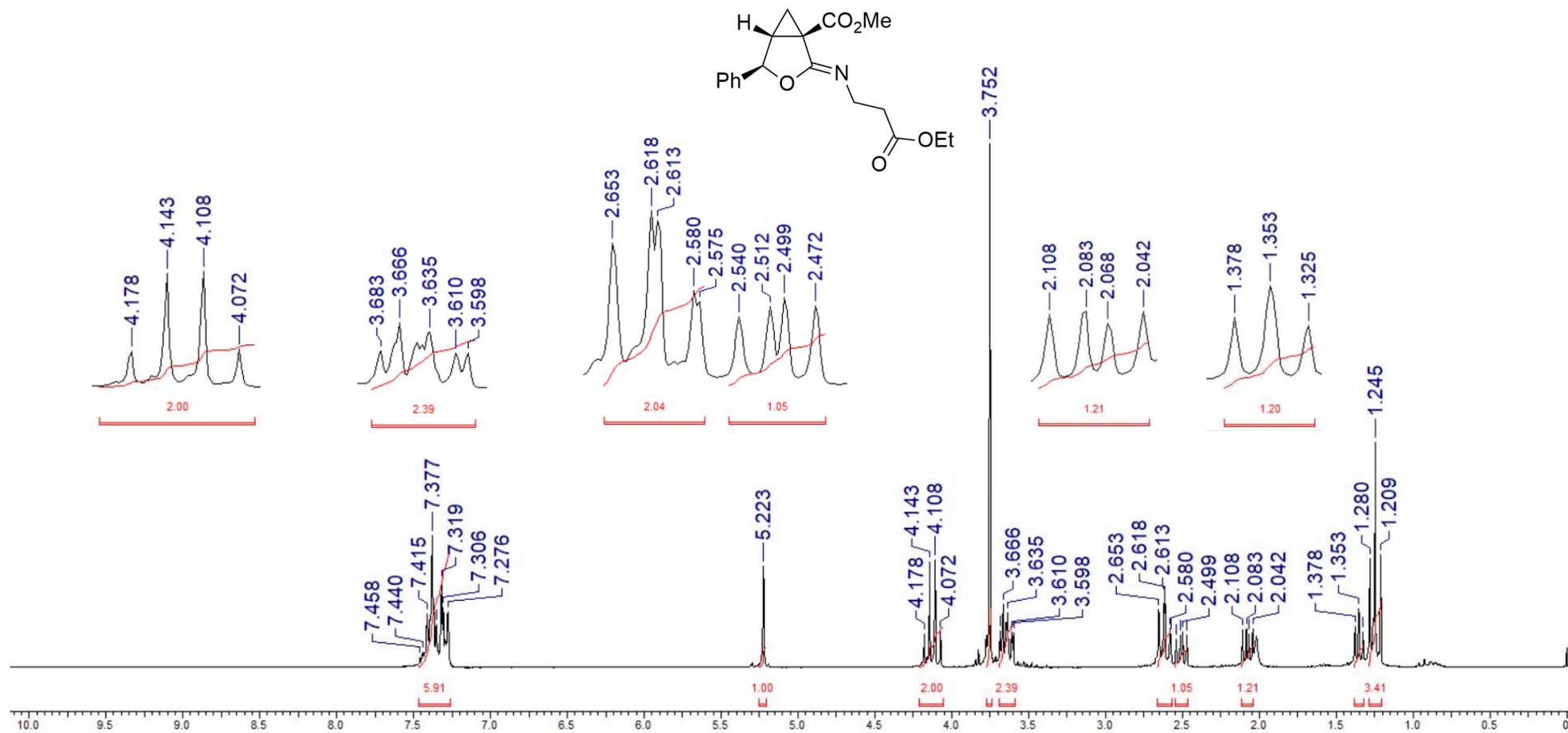
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (2Z)-4-fenil-2-[(propan-2-il)imino]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14c**).



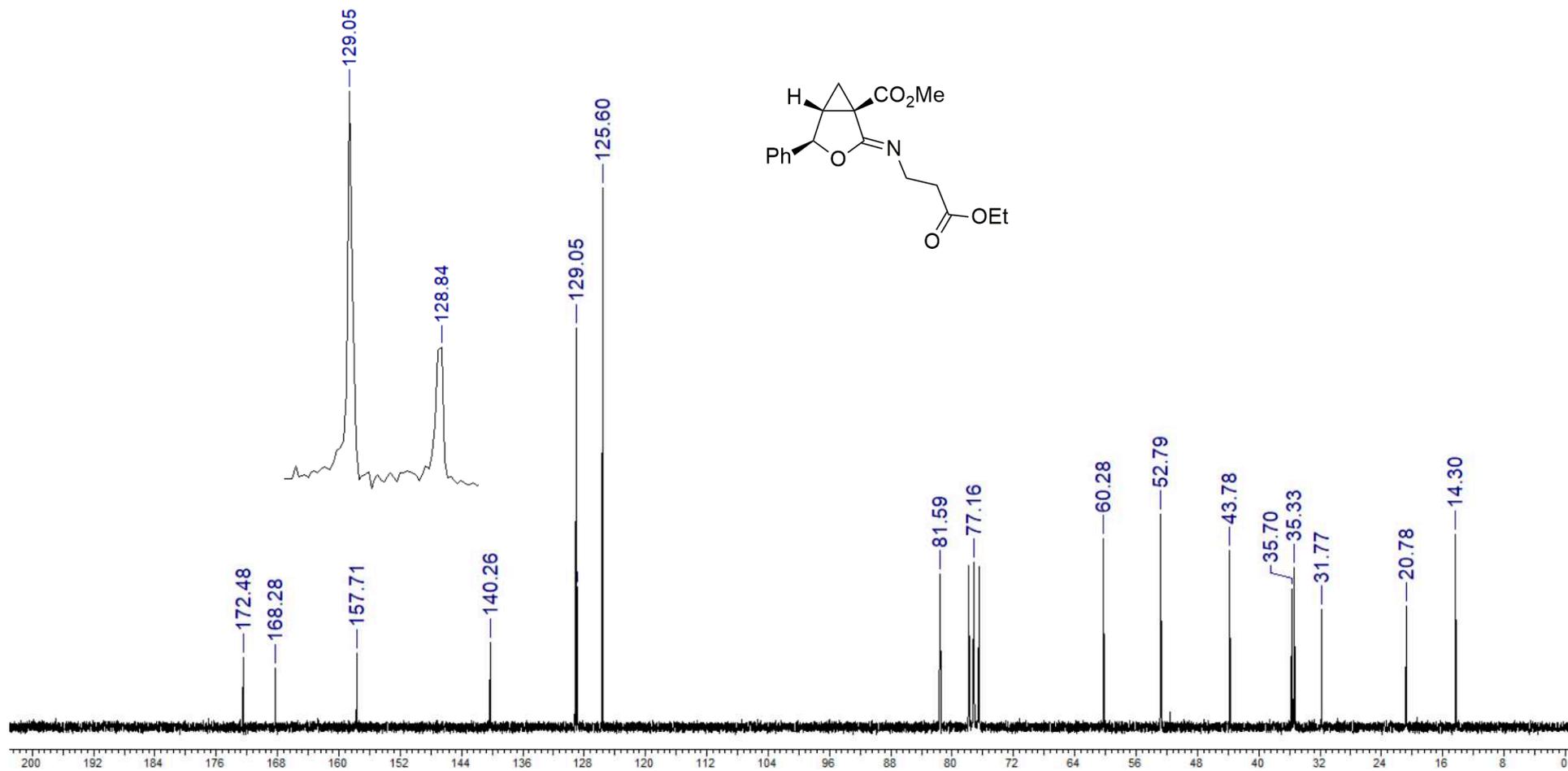
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-4-fenil-2-[(propan-2-il)imino]-3-oxabiclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14c**).



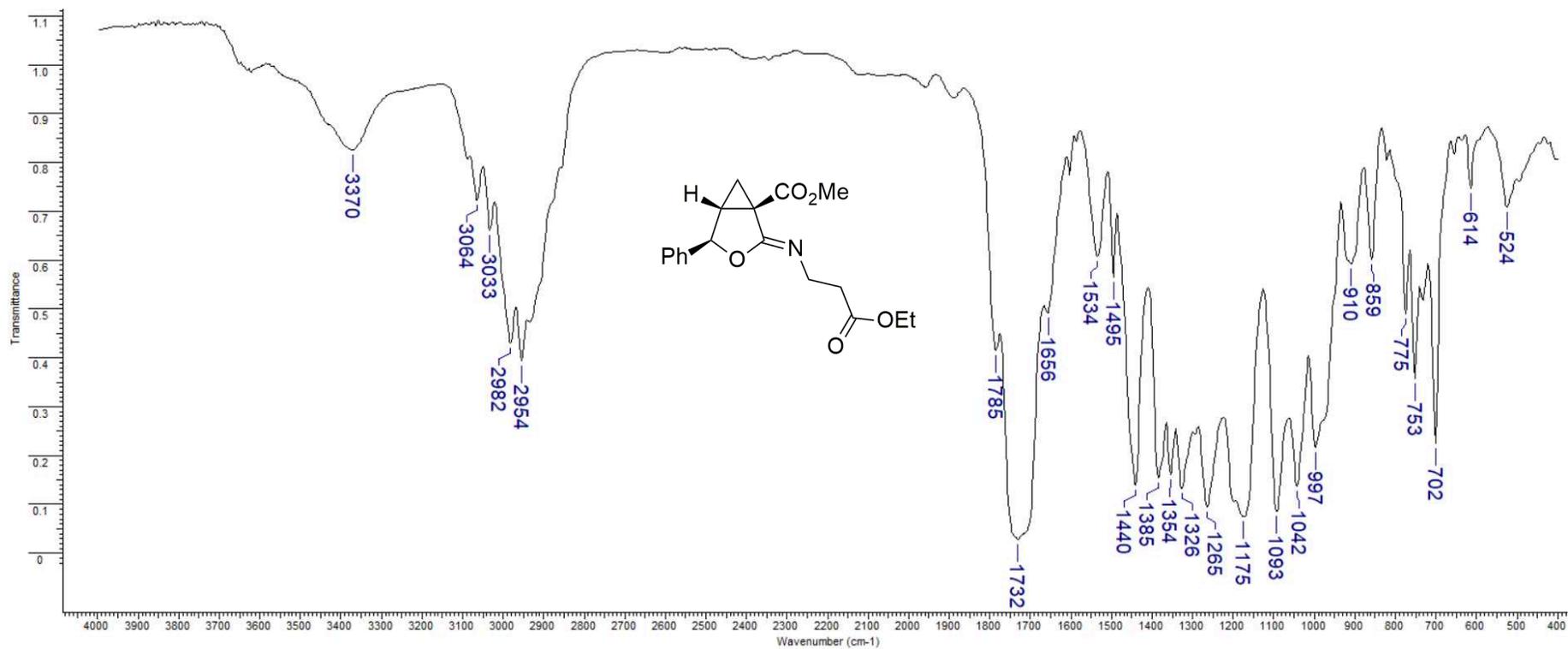
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-4-fenil-2-[(propan-2-il)imino]-3-oxabíciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14c**).



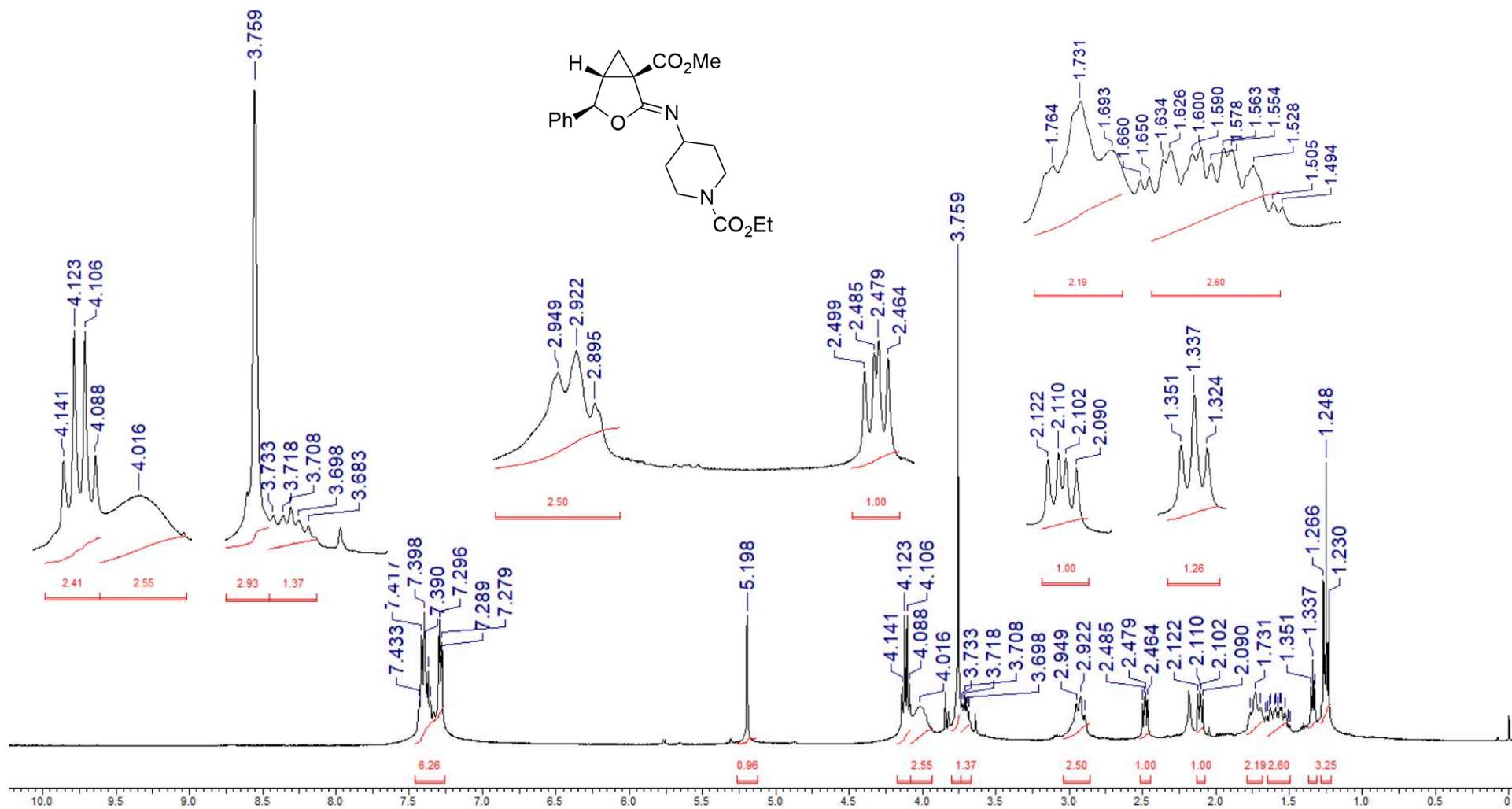
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (Z)-2-[(3-etoxi-3-oxopropil)imino]-4-fenil-3-oxabíciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14d**).



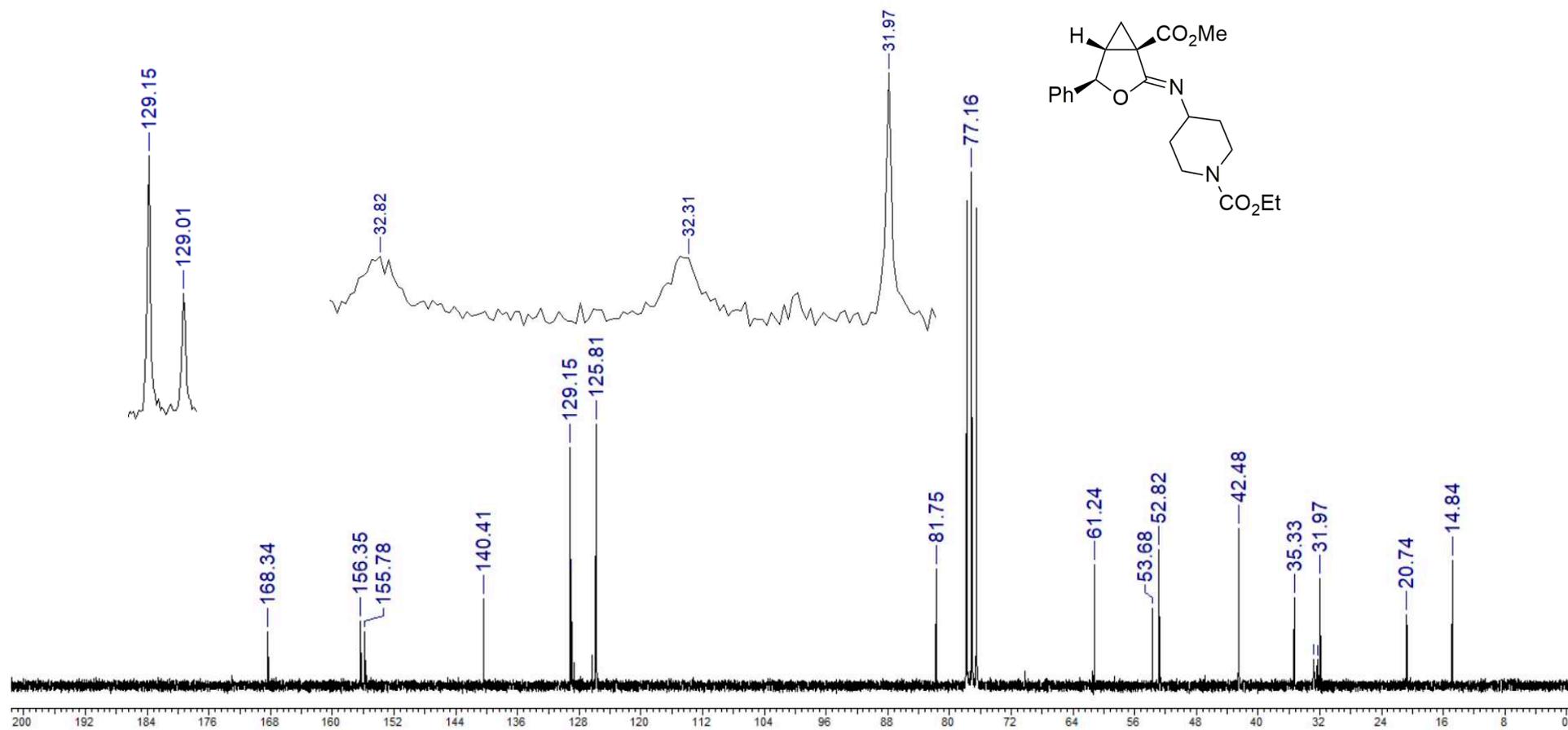
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-[(3-etoxi-3-oxopropil)imino]-4-fenil-3-oxabiclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (14d).



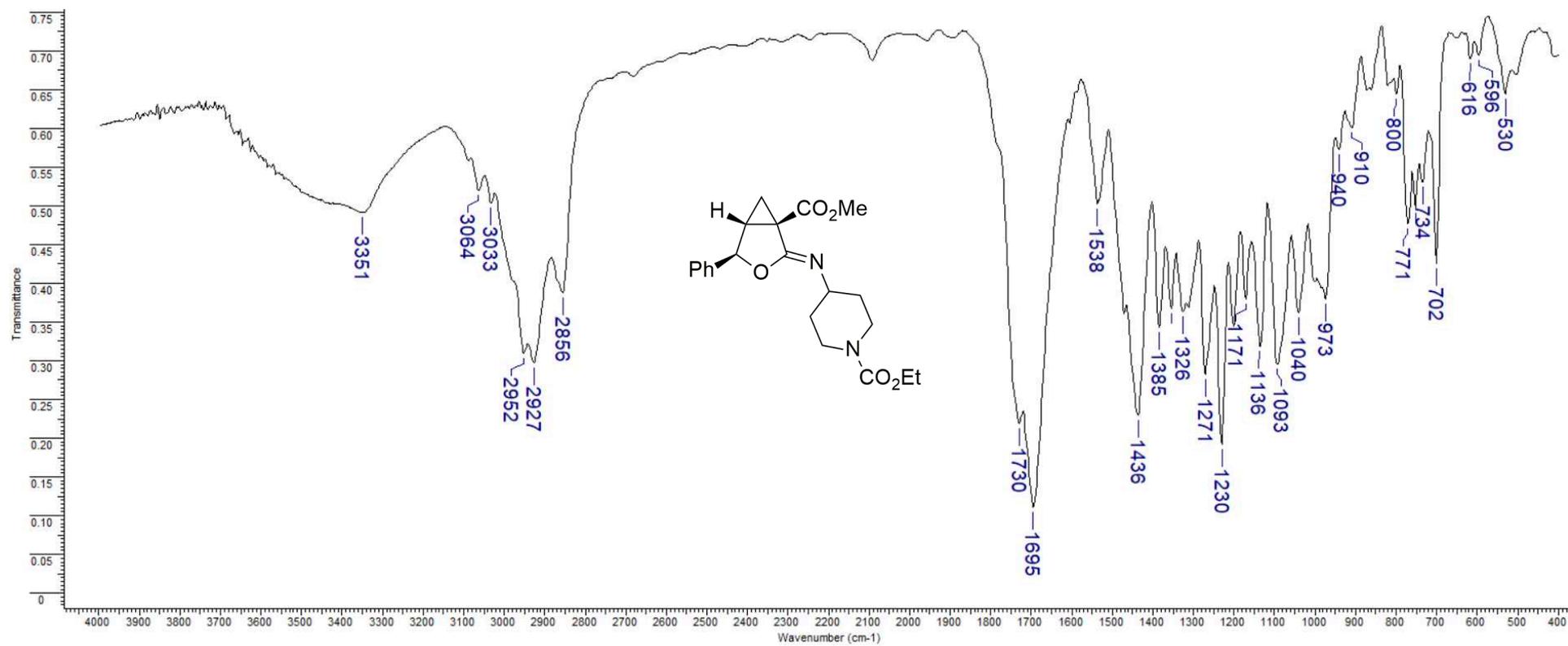
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-[(3-etoxi-3-oxopropil)imino]-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14d**).



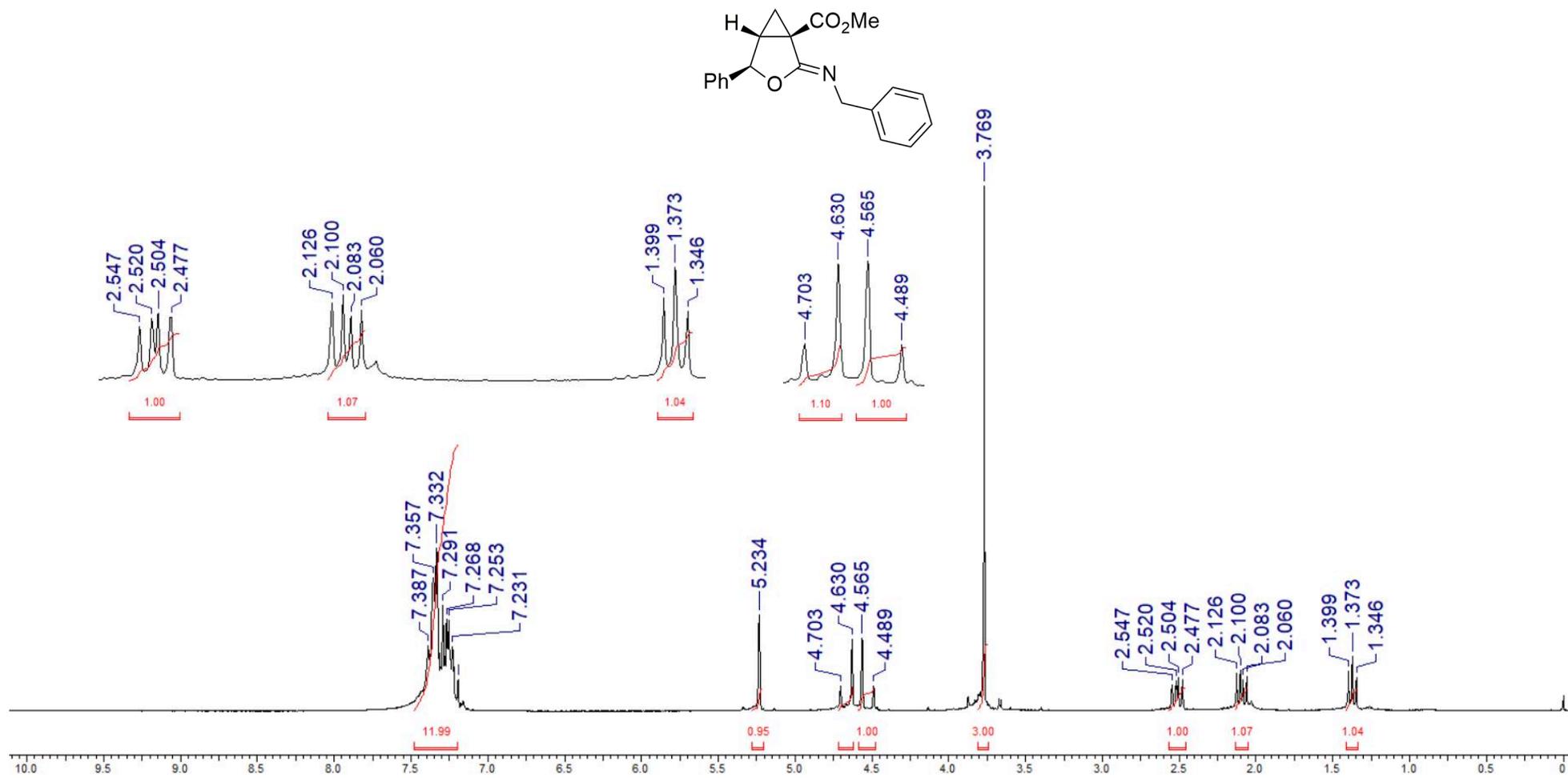
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 4-[[*(2Z)*-1-(metoxicarbonil)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]amino]piperidino-1-carboxilato de etila (**14e**).



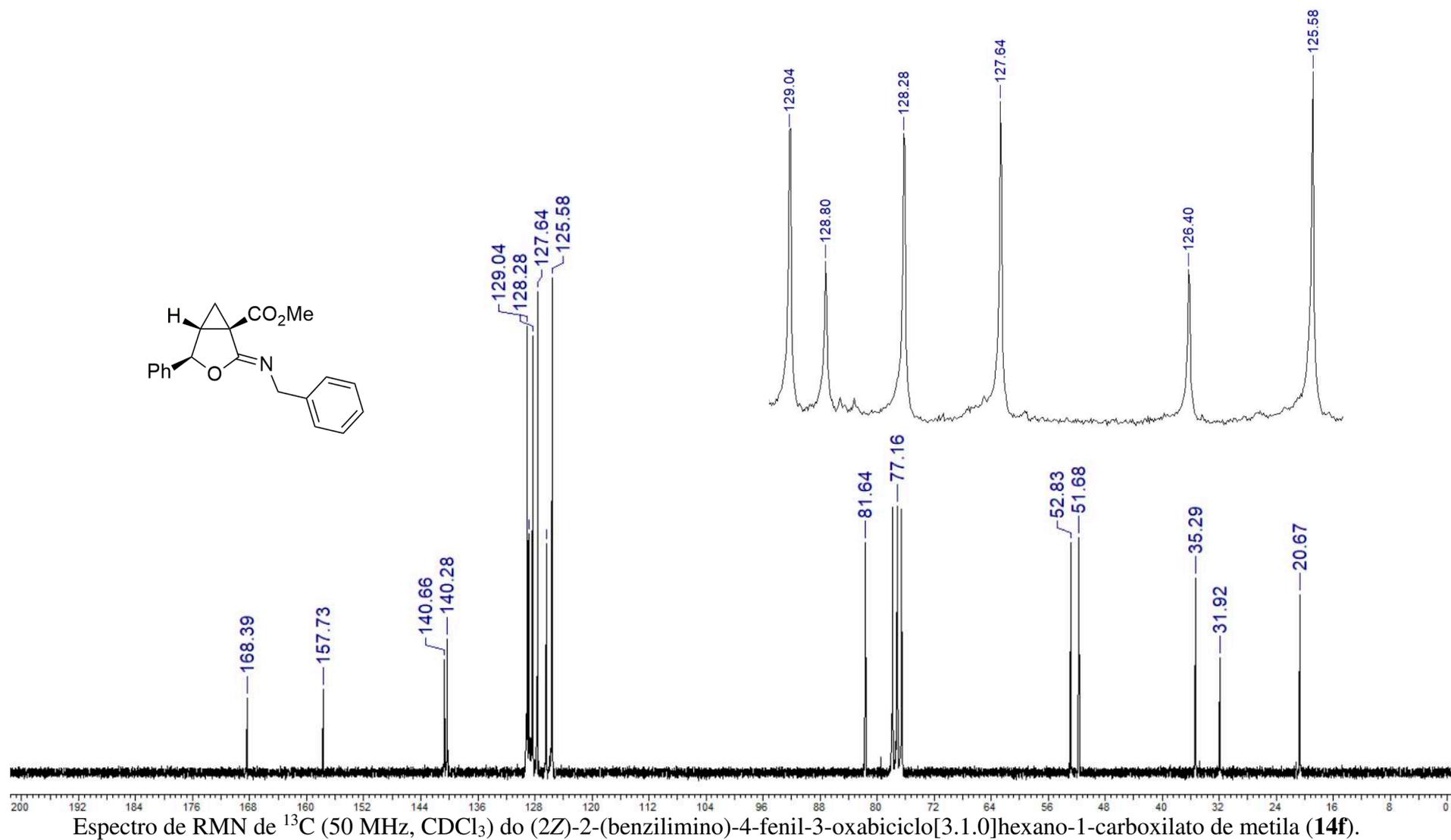
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-[[*(2Z)*-1-(metoxycarbonil)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]amino]piperidino-1-carboxilato de etila (**14e**).

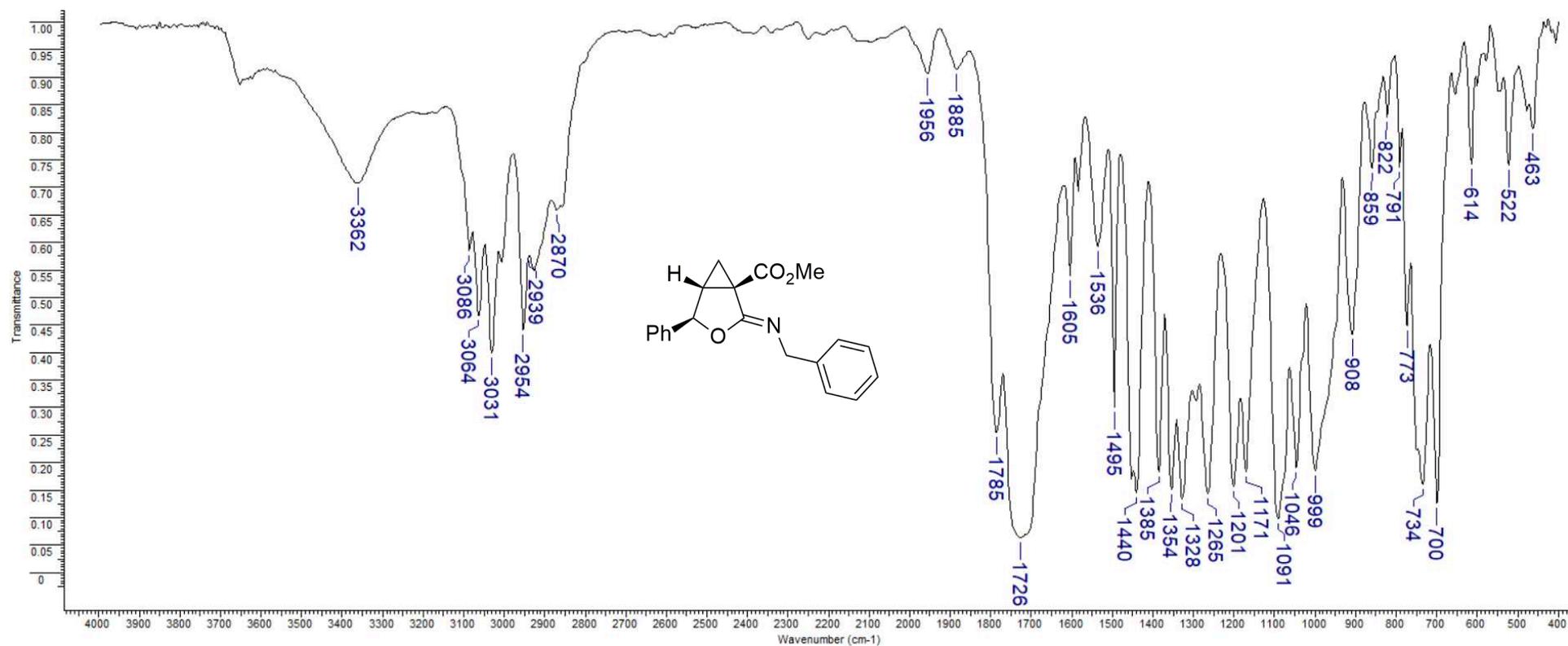


Espectro de IV (KBr) do 4-[[*(2Z)*-1-(metoxicarbonil)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]amino]piperidino-1-carboxilato de etila (**14e**).

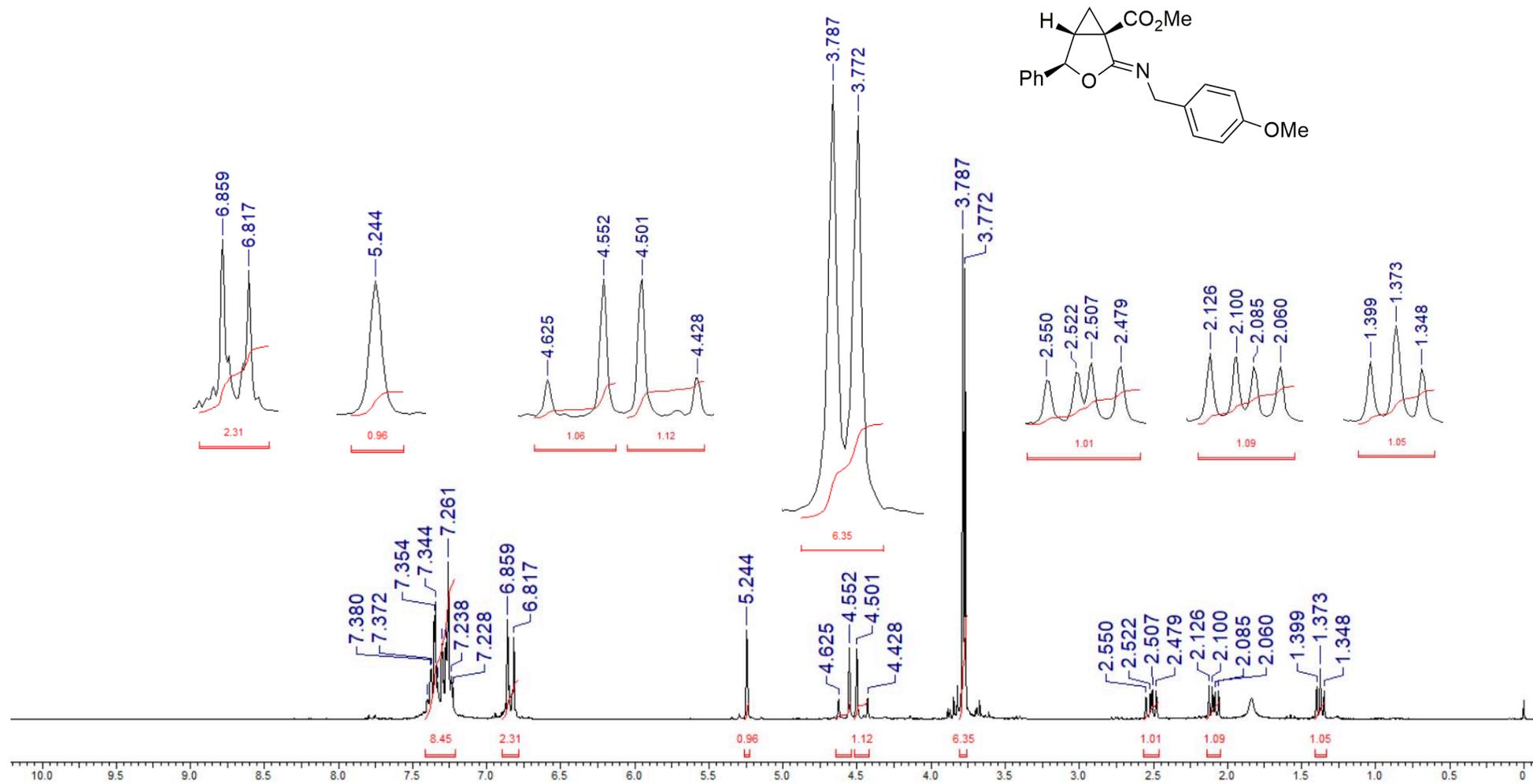


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14f**).

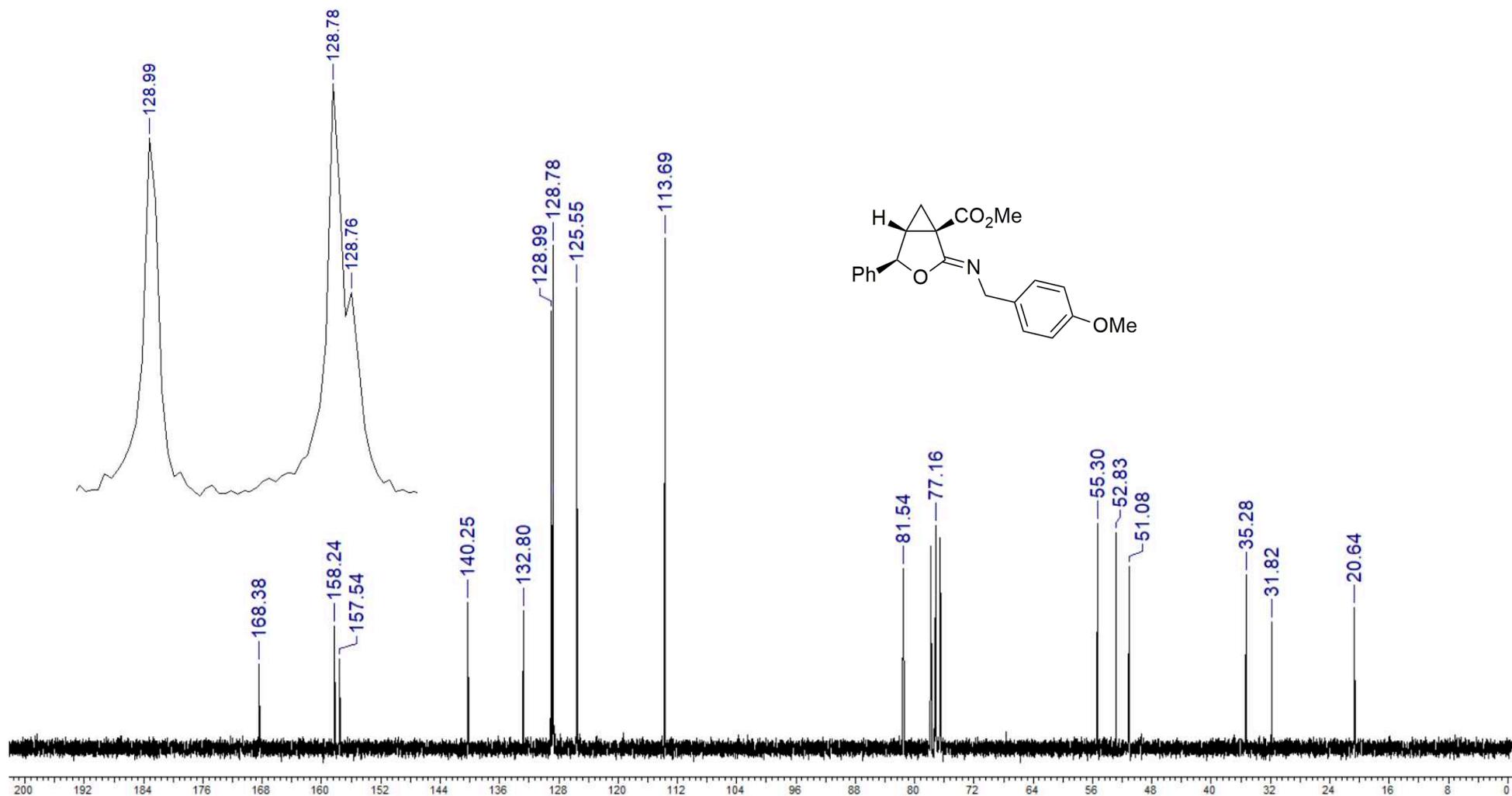




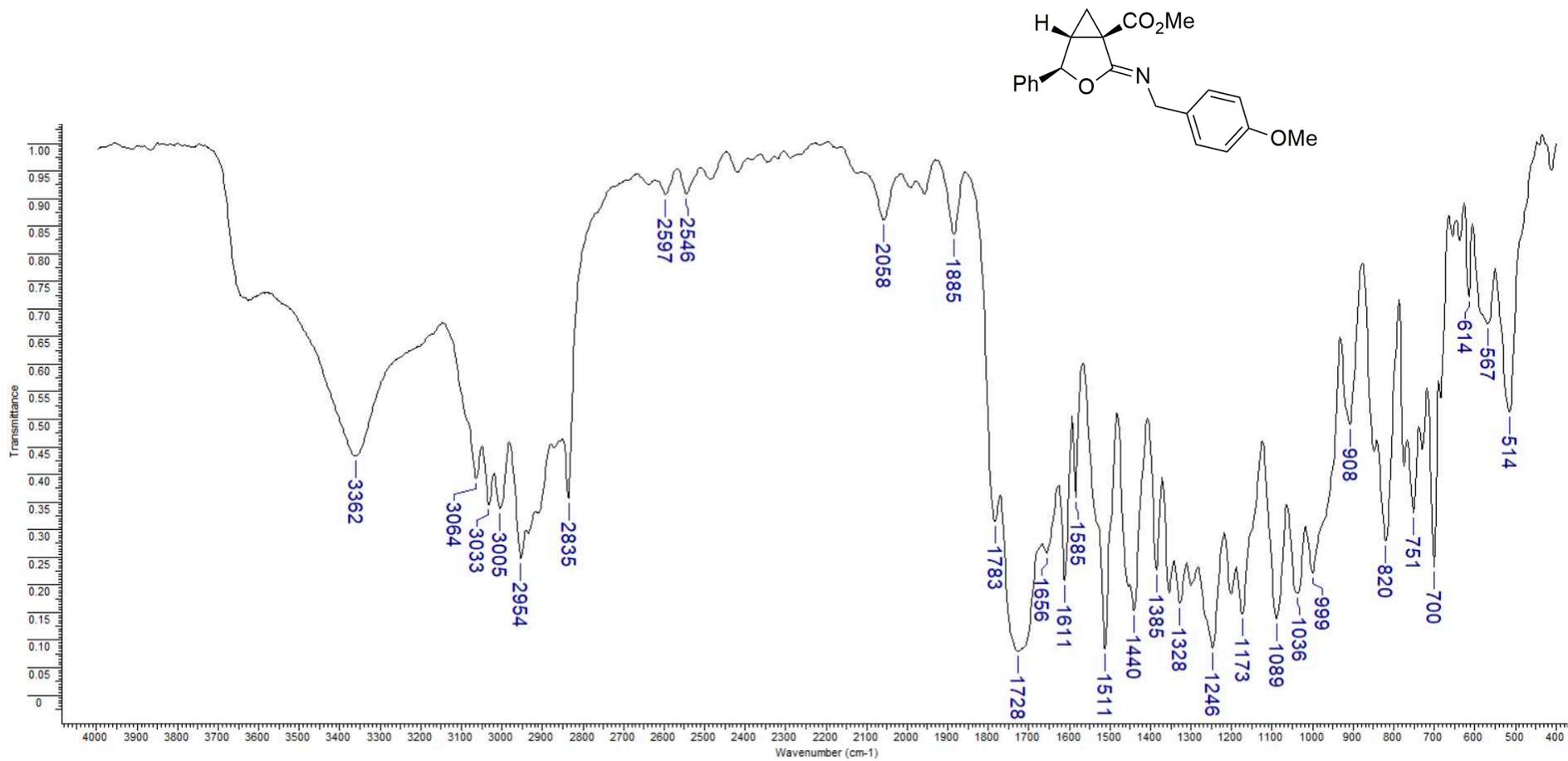
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14f**).



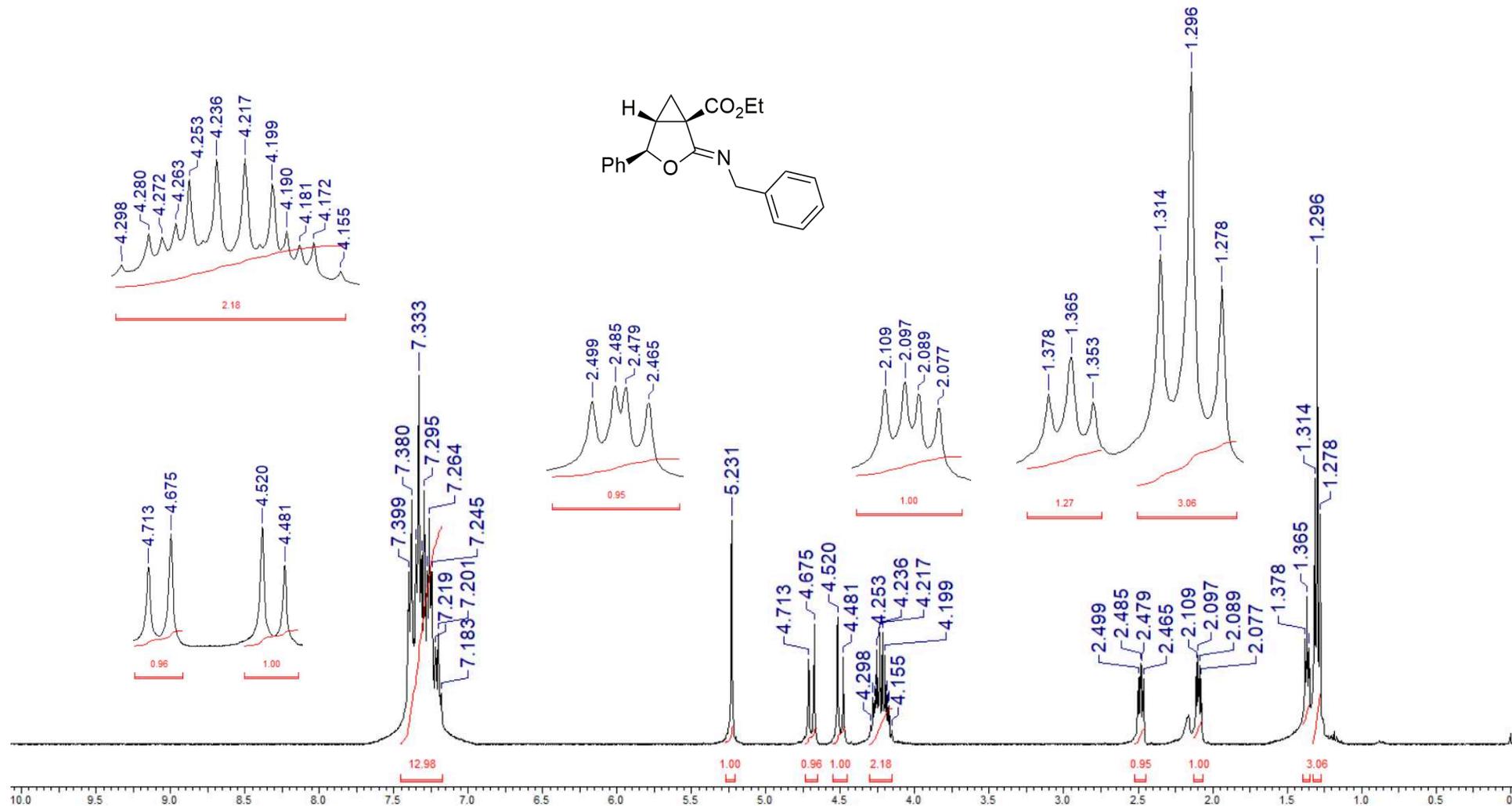
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-[(4-metoxibenzil)imino]-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14g**).



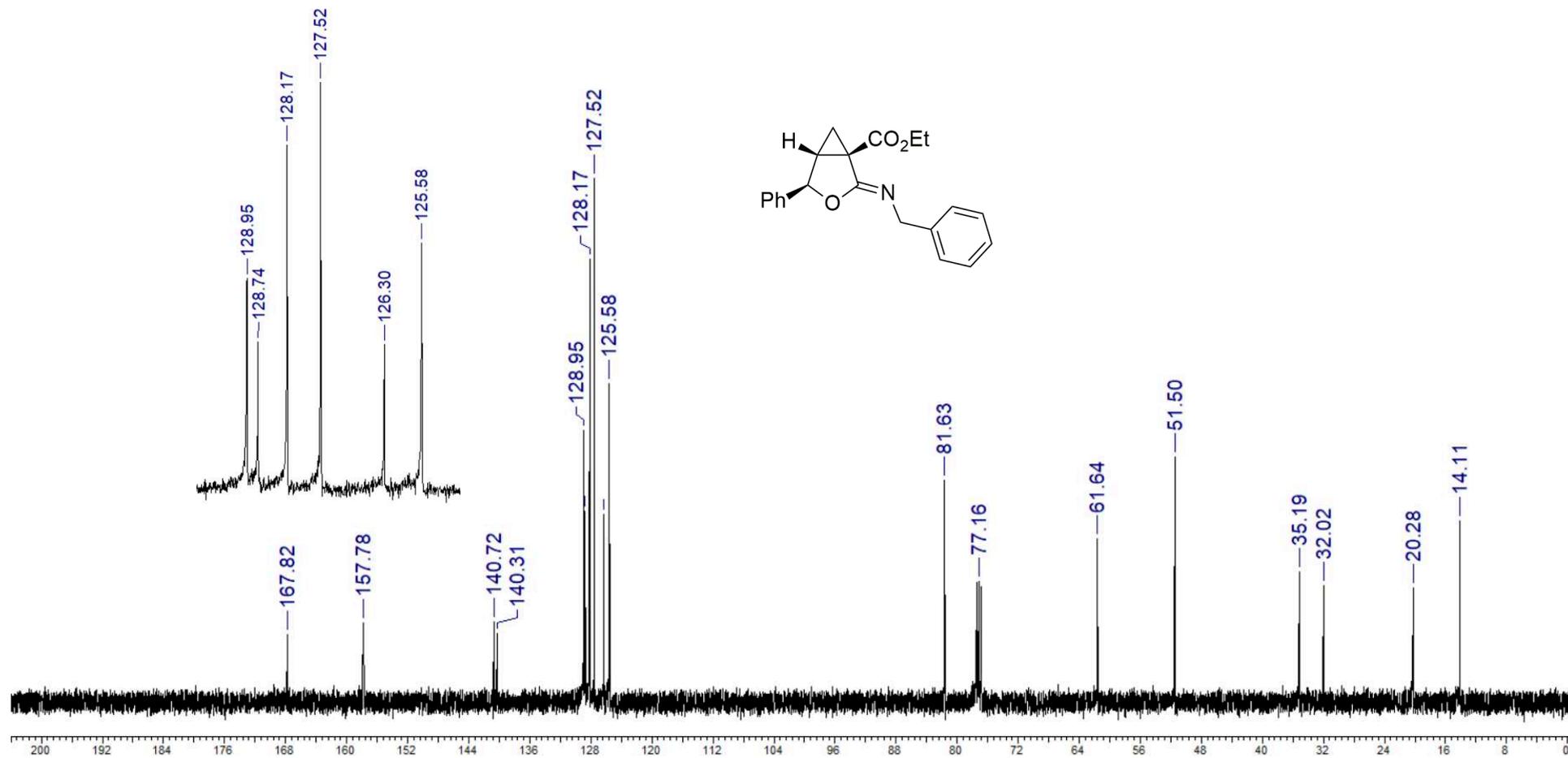
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ d) do (2Z)-2-[(4-metoxibenzil)imino]-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14g**).



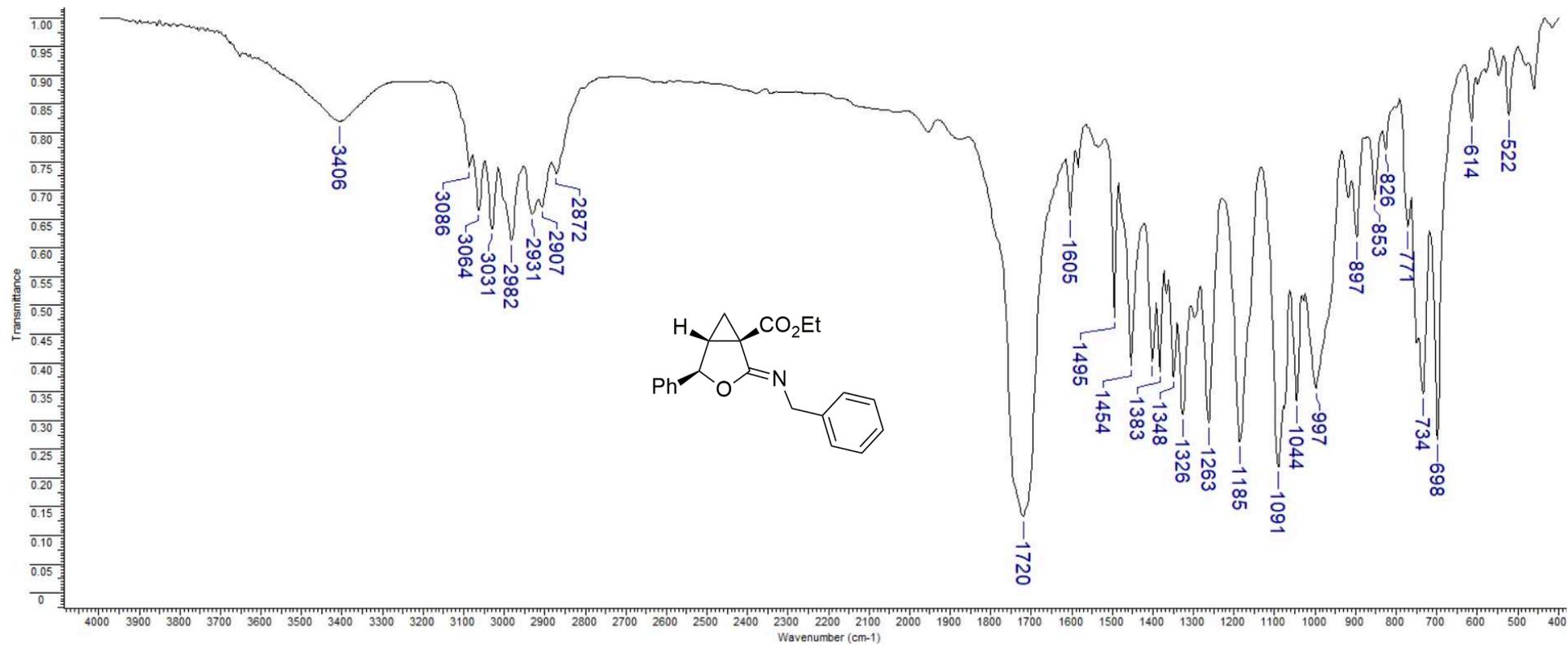
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-[(4-metoxibenzil)imino]-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**14g**).



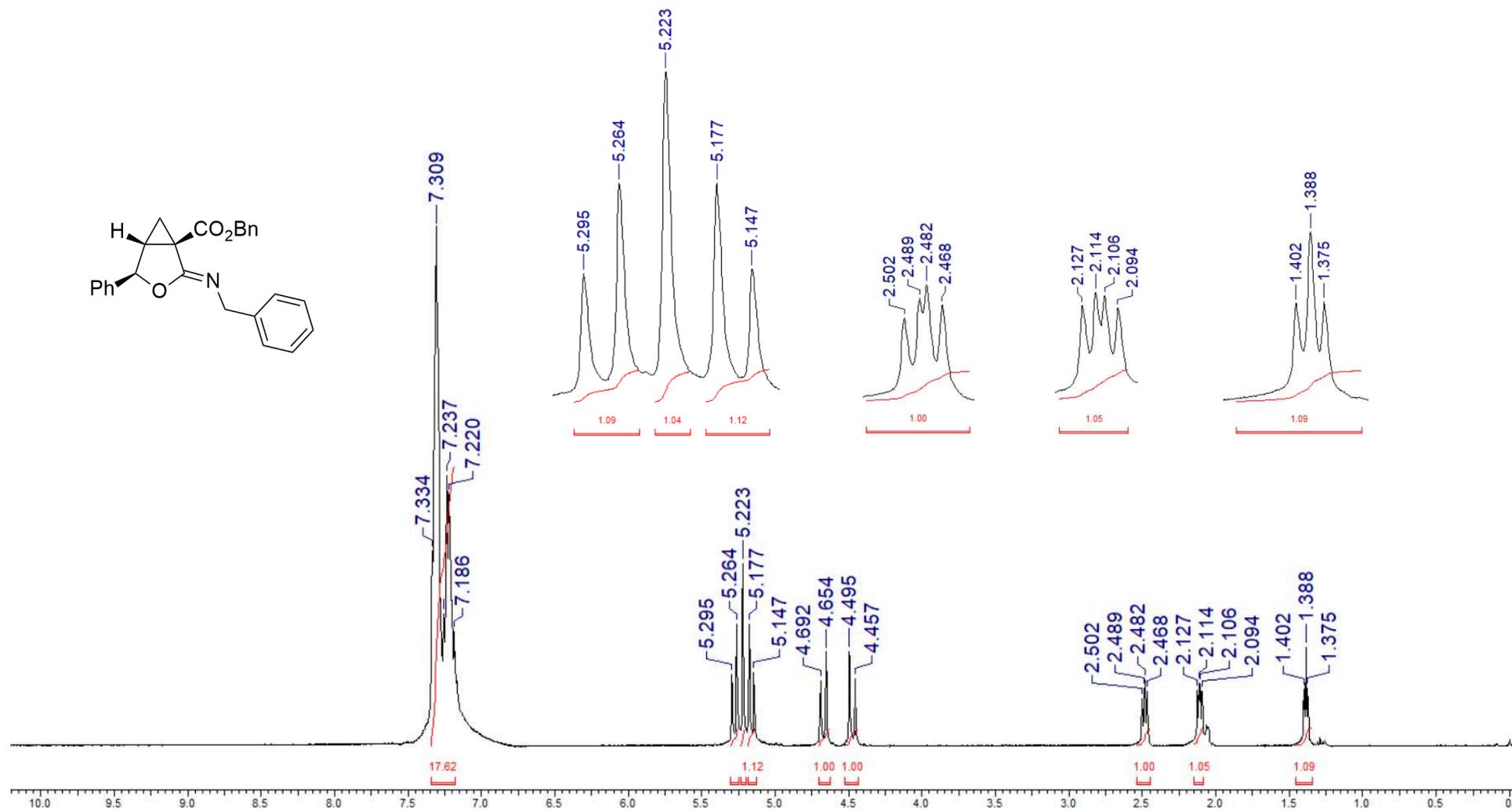
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**14h**).



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**14h**).

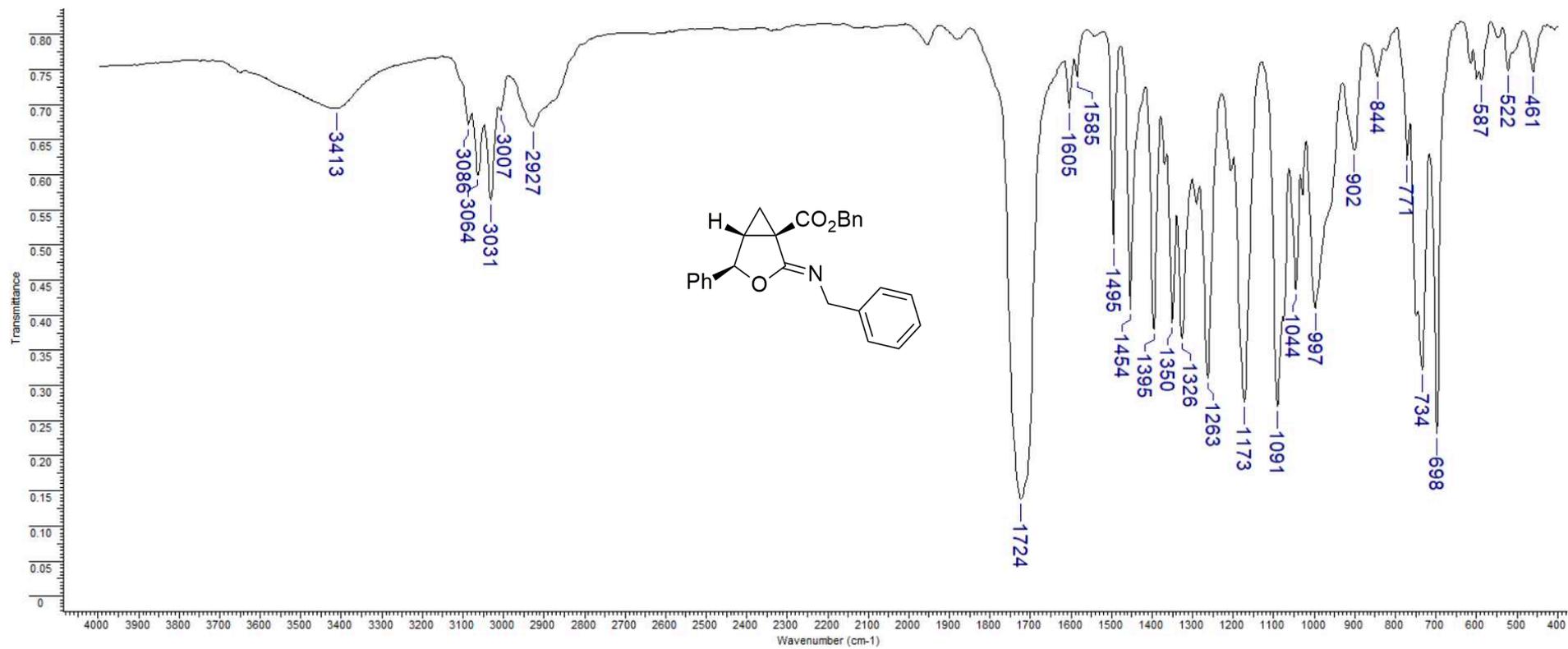


Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**14h**).

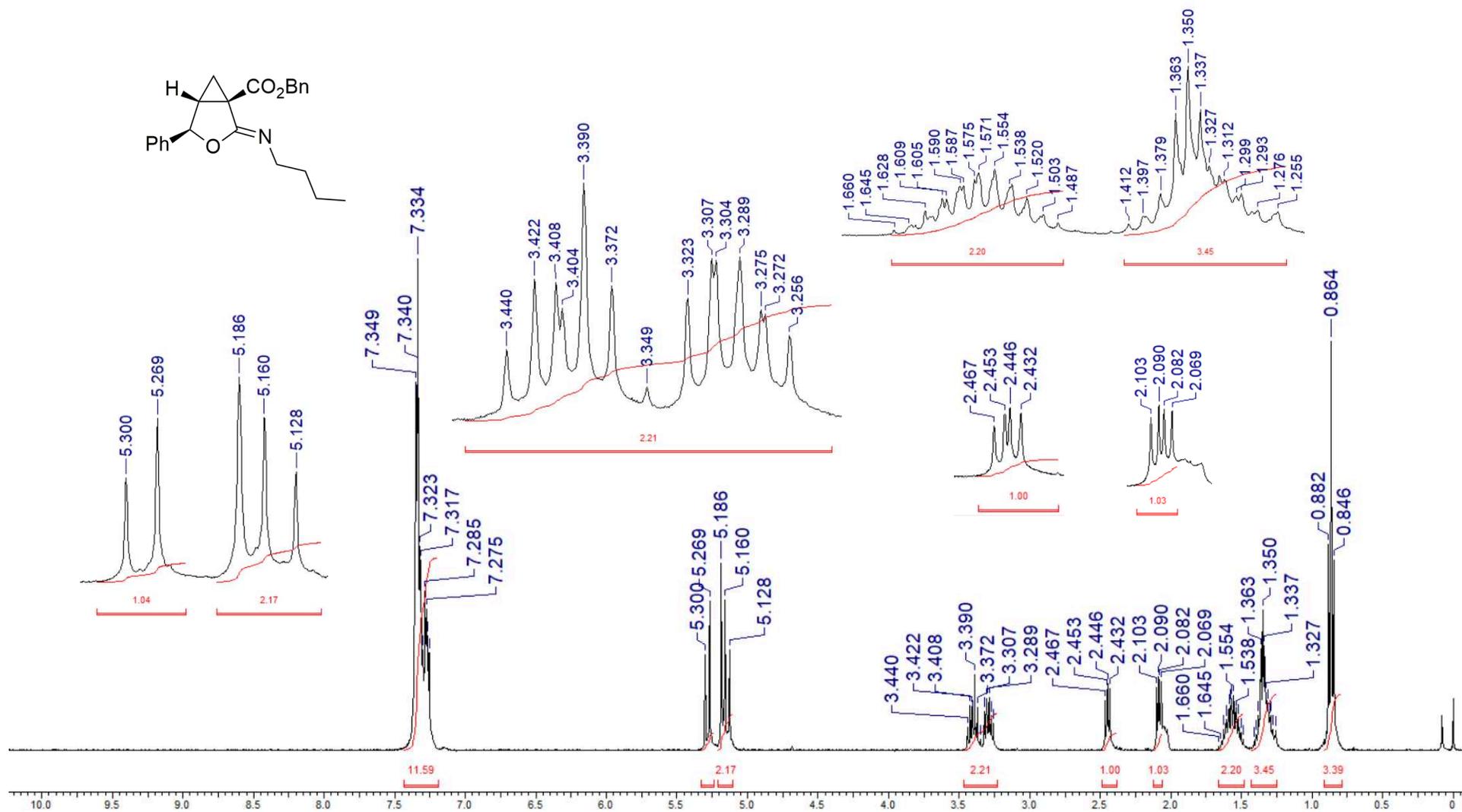


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (2Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (**14i**).

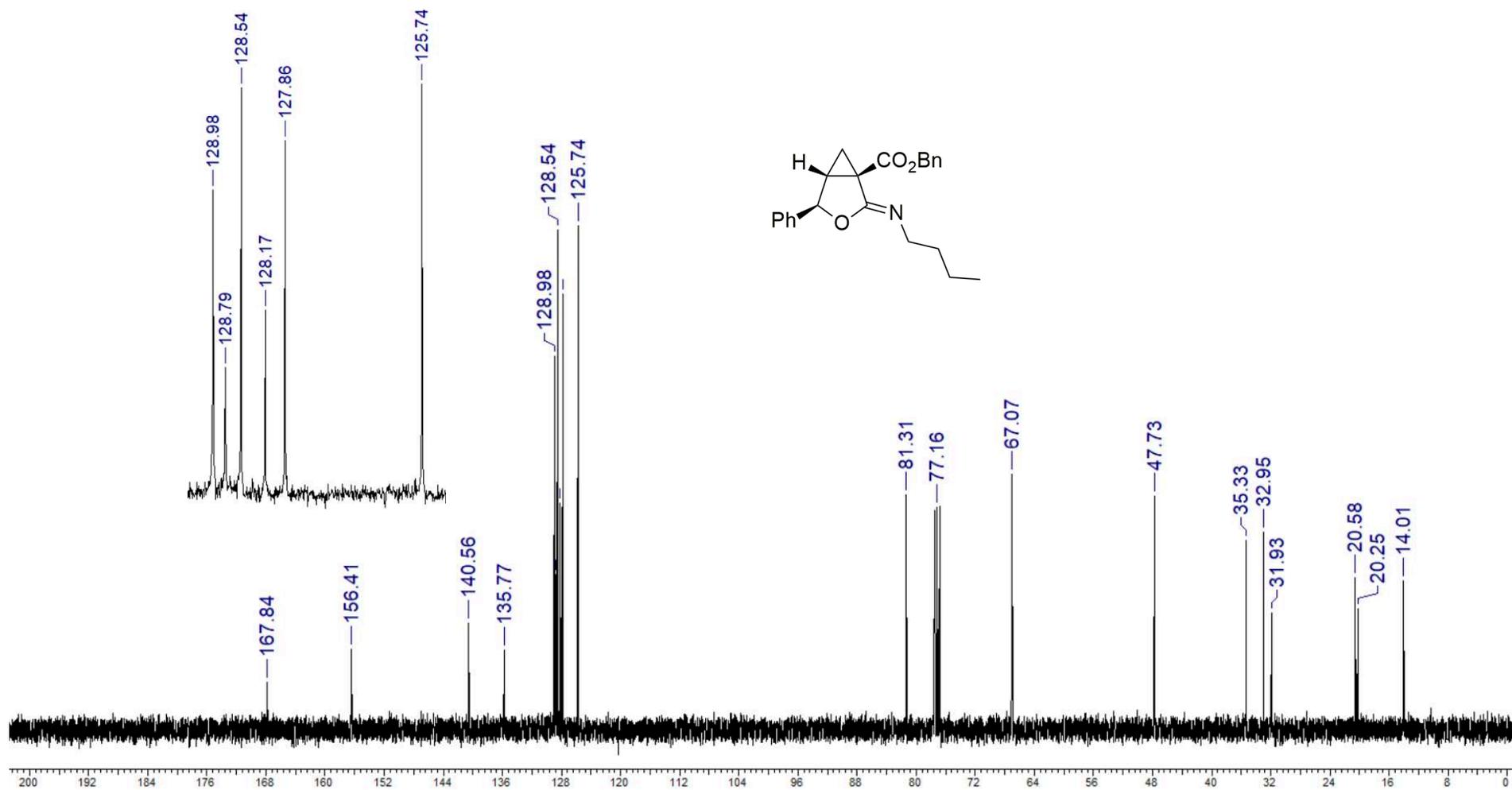




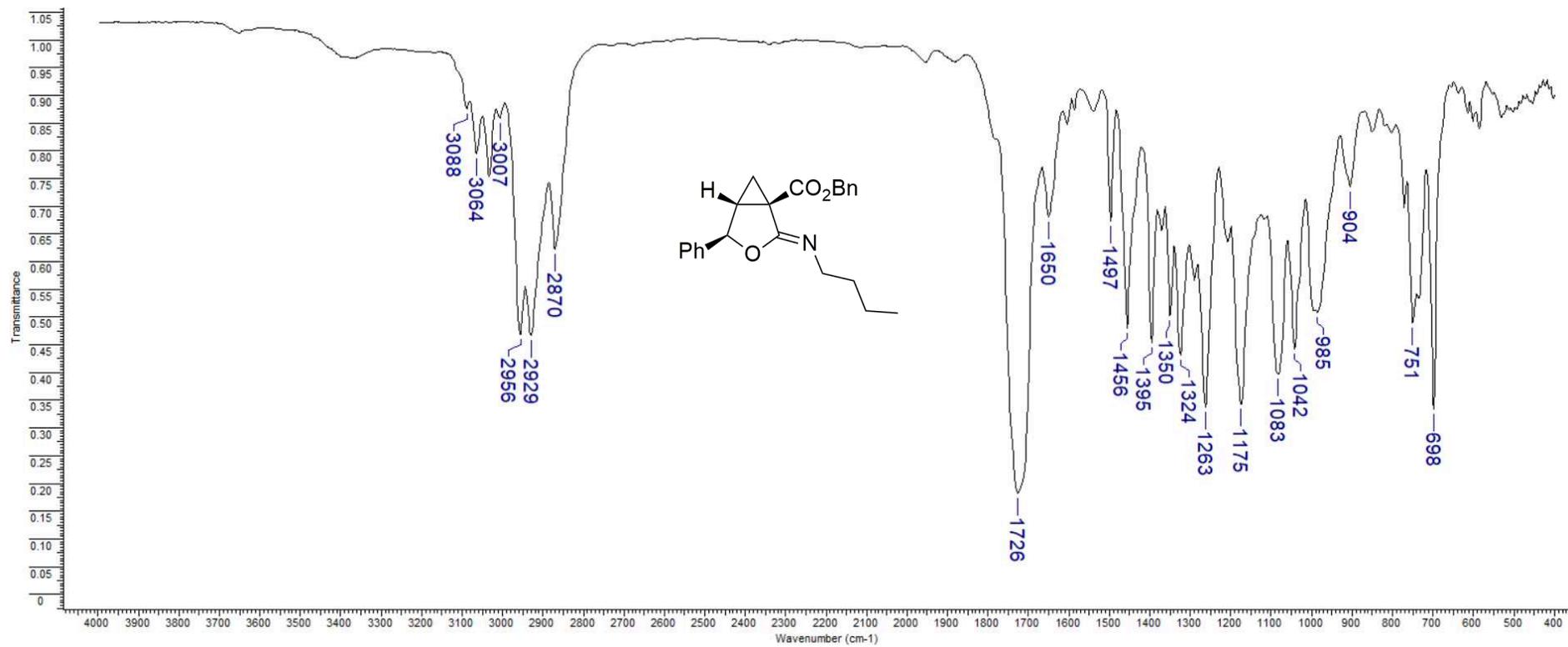
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-(benzilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (**14i**).



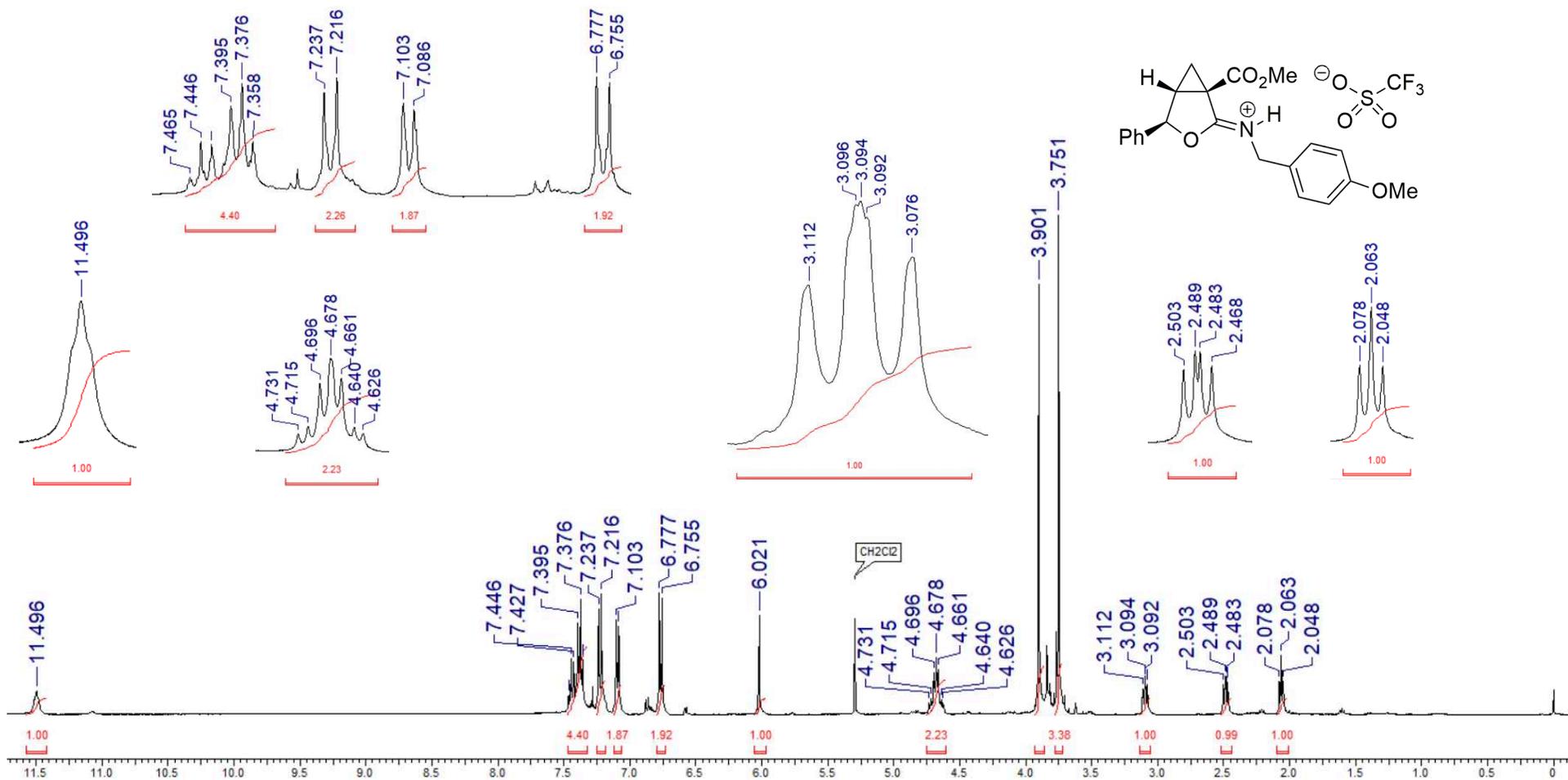
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (Z)-2-(butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (**14j**).



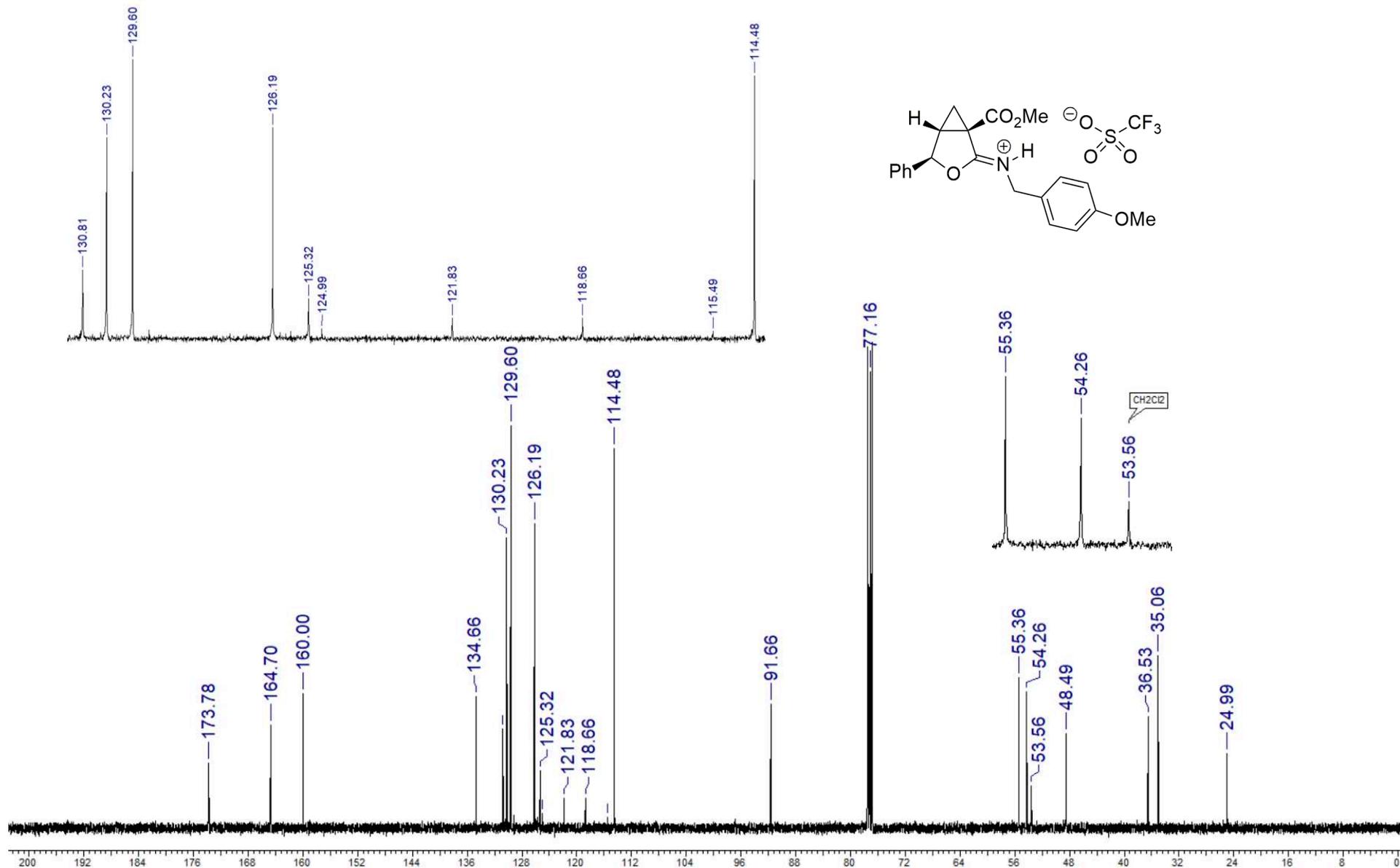
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (Z)-2-(butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (**14j**).



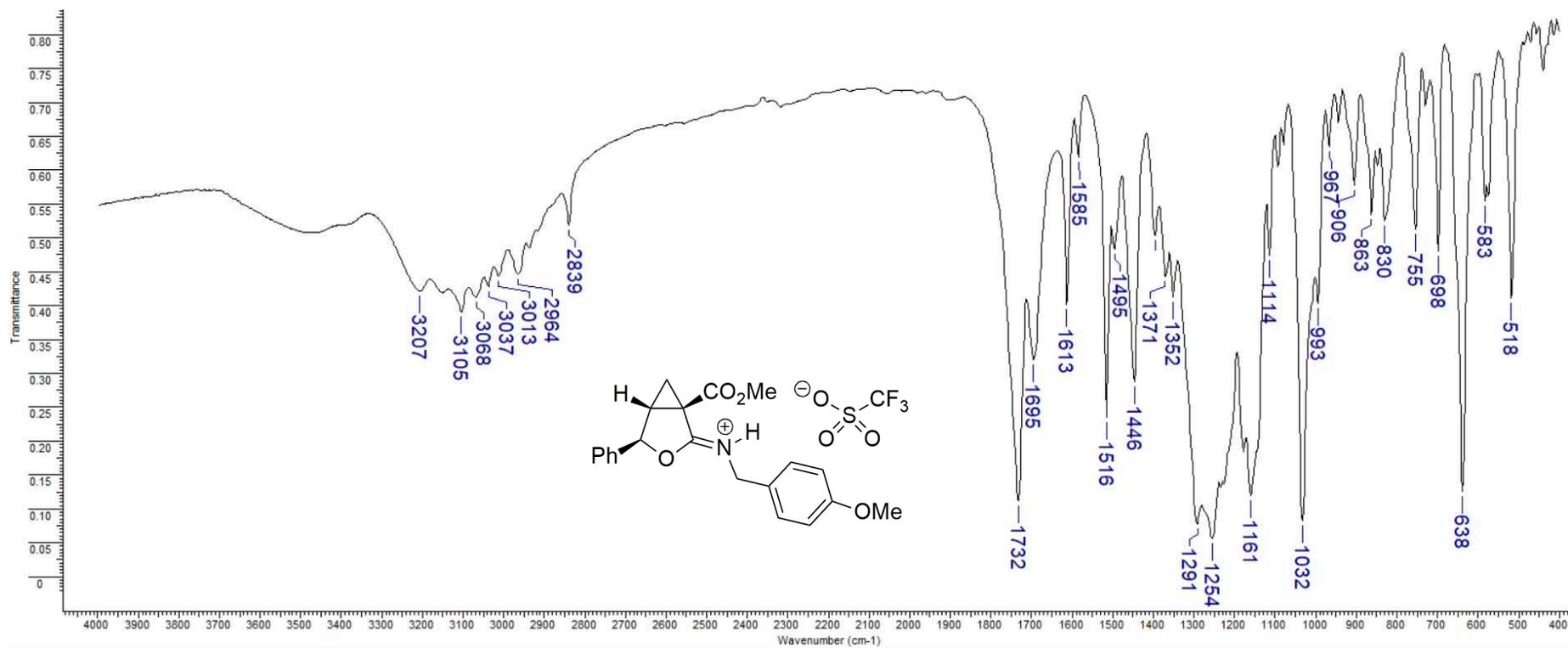
Espectro de IV (KBr) do (2Z)-2-(butilimino)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de benzila (**14j**).



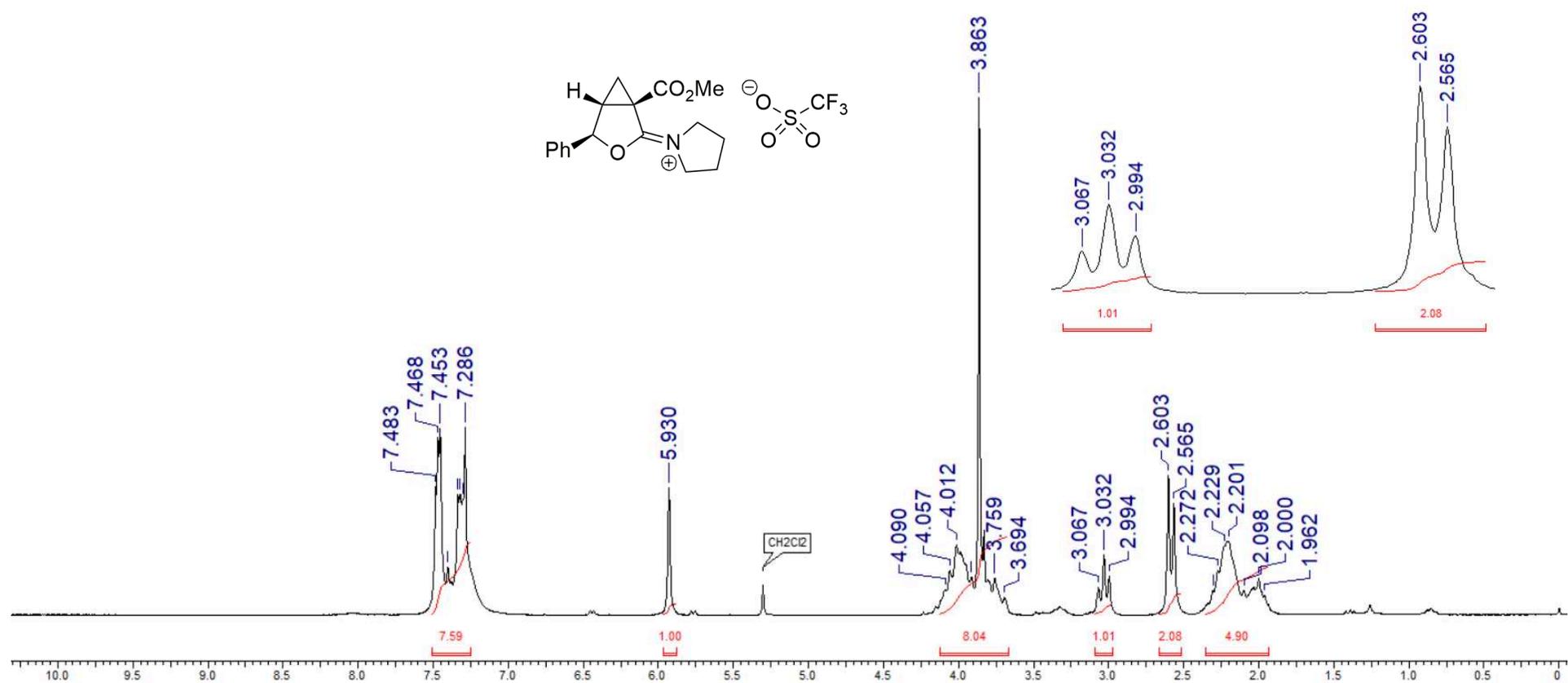
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do trifluorometanosulfonato de (2Z)-1-(metoxicarbonil)-N-(4-metoxibenzil)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-imínio (**52g**).



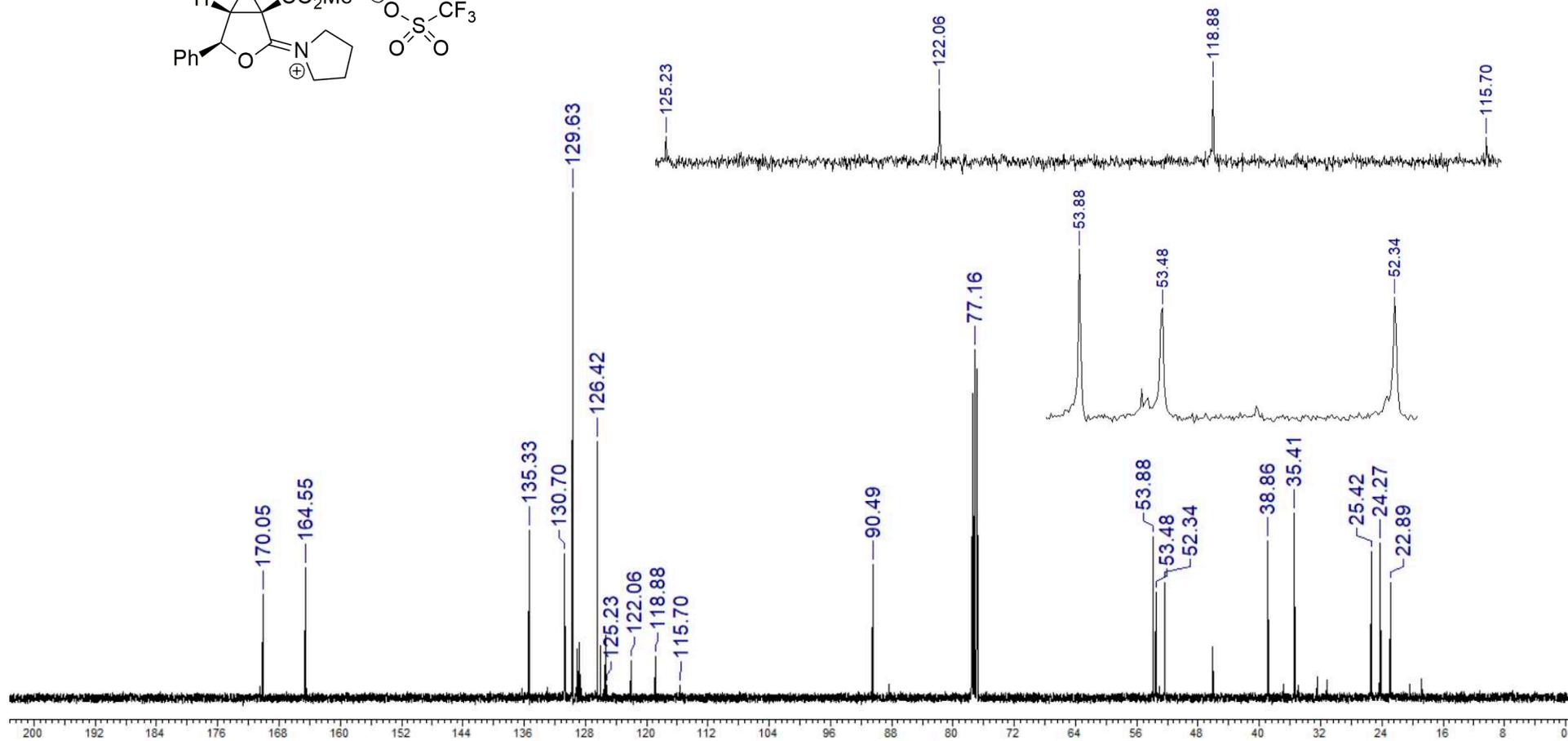
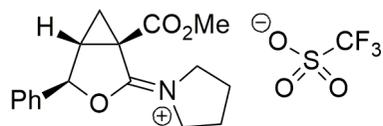
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do trifluorometanosulfonato de (2Z)-1-(metoxycarbonil)-N-(4-metoxibenzil)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-iminio (**52g**).



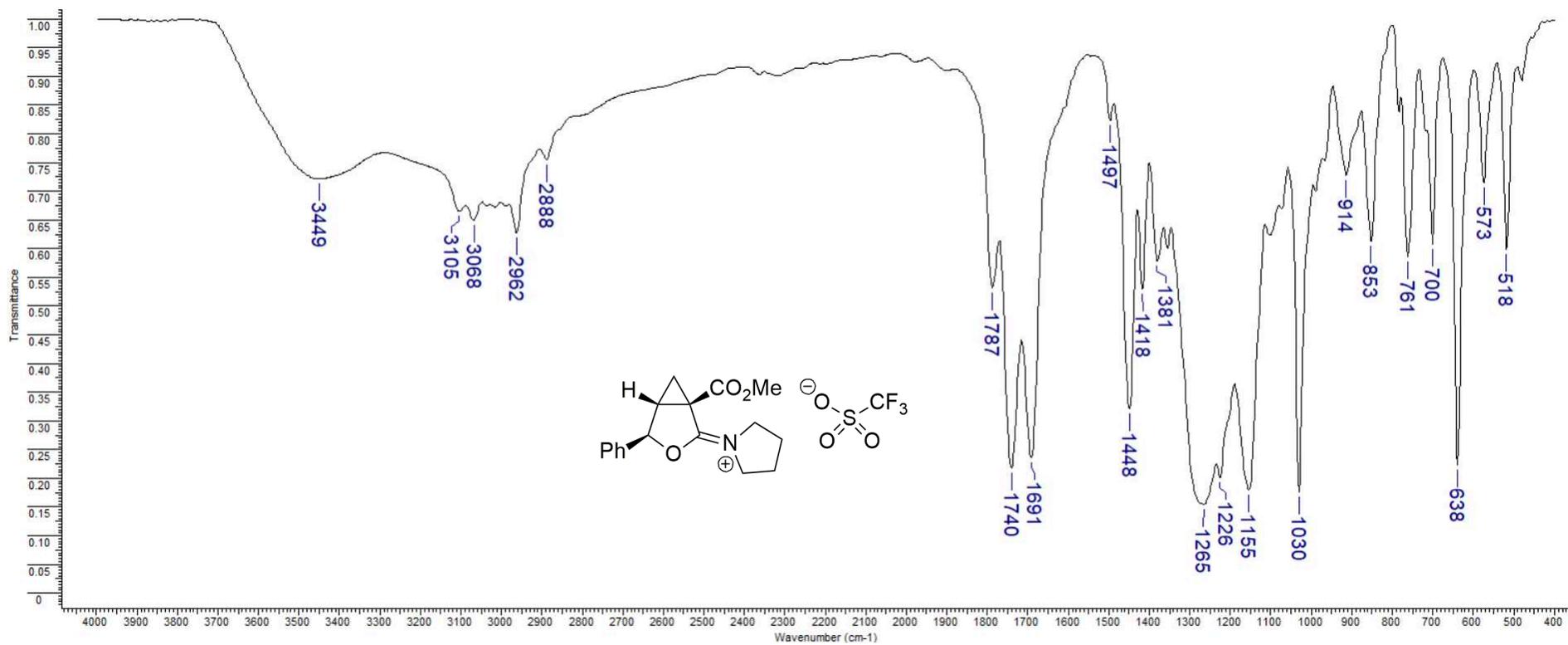
Espectro de IV (KBr) do trifluorometanosulfonato de (2*Z*)-1-(metoxicarbonil)-N-(4-metoxibenzil)-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-iminio (52g).



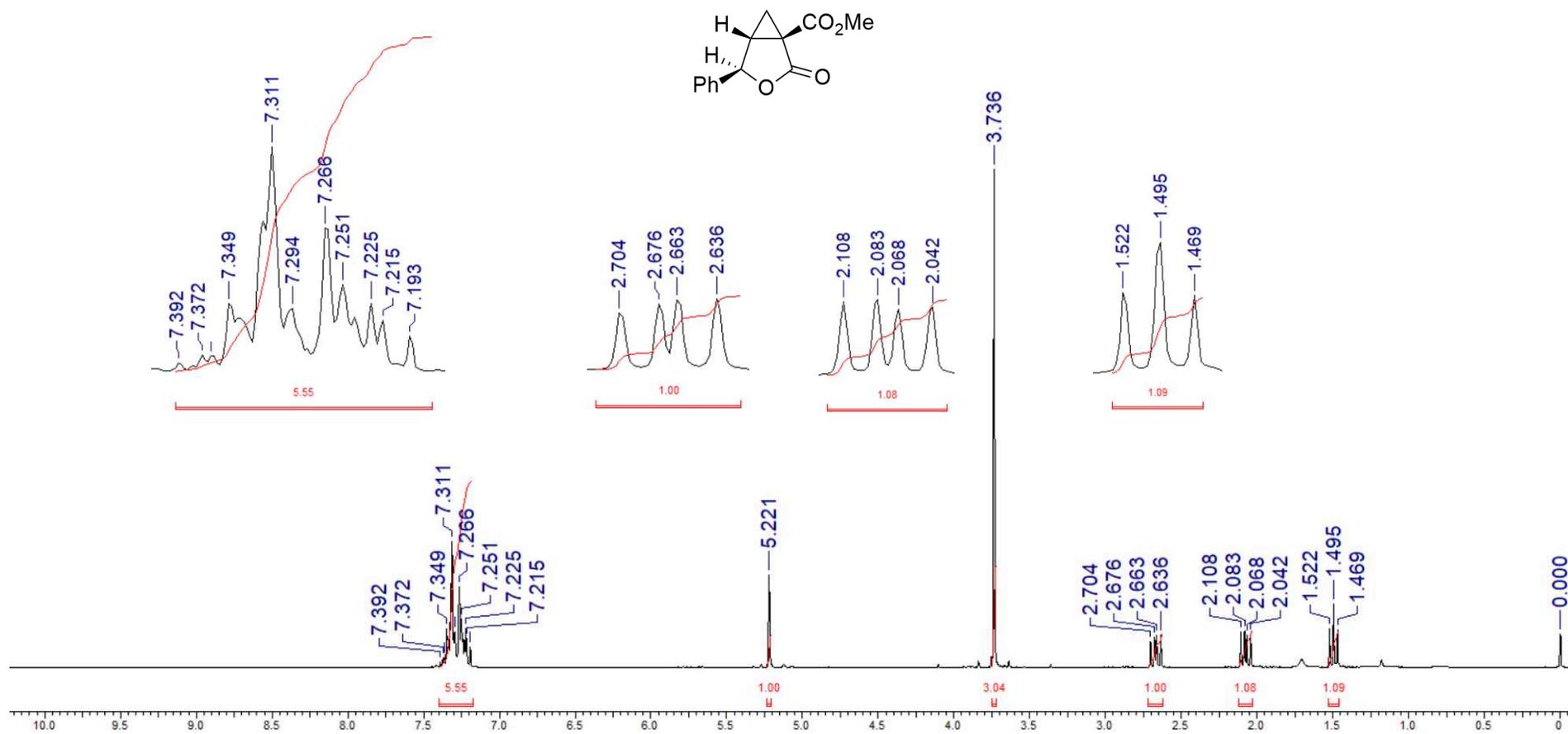
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do trifluorometanossulfonato de 4-fenil-1-(metoxicarbonil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]-2-pirrolidínio (**52k**).



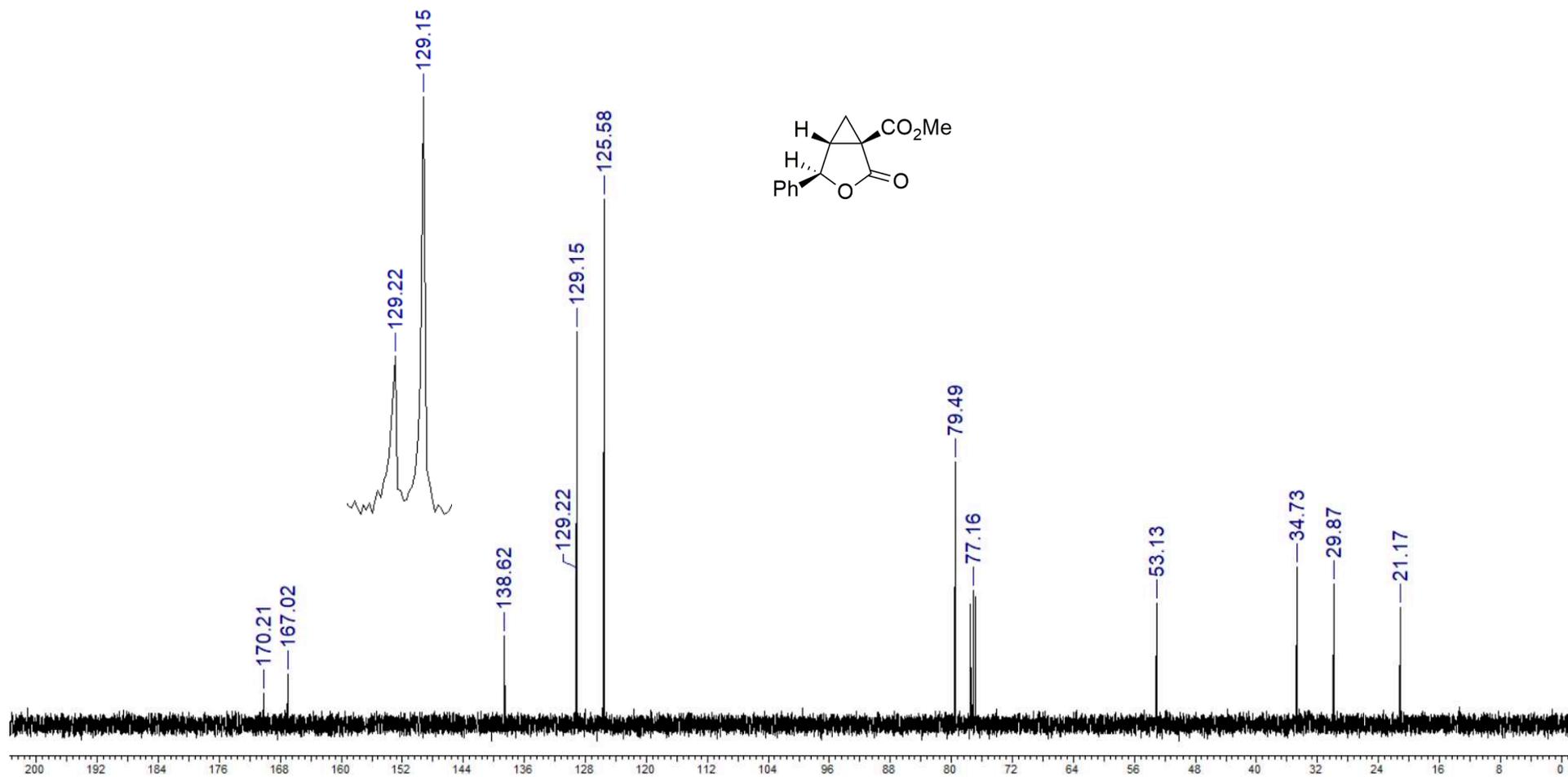
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do trifluorometanossulfonato de 4-fenil-1-(metoxicarbonil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]-2-pirrolidinio (**52k**).



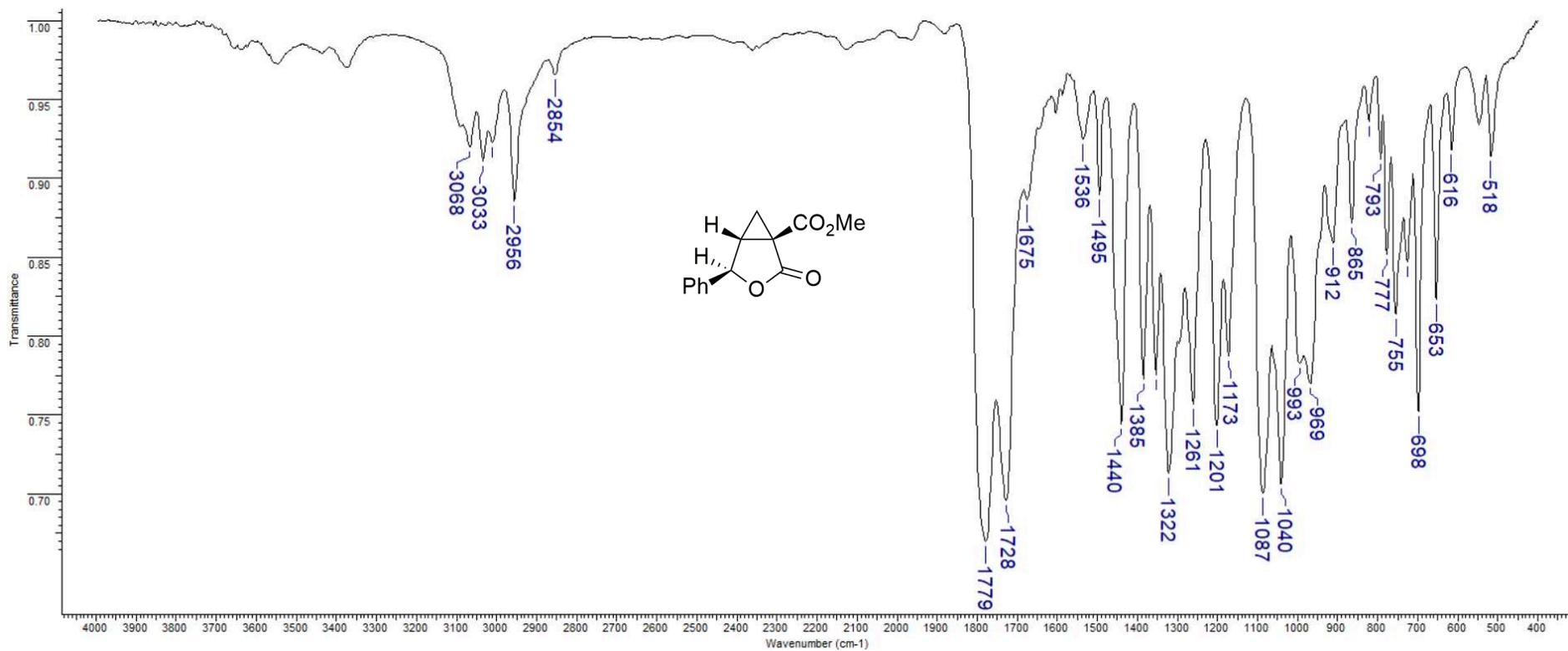
Espectro de IV (KBr) do trifluorometanossulfonato de 4-fenil-1-(metoxicarbonil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno]-2-pirrolidinio (**52k**).



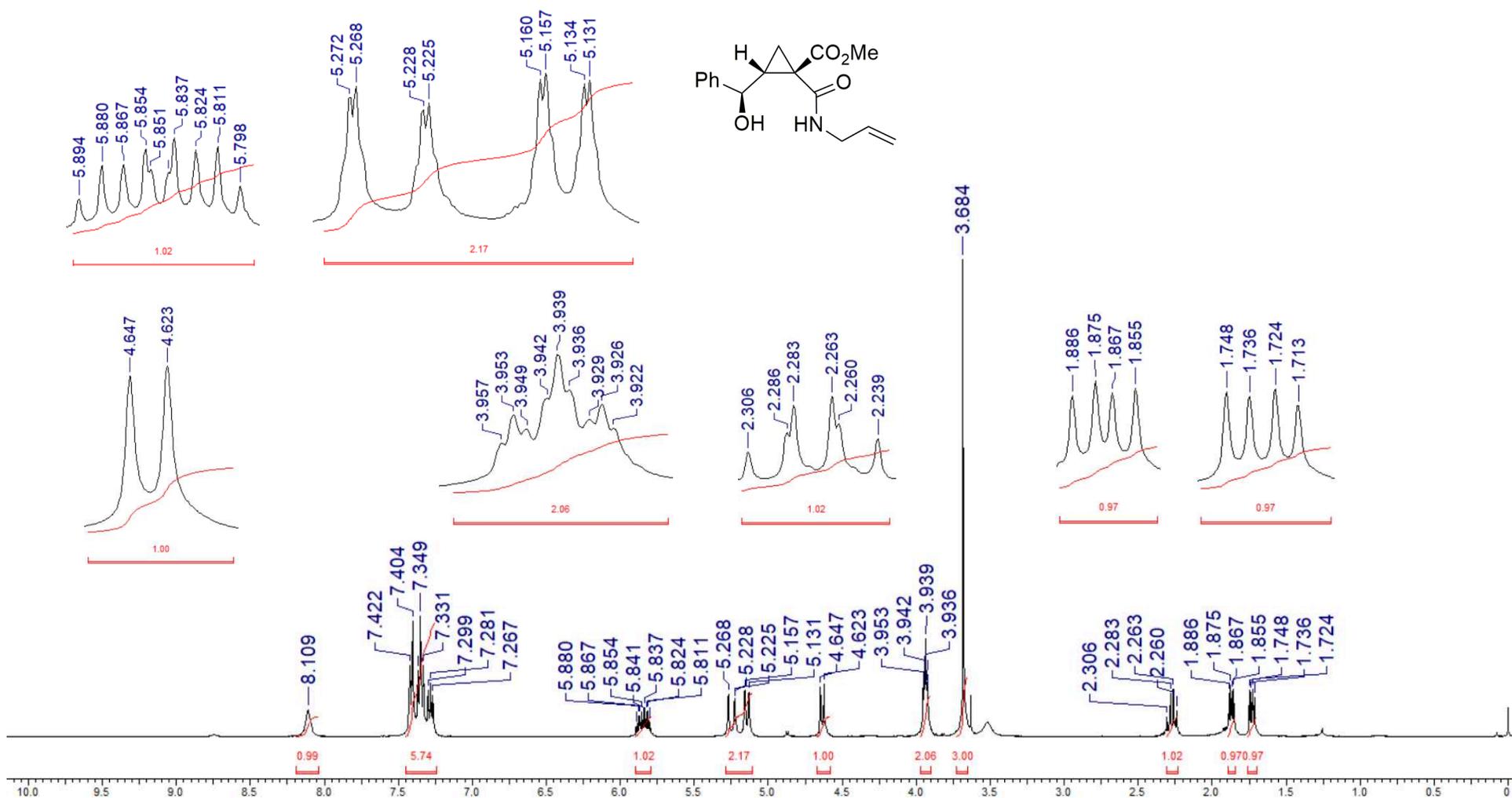
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 4-*epi*-2-oxo-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**epi-5a**).



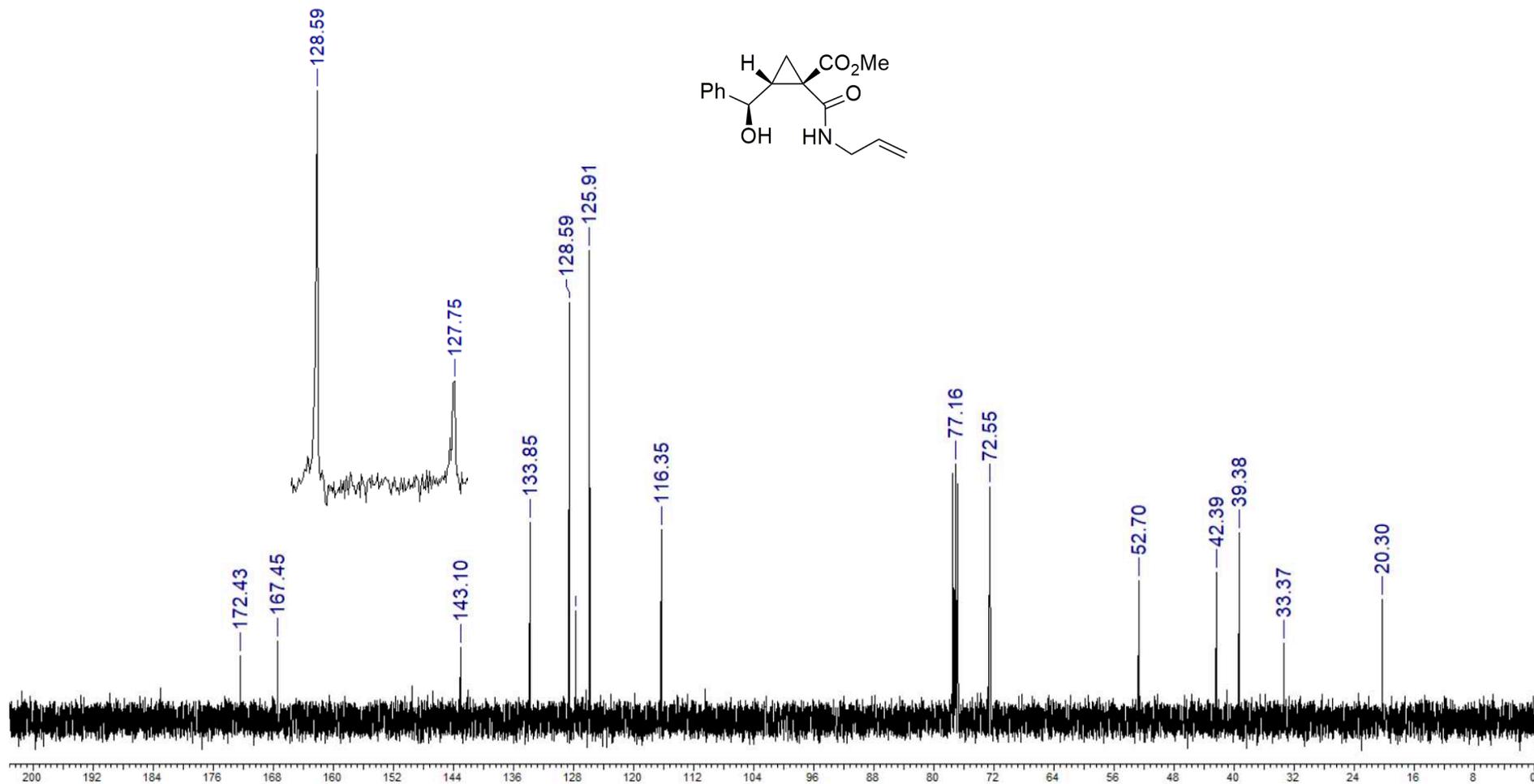
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 4-*epi*-2-oxo-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**epi-5a**).



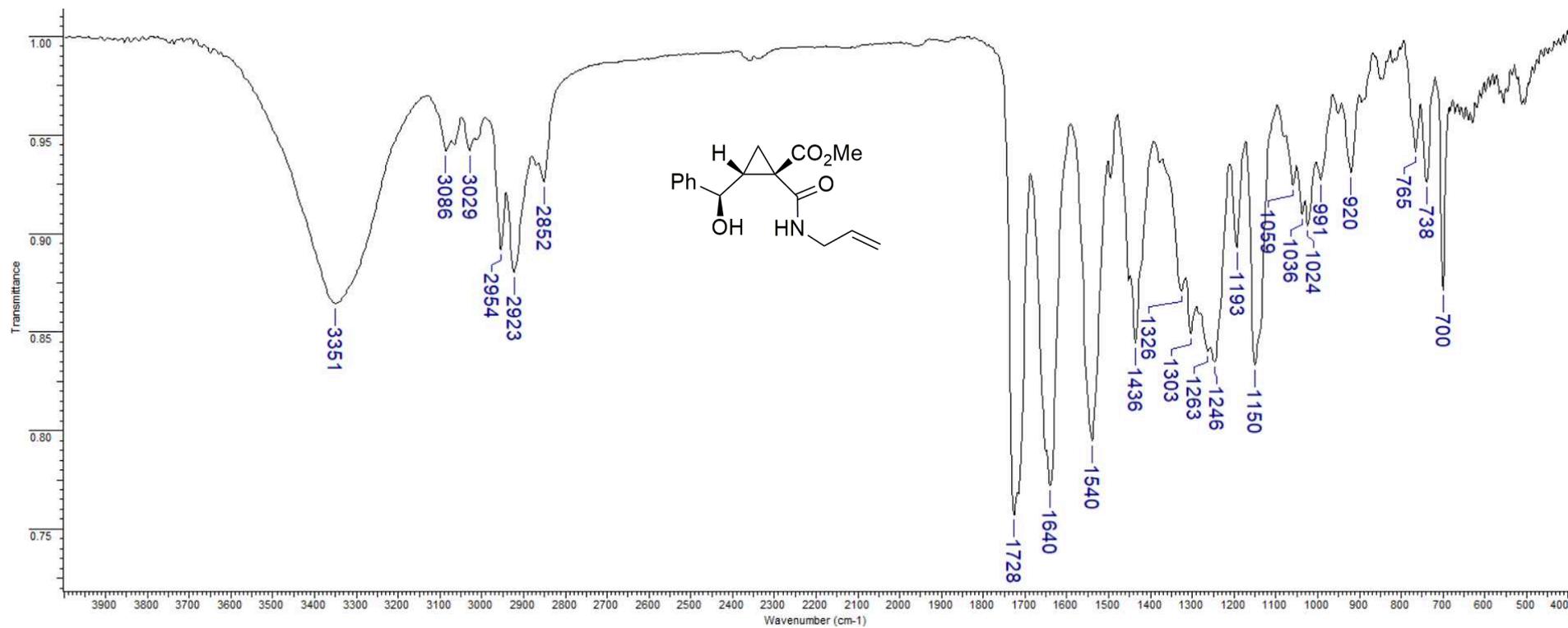
Espectro de IV (KBr) do 4-*epi*-2-oxo-4-fenil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metila (**epi-5a**).



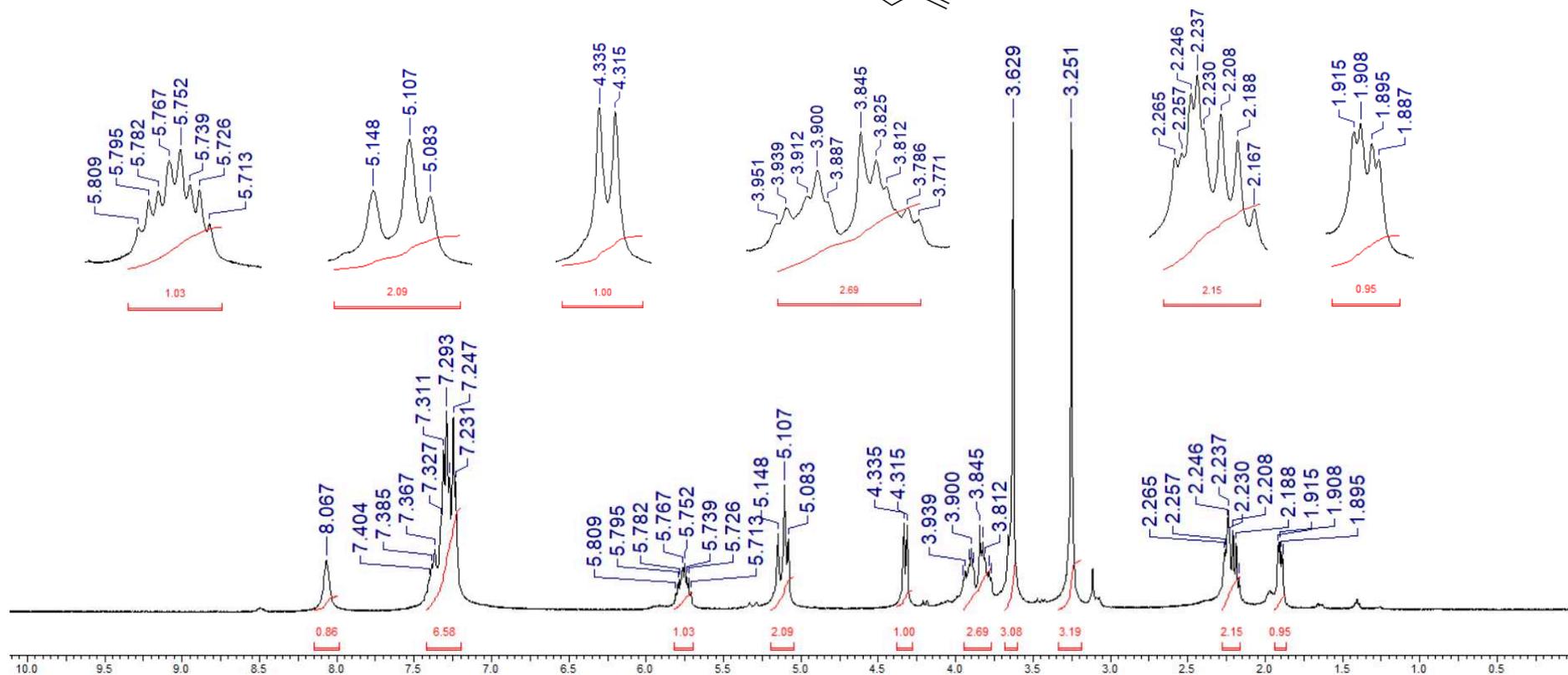
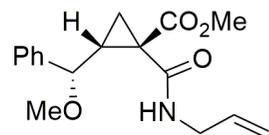
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *epi-1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (epi-6a)*.



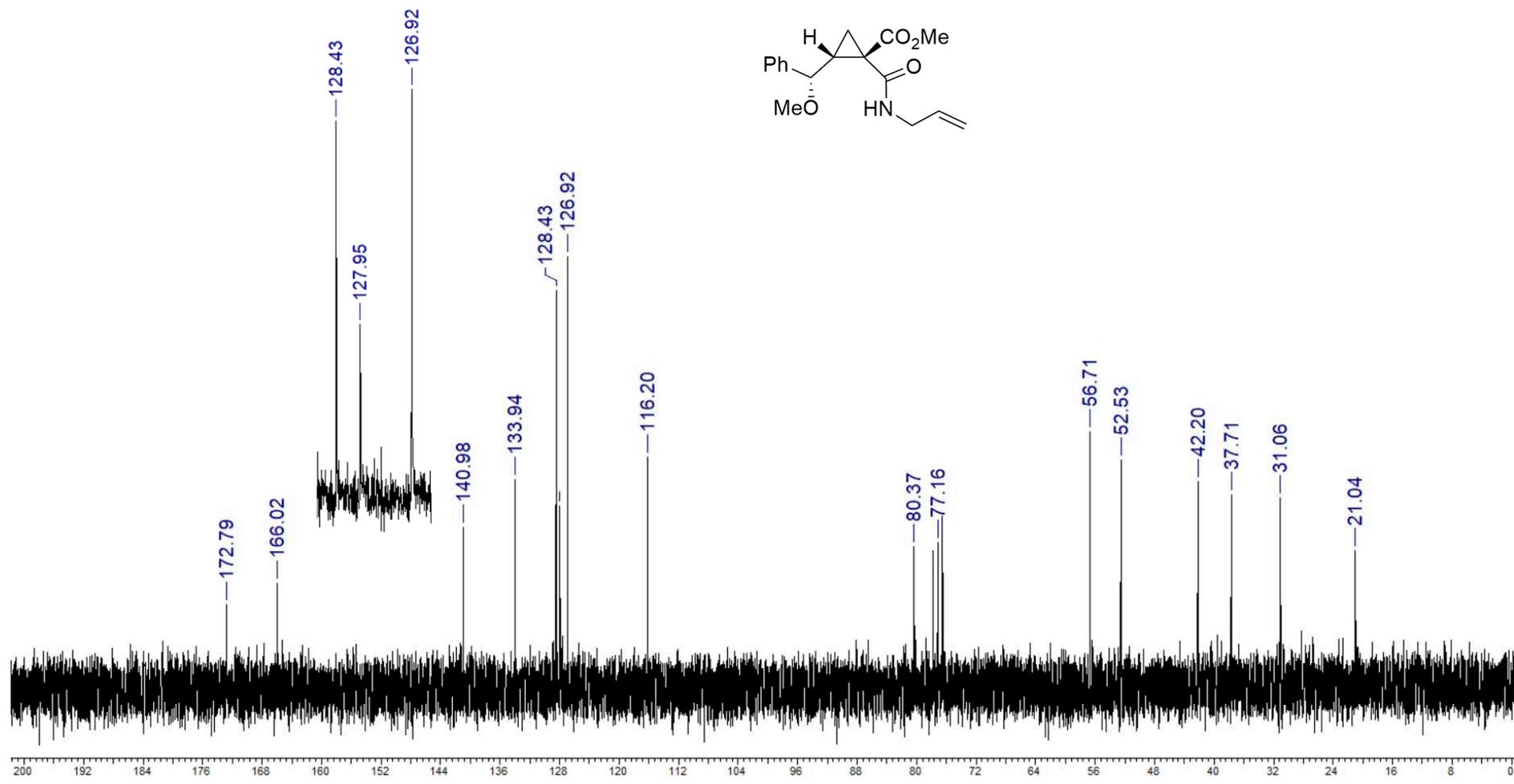
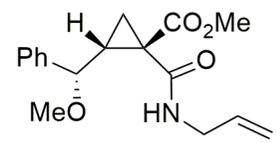
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *epi*-1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**epi-6a**).



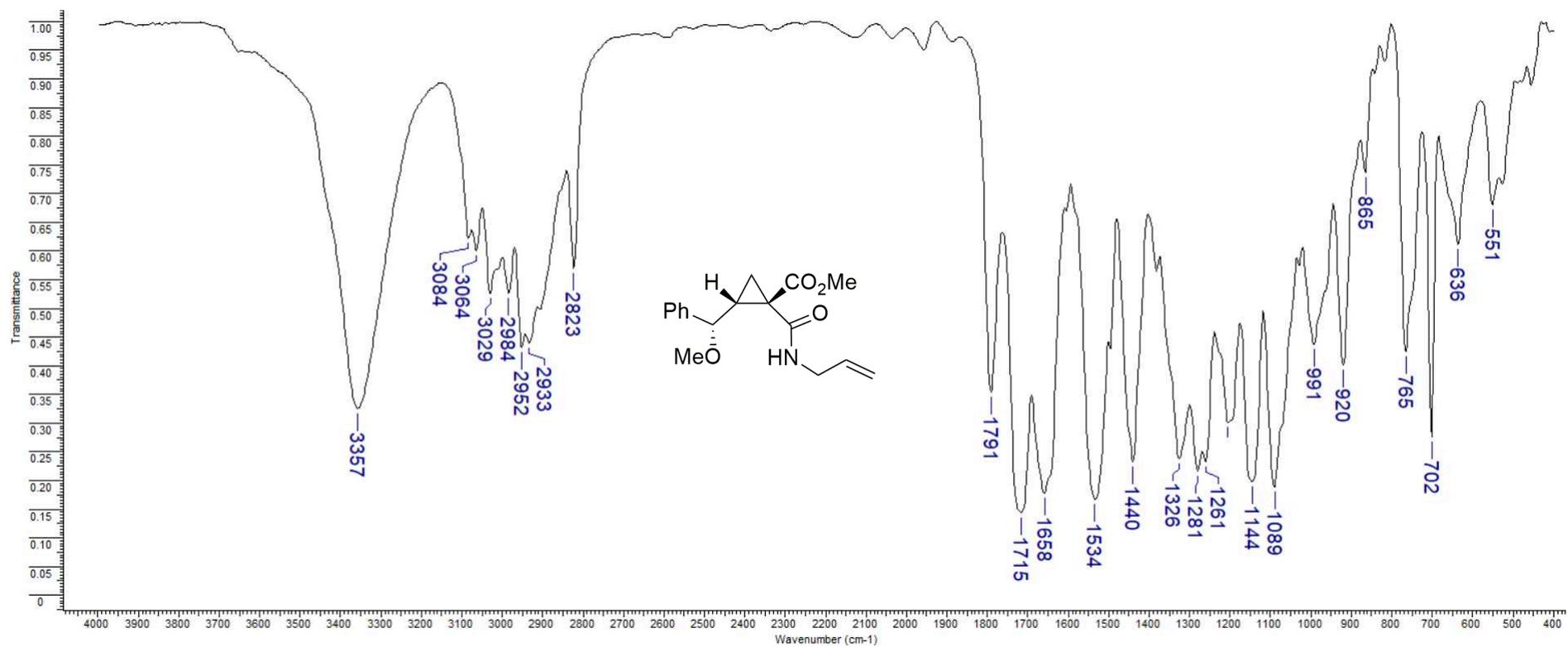
Espectro de IV (KBr) do *epi*-1-(alilcarbamoil)-2-[hidroxi(fenil)metil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**epi-6a**).



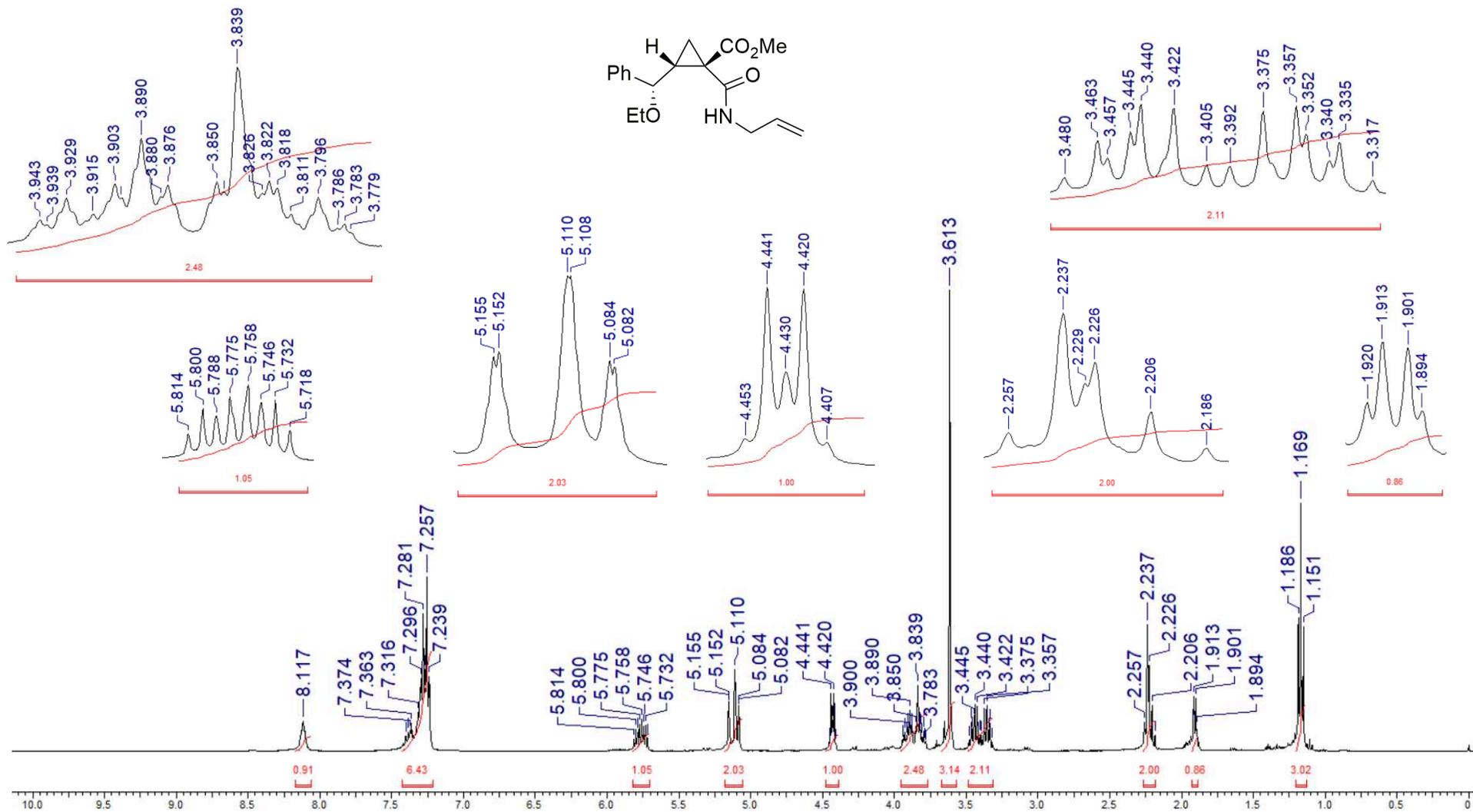
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoi)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54a**).



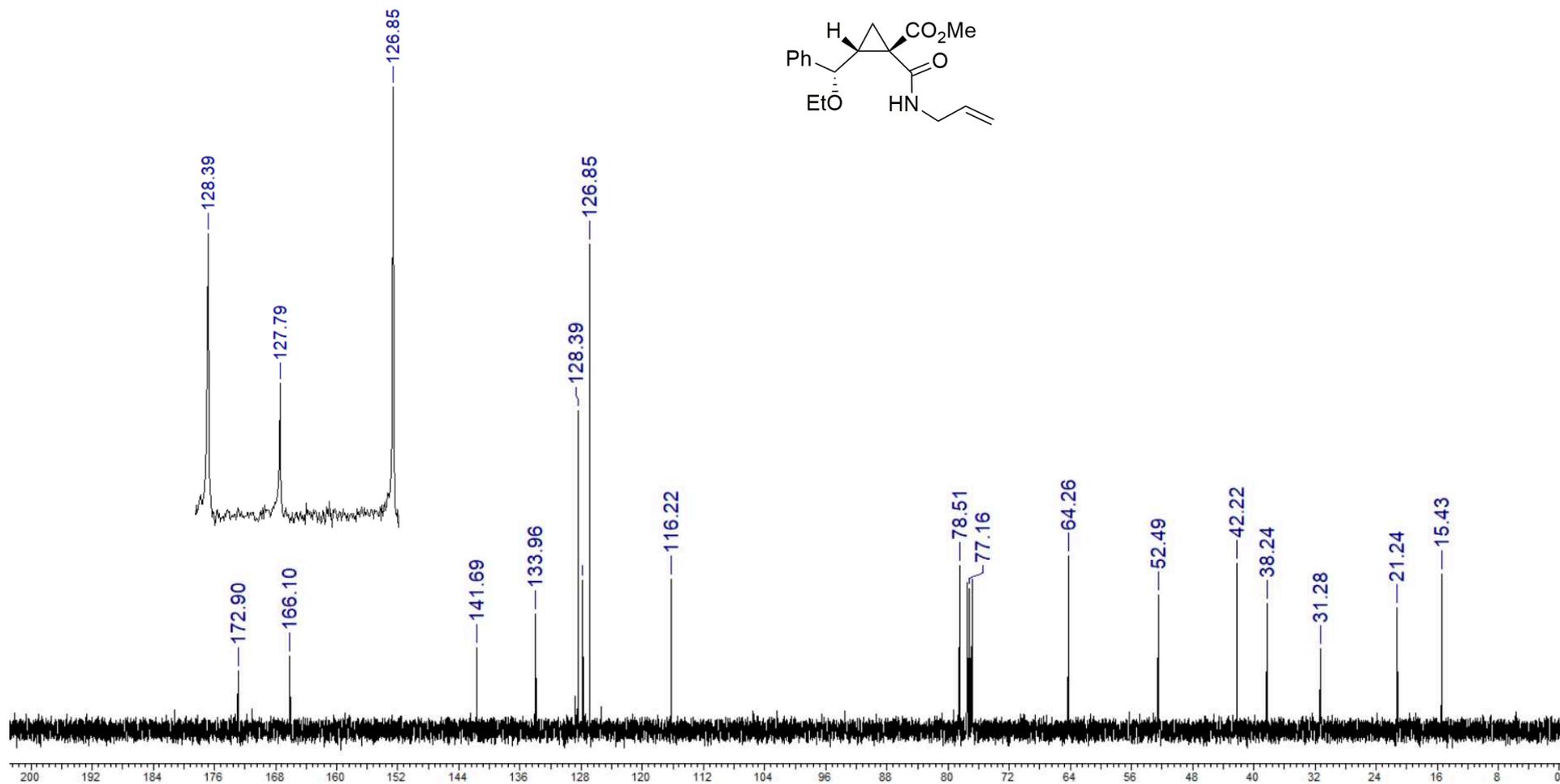
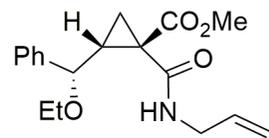
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (54a).



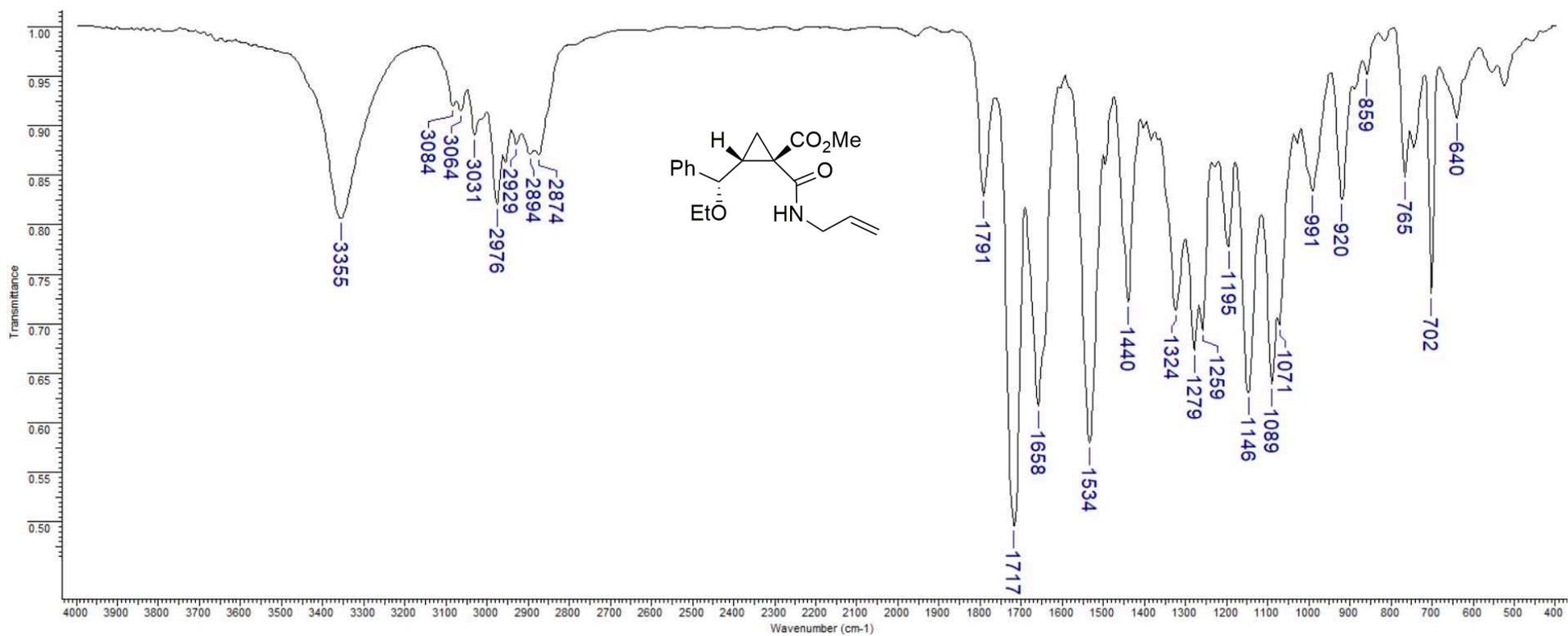
Espectro de IV (KBr) do 2-[metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54a**).



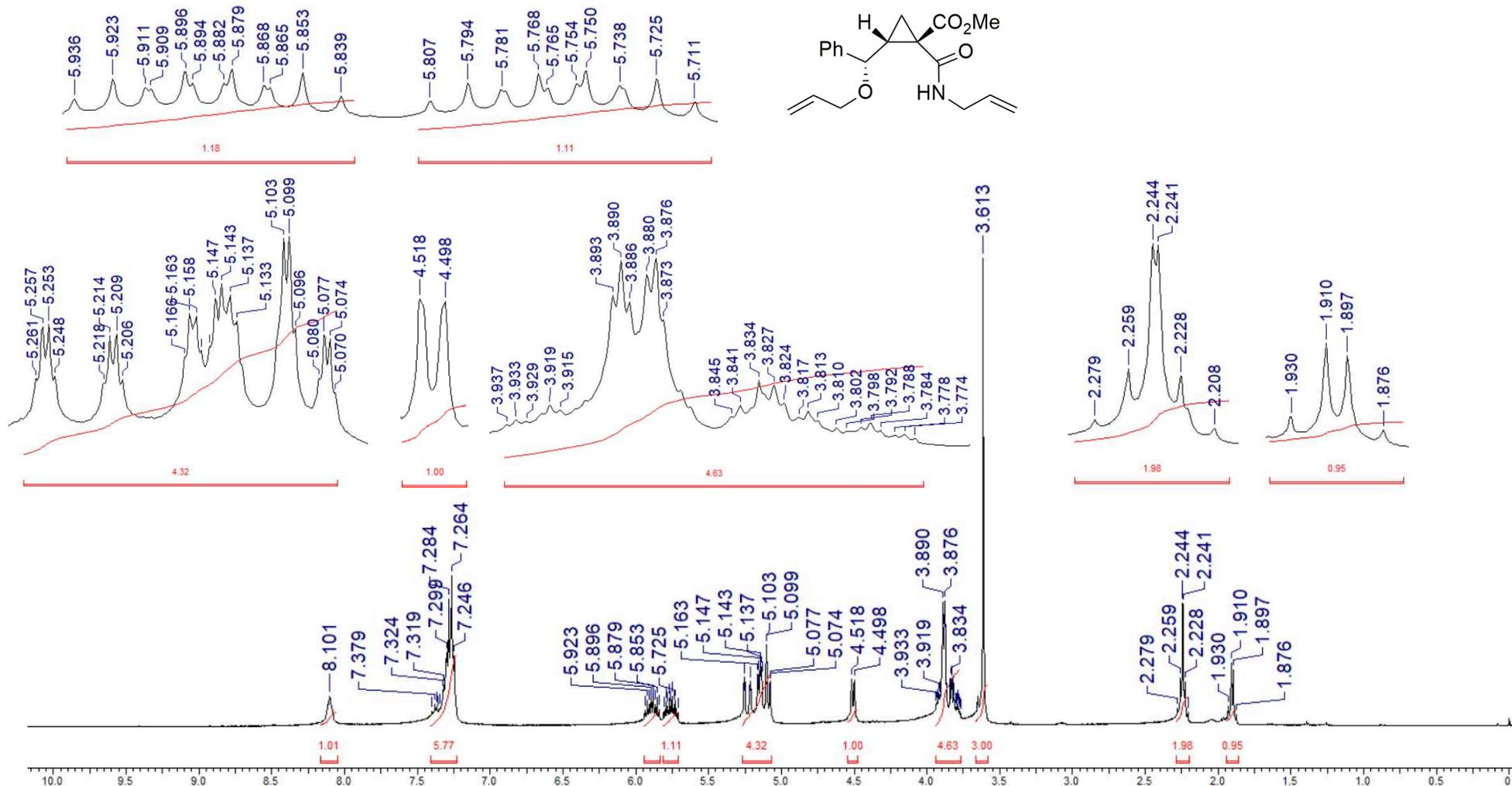
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[etoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54b**).



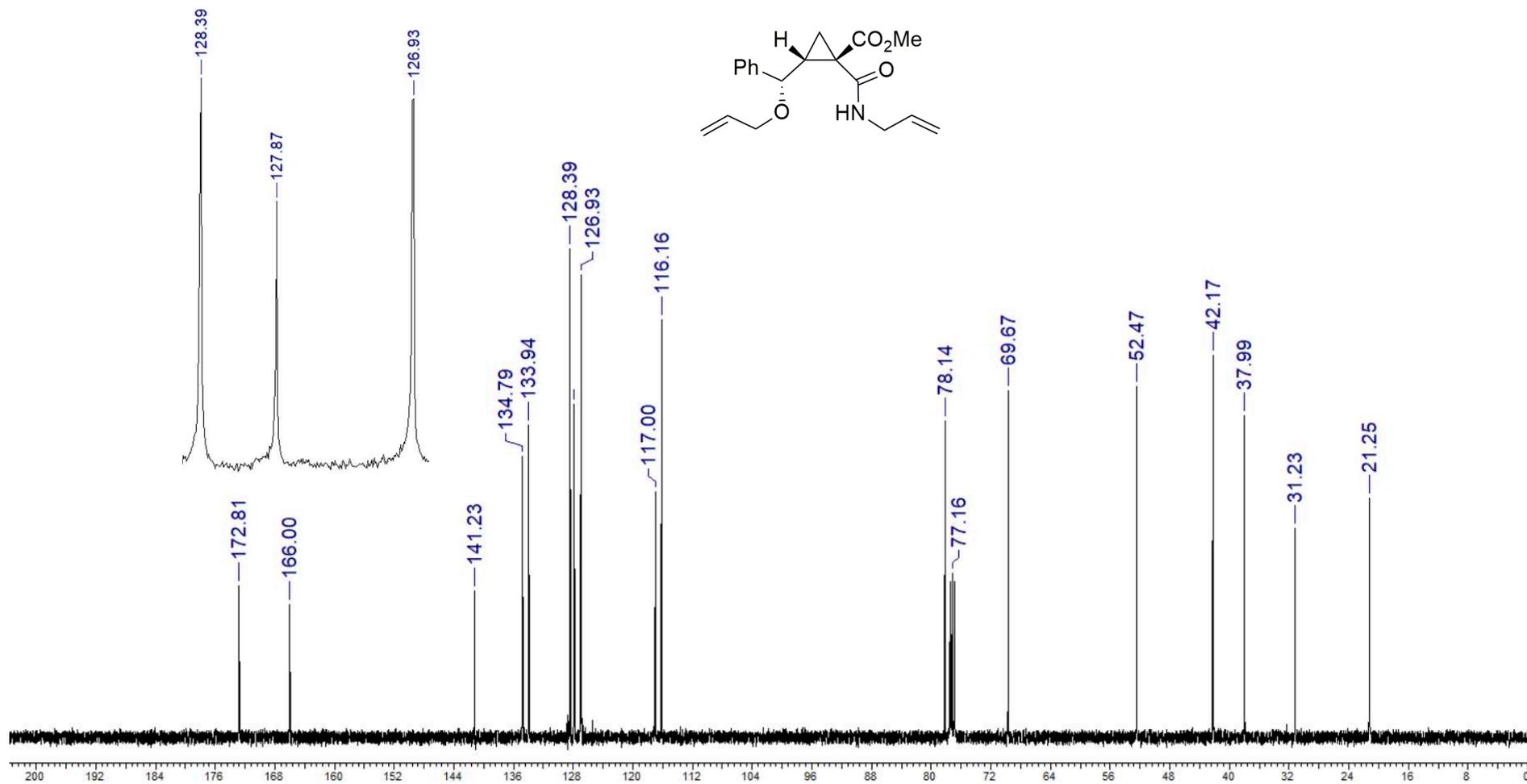
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[etoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (54b).



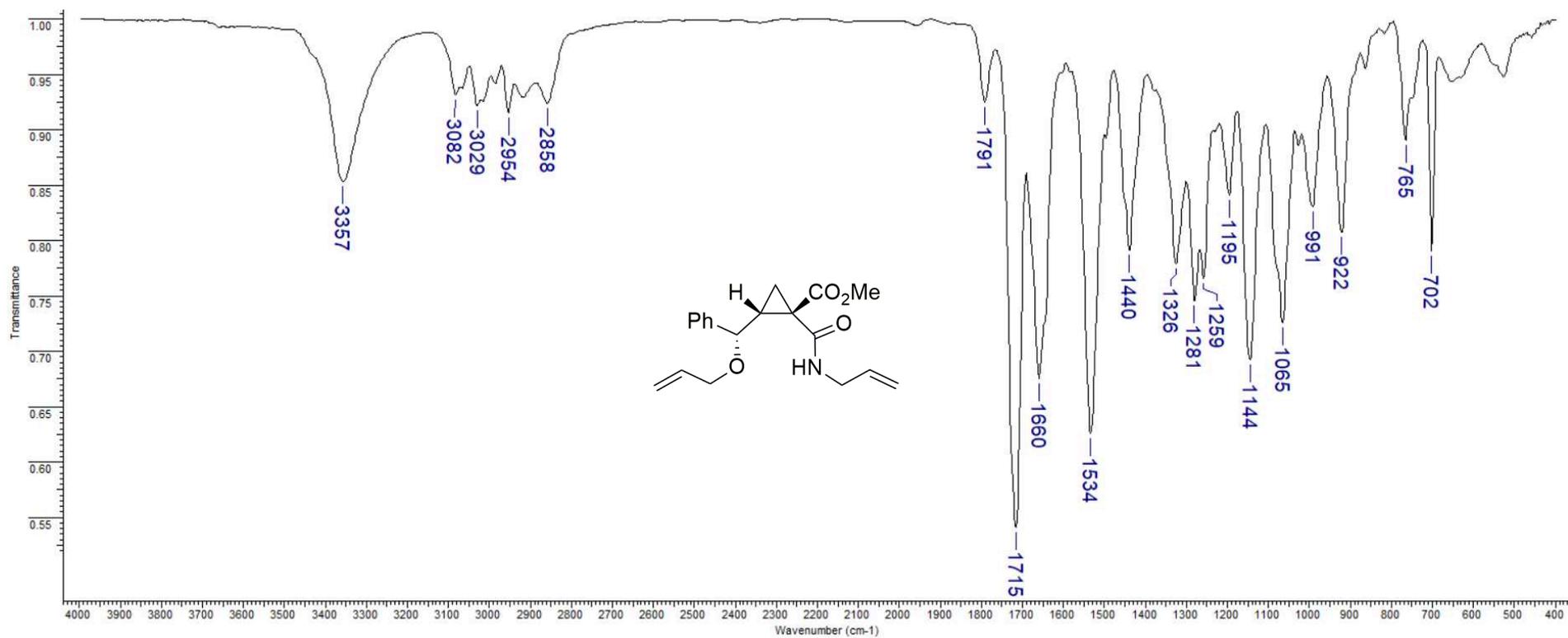
Espectro de IV (KBr) do 2-[etoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54b**).



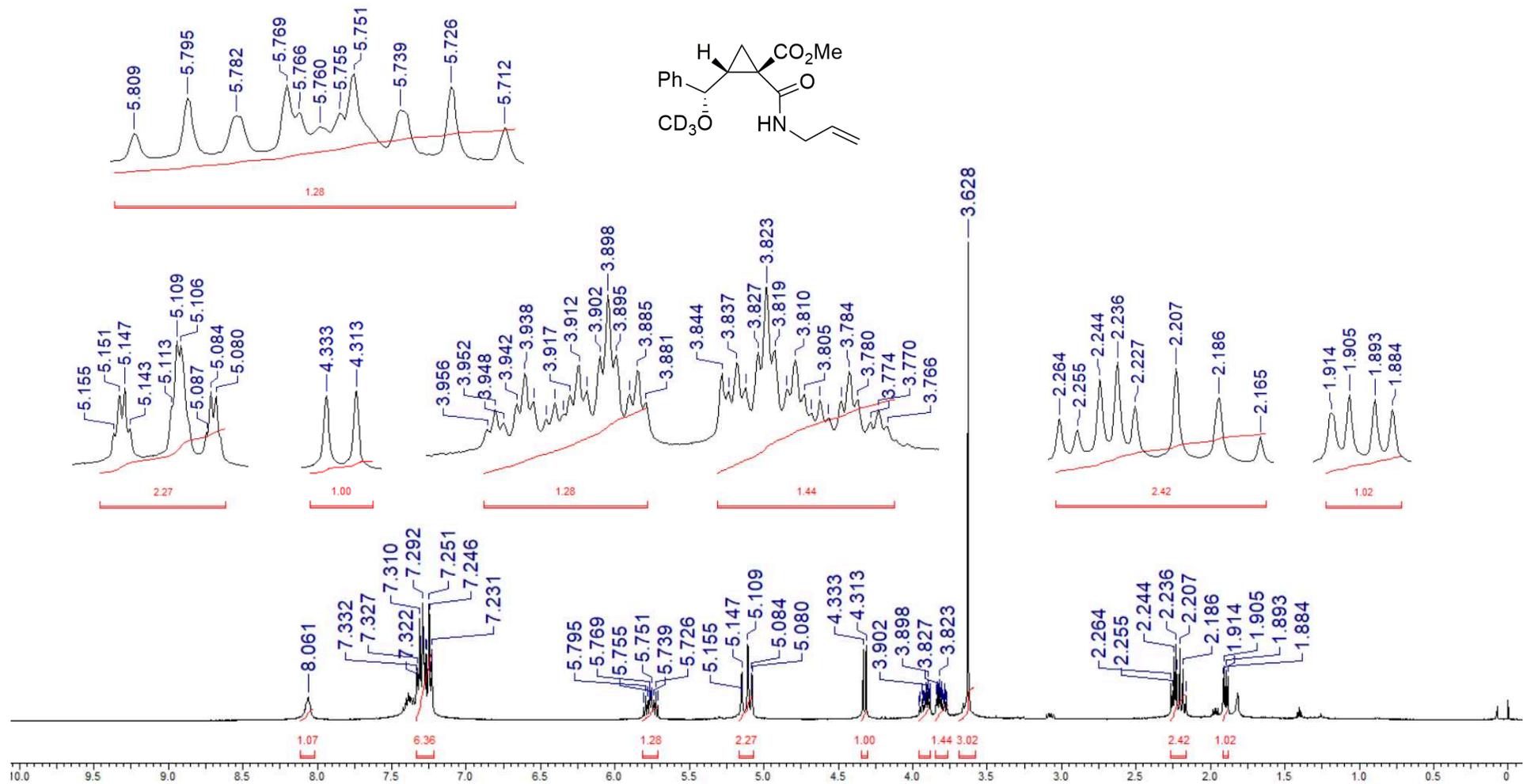
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[aliloxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**58c**).



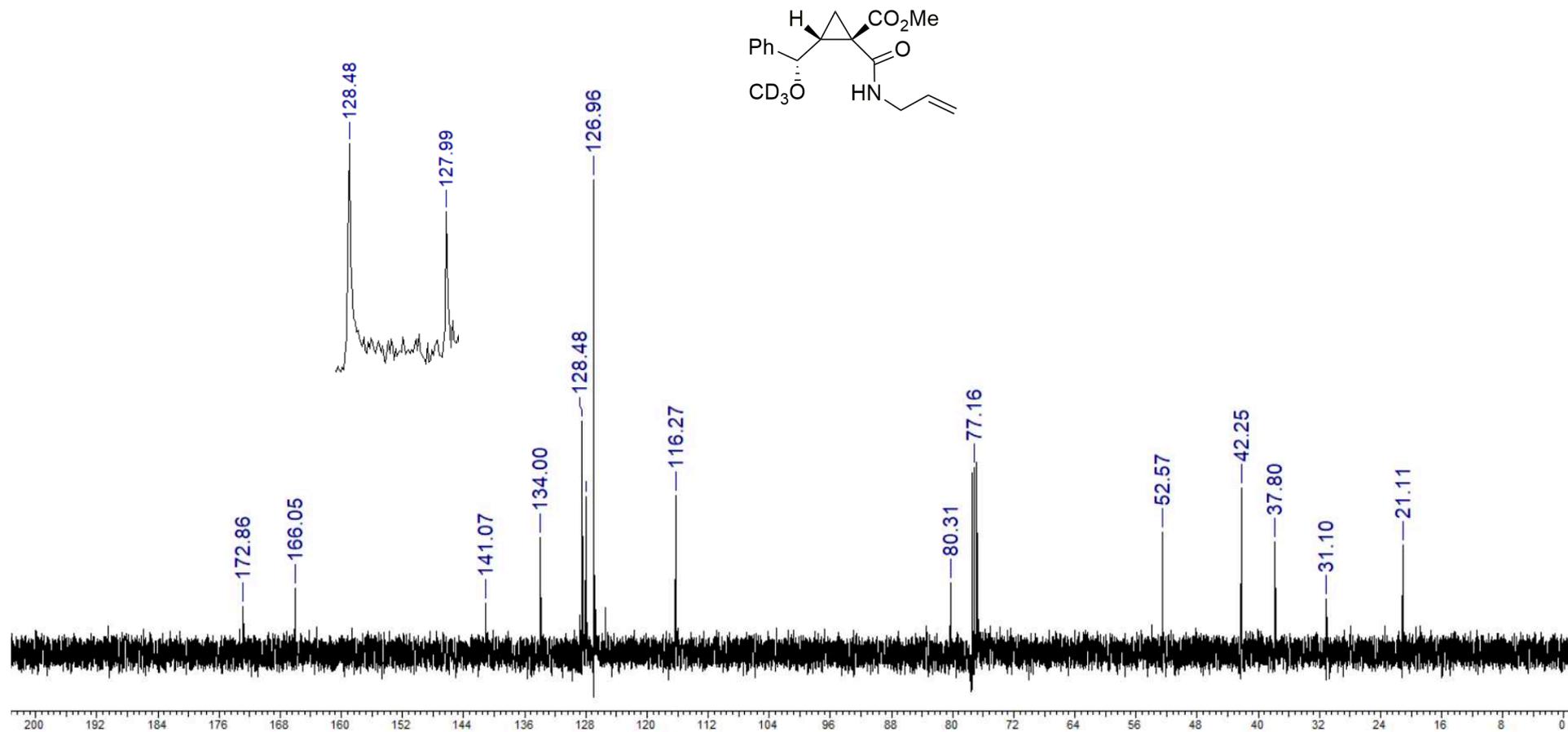
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[aliloxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54c**).



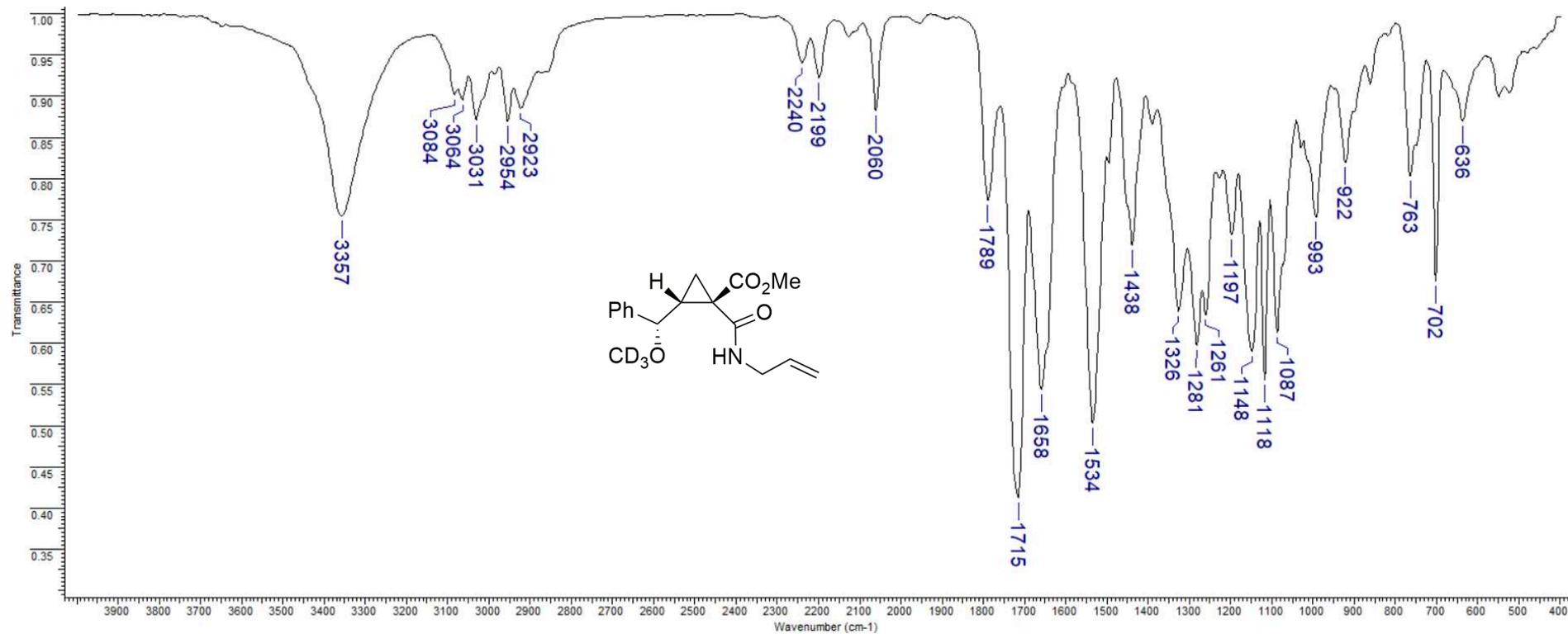
Espectro de IV (KBr) do 2-[aliloxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54c**).



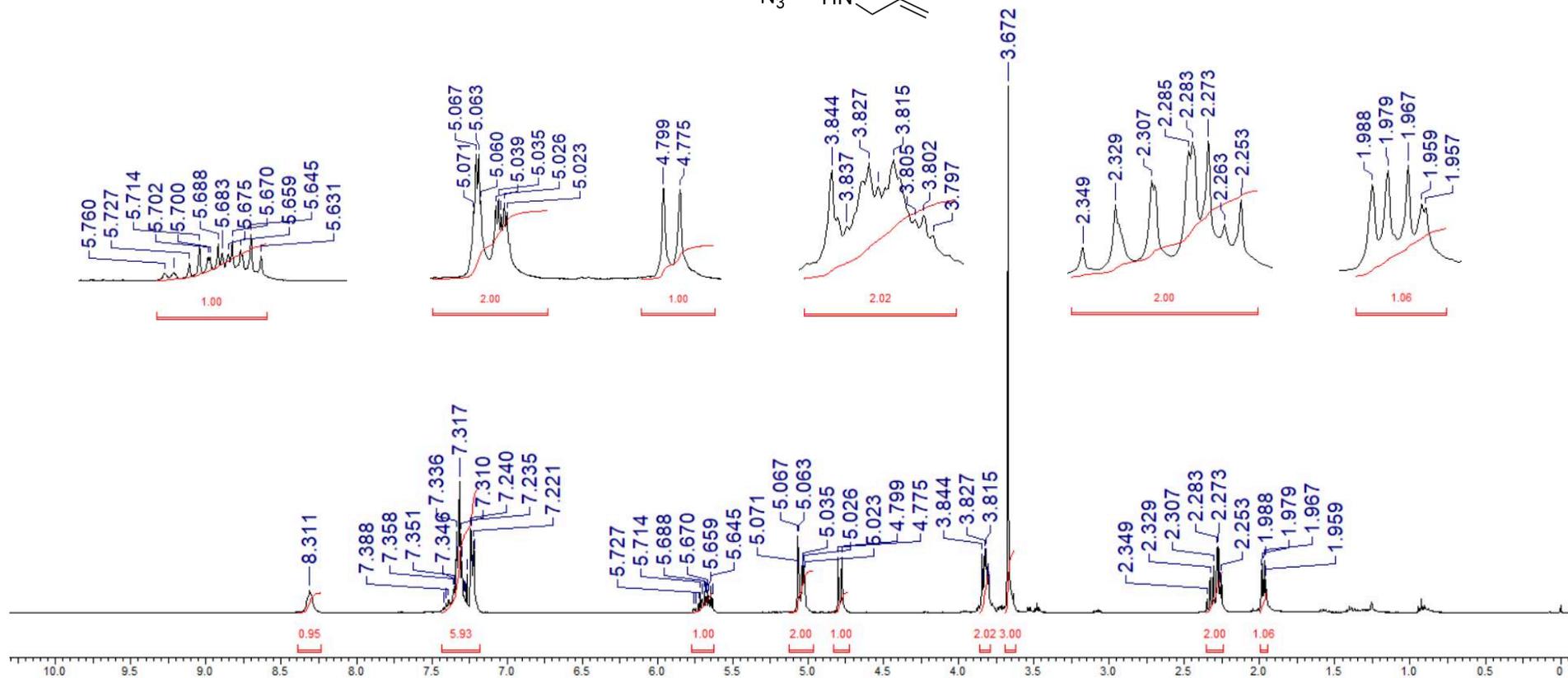
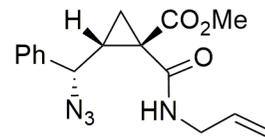
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)-metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoi)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54d**).



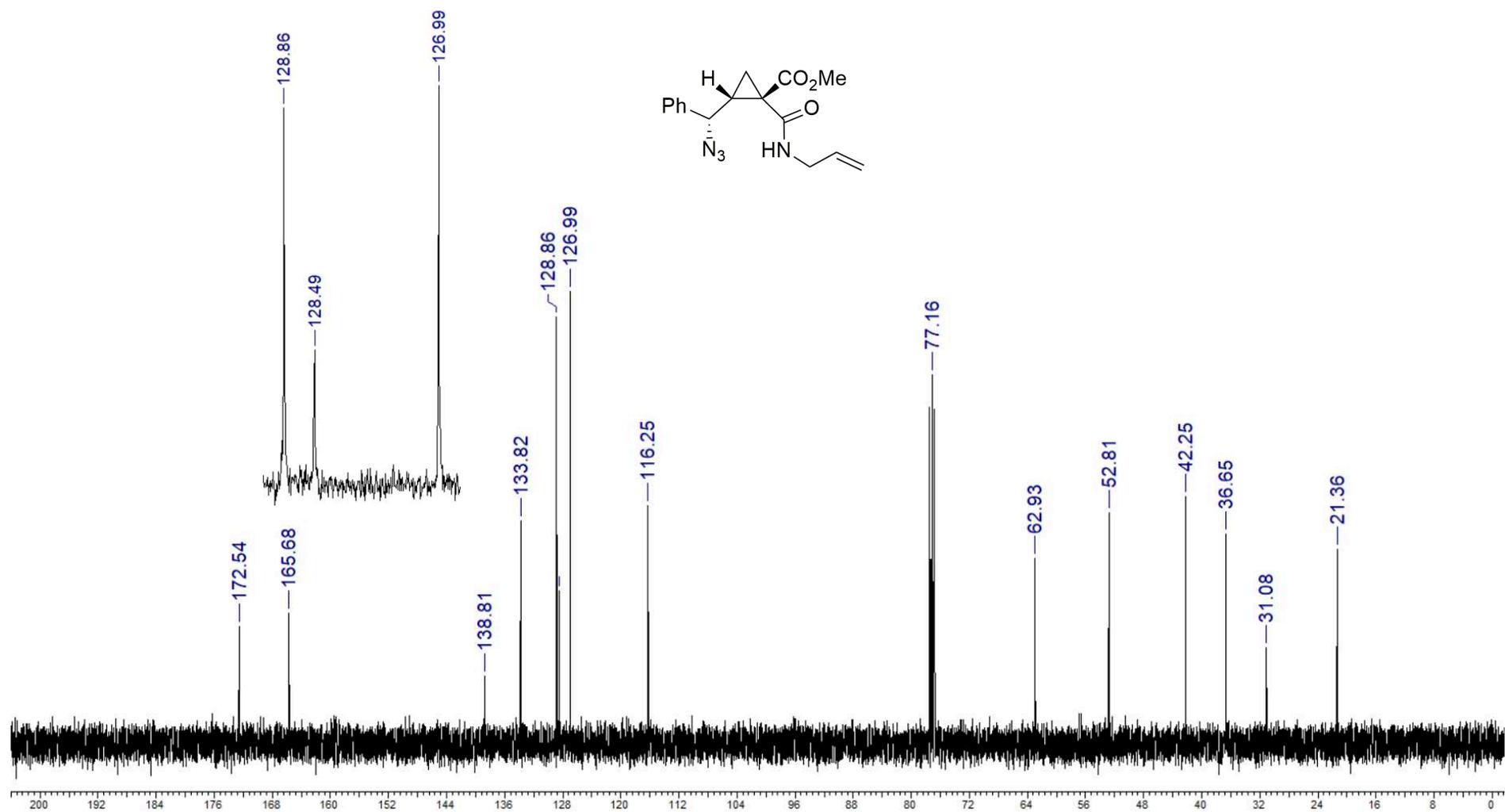
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)-metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54d**).



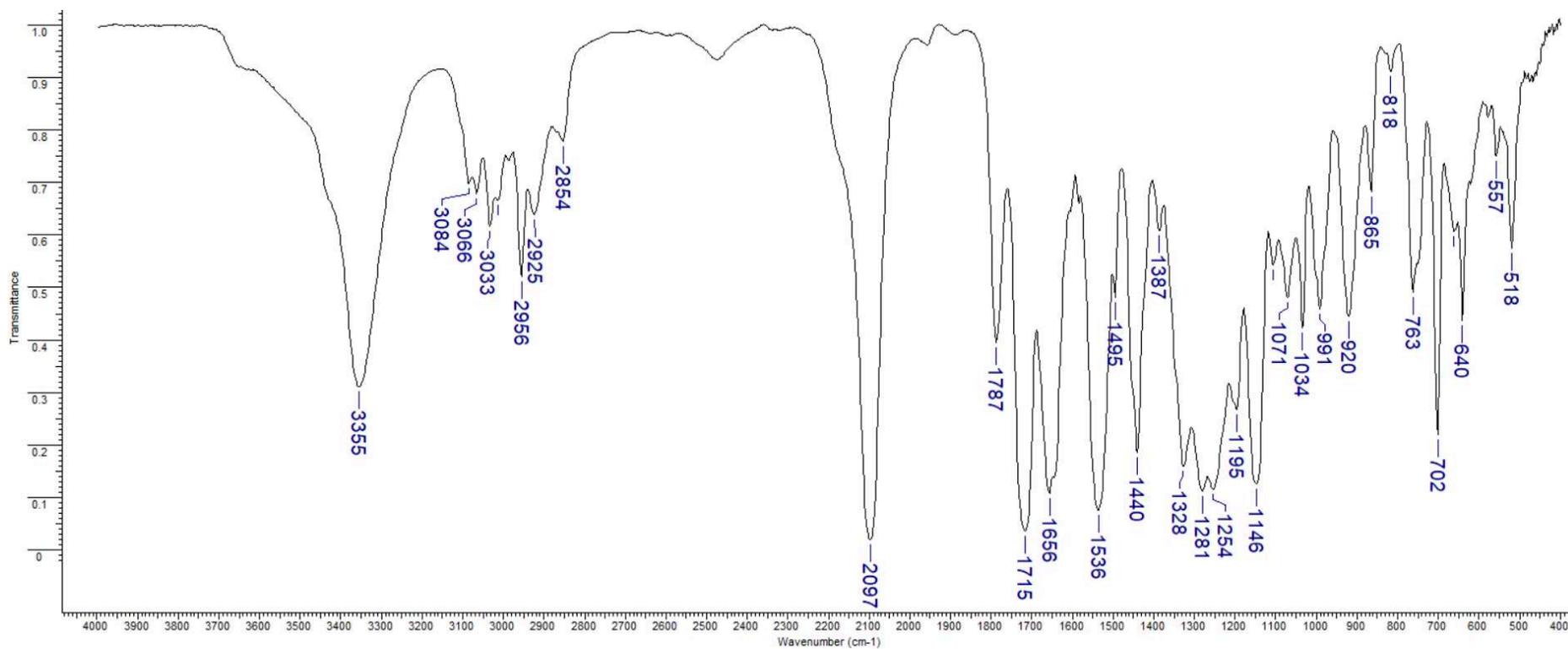
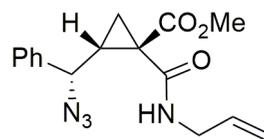
Espectro de IV (KBr) do 2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)-metoxi(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**54d**).



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[azido(fenil)metil]-1-(alilcarbamoi)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**55**).

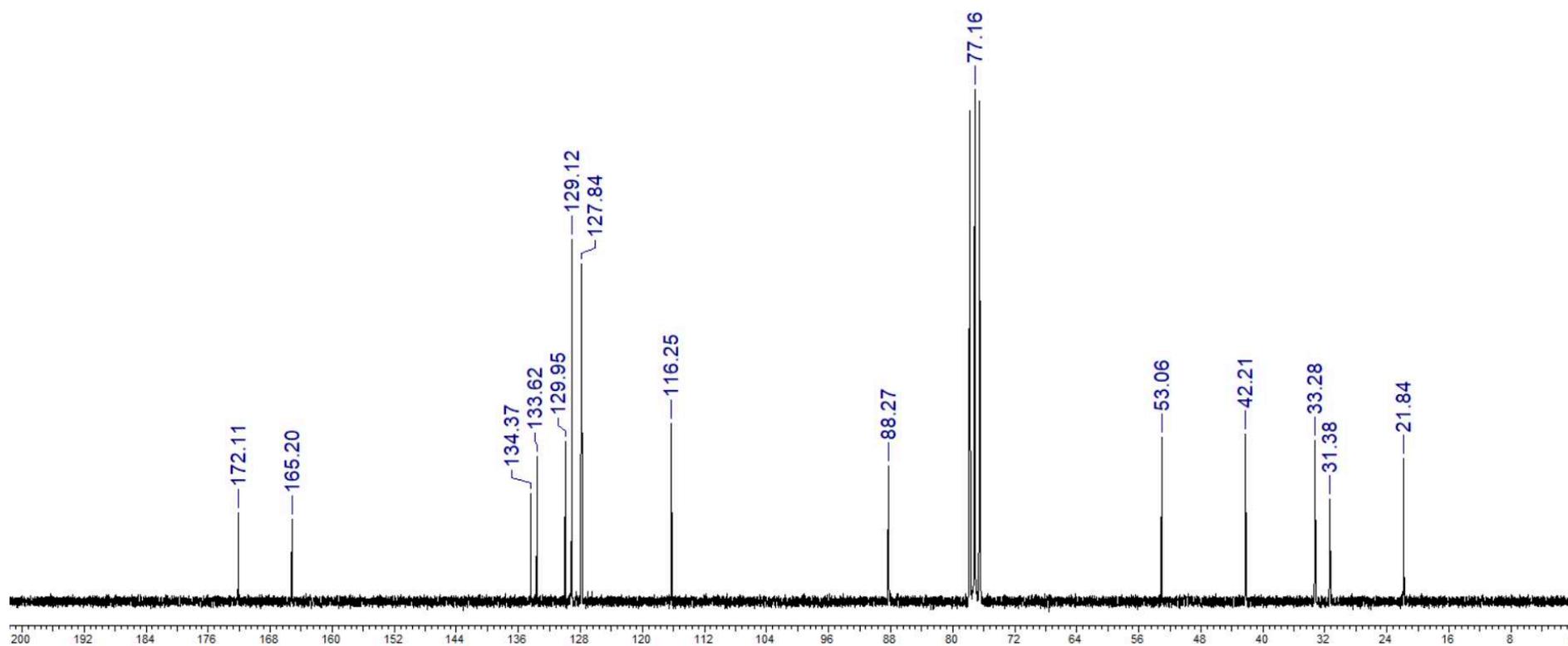
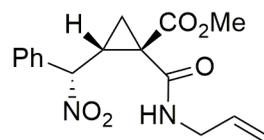


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[azido(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**55**).

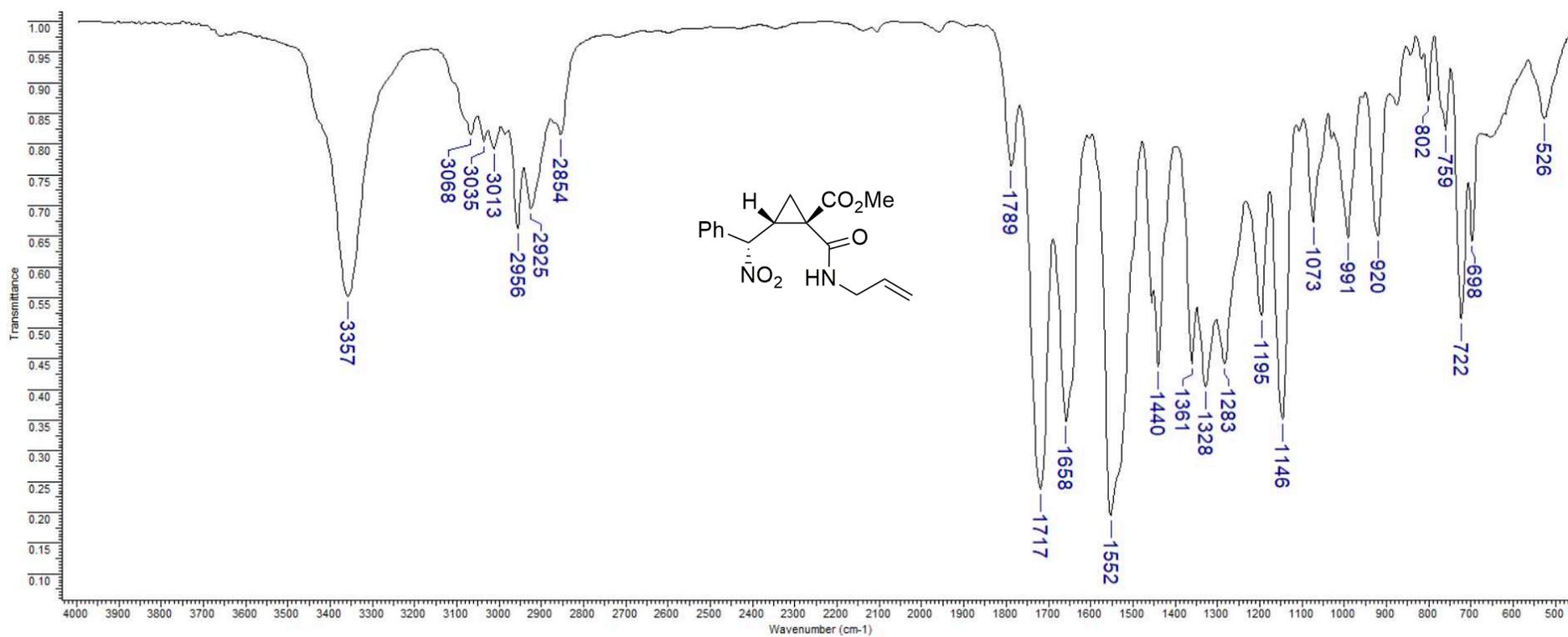


Espectro de IV (KBr) do 2-[azido(fenil)metil]-1-(alilcarbamoi)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**55**).

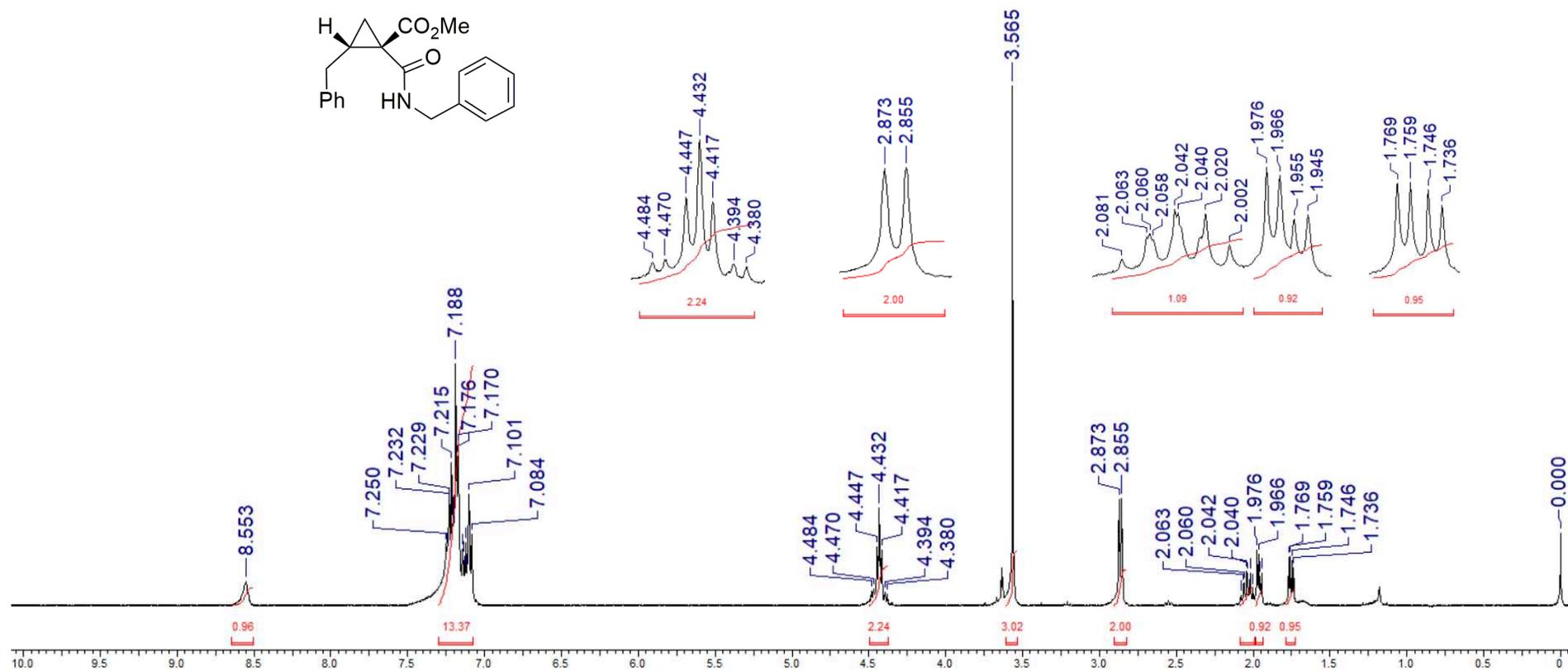




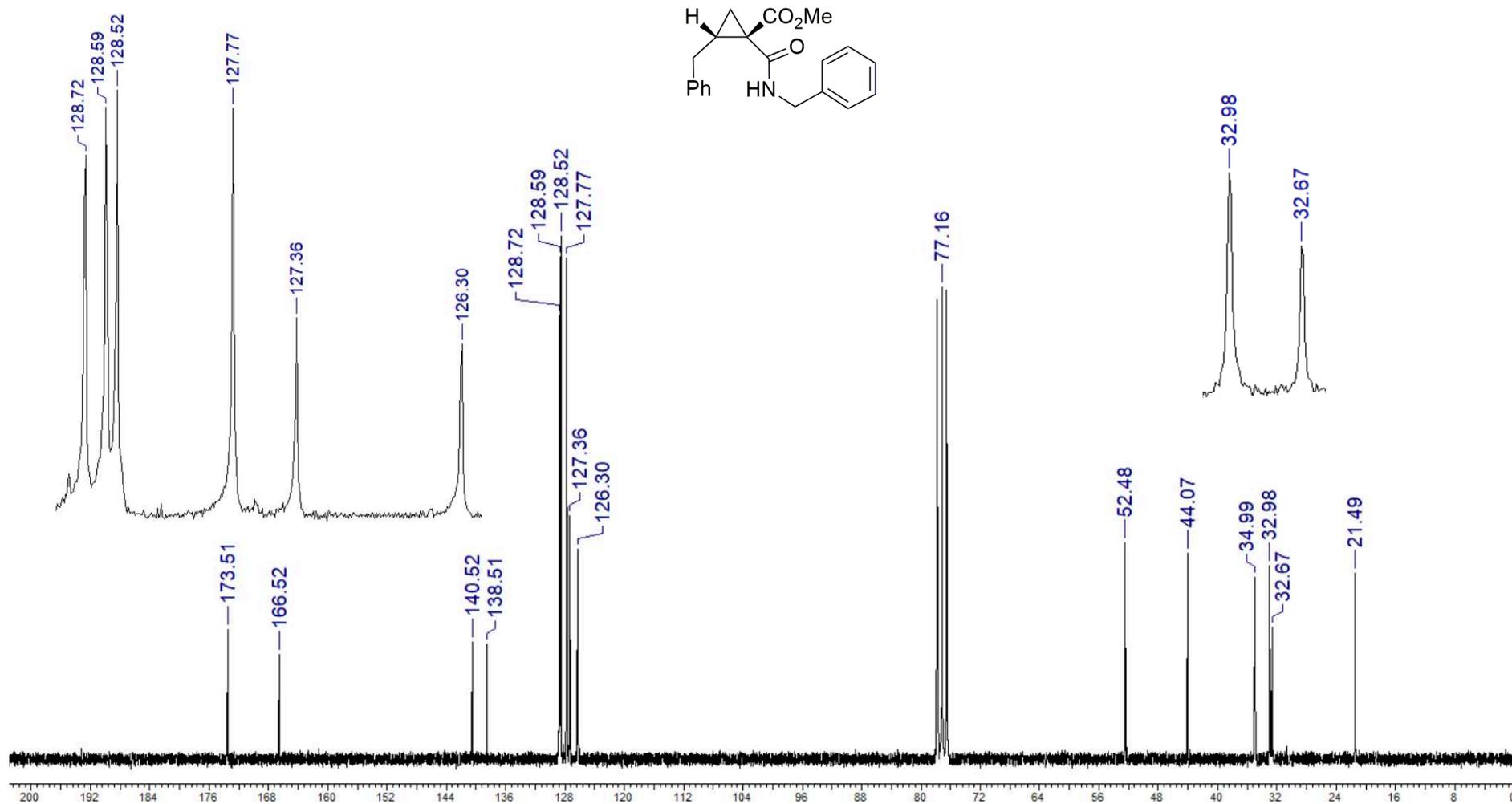
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[nitro(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**56**).



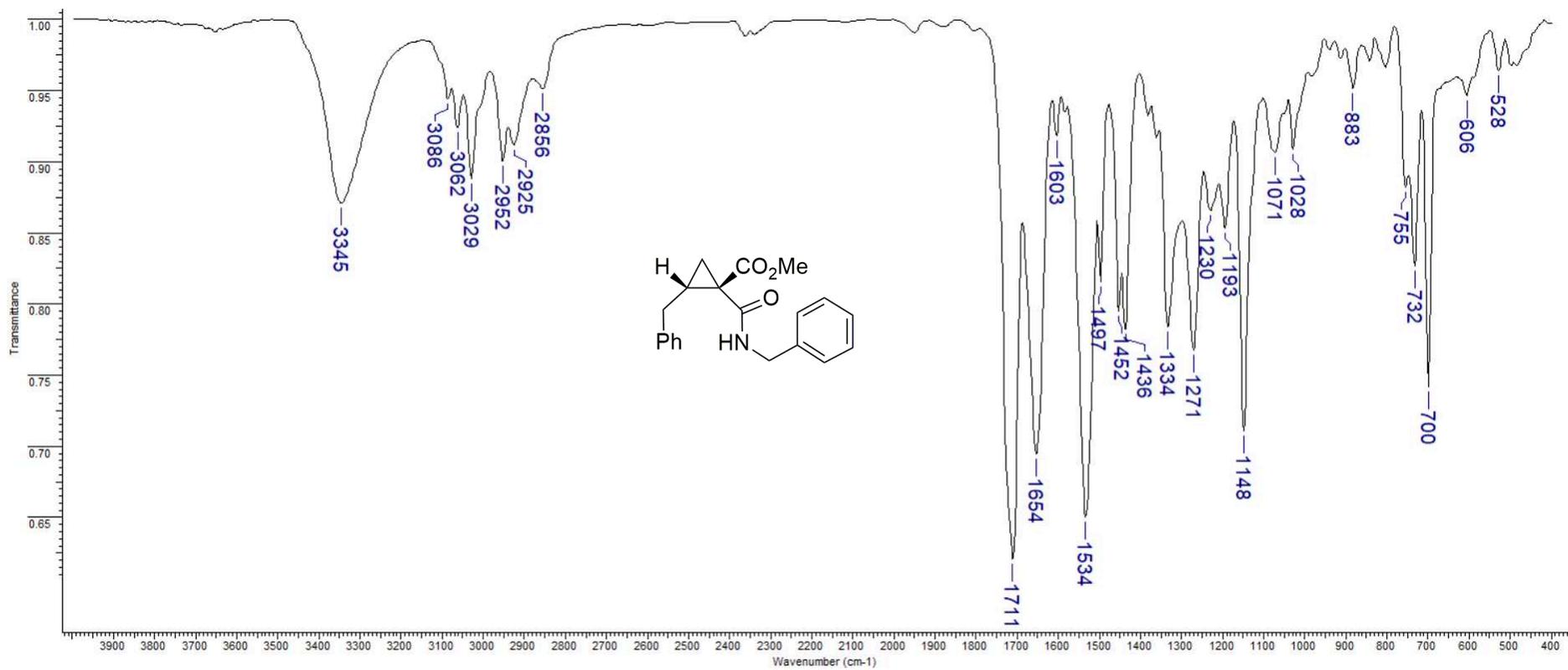
Espectro de IV (KBr) do 2-[nitro(fenil)metil]-1-(alilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**56**).



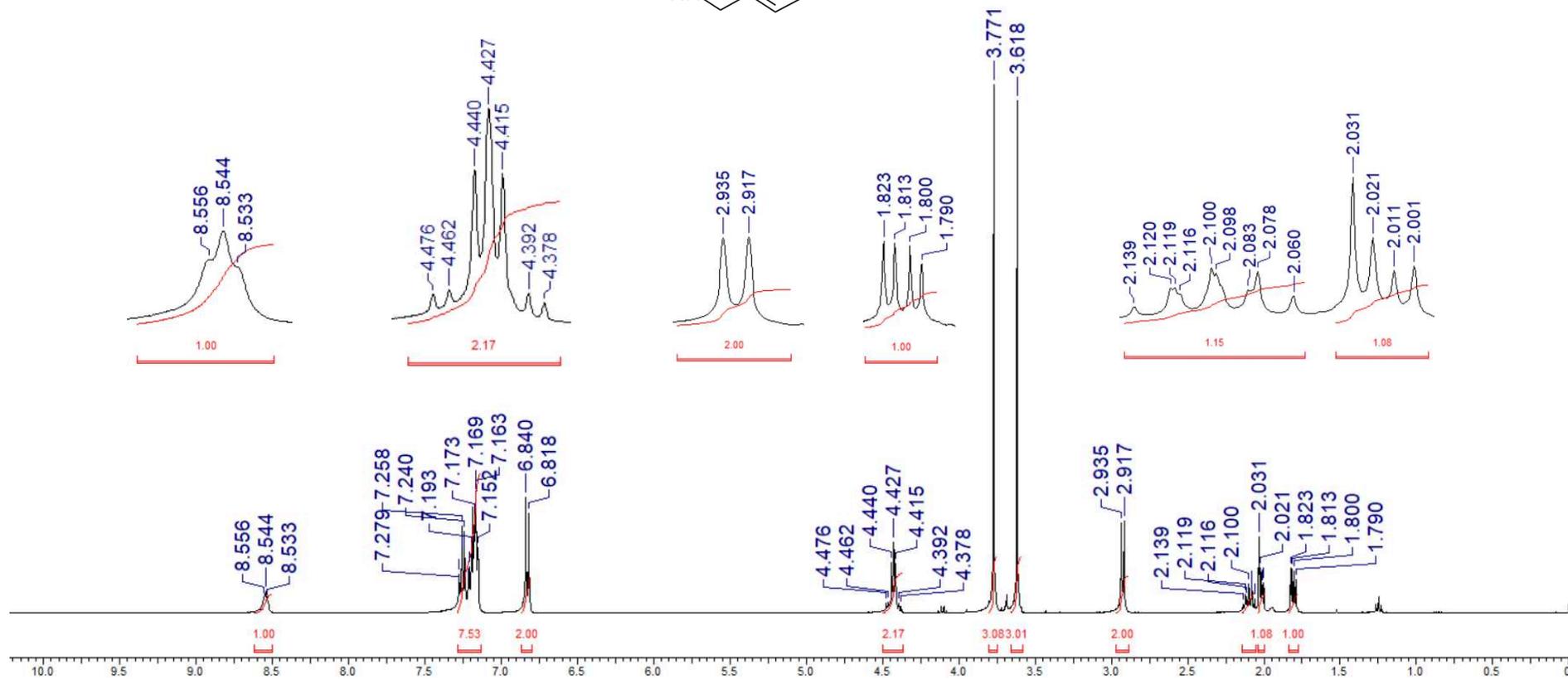
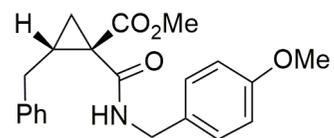
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-benzil-1-(benzilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (60f).



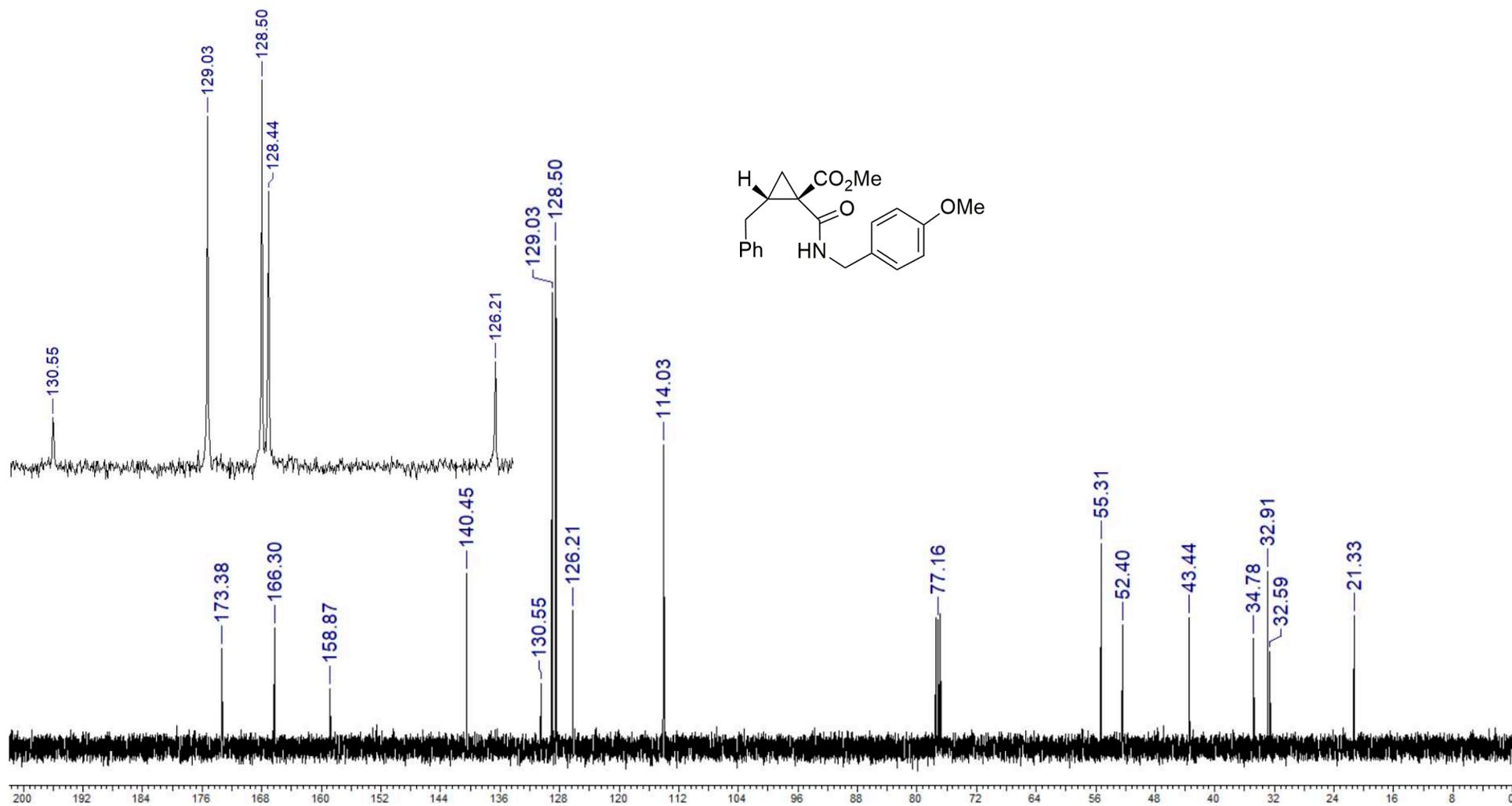
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-benzil-1-(benzilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (60f).



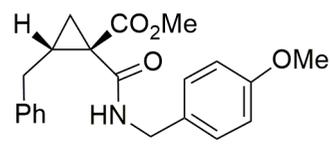
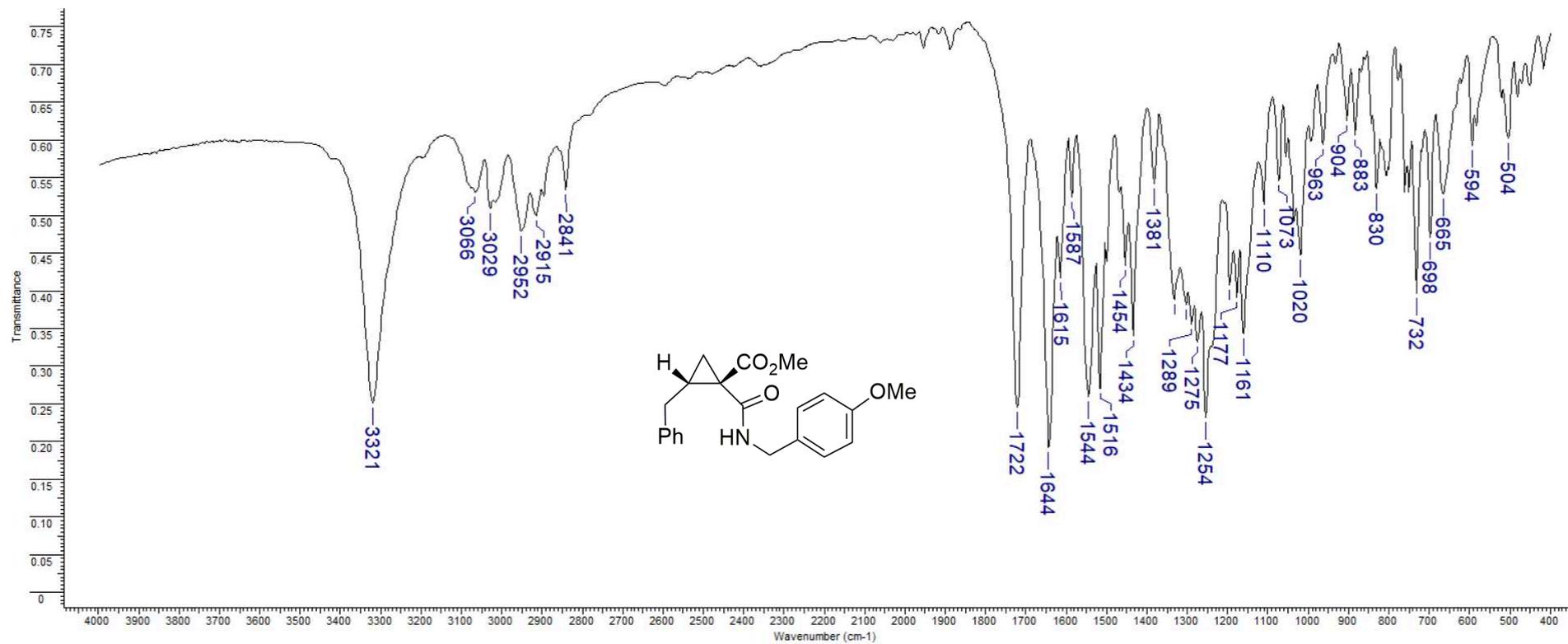
Espectro de IV (KBr) do 2-benzil-1-(benzilcarbamoil)ciclopropano-1-carboxilato de metila (**60f**).



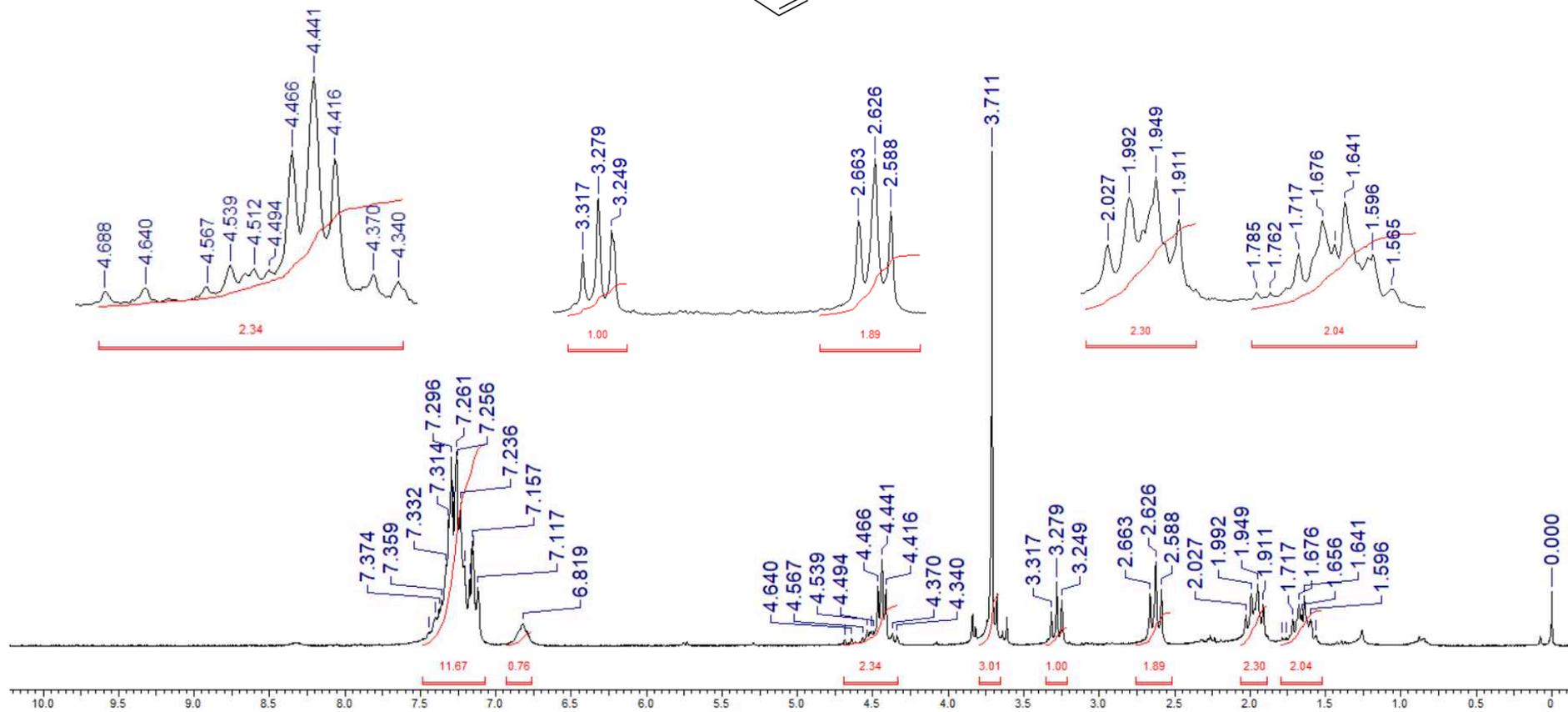
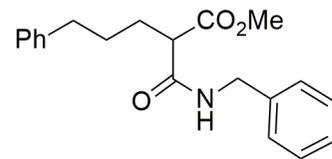
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-benzil-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**60g**).



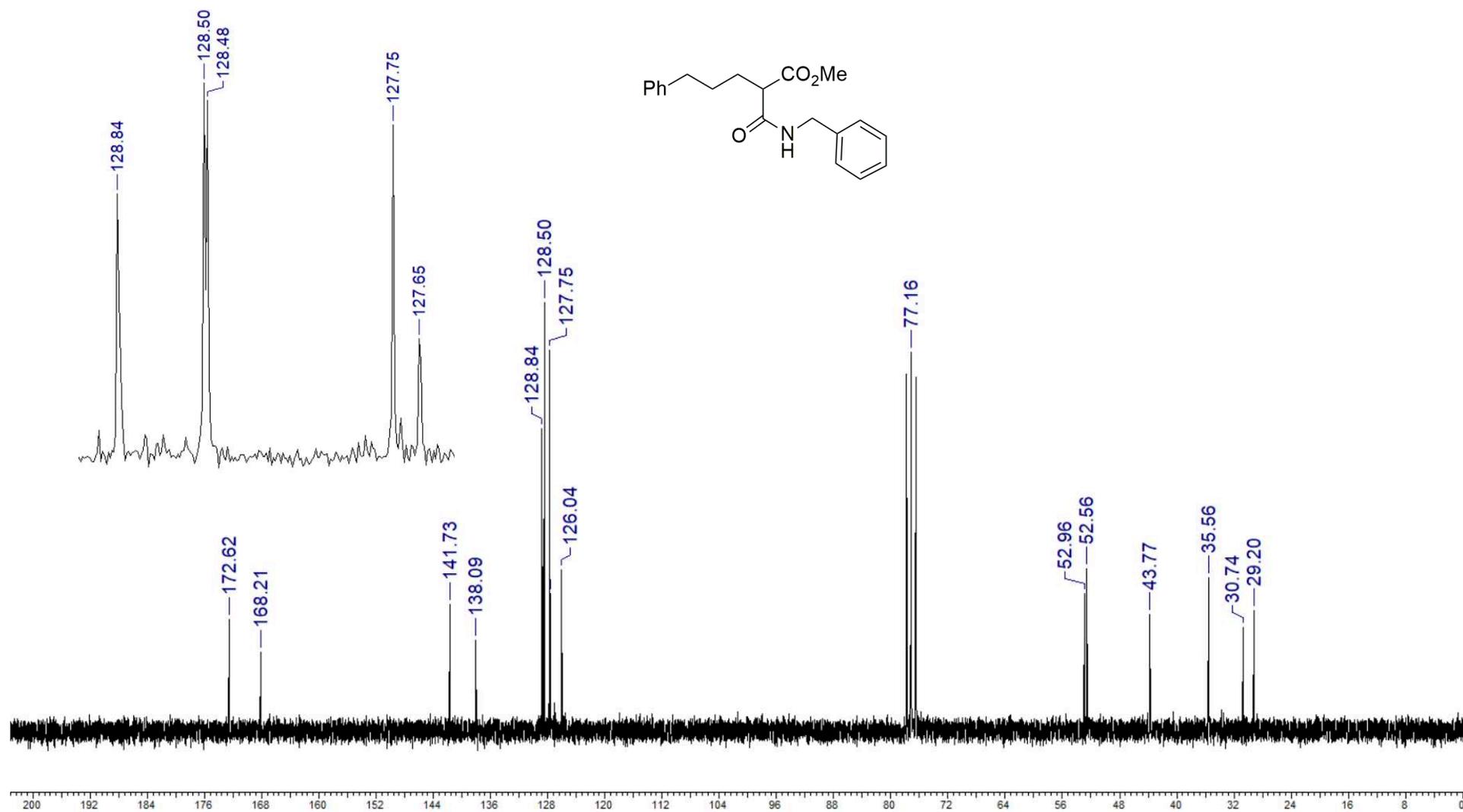
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-benzil-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (**60g**).



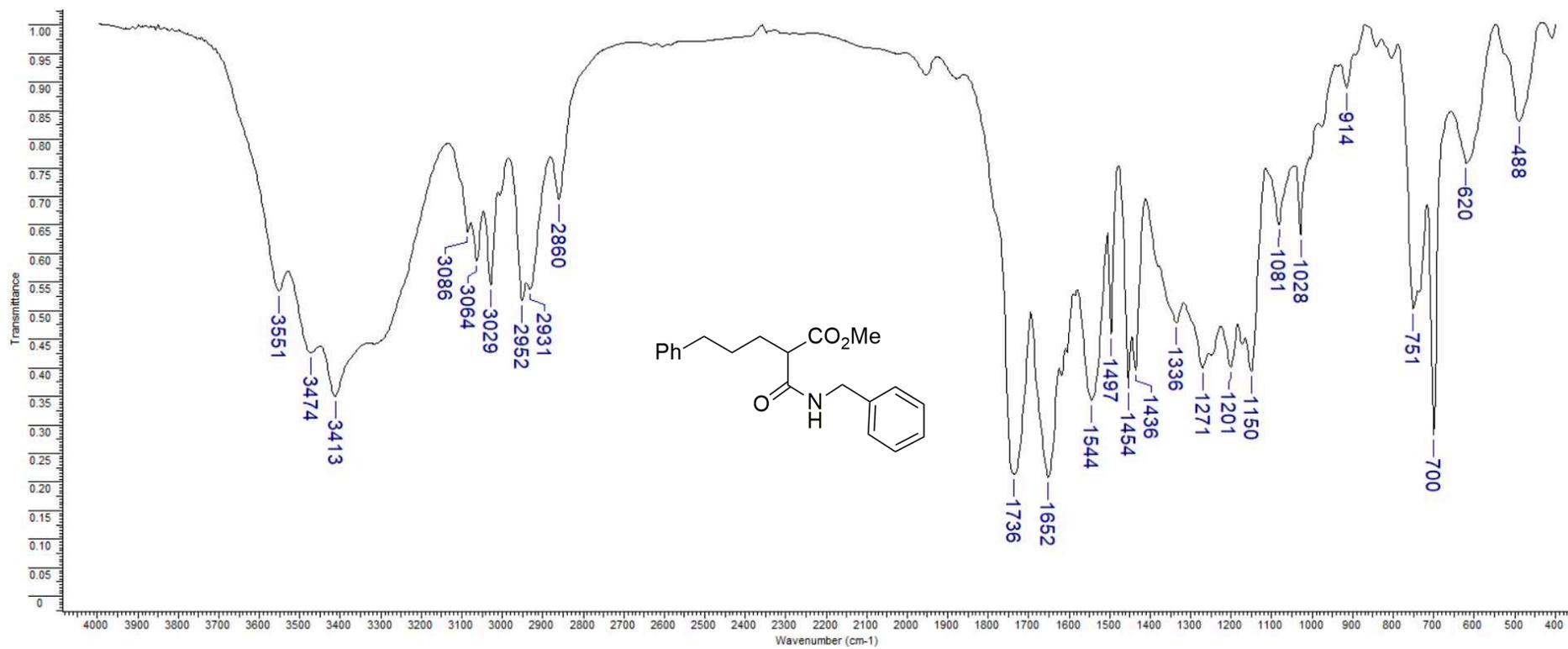
Espectro de IV (KBr) do 2-benzil-1-[(4-metoxibenzil)carbamoil]ciclopropano-1-carboxilato de metila (60g).



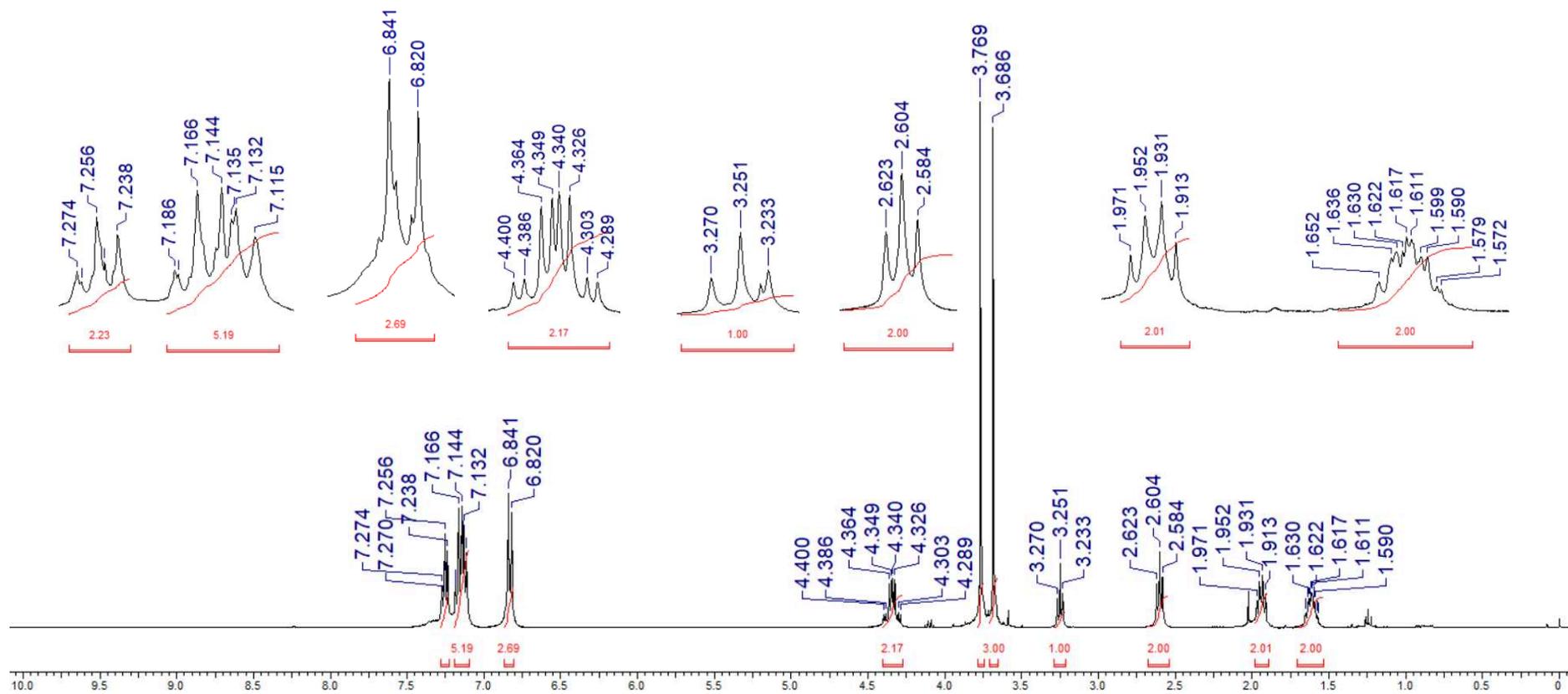
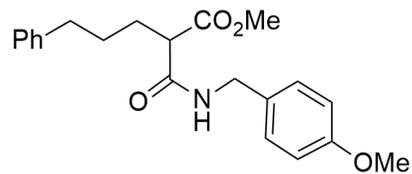
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-(benzilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (**61f**).



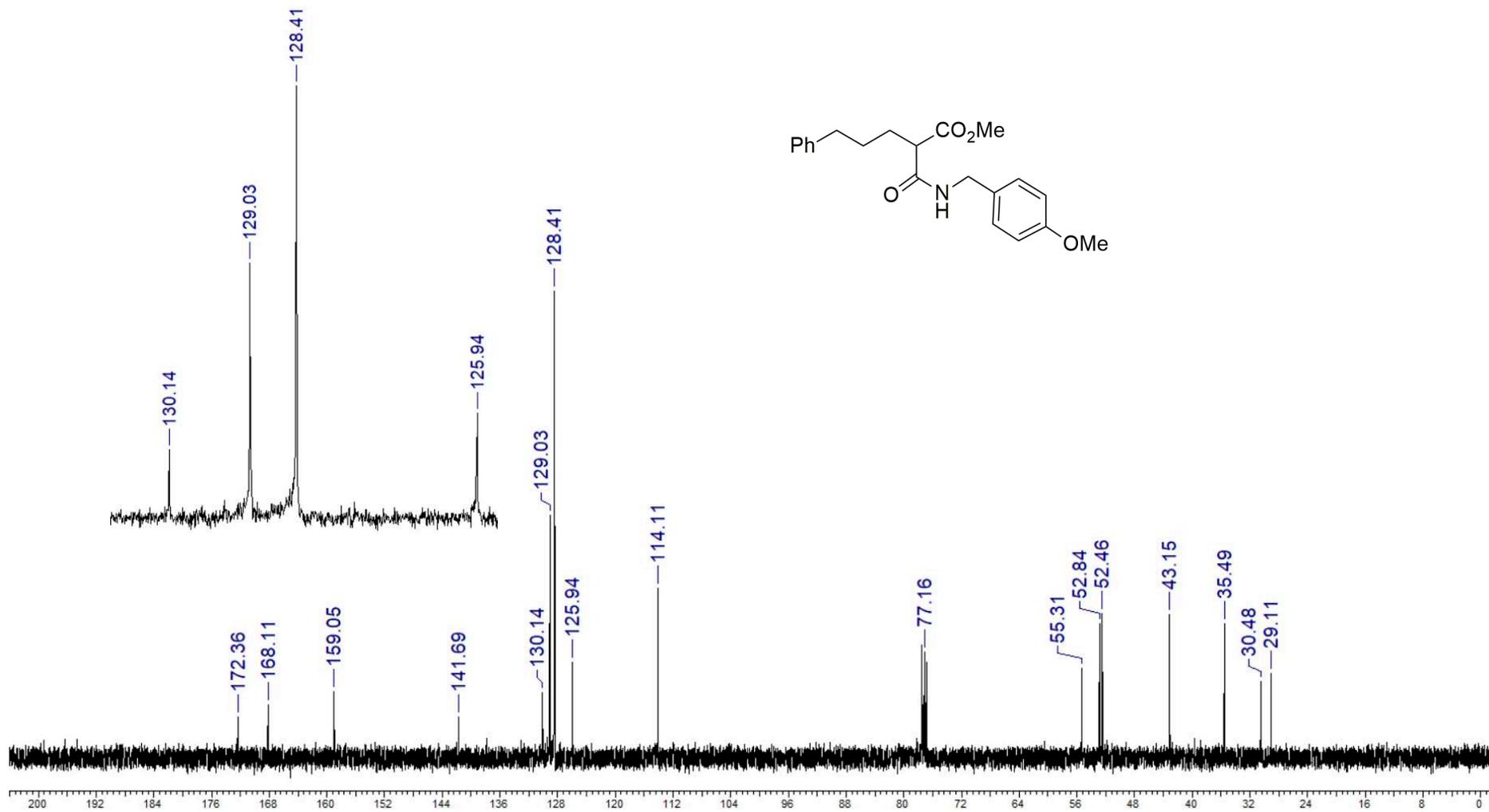
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(benzilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (**61f**).



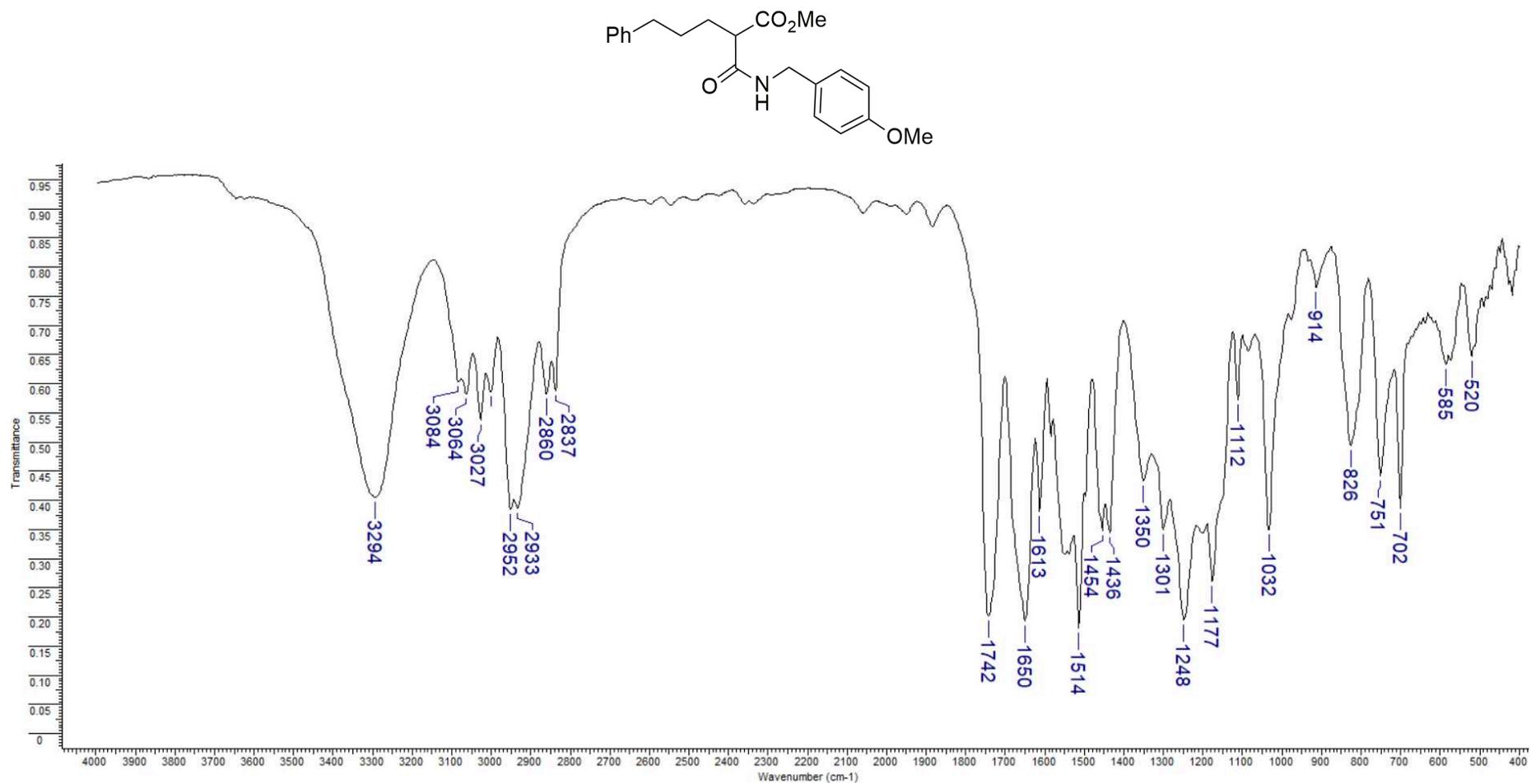
Espectro de IV (KBr) do 2-(benzilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (**61f**).



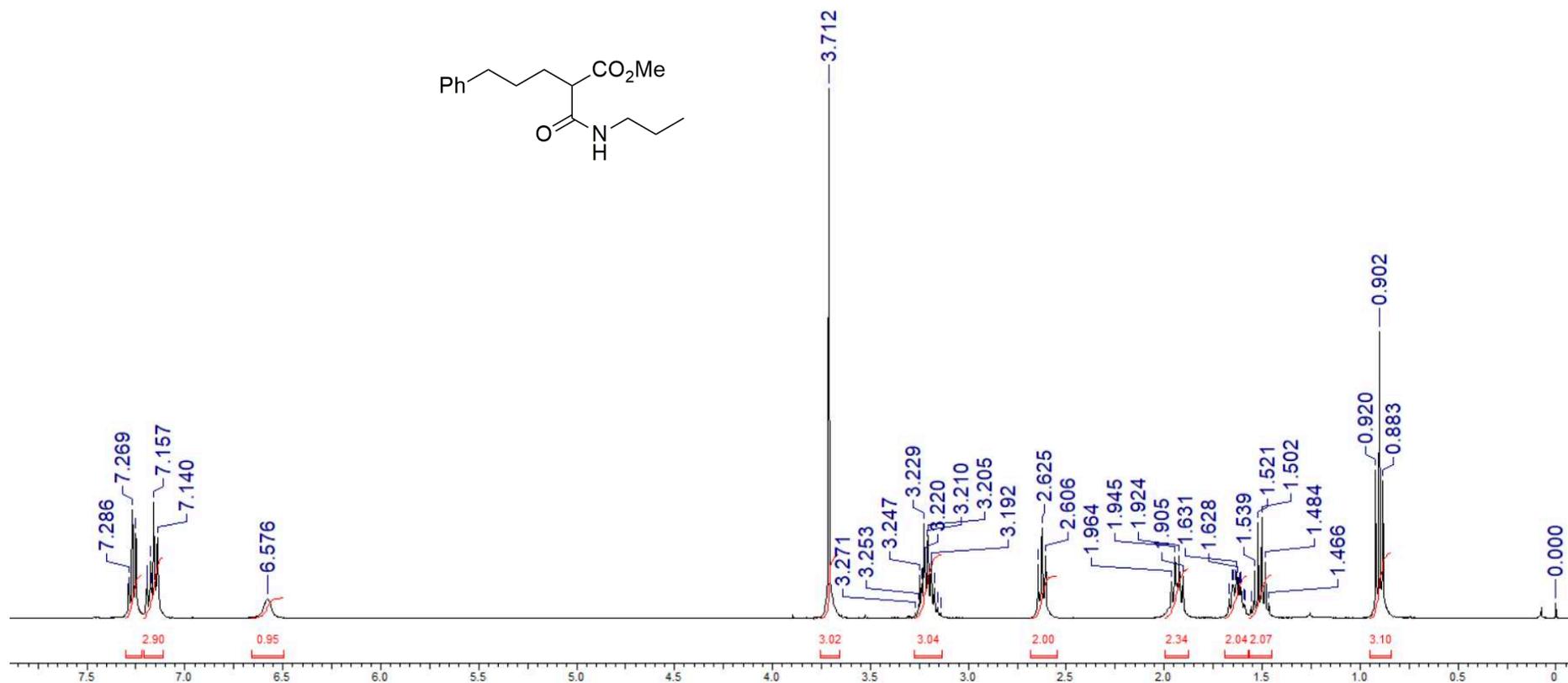
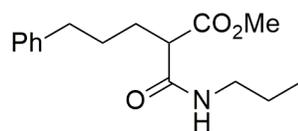
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(4-metoxibenzil)carbamoil]-5-fenilpentanoato de metila (**61g**).



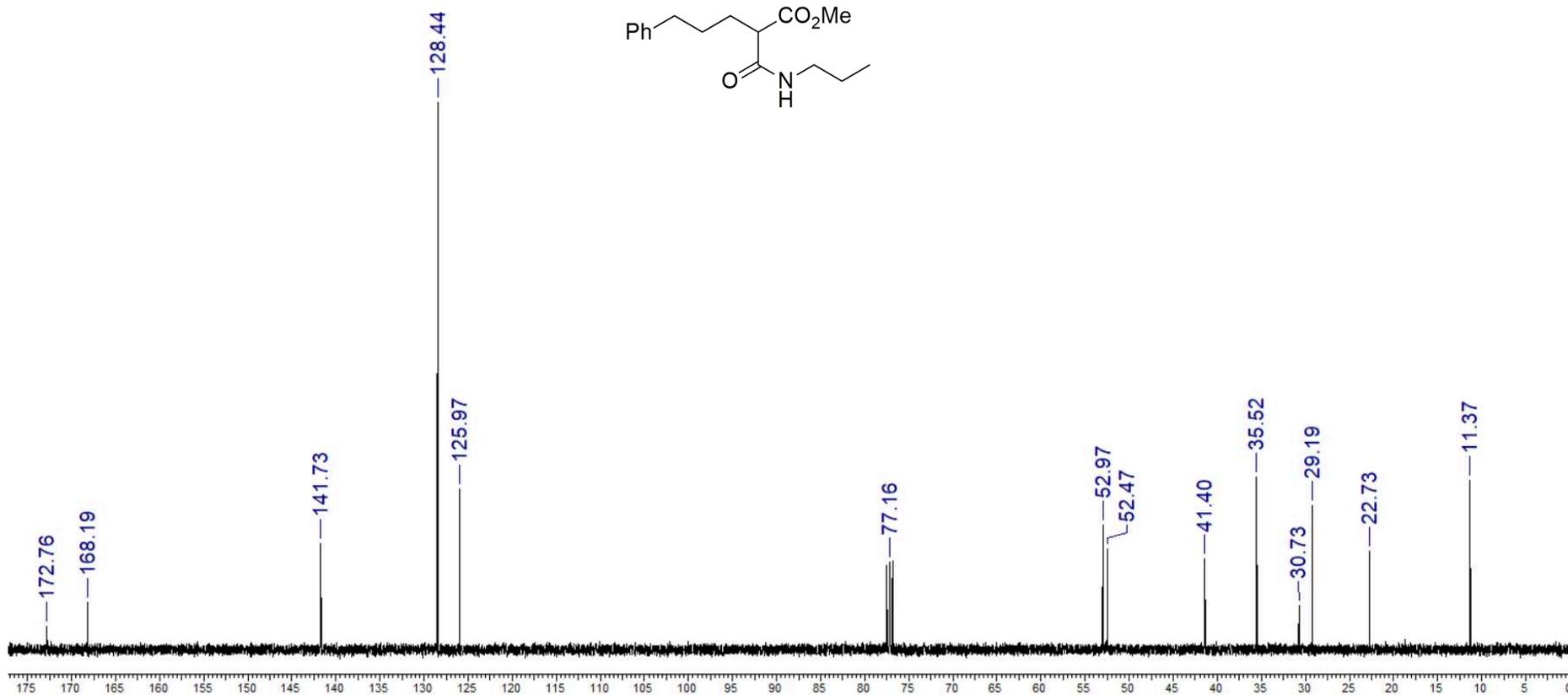
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[(4-metoxibenzil)carbamoil]-5-fenillpentanoato de metila (**61g**).



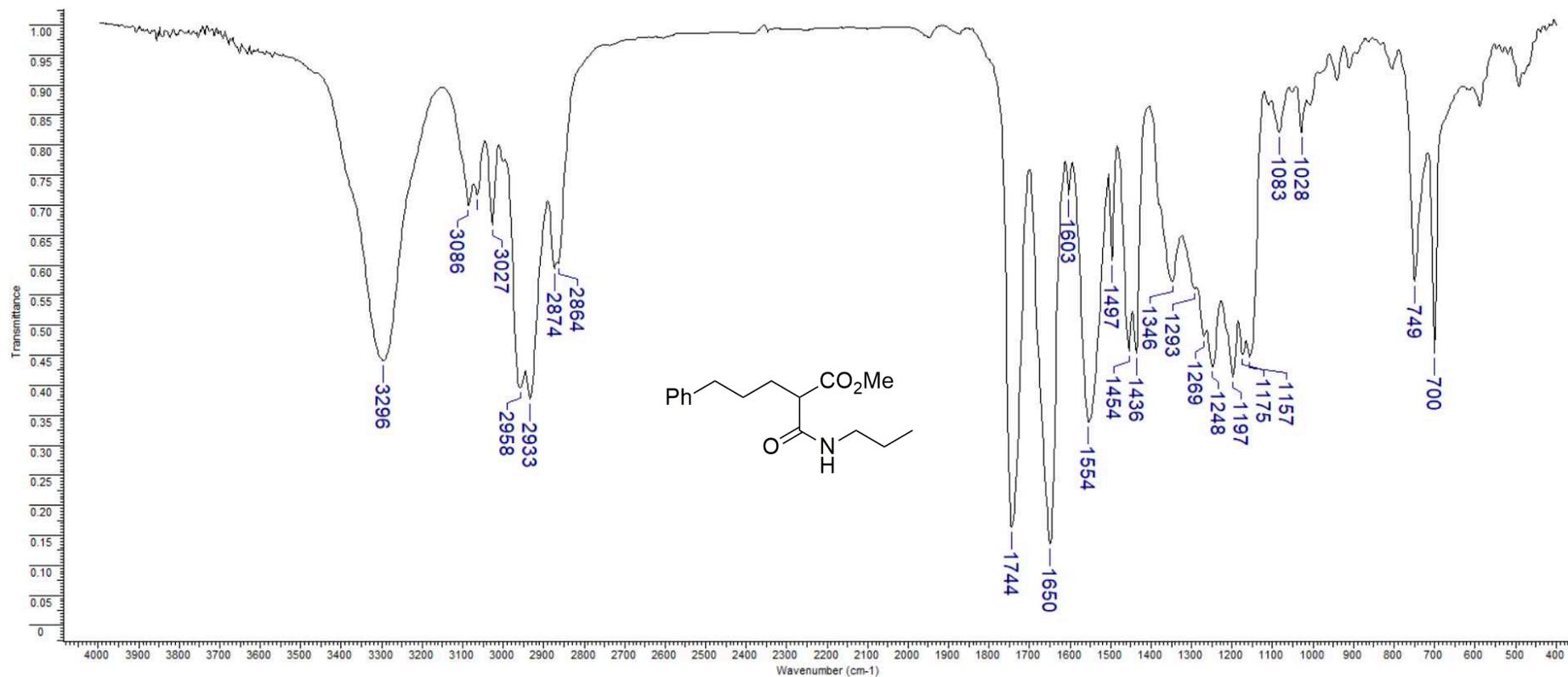
Espectro de IV (KBr) do 2-[(4-metoxibenzil)carbamoil]-5-fenilpentanoato de metila (**61g**).



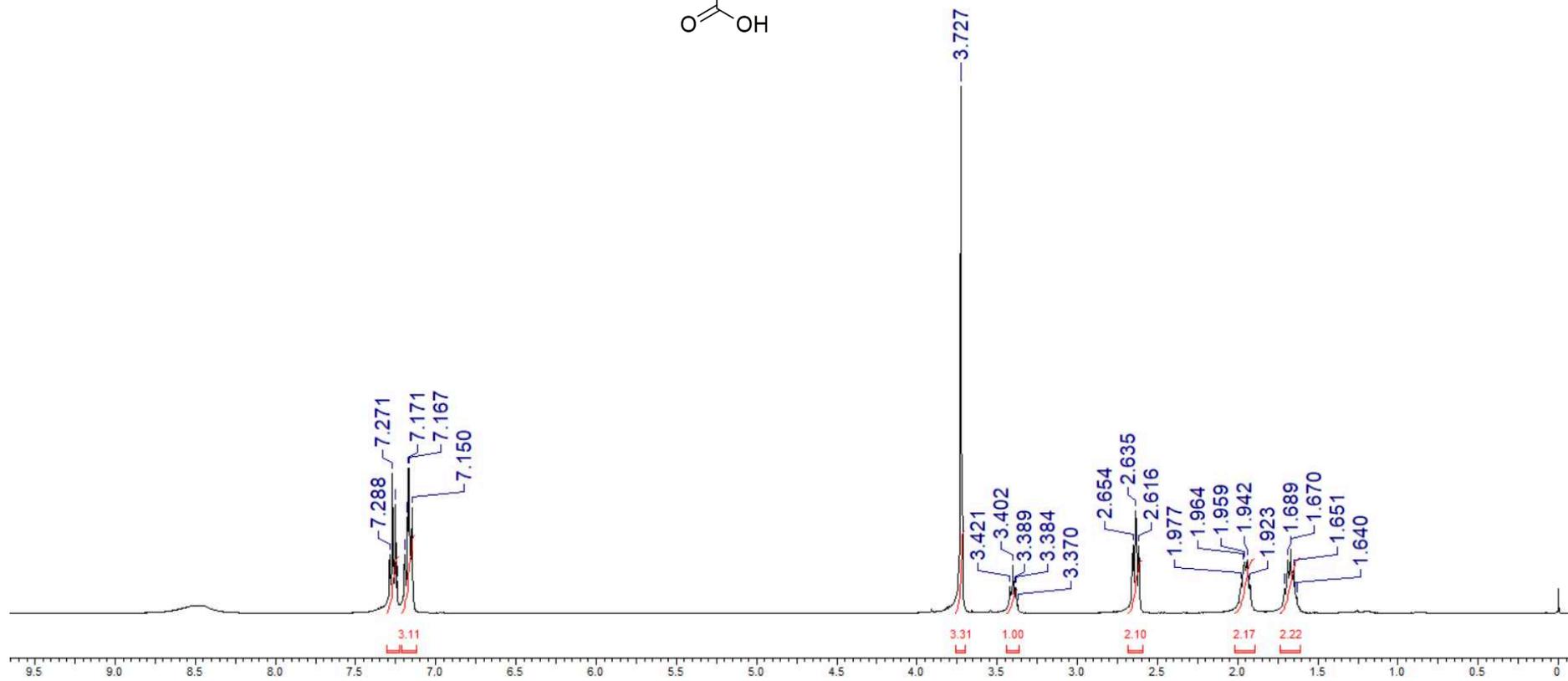
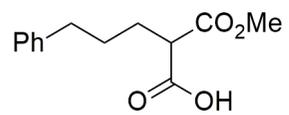
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-(propilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (**61d**).



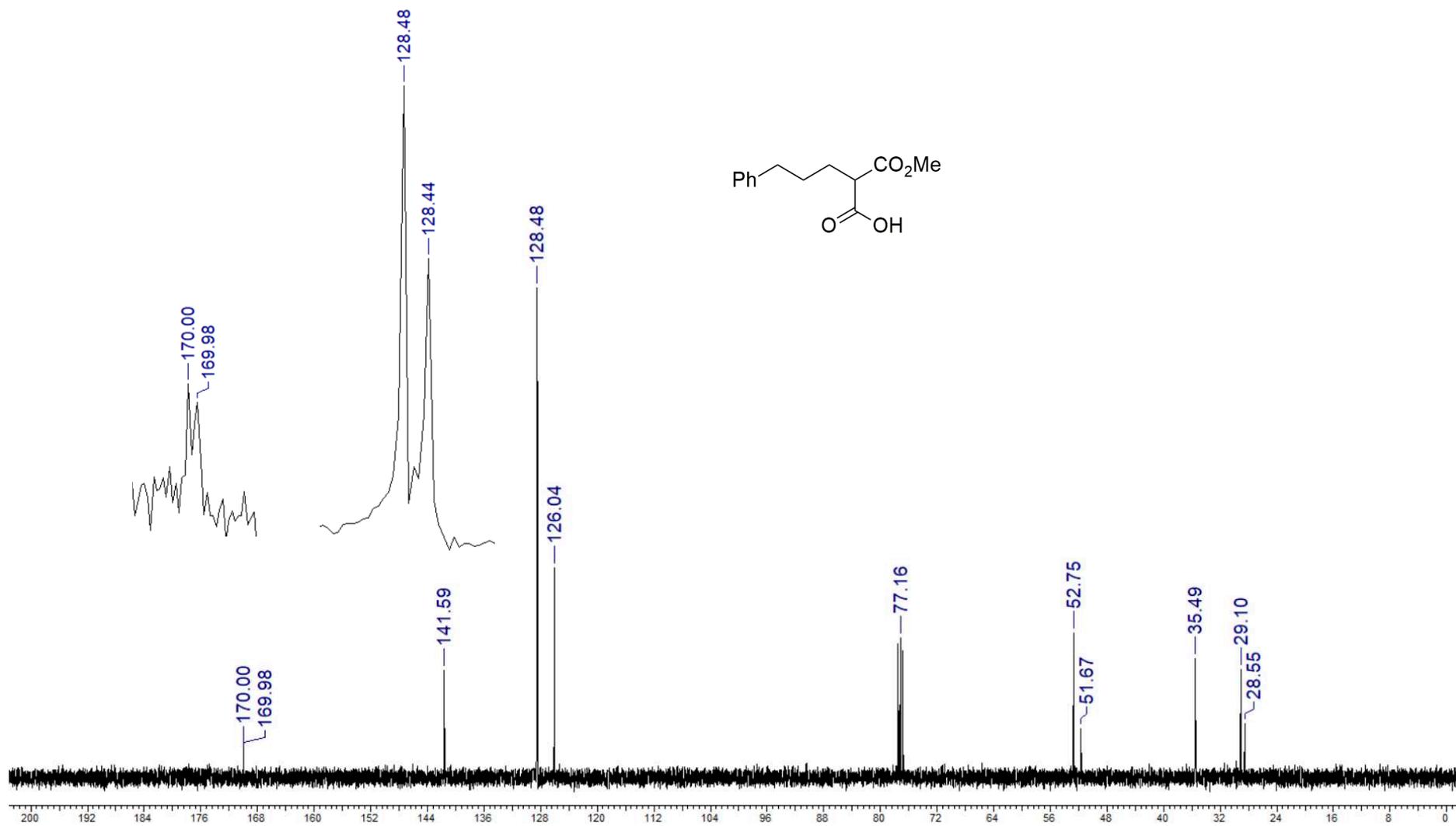
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(propilcarbamoil)-5-fenilpentanoato de metila (**61d**).



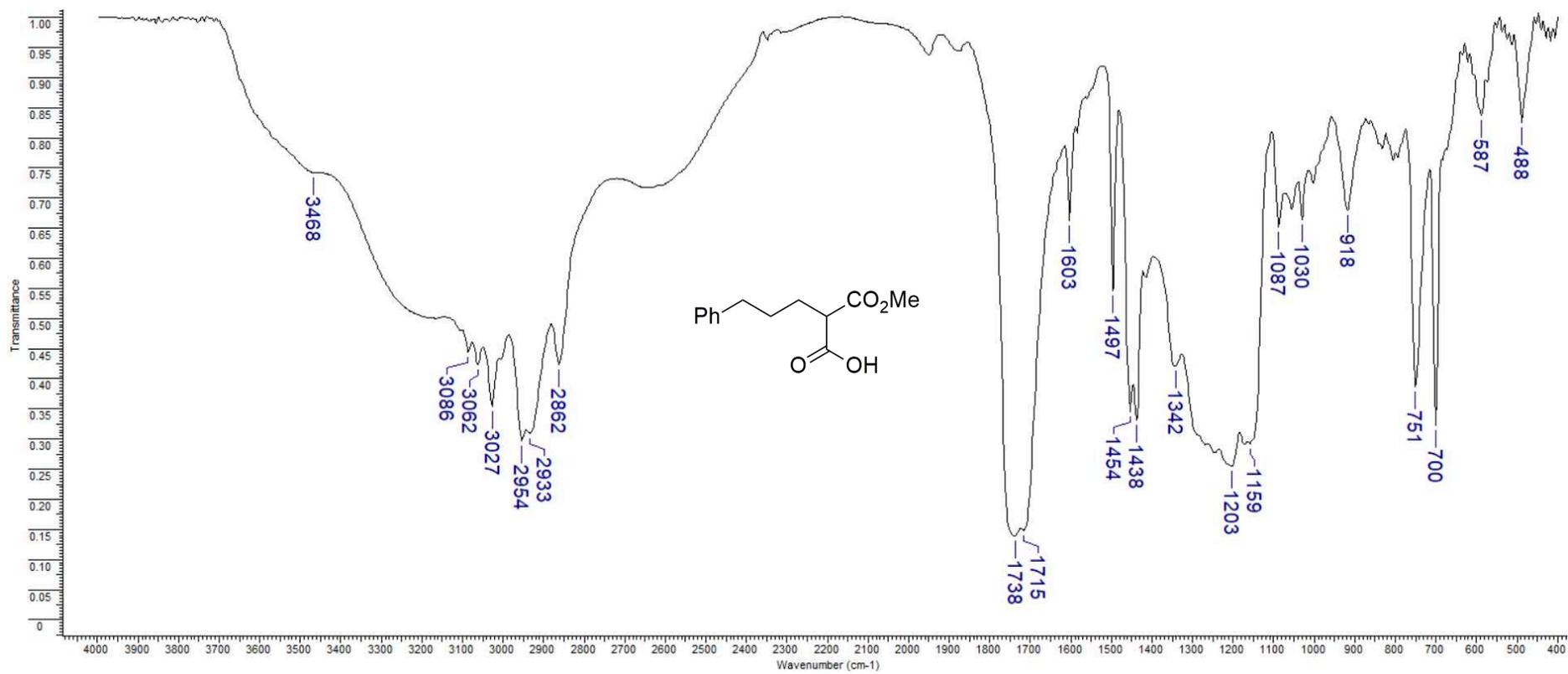
Espectro de IV (KBr) do 2-(propilcarbamoi)-5-fenilpentanoato de metila (**61d**).



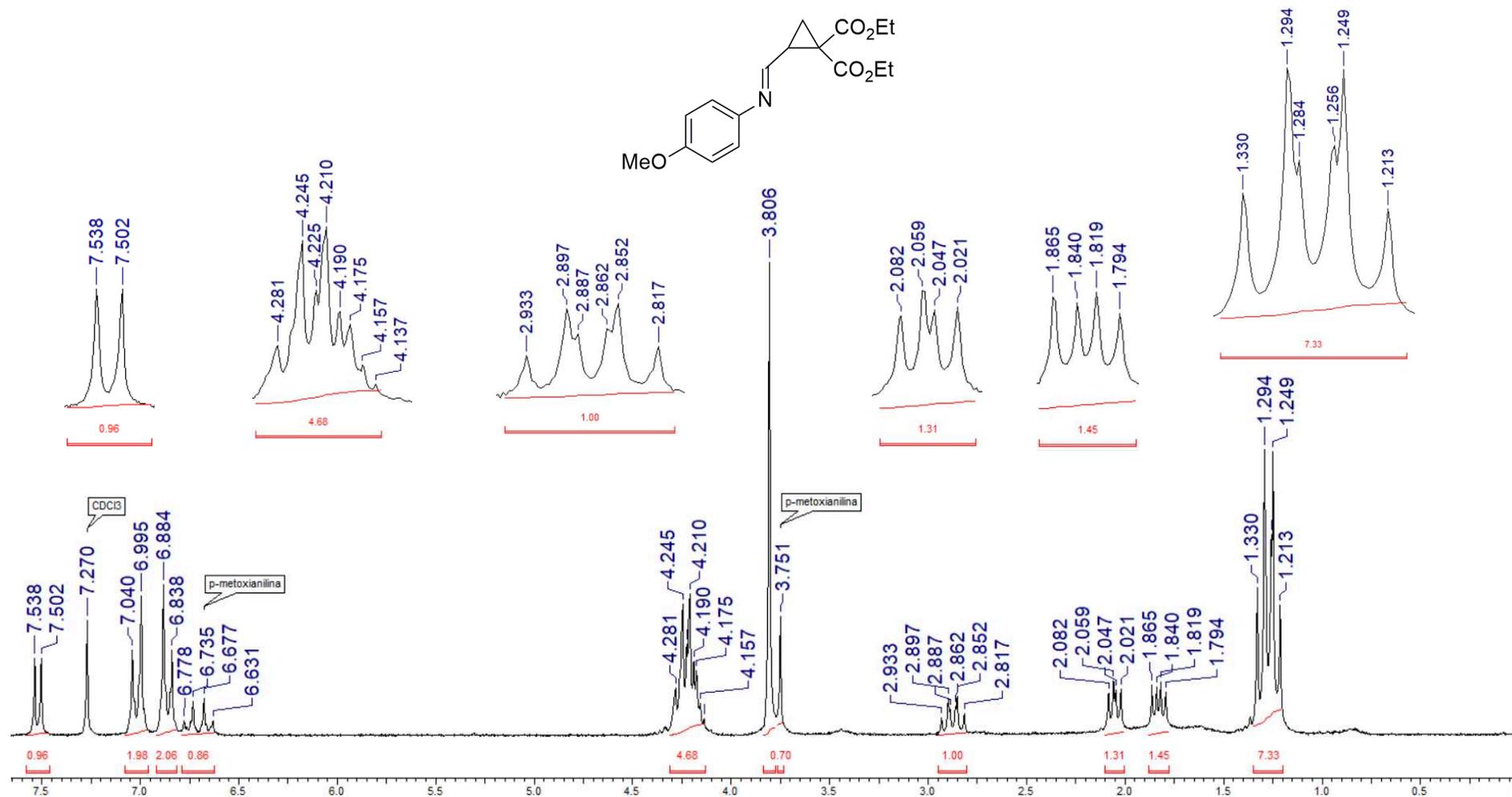
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido 2-(metoxicarbonil)-5-fenilpentanóico (**62**).



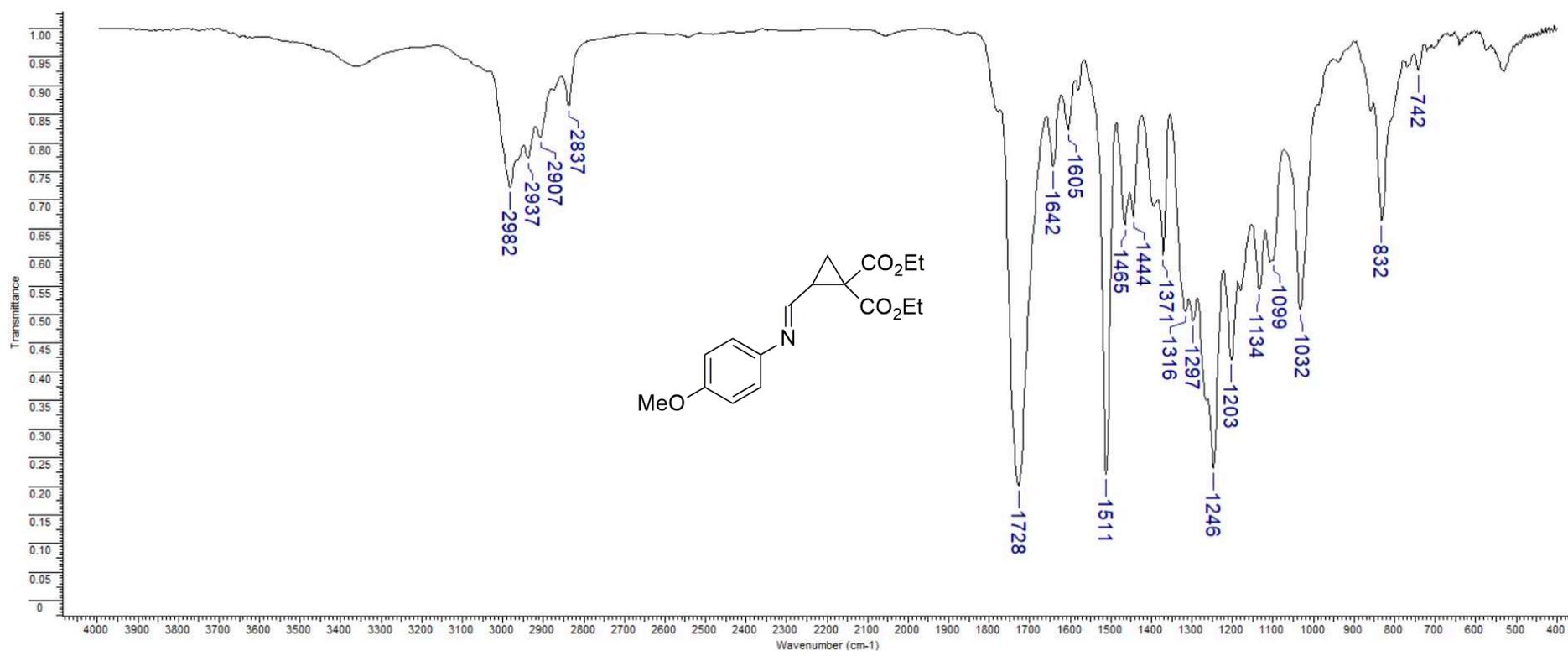
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ácido 2-(metoxicarbonil)-5-fenilpentanóico (**62**).



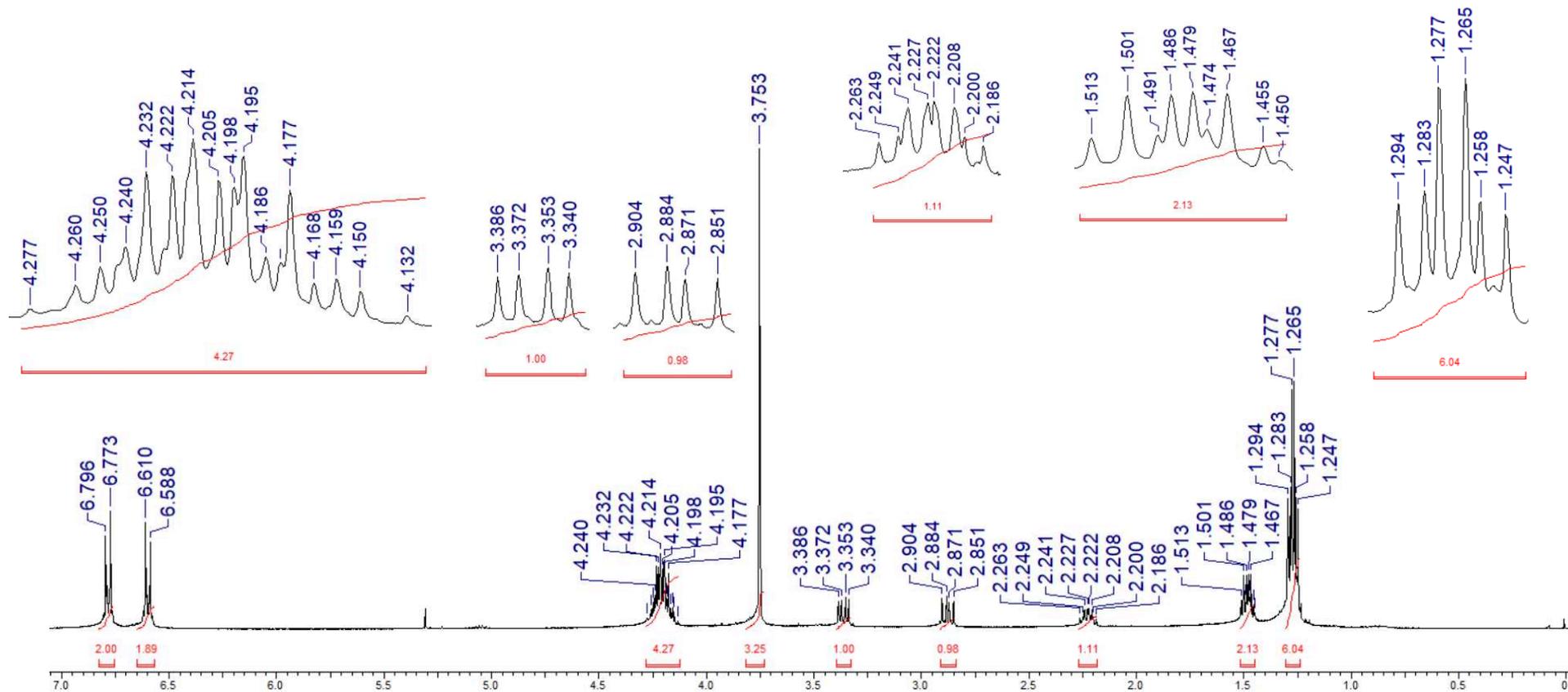
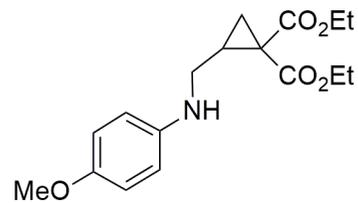
Espectro de IV (KBr) do ácido 2-(metoxicarbonil)-5-fenilpentanóico (**62**).



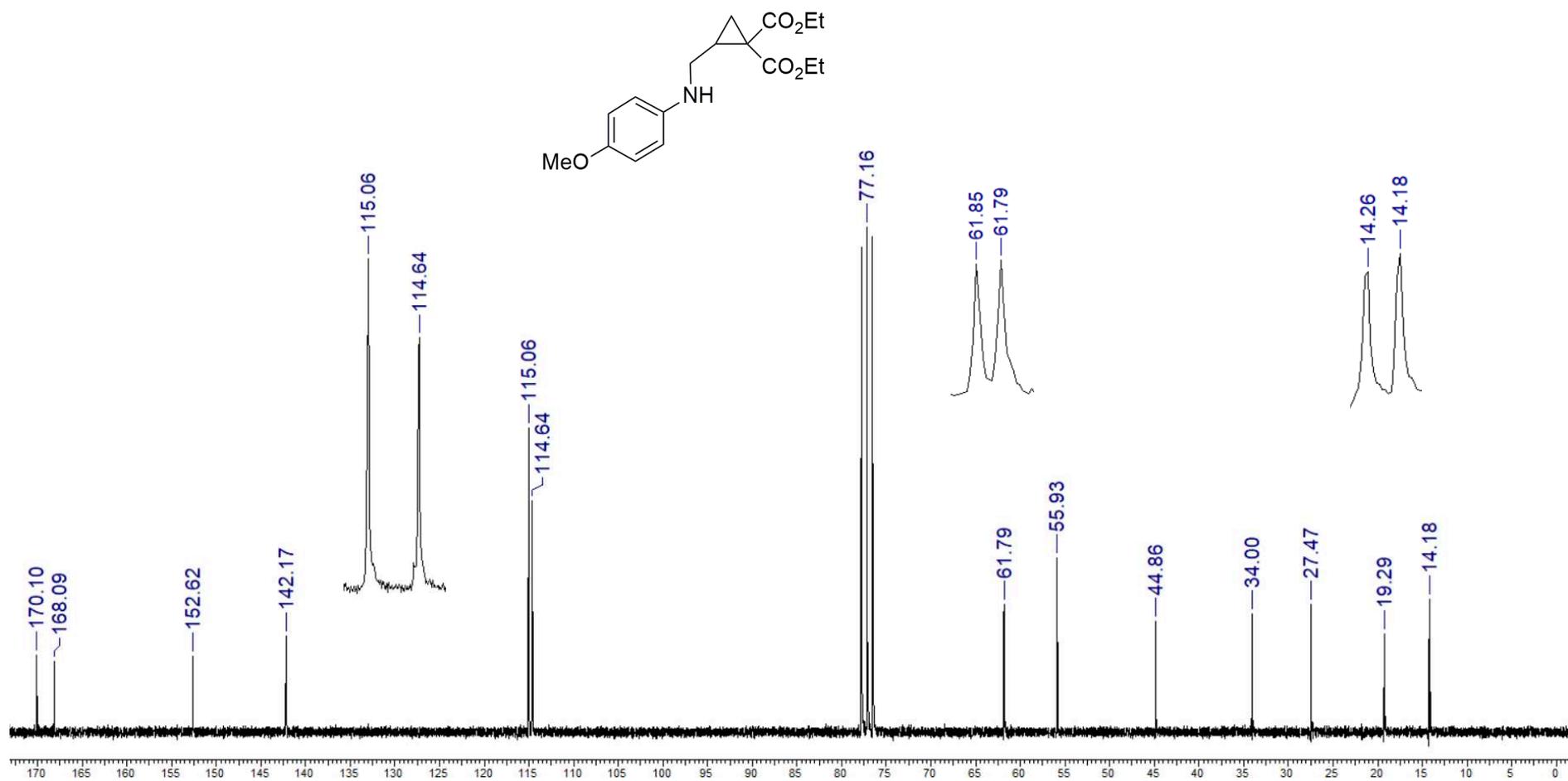
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[[[4-metoxifenil]imino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**65d**).



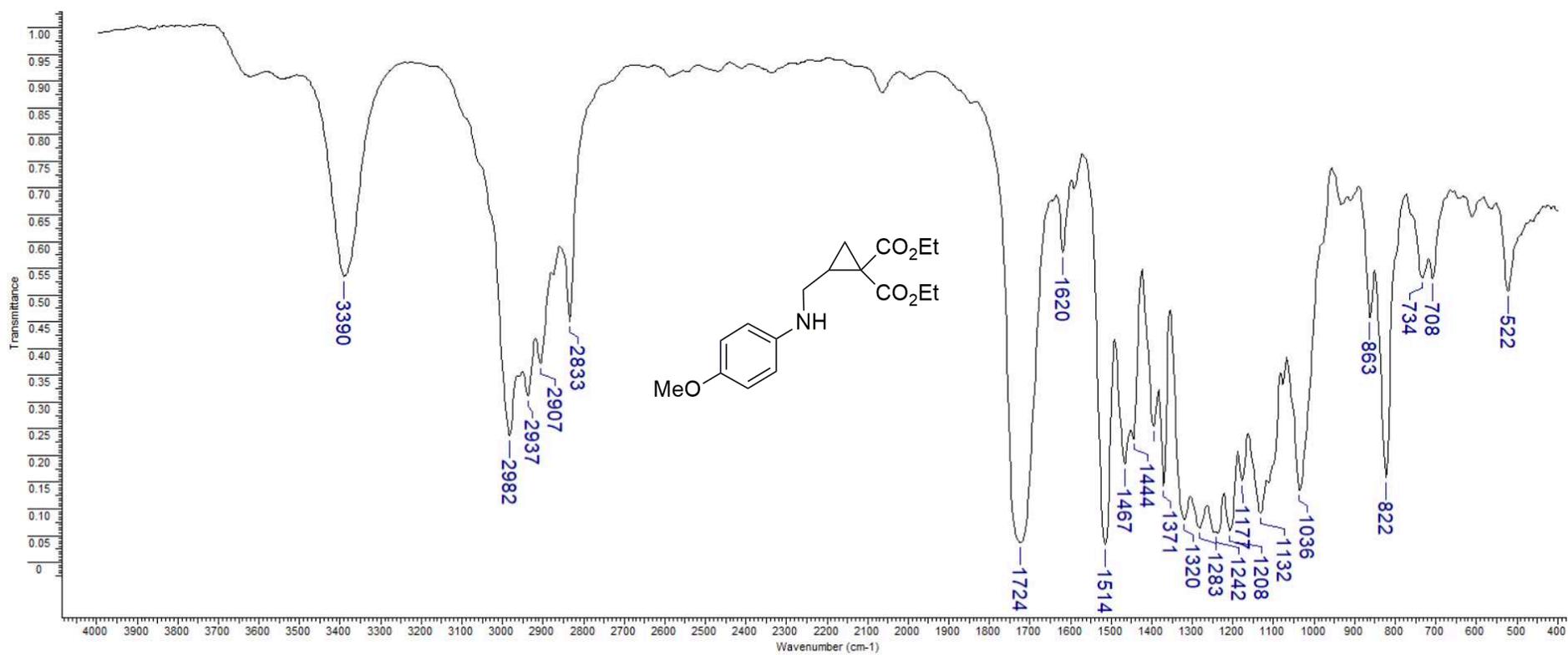
Espectro de IV (KBr) do 2-[[[4-metoxifenil]imino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**65d**).



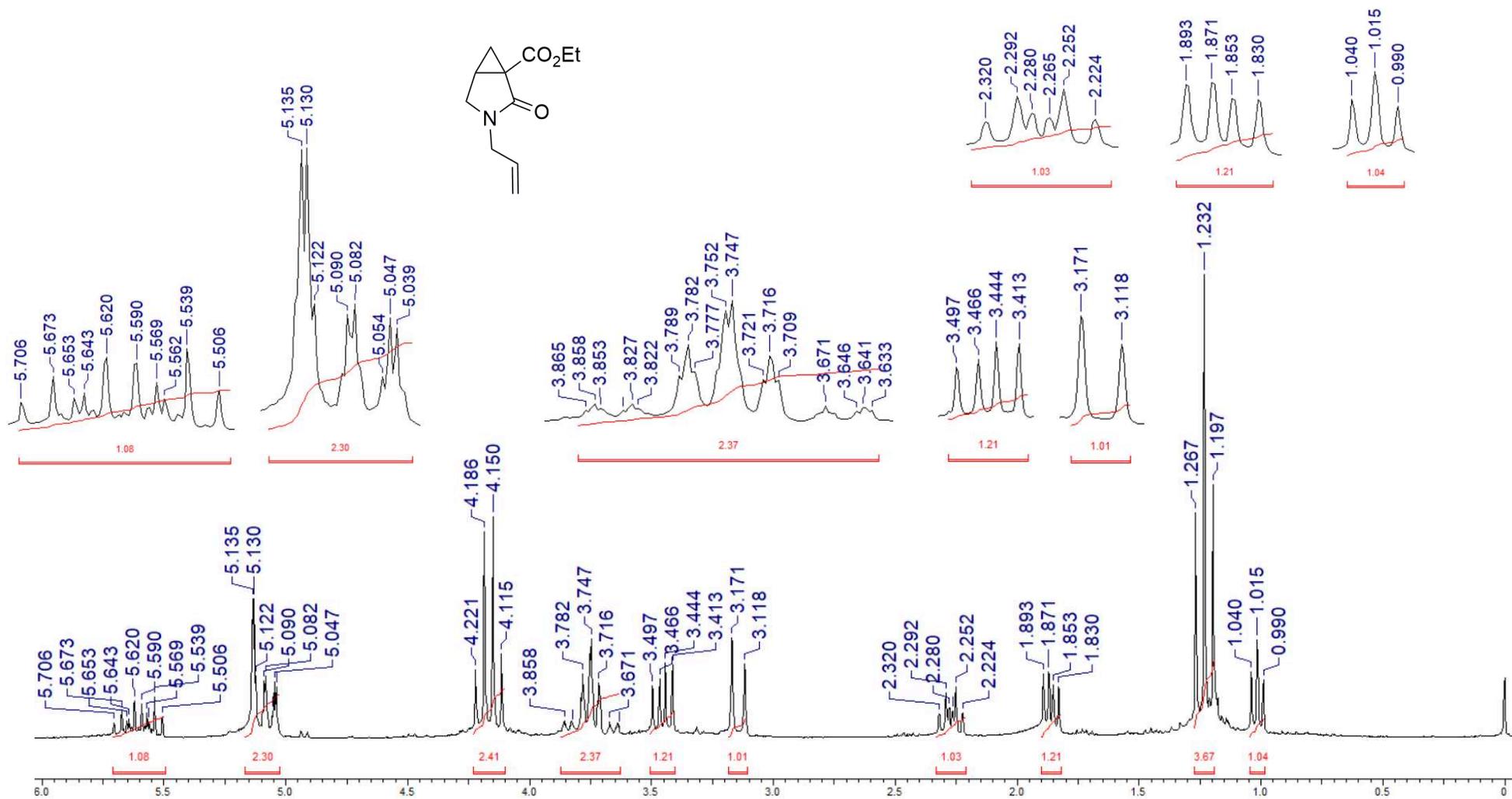
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-[[4-metoxifenil]amino]metil}ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**66d**).



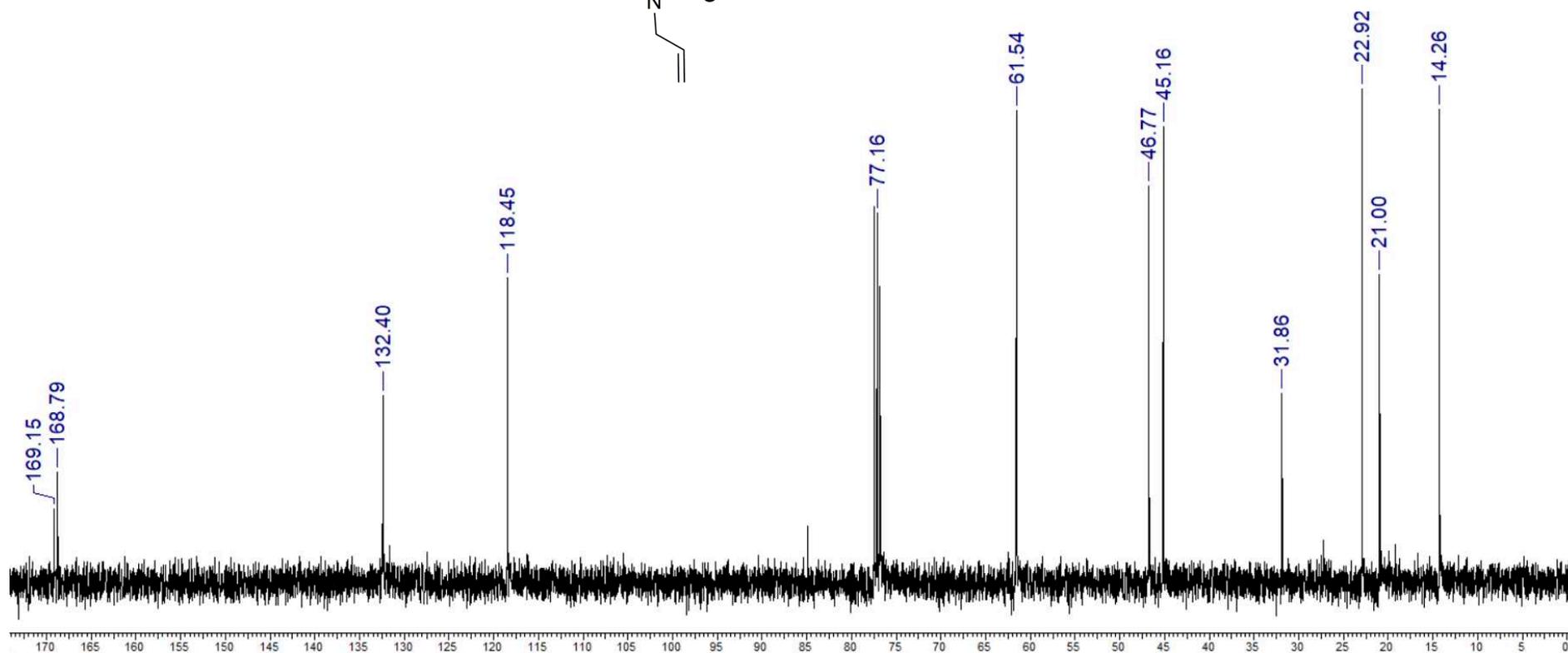
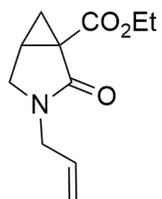
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-[[[(4-metoxifenil)amino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**66d**).



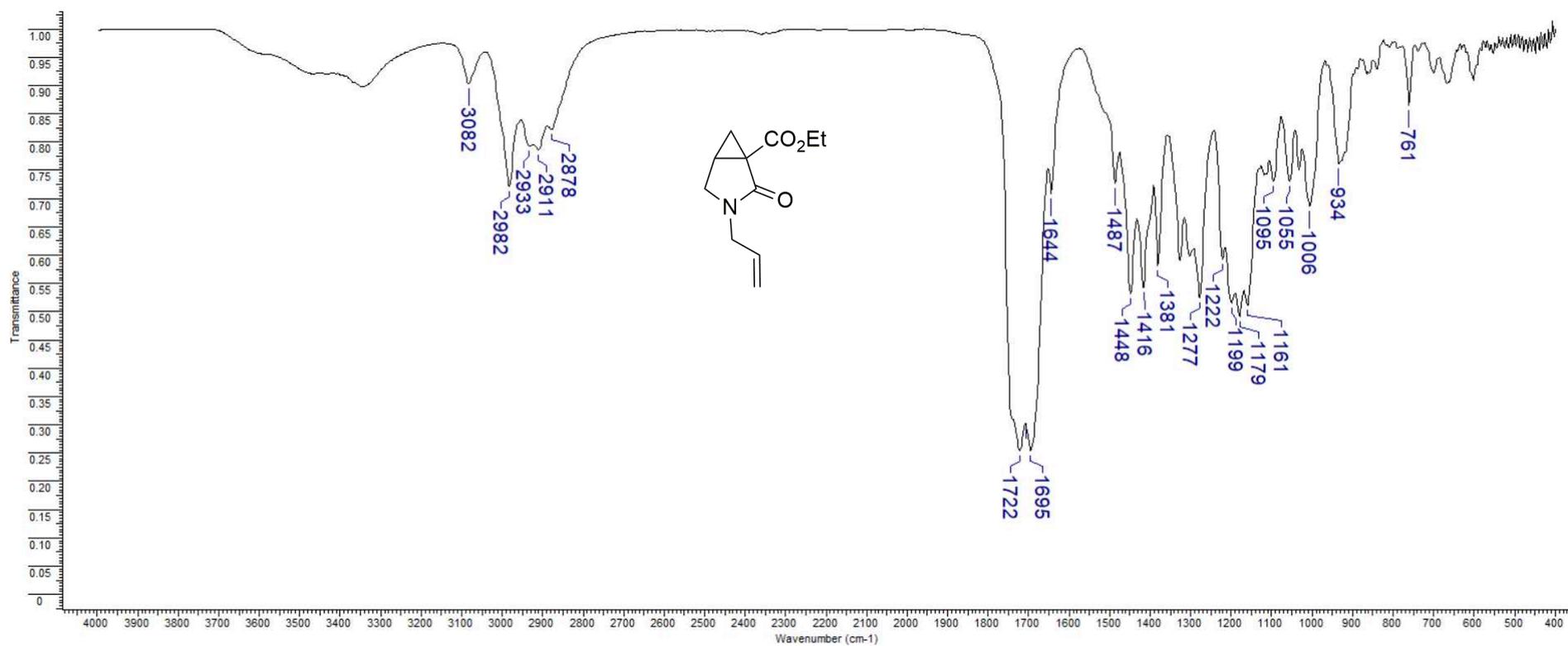
Espectro de IV (KBr) do 2-[[4-metoxifenil)amino]metil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**66d**).



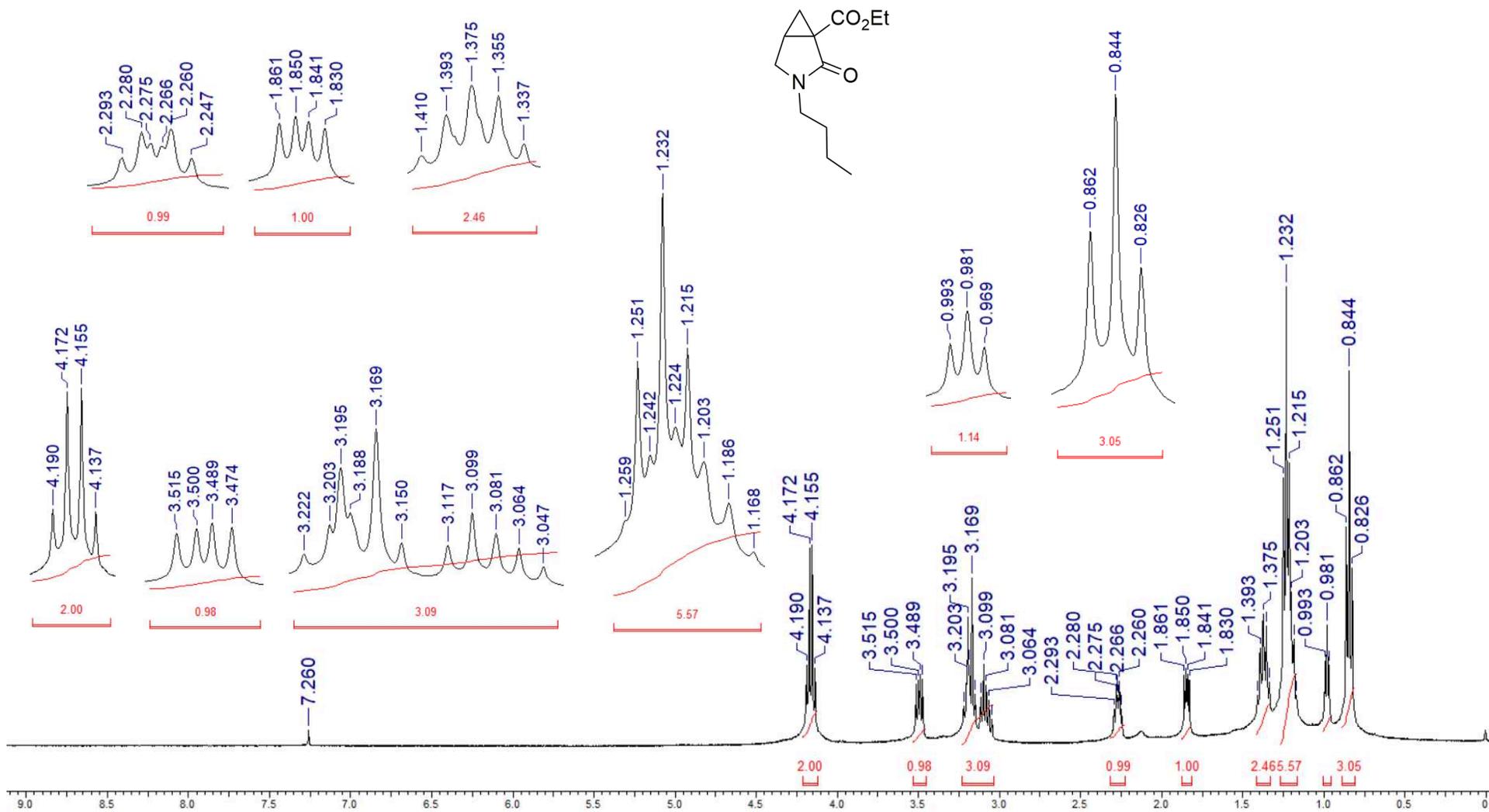
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3-álil-2-oxo-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67a**).



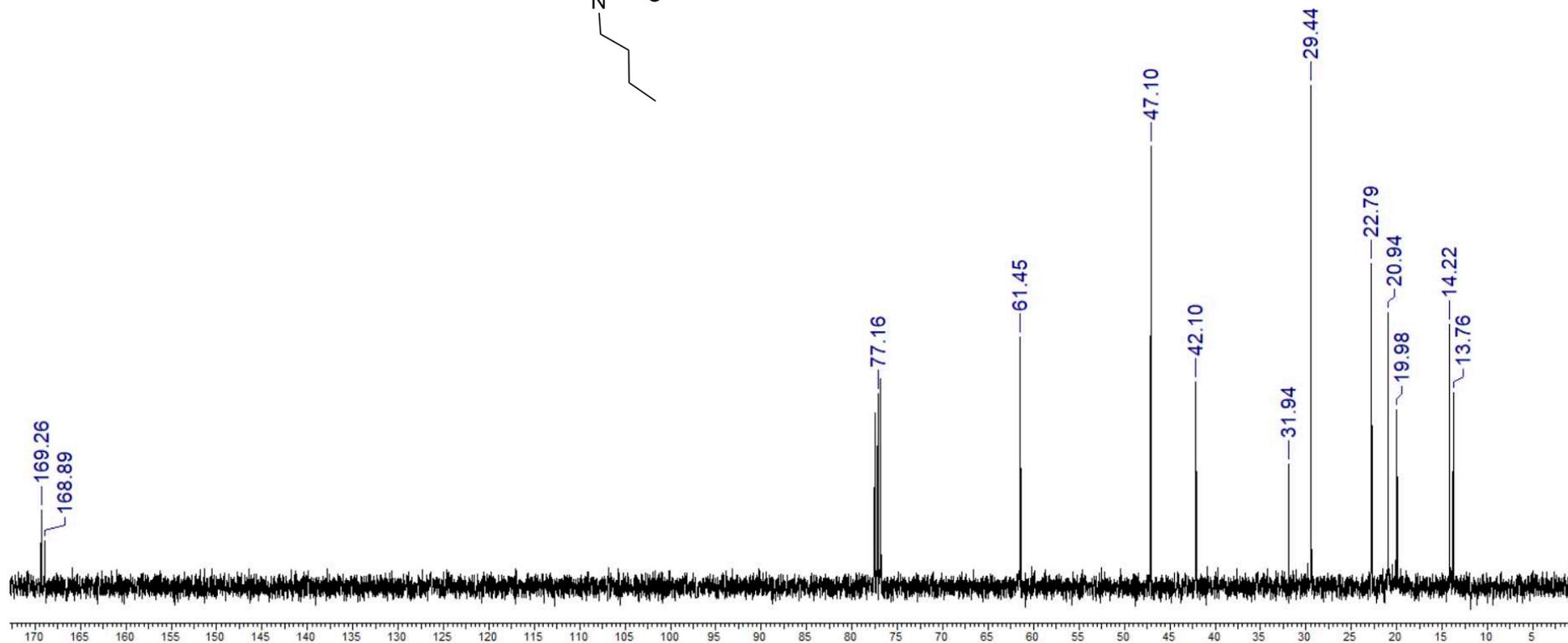
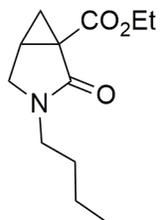
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-aliil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67a**).



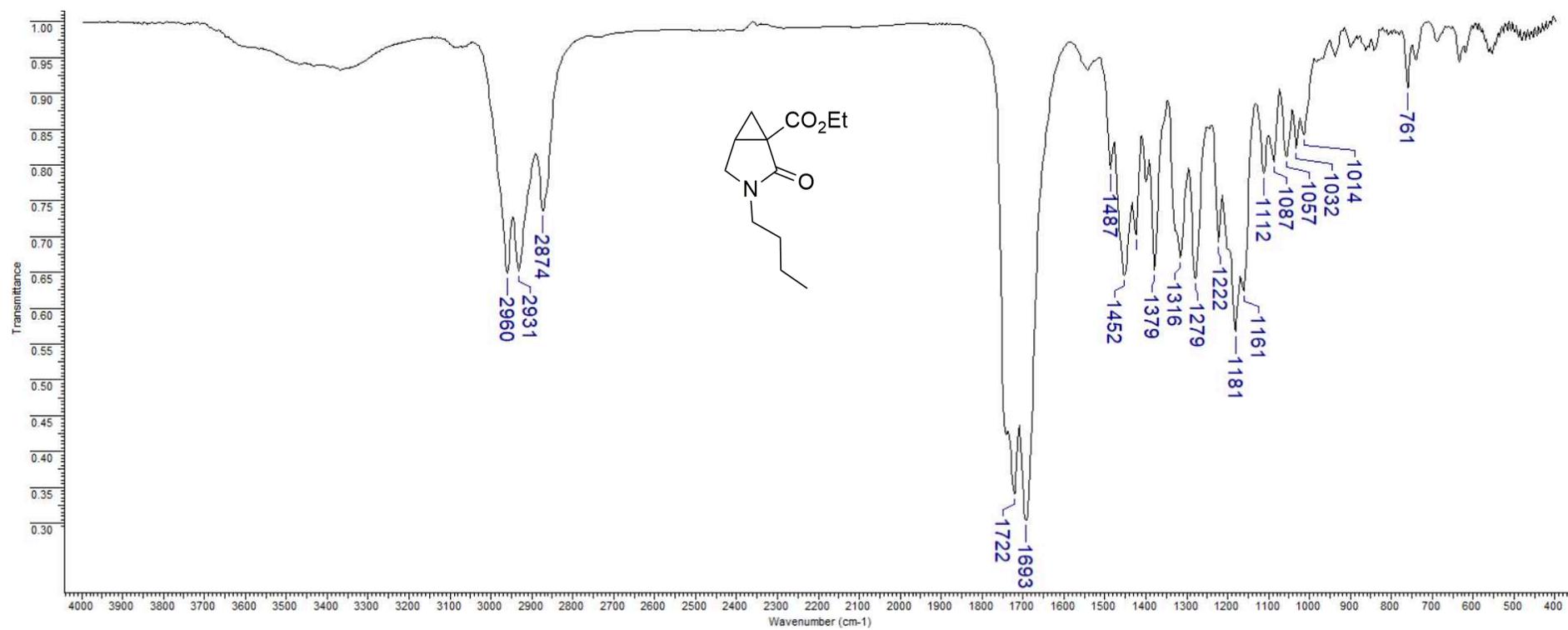
Espectro de IV (KBr) do 3-alil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67a**).



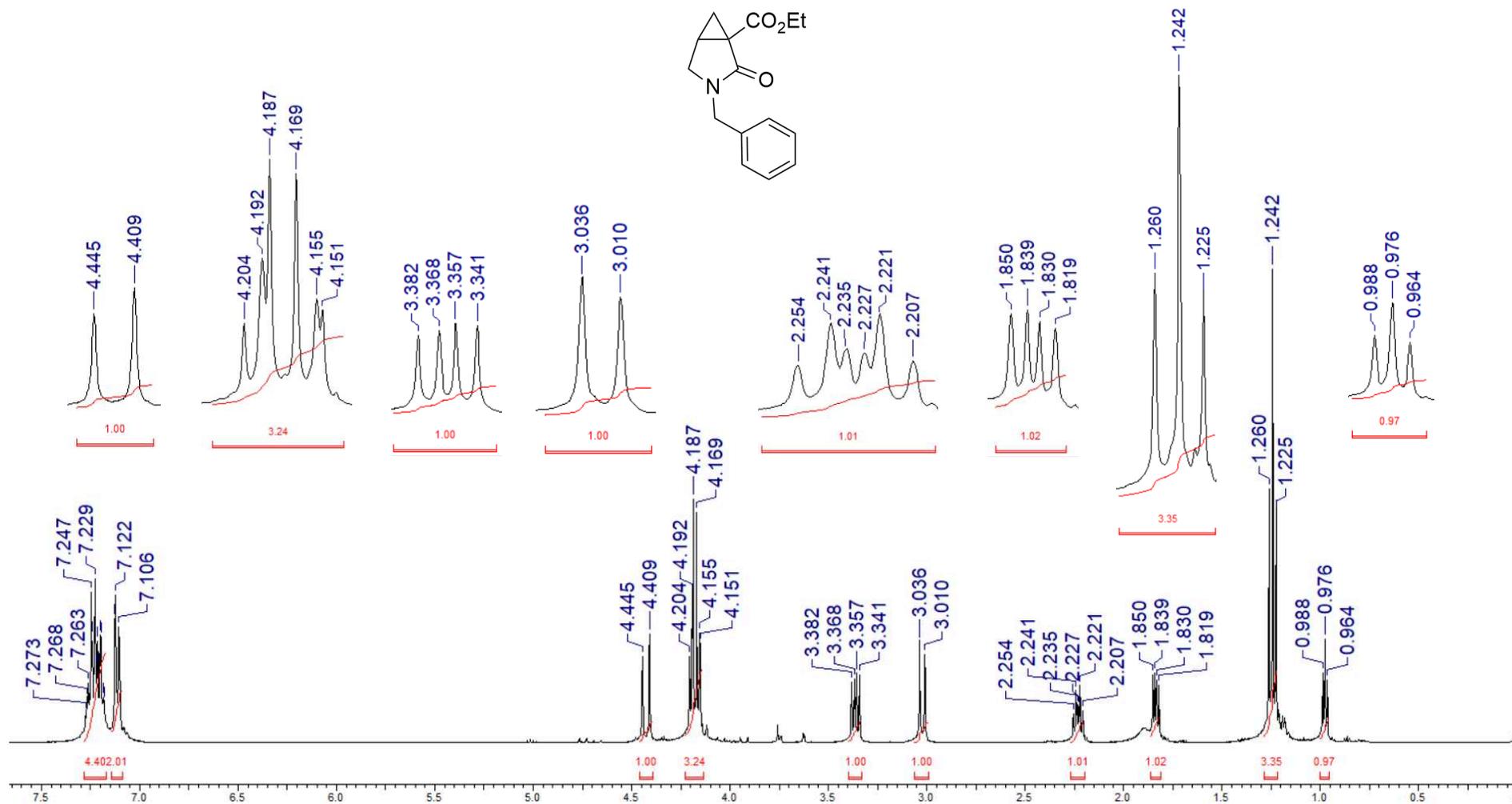
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3-butil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67b**).



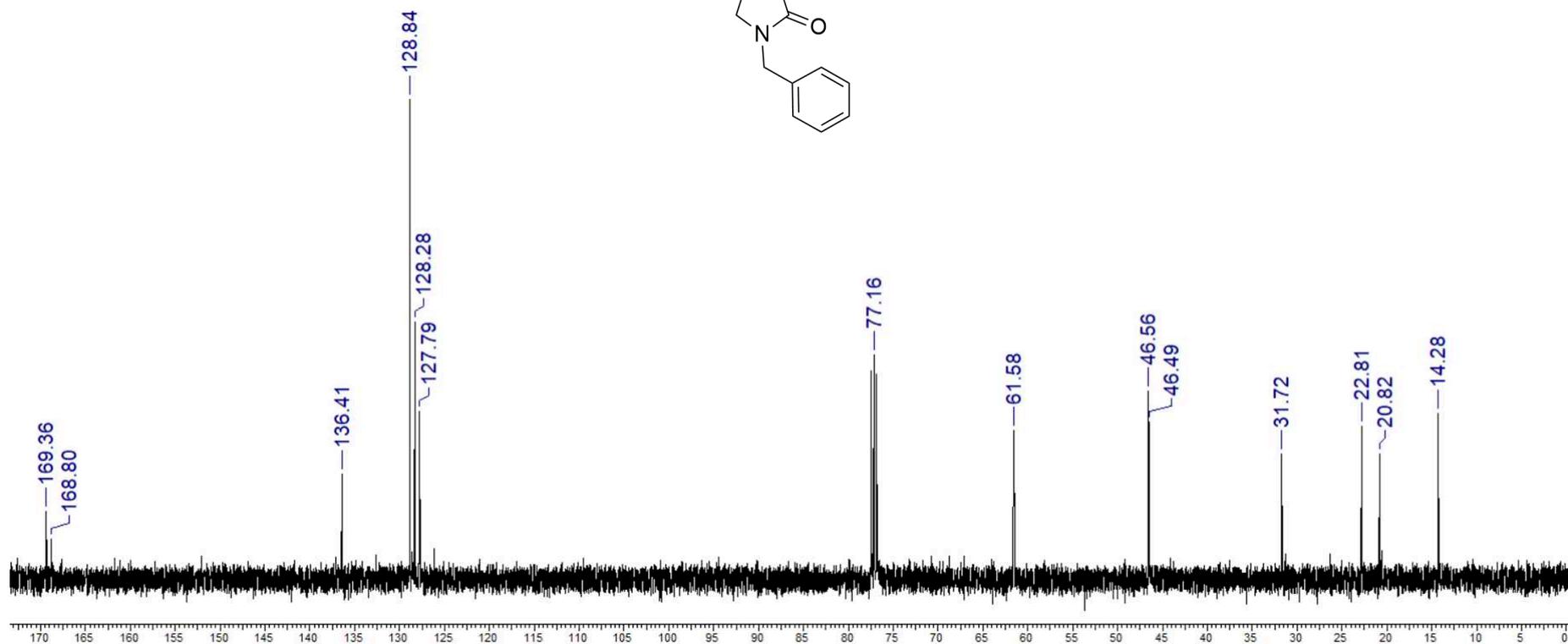
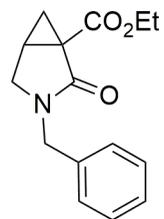
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-butil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67b**).



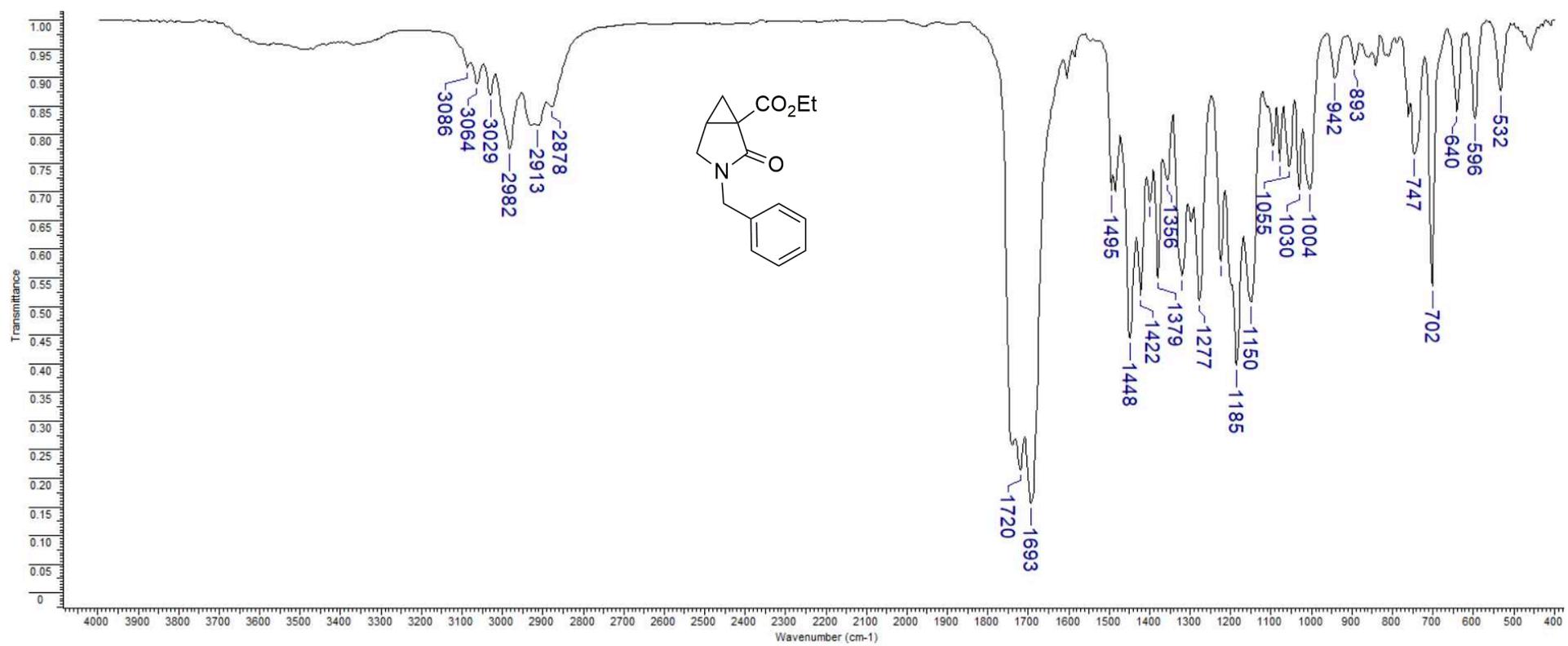
Espectro de IV (KBr) do 3-butil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67b**).



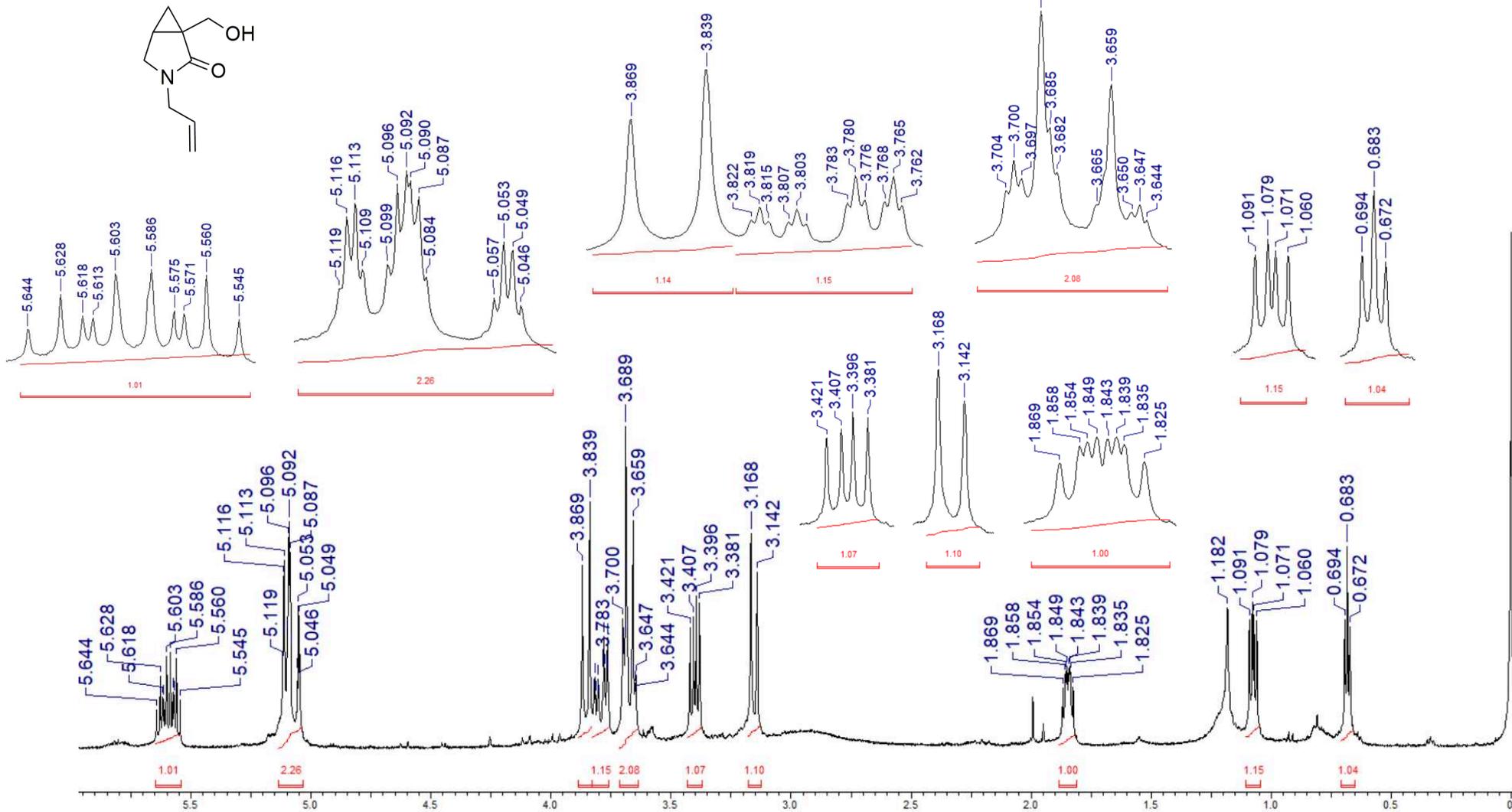
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3-benzil-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67c**).



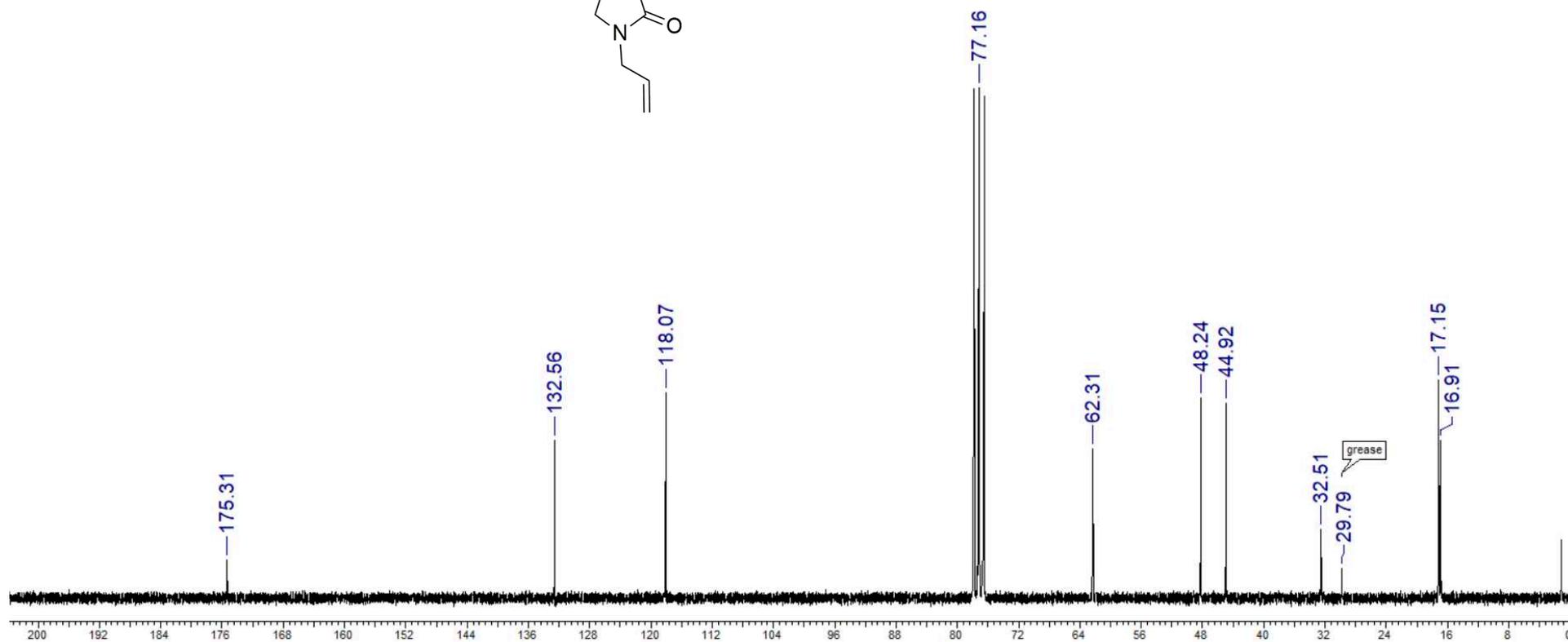
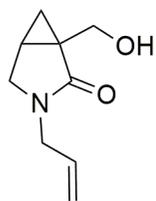
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3-benzil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67c**).



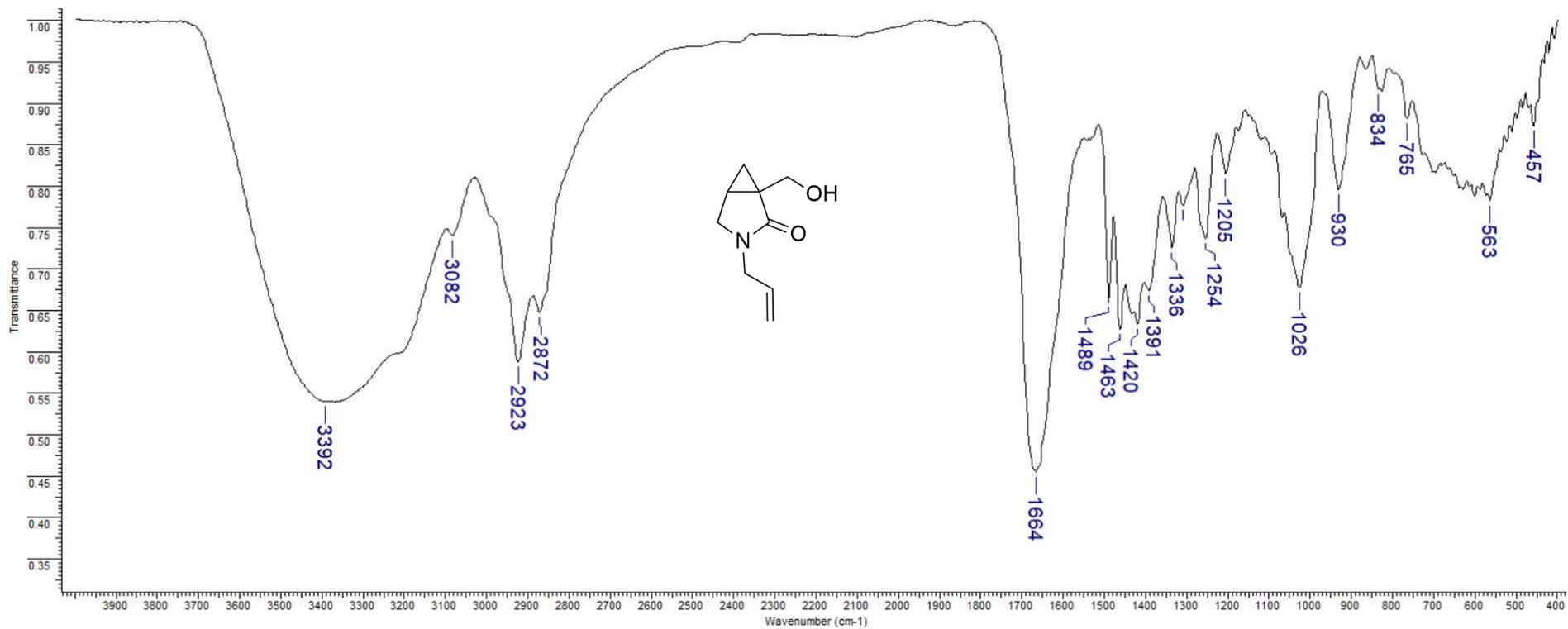
Espectro de IV (KBr) do 3-benzil-2-oxo-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etila (**67c**).



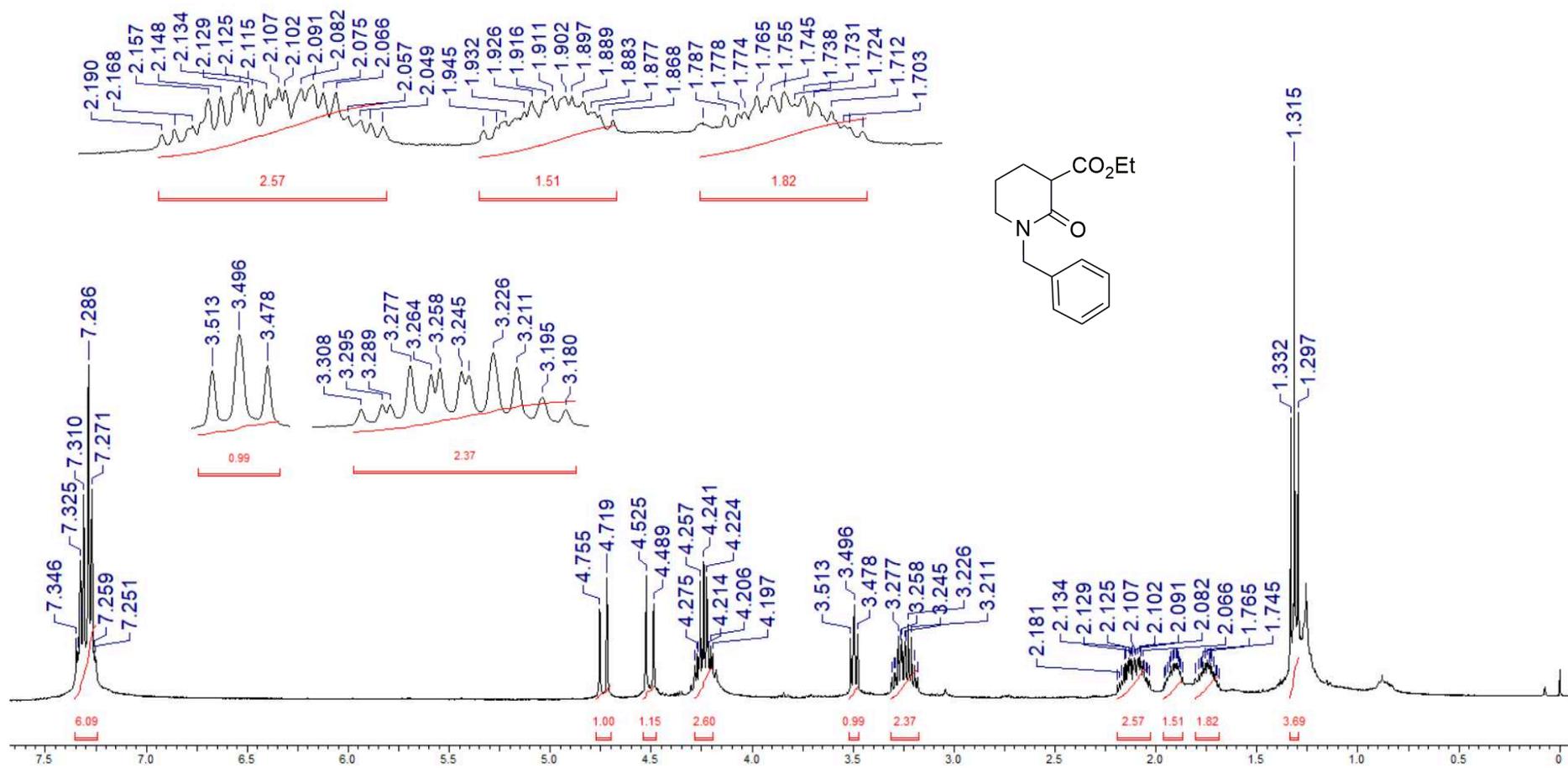
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3-alil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (**68a**).



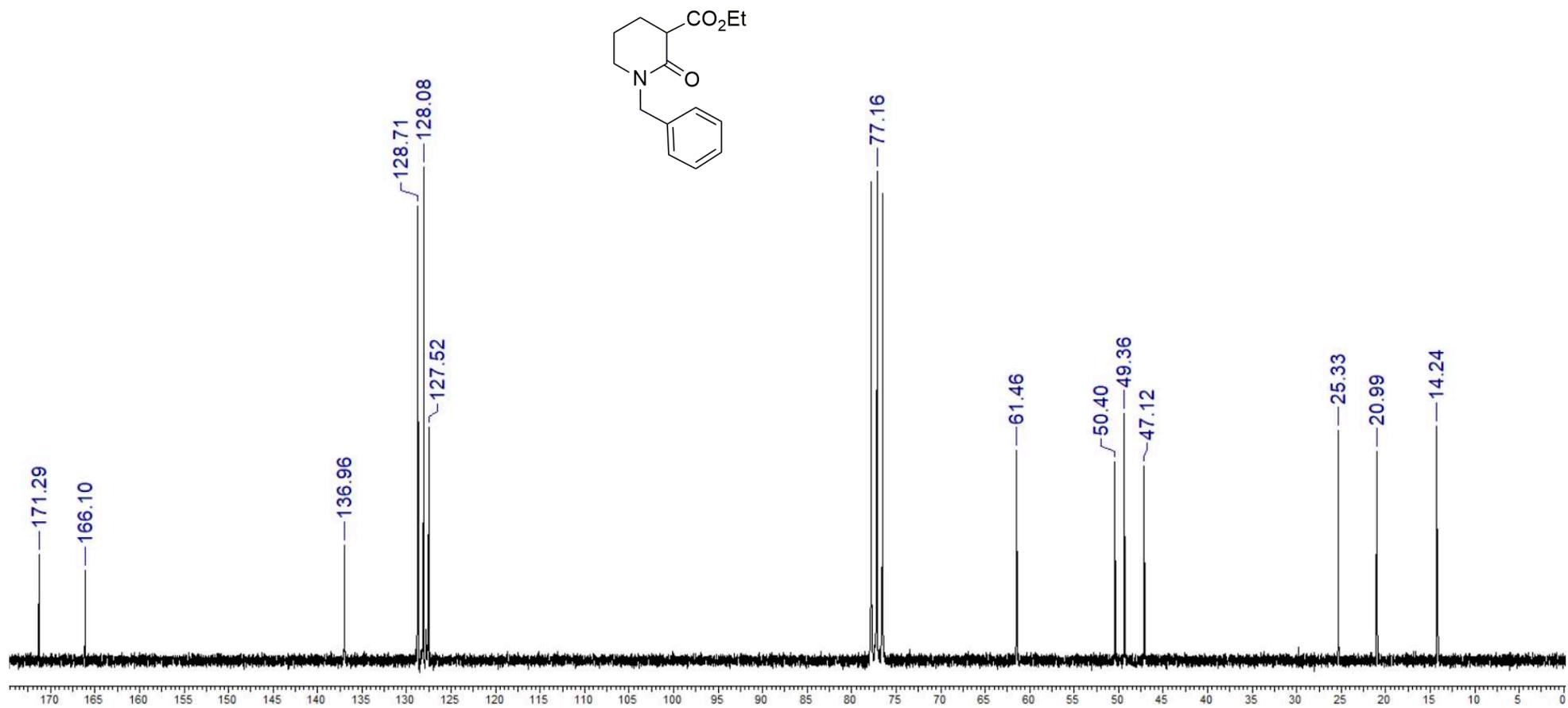
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-alil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (**68a**).



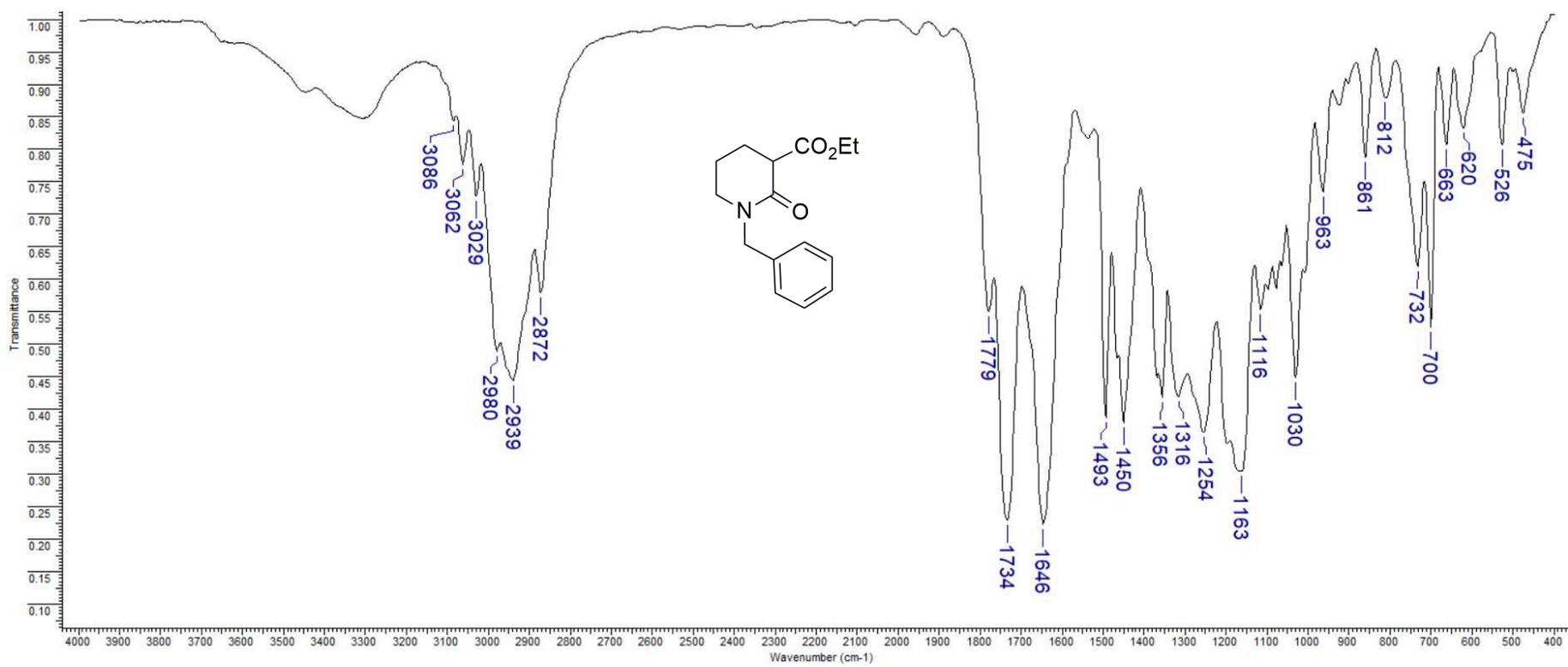
Espectro de IV (KBr) do 3-álil-1-(hidroximetil)-3-azabíciclo[3.1.0]hexano (**68a**).



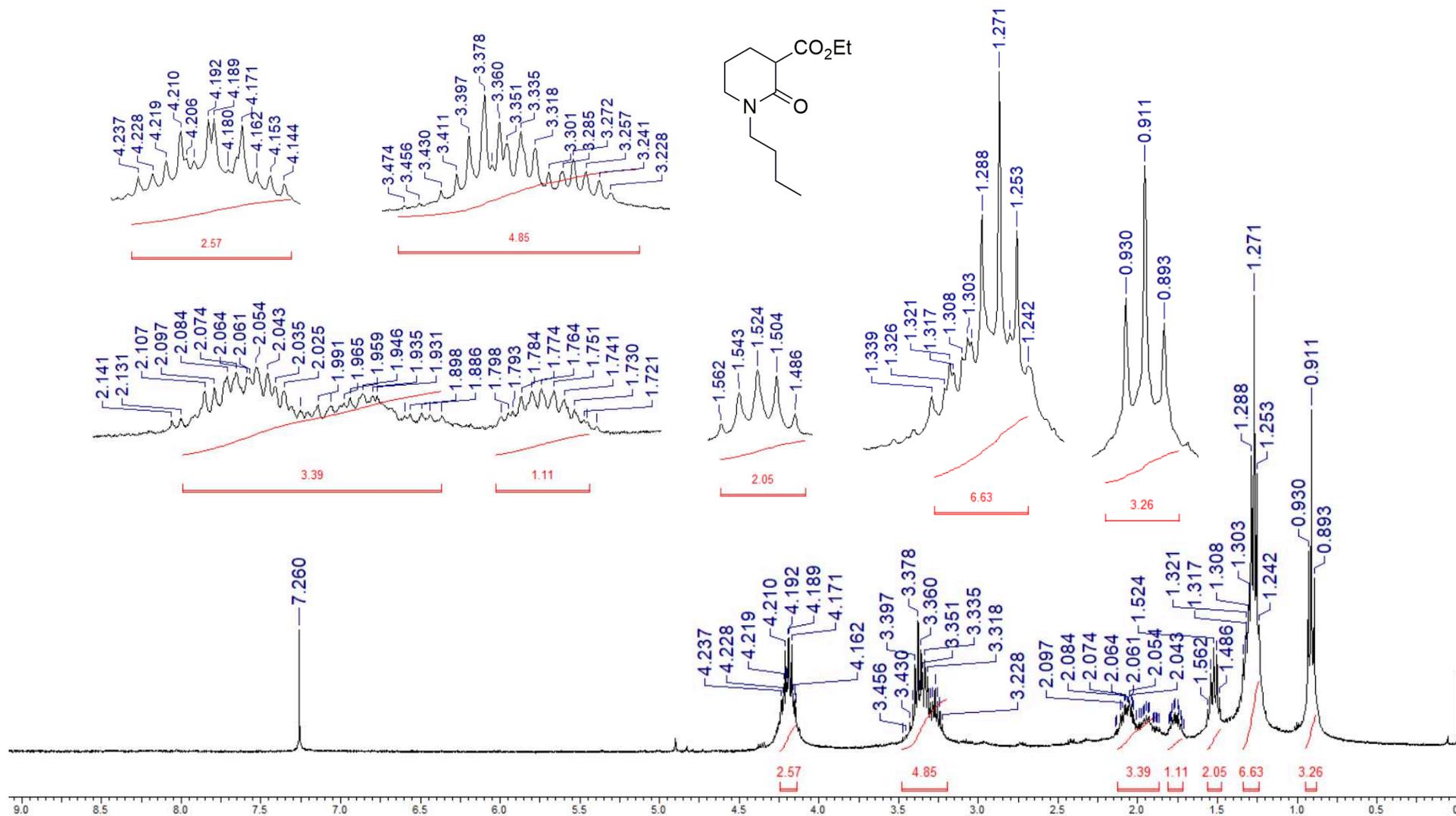
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-benzil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (**71c**).



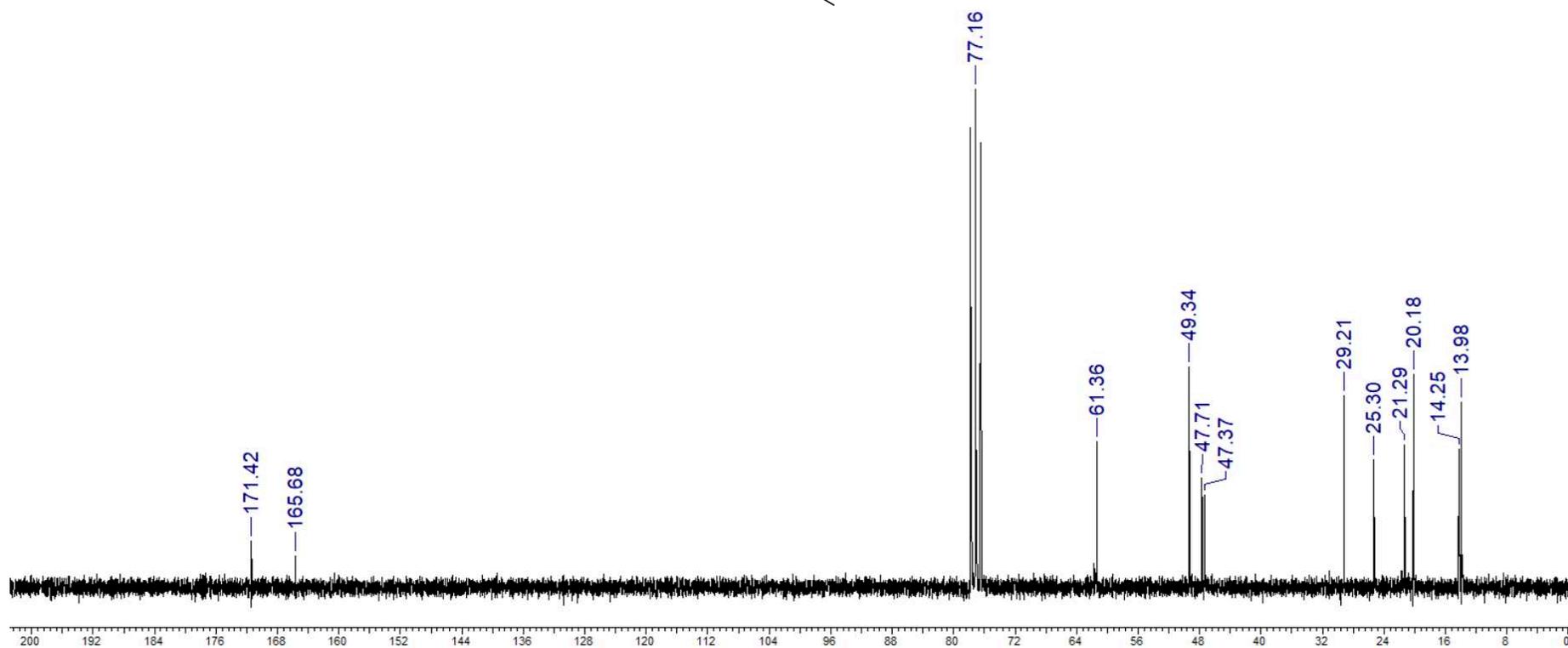
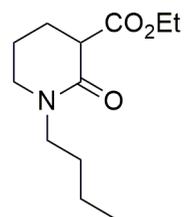
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-benzil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (**71c**).



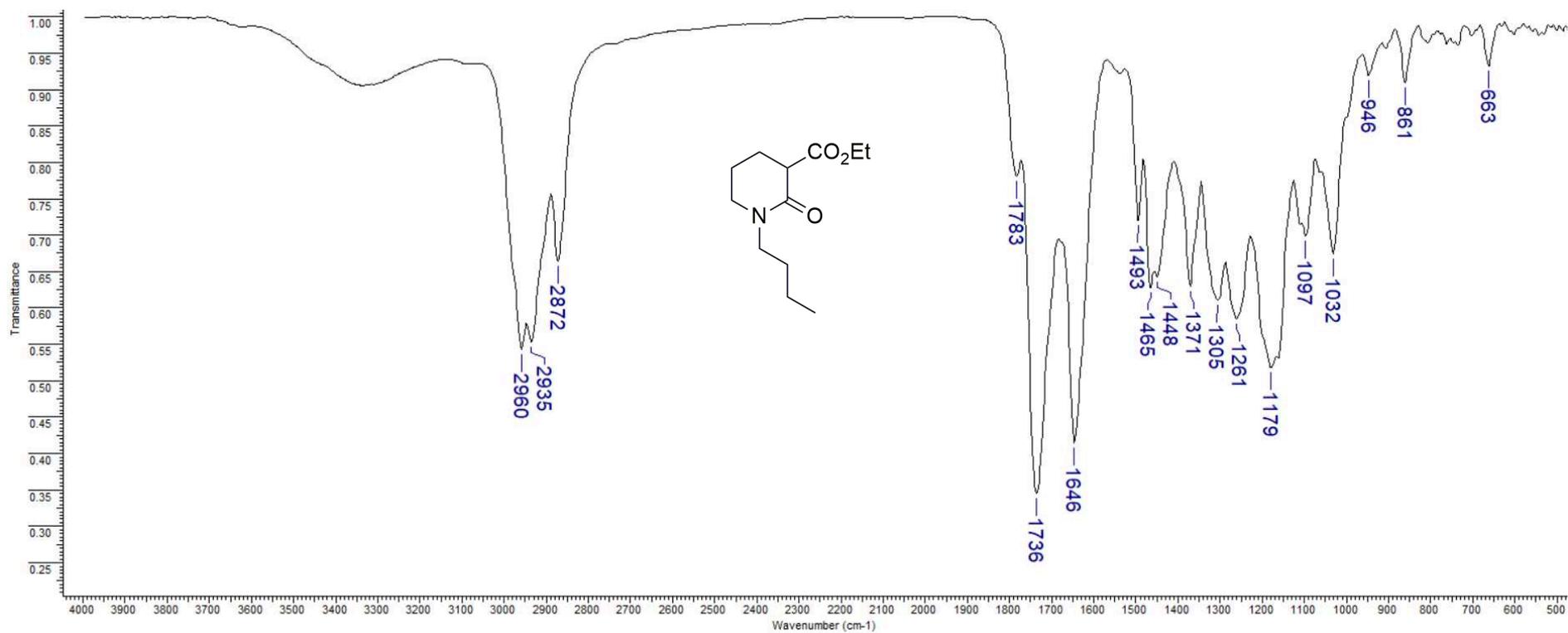
Espectro de IV (KBr) do 1-benzil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (**71c**).



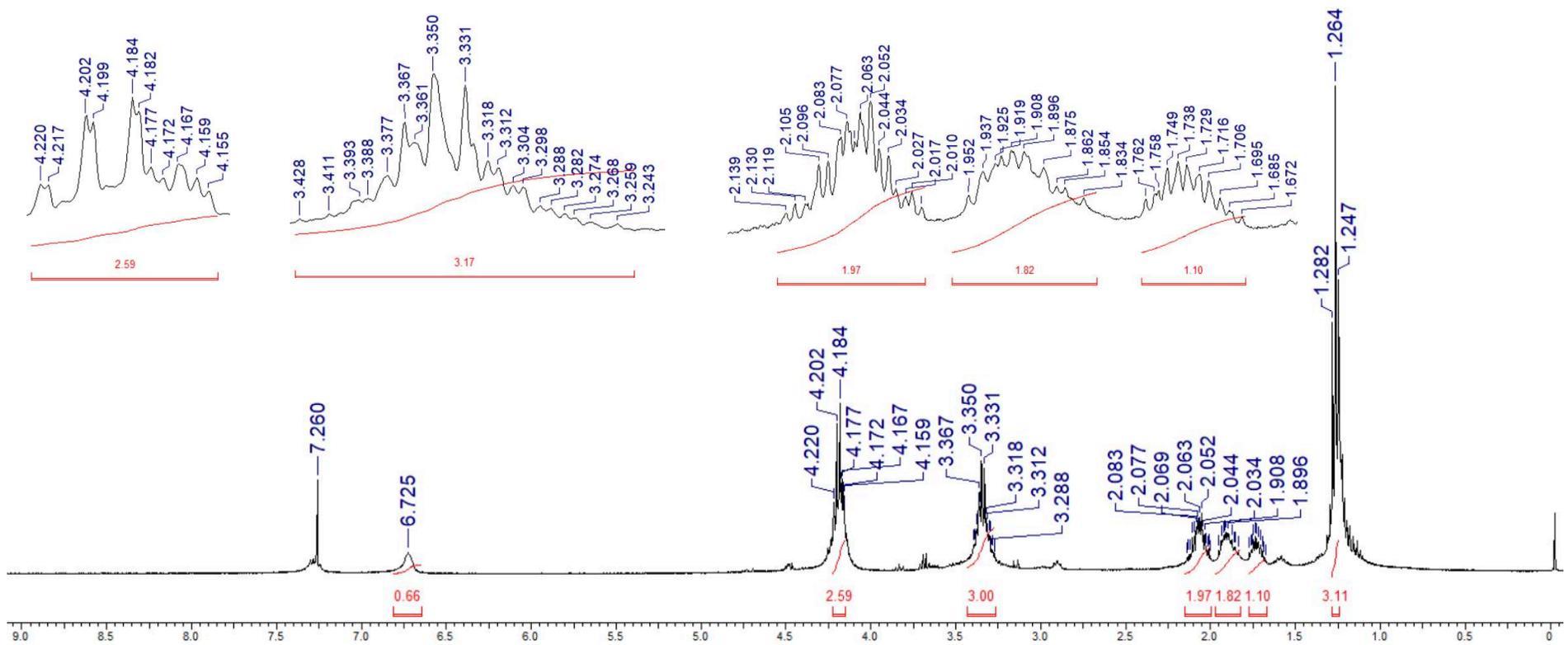
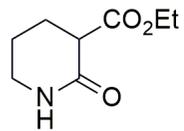
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 1-butil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (**71b**).



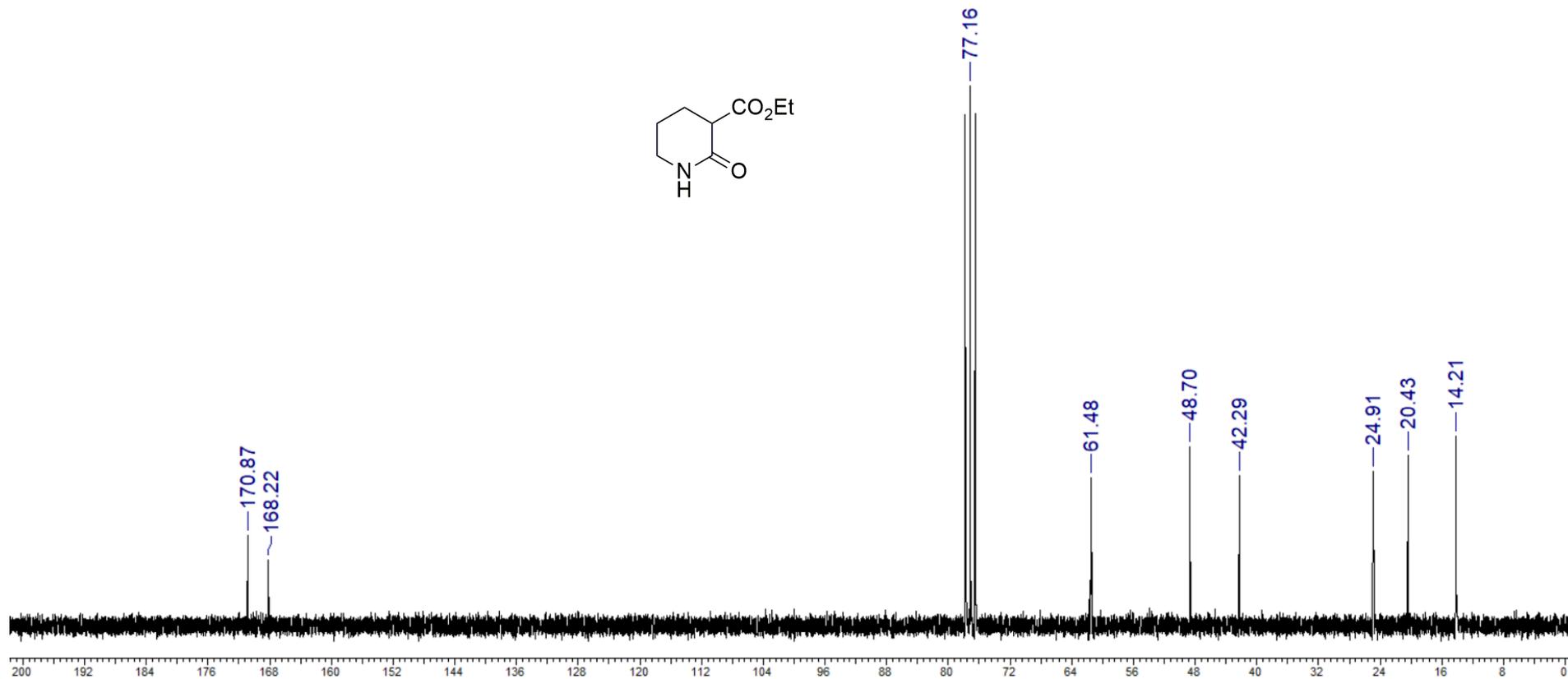
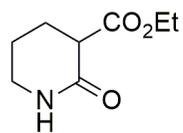
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-butil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (**71b**).



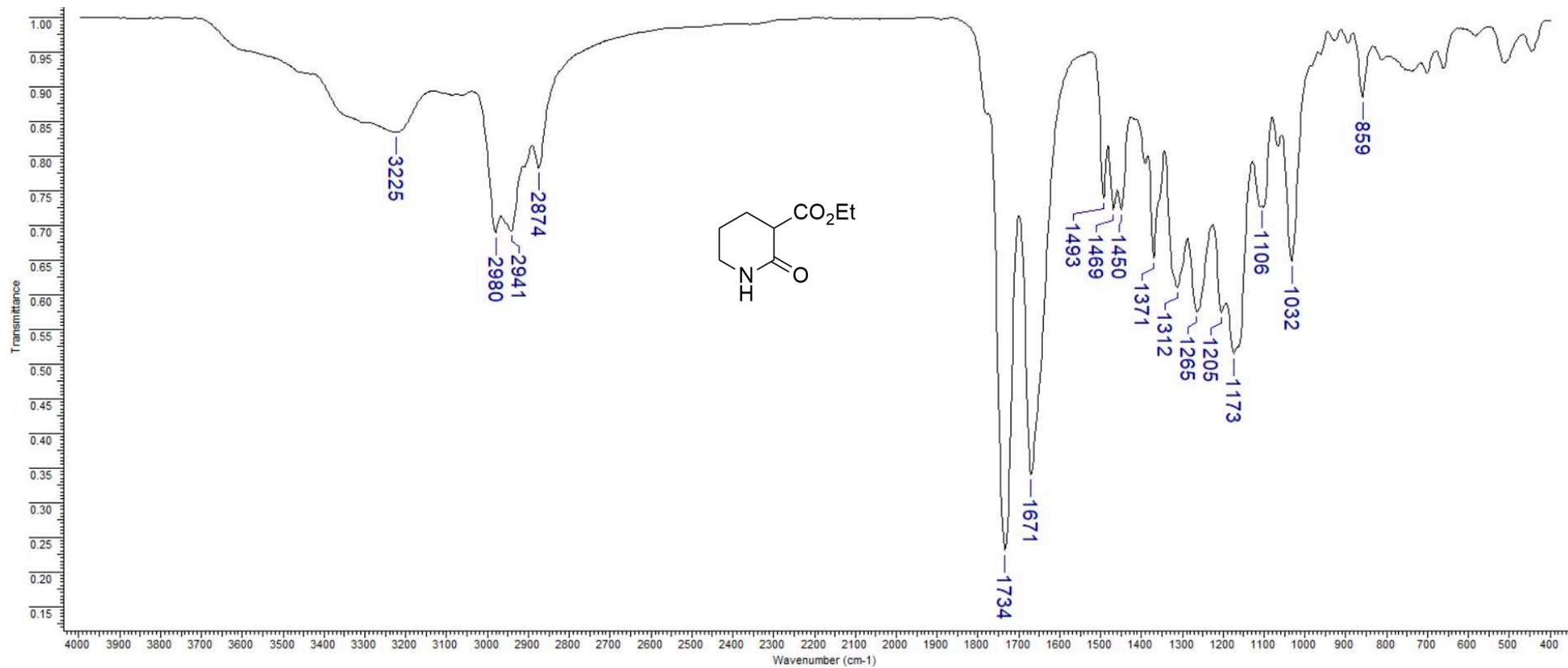
Espectro de IV (KBr) do 1-butil-2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (**71b**).



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (72).



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (72).



Espectro de IV (KBr) do 2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila (72).