



Bruna Cecília Suzano dos Santos

SÍNTESE DE NOVOS PENICILANATOS ESPIROCÍCLICOS

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização de Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Bruna Cecília Suzano dos Santos

SÍNTESE DE NOVOS PENICILANATOS ESPIROCÍCLICOS

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização de Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Coimbra 2014

Ao Artur e ao André

Agradecimentos

Desejo expressar os meus sinceros agradecimentos à Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo, orientadora deste trabalho, pelos conhecimentos transmitidos, a sua constante disponibilidade e o incentivo que sempre me transmitiu. Agradeço também a oportunidade concedida de integrar o seu grupo de investigação.

Ao Professor Doutor Nuno Taveira e à Doutora Inês Bartolo pela colaboração no estudo da actividade de inibição VIH.

Ao Professor Doutor Rui Brito e ao Doutor Tiago Faria pela colaboração no estudo da actividade de inibição de β -lactamases.

Ao Professor Doutor Alberto Pais e à Doutora Sandra Nunes pela colaboração na elaboração de alguns estudos computacionais.

À Doutora Clara Gomes pela colaboração na determinação estrutural de alguns compostos por cristalografia de raios-X, pela amizade e constante disponibilidade demonstrada.

Ao Doutor Cláudio Nunes pela colaboração na realização de alguns estudos computacionais e pelo companheirismo sempre demonstrados.

Ao Professor Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz pela constante disponibilidade na realização das experiências de espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

A todos os que me auxiliaram na leitura final e revisão deste texto.

À Doutora Elisa, Doutora Dina e Doutor Arménio pela constante disponibilidade para esclarecer pequenas dúvidas, a amizade e o carinho sempre demonstrados.

Às minhas amigas, Fernanda, Isabel e Susana, pela amizade e carinho, sobretudo nos momentos mais difíceis, o esclarecimento de dúvidas, e o partilhar de ideias, entusiasmos e desânimos.

Aos meus amigos do grupo de Investigação de Química Orgânica, Nelson, Sónia, Ana Lúcia e Dora pelo apoio, a amizade e o companheirismo.

À D. Lurdes pela amizade, constante preocupação e rápida resposta a todos os pedidos formulados.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia pela atribuição de uma bolsa de investigação (SFRH/BD/63622/2009) cuja colaboração financeira permitiu a concretização do trabalho apresentado nesta tese.

Finalmente, um agradecimento muito especial à minha família. Aos meus pais, irmãos, sogros e tia Guiomar agradeço o auxílio e o incentivo constantes, que me permitiu realizar o trabalho de investigação apresentado nesta tese.

Ao Artur, meu filho, por estar sempre disponível para “sublinhar” os meus artigos, por me conseguir arrancar sempre um sorriso, até nos dias mais difíceis e por esperar pacientemente que a mãe termine o trabalho para ter maior disponibilidade. Ao André, meu marido, por estar sempre ao meu lado, pelo apoio incondicional e pelo contante encorajamento, que me permitiu concentrar na escrita desta tese. Sem o seu auxílio, nunca teria conseguido percorrer este caminho.

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Abreviaturas	v
Nomenclatura	vii
Prefácio	ix
Capítulo 1 - Introdução	1
1.1 β -lactamas	3
1.2 Espiro- β -lactamas	6
1.2.1 Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar	7
1.2.2 Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição [2+2] de cetenos e iminas (reacção de Staudinger)	11
1.2.3 Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclização	24
1.2.4 Outros métodos para a síntese de espiro- β -lactamas	32
Referências	39
Capítulo 2 - Ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos: síntese de espiropirazolina-β-lactamas e espirociclopropil-β-lactamas quirais	45
2.1 Introdução	47
2.2 Síntese de 6-diazopenicilanatos	50
2.3 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-diazopenicilanatos	51
2.4 Conclusão	67
Referências	69
Capítulo 3 - Ciclo-adição [3+2] formal de 6-alkilidenopenicilanatos com alenoatos catalisada por fosfinas: síntese de espirociclopentenil-β-lactamas quirais	71
3.1 Introdução	73
3.2 Síntese de 6-alkilidenopenicilanatos	76
3.3 Ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com 6-alkilidenopenicilanatos catalisada por fosfinas	77
3.4 Conclusão	91

Referências	92
Capítulo 4 - Ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanos com compostos diazo: síntese de espiropirazolina-β-lactamas e espirociclopropil-β-lactamas quirais	95
4.1 Introdução	97
4.2 Síntese de 6-alkilidenopenicilanos	99
4.3 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanos e difenildiazometano	99
4.4 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanos e diazometano	104
4.5 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanos e diazometano	110
4.6 Conclusão	117
Referências	119
Capítulo 5 - Avaliação de actividade biológica	121
5.1 Estudo da actividade de inibição VIH por penicilanos espirocíclicos	123
5.2 Estudo da actividade de inibição de β -lactamas por penicilanos espirocíclicos	124
Referências	126
Capítulo 6 – Parte experimental	127
6.1 Aparelhagem utilizada	129
6.2 Solventes e reagentes	130
6.3 Índice de compostos	131
6.4 Sínteses correspondentes ao Capítulo 2	135
6.4.1. Procedimento geral para a síntese de 6-diazopenicilanos	135
6.4.2. Procedimento geral para a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanos	136
6.4.3 Procedimento geral para a síntese de espirociclopropil- β -lactamas	145
6.5 Sínteses correspondentes ao Capítulo 3	147
6.5.1 Procedimento geral para a síntese de alenos	147
6.5.2 Procedimento geral para a síntese de 6-alkilidenopenicilanos	147
6.5.3 Procedimento geral para a síntese de espirociclopentenil- β -lactamas	150
6.6 Sínteses correspondentes ao Capítulo 4	156

6.6.1	Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com difenildiazometano	156
6.6.2	Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com diazometano	158
6.6.3	Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com fenildiazometano	161
6.6.4	Procedimento geral para a síntese de espirociclopropil- β -lactamas	164
	Referências	168
Apêndices		169
	Informação cristalográfica dos compostos 4.13 e 4.20b	170
	Apêndice 1	172
	Informação cristalográfica do (3'S,6R)-3'-benzoil-3',4'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.13)	
	Apêndice 2	193
	Informação cristalográfica do (5'S,6R)-3'-Benzoil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.20b)	
	Referências	206
	Apêndice 3	207
	Santos, B. S.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Paixão, J. A.; Palacios, F.; Pinho e Melo; T. M. V. D. Diastereoselective aza-Baylis-Hillman reactions: synthesis of chiral α -allenylamines and 2-azetines from allenic esters. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2010 , 3249-3256.	

Resumo

O trabalho descrito nesta tese de doutoramento teve como principal objectivo a síntese de novos penicilanos espirocíclicos quirais. Este propósito foi alcançado através do estudo da reactividade de 6-diazopenicilanos e de 6-alkilidenopenicilanos, em reacções de ciclo-adição.

Numa fase inicial, foi explorada a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanos com diferentes dipolarófilos, como via para a preparação selectiva de novas espiro- β -lactamas quirais. Os 6-diazopenicilanos reagiram com dipolarófilos tais como, acrilonitrilo, acrilatos e metil vinil cetona, para conduzir à formação de espiro-2-pirazolina- β -lactamas. Por outro lado, as reacções de ciclo-adição de 6-diazopenicilanos com maleimidias *N*-substituídas e alquinos deficientes em electrões resultaram em espiro-1-pirazolina- β -lactamas e espiro-3*H*-pirazole- β -lactamas, respectivamente. A estereosselectividade observada nestas reacções foi explicada considerando que o produto maioritário resulta da adição pelo lado α da β -lactama, com menor impedimento estérico. A reacção de eliminação de azoto sob irradiação de micro-ondas, a partir das espiro-1-pirazolina- β -lactamas obtidas, permitiu a síntese estereosselectiva de novos espirociclopropilpenicilanos. Com o objectivo de esclarecer a estereosselectividade observada nesta reacção, foram efectuados estudos computacionais que fundamentaram a proposta mecanística para esta reacção, envolvendo como intermediário um birradical de cadeia aberta.

O estudo da reactividade de 6-alkilidenopenicilanos para a obtenção de espiropenicilanos foi outra das abordagens investigadas, tendo sido exploradas duas vias, nomeadamente reacções de ciclo-adição [3+2] formal com alenoatos e reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com diferentes compostos diazo. A reacção de ciclo-adição [3+2] formal de 6-alkilidenopenicilanos com alenoatos catalisada por fosfinas, conduziu à preparação de espirociclopentenilpenicilanos quirais. A síntese deste novo tipo de espiro- β -lactamas quirais, que representa o primeiro exemplo deste tipo de reactividade entre alenoatos e 6-alkilidenopenicilanos, envolveu a formação de compostos com dois ou três novos centros quirais consecutivos, incluindo um centro quiral quaternário. Embora esta metodologia apresente elevada diastereosselectividade,

a regioselectividade observada depende da natureza do metilopenicilinato e do tipo de substituinte- γ do alenoato.

Os resultados obtidos no estudo de penicilatos a funcionar como 1,3-dipolos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar, levaram-nos a analisar o comportamento de penicilatos actuando como dipolarófilos neste tipo de reacções, com diferentes compostos diazo. Assim, a reacção 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilatos com difenildiazometano, fenildiazometano ou diazometano conduziu à síntese estereosselectiva de espiropirazolinopenicilatos quirais, que sofrem reacção de contracção de anel sob irradiação de micro-ondas, resultando na preparação de espirociclopropil- β -lactamas. Neste caso, o processo de formação do ciclopropano foi estereoespecífico, indicando o envolvimento de um mecanismo concertado.

Finalmente, procedeu-se à avaliação da actividade biológica de alguns dos compostos descritos nesta tese. Verificou-se que nenhum dos compostos testados demonstra actividade antibacteriana, nem actividade de inibição de β -lactamases, no entanto, três dos compostos testados possuem potente actividade de inibição do vírus de imunodeficiência humana, em concentrações muito baixas.

Em síntese, as metodologias propostas no decurso desta tese conduziram à obtenção de diversos penicilatos espirocíclicos quirais, uma nova classe de compostos com propriedades excepcionais de inibição do vírus de imunodeficiência humana.

Abstract

The main objective of this PhD thesis was the synthesis of new chiral spiropenicillanates. To achieve this goal, the reactivity of 6-diazopenicillanates and 6-alkylidenepenicillanates in cycloaddition reactions was explored.

Initially, we explored the 1,3-dipolar cycloaddition of 6-diazopenicillanates with different dipolarophiles, as a route to the selective formation of new chiral spiro- β -lactams. 6-Diazopenicillanates reacted with dipolarophiles such as acrylonitrile, acrylates or methyl vinyl ketone, to afford spiro-2-pyrazoline- β -lactams. On the other hand, the cycloaddition reaction of 6-diazopenicillanates with *N*-substituted-maleimides and electron-deficient alkynes led to the synthesis of spiro-1-pyrazoline- β -lactams and spiro-3*H*-pyrazole- β -lactams, respectively. The observed stereoselectivity can be explained considering that the major product results from addition to the less sterically hindered α -side of the β -lactam. Microwave-induced nitrogen elimination from spiro-1-pyrazoline- β -lactams, allowed the stereoselective synthesis of new spirocyclopropylpenicillanates. In order to clarify the stereoselectivity observed in this ring contraction, computational studies were carried out, which supported the mechanistic proposal for this reaction, involving an open-chain biradical as intermediate.

The reactivity of 6-alkylidenepenicillanates was also studied as an alternative to new spiropenicillanates using two different approaches, the phosphane-catalyzed [3+2] annulation with allenoates and the 1,3-dipolar cycloaddition with different diazo compounds. The phosphane-catalyzed [3+2] annulation of allenoates to 6-alkylidenepenicillanates resulted in chiral spirocyclopentenyl- β -lactams. The synthesis of this new type of spiro- β -lactams is the first example of this kind of reactivity between allenoates and 6-alkylidenepenicillanates, in a process involving the generation of two or three consecutive stereogenic centres, including a quaternary chiral center. This new methodology to prepare spirocyclopentenyl- β -lactams is highly diastereoselective, however the regioselectivity is dependent on the nature of the methylenepenicillanate derivative and on the type of allenoate γ -substituent.

The interesting results obtained in the 1,3-dipolar cycloaddition of 6-diazopenicillanates, prompted us to explore the 1,3-dipolar cycloaddition of 6-alkylidenepenicillanates with diazo compounds. The 1,3-dipolar cycloaddition of 6-alkylidenepenicillanates with diphenyldiazomethane, phenyldiazomethane and diazomethane afforded chiral spiropyrazolinepenicillanates, which undergo microwave-induced ring contraction, leading to spirocyclopropyl- β -lactams. The cyclopropane formation process was stereospecific, which is an indication that a concerted mechanism must be involved.

Finally, we carried out the evaluation of the biological properties of some compounds herein described. None of the tested compounds showed antibacterial activity or inhibitory activity against β -lactamases, however, three of the studied compounds are potent inhibitors of human immunodeficiency virus, at very low concentration.

In summary, the methodologies described in this thesis allowed the preparation of several new chiral spiropenicillanates, a new class of compounds with exceptional properties of human immunodeficiency virus inhibition.

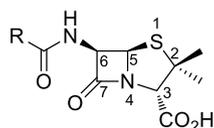
Abreviaturas

1,2,4-TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
6-APA	Ácido 6-aminopenicilânico
Ac. Ac.	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Bn	Benzil
Bu	Butil
BSA	do inglês <i>Bovine Serum Albumin</i>
Cbz	Benziloxicarbonil
COSY	do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i>
d	Dubleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno
DEPT	do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	do inglês <i>Density Functional Theory</i>
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
Equiv	Equivalentes
ESI	do inglês <i>ElectroSpray</i>
HLE	Elastase dos leucócitos humanos
HMBC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMQC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
IBD	Diacetato de iodobenzeno
IC ₅₀	do inglês <i>half maximal Inhibitory Concentration</i>
IV	Espectroscopia de Infra-Vermelho
IUPAC	do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>

LDA	Diisopropilamida de lítio
m	Multiplete
M	Ião molecular
MCPBA	Ácido de <i>m</i> -cloroperoxibenzóico
MM	Mecânica molecular
Ms	Mesil
MW	Micro-ondas, do inglês <i>microwave</i>
Ns	Nosil
NOE	do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	do inglês <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PMP	<i>p</i> -Metoxibenzil
ppm	Partes por milhão
Pr	Propil
q	Quarteto
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN ¹³ C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ¹ H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamónio
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina, do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	Tetrametilsilano
TPA	Tripropilamina
Ts	Tosil
UFF	do inglês <i>universal Force Field</i>
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana

Nomenclatura

A ordem de numeração clássica dos compostos β -lactâmicos, que se mostra no exemplo 1, continua a ser comumente utilizada na literatura^a e foi por isso a numeração adoptada nesta tese.



Exemplo 1

Relativamente aos restantes compostos, a nomenclatura utilizada nesta tese segue as regras gerais da IUPAC.^b

Na escrita desta tese foi adoptado o plural “óis”, para compostos heterocíclicos em que o singular é “le”, como demonstra o exemplo 2.

Exemplo 2: indole→indóis

^aJastrzebski, J. T. B. H.; Kotten, G. *Penicillins*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.), Elsevier, Oxford, **1996**, vol. 1B, cap. 1.20.

^bFernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. R. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, LIDEL, Lisboa, **2002**.

Prefácio

Desde o reconhecimento do anel β -lactâmico como o núcleo responsável pela actividade biológica de vários antibióticos e de inibidores das β -lactamases, a química de β -lactamas despertou um grande interesse na comunidade científica. Contudo, o uso indiscriminado deste tipo de antibióticos resultou na proliferação de estirpes bacterianas resistentes.

As espiro- β -lactamas são igualmente moléculas alvo de grande interesse, pois diversos derivados destes compostos exibem propriedades biológicas relevantes, tais como actividade antibacteriana, antiviral, antimalárica, inibição de β -lactamases e de absorção de colesterol. Por outro lado, as β -lactamas monocíclicas podem funcionar como inibidores do vírus de imunodeficiência humana (VIH), o que torna a síntese de β -lactamas com um núcleo espirocíclico como potenciais compostos com actividade antiviral, num alvo de pesquisa de grande interesse.

Nos últimos anos têm ocorrido vários avanços na síntese de espiro- β -lactamas monocíclicas, no entanto o mesmo não se verificou no caso das espiro- β -lactamas bicíclicas, o que suscitou o nosso interesse na preparação deste tipo de compostos. A estratégia seguida no decurso deste doutoramento consistiu no estudo da reactividade de 6-diazopenicilanatos e de 6-alkilidenopenicilanatos para a síntese de penicilanatos espirocíclicos, que possam apresentar propriedades biológicas relevantes.

No primeiro capítulo pretendeu-se apresentar as diferentes metodologias aplicadas na síntese de β -lactamas espirocíclicas, descritas na literatura, bem como as suas propriedades biológicas.

No segundo capítulo apresentam-se os resultados obtidos do estudo de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos com diferentes dipolarófilos. Nos capítulos 3 e 4 descreveu-se o estudo da reactividade de 6-alkilidenopenicilanatos em reacções de ciclo-adição [3+2] formal com alenoatos e em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com diferentes compostos diazo, respectivamente. O trabalho apresentado nos capítulos 2, 3 e 4 resultou na publicação de três artigos em revistas de circulação internacional, com arbitragem científica.

No capítulo 5 são descritos os resultados da avaliação da actividade biológica (actividade antiviral, antibacteriana e de inibição das β -lactamases) de alguns dos compostos preparados no decurso deste trabalho.

Finalmente, no capítulo 6 são apresentados todos os procedimentos experimentais utilizados ao longo deste trabalho de investigação, bem como a caracterização dos compostos sintetizados.

Este trabalho de doutoramento resultou na publicação de mais um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica, que pode ser consultado no apêndice 3.^a Por decisão da autora, e de forma a manter a uniformidade do tema tratado nesta tese, optou-se por não incluir na mesma a descrição deste artigo.

^a Santos, B. S.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Paixão, J. A.; Palacios, F.; Pinho e Melo; T. M. V. D. Diastereoselective aza-Baylis-Hillman reactions: synthesis of chiral α -allenylamines and 2-azetines from allenic esters. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3249-3256.

Capítulo 1

Introdução

1.1	β -lactamas	3
1.2	Espiro- β -lactamas	6
1.2.1	Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar	7
1.2.2	Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição [2+2] de cetenos e iminas (reacção de Staudinger)	11
1.2.3	Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclização	24
1.2.4	Outros métodos para a síntese de espiro- β -lactamas	32
	Referências	39

1.1 β -lactamas

O anel β -lactâmico é a estrutura central (*core structure*) de vários compostos farmacologicamente activos, tais como as penicilinas e cefalosporinas.^{1,2,3,4,5,6,7} As 2-azetidionas (β -lactamas) (Figura 1.1a) são amidas cíclicas de 4 membros que foram sintetizadas pela primeira vez em 1907 por Staudinger.^{7,8} Apenas em 1928 foi reconhecido o potencial destes compostos como antibióticos quando Alexander Fleming descobriu a penicilina, substância com propriedades antibacterianas. No entanto, a produção industrial e o uso terapêutico generalizado do primeiro antibiótico β -lactâmico, a penicilina natural benzilpenicilina (ou penicilina G) (Figura 1.1b), só se iniciaram no princípio da década de 40.^{5,9,10,11,12}

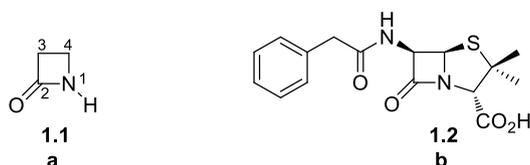


Figura 1.1. a) Estrutura de 2-azetidionas; b) estrutura da penicilina G.

Os compostos derivados de β -lactamas naturais, semi-sintéticas ou sintéticas, ocupam um lugar central na química medicinal devido à sua actividade antibiótica.² Na figura 1.2 apresenta-se a estrutura dos principais antibióticos desta classe, bem como a estrutura dos principais inibidores das β -lactamases (enzimas que inactivam os antibióticos β -lactâmicos), nomeadamente o ácido clavulânico e o sulbactam. Os compostos β -lactâmicos possuem em comum um anel β -lactâmico na sua estrutura, sendo classificados por grupos de acordo com a mesma (Figura 1.2).^{5,13} O anel β -lactâmico pode aparecer fundido a estruturas cíclicas ou ligado a substituintes não cíclicos, como acontece nas β -lactamas monocíclicas. Nas penicilinas o anel β -lactâmico encontra-se fundido com um anel tiazolidina e nas cefalosporinas com um anel di-hidrotiazina.^{11,14}

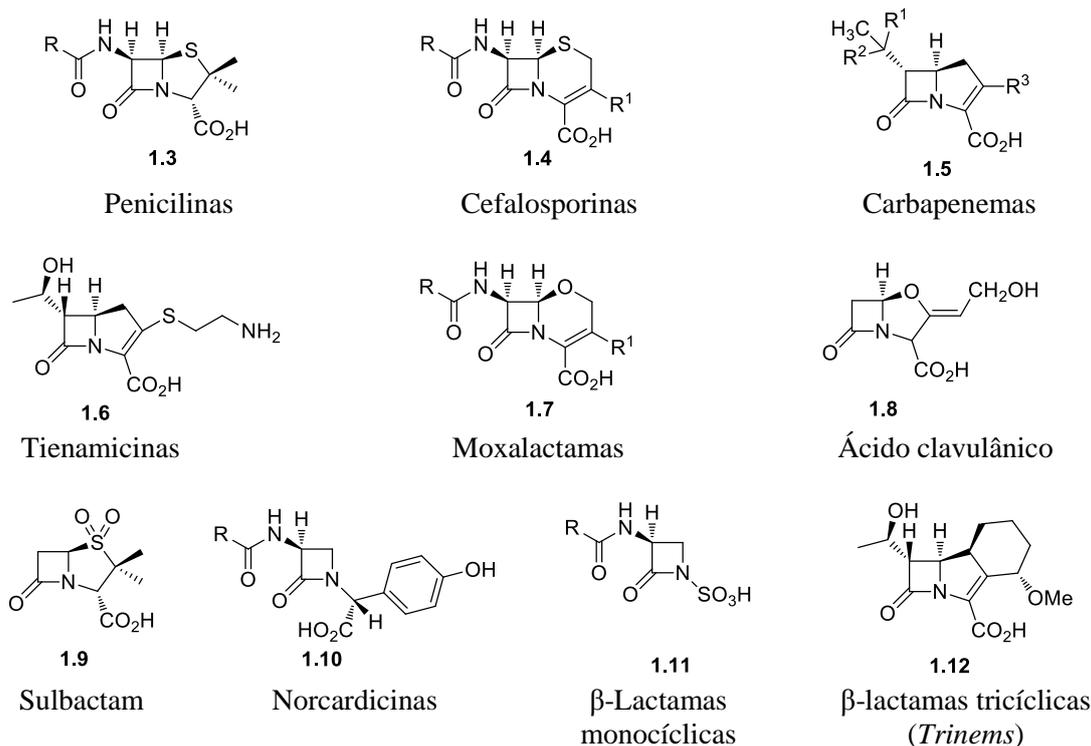


Figura 1.2. Estrutura dos principais antibióticos β -lactâmicos e inibidores das β -lactamases.

Os antibióticos β -lactâmicos são agentes bactericidas que inibem a última fase da síntese da parede bacteriana por inibição das enzimas bacterianas transpeptidases e carboxipeptidases, que catalisam as reações de síntese do peptidoglicano, um biopolímero essencial que confere a forma à célula, mantém a sua integridade estrutural e protege o organismo de ruptura osmótica.^{1,14,15} A destruição irreversível por hidrólise enzimática do anel β -lactâmico (ligação CO-N), mediada pelas enzimas β -lactamases, que resulta na inativação do antibiótico β -lactâmico, representa o mecanismo mais comum de resistência bacteriana a este tipo de antibióticos.^{16,17} Apesar dos problemas associados à resistência bacteriana, os antibióticos β -lactâmicos continuam a ser dos mais amplamente utilizados devido à sua elevada eficácia, baixo custo, baixa toxicidade e efeitos secundários reduzidos.^{14,17} Contudo, o uso indiscriminado destes agentes antibacterianos contribuiu para o aumento e difusão de estirpes bacterianas resistentes, através de mutações e transferência do gene das β -lactamases.^{4,18}

Os compostos β -lactâmicos são pois uma das mais importantes contribuições da ciência para a humanidade,^{4,6,7} pois para além da bem conhecida actividade antibacteriana podem ainda actuar como inibidores das β -lactamases¹⁹ e outras enzimas, inibir a absorção de colesterol e ainda mostrar actividade antituberculose,

anticancerígena² e antiviral,²⁰ entre outras. Na figura 1.3 são apresentados alguns exemplos ilustrativos desses compostos. As β -lactamas são também intermediários sintéticos em síntese orgânica, fornecendo vias para a preparação de α - e β -aminoácidos e de péptidos.²¹

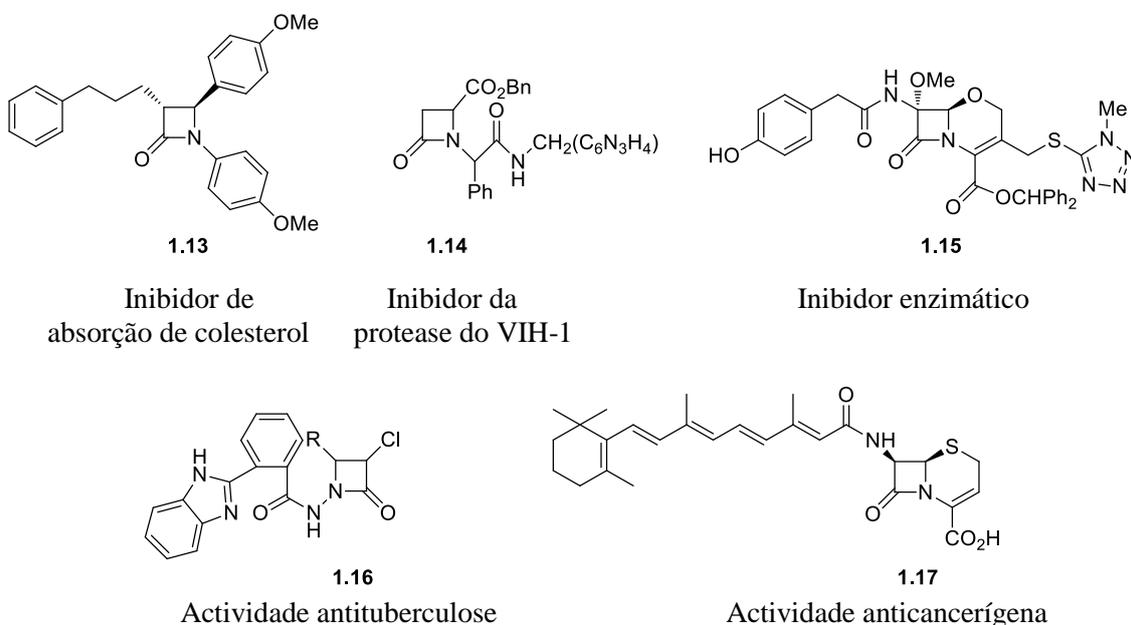


Figura 1.3. Exemplos ilustrativos de compostos β -lactâmicos com diferentes actividades biológicas.^{2,20}

Tradicionalmente o anel β -lactâmico tem sido preparado a partir de reacções de ciclo-adição [2+2] ceteno-imina, ciclização, inserção de carbenos e rearranjo de compostos heterocíclicos, entre outras.^{2a,22} Desde a descoberta das penicilinas e das cefalosporinas como antibióticos, a síntese, a reactividade e o estudo das propriedades biológicas das β -lactamas despertou um grande interesse na comunidade científica, o que resultou em vários artigos de revisão sobre o tema.^{7,22,23,24}

As principais vias terapêuticas adoptadas para neutralizar a resistência bacteriana consistem na modificação da estrutura dos antibióticos β -lactâmicos de forma a torná-los insensíveis ao ataque das β -lactamases e pelo uso de um inibidor de β -lactamases em simultâneo com o antibiótico β -lactâmico.⁴ A resistência bacteriana representa uma séria ameaça a este valioso recurso clínico, pelo que a investigação para conhecer e combater as causas desse fenómeno, tal como os esforços para encontrar novos compostos derivados de β -lactamas com actividade antibacteriana melhorada ou

de novos compostos inibidores das β -lactamases, adquirem uma importância vital na actualidade.

1.2 Espiro- β -lactamas

As espiro- β -lactamas caracterizam-se por possuir na sua estrutura química um átomo comum a dois anéis, para além do anel β -lactâmico. As espiro- β -lactamas são moléculas alvo particularmente interessantes, uma vez que derivados destes compostos exibem propriedades biológicas relevantes, nomeadamente actividade antibacteriana,²⁵ antiviral,²⁶ antifúngica,^{25b} antimalárica,²⁷ inibição de β -lactamases²⁸ e de absorção de colesterol²⁹ (Figura 1.4). Por outro lado, as espiro- β -lactamas podem funcionar como precursores de β -aminoácidos α,α -disubstituídos, péptidos e β -turn miméticos.^{5,30,31} A presença de estruturas do tipo espiro- β -lactamas em compostos naturais aumenta o interesse na síntese destes compostos.^{32,33} Exemplos ilustrativos desses compostos são os alcalóides **1.23** (*chartelline A*) e **1.24** (*chartelline C*) isolados a partir do briozoário marinho *Chartella papyracea* (Figura 1.5).^{32a}

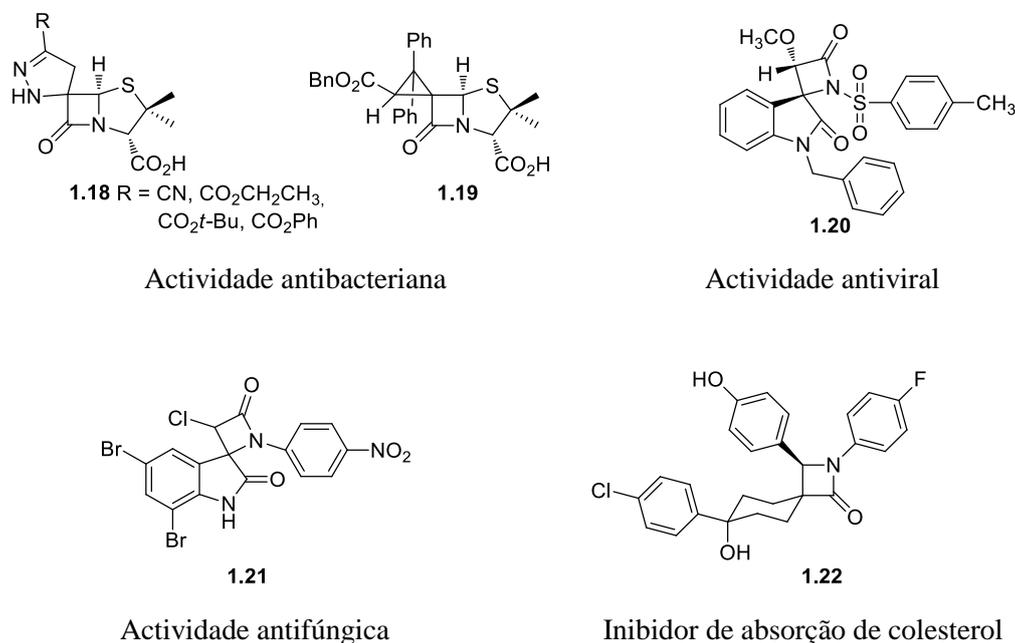


Figura 1.4. Exemplos ilustrativos de compostos espiro- β -lactâmicos com diferentes actividades biológicas.

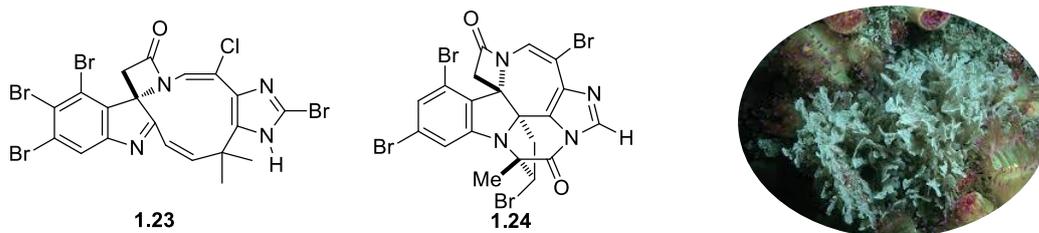
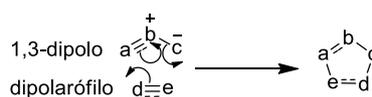


Figura 1.5. Alcalóides **1.23** e **1.24** isolados a partir do briozoário marinho *Chartella papyracea*.

Recentemente, alguns artigos de revisão destacaram as diferentes metodologias aplicadas na síntese e reactividade de β -lactamas espirocíclicas, dando particular ênfase às propriedades biológicas únicas destes compostos. Bari e colaboradores realçaram a síntese estereosselectiva de β -lactamas espirocíclicas, bem como as suas propriedades biológicas em diversas áreas.⁵ O grupo de Alcaide destacou os avanços da última década nas diferentes reacções utilizadas na preparação de espiro- β -lactamas não convencionais.⁴ Por outro lado, Singh e colaboradores destacaram a síntese, reactividade e importância biológica de 2-azetidionas espirocíclicas.⁶

1.2.1 Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar

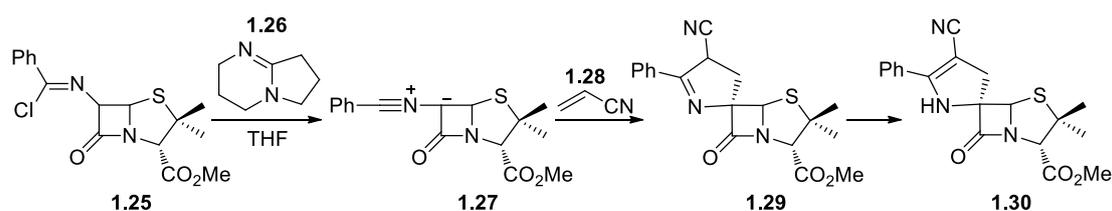
A ciclo-adição 1,3-dipolar é um método muito eficaz para a preparação de compostos heterocíclicos de cinco membros, que envolve a reacção de um dipolarófilo (por exemplo alquenos, alquinos, carbonilos e nitrilos) e um 1,3-dipolo (Esquema 1.1).^{34,35} Na literatura encontram-se diversos exemplos de preparação de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar, que serão descritos em seguida.



Esquema 1.1

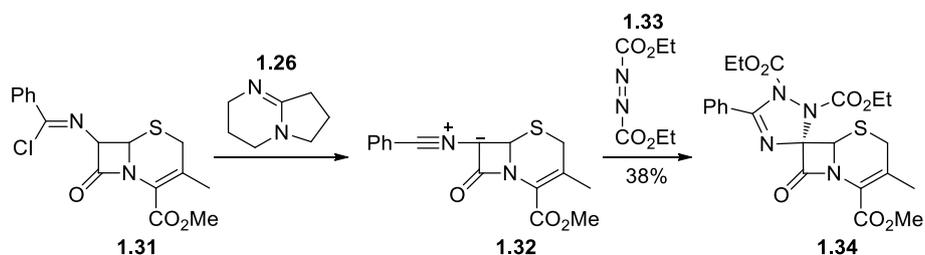
Tanto quanto se sabe, o primeiro exemplo de preparação de compostos espirocíclicos derivados de penicilinas e cefalosporinas via reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar foi descrito em 1976 por Hirai e colaboradores (Esquema 1.2 e 1.3).³⁶ Por

tratamento da β -lactama **1.25** com a base **1.26** (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, DBN), formou-se o intermediário 1,3-dipolar **1.27** que sofreu ciclo-adição com acrilonitrilo (**1.28**), para resultar no ciclo-aducto **1.29**, que sofreu subsequente isomerização originando a espiro- β -lactama **1.30** (Esquema 1.2). Os autores descreveram que a ciclo-adição ocorre pelo lado α da β -lactama, com menor impedimento estérico. Esta metodologia foi ainda aplicada a outros dipolarófilos tais como acrilato de metilo, acetilenodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo, entre outros.



Esquema 1.2

Estes autores estenderam este estudo a derivados de cefalosporinas (Esquema 1.3). Assim, por reacção do azodicarboxilato de dietilo (**1.33**) com o 1,3-dipolo **1.32**, gerado a partir do tratamento do composto **1.31** com uma base (DBN), resultou na cefalosporina espirocíclica **1.34** com 38% de rendimento.

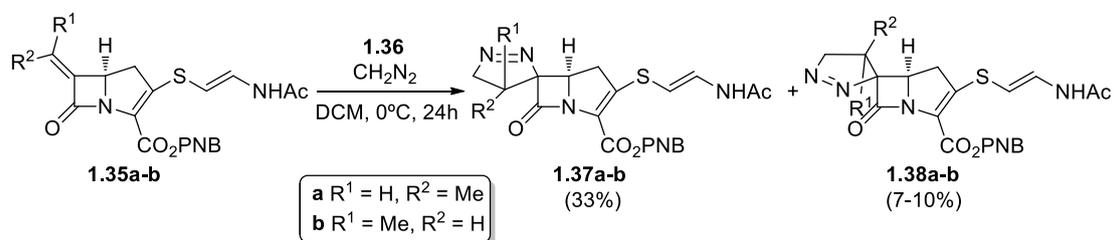


Esquema 1.3

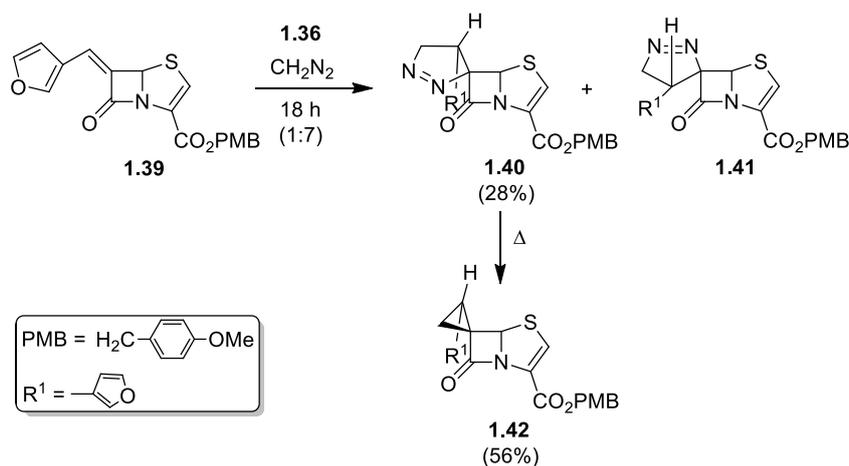
A reactividade de 6-diazopenicilanatos e 6-alkilidenopenicilanatos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar foi explorada por Sheehan e colaboradores, como via para a preparação de espiro- β -lactamas.^{25a} Este exemplo será abordado mais detalhadamente nos capítulos 2 e 4.

A ciclo-adição 1,3-dipolar de diazometano com 6-alkilidenocarbapenemas³⁷ e 6-alkilidenopenamas³⁸ como vias para a síntese de novos compostos derivados de carbapenemas e penamas espirocíclicos, respectivamente, foi anteriormente descrita pelos grupos de investigação de Corbett e Bateson. Os primeiros mostraram que, as

6-etilidenocarbapenemas **1.35** reagiram com diazometano (**1.36**), originando as pirazolinias diastereoisoméricas **1.37** e **1.38**, sendo que o isómero maioritário (**1.37**) resultou da aproximação do dipolo ao lado α da carbapenema, com menor impedimento estéreo (Esquema 1.4).³⁷

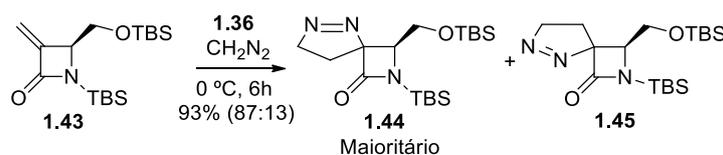


Por outro lado, Bateson e colaboradores observaram que a reacção do 6-alkylidenopenamo **1.39** com diazometano (**1.36**) levou à formação das pirazolinias **1.40** e **1.41**, que resultaram respectivamente do ataque à face β e α da dupla ligação exocíclica (Esquema 1.5).³⁸ Neste caso e ao contrário do que foi observado para a série de carbapenemas, o isómero maioritário (**1.40**) resultou da aproximação do dipolo ao lado β da penama. A espiro- β -lactama **1.40** sofreu posteriormente contracção do anel por termólise, o que resultou no espirociclopropano **1.42**, com rendimento de 56%.

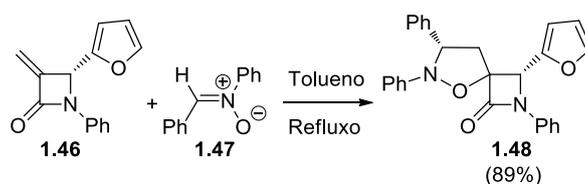


A reactividade da dupla ligação de α -alkylideno- β -lactamas monocíclicas em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar com vários dipolos, tais como diazometano, nitronas e dipolos gerados *in situ* que resultou em 2-azetidionas espirocíclicas, foi

explorada com sucesso por alguns grupos de investigação.^{39,40,41,42} Um exemplo ilustrativo deste tipo de reacções foi demonstrado por Anklam e colaboradores, que prepararam as novas espiropirazolinas **1.44** e **1.45** pela reacção de diazometano (**1.36**) com a α -metilideno- β -lactama **1.43** (Esquema 1.6).⁴² Basak e colaboradores descreveram por outro lado, a reacção da α -metilideno- β -lactama **1.46** com a difenilnitrona (**1.47**), que levou à formação da espiro-isoxazolidina **1.48** como único produto, com um rendimento de 89% (Esquema 1.7).⁴¹

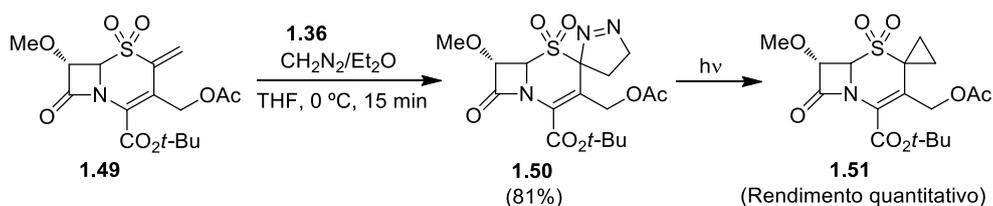


Esquema 1.6

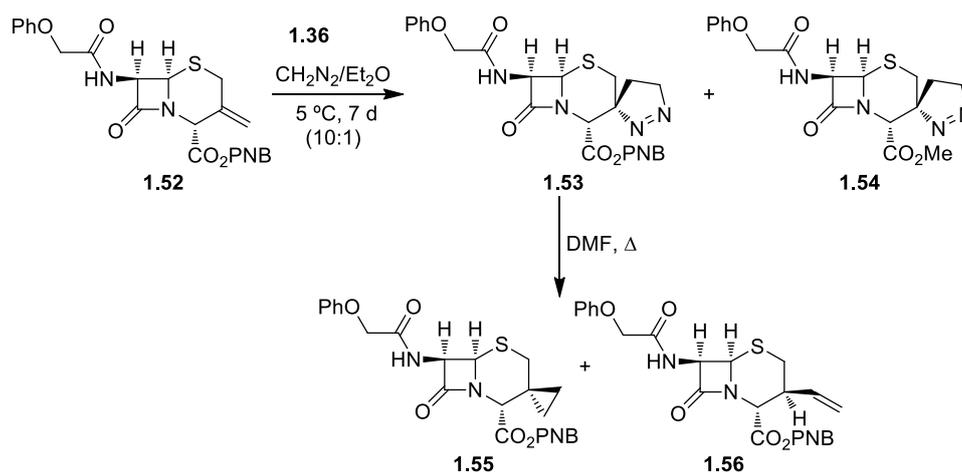


Esquema 1.7

A reactividade de 2-^{43,44,45} e 3-metilenocefalosporinas⁴⁶ em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar que permitiram a preparação de cefalosporinas espirocíclicas, foi também estudada por diversos grupos.⁴⁷ Um exemplo muito interessante da reactividade deste tipo de compostos resultou na obtenção de cefalosporinas sulfonas espirocíclicas que possuem actividade como inibidores da elastase dos leucócitos humanos (HLE), enzima implicada na destruição de tecidos (*e.g.* enfisema pulmonar).⁴⁴ Hagmann e colaboradores descreveram que o tratamento da 2-metilenocefalosporina sulfona **1.49** com diazometano (**1.36**) conduziu à síntese da espiropirazolina **1.50**, composto muito sensível à luz e temperatura (Esquema 1.8). A β -lactama **1.50** foi convertida por fotólise no espirociclopropano **1.51**, por perda de azoto molecular.



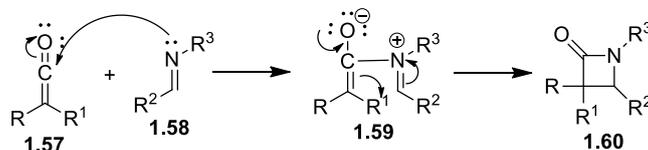
Por outro lado, Pitlik e colaboradores verificaram que a 3-metilenocefalosporina **1.52** sofre reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar por tratamento com diazometano (**1.36**), originando a pirazolina **1.53** em conjunto com uma pequena percentagem da β -lactama **1.54**, resultante da reacção de transesterificação que ocorreu simultaneamente com a reacção de ciclo-adição (Esquema 1.9).⁴⁶ O aquecimento da 3-espiropirazolinacefalosporina **1.53** originou o espirociclopropano **1.55** e o composto **1.56**.



1.2.2 Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclo-adição [2+2] de cetenos e iminas (reacção de Staudinger)

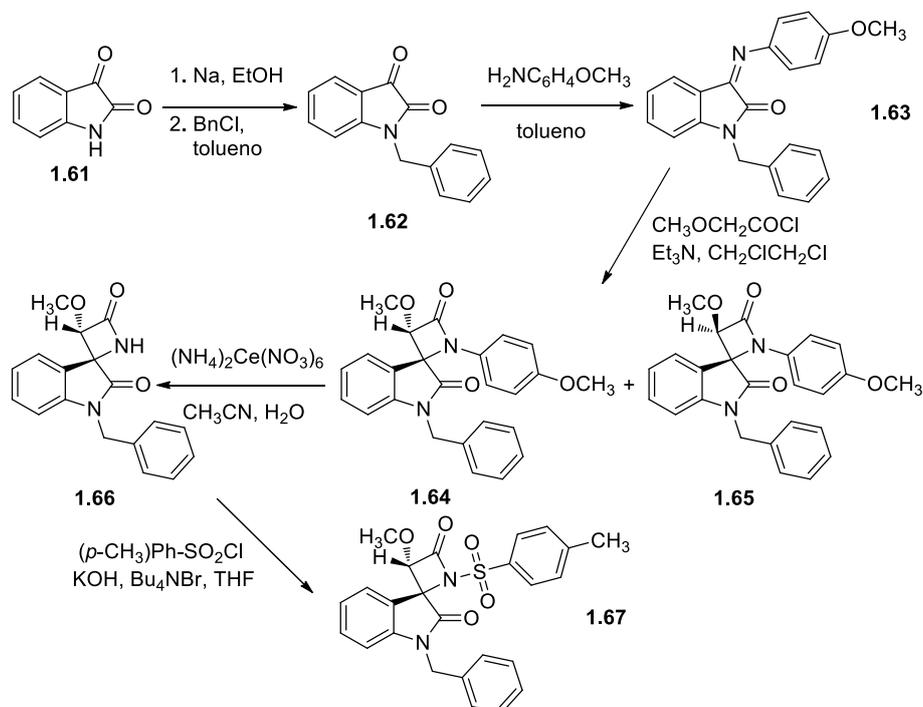
A reacção de ciclo-adição [2+2] formal entre iminas e cetenos, comumente designada de reacção de Staudinger,⁴⁸ é uma das vias sintéticas mais utilizadas na preparação de derivados de β -lactamas (Esquema 1.10).^{6,49,50} No primeiro passo o ceteno **1.57** sofre ataque nucleófilo da imina **1.58** para formar um intermediário ziteriónico **1.59**, que sofre ciclização, dando origem a um anel β -lactâmico, a

2-azetidiona **1.60**.⁷ Na literatura encontram-se vários exemplos desta metodologia aplicada à síntese de espiro- β -lactamas, tal como será descrito em seguida.



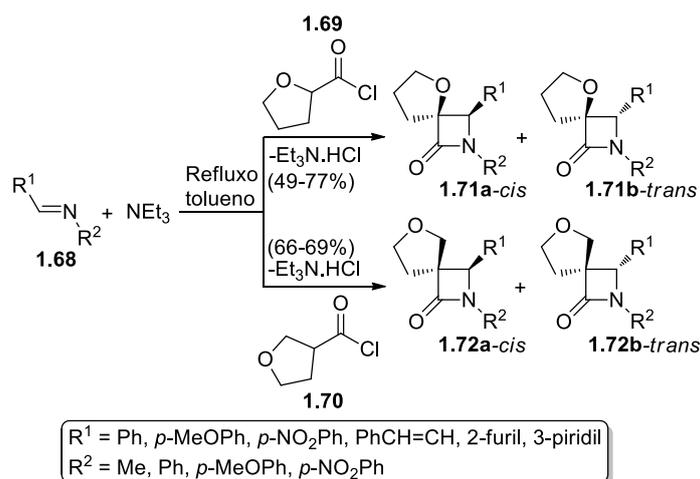
Esquema 1.10

Como parte dos seus estudos de preparação de compostos com actividade antiviral, Skiles e colaboradores descreveram a síntese da espiro- β -lactama **1.67**, que possui actividade biológica como inibidor do poliovírus e do rinovírus humano (Esquema 1.11).²⁶ A síntese da molécula alvo iniciou-se com a reacção de benzilação da isatina (**1.61**), para dar a 1-benzilisatina (**1.62**), que por tratamento com anisidina em refluxo de etanol levou à formação da base de Schiff **1.63**. As β -lactamas **1.64** e **1.65** foram obtidas com um rendimento de 80%, por reacção de ciclo-adição do cloreto de metoxiacetilo com **1.63**, via formação de um ceteno. Finalmente, o tratamento do composto **1.64** com nitrato de cério e amónio e brometo de tetrabutílamónio em THF levou à formação da espiro- β -lactama pretendida, **1.67**.



Esquema 1.11

A síntese de espiro- β -lactamas derivadas de tetra-hidrofurano por reacção de ciclo-adição de iminas com cetenos cíclicos assimétricos foi descrita por Alonso e colaboradores (Esquema 1.12).⁵¹ A reacção das iminas **1.68** com os cloretos de acilo **1.69** ou **1.70**, resultou na mistura das espiro- β -lactamas *cis* e *trans* **1.71** e **1.72**, respectivamente. A proporção *cis/trans* descrita é fortemente influenciada por dois factores, a posição do oxigénio no cloreto de acilo e a natureza electrónica dos substituintes R^1 e R^2 na imina. Os autores observaram maior estereosselectividade quando se parte do cloreto de acilo **1.69** do que do **1.70**. Por outro lado, a presença de um grupo atractor de electrões na imina conduziu a uma diminuição da estereosselectividade da reacção, enquanto a presença de um grupo dador de electrões tem um efeito inverso. Posteriormente, os mesmos autores exploraram com sucesso a reactividade das espiro- β -lactamas obtidas como precursores na síntese de compostos análogos de mono- β -lactamas.



Esquema 1.12

Croce e colaboradores desenvolveram um extenso trabalho na síntese de novas β -lactamas espirocíclicas.^{52,53,54,55} Uma das vias exploradas por este grupo para a preparação deste tipo de moléculas foi o estudo de reacções de ciclo-adição entre iminas e compostos mesiónicos, gerados a partir de *N*-acil- α -aminoácidos tais como, ácidos (*R*)-tiazolidina-4-carboxílicos **1.73**, ácido (*S*)-oxazolidina-4-carboxílico (**1.74**), (*S*)-prolinas **1.75** e ácidos (*S*)-pipercolínicos **1.76** (Figura 1.6).⁵² Os substratos **1.77** foram tratados com *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida ou anidrido acético, para resultar nos respectivos compostos mesiónicos **1.78**, que se encontram em equilíbrio com os respectivos cetenos **1.78'** (Esquema 1.13). A reacção de ciclo-adição dos intermediários

1.78 e **1.78'** com as iminas **1.75** e **1.76** levou à formação da mistura diastereoisomérica das espiro- β -lactamas **1.80** e **1.81**, e do imidazole bicíclico **1.79**. As proporções dos produtos obtidos variaram de acordo com a natureza dos substituintes na imina e com as condições experimentais.

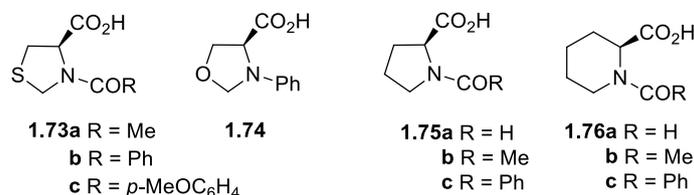
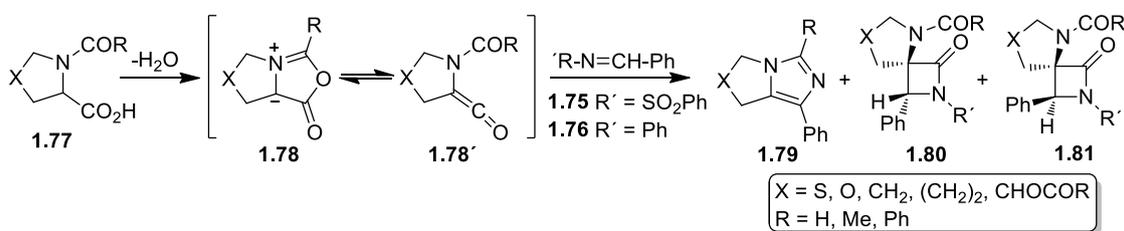


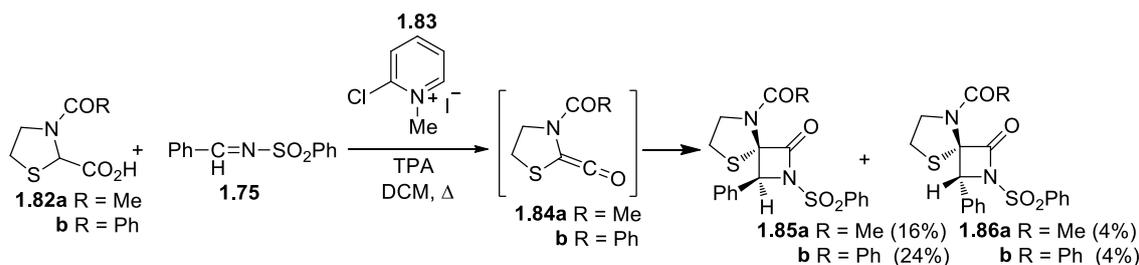
Figura 1.6. *N*-acil- α -aminoácidos cíclicos testados por Croce e colaboradores em reacções de ciclo-adição.



Esquema 1.13

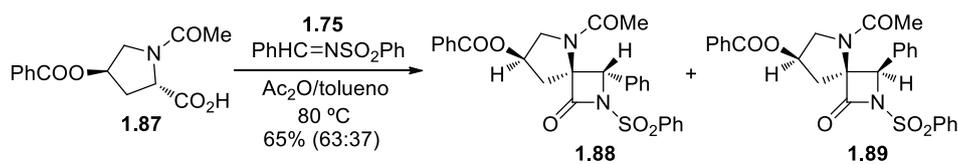
Como extensão desses estudos, foi também descrita por este grupo a síntese de espiro- β -lactamas derivadas de 1,3-tiazolidinas obtidas por reacção entre iminas e cetenos gerados a partir de ácidos 1,3-tiazolidina-2-carboxílicos⁵³ e ainda a síntese de espiro- β -lactamas derivadas de pirrolidinas a partir da reacção entre iminas e cetenos derivados de *N*-acil-4-hidroxi-*L*-prolinas.⁵⁴

A reacção dos ácidos *N*-acil-1,3-tiazolidina-2-carboxílicos **1.82** com a imina **1.75**, na presença do reagente de Mukaiyama (**1.83**), resultou exclusivamente na mistura diastereisomérica das *N*-fenilsulfonil-espiro- β -lactamas **1.85** e **1.86** com bons rendimentos e uma proporção *cis/trans* de 95:3 (Esquema 1.14).^{53a} Esta metodologia foi posteriormente otimizada e estendida a diferentes iminas *N*-substituídas e ácidos 1,3-tiazolidina-2-carboxílicos.^{53b-d}



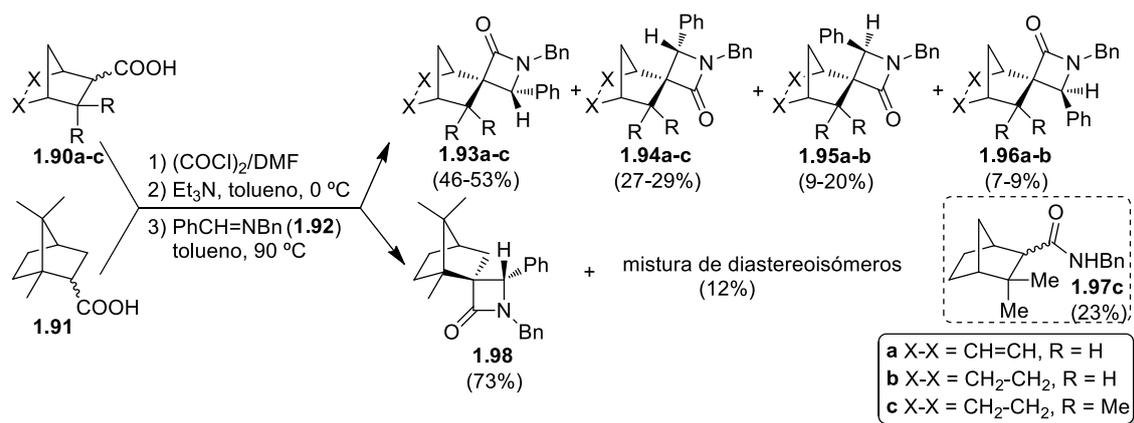
Esquema 1.14

Este grupo explorou também a reactividade da *N*-acil-*L*-prolinas substituídas na posição 4 com um grupo substituinte hidroxilo como precursores na síntese estereosselectiva de espiro-β-lactamas derivadas de pirrolidinas (Esquema 1.15).^{54a} A reacção da imina 1.75 com o composto 1.87, derivado da *N*-acetil-4-hidroxi-*L*-prolina, na presença de anidrido acético a 80 °C levou à formação da mistura das espiro-β-lactamas 1.88 e 1.89 (63:37), com rendimento global de 65%.



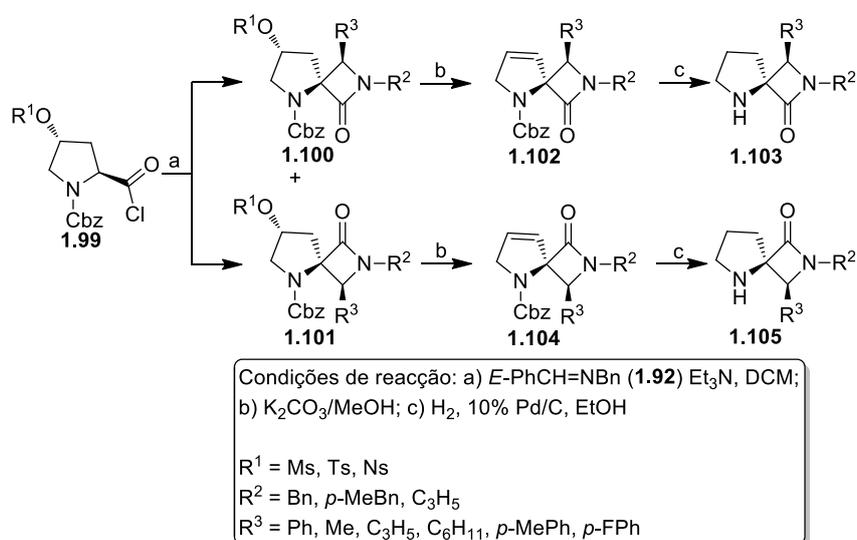
Esquema 1.15

Como extensão dos seus trabalhos da síntese estereosselectiva de β-lactamas espirocíclicas, o mesmo grupo investigou recentemente a reactividade de ácidos carboxílicos com um núcleo norborneno ou norbornano como precursores de cetenos bicíclicos, o que permitiu a preparação de espiro-β-lactamas derivadas de norbornano.⁵⁵ A reacção dos compostos 1.90a-c e 1.91 com a imina 1.92 resultou na mistura das correspondentes espiro-β-lactamas (Esquema 1.16). Partindo dos ácidos 1.90a e 1.90b foram obtidos os 4 possíveis diastereoisómeros. No caso do ácido 1.90c foram obtidos dois diastereoisómeros, as β-lactamas 1.93c e 1.94c, e o composto 1.97c. Finalmente, partindo do composto 1.91 formou-se maioritariamente o diastereoisómero 1.98, com 73% de rendimento, e uma mistura dos outros três diastereoisómeros com um rendimento de 12%.



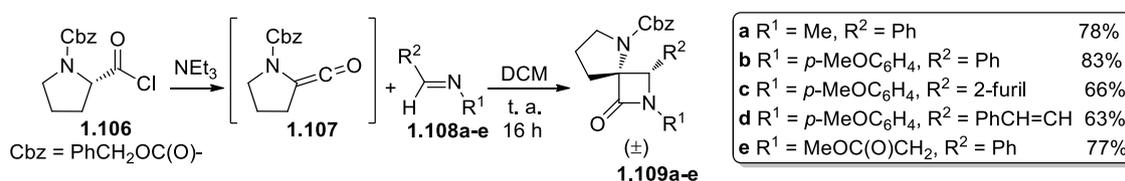
Esquema 1.16

Khasanov e colaboradores descreveram a síntese assimétrica de espiro-β-lactamas derivadas de prolina via reacção de Staudinger.⁵⁶ Os autores desenvolveram uma metodologia na qual a presença de um centro quiral no carbono 4 do cloreto de ácido de partida dirige a estereosseletividade da reacção, sendo posteriormente sacrificado para a síntese de espiro-β-lactamas opticamente activas. A reacção entre a imina **1.92** e o ceteno gerado *in situ* a partir do cloreto de ácido **1.99** na presença de trietilamina, resultou na formação das espiro-β-lactamas diastereoisoméricas **1.100** e **1.101** (Esquema 1.17). Estas 2-azetidionas foram posteriormente transformadas nas espiro-β-lactamas derivadas de prolina **1.103** e **1.105**, respectivamente, por eliminação de ácido metassulfónico com $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ seguida de hidrogenação da dupla ligação e desprotecção do grupo protector benziloxicarbonilo (CBz).



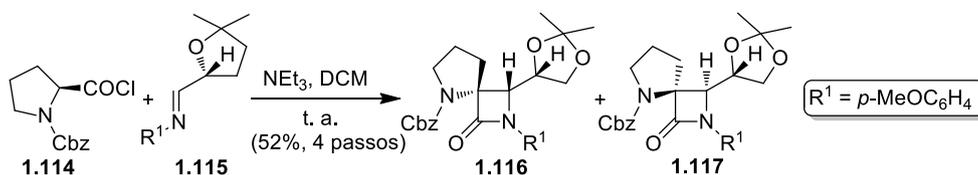
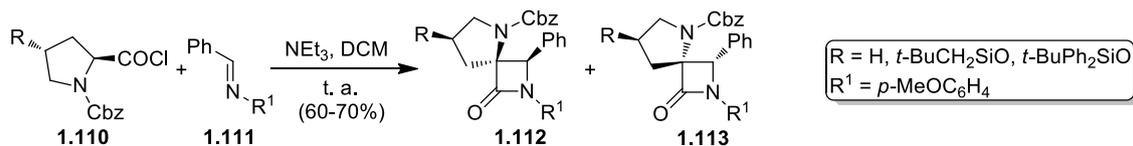
Esquema 1.17

Um exemplo muito interessante que permitiu através de cálculos de modulação molecular determinar possíveis estruturas de espiro- β -lactamas que possam adoptar a estrutura secundária β -turn em solução, foi descrito por Alonso e colaboradores.³⁰ A síntese das moléculas alvo foi conseguida pela reacção de Staudinger do ceteno cíclico **1.107**, obtido a partir do cloreto de ácido **1.106**, com as iminas **1.108** na presença de trietilamina (Esquema 1.18). Esta reacção permitiu a síntese de espiro- β -lactamas a partir de materiais de partida facilmente disponíveis com bons rendimentos, resultando numa grande variedade de péptidos miméticos, pela simples combinação de diferentes iminas com cetenos cíclicos. Estudos conformacionais baseados em métodos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear indicam que os compostos obtidos adoptam conformação β -turn.

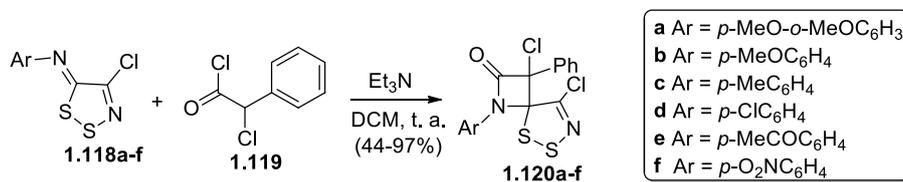


Esquema 1.18

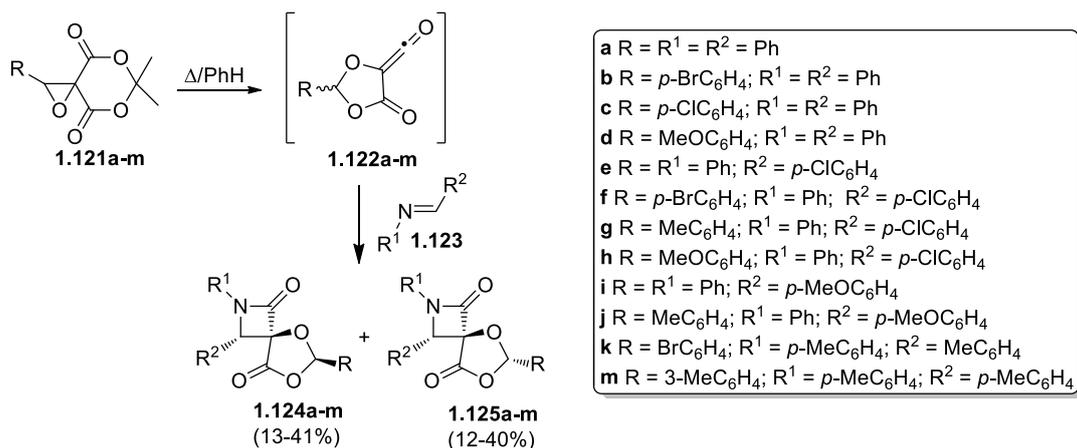
O interesse demonstrado por este grupo na síntese de β -turn miméticos levou-os posteriormente a estudar a reacção de ciclo-adição [2+2] de cetenos cíclicos assimétricos com iminas opticamente activas, conseguindo assim sintetizar diversas espiro- β -lactamas, posteriormente exploradas como precursores de derivados de prolina.⁵⁷ A reacção do cloreto de ácido **1.110** com a imina **1.111** na presença de trietilamina originou uma mistura diastereoisomérica das correspondentes 2-azetidionas espirocíclicas **1.112** e **1.113** (1:1) (Esquema 1.19). A reacção ocorreu com total estereosselectividade *cis*, com disposição relativa *cis* do nitrogénio da pirrolidina e do grupo fenilo, no entanto não foi observada indução assimétrica. Os autores verificaram bons níveis de indução assimétrica na reacção de Staudinger da imina **1.115** com o ceteno derivado do cloreto de ácido **1.114**, que resultou na mistura diastereoisomérica das espiro- β -lactamas **1.116** e **1.117** (95:5) (Esquema 1.20).



A síntese de 2-azetidinonas espirocíclicas derivadas de ditiazoles **1.120**, foi publicada por Jeon e colaboradores, através da reacção de 5-arilimino-4-cloro-5*H*-1,2,3-ditiazoles **1.118** com (cloro)fenilceteno, gerado *in situ* a partir do cloreto de 2-cloro-2-fenilacetilo (**1.119**) na presença de trietilamina, à temperatura ambiente e em diclorometano, com rendimentos que variam entre 44 e 97% (Esquema 1.21).⁵⁸

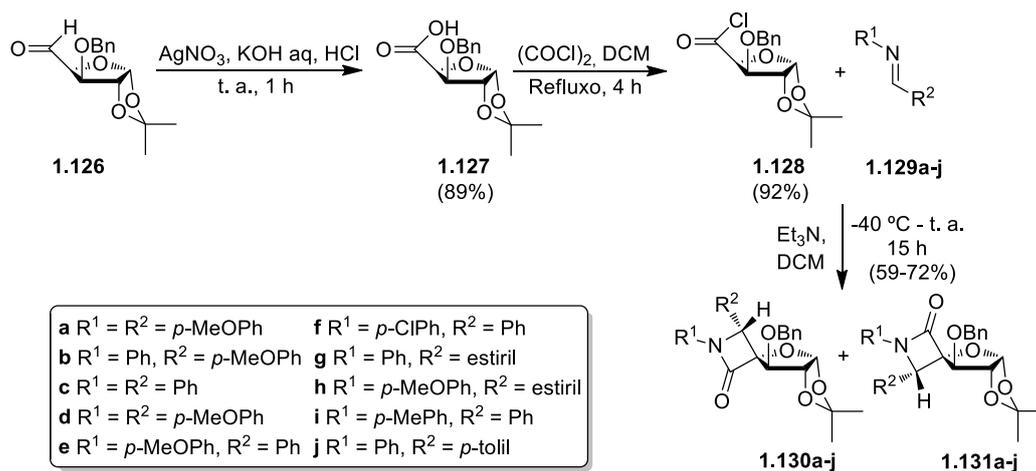


Sabendo que as 1,3-dioxolan-4-onas podem funcionar como precursores de cetenos, Tsuno e colaboradores decidiram explorar a reactividade destes compostos para a síntese de espiro- β -lactamas (Esquema 1.22).⁵⁹ Os cetenos **1.122**, gerados por pirólise a partir dos compostos **1.121**, reagiram com as bases de Schiff **1.123** obtendo-se as espiro- β -lactamas **1.124** e **1.125**.



Esquema 1.22

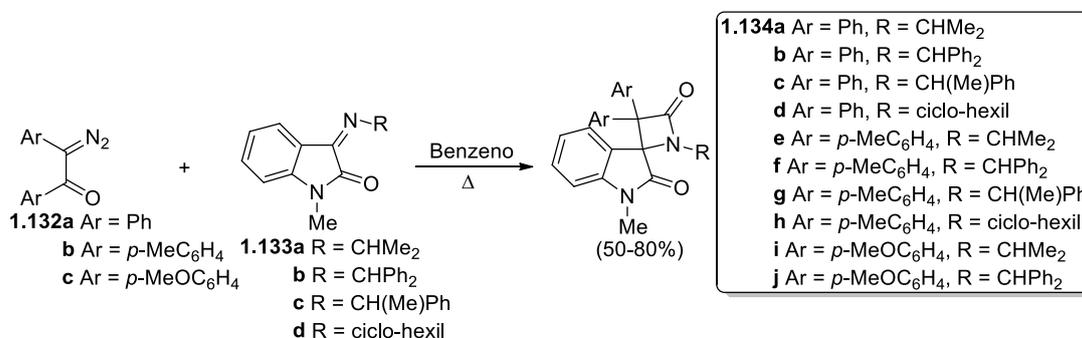
A síntese diastereosselectiva de espiro-2-azetidinonas a partir de um ceteno quiral derivado da *D*(+)-glucose, foi descrita por Chincholkar e colaboradores (Esquema 1.23).⁶⁰ Inicialmente, os autores utilizaram o composto comercial *D*-Glucose para preparar o aldeído **1.126**. Este aldeído foi então sujeito a oxidação para obter o ácido quiral **1.127**, que foi convertido no correspondente cloreto de ácido **1.128**, por refluxo com cloreto de oxalilo em diclorometano. O cloreto de ácido **1.128** foi usado como precursor de cetenos na reacção de Staudinger com as iminas **1.129**, o que resultou na mistura diastereoisomérica das espiro-β-lactamas **1.130** (maioritário) e **1.131**.



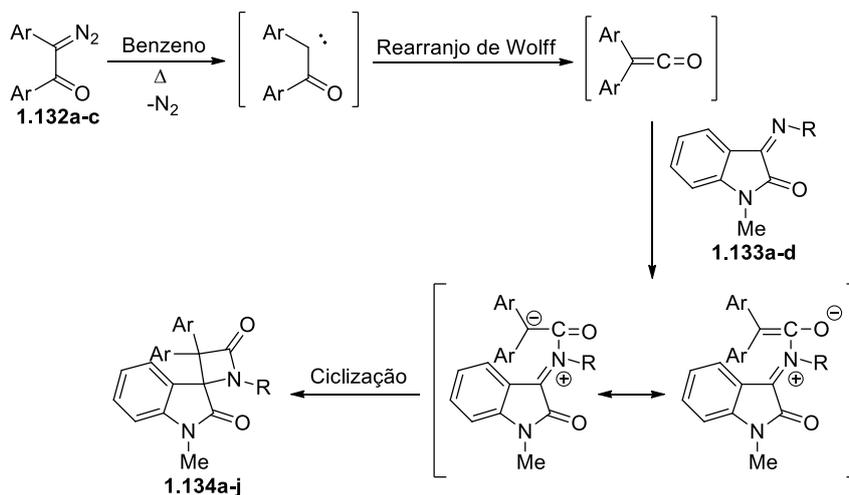
Esquema 1.23

Incentivados pelas propriedades biológicas associadas aos compostos derivados da isatina (indolina-2,3-diona), Singh e colaboradores decidiram explorar a

possibilidade de preparar compostos com estrutura espirocíclica que possuam tanto um anel 2-azetidiona, como um anel 1-metil-2-indolinona.⁶¹ A reacção das 2-diazocetonas **1.132** com as 2-indolinonas **1.133**, levou à formação das espiro(azetidiona-2,3'-indolina)-2',4-dionas **1.134** com rendimentos que variam entre 50 e 80% (Esquema 1.24). No esquema 1.25 mostra-se o mecanismo proposto pelos autores. A decomposição térmica das 2-diazocetonas **1.132** levou à formação dos α -cetocarbenos, por extrusão de azoto molecular, que sofrem posteriormente rearranjo de Wolff originando os cetenos *in situ*. A reacção das iminas com os cetenos resultou na formação do intermediário ziteriónico, que ciclizou para dar as 2-azetidionas **1.134**. Alguns dos compostos preparados por este grupo exibem actividade antimicrobiana.



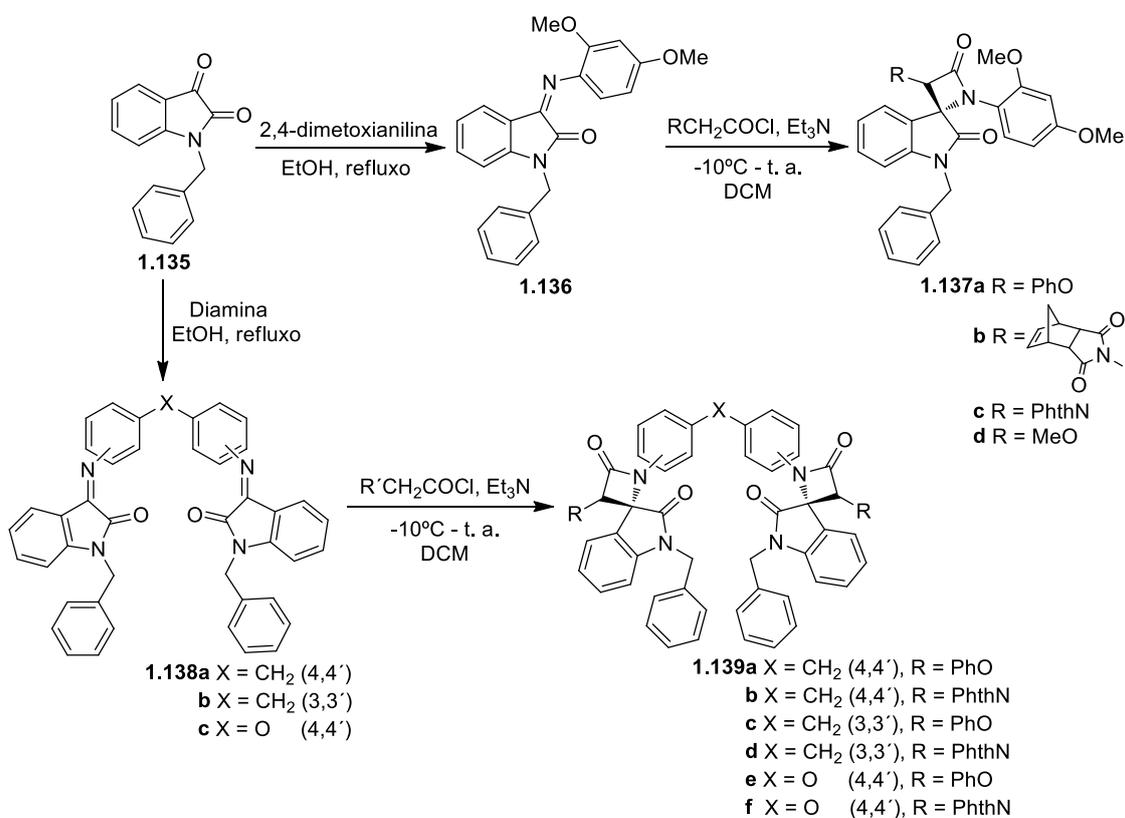
Esquema 1.24



Esquema 1.25

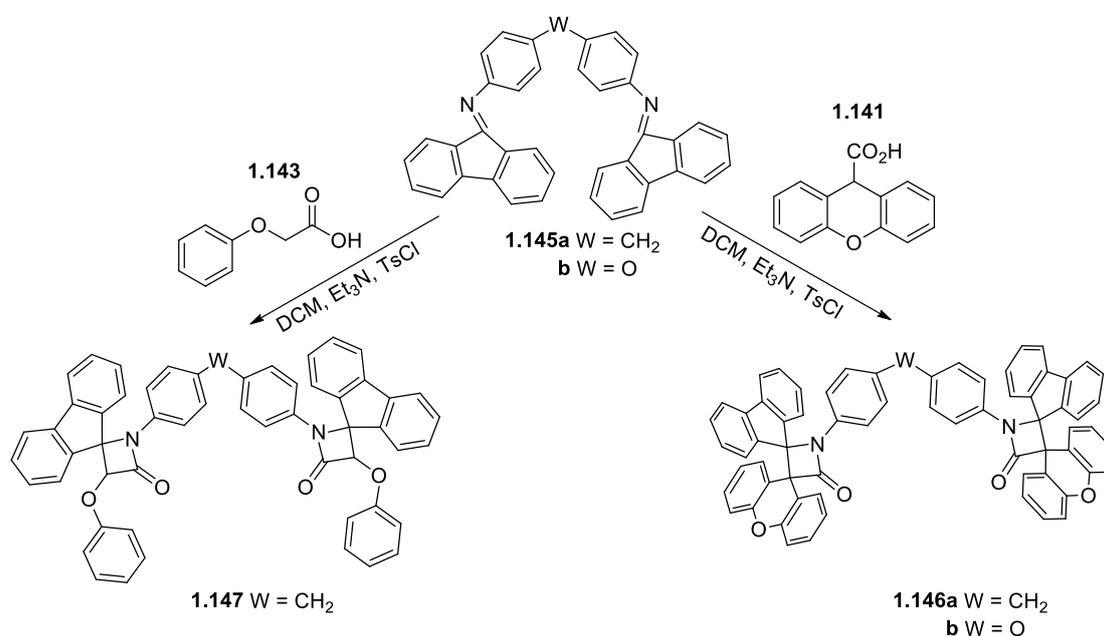
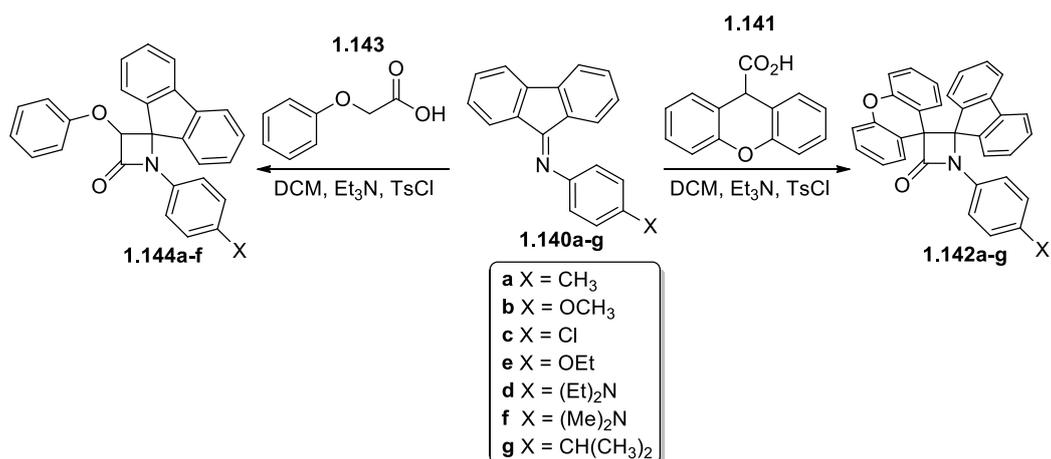
Jarrahpour e colaboradores têm estado activamente empenhados na síntese de espiro- β -lactamas, em particular bis-espiro- β -lactamas.^{27,62,63} A preparação de mono- e

bis-espiro- β -lactamas derivadas da benzilistatina a partir de uma reacção de Staudinger, foi inicialmente descrita por este grupo (Esquema 1.26).⁶²



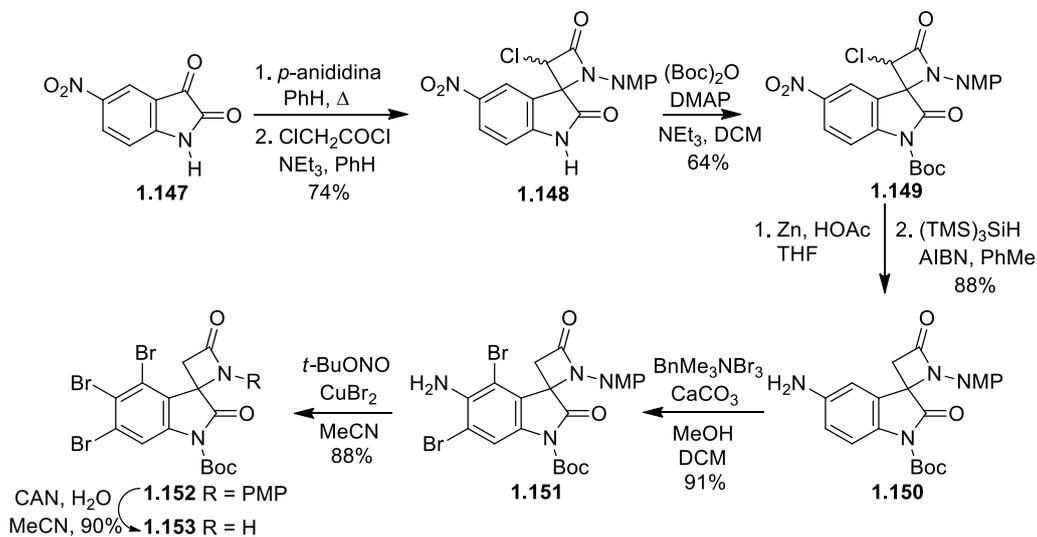
Esquema 1.26

Na continuação do seu trabalho, este grupo de autores descreveu recentemente a síntese de mono- e bis-espiro- β -lactamas policíclicas aromáticas a partir da reacção entre iminas derivadas de 9-carbaldeído-antraceno e 2-naftaldeído, com cetenos gerados a partir do ácido 9*H*-xanteno-9-carboxílico e ácido fenoxiacético.⁶³ Como extensão deste estudo, descreveram um ano depois a síntese de mono, bis- e diespiro- β -lactamas que possuem boa a excelente actividade antimalárica (esquemas 1.27 e 1.28).²⁷ As iminas **1.140** foram inicialmente preparadas a partir de 9*H*-fluoren-9-ona e anilinas substituídas com ácido acético em quantidade catalítica e em refluxo de etanol. Em seguida as espiro- e diespiro- β -lactamas **1.144** e **1.142**, foram preparadas pela reacção de Staudinger entre as iminas **1.140** e o ceteno derivado do ácido fenoxiacético (**1.143**) ou do ácido 9*H*-xanteno-9-carboxílico (**1.141**), com rendimentos variando entre bons e excelentes (45 a 83%) (Esquema 1.27). A generalidade desta metodologia foi comprovada pela preparação de novos derivados de bis- e bis-diespiro- β -lactamas (Esquema 1.28).



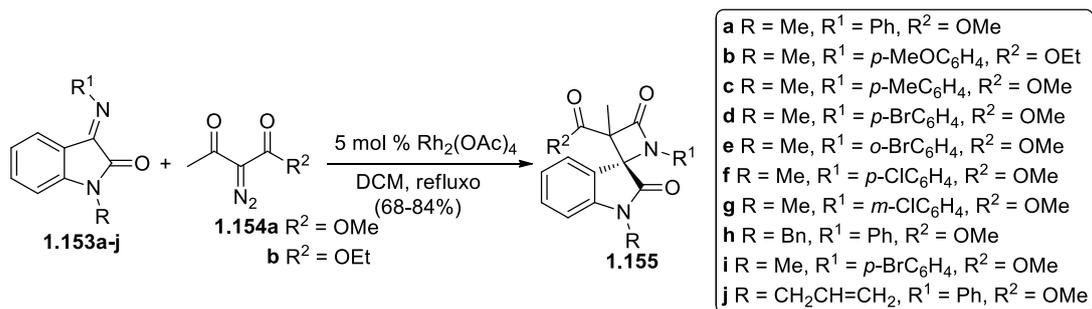
A química de 2-azetidionas espiro-fundidas tem sido explorada para a síntese de compostos biológicos interessantes, tais como os produtos naturais *chartelline* (ver Figura 1.5) que possuem na sua estrutura um anel β-lactâmico.⁶ A estratégia de ciclo-adição [2+2] ceteno-imina para a síntese do fragmento espiro-β-lactama encontrado nestes produtos naturais tem sido aplicada com sucesso por alguns grupos de investigação.^{32,33} Como exemplo ilustrativo, Sun e colaboradores descreveram a síntese da espiro-β-lactama **1.153** em 8 passos a partir da 5-nitroisatina (**1.147**) com cerca de 30% de rendimento global (Esquema 1.29). Os autores tinham por objectivo a

preparação dos potenciais blocos de construção chave, a espiro- β -lactama e o imidazole, para a síntese total do metabolito *chartelline A*.

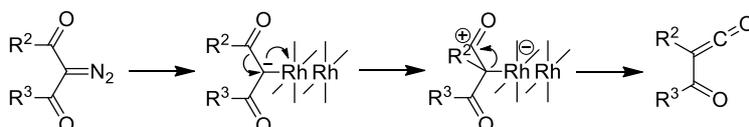


Esquema 1.29

Reddy e colaboradores descreveram a ciclo-adição [2+2] catalisada por ródio de 3-arilimina-isatinas **1.153** com acilcetenos, gerados *in situ* a partir dos compostos diazo **1.154**, como via para a obtenção das espiro- β -lactamas **1.155** (Esquema 1.30).⁶⁴ Os autores propuseram que o acilcetenos foi gerado a partir de uma espécie carbenóide de ródio, seguida de um rearranjo de Wolff (Esquema 1.31).

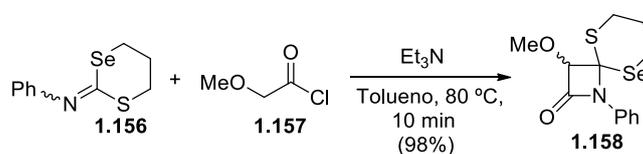


Esquema 1.30



Esquema 1.31

O interesse de Toyoda e colaboradores na síntese de compostos heterocíclicos que possuem selénio na sua estrutura (devido às propriedades biológicas únicas destes compostos) levou-os a estudar a reacção de Staudinger entre cetenos e iminas exocíclicas substituídas com selénio para a síntese de espiro- β -lactamas.⁶⁵ Um exemplo ilustrativo desta reactividade é a reacção da imina exocíclica **1.156** com o metoxiceteno, gerado a partir de cloreto de acetilo **1.157**, o que resultou na mistura diastereoisomérica das espiro- β -lactamas **1.158** com excelentes rendimentos (98%) (Esquema 1.32). Esta metodologia foi otimizada e aplicada partindo de vários cloretos de acetilo e diversos tipos de iminas exocíclicas.

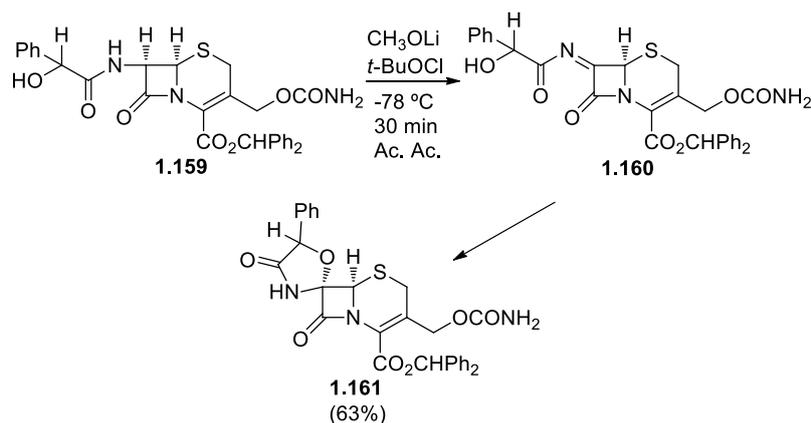


Esquema 1.32

1.2.3 Síntese de espiro- β -lactamas via reacções de ciclização

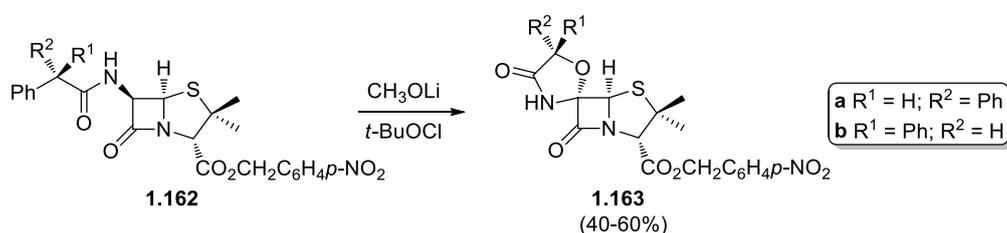
As reacções de ciclização são um dos métodos sintéticos utilizados para a síntese de β -lactamas²² e é uma estratégia igualmente utilizada na preparação de compostos β -lactâmicos com uma estrutura espirocíclica, tal como será exposto nesta secção.

Kopel e colaboradores descreveram a preparação da cefalosporina espirocíclica **1.161** a partir de uma reacção de ciclização oxidativa (Esquema 1.33).⁶⁶ Oxidação do composto **1.159** com metóxido de lítio e hipoclorito de *t*-butilo a -78 °C resulta no intermediário acilimina **1.160**, que sofre posteriormente ciclização intramolecular para formar a espiro- β -lactama **1.161** com rendimento de 63%.



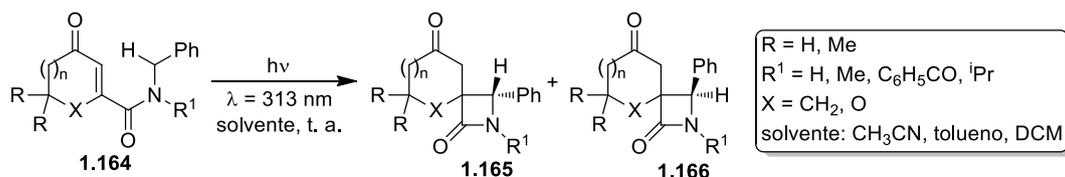
Esquema 1.33

Entusiasmados com os resultados obtidos pelo grupo de Kopel, Sammes e colaboradores estenderam esta metodologia à síntese de penicilinas espirocíclicas derivadas de oxazolidinonas (Esquema 1.34) e estudaram as propriedades biológicas destes compostos.⁶⁷ Por outro lado, a síntese de cefalosporinas espirocíclicas derivadas de oxazolidinonas a partir de uma reacção de ciclização intramolecular mediada por cloreto de mercúrio foi também descrita por este grupo de investigação.



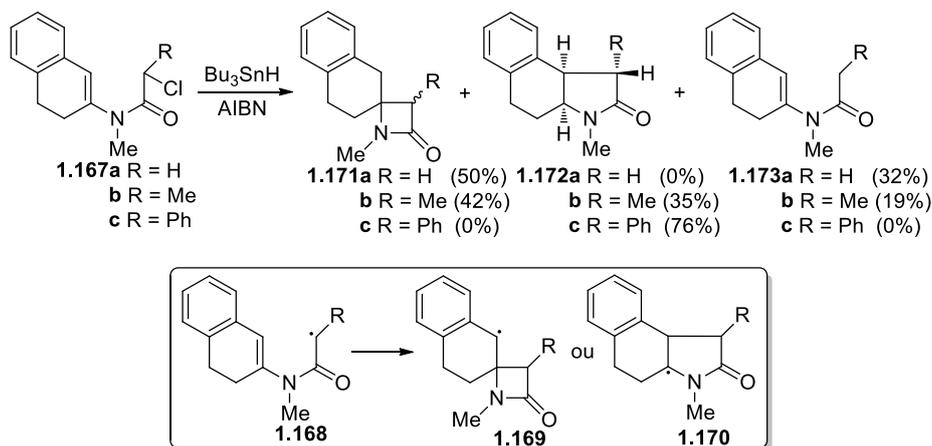
Esquema 1.34

Na literatura foi também possível encontrar alguns exemplos de síntese de espiro- β -lactamas através de métodos fotoquímicos.⁶⁸ Um exemplo ilustrativo deste tipo de estratégia foi descrito por Le Blanc e colaboradores, no qual oxoamidas **1.164** sofrem abstracção intramolecular de hidrogénio sob activação fotoquímica, seguida de ciclização para resultar nas 2-azetidionas espirocíclicas **1.165** e **1.166** (Esquema 1.35).^{68c}



Esquema 1.35

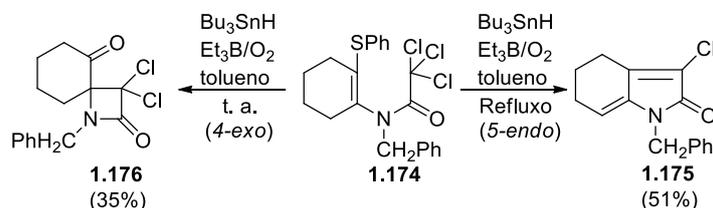
Ishibashi e colaboradores estudaram as reacções de ciclização radicalar de α -cloroacetamidas **1.167** mediadas por hidreto de tributilestanho (Bu₃SnH), que resultaram nas espiro- β -lactamas **1.171** (Esquema 1.36).⁶⁹ A diferença do modo de ciclização dos compostos de partida pode ser explicada com base na estabilidade electrónica/impedimento estéreo entre os intermediários radicalares **1.169** e **1.170**, gerados pelo fecho do anel do intermediário **1.168**. A formação exclusiva da β -lactama **1.171a** a partir de **1.167a** sugere que a espécie radicalar benzílica **1.169** (R = H), gerada pelo fecho do anel do intermediário **1.168** do tipo 4-*exo*, é mais estável do que a espécie radicalar acilamina **1.170** (R = H). Por outro lado, se o substituinte R no intermediário radicalar **1.169** for substituído por grupos como metilo ou fenilo, o efeito de repulsão estérea é mais evidente, o que resulta predominantemente na formação do radical α -acilamina **1.170**, e consequentemente, um aumento da quantidade formada da γ -lactama **1.172**.



Esquema 1.36

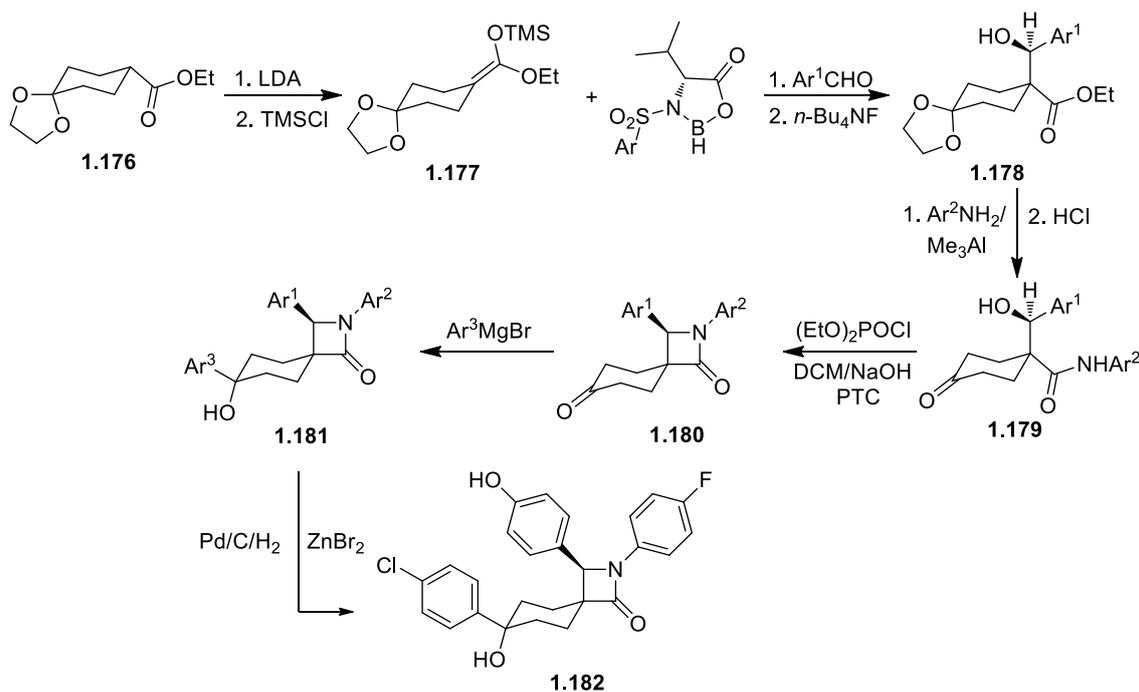
Os mesmos autores estenderam esta metodologia ao estudar as reacções da amida **1.174**, nas quais o tipo de ciclização observada, isto é 4-*exo-trig* versus 5-*endo-trig*, é estritamente afectada pela temperatura de reacção (Esquema 1.37).⁷⁰ Enquanto o aquecimento da amida **1.174** com tolueno em refluxo resultou no produto

de ciclização *5-endo-trig* **1.175** com rendimento de 51%, quando uma solução do composto **1.174** com Bu_3SnH foi tratada com trietilborano à temperatura ambiente, o produto de ciclização *4-exo-trig* **1.176** foi obtido com rendimento de 35%.



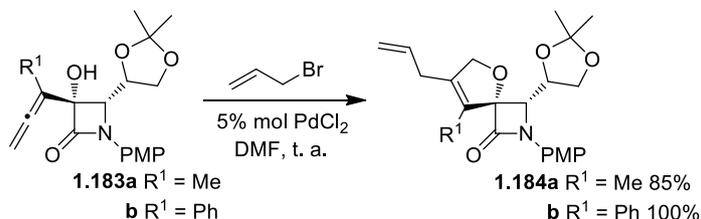
Esquema 1.37

Wu e colaboradores descreveram a síntese completa do composto **1.182**, que exibe boa actividade de inibição de absorção de colesterol (Esquema 1.38).^{29b} O tratamento do éster **1.176** com LDA e com TMSCl resultou no éter **1.177**, com 94% de rendimento. A condensação aldólica seguida de desprotecção com $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ resultou no éster **1.178**. A reacção de aminação de **1.178** foi conseguida com elevado rendimento com $p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, na presença de Me_3Al . O anel β -lactâmico resultou da conversão do grupo hidroxilo num grupo abandonante com $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, seguida de ciclização promovida por NaOH na presença de quantidade catalítica de BnNEt_3Cl . Adição de $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ em tolueno à cetona **1.180** seguida de desbenzilação selectiva resulta no composto **1.182** pretendido, com elevada pureza e enantiosselectividade. A síntese proposta apresenta a grande vantagem de poder ser utilizada em grande escala.

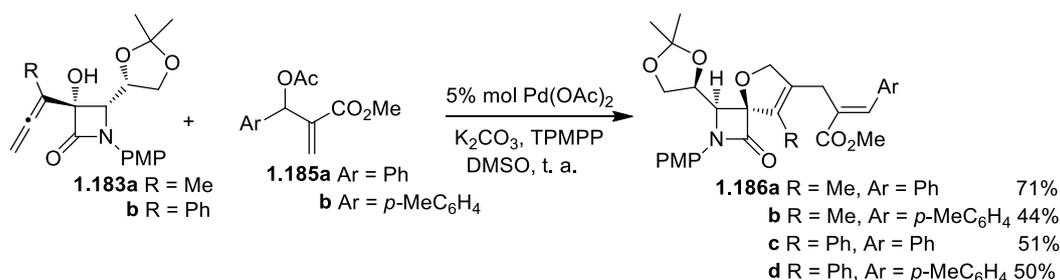


Esquema 1.38

Alcaide e colaboradores têm estado activamente empenhados no estudo de β -lactamas substituídas com um grupo alénico como blocos de construção para a síntese de compostos heterocíclicos,⁷¹ o que resultou na preparação de diferentes espiro- β -lactamas.⁷² Um exemplo ilustrativo do trabalho deste grupo é a síntese das espiro-di-hidrofurano- β -lactamas **1.184** pela reacção de ciclização intramolecular de 2-azetidionas substituídas com um grupo alénico **1.183** catalisada por cloreto de paládio (Esquema 1.39).^{72a} Num outro exemplo as 2-azetidionas **1.183**, substituídas com um grupo alénico, reagiram com os acetatos de Baylis-Hillman **1.185** na presença de acetato de paládio, para preparar selectivamente as espiroazetidionas **1.186** (Esquema 1.40).^{72d}

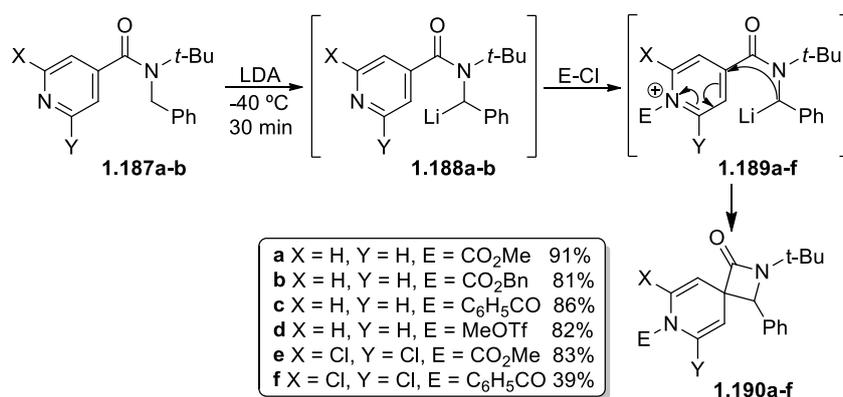


Esquema 1.39



Esquema 1.40

A síntese de 2-azetidinonas espirocíclicas a partir da reacção de ciclização 4-*exo* de piridina- e quinolina-carboxamidas foi relatada por Clayden e colaboradores (Esquema 1.41).⁷³ Como exemplo ilustrativo, tratamento das isonicotinamidas **1.187** com LDA a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ na presença de um agente acilante, tal como cloroformato de metilo, cloroformato de benzilo, cloreto de benzoílo ou ainda triflato de metilo, levou à formação dos produtos desaromatizados **1.190**, as espiro-di-hidropiridinas- β -lactamas, com bons rendimentos.

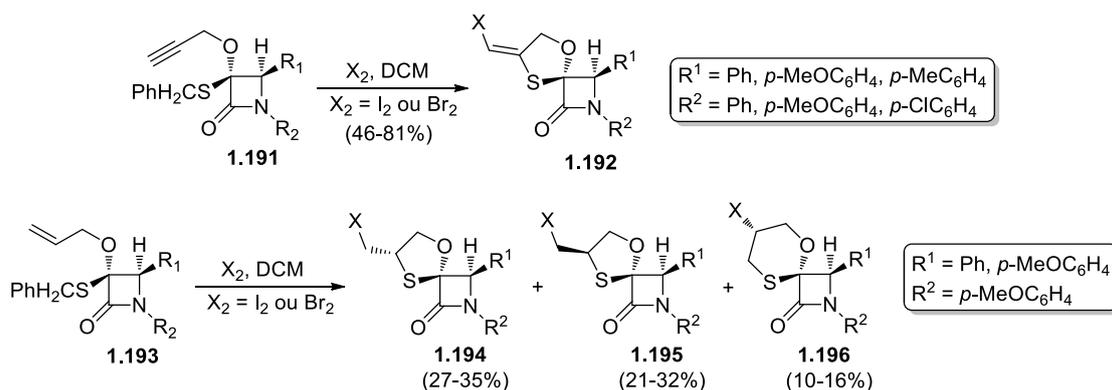


Esquema 1.41

A eficácia desta metodologia foi posteriormente comprovada pela preparação de β -lactamas espirocíclicas através das reacções de ciclização de enolatos de compostos derivados de glicina e alanina.⁷⁴

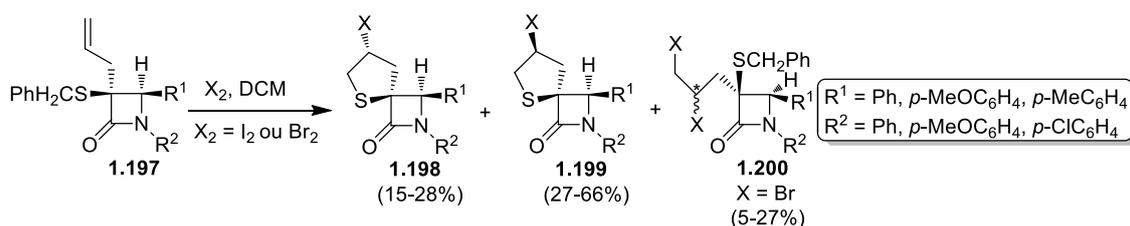
O interesse de Bari e colaboradores na funcionalização do carbono 3 de 2-azetidinonas levou-os a explorar reacções de ciclização de 2-azetidinonas mediadas por iodo ou bromo.⁷⁵ Este grupo de investigação descreveu uma via sintética simples para a preparação de espiro- β -lactamas a partir de reacções de ciclização de 3-alqueniloxi- e 3-alquiniloxi- β -lactamas (Esquema 1.42). O tratamento dos substratos **1.191** com iodo ou bromo em diclorometano à temperatura ambiente, resultou

exclusivamente na formação da 2-azetidinona espirocíclica **1.192**, que possui um anel de cinco membros, por um processo de fecho do anel *5-exo*. Por outro lado, a reacção do substrato **1.193** com iodo ou bromo em condições reaccionais semelhantes, levou à formação da mistura diastereoisomérica das espiro- β -lactamas **1.194** e **1.195** (1:1), como produtos maioritários, e da 2-azetidinona **1.196**, que possui um anel de seis membros.



Esquema 1.42

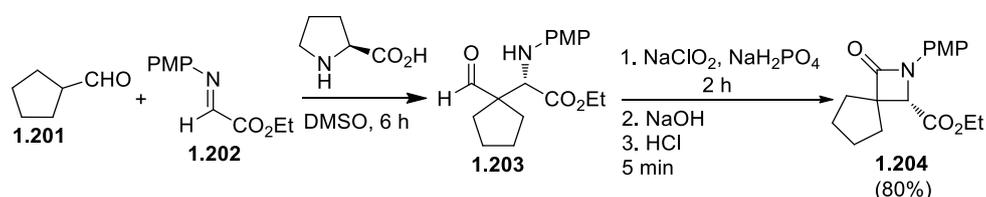
Este estudo foi estendido a *cis*-3-*alil*-3-benziltio- β -lactamas como compostos de partida para a preparação de 2-azetidinonas espirocíclicas (Esquema 1.43).⁷⁶ A reacção de ciclização *5-endo* do composto **1.197** com iodo ou bromo em condições semelhantes às descritas acima, resultou na mistura das espiro- β -lactamas **1.198** e **1.199**. Quando a reacção foi efectuada na presença de bromo, os autores detectaram adicionalmente uma pequena quantidade da β -lactama **1.200**.



Esquema 1.43

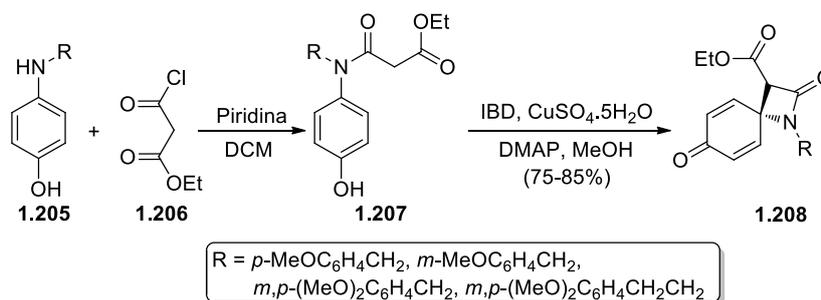
Chowdari e colaboradores sintetizaram espiro- β -lactamas a partir de derivados de β -formilo- α -aminoácidos que possuem um carbono quaternário, preparados através da reacção de Mannich assimétrica, catalisada por *L*-prolina entre a imina **1.202** e o ciclopentano carbaldeído (**1.201**) (Esquema 1.44).⁷⁷ A reacção de oxidação seguida por

tratamento com hidróxido de sódio do produto de Mannich **1.203** resultou na 2-azetidiona espirocíclica **1.204**.



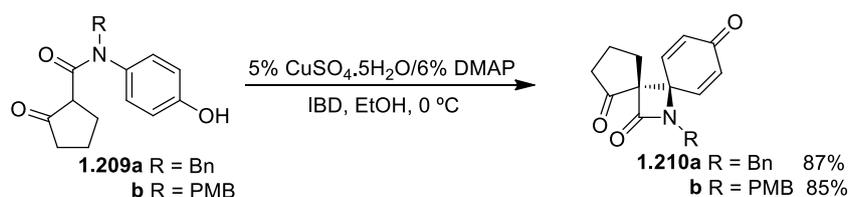
Esquema 1.44

Liang e colaboradores prepararam as espiro-2-azetidionas **1.208**, que possuem actividade antitumoral, a partir do método inovador de desaromatização oxidativa por tratamento da amida fenólica **1.207**, obtida a partir de 4-aminofenol **1.205**, com diacetato de iodobenzeno e sulfato de cobre pentahidratado, seguida de reacção de ciclização (Esquema 1.45).⁷⁸ Este método resultou na formação de uma ligação carbono-carbono durante o processo de ciclização.



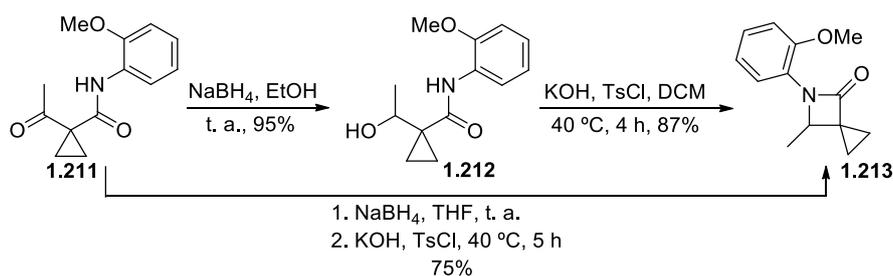
Esquema 1.45

Este estudo foi otimizado para condições catalíticas e estendido à síntese de β-lactamas com uma estrutura espirocíclica dupla (Esquema 1.46).⁷⁹ Como exemplo ilustrativo, as amidas **1.209** foram sujeitas a uma oxidação catalisada por cobre, o que resultou nas 2-azetidionas **1.210** com estrutura espirocíclica dupla, com elevados rendimentos.



Esquema 1.46

Como parte do seu interesse na síntese de compostos heterocíclicos, Hu e colaboradores descreveram recentemente a síntese de *N*-aril-3-espirociclo- β -lactamas, com o objectivo de estudar a reactividade destes compostos.⁸⁰ Os autores descreveram a preparação da β -lactama **1.213** através de uma reacção de ciclização por passos, partindo da acetoacetanilida **1.211** com um substituinte ciclopropilo, por redução sequencial do carbonilo com NaBH₄, tosilacção do grupo hidroxilo por reacção com cloreto de *p*-toluenosulfonilo, e finalmente substituição nucleófila intramolecular (Esquema 1.47). Esta reacção foi posteriormente otimizada o que resultou num procedimento de um só passo, formando a molécula alvo com rendimento de 75%. Este procedimento foi estendido com sucesso à síntese num só passo de β -lactamas 3-espirocíclicas do tipo **1.213**, nas quais se variou a unidade 3-espirocíclica de 3-espirociclopropilo a 3-espirociclopentilo. As β -lactamas do tipo **1.213** foram posteriormente transformadas em 4-quinolinonas espirocíclicas por abertura selectiva do anel lactâmico.

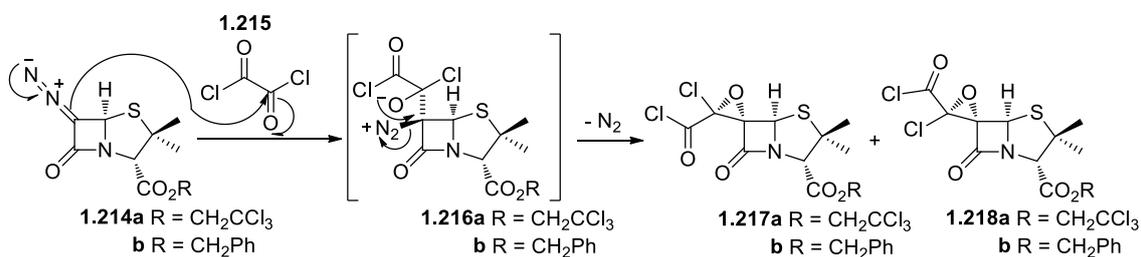


Esquema 1.47

1.2.4 Outros métodos para a síntese de espiro- β -lactamas

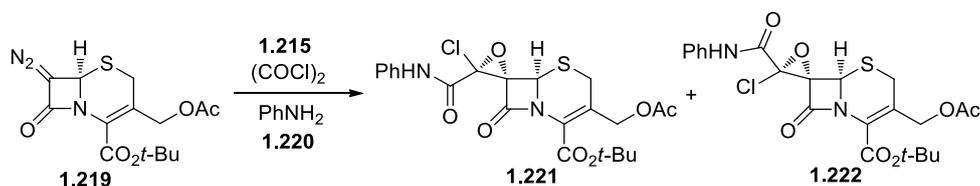
A síntese de 6-espiro-epoxipenicilinas, tal como a actividade antibacteriana e de inibição das β -lactamases destes compostos foi descrita por Bycroft e colaboradores (Esquema 1.48).²⁸ A reacção dos 6-diazopenicilanatos **1.214** com cloreto de oxalilo (**1.215**), seguida de reacção com vários nucleófilos levou à formação das 6-espiro-epoxipenicilinas **1.217** e **1.218**. Foi proposto o mecanismo que se mostra no esquema 1.48, no qual a aproximação do cloreto de oxalilo ocorre pelo lado α da β -lactama, com menor impedimento estérico. Subsequentemente, a perda de azoto molecular originou os produtos espirocíclicos. Dependendo dos substituintes e da

estereoquímica dos epóxidos, estes compostos possuem notável actividade antibacteriana e de inibição das β -lactamases.



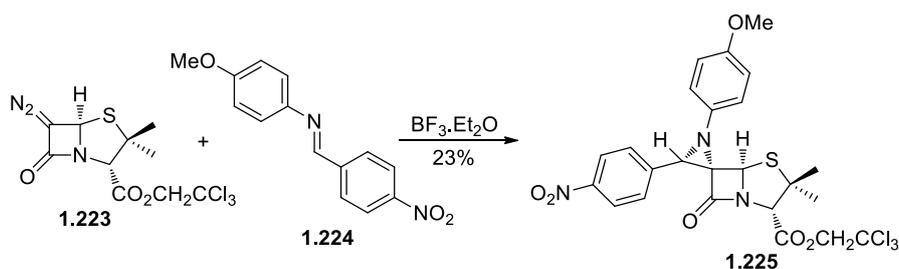
Esquema 1.48

Entusiasmados pelos resultados obtidos e por forma a verificar a aplicabilidade deste método, os mesmos autores exploraram a reactividade de 7-diazocefalosporanatos para a preparação de 7-espiro-epoxicefalosporinas (Esquema 1.49).⁸¹ Algumas das 7-espiro-epoxicefalosporinas preparadas exibem actividade antibacteriana significativa, dependendo também dos substituintes e da estereoquímica dos epóxidos.



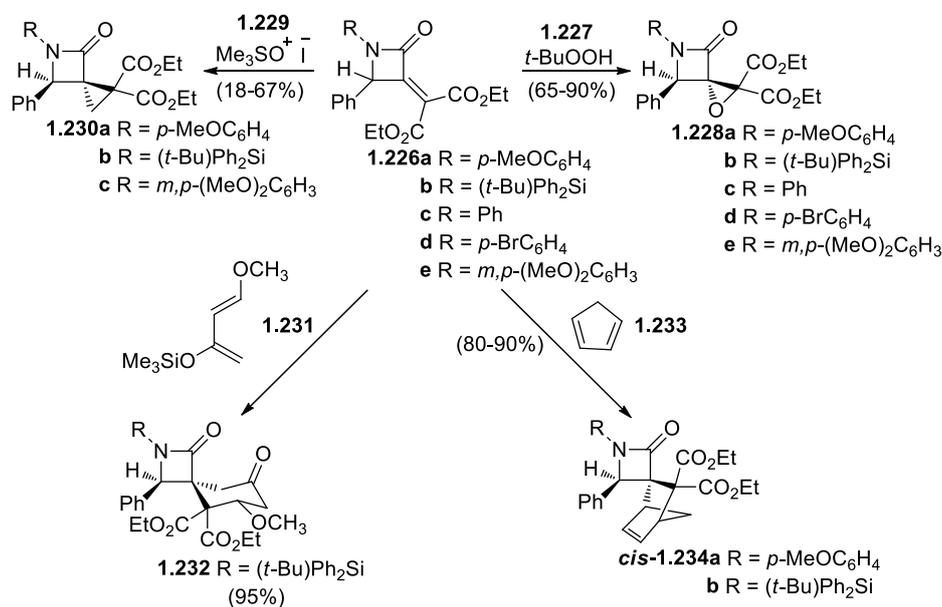
Esquema 1.49

Por outro lado, a reactividade de 6-diazopenicilanatos foi também explorada para a preparação de espiro-aziridina-penicilanatos.⁸² Um exemplo ilustrativo, é a reacção do 6-diazopenicilanato **1.223** que reage com 4-metoxi-*N*-(4-nitrobenzilideno)anilina (**1.224**), na presença de trifluoreto de boro, para formar a espiro-aziridina-penicilanato **1.225** com 23% de rendimento (Esquema 1.50).



Esquema 1.50

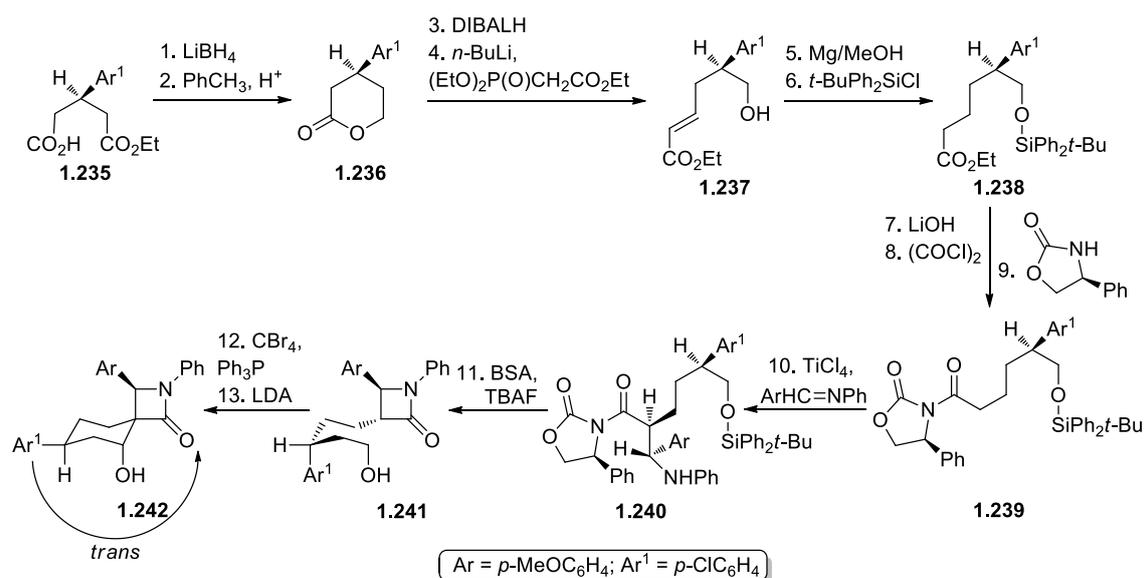
Gürtler e colaboradores exploraram a reactividade da dupla ligação exocíclica de 3-metilideno- β -lactamas como via para a preparação de diferentes tipos de β -lactamas espirocíclicas (Esquema 1.51).⁸³ Por epoxidação da dupla ligação das β -lactamas **1.226** com uma vasta variedade de reagentes, tais como hidroperóxido de *t*-butilo (*t*-BuOOH, **1.227**) ou ácido 3-cloroperoxibenzóico (ClC₆H₄CO₃H), foram preparados os epóxidos **1.228** com rendimentos que variam entre 65 e 90%. As β -lactamas **1.226** foram também usadas para a construção de outros compostos espirocíclicos, nomeadamente por adição de um grupo metileno para preparar ciclopropanos do tipo **1.230** ou pelo uso da dupla ligação das β -lactamas **1.226b** e **1.226d** como dienófilo em reacções de Diels-Alder para dar as espiro- β -lactamas **1.232** ou **1.234**.



Esquema 1.51

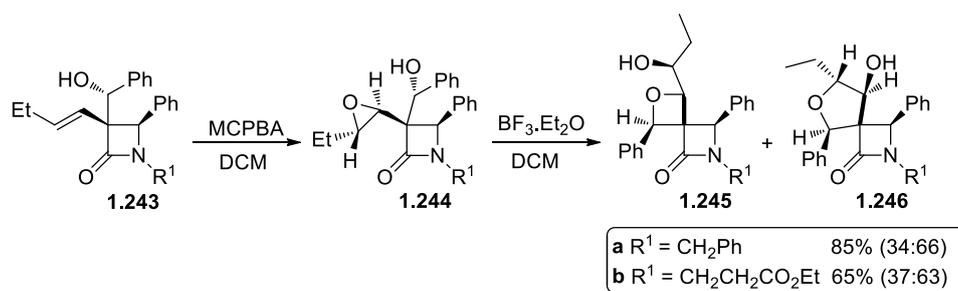
Chen e colaboradores descreveram a síntese eficiente e enantioselectiva da espiro- β -lactama **1.242**, que possui actividade como inibidor de absorção de colesterol, através de uma reacção de alquilação *trans* de uma 2-azetidiona (Esquema 1.52).^{29a} O éster **1.235** foi selectivamente reduzido e o composto obtido foi subsequentemente ciclizado, o que levou à formação da lactona **1.236**. A redução desta com hidreto de diisobutilalumínio, seguida de reacção de Horner-Emmons, resultou no éster **1.237**. A protecção do álcool e redução da dupla ligação do composto **1.237** originou o éster **1.238**. Subsequentemente, hidrólise para formar o ácido e condensação do cloreto de ácido com (*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona originou, o composto **1.239** com rendimento de

97%. Este composto foi então submetido a uma condensação enolato-imina na presença *N*-(4-metoxibenzilideno)-anilina para dar o composto **1.240**. A reacção de silição da anilina, seguida de tratamento com fluoreto de tetra-*n*-butilamónio, resultou na reacção de ciclização para formar o anel 2-azetidiona, o que em simultâneo com a hidrólise do éter de sililo resultou no composto **1.241**. Seguidamente, este composto foi convertido ao correspondente brometo, que sofreu alquilação intramolecular por tratamento com LDA, para dar a espiro- β -lactama **1.242** desejada, com rendimento de 83%.



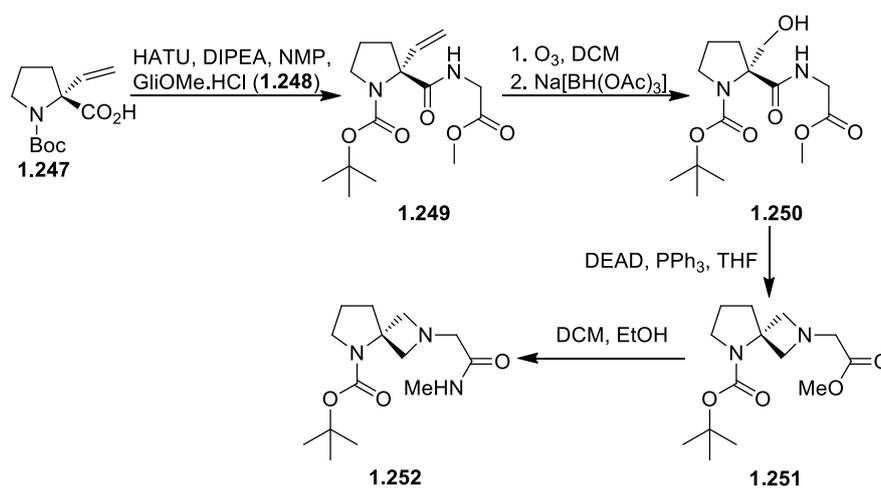
Esquema 1.52

Com o objectivo de sintetizar β -lactamas que possam funcionar como inibidores de absorção de colesterol, Benfatti e colaboradores prepararam 2-azetidonas espirocíclicas a partir da reacção de abertura de anel intramolecular de epóxidos (Esquema 1.53).⁸⁴ Inicialmente o tratamento das 2-azetidonas **1.243** com MCPBA permitiu obter os epóxidos *trans* **1.244** com níveis elevados de diastereosselectividade. Os isómeros maioritários foram isolados por cromatografia e, por tratamento com trifluoreto de boro à temperatura ambiente, ocorreu a abertura do anel com elevado rendimento e boa regioselectividade, produzindo maioritariamente a oxetana **1.245** juntamente com a espiro- β -lactama **1.246**. A regioselectividade observada é fortemente influenciada pela estereoquímica do epóxido de partida.



Esquema 1.53

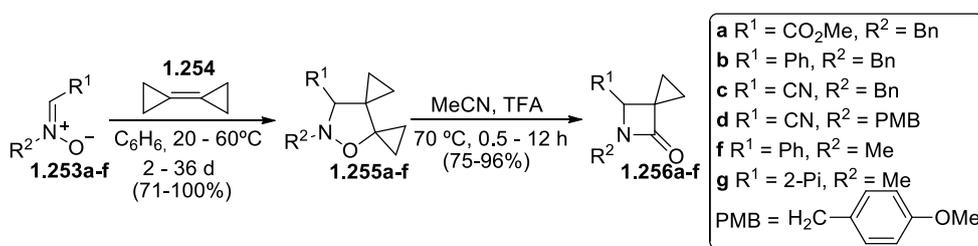
Bittermann e colaboradores conceberam uma metodologia para a síntese de espiro- β -lactamas a partir de derivados da prolina natural (Esquema 1.54).³¹ O aminoácido **1.247** foi convertido na amida **1.249** por reacção com o composto **1.248**. A reacção de ozonólise do grupo vinílico e subsequente redução com triacetoxiboro-hidreto de sódio (Na[BH(OAc)₃]) resultou no composto **1.250**. A espiro- β -lactama **1.251** foi obtida através de uma reacção intramolecular de Mitsunobu, na presença de trifetilfosfina e azodicarboxilato de dietilo (DEAD), seguida de reacção de aminólise para dar a 2-azetidiona espirocíclica **1.252**. Estudos conformacionais, baseados em métodos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e infra-vermelho, indicaram que as espiro- β -lactamas do tipo **1.252** podem funcionar eficientemente como β -turn miméticos.



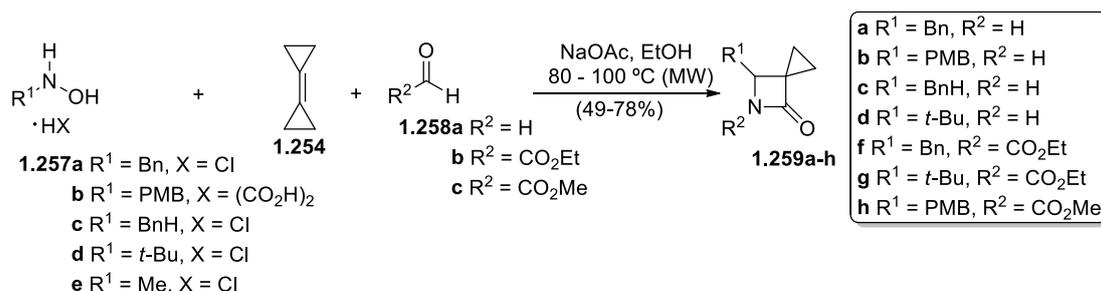
Esquema 1.54

Zanobini e colaboradores descreveram uma nova via simples e original para a preparação de espirociclopropil- β -lactamas, que podem ser convenientemente utilizadas na preparação de péptidos miméticos que incorporam grupos β -alanina

ciclopropanadas.⁸⁵ A reacção das várias nitronas **1.253** com o biciclopropilideno (**1.254**) em benzeno resulta nos correspondentes ciclo-aductos **1.255**, com elevados rendimentos (Esquema 1.55).^{85a} Tratamento dos ciclo-aductos obtidos com ácido trifluoroacético em acetonitrilo a 70 °C leva à formação, com elevados rendimentos, das correspondentes β-lactamas 3-espirociclopropilo **1.256**, através de contracção do anel, ocorrendo em simultâneo extrusão de etileno. Infelizmente, o passo de formação dos ciclo-aductos possui tempo de reacção muito longo, o que se torna numa grande desvantagem para este método. Como tal, os autores decidiram testar a reacção num só passo das nitronas geradas *in situ* com o biciclopropilideno (**1.254**) sob aquecimento em micro-ondas, para a síntese das espiro-β-lactamas **1.259**. Este método permitiu-lhes superar com sucesso a desvantagem do método inicial, ao diminuir consideravelmente o tempo de reacção de dias para um tempo variável entre 15 minutos a duas horas (Esquema 1.56).^{85b}



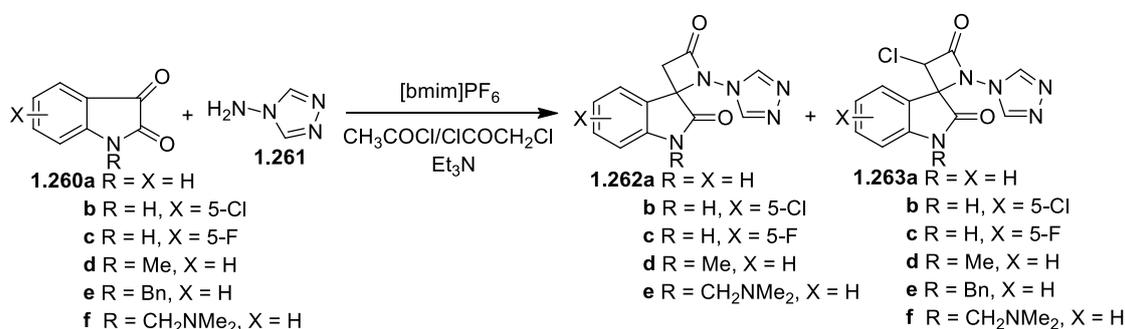
Esquema 1.55



Esquema 1.56

Foram também descritos outros exemplos da preparação de compostos espirociclopropilpenicilanatos por outras vias tais como, a reacção de ciclopropanação com 6-diazopenicilanato sulfonas, catalisada por ródio,⁸⁶ e a reacção do brometo magnésio de 6-bromopenicilanoilo com ésteres α,β-insaturados, catalisada por Cu(I).⁸⁷ Estes exemplos serão descritos com maior pormenor no capítulo 2.

A síntese de espiro- β -lactamas em líquidos iónicos que incorporam núcleos indole e triazole foi recentemente demonstrada por Jain e colaboradores (Esquema 1.57).⁸⁸ Os autores conceberam um procedimento eficiente, económico e extremamente rápido, usando o conceito de química verde,^a para a síntese das β -lactamas espirocíclicas **1.262** e **1.263** a partir da reacção dos indóis **1.260**, triazole **1.261** e cloreto de acetilo/cloreto de cloroacetilo em líquidos iónicos [bmim]PF₆, na presença e na ausência de catalisador (NEt₃). Os mesmos compostos foram também preparados pelo método convencional de bases de Schiff, no entanto com rendimentos inferiores. Alguns dos compostos preparados exibem actividade insecticida significativa.



Esquema 1.57

^a A química verde é definida pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) como a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a formação de substâncias perigosas.⁸⁹

Referências

1. Essack, S. Y. *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 1391-1399.
2. a) Singh, G. S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69-92; b) Singh, G. S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 93-109.
3. Fisher, J. F.; Mereouh, S. O.; Mobashery, S.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395-424.
4. Alcaide, B.; Almendros, P. *Novel Aspects on the Preparation of Spirocyclic and Fused Unusual β -Lactams*. In: *Topics in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: Gupta R. R.; Banik, B. K.), SPRINGER-VERLAG: Berlin-Heidelberg, **2010**, vol. 22, cap. 1, pp 1-48.
5. Bari, S. S.; Bhalla, A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *22*, 49-99.
6. Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1989-2012.
7. Arya, N.; Jagdale, A. Y.; Patil, T. A.; Yeramwar, S. S.; Holikatti, S. S.; Dwivedi, J.; Shishoo, C. J.; Jain, K. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 619-656.
8. Steen, F. H.; Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7503-7524.
9. Rolinson, G. N. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41*, 589-603.
10. Sousa, J. C. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*, 2ª edição, Edições Universidade Fernando Pessoa, Porto **2006**, cap. 1.
11. Guimarães, S., *Antibióticos β -lactâmicos*. In: *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas Manual de Farmacologia e Farmacoterapia* (Eds.: Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. S.), 5ª Edição, Porto Editora, Porto **2006**, cap. 54.
12. Fernandes, R.; Amador, P.; Prudêncio, C. *Reviews in Medical Microbiology* **2013**, *24*, 7-17.
13. Jastrzebski, J. T. B. H.; Koten, G. *Penicillins*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.), Elsevier, Oxford, **1996**, vol. 1B, cap. 1.20.
14. Sousa, J. C. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*, 2ª edição, Edições Universidade Fernando Pessoa, Porto **2006**, cap. 4.
15. Guimarães, S., *Antibióticos β -lactâmicos*. In: *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas Manual de Farmacologia e Farmacoterapia* (Eds.: Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. S.), 5ª Edição, Porto Editora, Porto **2006**, cap. 53.

16. Sandanayaka, V. P., Feigelson, G. B., Prashad, A. S., Yang, Y., Peterson, P. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 997-1000.
17. Wilke, M. S.; Lovering, A. L.; Stynadka, N. C. *J. Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8*, 525-533.
18. Tuba, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5976-5988.
19. a) Knowles, J. R. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 97-104; b) Buynak, J. D. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 930-940; c) Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740-3765; d) Bebrone, C.; Lassaux, P.; Vercheval, L.; Sohier, J.-S.; Jehaes, A.; Sauvage, E.; Galleni, M. *Drugs* **2010**, *70*, 651-679.
20. Sperka, T.; Pitlik, J.; Bagosi, P.; Tözsér, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3086-3090.
21. a) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383-389; b) Gyórfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3965-3972; c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437-4492; d) Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, T. A.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036-5043; e) Leemans, E.; D'hooghe, M.; Dejaegher, Y.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 352-358; f) Ojima, I.; Zuniga, E. S.; Seitz, J. D. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 1-64.
22. Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988-4035.
23. Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. In: *Azetidines, Azetines, and Azetes in Comprehensive Heterocyclic Chemistry-III* (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E.; Taylor, R.), Elsevier, UK, **2008**, vol. 2, cap. 2.01.
24. a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315-334; b) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631-7649; c) Kamath, A.; Ojima, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10640-10664; d) Xu, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10696-10747; e) Singh, G. S., Sudheesh, S. *ARKIVOC* **2014**, *i*, 337-385.
25. a) Sheehan, J. C.; Chacko, E.; Lo, Y. S.; Ponzi, D. R.; Sato, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4856-4859; b) Shah, R. J.; Modi, N. R.; Patel, M. J.; Patel, L. J.; Chauhan, B. F.; Patel, M. M. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 587-594.
26. Skiles, J. W.; McNeil, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7277-7280.
27. Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E.; De Clercq, E.; Sinou, V.; Latour, C.; Bouktab; L. D.; Brunel, J. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8699-8704.

28. Bycroft, B. W.; Shute, R. E.; Begley, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 274-276.
29. a) Chen, L.-Y.; Zaks, A.; Chackalamannil, S.; Dugar, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8341-8343; b) Wu, G.; Tormos, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6412-6414; c) Repa, J. J.; Dietschy, J. M.; Turley, S. D. *J. Lipid. Res.* **2002**, *43*, 1864-1874.
30. Alonso, E.; López-Ortiz, F.; Pozo, C.; Peralta, E.; Macías, A.; González, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6333-6338.
31. Bitterman, H.; Gmeiner, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 97-102.
32. a) Lin, X.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2631-2633; b) Pinder, J. L.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4141-4143; c) Sun, C.; Lin, X.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3159-3166.
33. Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028-14029.
34. a) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 3ª Edição, Prentice Hall, Harlow, **1997**, pp. 89-106; b) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Mecanismos de Reações Orgânicas*, LIDEL, Lisboa, **2005**, pp. 176-184.
35. a) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909; b) Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845-883.
36. Hirai, K.; Iwano, Y.; Saito, T.; Hiraoka, T.; Kishida, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1303-1306.
37. Corbett, D. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 421-428.
38. Bateson, J. H.; Guest, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1799-1802.
39. Baldwin, J. E.; Otsuka, M.; Wallace, P. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3097-3110.
40. Strauss, A.; Otto, H.-H. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1823-1830.
41. Basak, A.; Bdour, H. M. M.; Bhattacharya, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2535-2538.
42. Anklam, S.; Liebscher, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6369-6384.
43. a) Erdödiné-Kövé, K.; Jászberényi, J. C. *Org. Magn. Reson.* **1984**, *22*, 552-555; b) Jászberényi, J. C.; Pitlik, J.; Batta, G.; Köver, K. E.; Kollár, K. *Magn. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 658-664; c) Pitlik, J.; Jászberényi, J. C. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 461-464.
44. Hagmann, W.; O'Grady, L. A.; Ashe, B. M.; Dahlgren, M. E.; Weston, H.; Maycock, A. L.; Knight, W. B.; Doherty, J. B. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 599-604.

45. a) Maiti, S. N.; Reidi, N. A.; Czajkowski, D.; Spevak, P.; Fiakpui, C.; Micetich, R. G. *PCT Int. Appl.* WO 92 17482 **1992**; b) Maiti, S. N.; Czajkowski, D.; Spevak, P.; Adachi, K.; Micetich, R. G. *US Patent* 5,264,430, **1993**.
46. Baldwin, J. E.; Pitlik, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2483-2486;
47. Pitlik, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1157-1181.
48. Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51-123.
49. Tidwell, T. T. *Ketenes II*, 2ª edição, Wiley-Interscience, New Jersey, **2006**, pp. 500-513.
50. Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.
51. Alonso, E.; del Pozo, C.; González, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 571-576.
52. a) Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9385-9392; b) Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 201-210.
53. a) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 93-97; b) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; La Rosa, C. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1580-1588; c) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3371-3379; d) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 554-561.
54. a) Croce, P. D.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1193-1199; b) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; La Rosa, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2010-2017.
55. Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Forni, A.; Rosa, C. *La Tetrahedron* **2013**, *69*, 1175-1182.
56. Khasanov, A. B.; Ramirez-Weinhouse, M. M.; Webb, T. R.; Thiruvazhi, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5766-5769.
57. a) Macías, A.; Alonso, E.; del Pozo, C.; Venturini, A.; González, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7004-7012; b) Macías, A.; Alonso, E.; del Pozo, C.; González, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4657-4660.
58. Jeon, M.-K.; Kim, K.; Park, Y. *J. Chem. Commun.* **2001**, 1412-1413.
59. Tsuno, T.; Kondo, K.; Sugiyama, K.; *J. Heterocyclic. Chem.* **2006**, *43*, 21-28.
60. Chincholkar, P. M.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. *A. S. Tetrahedron* **2007**, *63*, 9179-9187.
61. Singh, G.; Luntha, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2265-2269.

62. Jarrahpour, A.; Khalili, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7140-7143.
63. Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E. *Molecules* **2010**, *15*, 515-531.
64. Reddy, B. V. B.; Karthik, G.; Rajasekaran, T.; Antony, A.; Sridhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2396-2401.
65. Toyoda, Y.; Ninomiya, M.; Ebihara, M.; Koketsu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2652-2659.
66. Koppel, G. A.; Koehler, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1943-1946.
67. Sammes, P. G.; Smith, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2117-2124.
68. a) Ikeda, M.; Uchino, T.; Ishibashi, H.; Tamura, Y., Kido, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 758-759; b) Le Blanc, S.; Pete, J.-P.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1993-1996.
69. Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Sato, T.; Takeuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1725-1728.
70. Ishibashi, H.; Higuchi, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 75-78.
71. Alcaide, B.; Almendros, P. *The Chemical Record* **2011**, *11*, 311-330.
72. a) Alcaide, B.; Almendros, P.; del Campo, T. M.; Rodríguez-Acebes, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6429-6431; b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5708-5712; c) Alcaide, B.; Almendros, P.; del Campo, T. M.; Rodríguez-Acebes, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 749-758; d) Alcaide, B.; Almendros, P.; del Campo, T. M.; Quirós, M. T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3344-3346.
73. Clayden, J.; Hamilton, S.; Mohammed, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3673-3676.
74. Arnott, G.; Clayden, J.; Hamilton, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5325-5328.
75. Bhalla, A.; Venugopalan, P.; Bari, S. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4943-4050.
76. Arora, R.; Venugopalan, P.; Bari, S. S. *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 125-135.
77. Chowdari, N. S.; Suri, J. T.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2507-2510.
78. Liang, J.; Chen, J.; Du, F.; Zeng, X.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2820-2823.
79. Xu, Z.; Huang, K.; Liu, T.; Xie, M.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4923-4925.
80. Hu, Y.; Fu, X.; Barry, B.-D.; Bi, X.; Dong, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 690-692.

81. Bycroft, B. W.; Shute, R. E.; Begley, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 276-278.
82. a) Elliot, J. E.; Khalaf, M. M.; Jephcote, V. J.; John, D. I.; Williams, D. J.; Allwood, B. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 584-586; b) Jephcote, V. J.; John, D. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1986**, 2195-2201.
83. Gurtler, S.; Johner, M.; Ruf, S.; Otto, H.-H. *Hel. Chim. Acta* **1993**, 76, 2958-2968.
84. Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3199-3205.
85. a) Zanobini, A.; Gensini, M.; Magull, J.; Vidović, D.; Kozhushkov, S. I.; Brandi, A.; Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4158-4166; b) Zanobini, A.; Brandi, A.; Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1251-1255.
86. Sandanayaka, V. P.; Prashad, A. S.; Yang, Y.; Williamson T.; Lin, Y. I.; Mansour T. S. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2569-2571.
87. Arrowsmith, J. E.; Greengrass, C. W.; Newman, M. J. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2469-2475.
88. Jain, R.; Sharma, K.; Kumar, D. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, 50, 315-319.
89. Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, pp. 1207-1228.

Capítulo 2

Resumo

Neste capítulo, descreve-se a síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir da ciclo-adição 1,3-dipolar estereosselectiva de 6-diazopenicilanatos com diferentes dipolarófilos, tais como acrilonitrilo, acrilatos, metil vinil cetona, maleimidas *N*-substituídas e alquinos deficientes em electrões. A reacção de contracção do anel de espiropirazolinapenicilanatos que resultou na preparação de espirociclopropilpenicilanatos será igualmente descrita.

Os resultados descritos neste capítulo resultaram na publicação de um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica:

Santos, B. S.; Nunes, S. C. C.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Chiral spiro- β -lactams from 6-diazopenicillanates. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3729-3737.

Ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos: síntese de espiropirazolina- β -lactamas e espirociclopropil- β -lactamas quirais

2.1	Introdução	47
2.2	Síntese de 6-diazopenicilanatos	50
2.3	Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-diazopenicilanatos	51
2.4	Conclusão	67
	Referências	69

2.1 Introdução

O estudo da reactividade de 6-diazopenicilanatos para a funcionalização do carbono-6, mantendo intacto o núcleo penicilanato, foi uma das abordagens exploradas neste doutoramento para a síntese de novas espiro- β -lactamas.

As penicilinas são moléculas bicíclicas que possuem na sua estrutura um anel β -lactâmico fundido a um anel tiazolidina, tal como descrito no capítulo 1 (Figura 2.1). A aproximação dos reagentes ao núcleo penicilanato pode ocorrer tanto do lado α como do lado β da β -lactama. No entanto, a conformação em “borboleta” do núcleo penicilanato envolve em geral a aproximação dos reagentes do lado α da β -lactama com menor impedimento estérico, assegurando que as reacções na posição 6 ocorram com elevada selectividade.^{1,2} Na figura 2.2 apresenta-se como exemplo ilustrativo, a estrutura molecular do ácido (+)-6-aminopenicilânico (**2.1**) determinada por cristalografia de raios-X.³

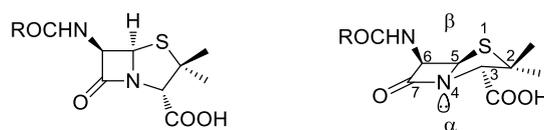


Figura 2.1. Estrutura geral das penicilinas.

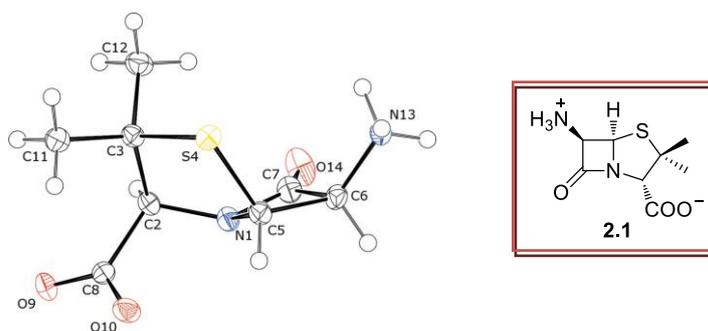
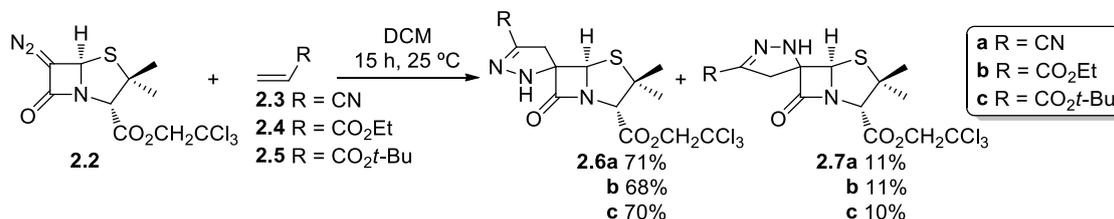


Figura 2.2. Estrutura molecular do ácido (+)-6-aminopenicilânico (**2.1**) determinada por cristalografia de raios-X.³

A ciclo-adição 1,3-dipolar dos 6-diazopenicilanatos **2.2** com acrilonitrilo (**2.3**) e acrilatos (**2.4** e **2.5**) que conduziu à preparação dos espiro-2-pirazolinapenicilanatos **2.6** e **2.7** com bons rendimentos foi anteriormente descrita por Sheehan e seus colaboradores (Esquema 2.1).⁴ Os autores explicam a estereosseletividade observada

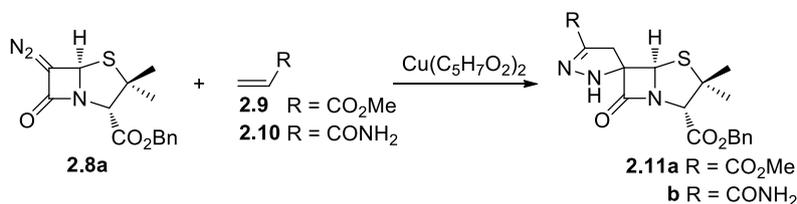
considerando que a adição ocorreu pelo lado α da β -lactama com menor impedimento estérico.



Esquema 2.1

Este grupo de autores descreveu ainda que espiro-1-pirazolinopenicilanatos, obtidos a partir da adição de difenildiazometano a 6-alkilidenopenicilanatos, sofrem reacção de contracção do anel, levando à formação de espirociclopropilpenicilanatos.⁴ Este exemplo será discutido com maior detalhe no capítulo 4.

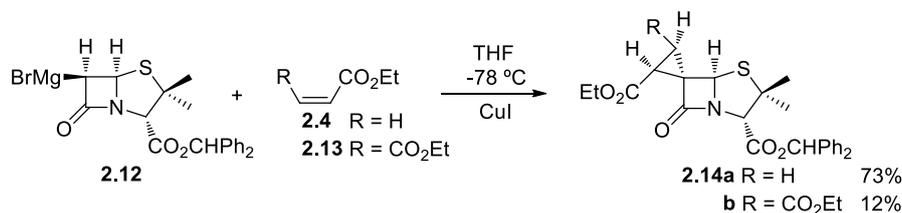
Os espiro-2-pirazolinopenicilanatos **2.11a** e **2.11b** foram preparados como único produto a partir da reacção do 6-diazopenicilanoato de benzilo (**2.8a**) com acrilato de metilo (**2.9**) e acrilamida (**2.10**), respectivamente, na presença e na ausência de acetilacetato de cobre (II) (Esquema 2.2).⁵



Esquema 2.2

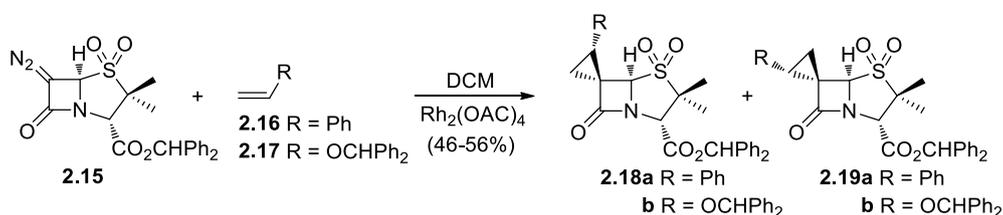
São conhecidos outros exemplos de preparação de compostos espirociclopropilpenicilanatos, por vias alternativas à reacção de contracção de anel de espiro-1-pirazolinopenicilanatos. Arrowsmith e colaboradores descreveram que a reacção do brometo magnésio de 6-bromopenicilanoilo (**2.12**) com ésteres α,β -insaturados catalisada por Cu(I) resultou na preparação de espirociclopropil- β -lactamas (Esquema 2.3).⁶ A reacção regio- e estereosselectiva da β -lactama **2.12** com acrilato de etilo (**2.4**) na presença de iodeto de cobre (CuI) levou à formação da espirociclopropil- β -lactama **2.14a** com rendimento de 73%. A mesma

reacção com maleato de dietilo (**2.13**) resultou na formação da β -lactama espirocíclica **2.14b**, no entanto com um rendimento de reacção muito inferior (12%).



Esquema 2.3

Por outro lado, o grupo de Sandanayaka descreveu a síntese de espirociclopropil- β -lactamas, que possuem excelente actividade de inibição de β -lactamases, a partir da reacção de ciclopropanação com a 6-diazopenicilanato sulfona **2.15** catalisada por ródio (Esquema 2.4).⁷ A β -lactama **2.15** reagiu com o estireno (**2.16**), na presença de quantidade catalítica de acetato de ródio, para formar a mistura das espirociclopropil- β -lactamas **2.18a** e **2.19a** (1.7:1), com rendimento global de 46%. A mesma reacção com o difenilmetilo vinil éter (**2.17**) resultou na mistura diastereoisomérica das β -lactamas **2.18b** e **2.19b** (1:1), com rendimento global de 56%.

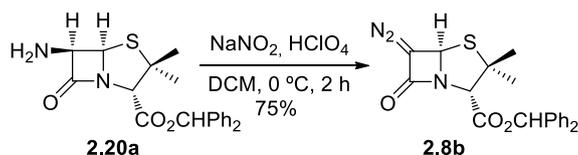


Esquema 2.4

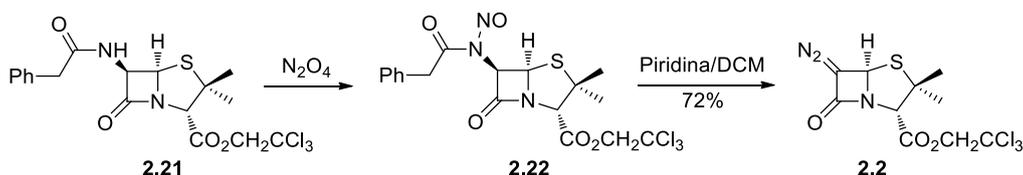
Neste contexto, a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos foi estudada, tal como a contracção do anel de espiropirazolinapenicilanatos como via para a obtenção de espirociclopropilpenicilanatos, com o objectivo de explorar a eficácia e selectividade destas metodologias para a síntese de novas espiro- β -lactamas quirais.

2.2 Síntese dos 6-diazopenicilanatos

Os 6-diazopenicilanatos têm sido tradicionalmente preparados a partir da reacção de diazotação de 6-aminopenicilanatos **2.20** com ácido nitroso (Esquema 2.5) ou através do tratamento de 6-β-*N*-nitrosoamidopenicilanatos **2.22** com piridina (Esquema 2.6).⁸

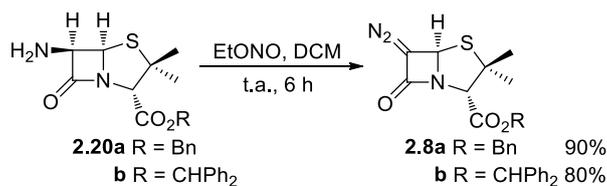


Esquema 2.5



Esquema 2.6

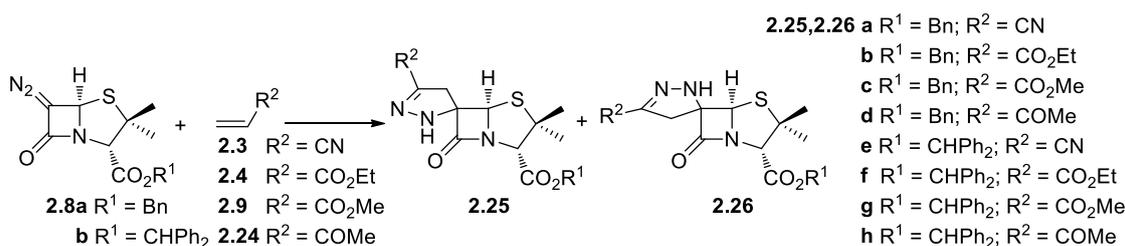
Contudo, os métodos tradicionalmente usados na preparação de 6-diazopenicilanatos apresentam algumas desvantagens, nomeadamente toxicidade dos intermediários, condições fortemente ácidas, entre outras.⁹ Como tal, o grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra desenvolveu uma optimização às metodologias existentes para a síntese dos 6-diazopenicilanatos **2.8** (Esquema 2.7), que consiste no simples tratamento do correspondente 6-β-aminopenicilanato **2.20** com nitrito de etilo à temperatura ambiente. Os 6-diazopenicilanatos **2.8** foram isolados com elevado rendimento por evaporação a pressão reduzida do solvente, sem necessidade de purificação posterior. A β-lactama **2.8b** foi recristalizada após evaporação do solvente.



Esquema 2.7

2.3 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-diazopenicilanatos

A ciclo-adição 1,3-dipolar dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com diferentes dipolarófilos foi explorada no decurso deste trabalho (Tabela 2.1). Inicialmente foram testadas as reacções de ciclo-adição de 6-diazopenicilanatos com acrilonitrilo (**2.3**) e acrilato de etilo (**2.4**), anteriormente descritas na literatura.⁴ A reacção à temperatura ambiente do 6-diazopenicilanato de benzilo (**2.8a**) com acrilonitrilo (**2.3**) conduziu à formação da mistura dos compostos **2.25a** e **2.26a** (76:24), com rendimento global de 57% (Reacção 1). Por outro lado, partindo do 6-diazopenicilanato **2.8b** os correspondentes ciclo-aductos foram obtidos com uma estereosselectividade semelhante, mas com rendimento global (85%) significativamente superior (Reacção 7). Note-se que a reacção do 6-diazopenicilanato de tricloroetilo (**2.2**) com acrilonitrilo (**2.3**) descrita na literatura originou os ciclo-aductos da reacção 1,3-dipolar com rendimento global de 82% (ver Esquema 2.1).⁴ Por comparação dos resultados obtidos com o da literatura concluiu-se que a natureza do grupo éster do penicilanato influencia significativamente o rendimento dos produtos isolados. Quando se partiu do acrilato de etilo (**2.4**) como dipolarófilo, foi observado o mesmo comportamento, ou seja, o 6-diazopenicilanato **2.8a** reagiu com este dipolarófilo para dar a mistura dos ciclo-aductos **2.25b** e **2.26b** (79:21), com rendimento global de 34% (Reacção 2), enquanto partindo do 6-diazopenicilanato **2.8b**, os espiro-2-pirazolinapenicilanatos **2.25f** e **2.26f** foram obtidos com um rendimento de 73% (Reacção 8). A estereosselectividade observada nestas reacções pode ser explicada considerando que o produto maioritário resulta da adição ao lado α da β -lactama com menor impedimento estéreo. Por outro lado, os 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** reagiram de forma regiosselectiva com os dipolarófilos em estudo. A regiosselectividade observada está de acordo com a esperada para reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de diazoalcanos com alquenos deficientes em electrões, ou seja, com o átomo de carbono do dipolo a ligar-se ao carbono terminal do alqueno.^{10,11}

Tabela 2.1. Reacção dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com os alquenos **2.3**, **2.4**, **2.9** e **2.24**.

Reacção	R ¹	R ²	Dipolarófilo (Equiv)	Condições de reacção	Rendimento (2.25/2.26) ^a
1	Bn	CN	1.5	t.a., 16 h, DCM	57% (76:24)
2	Bn	CO ₂ Et	1.5	t.a., 16 h, DCM	34% (79:21)
3	Bn	CO ₂ Me	1.5	t.a., 18 h, DCM	-
4	Bn	CO ₂ Me	2.5	MW, 80 °C, 1 min, Tolueno	33% (80:20)
5	Bn	COMe	3.0	t.a., 24 h, DCM	54% (83:17)
6	Bn	COMe	3.0	MW, 80 °C, 1 min, Tolueno	58% (83:17)
7	CHPh ₂	CN	1.5	t.a., 16 h, DCM	85% (88:12)
8	CHPh ₂	CO ₂ Et	1.5	t.a., 16 h, DCM	73% (85:15)
9	CHPh ₂	CO ₂ Me	1.5	t.a., 18 h, DCM	62% (85:15)
10	CHPh ₂	COMe	3.0	t.a., 24 h, DCM	82% (83:17)
11	CHPh ₂	COMe	3.0	45 °C, 3 h, DCM	78% (83:17)

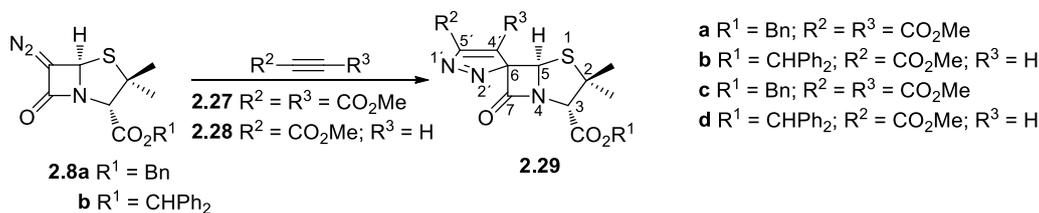
^aRendimento isolado; a percentagem de diastereoisómeros foi determinada por RMN ¹H.

O trabalho foi então alargado à ciclo-adição dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com outros dipolarófilos (Tabela 2.1). A tentativa de realizar a reacção do 6-diazopenicilanato de benzilo (**2.8a**) com acrilato de metilo (**2.9**) à temperatura ambiente não foi bem-sucedida (Reacção 3), contudo quando se procedeu à mesma reacção sob irradiação de micro-ondas a 80 °C durante um minuto foram obtidos os ciclo-aductos **2.25c** e **2.26c** esperados, embora com rendimento moderado (Reacção 4). Por outro lado, a reacção do 6-diazopenicilanato **2.8b** com o mesmo dipolarófilo levou à formação das β-lactamas **2.25g** e **2.26g** com rendimento de 62% (Reacção 9). Os 6-diazopenicilanatos **2.8** participaram também de forma eficiente na ciclo-adição 1,3-dipolar com metil vinil cetona (**2.24**) originando os espiro-2-pirazolinopenicilanatos correspondentes com elevada selectividade (Reacções 5, 6, 10 e 11). Os melhores resultados para este dipolarófilo foram obtidos quando se efectuou a reacção à temperatura ambiente, sendo que os correspondentes ciclo-aductos foram obtidos com rendimentos de 58% e 82%, respectivamente (Reacção 5 e 10).

Seguidamente foi estudada a reactividade dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com alquinos deficientes em electrões, o que resultou na síntese selectiva das espiro-β-lactamas **2.29** que incorporam o anel 3*H*-pirazole (Tabela 2.2). A ciclo-adição à temperatura ambiente do 6-diazopenicilanato de benzilo (**2.8a**) e do 6-diazopenicilanato de benzidrilo (**2.8b**) com

acetilenodicarboxilato de dimetilo (**2.27**) levou à formação das espiro- β -lactamas **2.29a** (15%) e **2.29c** (55%), respectivamente (Reacções 1 e 6). Verificou-se também, que as reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos com alquinos são mais eficientes partindo do 6-diazopenicilanato de benzidrilo (**2.8b**) do que do 6-diazopenicilanato de benzilo (**2.8a**). O rendimento da β -lactama **2.29a** foi melhorado para 39%, efectuando a reacção do 6-diazopenicilanato **2.8a** com o alquino **2.27** a 45 °C durante três horas (Reacção 2). Por outro lado, por repetição da mesma reacção sob irradiação de micro-ondas a 80 °C durante dois minutos, o produto foi obtido com baixo rendimento (Reacção 3). As β -lactamas **2.29b** (14%) e **2.29d** (63%) foram ambas preparadas como único produto, a partir da reacção dos correspondentes 6-diazopenicilanatos **2.8a** e **2.8b** com propiolato de metilo (**2.28**) à temperatura ambiente (Reacções 4 e 8). Quando as reacções foram efectuadas à temperatura de 45 °C durante três horas foi possível preparar os ciclo-aductos **2.29b** (37%) e **2.29d** (73%) com rendimento superior (Reacções 5 e 9).

Tabela 2.2. Reacção dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com os alquinos **2.27** e **2.28**.



Reacção	R ¹	R ²	R ³	Dipolarófilo (Equiv)	Condições de reacção	Rendimento isolado (%)
1	Bn	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1.5	t.a., 16 h, DCM	15
2	Bn	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1.5	45 °C, 3 h, DCM	39
3	Bn	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1.5	MW, 80 °C, 2 min, Tolueno	16
4	Bn	CO ₂ Me	H	1.5	t.a., 3 h, DCM	14
5	Bn	CO ₂ Me	H	1.5	45 °C, 3 h, DCM	37
6	CHPh ₂	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1.5	t.a., 16 h, DCM	55
7	CHPh ₂	CO ₂ Me	CO ₂ Me	1.5	45 °C, 3 h, DCM	51
8	CHPh ₂	CO ₂ Me	H	1.5	t.a., 16 h, DCM	63
9	CHPh ₂	CO ₂ Me	H	1.5	45 °C, 3 h, DCM	73

Na figura 2.3 está representada a principal interacção observada no espectro NOESY do composto **2.29b**, que permitiu determinar a regiosselectividade da ciclo-adição dos 6-diazopenicilanatos **2.8** com o propiolato de metilo (**2.28**). Neste espectro de RMN observou-se pico cruzado entre os protões H-5 e H-4', não se verificou no entanto pico cruzado entre o protão H-5 e os protões do grupo metilo do

éster. Concluiu-se então que a ciclo-adição dos 6-diazopenicilanatos **2.8** com propiolato de metilo (**2.28**) ocorre de forma regio- e estereosselectiva.

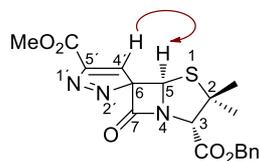
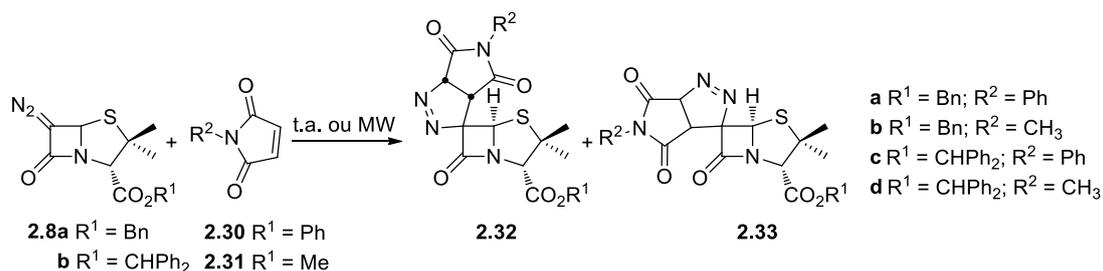


Figura 2.3. Principal correlação observada no espectro NOESY (400 MHz) do composto **2.29b**.

A reactividade dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com maleimidas *N*-substituídas foi também explorada (Tabela 2.3). A ciclo-adição 1,3-dipolar do composto **2.8b** com *N*-metil (**2.31**) e *N*-fenilmaleimida (**2.30**) resultou na mistura dos ciclo-adtuctos **2.32** e **2.33**, da qual a β -lactama **2.32** pode ser isolada pura, por cristalização. Partindo do 6-diazopenicilanato **2.8a**, a reacção com *N*-fenilmaleimida (**2.30**) conduziu à formação da mistura diastereoisomérica das β -lactamas **2.32a** e **2.33a**, da qual se conseguiu isolar também por cristalização o composto **2.32a** puro. Por outro lado, na reacção de ciclo-adição do 6-diazopenicilanato **2.8a** com *N*-metilmaleimida (**2.31**) obteve-se uma mistura dos ciclo-adtuctos **2.32b** e **2.33b**, no entanto, neste caso não foi possível separar os compostos. A reacção à temperatura ambiente do 6-diazopenicilanato de benzilo (**2.8a**) com *N*-fenilmaleimida (**2.30**) levou à formação das espiro- β -lactamas **2.32a** e **2.33a** com rendimento global de 39%, enquanto a ciclo-adição efectuada em micro-ondas foi menos eficiente (Reacção 1 e 2). Quando se partiu do 6-diazopenicilanato de benzidrilo (**2.8b**), os ciclo-adtuctos esperados foram obtidos com rendimento de 76% (Reacção 4).

Tabela 2.3. Reacção dos 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com as maleimidaz *N*-substituídas **2.30** e **2.31**.

Reacção	R ¹	R ²	Dipolarófilo (Equiv)	Condições de reacção	Rendimento (2.32/2.33) ^a
1	Bn	Ph	1.6	t.a., 6 h, DCM	39 (77:23)
2	Bn	Ph	1.1	MW, 80 °C, 3 min, Tolueno	12 (66:34)
3	Bn	CH ₃	1.6	t.a., 6 h, DCM	25 (82:18)
4	CHPh ₂	Ph	1.6	t.a., 6 h, DCM	76 (86:14)
5	CHPh ₂	CH ₃	1.6	t.a., 6 h, DCM	58 (80:20)

^a Rendimento isolado; a percentagem de diastereoisómeros foi determinada por RMN ¹H.

A estrutura do composto **2.32a** foi determinada com base em espectros de RMN protónico (Figura 2.4), carbono 13 (Figura 2.5) e bidimensionais HMQC (Figura 2.6), HMBC (Figura 2.7) e NOESY (400 MHz) (Figura 2.8). Na tabela 2.4 apresentam-se as atribuições dos respectivos sinais de ressonância.

Tabela 2.4. Atribuições de sinais de RMN ¹H e ¹³C da espiro-β-lactama **2.32a**.^a

C	δ (ppm) RMN ¹ H	δ (ppm) RMN ¹³ C
C2α-Me	1.44 (s, 3H)	25.6
C2β-Me	1.69 (s, 3H)	33.2
C-5'	3.73 (d, ³ J = 7.2 Hz, 1H)	43.5
C-3	4.86 (s, 1H)	69.1
CH ₂ Ph	5.28 (sl, 2H)	67.0
C-5	5.74 (s, 1H)	71.2
C-1'	6.21 (d, ³ J = 7.2 Hz, 1H)	96.7
C-2	-	64.0
C-6	-	109.2
C-7	-	164.9
CO ₂ Bn	-	167.0
C-6' e C-8'	-	168.2 e 171.7

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

No espectro de RMN protónico (Figura 2.4) identifica-se o acoplamento vicinal dos protões H-5' e H-1' (3.73 e 6.21 ppm).

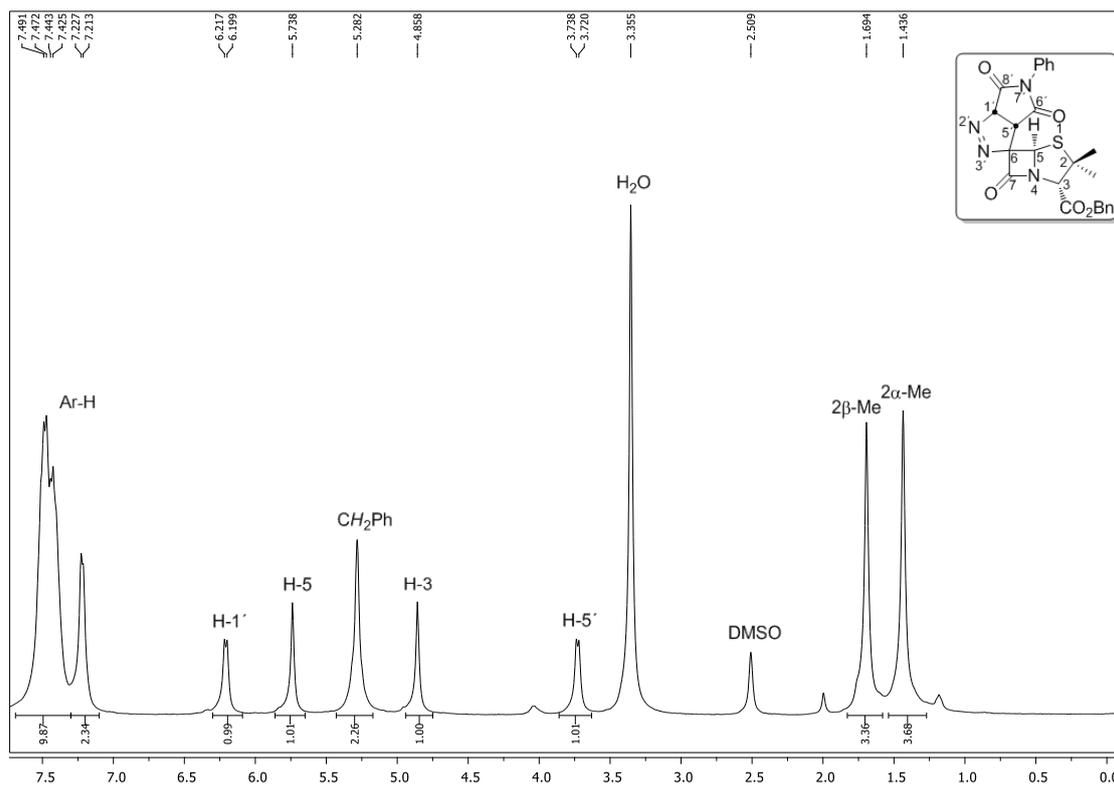


Figura 2.4. Espectro de RMN ^1H da espiro- β -lactama **2.32a** ($\text{DMSO-}d_6$).

Por análise do espectro NOESY (Figura 2.8) do composto **2.32a** observa-se pico cruzado entre H-5' e H-1', mas não se observa pico cruzado entre H-5' e H-5, o que nos permite concluir que os prótons H-5' e H-1' estão orientados para lado oposto do próton H-5.

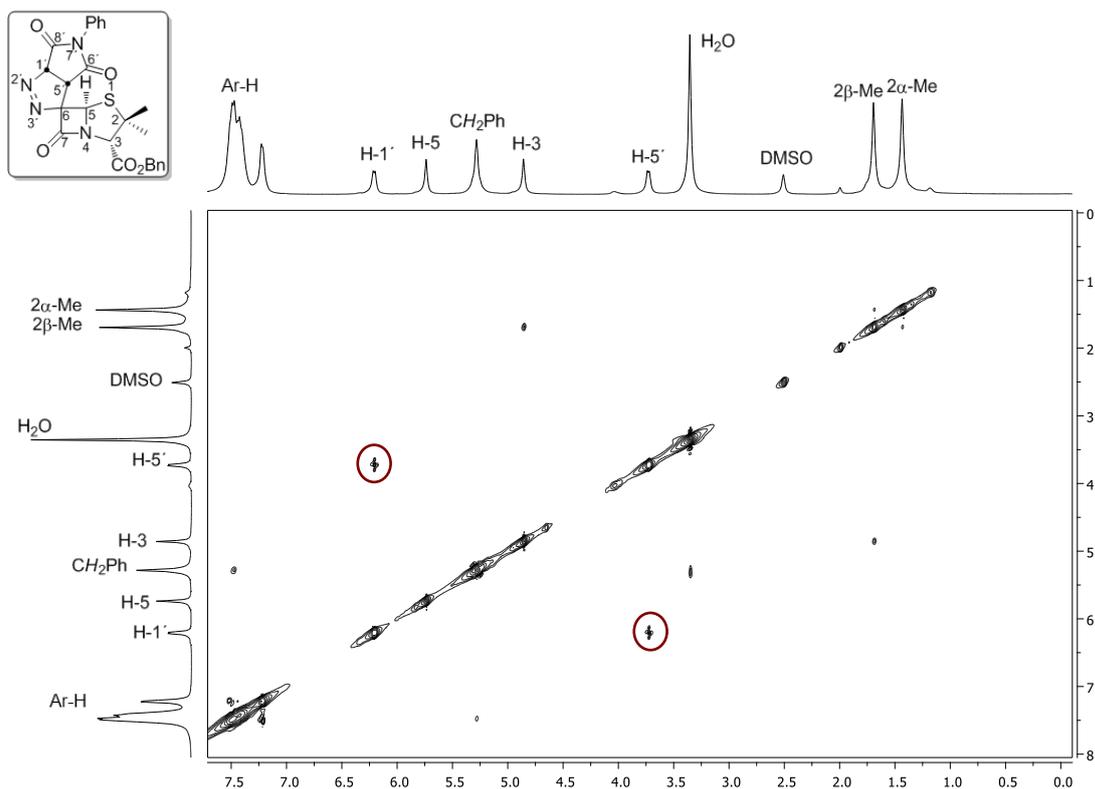


Figura 2.8. Espectro de NOESY da espiro- β -lactama **2.32a** ($\text{DMSO-}d_6$).

As atribuições no espectro de RMN carbono 13 (Figura 2.5) foram efectuadas a partir da análise dos espectros bidimensionais HMQC e HMBC (Figuras 2.6 e 2.7) e encontram-se apresentadas na tabela 2.4. A partir do espectro de HMQC, foi estabelecido que o carbono com desvio químico de 43.5 ppm corresponde a C-5', uma vez que mostra correlação com o protão de desvio químico de 3.73 ppm. Por outro lado, o carbono com desvio químico de 96.7 ppm corresponde a C-1', uma vez que mostra correlação com o protão que possui desvio químico de 6.21 ppm. No espectro de HMBC, o protão H-5' correlaciona-se com o carbono C-5 (71.2 ppm), com C-6 (109.2 ppm) e ainda com os carbonos carbonilo (C-7, C-6' e C-8').

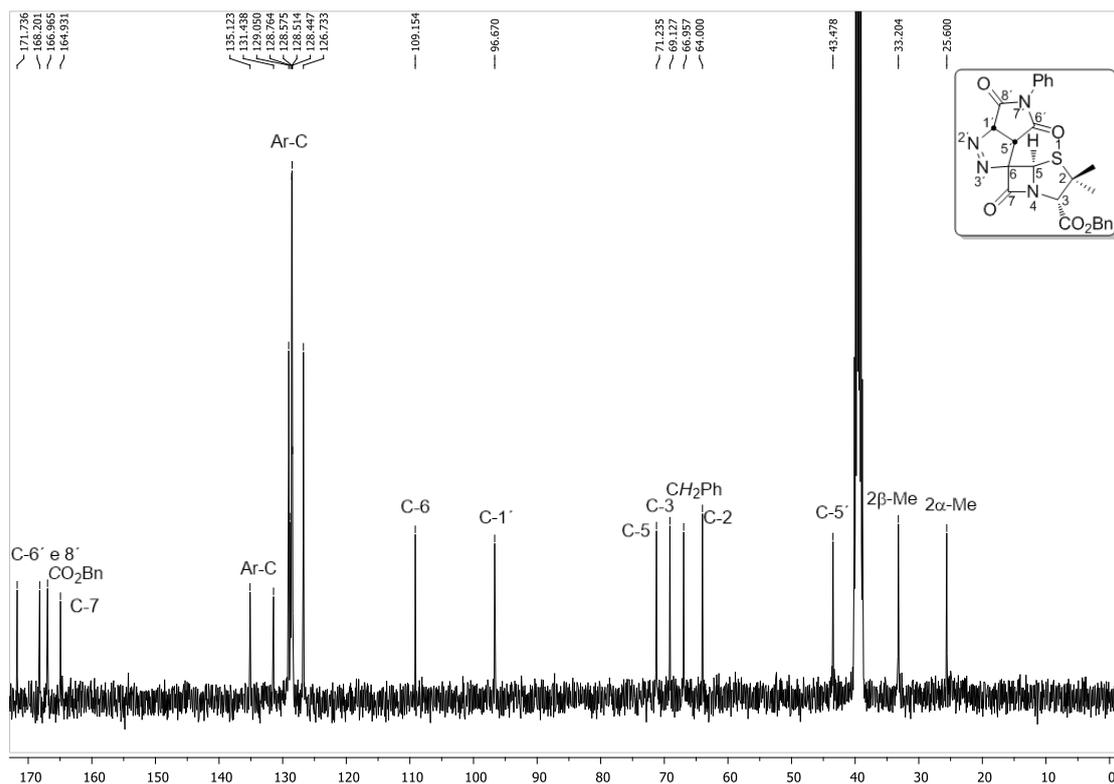


Figura 2.5. Espectro de RMN ^{13}C da espiro- β -lactama **2.32a** ($\text{DMSO-}d_6$).

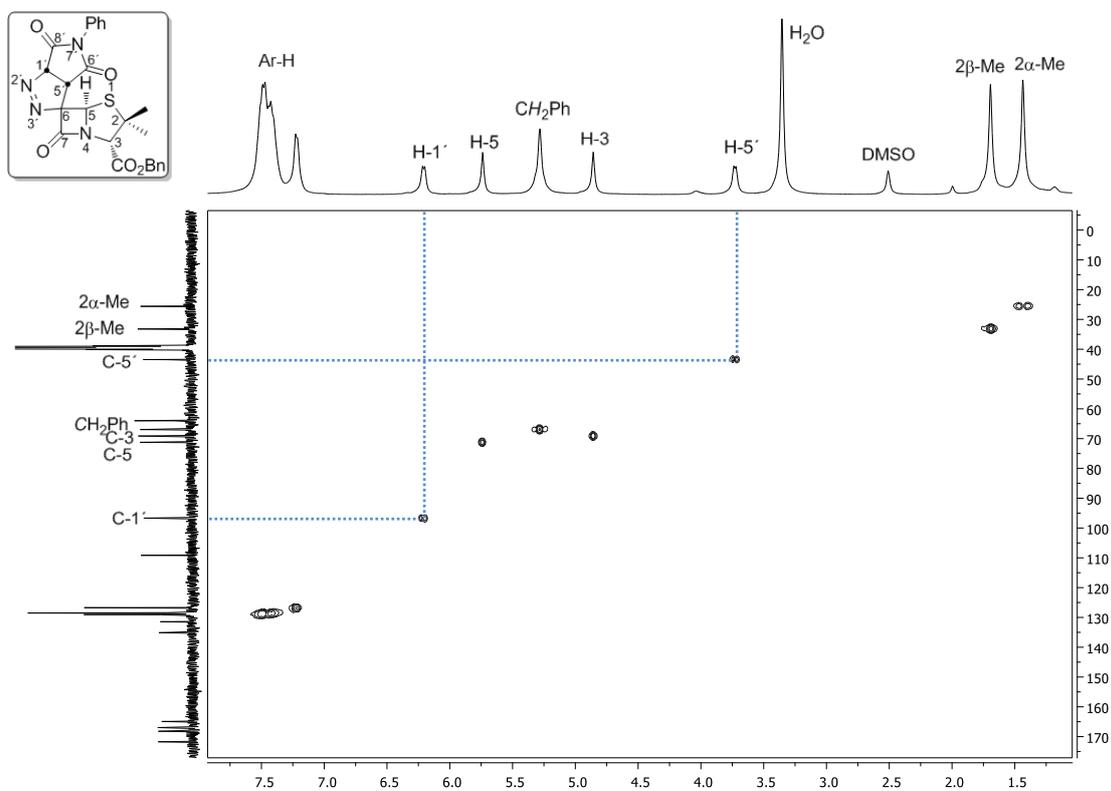


Figura 2.6. Espectro de HMQC da espiro- β -lactama **2.32a** ($\text{DMSO-}d_6$).

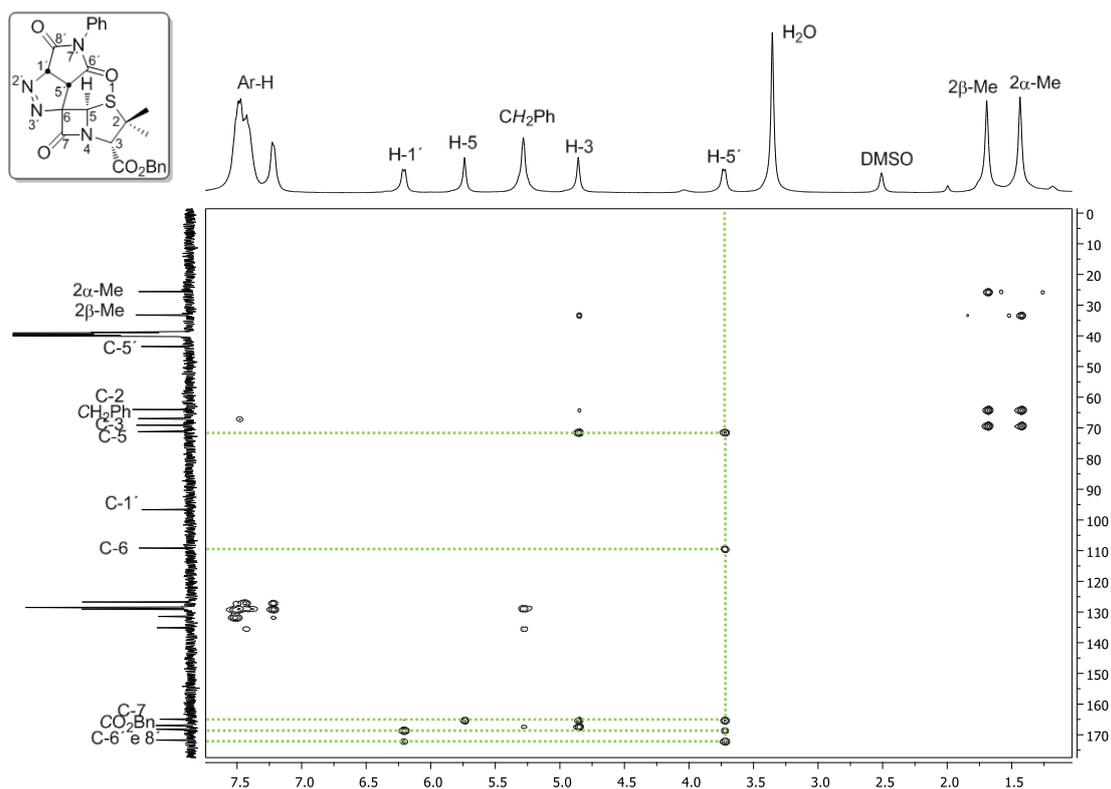


Figura 2.7. Espectro de HMBC da espiro- β -lactama **2.32a** ($\text{DMSO-}d_6$).

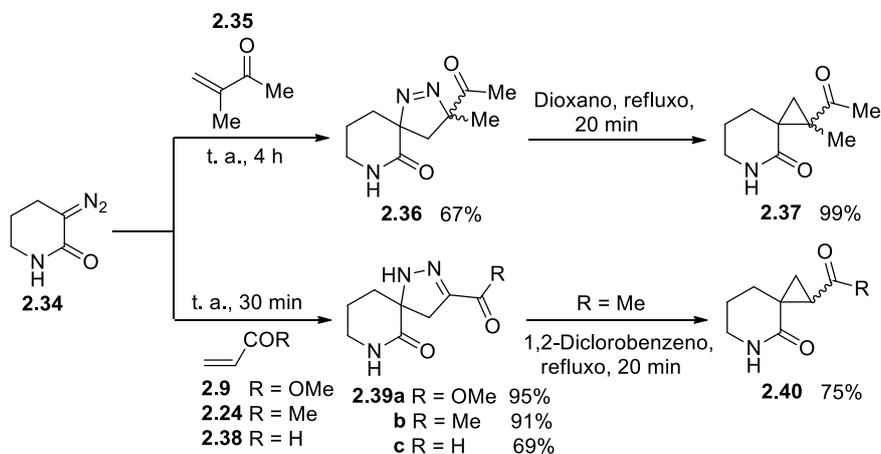
Os 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** reagiram também com *N*-metilmaleimida (**2.31**) para dar as espiro- β -lactamas esperadas (Tabela 2.3, Reacção 3 e 5). Tal como se observou nos outros exemplos, na ciclo-adição 1,3-dipolar do 6-diazopenicilanato de benzidrilo (**2.8b**) com maleimidas *N*-substituídas os produtos foram obtidos com maior rendimento, do que os correspondentes produtos obtidos a partir do 6-diazopenicilanato de benzilo (**2.8a**).

A formação das espiro- β -lactamas **2.32** como produto maioritário na ciclo-adição de 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com maleimidas *N*-substituídas pode ser explicada se se considerar que a adição do dipolarófilo ocorre selectivamente pelo lado α da β -lactama com menor impedimento estérico, que é também caracterizado por selectividade *endo*.

De notar que nas reacções de 6-diazopenicilanatos **2.8a-b** com maleimidas *N*-substituídas foram obtidas β -lactamas que incorporam o núcleo 1-pirazolina, em contraste com os produtos obtidos na ciclo-adição de 6-diazopenicilanatos com alquenos, onde se obtiveram derivados com a unidade 2-pirazolina (ver Tabela 2.1). Esta observação está de acordo com o padrão de reactividade conhecido para compostos diazo perante dipolarófilos. De facto, os compostos diazo reagem com compostos carbonilo α,β -insaturados para dar 1-pirazolinas, que sofrem tipicamente isomerização

para dar 2-pirazolinas conjugadas.¹² Por outro lado, os compostos diazo participam em reacções de ciclo-adição com maleimidias *N*-substituídas para dar 1-pirazolinas.¹³

Hutchinson e colaboradores descreveram a ciclo-adição 1,3-dipolar da 3-diazo-piperidin-2-ona (**2.34**) com metacrilato de metilo (**2.35**) que conduziu à formação das correspondentes espiro-1-pirazolinas **2.36**, enquanto na reacção com o acrilato de metilo (**2.9**), com a metil vinil cetona (**2.24**) e acroleína (**2.38**) se obtêm as espiro-2-pirazolinas **2.39** (Esquema 2.8).¹⁴ Os ciclo-adutos **2.36** e **2.39** perdem azoto sob termólise para dar eficientemente os correspondentes derivados espirociclopropilo **2.37** e **2.40**, respectivamente, embora a contracção dos derivados que possuem o anel 2-pirazolina requeira maior temperatura (dioxano, refluxo, vinte minutos *versus* 1,2-diclorobenzeno, refluxo, vinte minutos). Estas observações levaram-nos a estudar a termólise das β -lactamas **2.25d** e **2.26d** sob as condições acima referidas, contudo, nestas condições não se observou reacção, levando apenas à recuperação do composto de partida (cerca de 43%). Foi observado um resultado semelhante na tentativa de termólise dos compostos **2.25d** e **2.26d** sob irradiação de micro-ondas a 110 °C durante três minutos.

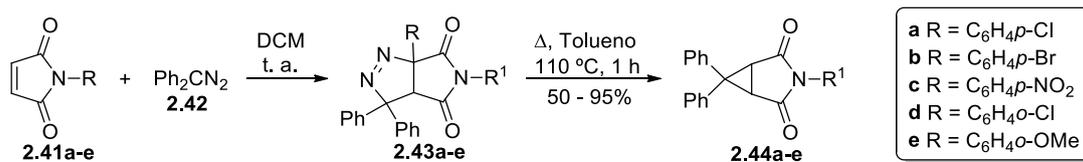


Esquema 2.8

Em contraste com a conversão menos comum de 2-pirazolinas a ciclopropanos, a síntese de ciclopropanos via contracção do anel de 1-pirazolinas é bem conhecida.¹⁵ Sob termólise, a eliminação de azoto a partir de 1-pirazolinas pode levar à formação competitiva de alquenos. A natureza do mecanismo envolvido na formação do ciclopropano é controversa, uma vez que algumas reacções são estereoespecíficas, outras mostram elevada estereosselectividade e outras não são selectivas. Estas

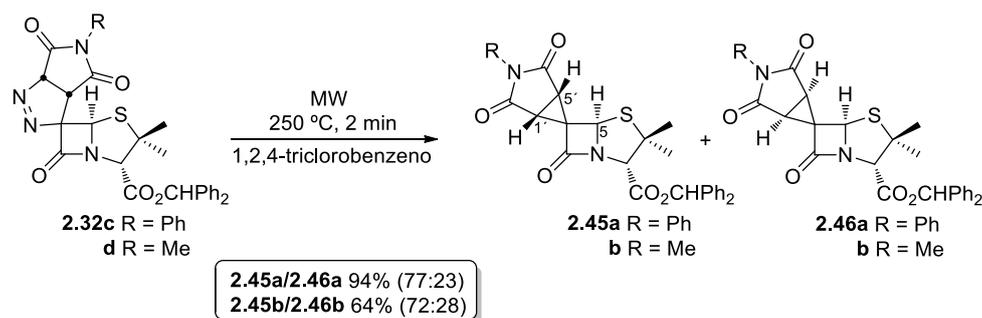
observações levaram a diferentes propostas mecanísticas, assim, em alguns casos foi sugerido um processo concertado, enquanto noutros casos foi proposta a clivagem da 1-pirazolina por passos via intermediários birradicais ou ziteriônicos, seguido de fecho do anel.

Foi também descrito que 6,8-dioxo-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-enos substituídos na posição 7, que resultam da ciclo-adição de compostos diazo com maleimidias *N*-substituídas, sofrem decomposição térmica para dar os correspondentes ciclopropanos, derivados de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.^{13,15f} Como exemplo ilustrativo, mostra-se no esquema 2.9 a reacção de maleimidias *N*-arilsustituídas **2.41** com difenildiazometano (**2.42**) em diclorometano à temperatura ambiente, que resultou nos 6,8-dioxo-4,4-difenil-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-enos **2.43**, que por aquecimento em tolueno perdem azoto molecular para formar 3-azabicyclo[3.1.0]hexanos **2.44** com bons rendimentos.¹³



Esquema 2.9

Neste contexto, decidimos explorar o comportamento químico das espiro-β-lactamas **2.32c** e **2.32d**, que incorporam um sistema de anéis fundidos 6,8-dioxo-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-enos substituídos na posição 7 sob aquecimento (Esquema 2.10). A tentativa de levar a cabo a eliminação do azoto do composto **2.32c** por aquecimento em tolueno (130 °C) durante 30 minutos não resultou, contudo, sob irradiação de micro-ondas a 250 °C durante 2 minutos, uma solução da espiro-β-lactama **2.32c** em 1,2,4-triclorobenzeno conduziu à formação da mistura dos ciclopropanos **2.45a** e **2.46a** (77:23), com 94% rendimento. De notar, que a espirociclopropano-β-lactama **2.45a** pode ser isolada desta mistura na forma pura por cristalização. A reacção de contracção do anel do composto **2.32d** foi efectuada, sob irradiação de micro-ondas à temperatura de 250 °C durante 2 minutos, para resultar na mistura dos ciclopropanos **2.45b** e **2.46b** (72:28), com rendimento de 64%.



Esquema 2.10

Com o objectivo de esclarecer a estereosseletividade observada nesta reacção foram efectuados dois cálculos de modelação molecular. Inicialmente, com a finalidade de determinar as geometrias optimizadas dos conforméros de menor energia das espirociclopropano- β -lactamas **2.45a** e **2.46a**, foi gerado um conjunto inicial de estruturas, para cada um dos estereoisómeros, efectuando uma pesquisa conformacional preliminar, por Mecânica Molecular (MM), empregando geração aleatória e subsequente minimização total de todas as coordenadas internas. Os cálculos MM foram efectuados usando o campo de força UFF com o programa Avogadro.¹⁶ As conformações de menor energia obtidas por MM foram posteriormente refinadas usando o método semi-empírico PM3 e subsequentemente, a conformação de energia mínima obtida para cada estereoisómero foi adicionalmente refinada usando o método DFT (*Density Functional Theory*) com o funcional híbrido B3LYP^{17,18,19} e a base de funções 6-31G(d) (Figura 2.19).^a

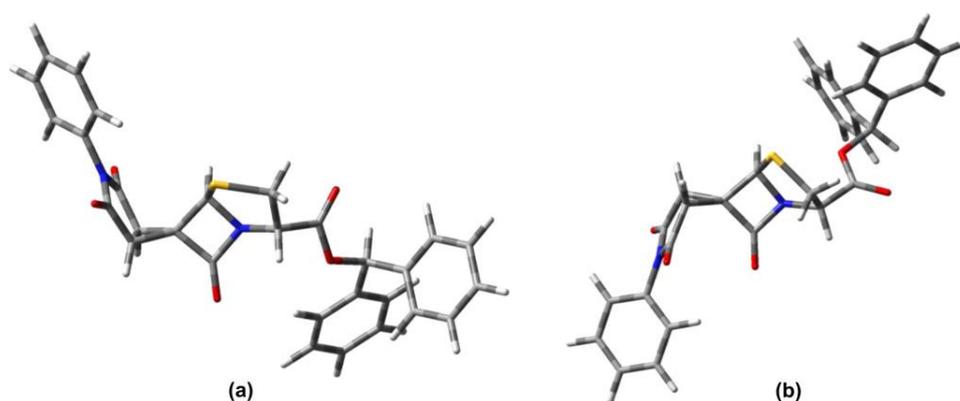


Figura 2.9. Geometrias optimizadas ao nível DFT, dos conforméros de menor energia dos compostos **2.45a** (a) e **2.46a** (b).

^a Os cálculos computacionais aqui apresentados foram realizados em colaboração com a Doutora Sandra C. C. Nunes e o Professor Doutor Alberto. A. C. C. Pais.

Os cálculos computacionais efectuados, em conjunto com o espectro de NOESY (Figura 2.11) do composto **2.45a**, permitiram racionalizar as atribuições para os prótons H-1' e H-5' no espectro de RMN protónico (Figura 2.10) e desta forma confirmar a estrutura do composto **2.45a**. Assim, no espectro NOESY do composto **2.45a**, o próton H-5 mostra conectividade com o próton com o desvio químico de 3.33 ppm, mas não mostra conectividade com o próton com desvio químico de 3.24 ppm. Esta observação está de acordo com os parâmetros estruturais obtidos para o composto **2.45a**, que se caracteriza pela distância dos hidrogénios H-5'/H-5 de 2.87 Å e de 3.59 Å para os hidrogénios H-1'/H-5. Assim, os sinais com desvio químico de 3.33 ppm e 3.24 ppm foram atribuídos aos prótons H-5' e H-1', respectivamente. Por outro lado, a estrutura otimizada do composto **2.46a** apresenta distâncias de ligação muito superiores, 3.83 Å e 4.38 Å para os hidrogénios H-5'/H-5 e H-1'/H-5, respectivamente, e consequentemente não se devem esperar efeitos a nível de NOE.

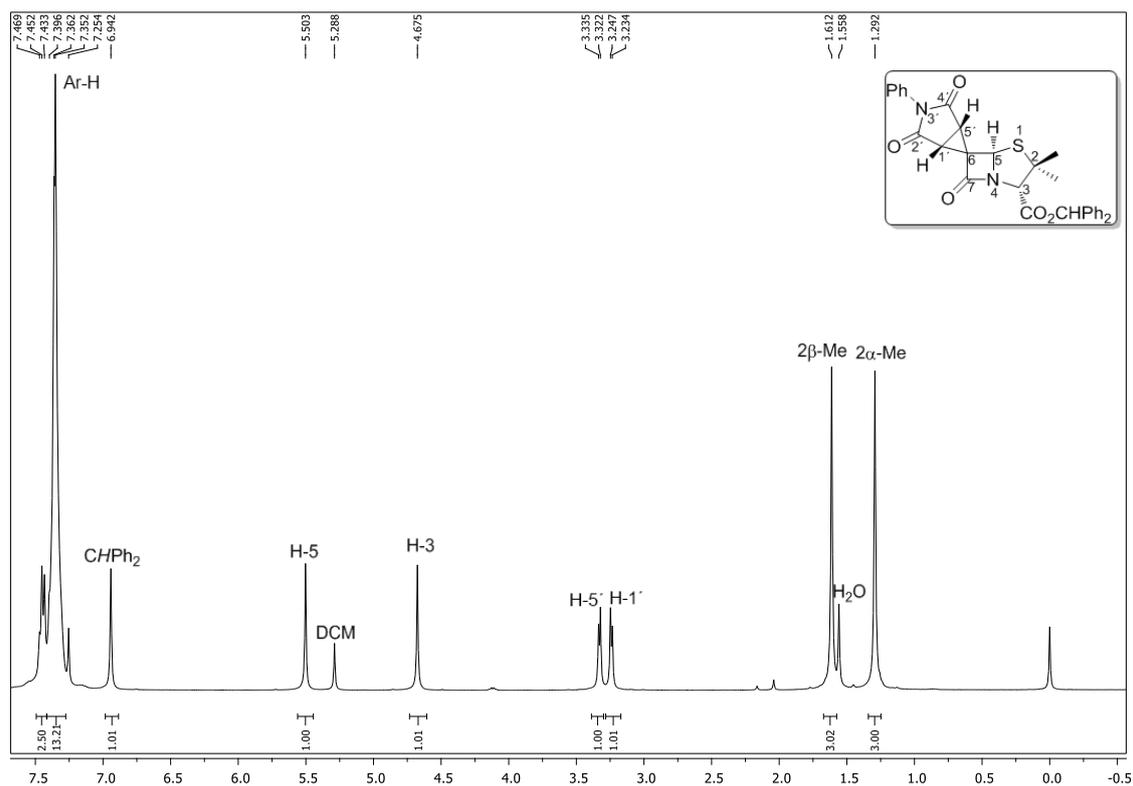


Figura 2.10. Espectro de RMN ¹H da espiro-β-lactama **2.45a** (CDCl₃).

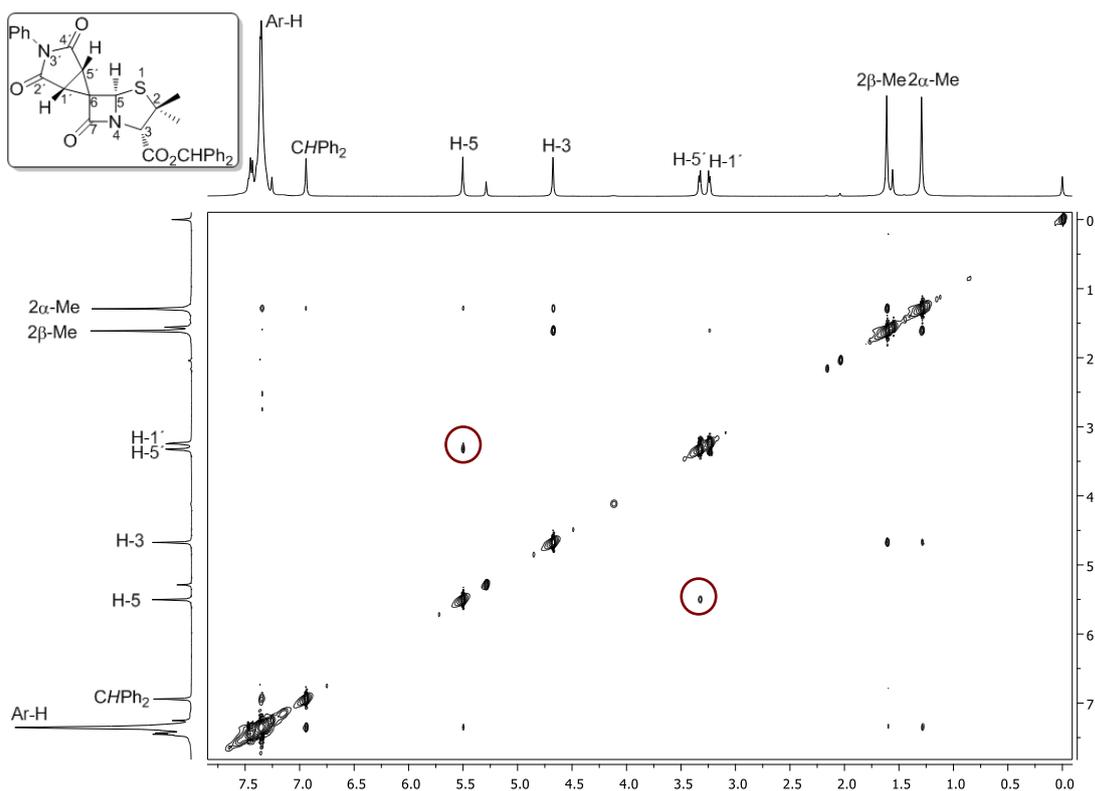
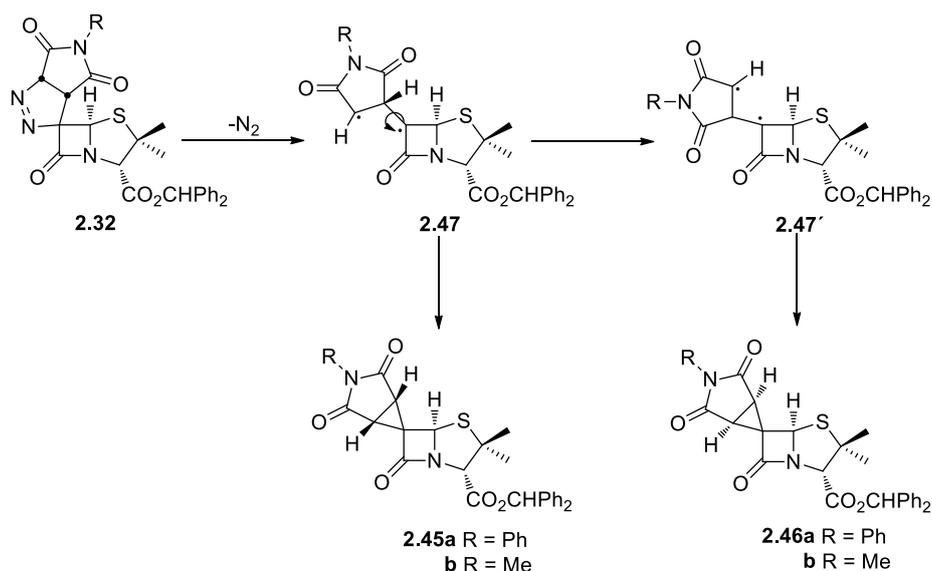


Figura 2.11. Espectro de NOESY da espiro-β-lactama **2.45a** (CDCl_3).

A síntese de ciclopropanos via contracção do anel das espiro-1-pirazolina-β-lactamas **2.32** não foi estereoespecífica, o que é uma indicação de que um mecanismo por passos deve estar envolvido neste processo. De facto, considerando que a abertura do anel 1-pirazolina leve à formação de um intermediário birradical de cadeia aberta seguido de fecho do anel do ciclopropano, deve-se esperar neste caso uma mistura de diastereoisómeros (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

A estereosseletividade observada na síntese de espirociclopropil- β -lactamas foi posteriormente racionalizada através de cálculos teóricos. Assim, a otimização das estruturas **2.45a** e **2.46a**, ao nível DFT revelou que o estereoisómero **2.46a** é o mais estável, sendo contudo a diferença de energia entre **2.45a** e **2.46a** de apenas 0.93 kcal/mol. Por forma a racionalizar os resultados experimentais que revelaram a formação do estereoisómero **2.45a** como produto maioritário, foi necessário analisar a conversão do intermediário birradical **2.47** que se forma inicialmente no intermediário **2.47'** (isómero rotacional), que sofre posteriormente ciclização para dar o composto **2.46a** (Esquema 2.11).

O precursor **2.32c**, utilizado na via sintética, foi otimizado e a sua estrutura transformada em birradical, que serviu como ponto de partida para a otimização ao nível PM3. Como resultado desta otimização a estrutura final obtida foi a do estereoisómero **2.45a**. O perfil de energia potencial em torno do ângulo diedro relevante da estrutura do birradical foi determinado por MM e é apresentado na figura 2.12. Tomando como ponto de partida a estrutura birradicalar obtida a partir da estrutura **2.32c**, foram realizadas rotações em intervalos de 10° em torno do referido ângulo diedro. Para cada valor de ângulo diedro imposto na estrutura birradicalar, o correspondente estereoisómero obtido por otimização ao nível PM3 é indicado em cada ponto do perfil. A figura 2.12 mostra que embora a formação de ambos os estereoisómeros seja permitida, a formação da estrutura **2.45a** é favorecida em cerca de 1.7 kcal/mol relativamente à estrutura **2.46a**.

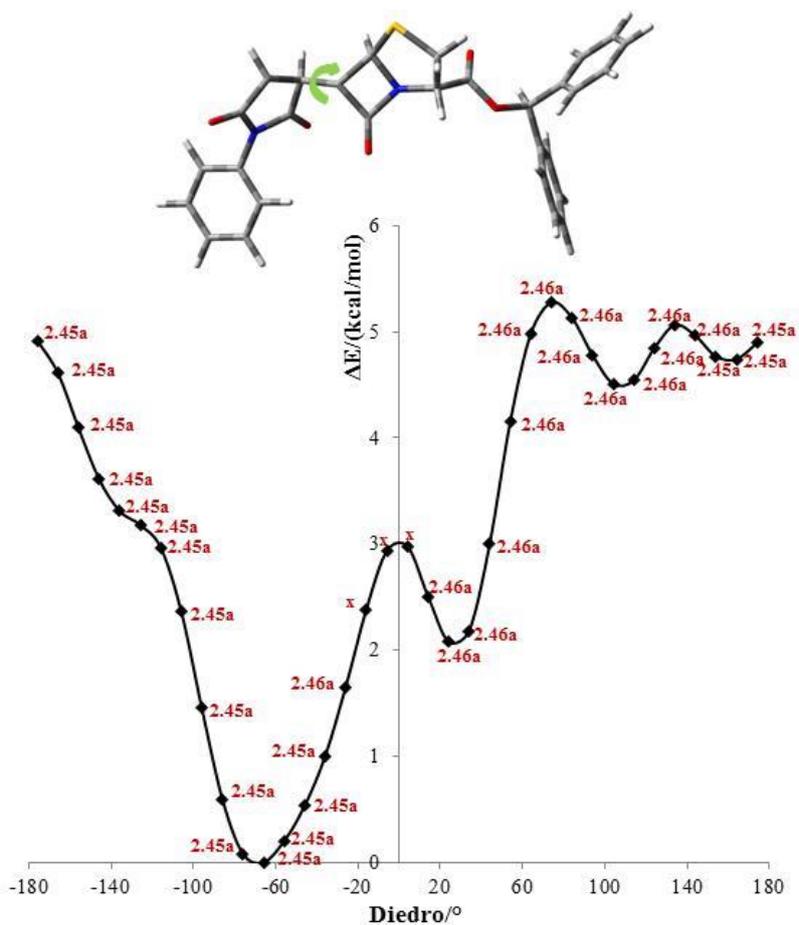


Figura 2.12. Perfil de energia potencial em função do ângulo diedro relevante na estrutura birradicalar em intervalos de 10° . Em cada ponto todas as coordenadas internas foram relaxadas (varrimento relaxado) no nível MM usando o campo força UFF. A estrutura birradicalar obtida para a otimização da estrutura **2.32c** ao nível PM3 foi usada como estrutura de partida. O estereoisômero obtido após otimização no nível PM3 da estrutura birradical com o ângulo diedro correspondente é indicado para cada ponto.

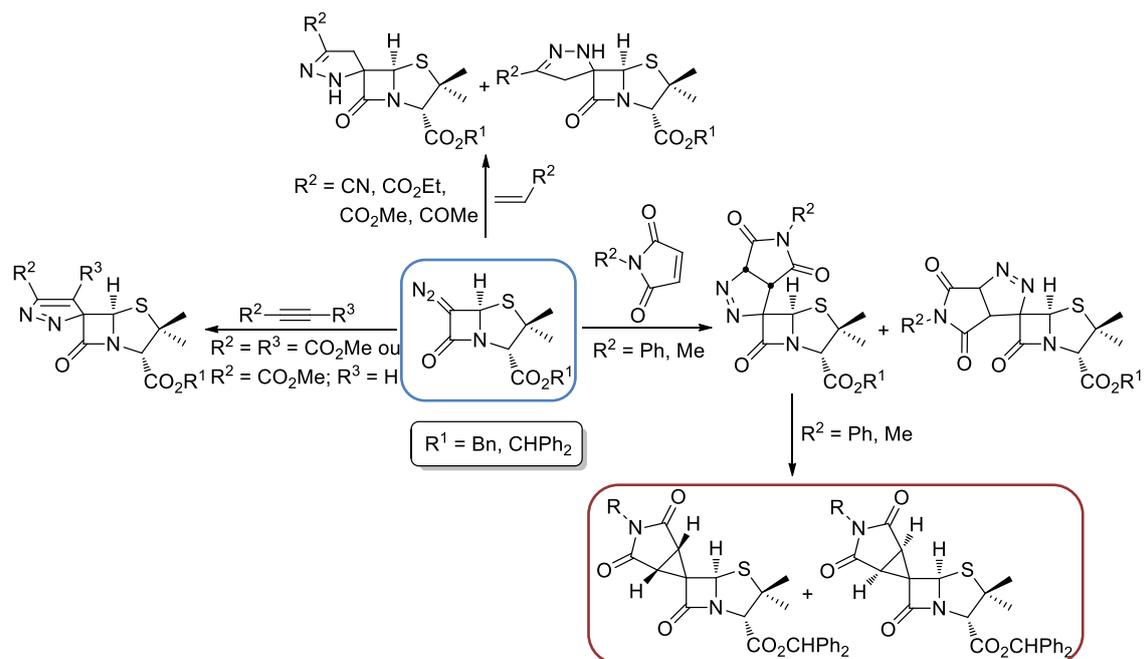
2.4 Conclusão

No presente capítulo apresentou-se a síntese de derivados de espiro-2-pirazolina- β -lactamas a partir da reacção de 6-diazopenicilanatos com acrilonitrilo, acrilatos e metil vinil cetona. Os 6-diazopenicilanatos participaram também na ciclo-adição 1,3-dipolar com maleimidas *N*-substituídas e alquinos deficientes em electrões, para dar espiro-1-pirazolina- β -lactamas e espiro-3*H*-pirazole- β -lactamas, respectivamente. As reacções apresentadas ocorreram de forma estereosselectiva, o que pode ser explicado considerando que o ciclo-ducto maioritário resultou da adição do dipolarófilo ao lado α da β -lactama, com menor impedimento estéreo.

No decurso deste capítulo foi também apresentada a preparação estereosselectiva de espirociclopropil- β -lactamas a partir da reacção de eliminação de azoto de espiro-1-pirazolina- β -lactamas sob irradiação de micro-ondas. A síntese dos ciclopropanos não foi estereoespecífica, como tal propôs-se um mecanismo por passos, via clivagem do anel 1-pirazolina o que resultou num birradical de cadeia aberta, seguida de fecho do anel, levando à formação de uma mistura de diastereoisómeros. Estudos computacionais suportaram a racionalização da estereosselectividade observada nesta reacção.

Finalmente, demonstrou-se que as reacções estudadas foram mais eficazes quando se partiu do 6-diazopenicilanato de benzidrilo do que o 6-diazopenicilanato de benzilo, o que é uma indicação de que o grupo éster no penicilanato influencia significativamente o rendimento dos produtos isolados.

Em suma, foi demonstrada neste capítulo a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos como metodologia eficaz para a formação selectiva de novas espiro- β -lactamas quirais, bem como a contracção do anel de espiropirazolinapenicilanatos para a síntese de espirociclopropilpenicilanatos (Esquema 2.12).²⁰



Esquema 2.12

Referências

1. Llinás, A.; Vilanova, B.; Frau, J.; Muñoz, F.; Donoso, J.; Page, M. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9052-9060.
2. Jastrzebski, J. T. B. H.; Kotten, G. *Penicillins. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.), Elsevier, Oxford, **1996**, vol. 1B, cap. 1.20.
3. Saouane, S.; Buth, G.; Fabbiani, F. P. A. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2013**, *69*, 1238-1242.
4. Sheehan, J. C.; Chacko, E.; Lo, Y. S.; Ponzi, D. R.; Sato, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4856-4859.
5. Campbell, M. M.; Harcus, R. G.; Ray, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1441-1444.
6. Arrowsmith, J. E.; Greengrass, C. W.; Newman, M. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2469-2475.
7. Sandanayaka, V. P.; Prashad, A. S.; Yang, Y.; Williamson T.; Lin, Y. I.; Mansour T. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2569-2571.
8. a) Sheehan, J. C.; Lo, Y. S.; Lölliger, J.; Podewell, C. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1444-1445; b) Sheehan, J. C.; Commons, T. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2203-2208.
9. Trusova, M. E.; Krasnokutskaya, E. A.; Postnikov, P. S.; Choi, Y.; Chi, K.-W.; Filimonov, V. D. *Synthesis* **2011**, *13*, 2154-2158.
10. Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2010**, pp. 324-329.
11. Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845-883.
12. a) Galley, G.; Pätzelt, M.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1631-1640; b) Jung, M. E.; Min, S.-J.; Houk, K. N.; Ess, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9085-9089; c) Simovic, D.; Di, M.; Marks, V.; Chatfield, D. C.; Rein, K. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 650-653; d) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605.
13. Molchanov, A. P.; Diev, V. V.; Kostikov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 259-263.
14. Hutchinson, I. S.; Matlin, S. A.; Mete, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3137-3143.
15. a) Van Auken, T. V.; Rinrhart, K. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3736-3743; b) McGreer, D. E.; McKinley, J. W. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 105-117; c) Clarke,

- T. C.; Wendling, L. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2740-2750; d) Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99-150; e) McElwee-White, L.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3466-3474; f) Nakano, Y.; Hamaguchi, M.; Nagai, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1135-1144; g) Tóth, G.; Lévai, A.; Dinya, Z.; Snatzke, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8119-8132; h) Tomilov, Y. V.; Shulishov, E. V.; Yargin, S. A.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 2109-2113; i) Bartels, A.; Liebscher, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1451-1452; j) Brandi, A.; Goti, A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 589-635; k) Hamaguchi, M.; Nakaishi, M.; Nagai, T.; Tamura, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9711-9722; l) Ruano, J. L. G.; Peromingo, M. T.; Martin, M. R.; Tito, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3295-3298; m) Cruz, D. C.; Yuste, F.; Martin, M. R.; Tito, A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820-3826.
16. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.0.0.
 17. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
 18. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
 19. Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
 20. Santos, B. S.; Nunes S. C. C.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3720-3737.

Capítulo 3

Resumo

Neste capítulo são descritos os primeiros exemplos de ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com 6-alkilidenopenicilanatos, o que resultou na preparação de espirociclopentenil- β -lactamas quirais, num processo que envolve a formação de dois ou três novos centros quirais consecutivos, incluindo um centro quiral quaternário.

Os resultados descritos neste capítulo originaram a publicação de um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica:

Santos, B. S.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Synthesis of chiral spirocyclopentenyl- β -lactams through phosphane-catalyzed [3+2] annulation of allenates with 6-alkylidenepenicillanates. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 18, 3901-3909.

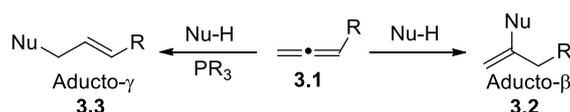
Ciclo-adição [3+2] formal de 6-alkilidenopenicilanatos com alenoatos catalisada por fosfinas: síntese de espirociclopentenil- β -lactamas quirais

3.1	Introdução	73
3.2	Síntese de 6-alkilidenopenicilanatos	76
3.3	Ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com 6-alkilidenopenicilanatos catalisada por fosfinas	77
3.4	Conclusão	91
	Referências	92

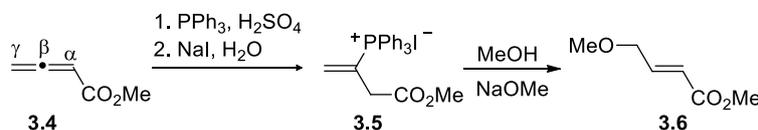
3.1 Introdução

Os alenos são unidades de construção importantes e versáteis em síntese orgânica, podendo funcionar como dipolarófilos ou como precursores de dipolos para a construção de compostos cíclicos.¹ A instabilidade inerente associada à existência de duplas ligações cumuladas despertou um grande interesse na química destes compostos e é uma das áreas de investigação do grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, que tem explorado a reactividade dos alenos como materiais de partida na preparação de compostos cíclicos e acíclicos.^{1c,d,2}

A adição de nucleófilos a alenos deficientes em electrões ocorre na dupla ligação carbono-carbono- α,β para dar aductos do tipo Michael (**3.2**, Esquema 3.1).^{1d} Contudo, na presença de fosfinas ocorre a formação de um 1,3-dipolo, gerado a partir do aleno, e a adição ocorre na ligação dupla carbono-carbono- β,γ (adição inversa), originando o aducto- γ (**3.3**, Esquema 3.1).³ Cristau e colaboradores descreveram que a reacção do 2,3-butadienoato de metilo (**3.4**) com trifenilfosfina, seguida da adição de iodeto de sódio, origina o composto **3.5** (iodeto de fosfónio), que sofre ataque nucleófilo no átomo de carbono- γ para dar o aducto- γ **3.6** (Esquema 3.2).³ A ciclo-adição [3+2] de alenoatos com alquenos deficientes em electrões catalisada por fosfinas é um método sintético de grande importância na construção de derivados de ciclopenteno.⁴



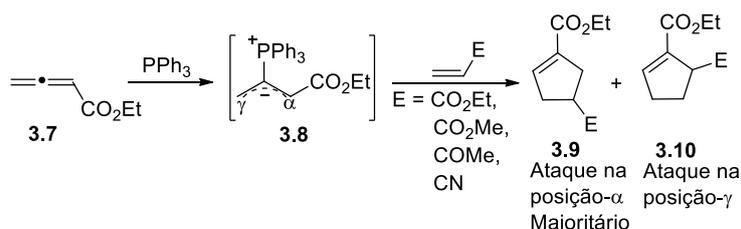
Esquema 3.1



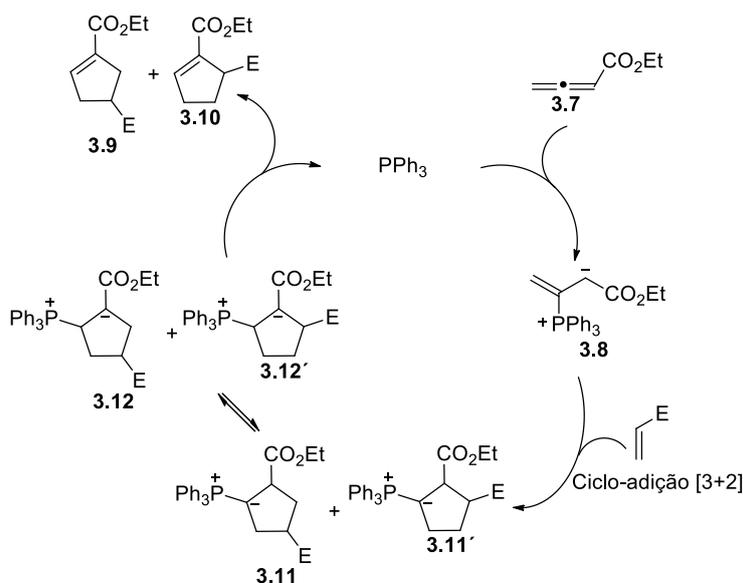
Esquema 3.2

Lu e colaboradores exploraram a reactividade de 1,3-dipolos originados a partir de alenoatos e fosfinas em reacções de ciclo-adição [3+2] formais.⁵ Este trabalho resultou na síntese de derivados de ciclopenteno através da reacção de 1,3-dipolos derivados de alenoatos, com alquenos deficientes em electrões. A reacção de alquenos tais como acrilatos e metil vinil cetona originou os ciclopentenos regioisoméricos **3.9** e

3.10 (Esquema 3.3). No esquema 3.4 mostra-se o ciclo catalítico proposto pelos autores. O alenoato **3.7** reage com a trifenilfosfina para gerar o intermediário ziteriônico **3.8**, que actua como 1,3-dipolo na subsequente ciclo-adição [3+2] com o alqueno para dar os intermediários cíclicos **3.11** e **3.11'**, que se encontram em equilíbrio com **3.12** e **3.12'**, respectivamente. Subsequentemente, a eliminação da fosfina leva à formação dos produtos **3.9** e **3.10**.



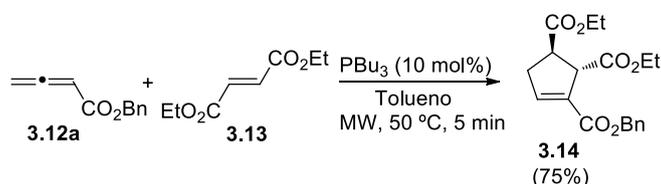
Esquema 3.3



Esquema 3.4

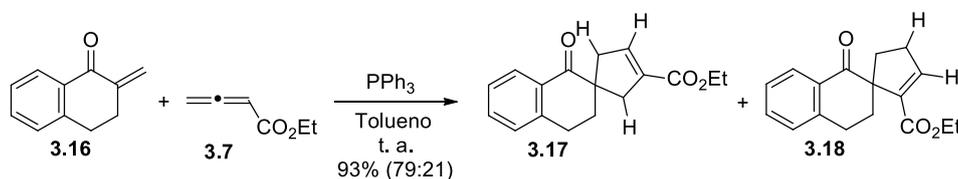
Desde o exemplo descrito por Lu e colaboradores, vários outros exemplos de ciclo-adição de alenoatos com diferentes alquenos deficientes em electrões têm sido relatados^{2d,4,6,7,8,9,10} Os exemplos citados incluem o uso de fosfinas quirais para a síntese enantiosselectiva de ciclopentenos,^{8,9} tal como o uso de substratos quirais para preparar diastereosselectivamente ciclopentenos.¹⁰ Por outro lado, foi também demonstrado que podem ser eficazmente preparados ciclopentenos a partir de reacções de ciclo-adição [3+2] de alenoatos com alquenos deficientes em electrões sob irradiação de

micro-ondas.^{2d} O 2,3-butadienoato de benzilo (**3.12a**) reagiu com o fumarato de dietilo (**3.13**), usando tributilfosfina como catalisador, sob irradiação de micro-ondas a 50 °C por apenas cinco minutos para formar estereosselectivamente o ciclopenteno **3.14**, com rendimento de 75% (Esquema 3.5).



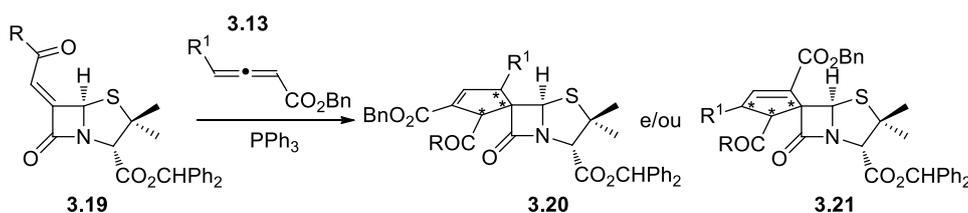
Esquema 3.5

São conhecidos diversos exemplos da ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com alquenos exocíclicos como método eficiente para a síntese de compostos espirocíclicos.^{7,9,10a,b} Como exemplo ilustrativo, Du e colaboradores descreveram a síntese de compostos espirocíclicos a partir da reacção de ciclo-adição [3+2] catalisada por fosfina da 2-metileno-3,4-di-hidro-2*H*-naftalen-1-ona (**3.16**) com o 2,3-butadienoato de etilo (**3.7**) (Esquema 3.6).^{7a} Esta metodologia foi posteriormente estendida a outros alquenos exocíclicos.



Esquema 3.6

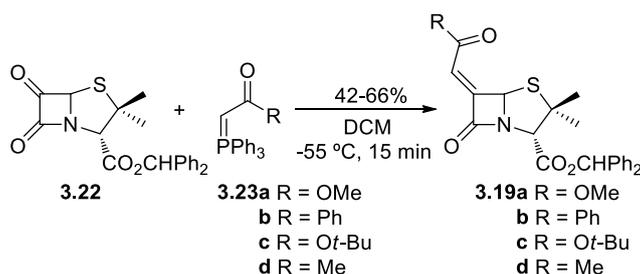
Neste contexto, propôs-se uma estratégia sintética que envolvia o estudo da reactividade da dupla ligação exocíclica de 6-alkilidenopenicilanatos **3.19** em reacções de ciclo-adição [3+2] formal com alenoatos catalisadas por fosfinas, com o objectivo de preparar espirociclopenteno-β-lactamas quirais (Esquema 3.7).



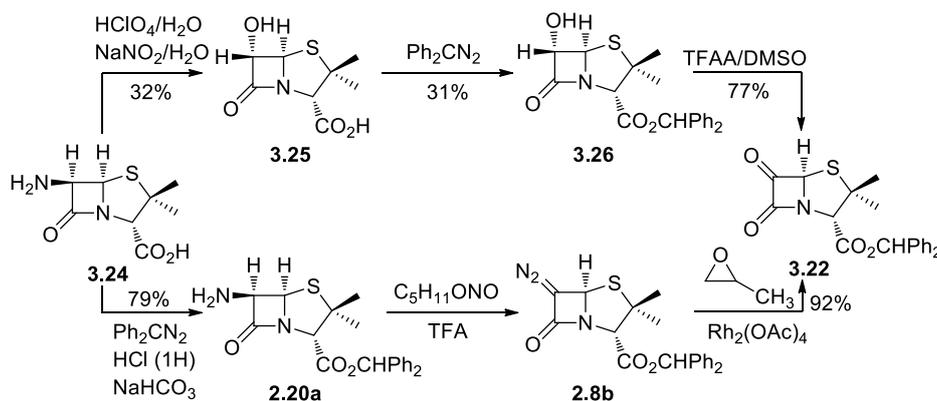
Esquema 3.7

3.2 Síntese dos 6-alkilidenopenicilanatos

Os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19** foram obtidos a partir da reacção de Wittig do ileto de fósforo **3.23** apropriado com o 6-oxopenicilanato **3.22** (Esquema 3.8).¹¹ A β-lactama **3.22** foi preparada a partir do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA, **3.24**) de acordo com um procedimento conhecido na literatura (Esquema 3.9).¹² Este método envolve a conversão do 6-APA (**3.24**) no ácido 6-hidroxipenicilânico (**3.25**), seguida de esterificação e finalmente oxidação para dar o 6-oxopenicilanato **3.22**, com rendimento de 72%. Contudo, decidiu-se utilizar um método alternativo, mais eficaz, para a preparação do 6-oxopenicilanato **3.22** (Esquema 3.9).¹³ Esta estratégia envolve a formação *in situ* do 6-diazopenicilanato **2.8b** a partir do 6-β-aminopenicilanato de benzidrilo (**2.20a**),¹⁴ seguida de oxidação do derivado diazo, catalisada por ródio, na presença de óxido de propileno para dar a molécula alvo, o 6-oxopenicilanato **3.22**, com rendimento de 92%.



Esquema 3.8

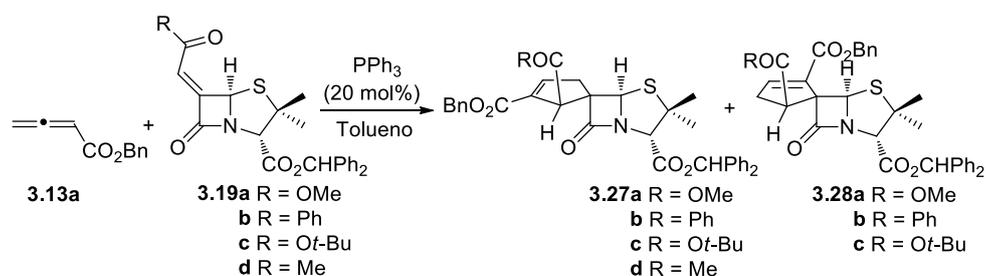


Esquema 3.9

3.3 Ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com 6-alkilidenopenicilanatos catalisada por fosfinas

Inicialmente explorou-se a ciclo-adição [3+2] formal do 2,3-butadienoato de benzilo (**3.13a**) com os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19** (Tabela 3.1). O alenoato **3.13a** reagiu com o 6-(Z)-(1-metoxicarbonilmetileno)penicilanato **3.19a** na presença de trifetilfosfina, à temperatura ambiente durante três horas, para produzir as espirociclopentenil- β -lactamas regioisoméricas **3.27a** e **3.28a**, com rendimento global de 48% (Reacção 1). O aumento do tempo de reacção para cinco horas resultou na melhoria do rendimento global para 68% (Reacção 2).

Tabela 3.1. Ciclo-adição [3+2] formal do alenoato **3.13a** com os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a-d** catalisada por trifetilfosfina.



Reacção	β -Lactama	Condições de reacção	Rendimento isolado (%)	
			Regioisómero- γ 3.27	Regioisómero- α 3.28
1	3.19a	t.a., 3 h	27	21
2	3.19a	t.a., 5 h	41	27
3	3.19b	t.a., 5 h	35	53
4	3.19c	t.a., 5 h	50 (31:69) ^a	
5	3.19d	t.a., 3 h	41	-

^aA percentagem de regioisómeros foi determinada por RMN ¹H.

A estrutura dos compostos **3.27a** e **3.28a** foi determinada com base em espectros de RMN protónico, carbono 13 e espectros bidimensionais HMQC, HMBC e NOESY. Nas figuras 3.1 e 3.2 apresentam-se os espectros de RMN protónico dos compostos **3.27a** e **3.28a**, respectivamente, que são facilmente distinguíveis por esta técnica. Ao analisar o espectro de RMN protónico do composto **3.27a** identificou-se, para além dos sinais característicos do núcleo penicilanato, os sinais correspondentes ao sistema ABX dos prótons H-4' (3.05 e 3.32 ppm) e H-3' (7.00 ppm). Estabeleceu-se ainda que o singlete com desvio químico de 4.06 ppm corresponde ao próton H-1'. Por outro lado, no espectro de RMN protónico do composto **3.28a** identificou-se os sinais

correspondentes do sistema ABMX dos prótons H-1' (3.48 ppm), H-2' (2.54 e 3.01 ppm) e H-3' (6.93 ppm). Nas tabelas 3.2 e 3.3 apresentam-se as atribuições dos sinais dos espectros de RMN prótonico e de carbono 13 para as β -lactamas **3.27a** e **3.28a**, respectivamente.

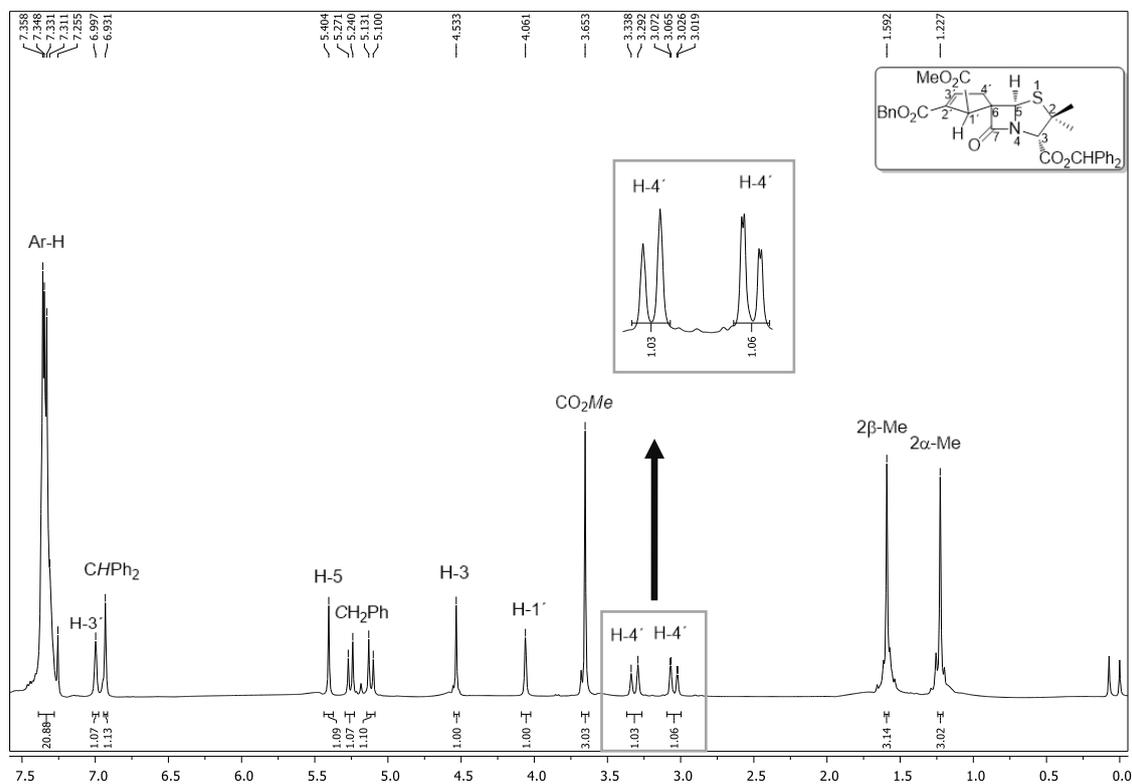
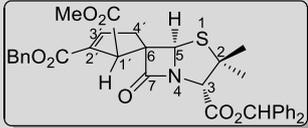


Figura 3.1. Espectro de RMN ^1H do composto **3.27a** (CDCl_3).

Tabela 3.2. Atribuições de sinais de RMN ^1H e ^{13}C do composto **3.27a**.^a

	C	δ (ppm) RMN ^1H	δ (ppm) RMN ^{13}C
 <p style="text-align: center;">3.27a</p>	C2 α -Me	1.23 (s, 3H)	26.0
	C2 β -Me	1.59 (s, 3H)	32.8
	C-4'	3.05 (dd, $^2J = 18.8$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1H) 3.32 (pseudo-d, $^2J = 18.8$ Hz, 1H)	40.0
	CO ₂ Me	3.66 (s, 3H)	52.5
	C-1'	4.06 (s, 1H)	52.2
	C-3	4.53 (s, 1H)	68.7
	CH ₂ Ph	5.12 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H) 5.23 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H)	66.6
	C-5	5.40 (s, 1H)	70.8
	CHPh ₂	6.93 (s, 1H)	78.4
	C-3'	7.00 (sl, 1H)	145.2
	C-2	-	63.5
	C-6	-	67.9
	C-2'	-	134.3
	CO ₂ Bn	-	162.5
	CO ₂ CHPh ₂	-	166.9
	CO ₂ Me	-	171.7
	C-7	-	175.3

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

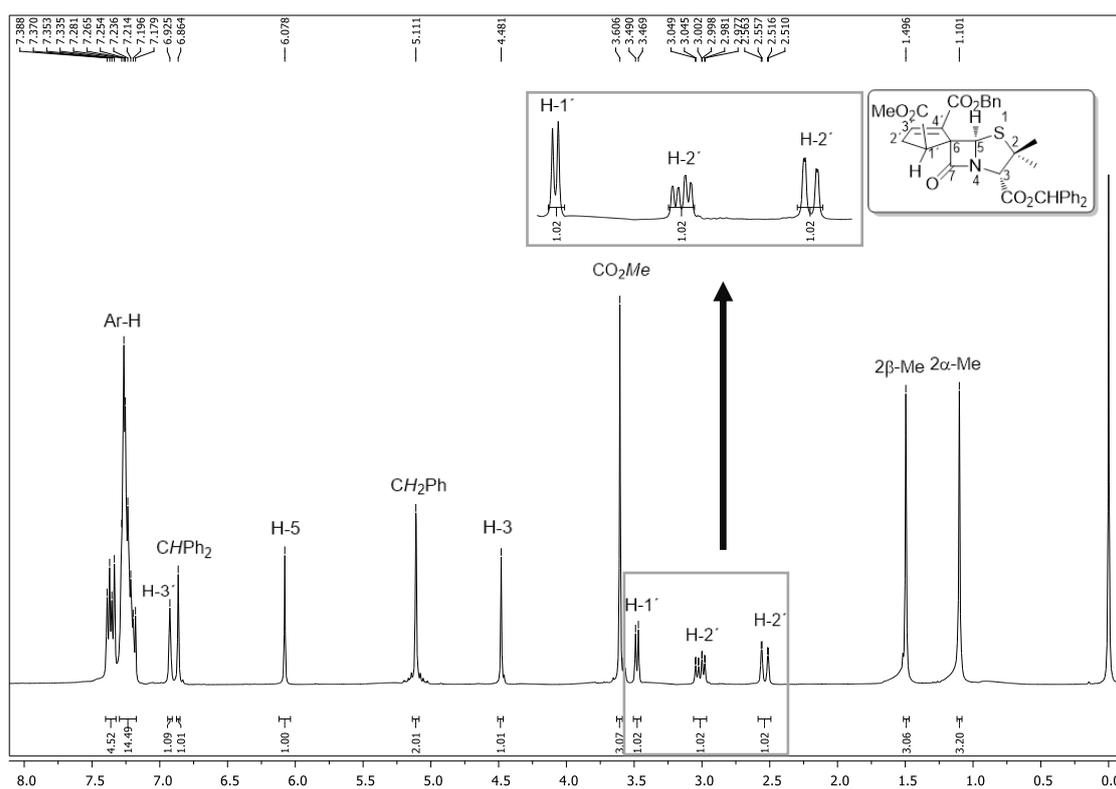
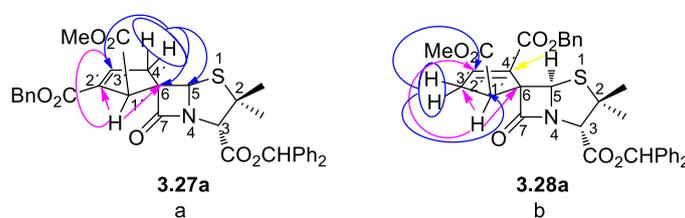
**Figura 3.2.** Espectro de RMN ^1H do composto **3.28a** (CDCl_3).

Tabela 3.3. Atribuições de sinais de RMN ^1H e ^{13}C do composto **3.28a**.^a

C	δ (ppm) RMN ^1H	δ (ppm) RMN ^{13}C
C2 α -Me	1.10 (s, 3H)	24.6
C2 β -Me	1.50 (s, 3H)	32.3
C-2'	2.54 (dd, $^2J = 18.8$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H)	35.3
	3.01 (ddd, $^2J = 18.8$ Hz, $^3J = 8.4$ e 2.0 Hz, 1H)	
C-1'	3.48 (pseudo-d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H)	46.8
CO ₂ Me	3.61 (s, 3H)	51.4
C-3	4.48 (s, 1H)	67.6
CH ₂ Ph	5.11 (s, 2H)	65.4
C-5	6.08 (s, 1H)	69.7
CHPh ₂	6.86 (s, 1H)	77.2
C-3'	6.93 (sl, 1H)	145.0
C-2	-	61.4
C-6	-	72.0
C-4'	-	132.6
CO ₂ Bn	-	161.4
CO ₂ CHPh ₂	-	165.5
CO ₂ Me	-	172.1
C-7	-	172.4

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

Na Figura 3.3 estão representadas as principais interações observadas nos espectros HMBC dos regioisômeros **3.27a** e **3.28a** o que corroborou a estrutura proposta para ambos os compostos. No espectro HMBC do composto **3.27a**, o próton H-1' correlaciona-se com o carbono C-6 (67.9 ppm), com C-2' (134.3 ppm) e C-3' (145.2 ppm). Por outro lado, os prótons H-4' correlacionam-se com C-6, C-5 (79.8 ppm) e C-3'. No espectro HMBC do composto **3.28a**, o próton H-1' correlaciona-se com o carbono C-2' (35.3 ppm), com C-6 (72.0 ppm) e C-3' (145.0 ppm). Verificou-se também correlação entre os prótons H-2' e os carbonos C-1' (46.8 ppm) e C-3'. Finalmente observou-se que, o próton H-5 está correlacionado com o carbono C-4' (132.6 ppm).

**Figura 3.3.** Principais correlações observadas nos espectros HMBC dos compostos **3.27a** (a) e **3.28a** (b).

Na Figura 3.4 estão representadas as principais interações observadas nos espectros NOESY das β -lactamas **3.27a** e **3.28a** o que permitiu determinar a

estereoquímica dos compostos. Nos espectros de RMN em questão observou-se pico cruzado entre os prótons H-1' e β -Me, não se verificando no entanto correlação entre os prótons H-1' e H-5.

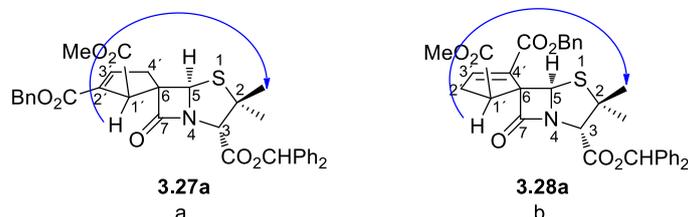


Figura 3.4. Principais correlações observadas nos espectros NOESY dos compostos **3.27a** (a) e **3.28a** (b).

Com o objectivo de determinar as geometrias optimizadas das espiro- β -lactamas **3.27a** e **3.28a**, foram realizados cálculos computacionais de química quântica ao nível de teoria Hartree-Fock, usando a base de funções 6-31G(d), seguida de cálculos de frequência harmónica no mesmo nível de teoria, o que permitiu a caracterização da natureza dos pontos estacionários (Figura 3.5).^{*15} As previsões das estruturas calculadas corroboraram a estereoquímica assinalada para essas β -lactamas e estão de acordo com as experiências NOE.

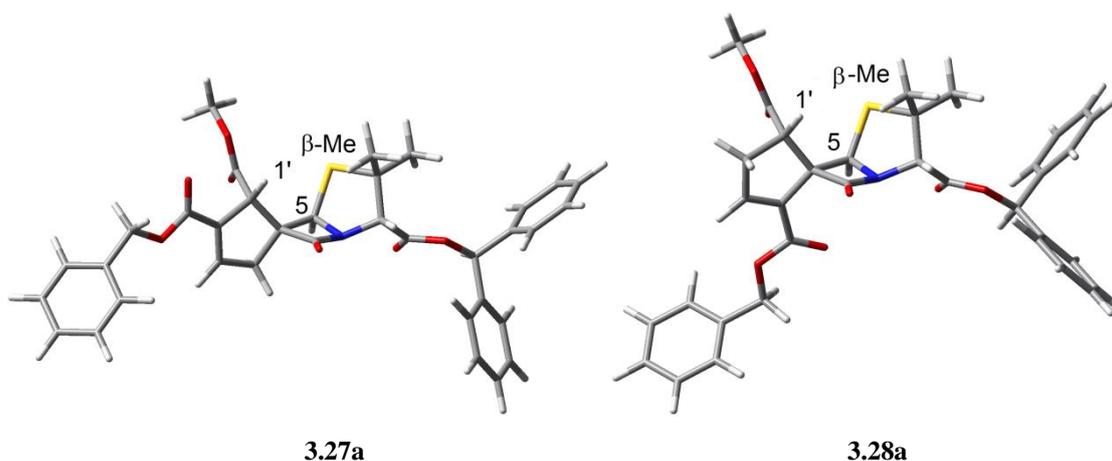


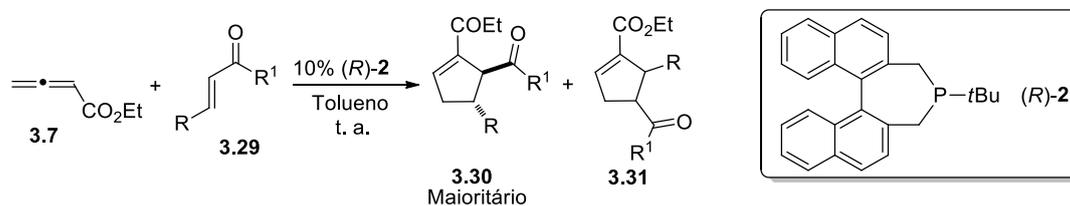
Figura 3.5. Geometrias optimizadas para as espiro- β -lactamas **3.27a** e **3.28a** ao nível HF/6-31G(d).

O estudo foi então alargado a outros 6-alkilidenopenicilانات (Tabela 3.1). O 2,3-butadienoato de benzilo (**3.13a**) reagiu com o 6-alkilidenopenicilانات **3.19b** à temperatura ambiente durante cinco horas para originar as

*Os cálculos computacionais aqui apresentados foram realizados pelo Doutor Cláudio M. Nunes.

espirociclopentenil- β -lactamas **3.27b** e **3.28b**, com rendimento global de 88% (Reacção 3). A reacção do 6-(*Z*)-(1-*tert*-butoxicarbonilmetileno)penicilanato **3.19c** com o alenoato **3.13a**, à temperatura ambiente durante cinco horas, levou também à formação das espiro- β -lactamas regioisoméricas **3.27c** e **3.28c**, com rendimento global de 50% (Reacção 4). Infelizmente, não foi possível separar os regioisómeros **3.27c** e **3.28c** por cromatografia em coluna. Por outro lado, por reacção do 6-(*Z*)-(1-acetilmetileno)penicilanato de benzidrilo **3.19d** com o mesmo aleno, à temperatura ambiente, foi possível preparar de forma regioselectiva a espiro- β -lactama **3.27d**, com rendimento de 41% (Reacção 5),

Foi anteriormente observado que a ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com alquenos que possuem substituintes no carbono- β (Esquema 3.10) pode resultar numa regioselectividade que difere da observada na ciclo-adição com acrilatos.^{9b} Wilson e colaboradores observaram que na reacção do alenoato **3.7** com o composto **3.29** catalisada pela fosfina (*R*)-**2**, forma-se preferencialmente o regioisómero- γ **3.30**, o oposto do que se observa com substratos que não possuem substituintes no carbono- β , com os quais se forma maioritariamente o regioisómero- α (ver Esquema 3.3).

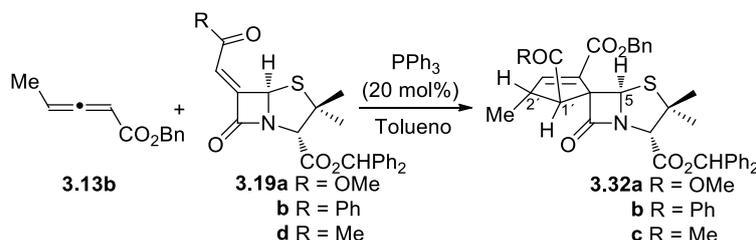


Esquema 3.10

Os resultados obtidos para a ciclo-adição [3+2] formal do alenoato **3.13a** com os 6-alquilidenopenicilanatos **3.19** mostraram que a regioselectividade observada depende da natureza do derivado metilenopenicilanato. Enquanto no caso do 1-metoxicarbonilmetilenopenicilanato (**3.19a**) a síntese do regioisómero- γ é favorecida, no caso do derivado 1-acetilmetilenopenicilanato (**3.19d**) forma-se exclusivamente o regioisómero- γ , contudo, com o 1-benzoflometilenopenicilanato (**3.19b**) observou-se a regioselectividade oposta. Assim, a combinação de efeitos electrónicos com efeitos estéreos tem de ser considerada para explicar a regioselectividade observada nessas reacções de ciclo-adição [3+2]. De salientar que, em todas as reacções estudadas, os regioisómeros- α e γ foram isolados como únicos estereoisómeros.

Posteriormente explorou-se a reactividade dos 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a**, **3.19c** e **3.19d** com o 2,3-pentadienoato de benzilo (**3.13b**) na presença de trifetilfosfina (Tabela 3.4). A espirociclopentenil- β -lactama **3.32a** foi preparada como único produto com rendimento de 48%, pela reacção de ciclo-adição [3+2] formal do alenoato **3.13b** com o 6-alkilidenopenicilanato **3.19a** (Reacção 1). O 2,3-pentadienoato de benzilo (**3.13b**) reagiu também com a β -lactama **3.19b** à temperatura ambiente durante cinco horas, para dar a espiro- β -lactama **3.32b** como único produto, com rendimento de 36% (Tabela 3.4, Reacção 2). Foi ainda possível obter, regio- e estereosselectivamente, a espiro- β -lactama **3.32c** a partir da reacção do alenoato **3.13b** com o 6-alkilidenopenicilanato **3.19d**, com rendimento de 37% (Reacção 3). A estrutura do composto **3.32c** foi determinada com base em espectros de RMN protónico, carbono 13 e espectros bidimensionais HMQC, HMBC e NOESY. Na tabela 3.5 apresentam-se as atribuições dos respectivos sinais de ressonância.

Tabela 3.4. Ciclo-adição [3+2] formal do alenoato **3.13b** com os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a**, **3.19b** e **3.19d** catalisada por trifetilfosfina.



Reacção	β -Lactama	Condições de reacção	Rendimento isolado de 3.32 (%)
1	3.19a	t.a., 5 h	48
2	3.19b	t.a., 5 h	36
3	3.19d	t.a., 3 h	37

Tabela 3.5. Atribuições de sinais de RMN ^1H e ^{13}C do composto **3.32c**.^a

C	δ (ppm) RMN ^1H	δ (ppm) RMN ^{13}C
2'-Me	1.40 (d, 3H, $^3J = 7.2$ Hz)	21.1
C2 α -Me	1.16 (s, 3H)	25.7
COMe	2.27 (s, 3H)	29.4
C2 β -Me	1.56 (s, 3H)	33.2
C-2'	2.78-2.79 (m, 1H)	42.6
C-1'	3.27 (sl, 1H)	61.1
CH ₂ Ph	5.15 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H)	66.4
	5.19 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H)	
C-3	5.54 (s, 1H)	69.0
C-5	6.12 (s, 1H)	71.0
CHPh ₂	6.93 (s, 1H)	78.2
C-3'	6.83 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1H)	149.8
C-2	-	62.5
C-6	-	73.5
C-4'	-	132.5
CO ₂ Bn	-	162.5
CO ₂ CHPh ₂	-	166.7
C-7	-	173.6
CO ₂ Me	-	206.1

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

Ao analisar o espectro de RMN protónico do composto **3.32c** (Figura 3.6) identificou-se o acoplamento vicinal do próton H-2' (2.78-2.79 ppm) com o próton vinílico H-3' (6.83 ppm). Estabeleceu-se também que o duplete com desvio químico de 1.40 ppm corresponde aos prótons 2'-Me e que o singleto com desvio químico de 3.27 ppm corresponde ao próton H-1'.

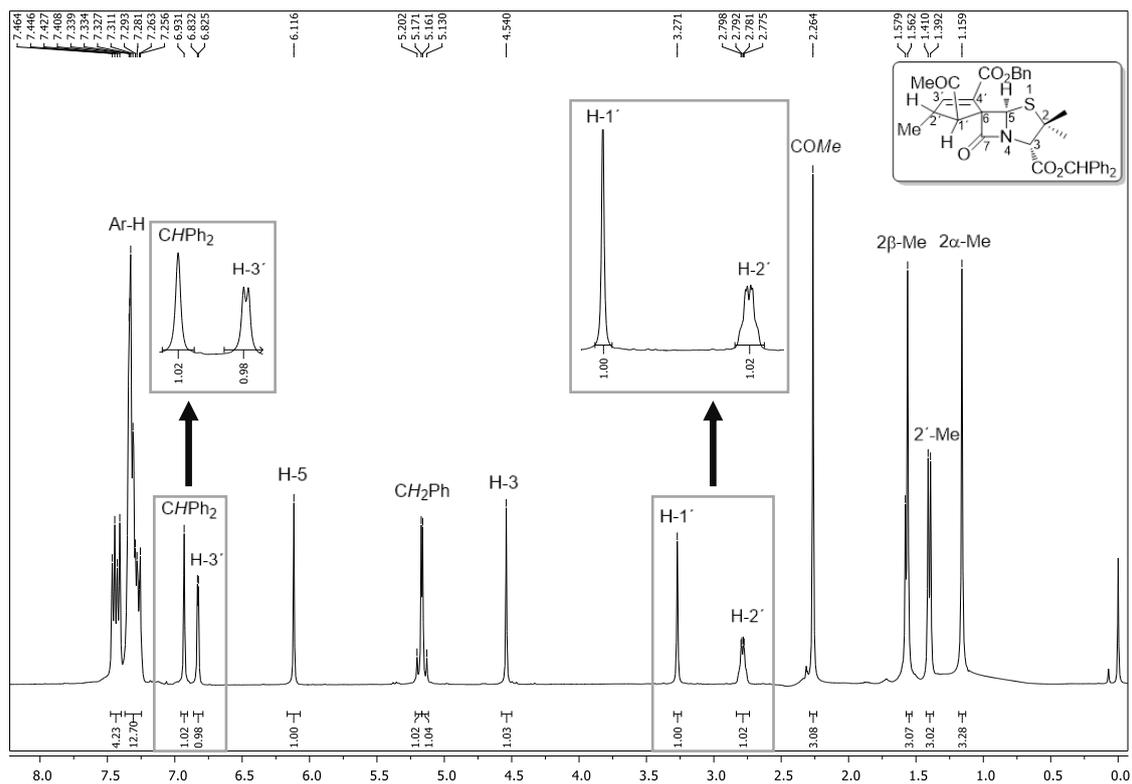


Figura 3.6. Espectro de RMN ^1H do composto **3.32c** (CDCl_3).

Na Figura 3.7 estão representadas as principais interações observadas nos espectros NOESY e HMBC do composto **3.32c**. No espectro NOESY deste composto observou-se pico cruzado entre os prótons $\text{H-1}'$ e $\beta\text{-Me}$, no entanto não se verificou correlação entre os prótons $\text{H-1}'$ e H-5 , nem entre os prótons $\text{H-1}'$ e $\text{H-2}'$, o que permitiu determinar a estereoquímica deste composto. Por outro lado, no espectro de HMBC o próton $\text{H-1}'$ mostra correlação com os carbonos $\text{C-2}'$ (42.6 ppm), C-6 (73.5 ppm) e $\text{C-3}'$ (149.8 ppm). Finalmente, o próton H-5 possui correlação com o carbono $\text{C-4}'$ (132.5 ppm).

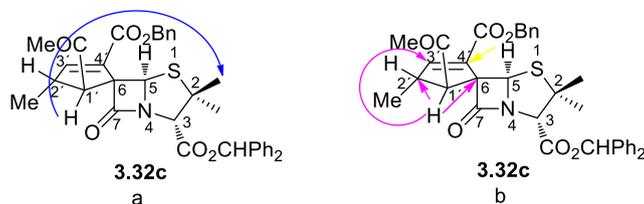
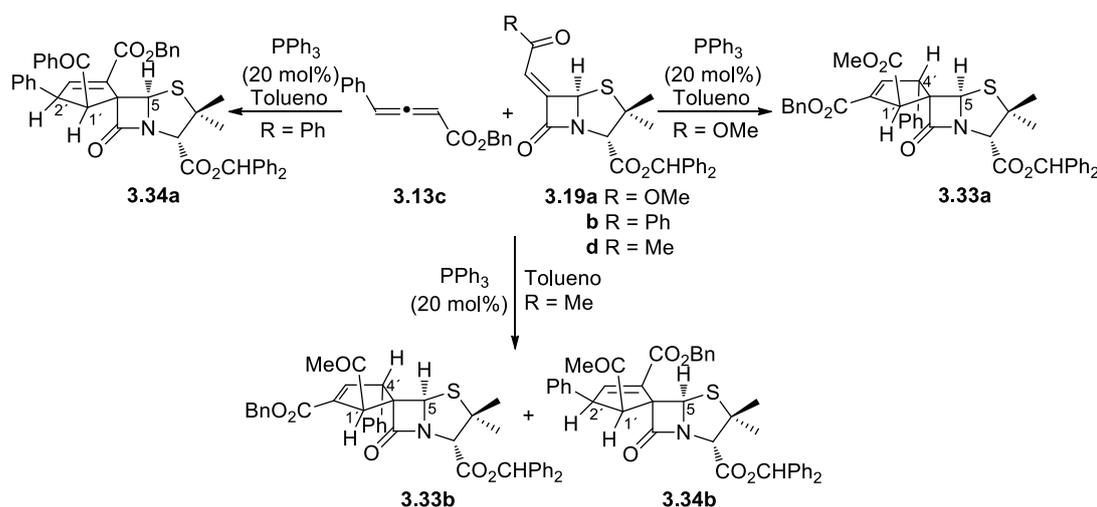


Figura 3.7. Principais correlações observadas nos espectros NOESY (a) e HMBC (b) do composto **3.32c**.

O estudo da reactividade de 6-alkilidenopenicilanatos **3.19** com o alenoato **3.13b** (Tabela 3.4) substituído na posição- γ mostrou que a ciclo-adição [3+2] catalisada por trifenilfosfina resultou na síntese regioselectiva do regioisómero- α , independentemente da natureza do derivado metilopenicilanato, através de um processo no qual se formou três novos centros quirais.

O estudo foi então alargado à reacção do 4-fenil-2,3-butadienoato de benzilo (**3.13c**) com 6-alkilidenopenicilanatos na presença de trifenilfosfina (Tabela 3.6). A espiro- β -lactama **3.33a** foi obtida com 56% de rendimento como único produto, pela reacção do alenoato **3.13c** com o 6-alkilidenopenicilanato **3.19a** à temperatura ambiente durante sete horas (Reacção 1).

Tabela 3.6. Ciclo-adição [3+2] formal do alenoato **3.13c** com os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a**, **3.19b** e **3.19d** catalisada por trifenilfosfina.



Reacção	β -Lactama	Condições de reacção	Produto, Rendimento isolado (%)	
1	3.19a	t.a., 7 h	3.33a , 56	
2	3.19b	t.a., 7 h	3.34a , 84	
3	3.19b	t.a., 24 h	3.34a , 55	
4	3.19d	t.a., 7 h	3.33b , 5	3.34b , 38
5	3.19d	t.a., 24 h	3.33b , 12	3.34b , 48

Na Figura 3.8 estão representadas as principais interacções observadas no espectro NOESY do composto **3.33a**, no qual se constatou correlação entre os protões H-1' e β -Me, mas não se observou pico cruzado entre H-1' e H-5. Por outro lado, foi também observado pico cruzado entre H-4' e H-5, no entanto não se verificou

correlação entre H-1' e H-4'. Estes dados permitiram determinar a estereoquímica da β -lactama **3.33a**.

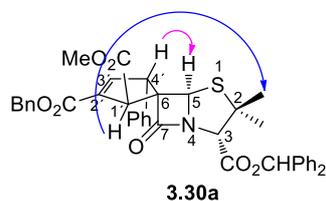


Figura 3.8. Principais correlações observadas nos espectros NOESY do composto **3.33a**.

A espirociclopentenil- β -lactama **3.34a** foi preparada de forma regio- e estereosseletiva com elevado rendimento (84%) pela reacção do 6-alkilidenopenicilanato **3.19b** com o alenoato **3.13c** à temperatura ambiente durante sete horas (Tabela 3.6, Reacção 2). Quando se aumentou o tempo de reacção para vinte e quatro horas, foi observada a mesma regioselectividade, no entanto obteve-se o composto **3.34a** com um rendimento significativamente inferior (Reacção 3). Este resultado sugere que tempos de reacção prolongados podem resultar na decomposição do produto. Na realidade, os rendimentos isolados das reacções descritas parecem ser afectados pelo isolamento e estabilidade dos produtos. De salientar que, as reacções de ciclo-adição do 1-benzoflometilenopenicilanato (**3.19b**) com todos os alenoatos estudados levaram à síntese do regioisómero- α , como produto maioritário ou mesmo como único produto.

A reacção do 4-fenil-2,3-butadienoato de benzilo (**3.13c**) e do 6-alkilidenopenicilanato **3.19d** à temperatura ambiente durante sete horas, levou à formação das espirociclopentenil- β -lactamas **3.33b** e **3.34b**, com 43% de rendimento global (Tabela 3.6, Reacção 4). Efectuando a mesma reacção durante vinte e quatro horas, o rendimento global melhorou para 60% (Reacção 5). Na figura 3.9 estão representadas as principais interacções observadas nos espectros de HMBC para as β -lactamas **3.33b** e **3.34b**, respectivamente, que corroboram a estrutura assinalada para estes compostos. No espectro de HMBC do composto **3.33b**, o protão H-1' mostra correlação com os carbonos C-6 (70.7 ppm), C-2' (129.8 ppm) e C-3' (146.2 ppm). Foram também observadas correlações entre o protão H-4' e os carbonos C-6 e C-3' e ainda entre o protão H-5 e C-4' (57.0 ppm). Por outro lado, no espectro HMBC do composto **3.34b**, o protão H-1' possui correlação com os carbonos C-2' (54.2 ppm) e C-6 (74.6 ppm), enquanto o protão H-2' possui correlação com os carbonos C-1' (61.3

ppm) e C-3' (146.7 ppm). Finalmente foi ainda possível observar a correlação do próton H-5 com o carbono C-4' (133.9 ppm).

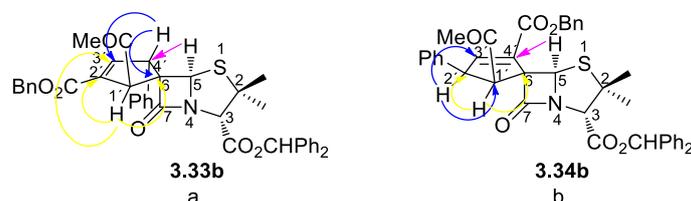


Figura 3.9. Principais correlações observadas nos espectros HMBC dos compostos **3.33b** (a) e **3.34b** (b).

A estereoquímica das espiro- β -lactamas **3.34a** e **3.34b** foi determinada com base na análise do espectros NOESY (Figura 3.10) dos compostos, nos quais o próton H-1' mostra pico cruzado com os prótons β -Me e H-2'. Por outro lado, não foi observada correlação entre o próton H-5 com H-1', nem com H-2'.

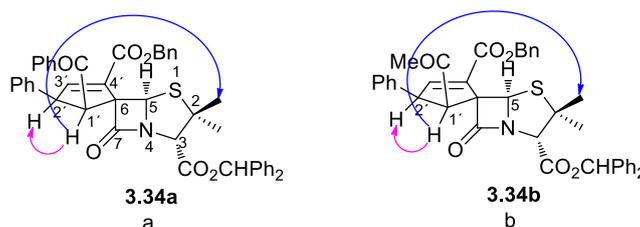
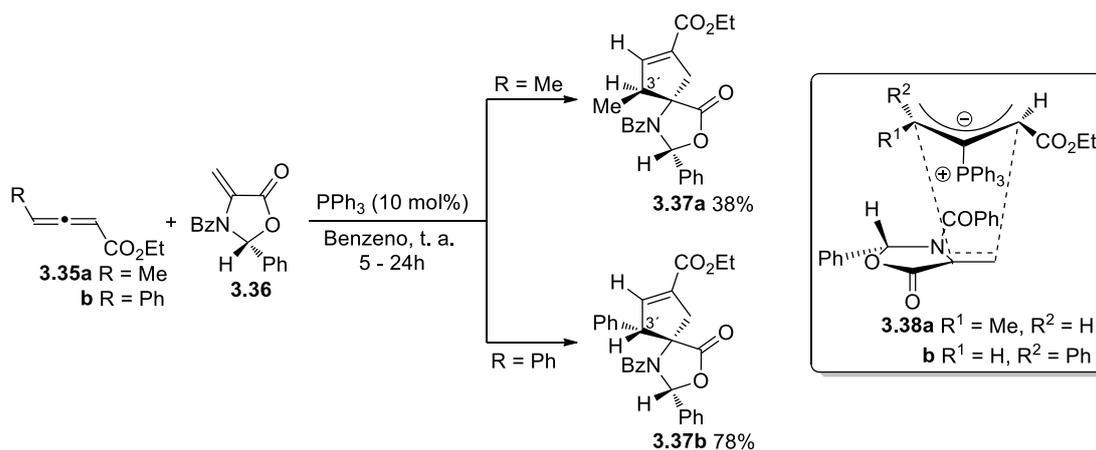


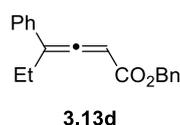
Figura 3.10. Principais correlações observadas nos espectros NOESY dos compostos **3.34a** (a) e **3.34a** (b).

É de realçar que a configuração do carbono C-2' dos regioisómeros- α **3.34** é oposta à observada para composto **3.32**, que resulta da reacção catalisada por trifetilfosfina de 6-alkilidenpenicilanos com o alenoato **3.13b** substituído com o grupo metilo. Na literatura são conhecidos outros exemplos nos quais a estereoquímica da ciclo-adição de alquenos exocíclicos com alenoatos que possuem substituintes- γ (Me *versus* Ph) depende da natureza do substituinte.¹⁰ Como exemplo ilustrativo, Ung e colaboradores descreveram a síntese de derivados de ciclopentenil-glutamato via reacções de ciclo-adição [3+2].^{10a} A reacção do aleno **3.35a** com o alqueno exocíclico **3.36** catalisada por trifetilfosfina resultou na formação do composto **3.37a**. No entanto, os autores verificaram que partindo do alenoato **3.35b**, com um substituinte- γ fenilo em vez de um grupo metilo, levou à formação do composto **3.37b**, que possui configuração do carbono C-3' do anel ciclopentenilo oposta à do composto **3.37a** (Esquema 3.11). A

diferença da estereoquímica dos produtos foi racionalizada pelos autores com base nas estruturas do estado de transição **3.38** (Esquema 3.11), nas quais a espécie **3.38b** possui geometria 3,4-(*E*) de forma a minimizar as interações estereas entre o substituinte-γ fenilo do alenoato e o grupo volumoso trifenilfosfônio. Por outro lado, o alenoato **3.35a** que possui um substituinte-γ menos volumoso (Me), parece reagir através do intermediário **3.38a**, que possui geometria 3,4-(*Z*).

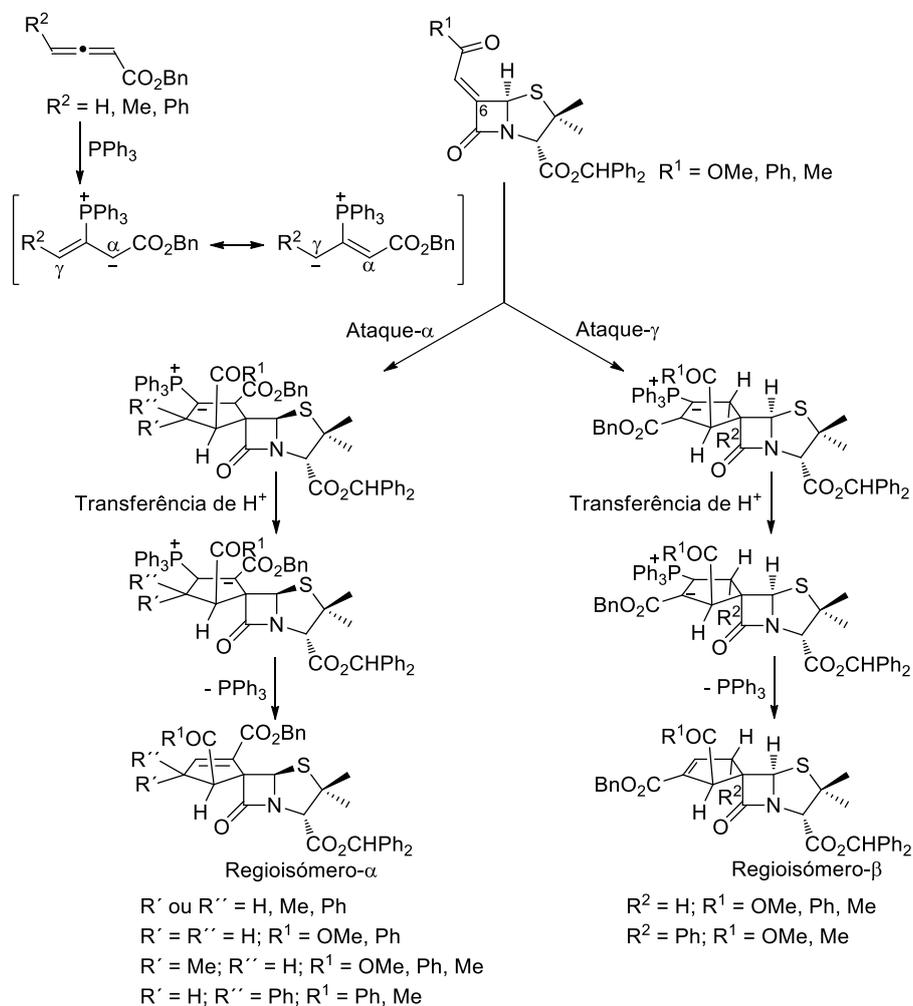


Finalmente, as tentativas para levar a cabo a reacção do 4,4-etilfenil-2,3-butadienoato de benzilo (**3.13d**) com os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a** e **3.19b** na presença de trifetilfosfina não foram bem-sucedidas.



A síntese de novas espirociclopentenil-β-lactamas foi racionalizada como se mostra no Esquema 3.12. A adição conjugada do dipolo aos 6-alkilidenopenicilanatos ocorre do lado α da β-lactama com menor impedimento estereo, seguida de fecho do anel, transferência de protão e eliminação para regenerar a trifetilfosfina. A conformação em “borboleta” do sistema anelar penicilanato assegura que as reacções na posição-6 ocorram com elevada selectividade, envolvendo a aproximação dos reagentes a esta face do composto.^{16,17,18} A formação dos regioisómeros-α e/ou γ depende do ataque inicial do dipolo ao carbono-6 da β-lactama, que pode envolver a posição-α ou γ. A diferente estereoquímica observada na síntese dos regioisómeros-α **3.32** e **3.34** (ver

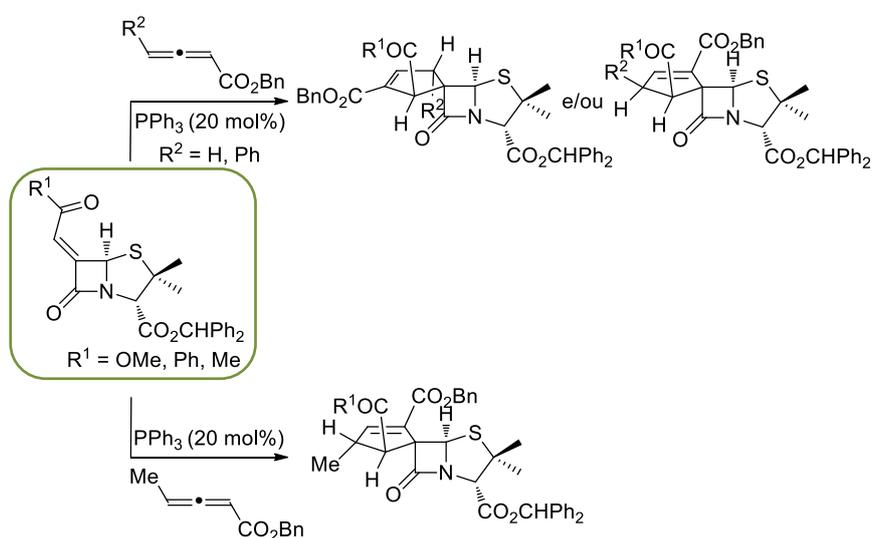
Tabelas 3.4 e 3.6), obtidos a partir dos alenoatos substituídos com o grupo metilo ou fenilo, respectivamente, pode ser explicada considerando-se que será favorecida a posição *trans* do grupo fenilo volumoso em relação ao núcleo trifenilfosfônio da espécie ziteriônica, enquanto o substituinte metilo pode acomodar a relação *cis*.



Esquema 3.12

3.4 Conclusão

No presente capítulo foram descritos os primeiros exemplos da ciclo-adição [3+2] formal de alenoatos com 6-alkilidenopenicilanatos catalisada por fosfinas, o que resultou na síntese de espirociclopentenil- β -lactamas quirais (Esquema 3.13).¹⁹ A síntese deste novo tipo de β -lactamas envolve a criação de dois ou três novos centros quirais consecutivos, incluindo um centro quiral quaternário. Embora a metodologia descrita apresente elevada diastereosseletividade, verificou-se que a regioselectividade depende da natureza do derivado metilenoopenicilanato e ainda da natureza do substituinte- γ do alenoato de partida.



Esquema 3.13

Referências

1. a) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871; b) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413-439; c) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1406-1431; d) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 681-697.
2. a) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Palacios, F.; de los Santos, J. M.; Pais, A. A. A.; Abreu, P. E.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8141-8148; b) Lopes, S. M. M.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Paixão, J. A.; Palacios, F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Synthesis* **2009**, 2403-2407; c) Cardoso, A. L.; Lopes, S. M. M.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; de los Santos, J. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Palacios, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9116-9124; d) Lopes, S. M. M.; Santos, B. S.; Palacios, F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *ARKIVOC* **2010**, *5*, 70-81; e) Laia, F. M. R.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8815-8822; f) Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; de los Santos, J. M.; Palacios, F.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7720-7725; g) Lopes, S. M. M.; Nunes, C. M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6078-6084; h) Santos, B. S.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Paixão, J. A.; Palacios, F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3249-3256.
3. Cristau, H. -J.; Viala, J.; Christol, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 980-988.
4. a) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544; b) *Modern Allene Chemistry* (Eds.: Krause, N.; Hashmi, A. S. K.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) Ma, S. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 91-102; d) Ye, L.-W.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1140-1152; e) Liang, Y.; Liu, S.; Xia, Y.; Li, Y.; Yu, Z.-X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4361-4373; f) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3102-3116; g) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074-3112; h) Zhao, Q.-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724-1732.
5. Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908.
6. Wang, Y.; Yu, Z.-H.; Zheng, H.-F.; Shi, D.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7739-7746.
7. a) Du, Y.; Lu, X.; Yu, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8901-8905; b) Wallace, D. J.; Sidda, R. L.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1051-1054; c) Zhang, X.-C.;

- Cao, S.-H.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1142–1145; d) Zhang, X.-C.; Cao, S.-H.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1548–1550.
8. a) Guan, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5024–5027; b) Neel, M.; Gouin, J.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Synthesis* **2011**, 2003–2009.
9. a) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836–3837; b) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1426–1429; c) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988–10989; d) Voituriez, A.; Panossian, A.; Fleury-Brégeot, N.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14030–14031; e) Zou, Y.-Q.; Li, C.; Rong, J.; Yan, H.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Synlett* **2011**, 1000–1004; f) Fujiwara, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12293–12297; g) Duvvuru, D.; Pinto, N.; Gomez, C.; Betzer, J.-F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 408–414; h) Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2764–2766.
10. a) Ung, A. T.; Schafer, K.; Lindsay, K. B.; Pyne, S. G.; Amornraksa, K.; Wouters, R.; Van der Linden, I.; Biesmans, I.; Lesage, A. S.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 227–233; b) Du, Y.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6463–6465; c) Ruano, J. L. G.; Núñez Jr., A.; Martín, M. R.; Fraile, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9366–9371.
11. a) Buynak, J. D.; Geng, B.; Bachmann, B.; Hua, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1513–1518; b) Ruddle, C. C.; Smyth, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 160–168.
12. Buynak, J. D.; Borate, H. B.; Lamb, G. W.; Khasnis, D. D.; Husting, C.; Isom, H.; Siriwardane, U. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1325–1335.
13. Buynak, J. D.; Rao, A. S.; Nidamarthy, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4945–4946.
14. Sheehan, J. C.; Commons, T. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2203–2208.
15. a) Os cálculos computacionais foram realizados com o programa Gaussian 03^{*b} ao nível de teoria Hartree–Fock usando a base de funções 6-31G(d); b) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.;

- Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revisão C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
16. Llinás, A.; Vilanova, B.; Frau, J.; Muñoz, F.; Donoso, J.; Page, M. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9052-9060.
 17. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.), Elsevier, Oxford, **1996**, vol. 1B, chapter 1.20, pp. 623–658.
 18. Bari, S. S.; Bhalla, A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *22*, 49–99.
 19. Santos, B. S.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *18*, 3901-3909.

Capítulo 4

Resumo

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no estudo da reactividade de 6-alkilidenopenicilanos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com diferentes compostos diazo, tais como difenildiazometano, fenildiazometano e diazometano como via para a preparação estereosselectiva de espiropirazolinopenicilanos quirais. Será também descrita a reacção de contracção do anel das espiro-1-pirazolina- β -lactamas obtidas nesta secção, que levou à formação de espirociclopropilpenicilanos.

Os resultados descritos neste capítulo originaram a publicação de um artigo numa revista de circulação internacional, com arbitragem científica:

Santos, B. S.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Synthesis of chiral spiro-pyrazoline- β -lactams and spirocyclopropyl- β -lactams from 6-alkylidenepenicillanates. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3812-3821.

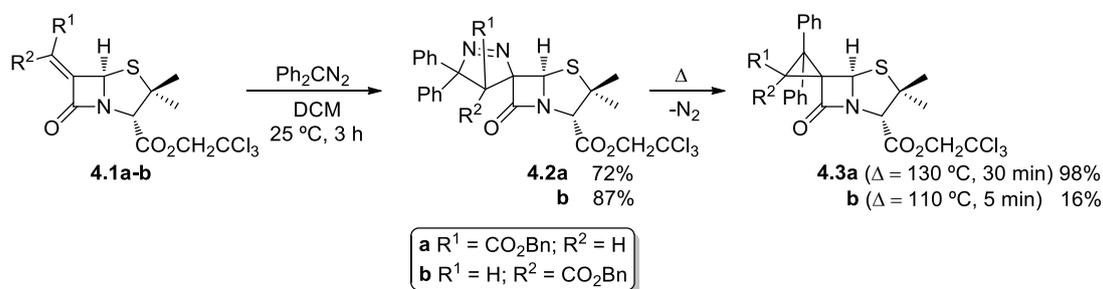
Ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com compostos diazo: síntese de espiropirazolina- β -lactamas e espirociclopropil- β -lactamas quirais

4.1	Introdução	97
4.2	Síntese de 6-alkilidenopenicilanatos	99
4.3	Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanatos e difenildiazometano	99
4.4	Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanatos e diazometano	104
4.5	Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanatos e diazometano	110
4.6	Conclusão	117
	Referências	119

4.1 Introdução

O estudo da reactividade da dupla ligação exocíclica de 6-alkilidenopenicilanatos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar foi outra das abordagens exploradas no decurso deste doutoramento, como via para a preparação de novas espiro- β -lactamas.

A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar dos 6-alkilidenopenicilanatos **4.1** com difenildiazometano, que resultou na preparação regio- e estereosselectiva dos espiro-1-pirazolinopenicilanatos **4.2** foi anteriormente descrita por Sheehan e seus colaboradores (Esquema 4.1).¹ Os autores consideraram que a adição ocorreu pelo lado α da β -lactama, com menor impedimento estérico. Por outro lado, foi estimado que a adição do difenildiazometano à dupla ligação ocorreu pelo lado com menor atravancamento estérico entre o anel tiazolidina e os grupos fenilo do composto diazo. Os espiro-1-pirazolinopenicilanatos **4.2** foram posteriormente convertidos nos espirociclopropilpenicilanatos **4.3** por reacção de pirólise. Os autores assumiram que a síntese dos espirociclopropilpenicilanatos **4.3** ocorreu com retenção da geometria, uma vez, que só observaram a formação de um único produto em cada caso.

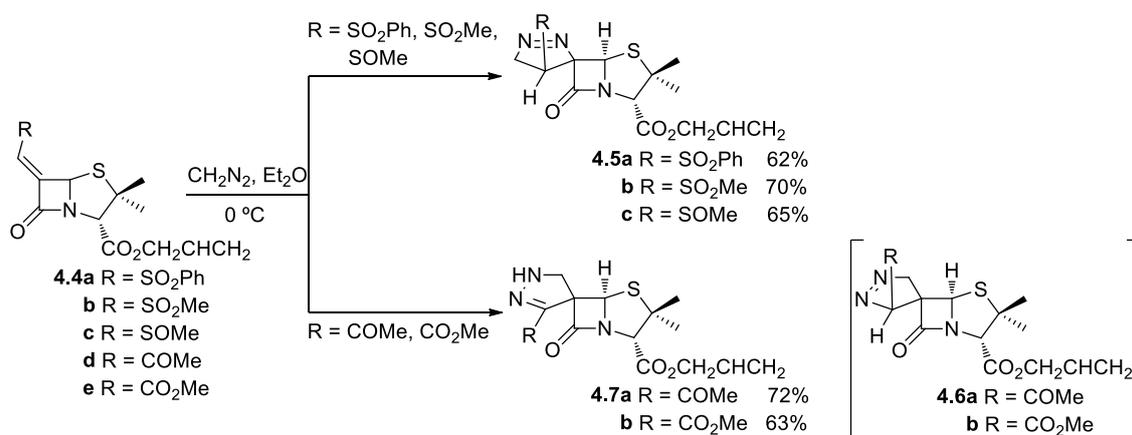


Esquema 4.1

No capítulo 2 foram descritos outros exemplos de preparação de compostos espirociclopropilpenicilanatos por outras vias tais como, a reacção de ciclopropanação com 6-diazopenicillanato sulfonas, catalisada por ródio² (ver Esquema 2.4) e a reacção do brometo magnésio de 6-bromopenicilanoilo com ésteres α,β -insaturados, catalisada por Cu(I) ³ (ver Esquema 2.3). Nesse capítulo foi também descrita a nossa contribuição para a síntese estereosselectiva de espirociclopropilpenicilanatos, a partir da reacção de eliminação de azoto sob irradiação de micro-ondas de espiro-1-pirazolinas- β -lactamas,

obtidas a partir da reacção de ciclo-adição de 6-diazopenicilanos com maleimidas *N*-substituídas⁴ (ver Esquema 2.10).

Por outro lado, Häbich e colaboradores descreveram que a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar do diazometano com os 6-alkilidenopenicilanos **4.4** conduziu de forma regio- e estereosselectiva à formação de espiropirazolinopenicilanos (Esquema 4.2).⁵ Os autores observaram que a adição dos 6-alkilidenopenicilanos derivados de sulfonilmetilideno **4.4a-c** ocorreu com regioquímica oposta à dos derivados de carbonilmetilideno **4.4d-e**. Assim, partindo dos 6-alkilidenopenicilanos **4.4a-c** foram obtidas as espiro-1-pirazolinopenicilanos **4.5a-c**, enquanto partindo dos 6-alkilidenopenicilanos **4.4d-e** resultaram nos espiro-2-pirazolinopenicilanos **4.7a-b**. As espiro- β -lactamas **4.7** resultaram da isomerização dos respectivos ciclo-adtos inicialmente formados, os espiro-1-pirazolinopenicilanos **4.6**, que não foram isolados nas condições reaccionais descritas.



Esquema 4.2

Neste contexto e como extensão dos nossos estudos para a preparação de novas espiro- β -lactamas, foi explorada de forma mais abrangente a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanos com compostos diazo.

4.2 Síntese dos 6-alkilidenopenicilanatos

Os 6-(Z)-alkilidenopenicilanatos **3.19a-d** foram obtidos, tal como descrito no capítulo 3, pela reacção de Wittig do ileto de fósforo apropriado **3.23a-d** com o 6-oxopenicilanato de benzidrilo (**3.22**) (ver Esquema 3.7), que por sua vez foi preparado de acordo com um procedimento conhecido.^{6,7,8}

4.3 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanatos e difenildiazometano

Inicialmente foi explorada a ciclo-adição 1,3-dipolar dos 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a-d** com difenildiazometano (Tabela 4.1). A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar regio- e estereosselectiva do 6-(Z)-(1-metoxicarbonilmetileno)penicilanato (**3.19a**) com difenildiazometano à temperatura ambiente durante 48 h, levou à formação do espiro-1-pirazolinopenicilanato **4.8a** com rendimento de 60% (Reacção 1). Por repetição da mesma reacção à temperatura de 30 °C durante 24 h, resultou no aumento do rendimento da reacção para 75% (Reacção 2). Na figura 4.1 está representada a principal interacção observada no espectro NOESY do composto **4.8a** que permitiu esclarecer a estrutura do composto **4.8a**. Neste espectro de RMN, observou-se pico cruzado entre os prótons H-4' e β -Me, não se observou no entanto correlação entre H-4' e H-5. A estereosselectividade observada pode ser explicada por se considerar que a adição ocorre pelo lado α da β -lactama, com menor impedimento estéreo. Relativamente à regiosselectividade observada, pode ser explicada considerando que a reacção de ciclo-adição ocorreu pelo lado com menor atravancamento estéreo, ou seja, a adição do difenildiazometano com os grupos fenilo a apontar para o lado oposto do anel tiazolidina, o que permitiu a síntese selectiva do regioisómero **4.8a**. Este resultado está de acordo com o resultado previamente descrito na literatura para a ciclo-adição do 6-(1-benziloxicarbonilmetileno)penicilanato de β,β,β -triclouroetilo com difenildiazometano (ver Esquema 4.1).¹

Tabela 4.1. Reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar entre difenildiazometano e os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a-b**.

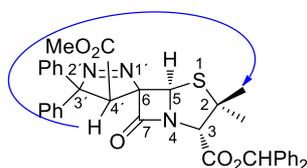
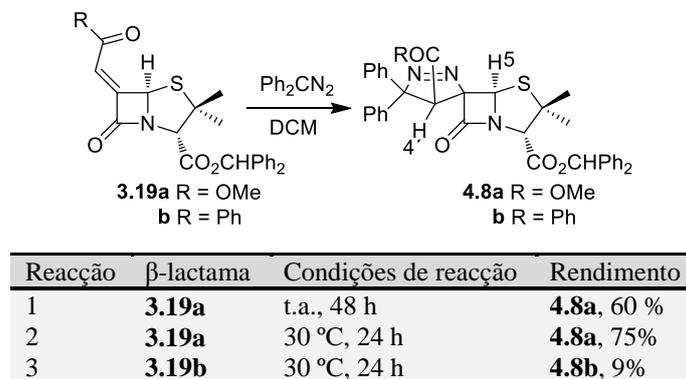
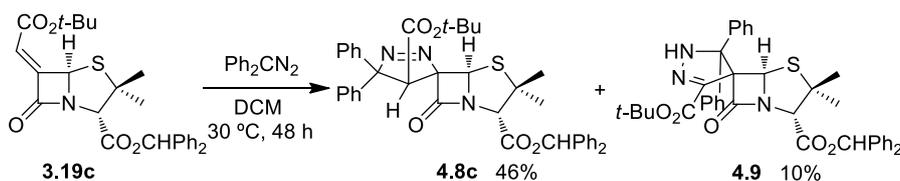


Figura 4.1. Principal correlação observada no espectro NOESY do composto **4.8a**.

O difenildiazometano reagiu também com o 6-alkilidenopenicilano **3.19b**, à temperatura de 30 °C durante 24 h, para levar à formação da espiro- β -lactama **4.8b** com baixo rendimento (9%) (Tabela 4.1, Reacção 3). Com o objectivo de obter este produto com rendimento superior, a mesma reacção foi repetida durante 48 horas, no entanto nestas condições reaccionais não se verificou melhoria do rendimento do composto.

A ciclo-adição do 6-(*Z*)-(1-*tert*-butoxicarbonilmetileno)penicilano **3.19c** com difenildiazometano foi igualmente estereosselectiva, no entanto levou à formação de dois produtos, que resultam de regioquímicas opostas (Esquema 4.3). A reacção foi efectuada à temperatura de 30 °C durante 48 h, originando o espiro-1-pirazolinopenicilano quiral **4.8c** (46%) como produto maioritário, juntamente com a espiro- β -lactama **4.9** (10%). O composto **4.9** resultou da isomerização do ciclo-aducto inicialmente formado, regioisómero do composto **4.8c**, que nestas condições reaccionais não foi possível isolar.

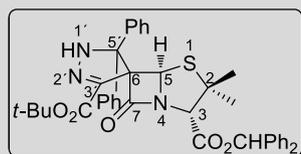


Esquema 4.3

A determinação da estrutura do composto **4.9** foi efectuada com base nos espectros HMQC e HMBC (400 MHz). Na tabela 4.2 apresentam-se as atribuições dos respectivos sinais de ressonância. De notar que no espectro de RMN HMQC (Figura 4.2), não se observou conectividade para o protão com desvio químico de 6.30 ppm, o que confirma a existência de um protão ligado a um átomo de nitrogénio. A formação dos dois produtos que resultam de regioquímicas opostas nesta reacção indica que a presença de um grupo volumoso como o grupo 1-*tert*-butoxicarbonilo, torna a adição do difenildiazometano com os grupos fenilo a apontar para o lado oposto do anel tiazolidina, menos favorável.

Tabela 4.2. Atribuições de sinais de RMN ^1H e ^{13}C da espiro- β -lactama **4.9**.^a

C	δ (ppm) RMN ^1H	δ (ppm) RMN ^{13}C
C2 α -Me	1.07 (s, 3H)	27.7
CO ₂ C(CH ₃) ₃	1.60 (s, 9H)	28.2
C2 β -Me	1.66 (s, 3H)	29.8
C-5	4.78 (s, 1H)	68.4
C-3	4.61 (s, 1H)	69.9
CHPh ₂	6.79 (s, 1H)	78.1
C-2	-	65.1
C-6	-	73.8
CO ₂ C(CH ₃) ₃	-	82.7
C-5'	-	83.6
C-3'	-	143.6
COO <i>t</i> -Bu	-	160.9
COOCHPh ₂	-	166.8
C-7	-	167.2



4.9

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

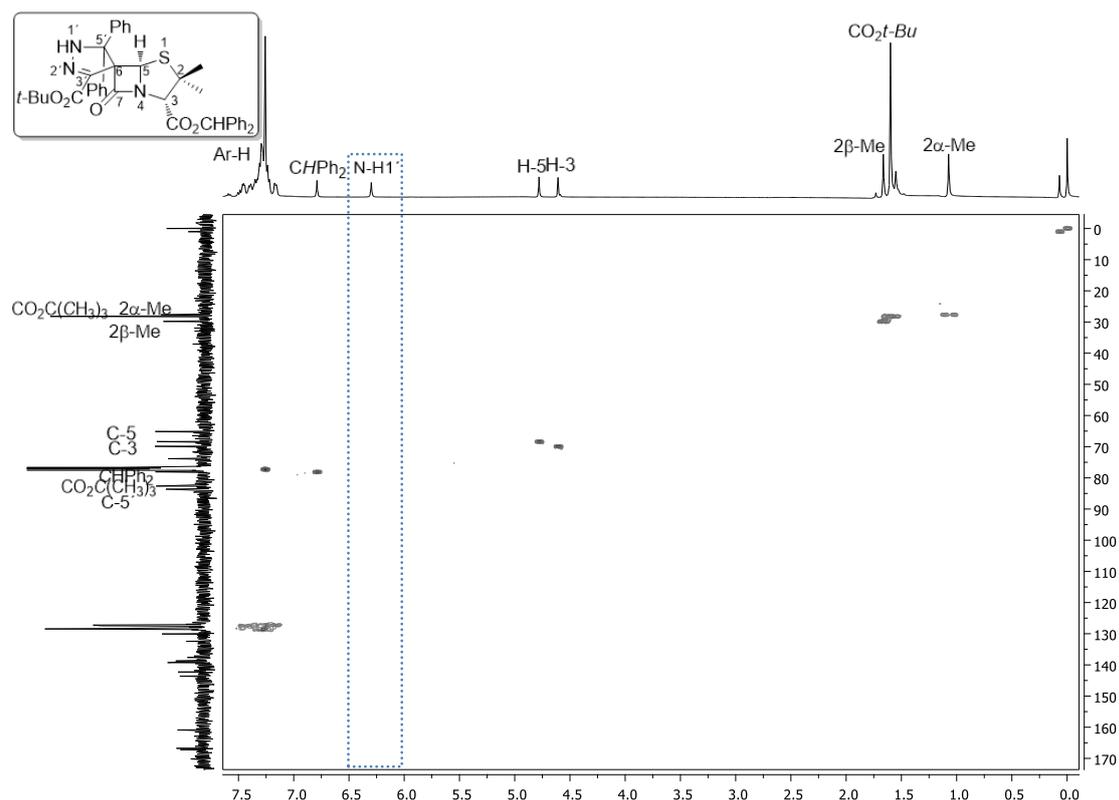


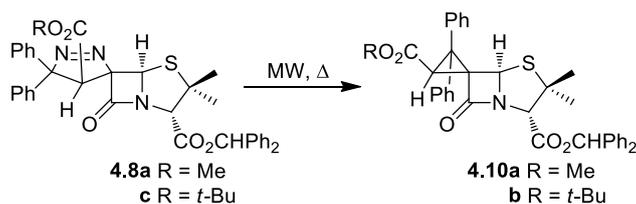
Figura 4.2. Espectro HMQC da espiro- β -lactama **4.9**.

As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do 6-(*Z*)-(1-acetilmetileno)penicilanato de benzidrilo (**3.19d**) com difenildiazometano à temperatura ambiente durante 48 horas ou à temperatura de 40 °C durante 24 horas não originaram a formação de qualquer produto, resultando apenas na recuperação do composto de partida.

A preparação de ciclopropanos via contracção de 1-pirazolinas é um método bem conhecido.⁹ Como tal, com o objectivo de preparar espirociclopropilpenicilanatos, a reactividade dos espiro-1-pirazolinapenicilanatos **4.8a** e **4.8c** sob irradiação de micro-ondas foi explorada de seguida (Tabela 4.3). A tentativa de realizar a reacção de contracção do anel por extrusão de azoto molecular a partir do composto **4.8a** em tolueno sob irradiação de micro-ondas a 80 °C durante 2 minutos não resultou na molécula alvo, recuperando-se o composto de partida (Reacção 1). Contudo, quando a reacção foi efectuada a 100 °C durante 2 minutos, o espirociclopropilpenicilanato **4.10a** foi obtido com 37% de rendimento (Reacção 2). O aumento do tempo de reacção para 4 minutos resultou no ciclopropano **4.10a**, com rendimento de 64% (Reacção 3). O composto alvo foi obtido com rendimento de 99% por reacção de contracção do anel do composto **4.8a** sob irradiação de micro-ondas a 120 °C durante 2 minutos (Reacção 4). Quando se efectuou esta reacção a uma temperatura superior, utilizando

1,2,4-triclorobenzeno (1,2,4-TCB) como solvente, o produto pretendido foi obtido com rendimento inferior (Reacções 5 e 6). As condições de reacção optimizadas foram aplicadas à síntese do ciclopropano **4.10b** com elevado rendimento, via irradiação de micro-ondas, o que resultou na extrusão de azoto molecular da espiro- β -lactama **4.8c** (Reacção 7). De realçar, que os compostos **4.10** foram isolados por simples evaporação do solvente, sem necessidade de purificação posterior.

Tabela 4.3. Síntese das espirociclopropil- β -lactamas **4.10** via contracção do anel das correspondentes espiro-1-pirazolina- β -lactamas **4.8**.



Reacção	β -lactama	Condições de reacção	Produto, Rendimento
1	4.8a	80 °C, 2 min, Tolueno	4.10a , 0 %
2	4.8a	100 °C, 2 min, Tolueno	4.10a , 37%
3	4.8a	100 °C, 4 min, Tolueno	4.10a , 64%
4	4.8a	120 °C, 2 min, Tolueno	4.10a , 99%
5	4.8a	200 °C, 2 min, 1,2,4-TCB	4.10a , 89%
6	4.8a	250 °C, 2 min, 1,2,4-TCB	4.10a , 74%
7	4.8b	120 °C, 2 min, Tolueno	4.10b , 91%

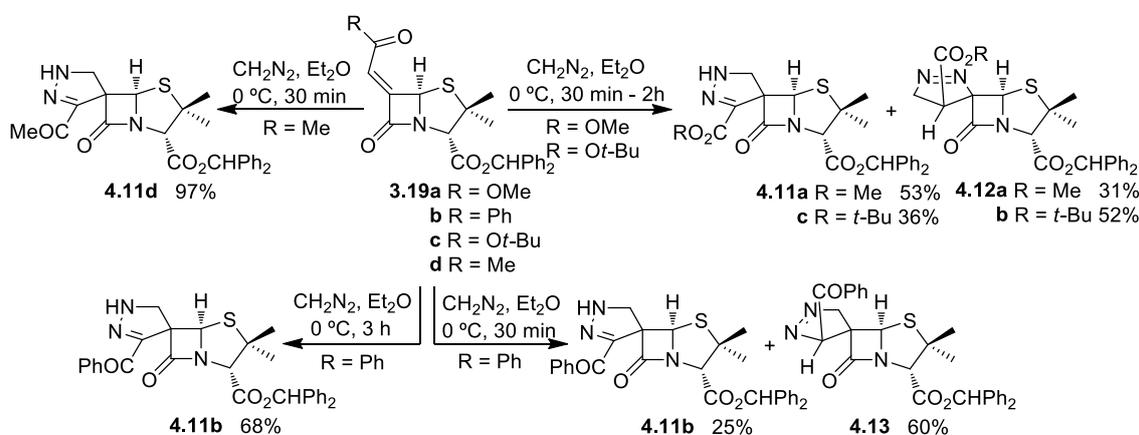
Tal como foi descrito no capítulo 2, a natureza do mecanismo envolvido na formação do ciclopropano é controversa, uma vez que algumas reacções são estereoespecíficas, outras mostram elevada estereosselectividade e outras não são selectivas. Em alguns casos foi proposto um processo concertado, enquanto noutros casos foram sugeridos a clivagem das 1-pirazolinas via intermediários birradicalares ou ziteriónicos, seguido de fecho do anel.

No capítulo 2 descreveu-se que as espiro-1-pirazolina- β -lactamas obtidas por reacção de ciclo-adição de 6-diazopenicilanatos com maleimidias *N*-substituídas sofrem contracção do anel sob irradiação de micro-ondas para resultar em espirociclopropil- β -lactamas (ver Esquema 2.10). Nesse caso como a reacção não foi estereoespecífica, considerou-se um mecanismo por passos, via clivagem do anel 1-pirazolina que resultou num birradical de cadeia aberta, seguida de fecho do anel, para resultar no ciclopropano (ver Esquema 2.10). Em contraste com essas observações, a síntese dos espirociclopropilpenicilanatos **4.10** foi estereoespecífica, o que indica um

mecanismo concertado na eliminação de azoto molecular a partir das espiro-1-pirazolina- β -lactamas **4.8**.

4.4 Síntese de espiro- β -lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanatos e diazometano

A reactividade de 6-alkilidenopenicilanatos com diazometano foi de seguida explorada (Esquema 4.4). O diazometano reagiu com o 6-alkilideno **3.19a** a 0 °C durante 2 horas para formar as β -lactamas **4.11a** e **4.12a**, que resultam de ambas as regioquímicas, isoladas como únicos estereoisómeros em cada caso, com rendimento global de 84%. De notar, que a espiro- β -lactama **4.11a** resulta da conversão do ciclo-aducto inicialmente formado, que não foi isolado nestas condições reaccionais. O mesmo comportamento foi observado na reacção do 6-alkilidenopenicilanato **3.19c** com diazometano a 0 °C durante 30 minutos, que originou as β -lactamas **4.11c** e **4.12b** com rendimento global de 88%.



Esquema 4.4

Por outro lado, a reacção do 6-alkilidenopenicilanato **3.19b** com diazometano a 0 °C durante apenas 30 minutos, ocorreu de forma regio- e estereosselectiva, levando à formação do ciclo-aducto **4.13** e do derivado isomérico **4.11b**, com rendimento global de 85% (Esquema 4.4). A mesma reacção com tempo reaccional de 3 horas resultou na β -lactama **4.11b**, como único produto, com rendimento de 68% (Esquema 4.4).

A estrutura da espiro- β -lactama **4.13** foi determinada por cristalografia de raios-X (Figura 4.3). Este composto cristalizou como agulhas incolores no sistema

monoclínico dentro do grupo espacial C2, mostrando uma molécula por unidade assimétrica. Na molécula, existem 4 centros quirais C3, C5, C6 e C3', com a configuração relativa *S*, *R*, *R* e *S*, respectivamente. Os átomos de hidrogénio ligados aos carbonos C3 e C5 do núcleo penicilanato encontram-se em faces opostas dos anéis fundidos. Todas as distâncias e ângulos estão de acordo com os valores expectáveis para compostos semelhantes.¹⁰

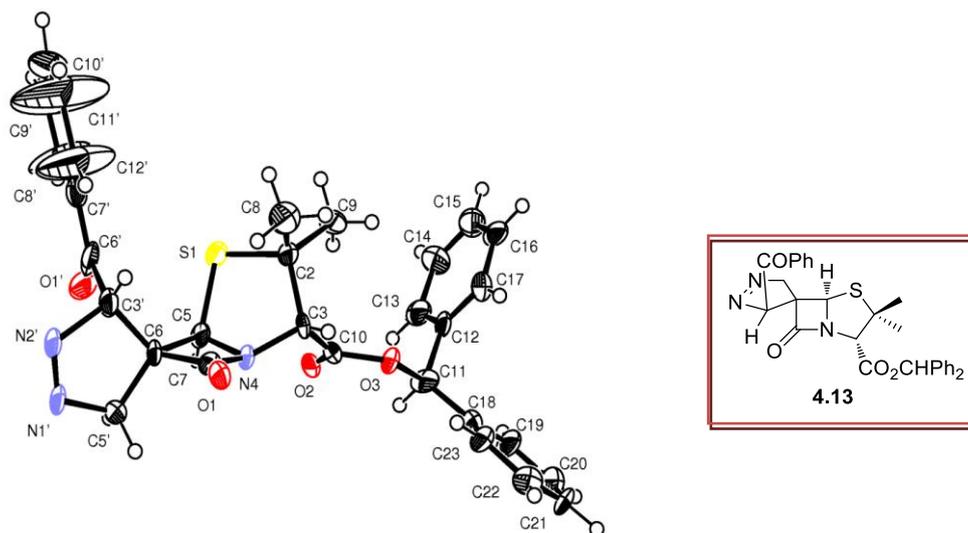


Figura 4.3. Estrutura da espiro- β -lactama **4.13** determinada por cristalografia de raios-X.

A reacção do 6-(*Z*)-alkilidenopenicilanato **3.19d** com diazometano resultou na espiro- β -lactama **4.11d** como único produto, com 97% de rendimento (Esquema 4.4). O composto **4.11d** foi isolado por simples evaporação do solvente, sem necessidade de purificação posterior. A determinação da estrutura do composto **4.11d** foi conseguida com recurso à espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Na tabela 4.4 apresentam-se as atribuições dos respectivos sinais de ressonância, baseadas nos espectros bidimensionais COSY, HMQC e HMBC (400 MHz).

Tabela 4.4. Atribuições de sinais de RMN ^1H e ^{13}C da espiro- β -lactama **4.11d**.^a

C	δ (ppm) RMN ^1H	δ (ppm) RMN ^{13}C
C2 α -Me	1.22 (s, 3H)	27.8
C2 β -Me	1.73 (s, 3H)	29.4
COMe	2.40 (s, 3H)	26.0
C-5'	4.03-4.10 (m, 2H)	57.6
C-5	4.78 (s, 1H)	70.1
C-3	4.61 (s, 1H)	72.5
CHPh ₂	6.79 (s, 1H)	78.3
C-2	-	65.5
C-6	-	66.6
C-3'	-	147.3
COOCHPh ₂	-	167.4
C-7	-	169.9
COMe	-	192.3

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

Na figura 4.4 estão representadas as principais interações observadas nos espectros bidimensionais COSY e HMBC do composto **4.11d**. O espectro COSY mostra picos cruzados entre os prótons H-1' e H-5'. Por outro lado, no espectro HMBC as conectividades mais relevantes são observadas entre os prótons H-5' e os carbonos C-6 e C-5 e entre o próton H-5 e o carbono C-5'.

**Figura 4.4.** Principais correlações observadas nos espectros COSY (a) e HMBC (b) do composto **4.11d**.

No espectro HMQC (Figura 4.5), não se observou conectividade para o próton com desvio químico de 6.43 ppm, o que confirma que este próton está ligado a um átomo de nitrogênio.

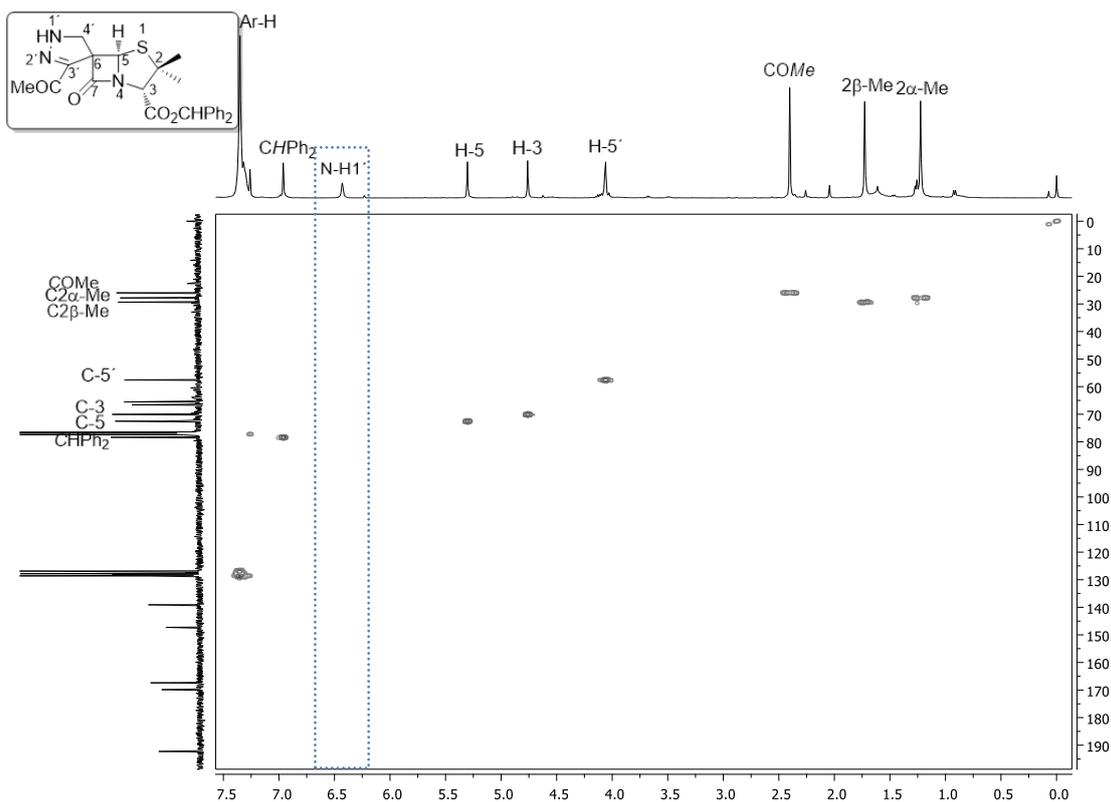


Figura 4.5. Espectro HMQC da espiro- β -lactama **4.11d**.

Finalmente, por análise do espectro de RMN ^{13}C e do resultado da experiência DEPT ($\theta = 3\pi/4$) (Figura 4.6), na qual se distinguem os sinais positivos para os grupos CH_3 e CH , os sinais negativos para CH_2 e a ausência de carbonos quaternários, confirma-se que os prótons geminais com desvio químico de 4.03-4.10 ppm ligados ao carbono $\text{C-5}'$ (57.6 ppm), pertencem a um grupo metileno.

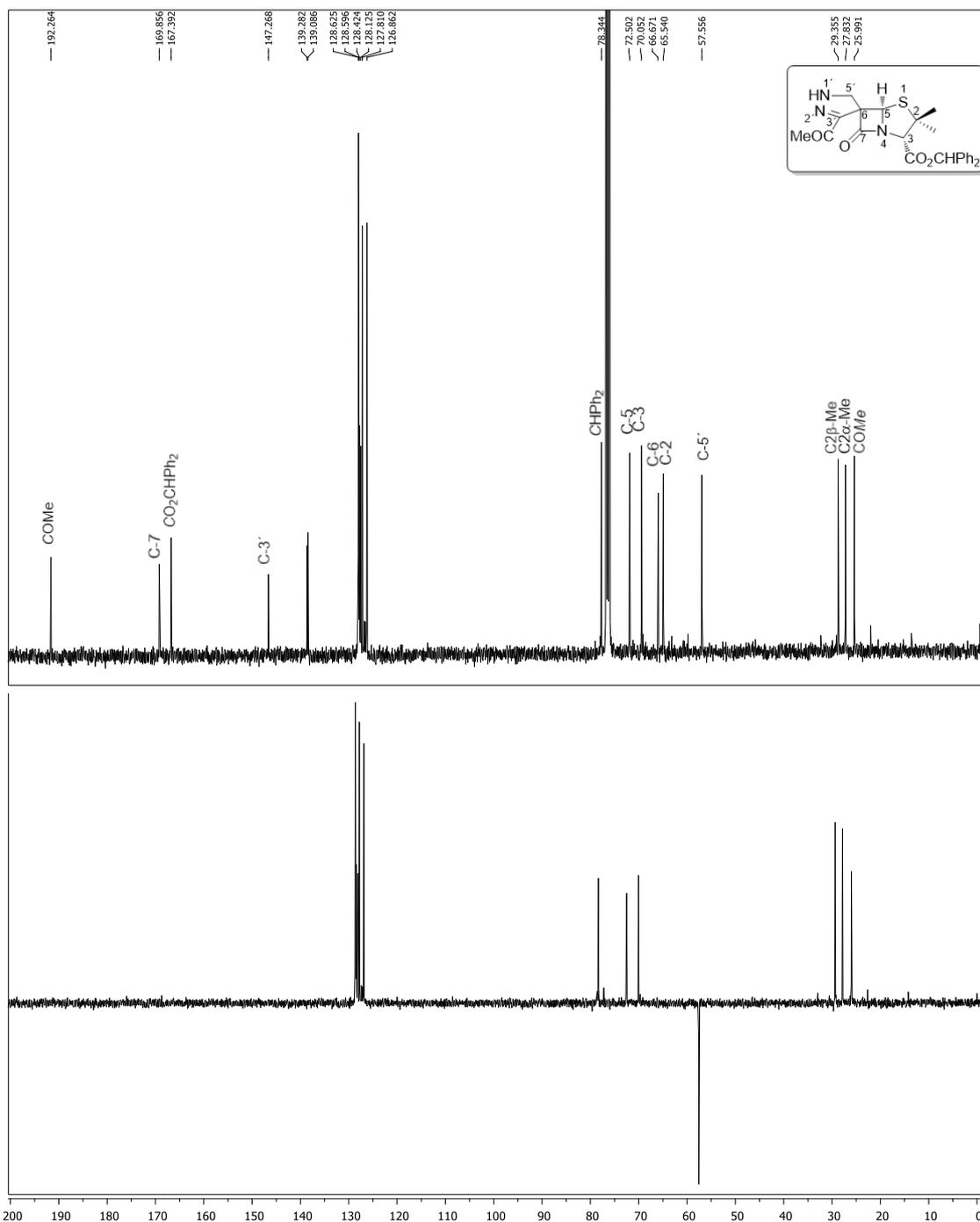
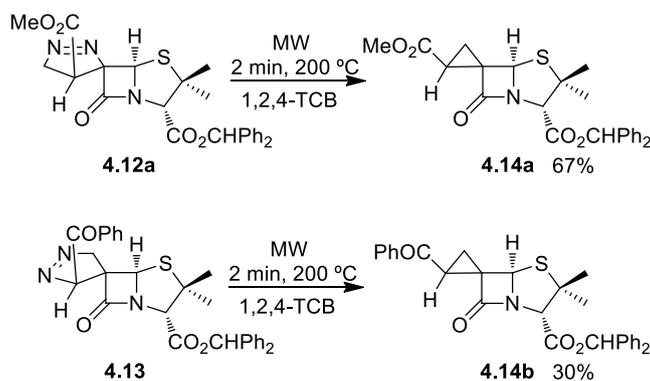


Figura 4.6. Espectro de RMN ^{13}C da espiro- β -lactama **4.11d** e o resultado da experiência DEPT ($\theta = 3\pi/4$).

De salientar que, nas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar entre o diazometano e os 6-(*Z*)-alkilidenopenicilanatos que possuem grupos substituintes carboxilato na dupla ligação, não se observou regioespecificidade, enquanto que nas reacções com 6-alkilidenopenicilanatos que possuem substituintes acetilo ou benzoílo, já foi possível observar regioespecificidade. A regioselectividade observada na reacção de

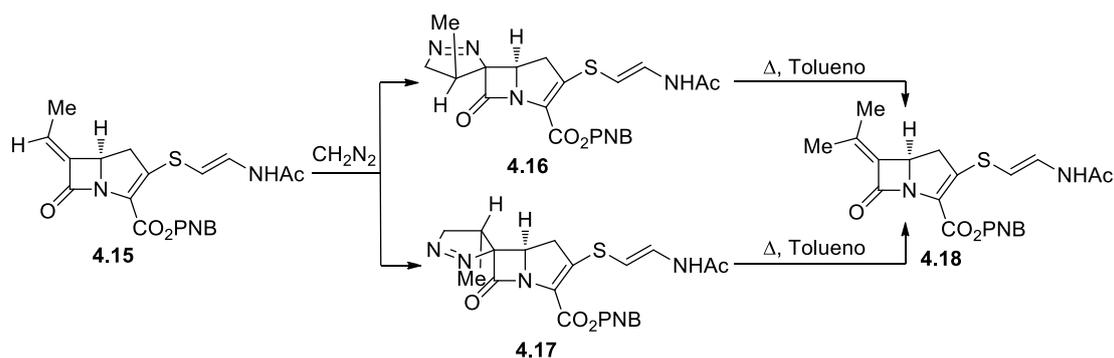
ciclo-adição 1,3-dipolar de diazometano com alquenos deficientes em electrões, tais como acrilatos, é igual à que foi observada para os compostos **3.19b** e **3.19d**, com o carbono final do dipolo a ligar-se ao carbono- β do alqueno substituído.^{11,12} A combinação de factores electrónicos e estéreos devem por isso ser considerados para explicar o resultado das reacções do diazometano com as β -lactamas **3.19a** e **3.19c**. De notar que, a regioselectividade da reacção de difenildiazometano com os 6-(*Z*)-alkilidenopenicilanatos é determinada por efeitos estéreos. Por outro lado, todos os 6-alkilidenopenicilanatos estudados reagiram de forma estereosselectiva com diazometano, levando à formação de produtos que resultam a adição ao lado α da β -lactama, com menor impedimento estéreo.

As diversas tentativas efectuadas no sentido de realizar a reacção de micro-ondas que resultaria na extrusão de azoto molecular do composto **4.12a** a 120, 140 ou até mesmo a 160 °C, não foram bem-sucedidas. Contudo, os espirociclopropilpenicilanatos **4.14a** e **4.14b** podem ser obtidos a partir das espiro- β -lactamas **4.12a** e **4.13**, respectivamente, por reacção sob irradiação de micro-ondas a 200 °C durante 2 minutos (Esquema 4.5). Considerou-se que a síntese dos espirociclopropilpenicilanatos **4.14** ocorreu com retenção da geometria, uma vez que a reacção de contracção de anel das espiro-1-pirazolina- β -lactamas **4.12a** e **4.13** foram estereoespecíficas.



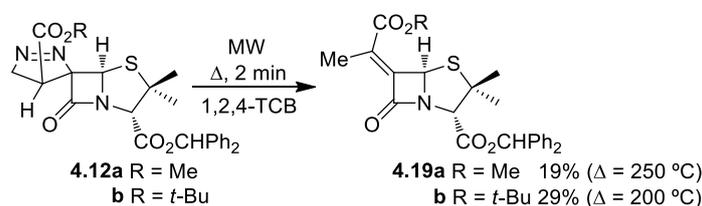
Esquema 4.5

Sabe-se que, sob condições de aquecimento a eliminação de azoto molecular a partir de 1-pirazolinas pode levar à formação de alquenos.⁹ Corbett descreveu que a reacção de termólise dos carbapenemos espirocíclicos **4.16** ou **4.17** em tolueno, preparados a partir da adição de diazometano ao ácido olivânico 6-etilideno **4.15** levou à formação do derivado de isopropilideno **4.18**, em vez de espirociclopropanos (Esquema 4.6).¹³



Esquema 4.6

Do mesmo modo, observou-se que a reacção de micro-ondas a 200 °C durante 2 minutos do espiro-1-pirazolinapenicilano **4.12b** levou à formação do espiro-1-pirazolinapenicilano **4.19b**, com rendimento de 29% (Esquema 4.7). Foi observado o mesmo comportamento quando uma solução da espiro-β-lactama **4.12a** em 1,2,4-triclorobenzeno foi irradiada a 250 °C durante 2 minutos, para formar a β-lactama **4.19a**, com rendimento de 19% (Esquema 4.7). McGreer e colaboradores sugeriram que a formação de alquenos a partir de extrusão de azoto molecular de 1-pirazolinas ocorre por um processo concertado, envolvendo a migração de um hidrogénio.¹⁴



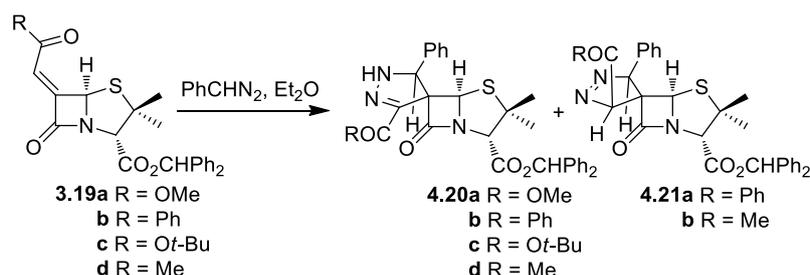
Esquema 4.7

4.5 Síntese de espiro-β-lactamas quirais a partir de 6-alkilidenopenicilanatos e fenildiazometano

A reactividade de 6-alkilidenopenicilanatos com fenildiazometano foi também estudada (Tabela 4.5). A ciclo-adição 1,3-dipolar do 6-(metoxicarbonilmetileno)penicilano **3.19a** com fenildiazometano a 0 °C durante 30 minutos permitiu a síntese regio- e estereosselectiva da β-lactama quiral **4.20a**, com rendimento de 40% (Reacção 1). Quando a mesma reacção foi efectuada com tempo de reacção mais longo, obteve-se o mesmo produto com rendimento inferior (Reacção 2). O mesmo comportamento foi observado na reacção do

6-(*tert*-butoxicarbonilmetileno)penicilanato **3.19c** com fenildiazometano. Efectuando a mesma reacção a 0 °C durante 30 minutos obteve-se a β -lactama **4.20c**, com rendimento de 52% (Reacção 6), enquanto que com tempo de reacção mais longo, o rendimento obtido foi inferior (Reacção 7). Estes resultados indicam que as β -lactamas **4.20a** e **4.20c** não são muito estáveis nestas condições reaccionais.

Tabela 4.5. Reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar entre fenildiazometano e os 6-alkilidenopenicilanatos **3.19a-d**.



Reacção	β -lactama	Condições de reacção	Rendimento isolado (%)	
			4.20	4.21
1	3.19a	0 °C, 30 min	40	-
2	3.19a	0 °C, 1 h	34	-
3	3.19b	0 °C, 30 min	30	11
4	3.19b	0 °C, 4 h	35	0,9
5	3.19b	0 °C, 6 h	45	-
6	3.19c	0 °C, 30 min	52	-
7	3.19c	0 °C, 1 h	33	-
8	3.19d	0 °C, 30 min	65	12
9	3.19d	0 °C, 4 h	71	7
10	3.19d	0 °C, 6 h	67	-

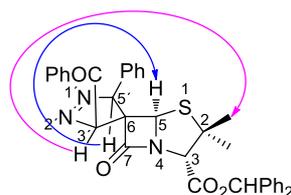
A ciclo-adição 1,3-dipolar do 6-benzoílometilenopenicilanato **3.19b** com fenildiazometano a 0 °C durante 30 minutos resultou na β -lactama **4.20b** (30%) e no ciclo-aducto **4.21a**, isolado com 11% de rendimento (Reacção 3). A determinação estrutural do composto **4.21a** foi efectuada com recurso a técnicas de RMN bidimensionais tais como NOESY, HMQC e HMBC. Na tabela 4.6 apresentam-se as atribuições dos respectivos sinais de ressonância.

Tabela 4.6. Atribuições de sinais de RMN ^1H e ^{13}C da espiro- β -lactama **4.21a**.^a

C	δ (ppm) RMN ^1H	δ (ppm) RMN ^{13}C
C2 α -Me	1.12 (s, 3H)	26.0
C2 β -Me	1.43 (s, 3H)	32.5
C-3	4.31 (s, 1H)	69.2
C-5	5.71 (s, 1H)	68.5
C-5'	6.14 (s, 1H)	96.1
CHPh ₂	6.82 (s, 1H)	78.2
C-3'	7.30 (s, 1H)	95.9
C-2	-	63.5
C-6	-	71.2
COOCHPh ₂	-	166.3
C-7	-	171.8
COPh	-	191.4

^aOs desvios químicos dos grupos aromáticos não foram incluídos.

Na Figura 4.7 estão representadas as principais interações observadas no espectro de RMN NOESY do composto **4.21a**, o qual mostra pico cruzado entre os prótons H-3' e os prótons β -Me e entre H-5' e H-5.

**Figura 4.7.** Principais correlações observadas no espectro NOESY do composto **4.21a**.

A estrutura molecular do composto **4.20b** foi inequivocamente estabelecida por cristalografia de raios-X (Figura 4.8). Este composto cristalizou num sistema monoclinico dentro do grupo espacial $P2_1$, como placas incolores. Na molécula presente na unidade assimétrica, existem quatro centros quirais, C3, C5, C6 e C5', com configuração relativa S , R , R e S , respectivamente. Os átomos de hidrogénio ligados aos carbonos C3 e C5 do núcleo penicilanato encontram-se em faces opostas do anel tiazolidina. Todas as distâncias e ângulos estão de acordo com os valores esperados para compostos semelhantes.

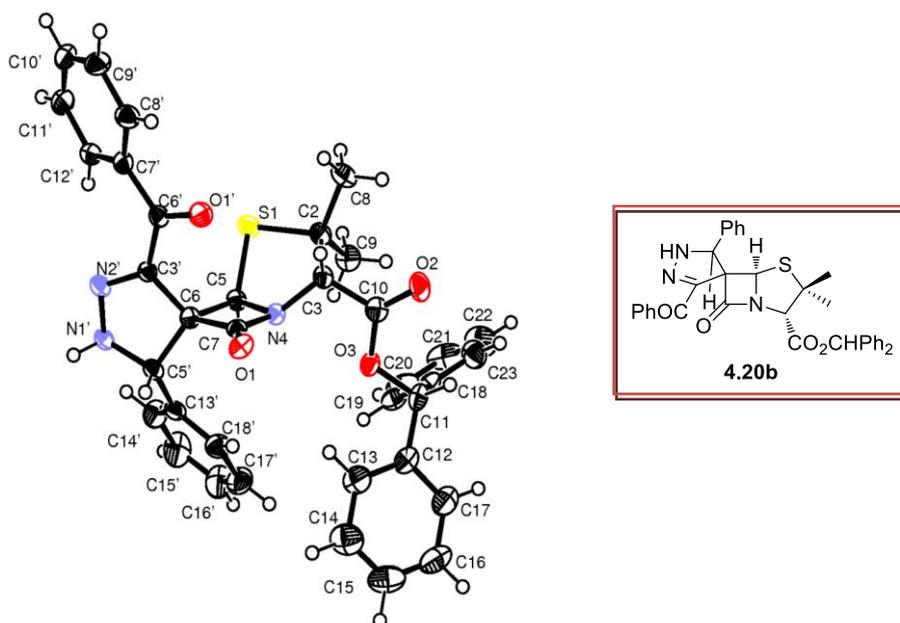
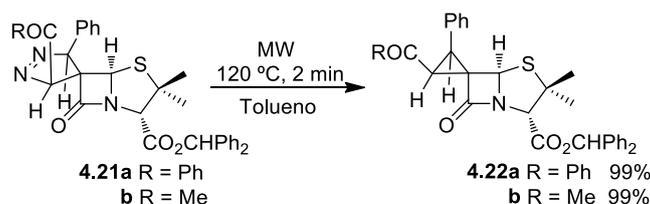


Figura 4.8. Estrutura da espiro- β -lactama **4.20b** determinada por cristalografia de raios-X.

O fenildiazometano reagi com o 6-acetilmetilenopenicilano **3.19d** a 0 °C durante 30 minutos, para formar também dois produtos, a β -lactama **4.20d** e o ciclo-aducto **4.21b**, com rendimento global de 77% (Tabela 4.5, Reacção 8). As espiro- β -lactamas **4.20b** e **4.20d** foram obtidas com elevado rendimento, quando o correspondente 6-alkilidenopenicilano reagiu com fenildiazometano durante 4 horas (Reacções 4 e 9). A reacção dos 6-alkilidenopenicilanos **3.19b** e **3.19d** com fenildiazometano a 0 °C durante 6 horas permitiu isolar os compostos **4.20b** e **4.20d**, respectivamente, como único produto (Reacções 5 e 10).

Finalmente, a síntese quantitativa dos espirociclopropilpenicilanos **4.22a** e **4.22b** foi também conseguida sob irradiação de micro-ondas (120 °C durante 2 minutos) via reacção de contracção do anel dos compostos **4.21a** e **4.21b**, respectivamente (Esquema 4.8). Esses compostos foram isolados por remoção do solvente, sem necessidade de purificação posterior.



Esquema 4.8

A determinação da estrutura do composto **4.22b** foi efectuada com base em espectros de RMN NOESY, HMQC e HMBC (400 MHz). As atribuições dos sinais no espectro de RMN protónico do composto **4.22b** (Figura 4.9), no qual se observou para além dos sinais característicos do núcleo penicilinato, o acoplamento vicinal dos prótons do ciclopropano (3.12 e 3.28 ppm) e o singlete com desvio químico de 2.42 ppm correspondente ao grupo metilo do substituinte acetilo, foram efectuadas com base no espectro bidimensional HMQC (Figura 4.10). Apesar de terem sido identificados os sinais correspondentes aos prótons do ciclopropano (3.12 e 3.28 ppm), foi necessário recorrer à análise do espectro bidimensional HMBC (Figura 4.11), para esclarecer qual dos dois sinais correspondia ao próton H-1' e ao próton H-2'. Assim, a partir do espectro de HMBC, foi estabelecido que o carbono com desvio químico de 38.3 ppm corresponde a C-1', pois mostra correlação com os prótons COMe. Por outro lado, o carbono com desvio químico de 37.8 ppm corresponde a C-2', pois mostra correlação com o próton H-5. Finalmente, o espectro NOESY (Figura 4.12) do composto **4.22b** mostra pico cruzado entre H-2' e H-5 o que nos permitiu esclarecer a estereoquímica do C-2' da espiro- β -lactama.

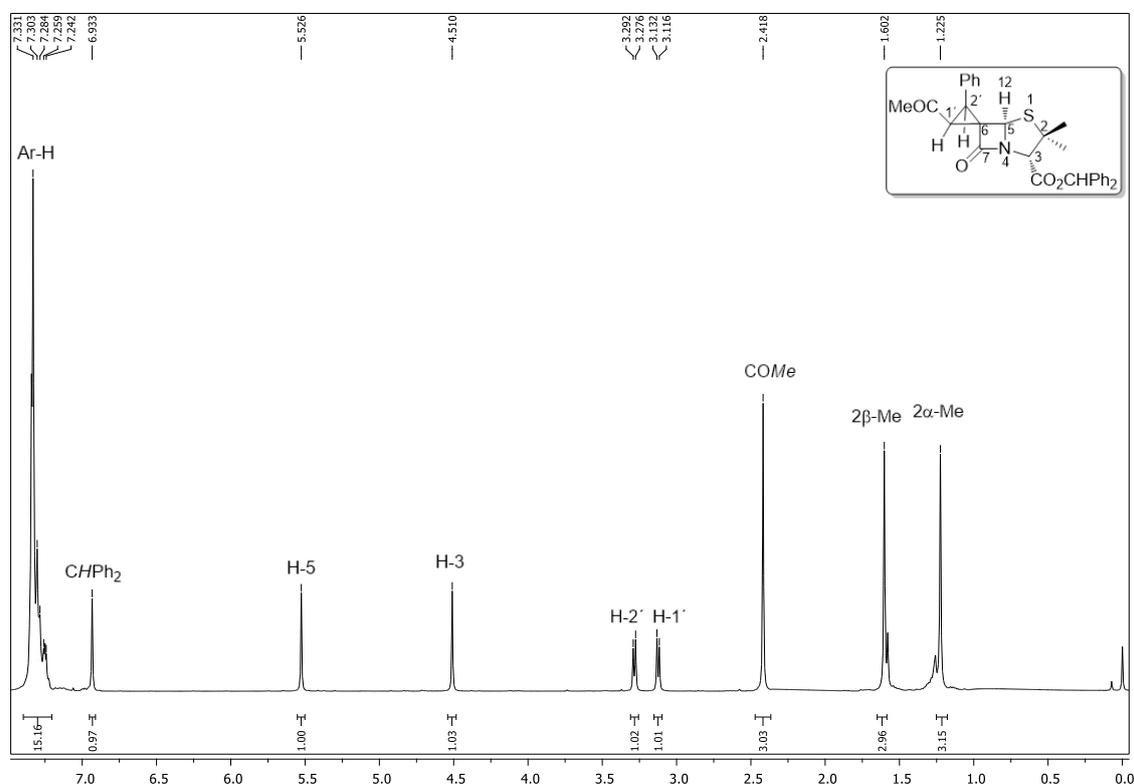


Figura 4.9. Espectro de RMN ^1H da espiro- β -lactama **4.22b**.

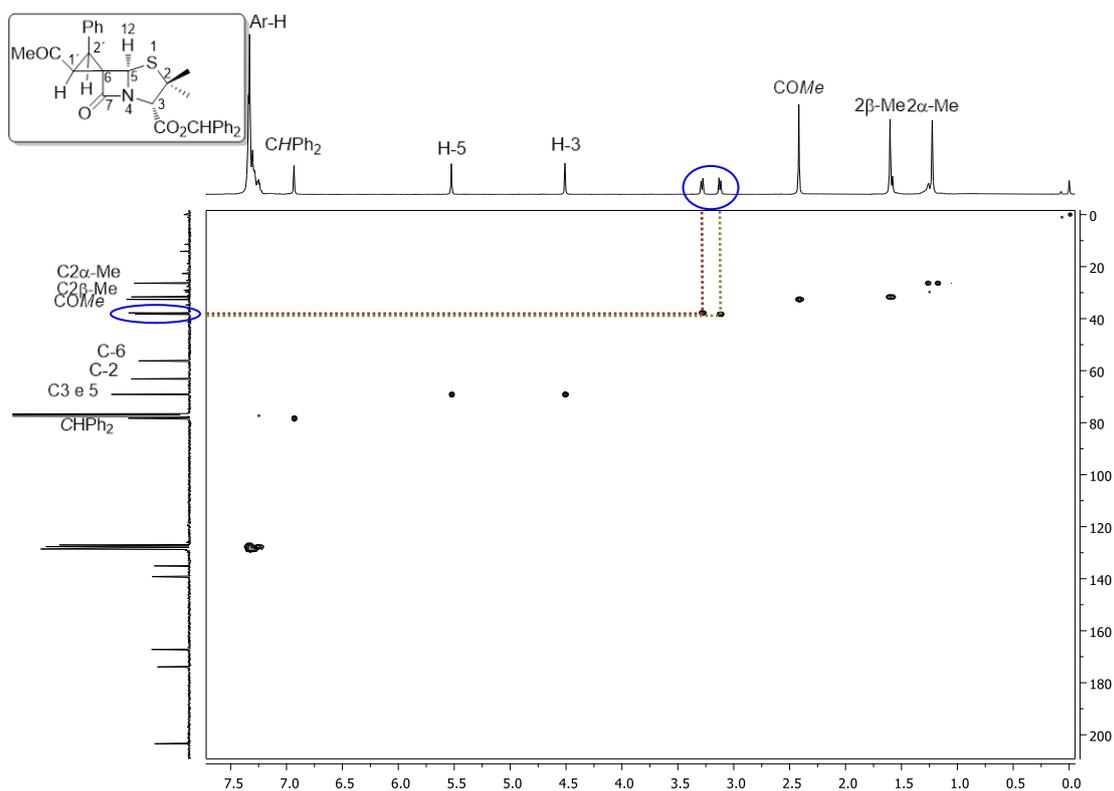


Figura 4.10. Espectro HMQC da espiro- β -lactama 4.22b.

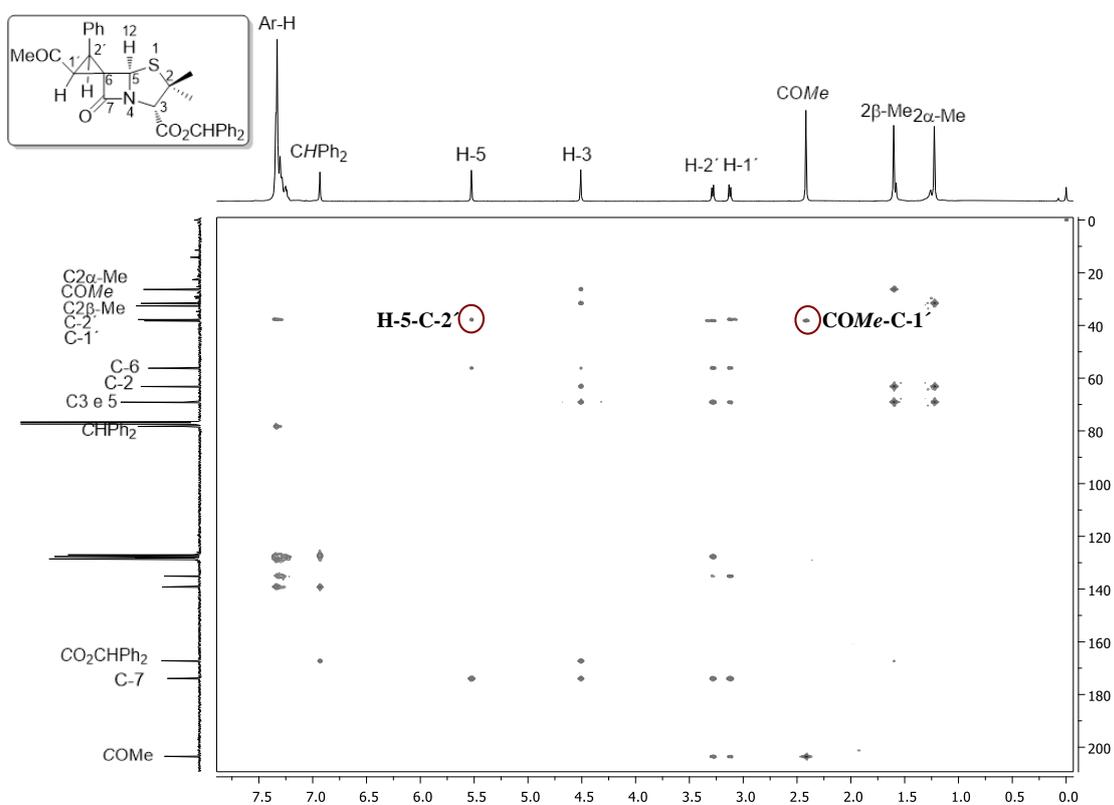


Figura 4.11. Espectro HMBC da espiro- β -lactama 4.22b.

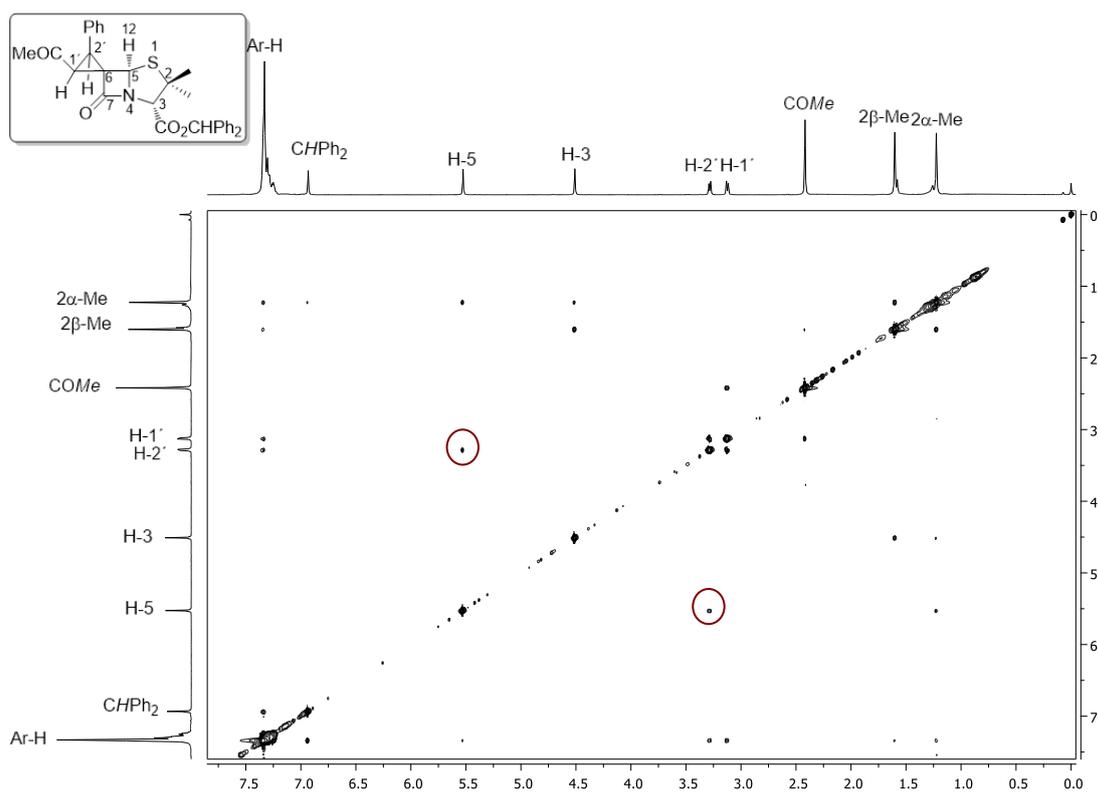
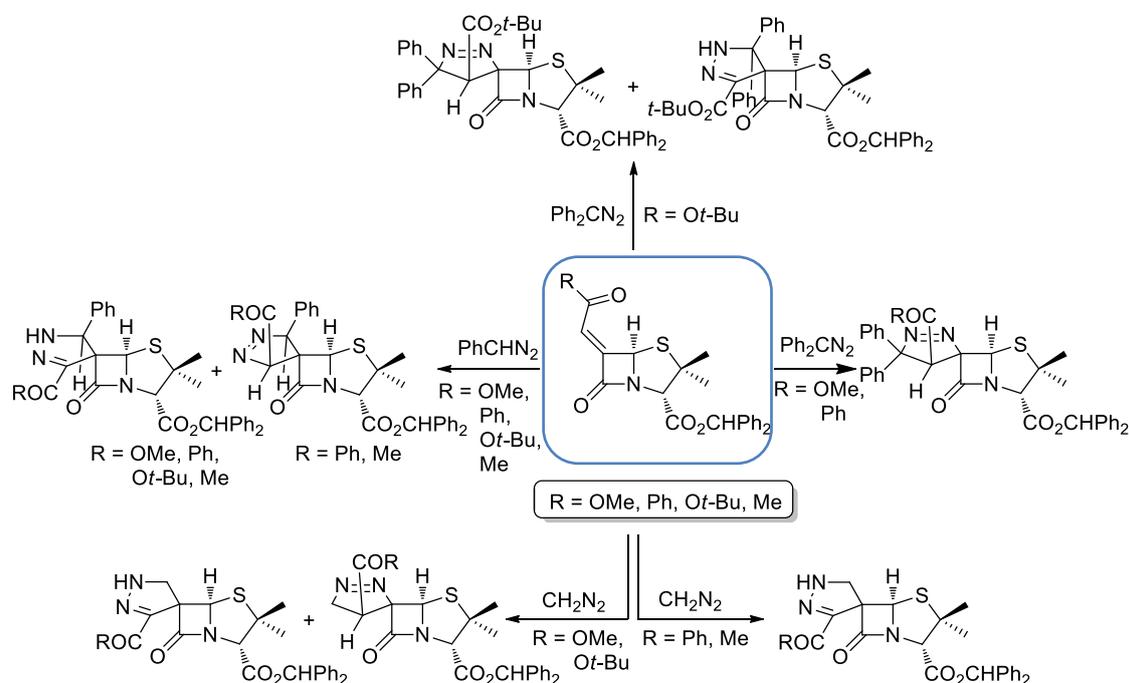


Figura 4.12. Espectro NOESY da espiro-β-lactama **4.22b**.

4.6 Conclusão

Neste capítulo provou-se que as reacções de ciclo-adição de 6-alkilidenopenicilanatos com diferentes compostos diazo são uma metodologia eficaz para a preparação de espiropirazolina- β -lactamas (Esquema 4.9). Por outro lado, a reacção de contracção de anel destes compostos resulta eficientemente na síntese de espirociclopropil- β -lactamas (Esquema 4.10).¹⁵

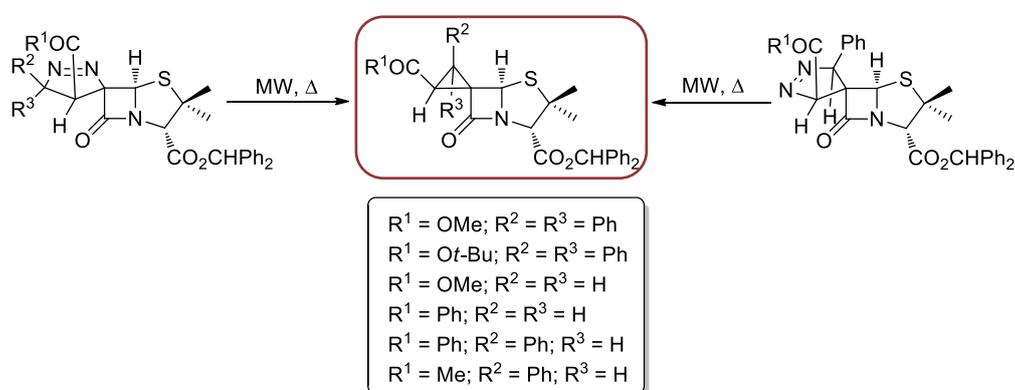
A síntese regio- e estereosselectiva de espiro-1-pirazolinopenicilanatos foi alcançada através da reacção de ciclo-adição de 6-(*Z*)-(1-metoxycarbonilmetileno)- e 6-(*Z*)-(1-benzoílo metileno)penicilanatos com difenildiazometano. Todavia, quando se partiu do 6-(*Z*)-(1-*tert*-butoxicarbonilmetileno)penicilanato obtiveram-se dois produtos que resultam de regioquímicas opostas. As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do diazometano com o 6-(1-*tert*-butoxicarbonilmetileno)- e 6-(1-metoxycarbonilmetileno)penicilanatos levaram também à formação de dois regioisómeros, enquanto que com os derivados acetilo e benzoílo observou-se regioespecificidade. Finalmente, o fenildiazometano reagiu de forma regio- e estereosselectiva para dar espiropirazolinopenicilanatos (Esquema 4.9).



Esquema 4.9

Todas as espiropirazolina- β -lactamas descritas neste capítulo foram obtidas de forma estereosseletiva, o que pode ser explicado pelo facto da adição ocorrer pelo lado α da β -lactama que possui menor impedimento estérico.

Por último, a contracção do anel de espiro-1-pirazolinapenicilanos por eliminação de azoto molecular para formar espirociclopropilpenicilanos foi também descrita. A preparação de espirociclopropilpenicilanos ocorreu de forma estereoespecífica, o que é uma indicação de um mecanismo concertado estar envolvido na eliminação de azoto molecular a partir das espiro-1-pirazolina- β -lactamas estudadas nesta secção (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

Referências

1. Sheehan, J. C.; Chacko, E.; Lo, Y. S.; Ponzi, D. R.; Sato, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4856-4859.
2. Sandanayaka, V. P.; Prashad, A. S.; Yang, Y.; Williamson T.; Lin, Y. I.; Mansour T. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2569-2571.
3. Arrowsmith, J. E.; Greengrass, C. W.; Newman, M. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2469-2475.
4. Santos, B. S.; Nunes S. C. C.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3729-3737.
5. Häbich, D.; Metzger, K. *Heterocycles* **1986**, *24*, 289-296.
6. Santos, B. S.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *18*, 3901-3909.
7. a) Buynak, J. D.; Geng, B.; Bachmann, B.; Hua, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1513-1518; b) Ruddle, C. C.; Smyth, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 160-168.
8. Buynak, J. D.; Rao, A. S.; Nidamarthy, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4945-4946.
9. a) Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99-150; b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041-7095; c) Cruz, D. C.; Martin, M. R.; Tito, A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820-3826; d) Abe, M.; Iwakura, I.; Yabushita, A.; Yagi, S.; Liu, J.; Okamura, K.; Kobayashi, T. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, *527*, 79-83
10. Allen, F. H. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *58*, 380-388.
11. Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8953-8955.
12. Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845-883.
13. Corbett, D. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 421-428.
14. a) McGreer, D. E.; Wu, W. S. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 461-468; b) MacGreer, D. E.; Mckinley, J. W. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 105-117; c) McGreer, D. E.; Masters, I. M. E.; Liu, M. T. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1791-1794.
15. Santos, B. S.; Gomes, C. S. B.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3812-3821.

Capítulo 5

Resumo

Neste capítulo são apresentados os resultados da avaliação da actividade biológica, nomeadamente actividade antiviral, antibacteriana e de inibição de β -lactamases, de alguns dos compostos preparados no decurso deste trabalho.

Avaliação de actividade biológica

5.1	Estudo da actividade de inibição VIH por penicilanatos espirocíclicos	123
5.2	Estudo da actividade de inibição de β -lactamases por penicilanatos espirocíclicos	124
	Referências	126

Tal como descrito no capítulo 1, as espiro- β -lactamas são moléculas de grande interesse sintético devido às suas propriedades biológicas. Neste contexto, foi estudada a actividade de inibição do vírus de imunodeficiência humana (VIH-1), a actividade antibacteriana e a actividade de inibição de β -lactamases de alguns dos compostos preparados no decurso deste doutoramento.

5.1 Estudo da actividade de inibição VIH por penicilanatos espirocíclicos^a

Inicialmente, avaliou-se a potencial citotoxicidade *in vitro* de 4 compostos em células TZM-bl¹ e verificou-se que, para concentrações inferiores a 25 $\mu\text{g/mL}$, nenhum dos compostos é tóxico para as células utilizadas. Foi testada a actividade antiviral dos 4 compostos em estudo sobre duas estirpes de VIH-1 (tropismo R5 e tropismo X4), observando-se que dois dos compostos testados mostram uma potente actividade anti-VIH-1 sobre as duas estirpes do vírus. Para o composto mais activo, determinou-se um valor de IC_{50} de 0.037nM para a estirpe de vírus X4 e um valor de IC_{50} 3.5 nM para a estirpe de vírus R5. Por outro lado, verificou-se que este composto não apresenta actividade inibitória contra as diferentes espécies de bactéria Gram⁺ e Gram⁻ estudadas, para concentrações na ordem de grandeza 1mg/mL. Foi ainda conduzido um estudo para avaliar os efeitos da administração única por via intraperitoneal na função dos órgãos e na sobrevivência em ratos Wistar durante um período de 48 horas. Observou-se que o composto não causou danos no fígado, nem nos rins. Constatou-se ainda que o composto não alterou a homeostase dos lípidos e não causou a morte até às primeiras 48 horas de administração única até à concentração de 10 mg/Kg, ou seja, o composto não apresentou toxicidade aguda *in vivo* em ratos Wistar.

Entusiasmados com os resultados obtidos, foi estudada a actividade antiviral VIH-1 com tropismo R5 e VIH-1 com tropismo X4 para mais 9 compostos. Os resultados preliminares mostram que um dos compostos testados nesta série, apresenta uma percentagem de inibição viral para ambas as estirpes de cerca de 100%, com uma concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$. Presentemente, outros ensaios estão a ser realizados para completar os estudos de actividade de inibição VIH deste composto.

^a Os estudos da actividade de inibição VIH por penicilanatos espirocíclicos foram realizados em colaboração com o grupo de investigação do Professor Doutor Nuno Taveira (iMed.Ulisboa).

5.2 Estudo da actividade de inibição de β -lactamases por penicilanatos espirocíclicos^b

A actividade da enzima TEM-1 foi determinada por espectrofotometria, medindo-se a hidrólise do nitrocefim a 486 nm a 37 °C, tal como descrito pelo método de Bush e colaboradores,² na ausência e na presença dos possíveis inibidores. O método consiste em utilizar a capacidade da enzima em neutralizar o nitrocefim, que é um substrato conhecido das β -lactamases. Na presença de um composto inibidor de β -lactamases, a velocidade de hidrólise do substrato diminui.

Este estudo foi iniciado pela determinação do valor de IC₅₀ do ácido clavulânico (CLA), que foi utilizado como composto de referência no estudo da actividade de inibição de β -lactamases por 8 compostos preparados no decurso deste trabalho. Dos resultados obtidos para a inibição da β -lactamase TEM-1 (classe A) pelo ácido clavulânico, determinou-se um valor de IC₅₀ de cerca de 140 nM (Figura 5.1). Este valor é um pouco superior ao valor referido na literatura (90 nM)² situando-se, todavia, na mesma ordem de grandeza. Os valores apresentados foram corrigidos para a perda intrínseca de actividade determinada na ausência de inibidores (cerca de 80%).

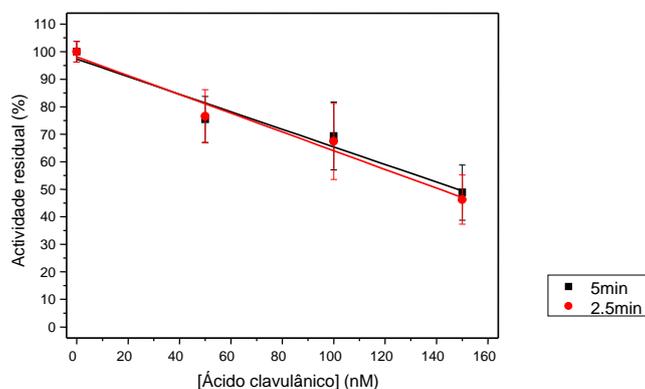


Figura 5.1. Actividade residual de TEM-1 após incubação durante 10 minutos a 37 °C. Resultados dos declives determinados durante 5 min (a preto) e 2.5 min (a vermelho). O desvio padrão dos ensaios é cerca de 10%.

A actividade da β -lactamase TEM-1 foi então determinada, para os 8 compostos em estudo, com concentrações que variaram no intervalo de 0.2 e 200 μ M, de forma a

^b Os estudos da actividade de inibição de β -lactamases por penicilanatos espirocíclicos foram realizados em colaboração com o grupo de investigação do Professor Doutor Rui Brito.

avaliar as suas capacidades inibitórias desta enzima (Tabelas 5.1 e 5.2). A mistura reaccional continha 50 mM de tampão fosfato de sódio pH 7, 0.1 mg/mL de BSA e 100 μ M de nitrocefim. A reacção foi iniciada pela adição de TEM-1 para uma concentração final de 0.2 nM. As velocidades iniciais foram determinadas pelo declive da absorção *versus* tempo, durante 5 a 2.5 minutos. Os resultados apresentados são a média de, pelo menos, 3 repetições. Nenhum dos compostos estudados possui a capacidade de inibir a β -lactamase TEM-1, observando-se inclusive, que a actividade inicial da enzima não é sequer afectada pela presença dos compostos em estudo, tal como se pode confirmar nas tabelas 5.1 e 5.2.

Tabela 5.1. Actividade residual da β -lactamase TEM-1 (%) após incubação durante 10 minutos a 37 °C. Resultados dos declives determinados durante 5 min \pm desvio padrão.

Composto	Concentração (μ M)					
	0.2	2	50	100	150	200
BSS-587	99.5 \pm 7.2	100.9 \pm 7.0	-	-	-	-
BSS-591	102.2 \pm 3.7	104.2 \pm 9.8	-	-	-	-
BSS-593	102.9 \pm 5.2	109.5 \pm 9.8	-	-	-	-
BSS-597	102.7 \pm 6.9	-	111.6 \pm 6.1	-	-	117.3 \pm 10.5
BSS-708	-	-	-	87.6 \pm 10.3	101.4 \pm 5.9	-
BSS-971S	-	-	-	100.8 \pm 3.4	103.3 \pm 4.4	-
BSS-974S	-	-	-	102.3 \pm 3.8	98.2 \pm 4.9	-
BSS-796	-	-	-	99.9 \pm 6.6	97.1 \pm 3.7	-

Tabela 5.2. Actividade residual da β -lactamase TEM-1 (%) após incubação durante 10 minutos a 37 °C. Resultados dos declives determinados durante 2.5 min \pm desvio padrão.

Composto	Concentração (μ M)					
	0.2	2	50	100	150	200
BSS-587	99.9 \pm 7.6	100.6 \pm 3.5	-	-	-	-
BSS-591	103.8 \pm 3.5	106.6 \pm 7.0	-	-	-	-
BSS-593	104.8 \pm 6.6	110.8 \pm 9.8	-	-	-	-
BSS-597	102.1 \pm 7.6	-	111.1 \pm 6.8	-	-	117.4 \pm 12.1
BSS-708	-	-	-	89.7 \pm 13.0	107.5 \pm 5.2	-
BSS-971S	-	-	-	102.0 \pm 5.2	109.0 \pm 5.6	-
BSS-974S	-	-	-	107.7 \pm 7.5	102.0 \pm 3.7	-
BSS-796	-	-	-	104.4 \pm 6.6	102.1 \pm 4.5	-

Referências

1. Kappes, J.C.; Wu, X. *Cell-based Method and Assay for Measuring the Infectivity and Drug Sensitivity of Immuno-deficiency Virus In*: Edited by Tranzyme Pharma. US Patent Number 6, 462; 2001. US Patent Number 6797462.
2. Bush, K.; Macalintal, C.; Rasmussen, B. A.; Lee, V. J.; Yang, Y. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **1993**, *37*, 851-858.

Capítulo 6

Resumo

Neste capítulo encontram-se descritos os vários procedimentos experimentais das sínteses efectuadas ao longo deste trabalho. A caracterização dos compostos foi efectuada através de ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN ^1H) e de carbono 13 (RMN ^{13}C), espectroscopia de infra-vermelho (IV), espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) e rotação específica $[\alpha]$.

Parte experimental

6.1	Aparelhagem utilizada	129
6.2	Solventes e reagentes	130
6.3	Índice de compostos	131
6.4	Sínteses correspondentes ao Capítulo 2	135
6.4.1.	Procedimento geral para a síntese de 6-diazopenicilanatos	135
6.4.2.	Procedimento geral para a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos	136
6.4.3	Procedimento geral para a síntese de espirociclopropil- β -lactamas	145
6.5	Sínteses correspondentes ao Capítulo 3	147
6.5.1	Procedimento geral para a síntese de alenos	147
6.5.2	Procedimento geral para a síntese de 6-alkilidenopenicilanatos	147
6.5.3	Procedimento geral para a síntese de espirociclopentenil- β -lactamas	150
6.6	Sínteses correspondentes ao Capítulo 4	156
6.6.1	Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com difenildiazometano	156
6.6.2	Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com diazometano	158
6.6.3	Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com fenildiazometano	161
6.6.4	Procedimento geral para a síntese de espirociclopropil- β -lactamas	164
	Referências	168

6.1 Aparelhagem Utilizada

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio de placa aquecida Leitz modelo 799 ou em capilares de vidro aberto num aparelho de fase aquecida Reichert ou Falc R132467.

Espectroscopia de Infra-Vermelho

Os espectros de infra-vermelho foram obtidos num espectrómetro Perkin-Elmer 1720X FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os óleos foram analisados utilizando pastilhas de KBr como suporte.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos num espectrómetro Bruker Avance III, operando a 400 MHz (^1H) e a 100 MHz (^{13}C).

O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3), excepto nos casos indicados; os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Espectrometria de Massa de Alta Resolução

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num espectrómetro TOF VG Autospec M com ionização por *electrospray* (ESI).

Micro-ondas

As reacções realizadas com irradiação de micro-ondas foram efectuadas num aparelho da marca Discover S-Class da CEM Focused Synthesis System.

Difracção de Raios-X

A análise estrutural por difracção de raios-X foi efectuada num difractómetro Bruker AXS-KAPPA APEX II.

Cromatografia

Nas reacções cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F254 em suporte de alumínio fornecidas pela Merck.

A maior parte dos compostos foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, usando gel de sílica 60 (0.040-0.063 mm) fornecida pela Merck, Macherey-Nagel ou Fluka.

6.2 Solventes e reagentes

Acetato de etilo

Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

Diclorometano

Foi refluxado na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas, destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4 Å.

Éter etílico, hexano, tetra-hidrofurano e tolueno

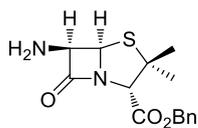
Foram refluxados na presença de fios de sódio, utilizando benzofenona como indicador, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

Trietilamina

O reagente comercial foi armazenado sobre palhetas de hidróxido de sódio.

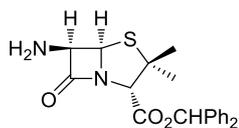
Todos os outros solventes e reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Merck ou Fluka e utilizados directamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

6.3 Índice de compuestos



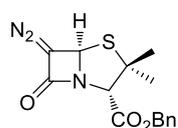
2.20a

p. 135



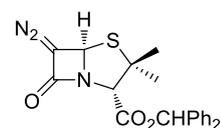
2.20b

p. 135



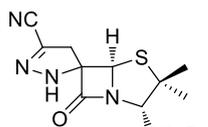
2.8a

p. 135



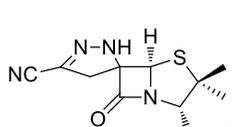
2.8b

p. 135

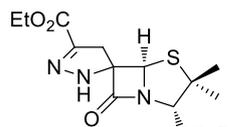


2.25a

p. 137

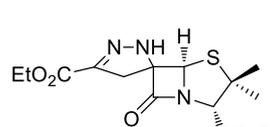


2.26a

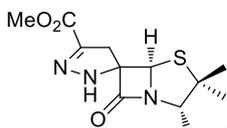


2.25b

p. 137

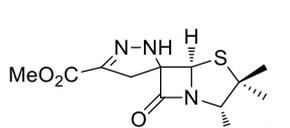


2.26b

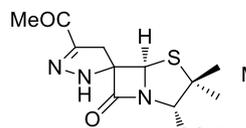


2.25c

p. 138

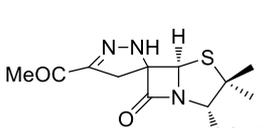


2.26c

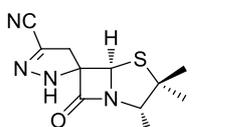


2.25d

p. 138

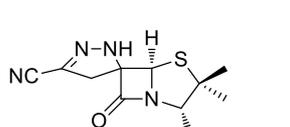


2.26d

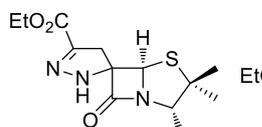


2.25e

p. 139

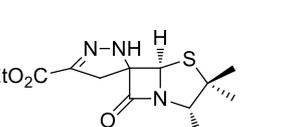


2.26e

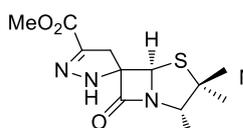


2.25f

p. 139

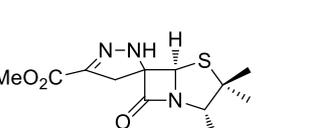


2.26f

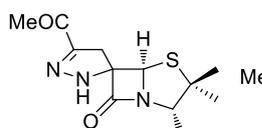


2.25g

p. 140

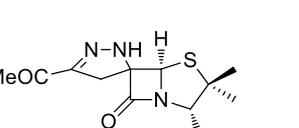


2.26g

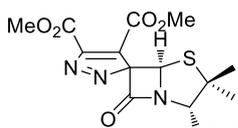


2.25h

p. 140

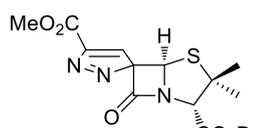


2.26h



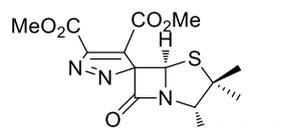
2.29a

p. 141



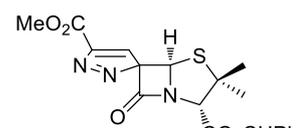
2.29b

p. 141



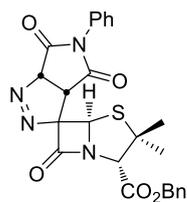
2.29c

p. 142

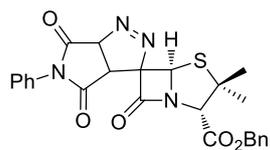


2.29d

p. 142

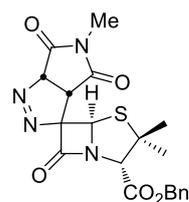


2.32a

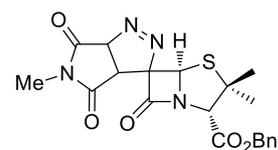


2.33a

p. 143

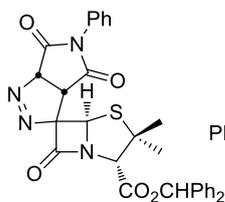


2.32b

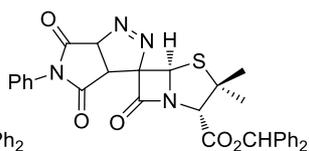


2.33b

p. 144

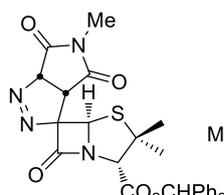


2.32c

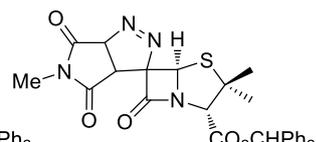


2.33c

p. 144

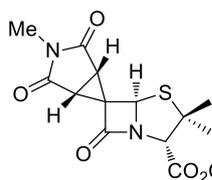


2.32d

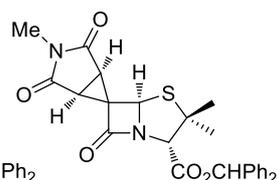


2.33d

p. 145

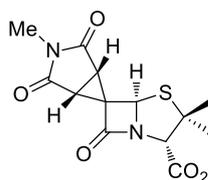


2.45a

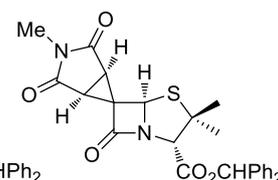


2.46a

p. 145

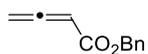


2.45b



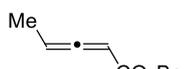
2.46b

p. 146



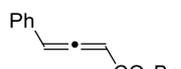
3.13a

p. 147



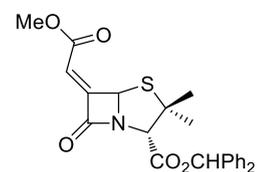
3.13b

p. 147



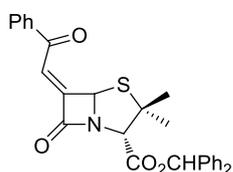
3.13c

p. 147



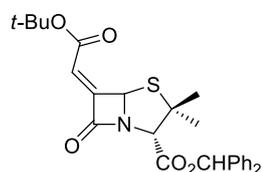
3.19a

p. 148



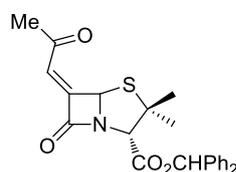
3.19b

p. 148



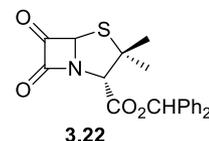
3.19c

p. 149



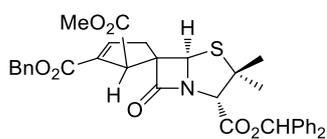
3.19d

p. 149



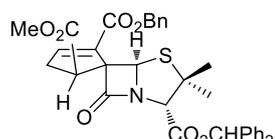
3.22

p. 147



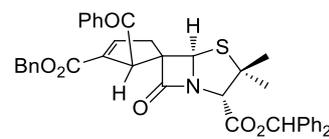
3.27a

p. 150



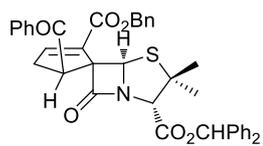
3.28a

p. 150



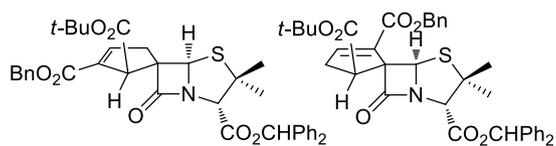
3.27b

p. 151



3.28b

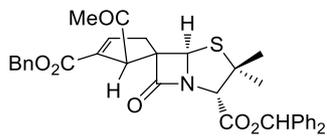
p. 151



3.27c

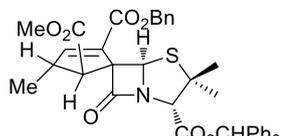
p. 152

3.28c



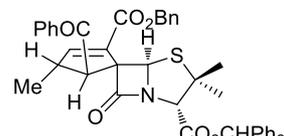
3.27d

p. 152



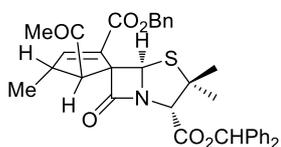
3.32a

p. 153



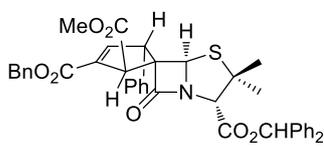
3.32b

p. 153



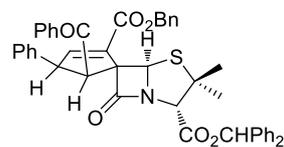
3.32c

p. 154



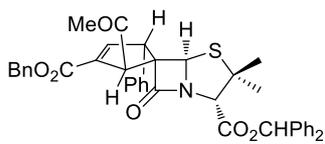
3.33a

p. 154



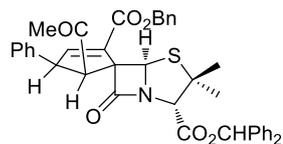
3.34a

p. 155



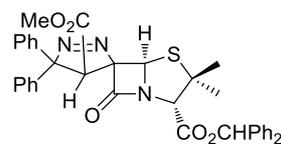
3.33b

p. 155



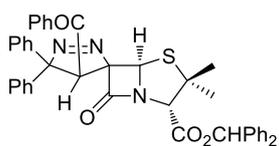
3.34b

p. 155



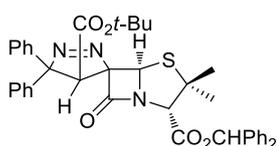
4.8a

p. 156



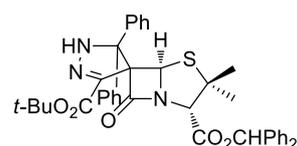
4.8b

p. 157



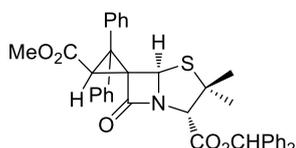
4.8c

p. 157



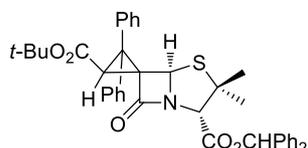
4.9

p. 157



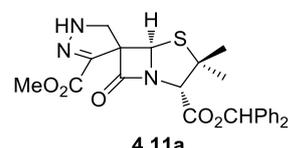
4.10a

p. 164



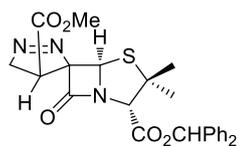
4.10b

p. 164



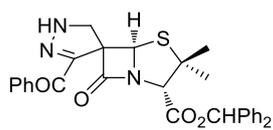
4.11a

p. 158



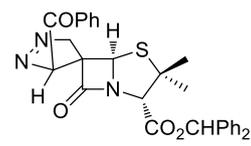
4.12a

p. 158



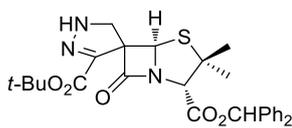
4.11b

p. 159



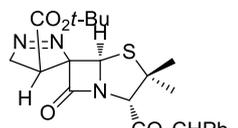
4.13

p. 159



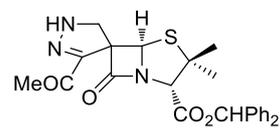
4.11c

p. 160



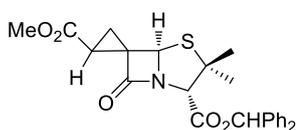
4.12 b

p. 160



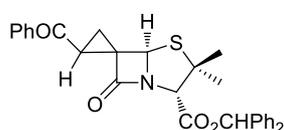
4.11d

p. 160



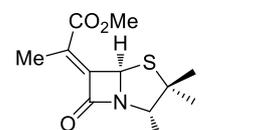
4.14a

p. 165



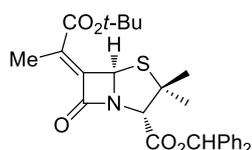
4.14b

p. 165



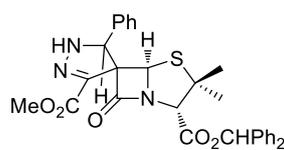
4.19a

p. 166



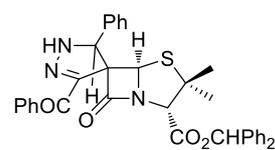
4.19b

p. 166



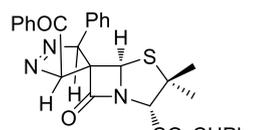
4.20a

p. 161



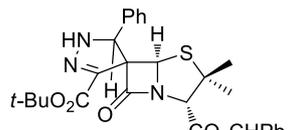
4.20b

p. 162



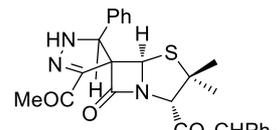
4.21a

p. 162



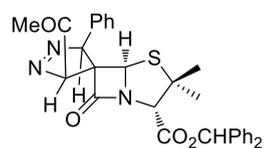
4.20c

p. 162



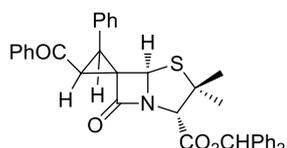
4.20d

p. 163



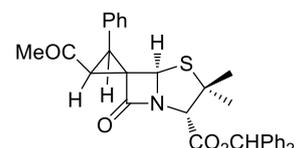
4.21b

p. 163



4.22a

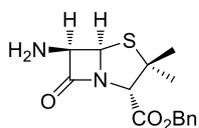
p. 166



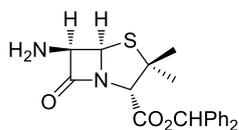
4.22b

p. 167

6.4 Sínteses referentes ao capítulo 2



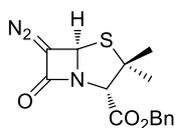
6-β-Aminopenicilanic acid benzyl ester (2.20a). O 6-β-aminopenicilanic acid benzyl ester **2.20a** foi preparado por um método descrito na literatura.¹ RMN ¹H δ 1.37 (3H, s, 2α-Me), 1.61 (3H, s, 2β-Me), 1.92 (2H, sl, NH₂), 4.43 (1H, s, H-3), 4.56 (1H, d, *J* = 4 Hz), 5.18 (2H, s, CH₂Ph), 5.50 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7.37 (5H, sl, Ar-H).



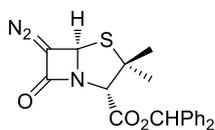
6-β-aminopenicilanic acid benzhydryl ester (2.20b). O 6-β-aminopenicilanic acid benzhydryl ester **2.20b** foi preparado por um método descrito na literatura.² RMN ¹H δ 1.27 (3H, s, 2α-Me), 1.62 (3H, s, 2β-Me), 1.79 (2H, sl, NH₂), 4.50 (1H, s, H-3), 4.55 (1H, d, *J* = 4 Hz), 5.52 (1H, d, *J* = 4 Hz), 6.94 (1H, s, CHPh₂), 7.29-7.34 (10H, m, Ar-H).

6.4.1. Procedimento geral para a síntese dos 6-diazopenicilanic acid esters

A uma solução do respectivo 6-β-aminopenicilanic acid ester (10.9 mmol) em diclorometano (110 mL) foi adicionado o nitrito de etilo (1.80 g, 24.0 mmol). A mistura resultante ficou em agitação durante 6 horas à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado a pressão reduzida sem aquecimento.



6-Diazopenicilanic acid benzyl ester (2.8a). Preparado a partir de nitrito de etilo (1.80 g, 24.0 mmol) e do 6-β-aminopenicilanic acid benzyl ester **2.20a** (3.33 g, 10.9 mmol). O composto **2.8a** foi obtido como um óleo castanho (3.11 g, 9.81 mmol, 90%). IV (CH₂Cl₂) 2083, 1748, 1701 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.37 (3H, s, 2α-Me), 1.62 (3H, s, 2β-Me), 4.40 (1H, s, H-3), 5.18 (2H, s, CH₂Ph), 6.17 (1H, s, H-5), 7.37 (5H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 25.8, 34.0, 62.9, 64.2, 67.3, 69.0, 70.1, 128.6, 128.7, 134.9, 166.4, 167.9; EMAR (ESI): calculada para C₁₅H₁₆N₃O₃S [MH⁺], 318.09069; encontrada 318.09024.



6-Diazopenicilanic acid benzhydryl ester (2.8b). Preparado a partir de nitrito de etilo (1.87 g, 24.9 mmol) e do 6-β-aminopenicilanic acid benzhydryl ester **2.20b** (4.32 g, 11.3 mmol). O composto **2.8b** foi purificado por

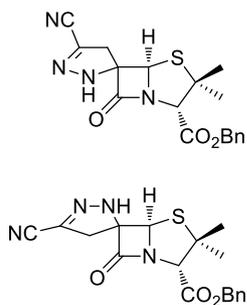
recristalização com éter etílico/éter de petróleo, e obtido como um sólido amarelo (3.54 g, 9.0 mmol, 80%). p.f. 91-92 °C (lit.², 93.0-94.0 °C). IV (KBr) 2081, 1743 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.23 (3H, s, 2α-Me), 1.62 (3H, s, 2β-Me), 4.46 (1H, s, H-3), 6.19 (1H, s, H-5), 6.92 (1H, s, *CHPh*₂), 7.30-7.36 (10H, m, *Ar-H*); RMN ¹³C δ 25.6, 34.2, 63.1, 64.3, 69.1, 70.2, 78.3, 127.1, 127.5, 128.2, 128.3, 128.6, 128.6, 139.2, 139.3, 166.4, 167.2; EMAR (ESI): calculada para C₂₁H₂₀N₃O₃S [MH⁺], 394.12199; encontrada 394.12199.

6.4.2. Procedimento geral para a ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-diazopenicilanatos

Método A: A uma mistura do respectivo 6-diazopenicilanato (0.50 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada uma solução do correspondente dipolarófilo em diclorometano (2 mL). A mistura reaccional ficou em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera inerte durante o tempo indicado em cada caso. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano] ou por recristalização, tal como indicado em cada caso.

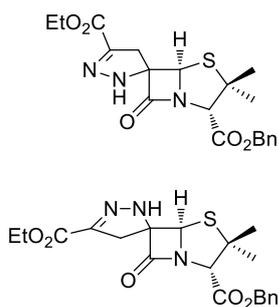
Método B: Uma suspensão do respectivo 6-diazopenicilanato (0.50 mmol) e do correspondente dipolarófilo em tolueno (2 mL) foi irradiada num reactor de micro-ondas com uma temperatura de 80 °C durante o tempo indicado em cada caso. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano] ou por recristalização, tal como indicado em cada caso.

Método C: A uma mistura do respectivo 6-diazopenicilanato (0.50 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada uma solução do correspondente dipolarófilo em diclorometano (2 mL). A mistura reaccional ficou em agitação a 45 °C sob atmosfera inerte durante o tempo indicado em cada caso. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano].



Espiro[penicilano-6,5'-(3-ciano-2-pirazolina)]-3-carboxilato de benzilo (2.25a e 2.26a). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (172 mg, 0.54 mmol) e do acrilonitrilo (**2.3**) (43 mg, 0.81 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou uma mistura dos compostos **2.25a** e **2.26a** (76:24) como um óleo amarelo (115 mg, 0.31 mmol, 57%).

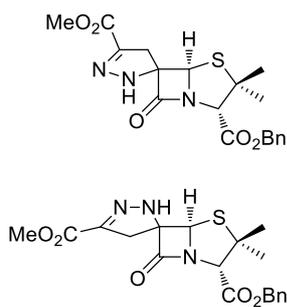
Composto 2.25a (maioritário). IV (CH_2Cl_2) 3337, 2225, 1784, 1734 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.33 (3H, s, $2\alpha\text{-Me}$), 1.40 (3H, s, $2\beta\text{-Me}$), 3.18 (1H, d, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 3.54 (1H, d, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 4.42 (1H, s, H-3), 5.12 (2H, s, CH_2Ph), 5.25 (1H, s, H-5), 7.18-7.30 (5H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 24.7, 32.4, 37.8, 63.2, 66.7, 67.6, 80.9, 112.4, 120.6, 127.7, 127.8, 127.9, 133.5, 166.1, 170.2; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ [MNa^+], 393.09918; encontrada 393.09963.



Espiro[penicilano-6,5'-(3-etoxicarbonil-2-pirazolina)]-3-carboxilato de benzilo (2.25b e 2.26b). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (184 mg, 0.58 mmol) e do acrilato de etilo (**2.4**) (86 mg, 0.86 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)]

originou uma mistura dos compostos **2.25b** e **2.26b** (79:21) como um óleo amarelo (82 mg, 0.29 mmol, 34%).

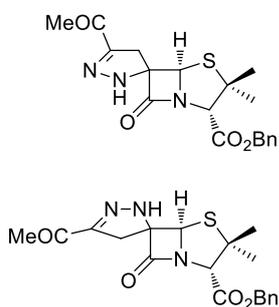
Composto 2.25b (maioritário). IV (CH_2Cl_2) 3343, 1781, 1740, 1704 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.31 (3H, s, $2\alpha\text{-Me}$), 1.42 (3H, s, $2\beta\text{-Me}$), 3.22 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 3.57 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 4.23 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.41 (1H, s, H-3), 5.10 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.14 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.25 (1H, s, H-5), 6.97 (1H, s, NH), 7.30 (5H, sl, Ar-H); RMN ^{13}C δ 14.3, 25.8, 33.4, 37.3, 53.4, 61.5, 63.9, 67.6, 68.6, 82.6, 128.7, 128.8, 128.8, 134.6, 140.9, 161.6, 167.3, 172.4; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [MH^+], 418.14312; encontrada 418.14167.



Espiro[penicilano-6,5'-(3-metoxicarbonil-2-pirazolina)]-3-carboxilato de benzilo (2.25c e 2.26c). Preparados pelo método B, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (179 mg, 0.56 mmol) e acrilato de metilo (**2.9**) (121 mg, 1.4 mmol). A solução foi irradiada em micro-ondas durante 1 minuto. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)]

originou uma mistura dos compostos **2.25c** e **2.26c** (80:20) como um óleo amarelo (75 mg, 0.19 mmol, 33%).

Composto 2.25c (maioritário). IV (CH₂Cl₂) 3337, 1781, 1740, 1700 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.33 (3H, s, 2α-Me), 1.42 (3H, s, 2β-Me), 3.23 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, H-4'), 3.58 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, H-4'), 3.77 (3H, s), 4.42 (1H, s, H-3), 5.11 (2H, sl, CH₂Ph), 5.22 (1H, s, H-5), 6.99 (1H, s, NH), 7.30 (5H, sl, Ar-H); RMN ¹³C δ 24.7, 32.4, 36.2, 51.4, 52.4, 62.9, 66.6, 67.6, 81.6, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 133.6, 139.4, 161.4, 161.0, 166.3, 171.4; EMAR (ESI): calculada para C₁₉H₂₂N₃O₅S [MH⁺], 404.12747, encontrada 404.12560.

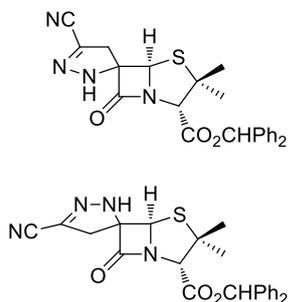


Espiro[penicilano-6,5'-(3-acetil-2-pirazolina)]-3-carboxilato de benzilo (2.25d e 2.26d). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (220 mg, 0.69 mmol) e metil vinil cetona (**2.24**) (147 mg, 2.1 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 24 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)]

originou uma mistura dos compostos **2.25d** e **2.26d** (83:17) como um óleo laranja (143 mg, 0.37 mmol, 54%). Os produtos foram também preparados pelo método B, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (184 mg, 0.58 mmol) e metil vinil cetona (**2.24**) (126 mg, 1.8 mmol). A solução foi irradiada em micro-ondas durante 1 minuto. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou uma mistura (83:17) dos compostos **2.25d** e **2.26d** (130 mg, 0.34 mmol, 58%).

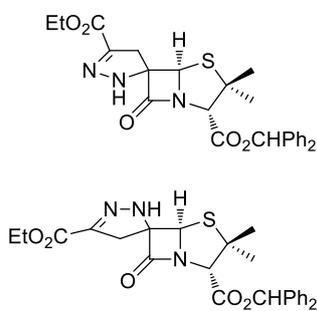
Composto 2.25d (maioritário). IV (CH₂Cl₂) 3337, 1779, 1744, 1666 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.40 (3H, s, 2α-Me), 1.48 (3H, s, 2β-Me), 2.40 (3H, s), 3.21 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, H-4'), 3.61 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, H-4'), 4.49 (1H, s, H-3), 5.17 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 5.21 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 5.33 (1H, s, H-5), 7.04 (1H, s, NH), 7.37 (5H, sl, Ar-H); RMN ¹³C δ 25.5, 25.7, 33.5, 35.8, 60.4, 63.9, 67.6, 68.5, 82.8, 128.7, 128.8,

128.8, 134.6, 148.5, 167.3, 172.6, 193.6; EMAR (ESI): calculada para $C_{19}H_{22}N_3O_4S$ $[MH^+]$, 388.13255; encontrada 388.13330.



Espiro[penicilano-6,5'-(3-ciano-2-pirazolina)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.25e e 2.26e). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8b** (158 mg, 0.40 mmol) e acrilonitrilo (**2.3**) (32 mg, 0.60 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou uma mistura dos compostos **2.25e** e **2.26e** (88:12) como um sólido amarelo (150 mg, 0.34 mmol, 85%).

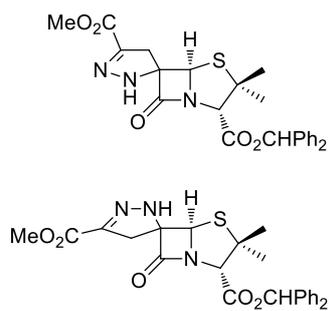
Composto 2.25e (maioritário). IV (KBr) 3345, 2225, 1782, 1744 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.28 (3H, s, 2α -Me), 1.48 (3H, s, 2β -Me), 3.27 (1H, d, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 3.62 (1H, d, $J = 18.4$ Hz, H-4''), 4.56 (1H, s, H-3), 5.31 (1H, s, H-5), 6.94 (1H, s, $CHPh_2$), 7.01 (1H, s, NH), 7.34-7.35 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.5, 33.7, 38.9, 64.4, 68.8, 78.9, 81.9, 113.3, 121.8, 127.0, 127.7, 128.4, 128.6, 128.7, 128.7, 138.8, 166.3, 171.2; EMAR (ESI): calculada para $C_{24}H_{22}N_4NaO_3S$ $[MNa^+]$, 469.13048; encontrada 469.13027.



Espiro[penicilano-6,5'-(3-etoxicarbonil-2-pirazolina)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.25f e 2.26f). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8b** (159 mg, 0.40 mmol) e acrilato de etilo (**2.4**) (60 mg, 0.60 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]

originou uma mistura dos compostos **2.25f** e **2.26f** (85:15) como um sólido amarelo (144 mg, 0.29 mmol, 73%).

Composto 2.25f (maioritário). IV (KBr) 3324, 1782, 1742, 1708 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.27 (3H, s, 2α -Me), 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.50 (3H, s, 2β -Me), 3.31 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 3.66 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4''), 3.31 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.55 (1H, s, H-3), 5.32 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, $CHPh_2$), 6.97 (1H, s, NH), 7.30-7.36 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 14.3, 25.5, 33.5, 37.3, 61.5, 64.1, 68.7, 77.7, 78.8, 82.6, 127.0, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 138.9, 141.0, 161.6, 166.6, 172.4; EMAR (ESI): calculada para $C_{26}H_{28}N_3O_5S$ $[MH^+]$, 494.17442; encontrada 494.17374.

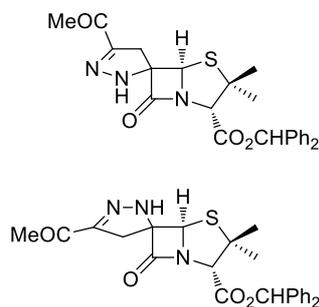


Espiro[penicilinato-6,5'-(3-metoxicarbonil-2-pirazolina)]

-3-carboxilato de benzidrilo (2.25g e 2.26g).

Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (132 mg, 0.34 mmol) e acrilato de metilo (**2.9**) (44 mg, 0.51 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 18 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou uma mistura dos compostos **2.25g** e **2.26g** (85:15) como um sólido amarelo (99 mg, 0.21 mmol, 62%).

Composto 2.25g (maioritário). IV (KBr) 3328, 1782, 1742, 1712 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.25 (3H, s, 2 α -Me), 1.50 (3H, s, 2 β -Me), 3.30 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 3.65 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 3.84 (3H, s), 4.55 (1H, s, H-3), 5.29 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, CHPh_2), 6.93 (1H, s, NH), 7.29-7.35 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.6, 33.3, 37.3, 52.4, 64.1, 68.7, 77.6, 78.8, 82.6, 126.9, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 138.9, 140.3, 162.0, 167.0, 172.6; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{MH}^+]$, 480.15877; encontrada 480.15715.



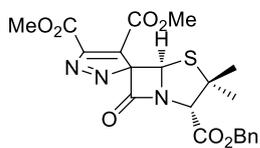
Espiro[penicilinato-6,5'-(3-acetil-2-pirazolina)]-3-

carboxilato de benzidrilo (2.25h e 2.26h).

Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (137 mg, 0.35 mmol) e metil vinil cetona (**2.24**) (76 mg, 1.1 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 24 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou uma mistura dos compostos **2.25d** e **2.26d** (83:17) como um óleo amarelo (133 mg, 0.29 mmol, 82%). Os produtos foram também preparados pelo método C a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (150 mg, 0.38 mmol) e metil vinil cetona (**2.24**) (84 mg, 1.2 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 3 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou uma mistura dos compostos **2.25h** e **2.26h** (83:17) (137 mg, 0.30 mmol, 78%).

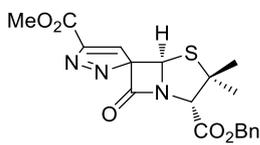
Composto 2.25h (maioritário). IV (CH_2Cl_2) 3326, 1780, 1745, 1666 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.28 (3H, s, 2 α -Me), 1.48 (3H, s, 2 β -Me), 2.39 (3H, s), 3.21 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 3.61 (1H, d, $J = 18.8$ Hz, H-4'), 4.55 (1H, s, H-3), 5.34 (1H, s, H-5), 6.94 (1H, s, CHPh_2), 7.16 (1H, sl, NH), 7.34-7.35 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.5, 25.5, 33.6, 35.8, 64.0, 68.6, 77.6, 78.7, 82.8, 127.0, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 139.0, 148.5,

166.6, 172.7, 193.6; EMAR (ESI): calculada para $C_{25}H_{26}N_3O_4S$ $[MH^+]$, 464.16385; encontrada 464.16256.



Espiro[penicilano-6,3'-(4,5-dimetoxicarbonil-3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzilo (2.29a). Preparado pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (157 mg, 0.49 mmol) e do

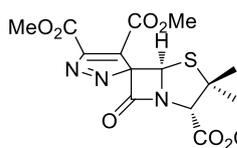
acetileno dicarboxilato de dimetilo (**2.27**) (105 mg, 0.74 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **2.29a** como um óleo amarelo (33 mg, 0.072 mmol, 15%). O produto foi também preparado pelo método B, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (178 g, 0.56 mmol) e do acetileno dicarboxilato de dimetilo (**2.27**) (119 mg, 0.84 mmol). A solução foi irradiada em micro-ondas durante 2 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **2.29a** (42 mg, 0.091 mmol, 16%). Finalmente, o composto **2.29a** foi também preparado pelo método C, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (167 mg, 0.53 mmol) e do acetileno dicarboxilato de dimetilo (**2.27**) (113 mg, 0.80 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 3 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **2.29a** (95 mg, 0.21 mmol, 39%). IV (CH_2Cl_2) 1791, 1746, 1591 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.40 (3H, s, 2 α -Me), 1.44 (3H, s, 2 β -Me), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.68 (1H, s, H-3), 5.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 5.22 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 6.41 (1H, s, H-5), 7.28-7.31 (5H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.0, 31.5, 51.4, 52.0, 59.9, 60.7, 67.0, 68.0, 109.3, 127.7, 127.8, 127.9, 133.4, 147.8, 149.2, 149.4, 159.0, 160.0, 166.3; EMAR (ESI): calculada para $C_{21}H_{22}N_3O_7S$ $[MH^+]$, 460.11730; encontrada 460.11605; $[\alpha]_D^{20} +240$ (c 1, CH_2Cl_2).



Espiro[penicilano-6,3'-(5-metoxicarbonil-3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzilo (2.29b). Preparado pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (157 mg, 0.49 mmol) e do

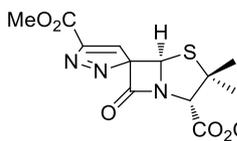
propiolato de metilo (**2.28**) (62 mg; 0.74 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 3 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **2.29a** como um sólido amarelo (27 mg, 0.067 mmol, 14%). O produto foi também preparado pelo método C, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (145 mg, 0.46 mmol) e do propiolato de metilo (**2.28**) (57 mg; 0.67 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 3 h. A purificação por cromatografia em coluna

[acetato de etilo/hexano (1:2)] originou o composto **2.29a** (67 mg, 0.016 mmol, 37%). IV (KBr) 1786, 1744, 1566 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.41 (3H, s, 2 α -Me), 1.49 (3H, s, 2 β -Me), 3.89 (3H, s), 4.67 (1H, s, H-3), 5.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 5.21 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 6.28 (1H, s, H-5), 6.78 (1H, s, H-4'), 7.30-7.32 (5H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.1, 30.9, 51.2, 59.3, 61.1, 66.9, 68.0, 103.3, 127.8, 127.8, 127.9, 133.5, 144.6, 148.4, 150.6, 160.8, 166.4; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [MH^+], 402.11182; encontrada 402.11112; $[\alpha]_D^{20} + 295$ (c 1, CH_2Cl_2).



Espiro[penicilinato-6,3'-(4,5-dimetoxicarbonil-3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.29c). Preparado

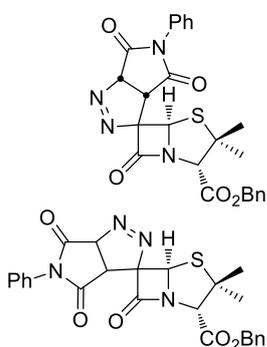
pelo método A, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (156 mg, 0.40 mmol) e do acetilenodicarboxilato de dimetilo (**2.27**) (85 mg, 0.60 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **2.29c** como um óleo castanho (117 mg, 0.22 mmol, 55%). O composto **2.29c** foi também preparado pelo método C, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (154 mg, 0.39 mmol) e do acetilenodicarboxilato de dimetilo (**2.27**) (85 mg, 0.60 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 3 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **2.29c** (109 mg, 0.20 mmol, 51%). IV (CH_2Cl_2) 1789, 1733, 1588 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.25 (3H, s, 2 α -Me), 1.45 (3H, s, 2 β -Me), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.74 (1H, s, H-3), 6.40 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, CHPh_2), 7.18-7.29 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 24.8, 31.4, 51.4, 52.0, 59.9, 60.9, 68.1, 78.1, 109.3, 125.9, 126.7, 127.3, 127.6, 127.7, 137.7, 147.8, 149.2, 149.4, 159.0, 159.9, 165.6 EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ [MH^+], 536.14860; encontrada 536.14744; $[\alpha]_D^{20} + 255$ (c 1, CH_2Cl_2).



Espiro[penicilinato-6,3'-(5-metoxicarbonil-3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.29d). Preparado pelo método

A, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (151 mg, 0.38 mmol) e do propiolato de metilo (**2.28**) (48 mg; 0.57 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 16 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **2.29d** como um sólido amarelo (115 mg, 0.24 mmol, 63%). O composto **2.29d** foi também preparado pelo método C, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (159 mg, 0.40 mmol) e do propiolato de metilo (**2.28**) (50 mg;

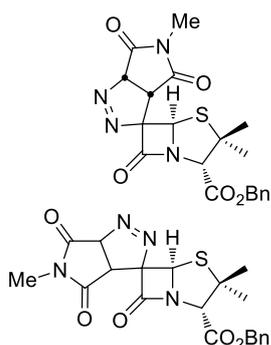
0.59 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 3 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou o composto **2.29d** (138 mg, 0.29 mmol, 73%). p.f. 60-61 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1785, 1734, 1496 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.33 (3H, s, 2 α -Me), 1.57 (3H, s, 2 β -Me), 3.96 (3H, s), 4.81 (1H, s, H-3), 6.34 (1H, s, H-5), 6.85 (1H, s, CHPh_2), 7.01 (1H, s, H-4'), 7.32-7.38 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.9, 31.9, 52.6, 60.4, 62.3, 69.1, 79.0, 104.3, 127.0, 127.7, 128.3, 128.6, 128.7, 128.7, 138.9, 145.6, 149.5, 151.7, 161.8, 166.8; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [MH^+], 478.14312; encontrada 478.14308; $[\alpha]_D^{20} +225$ (*c* 1, CH_2Cl_2).



Espiro[penicilano-6,4'-(7'-fenil-6',8'-dioxo-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-eno)-3-carboxilato de benzilo (2.32a e 2.33a).

Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (177 mg, 0.56 mmol) e da *N*-fenilmaleimida (**2.30**) (150 mg, 0.87 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 6 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou uma mistura dos compostos **2.32a** e **2.33a** (77:23) como um óleo amarelo (106 mg, 0.22 mmol, 39%). Os produtos foram também preparados pelo método B, a partir do 6-diazopenicilano **2.8a** (178 mg, 0.56 mmol) e da *N*-fenilmaleimida (**2.30**) (105 mg, 0.60 mmol). A solução foi irradiada em micro-ondas durante 3 minutos. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou uma mistura dos compostos **2.32a** e **2.33a** (66:34) (34 mg, 0.069 mmol, 12%). O composto **2.32a** foi obtido puro por cristalização, a partir de acetato de etilo/hexano, como um sólido branco.

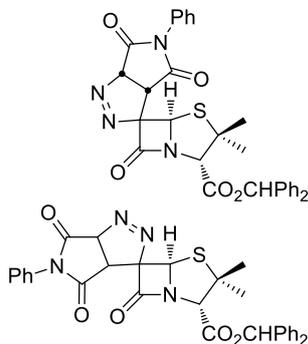
Composto 2.32a (maioritário). p.f. 194-195 °C. IV (KBr) 1781, 1747, 1735, 1723, 1500 cm^{-1} ; RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 1.44 (3H, s, 2 α -Me), 1.69 (3H, s, 2 β -Me), 3.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-5'), 4.86 (1H, s, H-3), 5.28 (2H, sl, CH_2Ph), 5.74 (1H, s, H-5), 6.21 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 7.21-7.23 (2H, m), 7.43-7.49 (8H, m); RMN ^{13}C δ (DMSO- d_6) 25.6, 33.2, 43.5, 64.0, 67.0, 69.1, 71.2, 96.7, 109.2, 126.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129.1, 131.4, 135.1, 164.9, 167.0, 168.2, 171.7; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [MH^+], 491.13837; encontrada 491.13711; $[\alpha]_D^{20} -125$ (*c* 1, CH_2Cl_2).



Espiro[penicilinato-6,4'-(7'-metil-6',8'-dioxo-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-eno)]-3-carboxilato de benzilo (2.32b e 2.33b). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8a** (174 mg, 0.55 mmol) e da *N*-metilmaleimida (**2.31**) (98 mg, 0.88 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 6 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] originou

uma mistura dos compostos **2.32b** e **2.33b** (82:18) como um óleo amarelo (60 mg, 0.14 mmol, 25%).

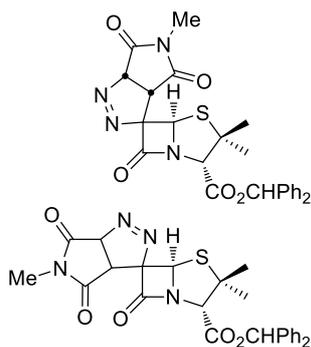
Composto 2.32b (maioritário). IV (CH₂Cl₂) 1794, 1743, 1713, 1540 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.41 (3H, s, 2α-Me), 1.74 (3H, s, 2β-Me), 2.91 (3H, s), 3.53 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 4.60 (1H, s, H-3), 5.12-5.21 (2H, m, CH₂Ph), 5.74 (1H, s, H-5), 5.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1'), 7.29-7.31 (5H, m, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 24.5, 25.0, 32.8, 41.4, 65.0, 66.7, 68.8, 69.9, 94.0, 108.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 133.5, 162.7, 165.8, 167.0, 170.3; EMAR (ESI): calculada para C₂₀H₂₀N₄NaO₅S [MNa⁺], 451.10466; encontrada 451.10511.



Espiro[penicilinato-6,4'-(7'-fenil-6',8'-dioxo-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-eno)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.32c e 2.33c). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilinato **2.8b** (100 mg, 0.25 mmol) e da *N*-fenilmaleimida (**2.30**) (71 mg, 0.41 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 6 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]

originou uma mistura dos compostos **2.32c** e **2.33c** (86:14) como um óleo amarelo (110 mg, 0.19 mmol, 76%). O composto **2.32c** foi obtido puro por cristalização, a partir de acetato de etilo/hexano, como um sólido branco.

Composto 2.32c (maioritário). p.f. 191-192 °C. IV (KBr) 1778, 1756, 1735, 1724, 1595 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.36 (3H, s, 2α-Me), 1.80 (3H, s, 2β-Me), 3.69 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 4.73 (1H, s, H-3), 5.93 (1H, s, H-5), 6.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1'), 7.00 (1H, s, CHPh₂), 7.25-7.47 (15H, m, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 26.0, 33.9, 42.6, 66.5, 70.0, 70.9, 78.8, 94.9, 110.5, 126.5, 127.2, 127.5, 128.4, 128.5, 128.7, 128.7, 129.3, 129.4, 130.8, 138.9, 163.7, 166.1, 166.7, 170.7; EMAR (ESI): calculada para C₃₁H₂₇N₄O₅S [MH⁺], 567.16967; encontrada 567.16873; [α]_D²⁰-85 (*c* 1, CH₂Cl₂).



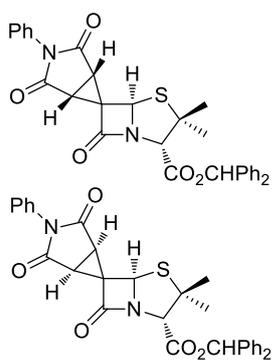
Espiro[penicilano-6,4'-(7'-metil-6',8'-dioxo-2,3,7-triazabicyclo[3.3.0]oct-2-eno)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.32d e 2.33d). Preparados pelo método A, a partir do 6-diazopenicilano **2.8b** (158 mg, 0.40 mmol) e da *N*-metilmaleimida (**2.31**) (71 mg, 0.64 mmol). A mistura reaccional ficou em agitação durante 6 h. A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)]

originou uma mistura dos compostos **2.32d** e **2.33d** (80:20) como um óleo amarelo (118 mg, 0.23 mmol, 58%). O composto **2.32d** foi obtido puro por cristalização, a partir de acetato de etilo/hexano, como um sólido branco.

Composto 2.32d (maioritário). p.f. 171-172 °C. IV (KBr) 1774, 1745, 1710, 1494 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.36 (3H, s, 2 α -Me), 1.83 (3H, s, 2 β -Me), 3.01 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 4.73 (1H, s, H-3), 5.85 (1H, s, H-5), 5.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1'), 6.99 (1H, s, CHPh_2), 6.90-7.37 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.5, 25.8, 33.9, 42.4, 66.3, 70.0, 71.0, 78.8, 95.0, 109.5, 127.2, 127.5, 128.4, 128.5, 128.7, 128.7, 138.9, 163.7, 166.1, 167.8, 171.2; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [MH^+], 505.15402; encontrada 505.15385; $[\alpha]_D^{20} +20$ (c 1, CH_2Cl_2).

6.4.3 Procedimento geral para a síntese das espirociclopropil- β -lactamas

Uma solução da correspondente espiro- β -lactama **2.32** (50 mg) em 1,2,4-triclorobenzeno (1 mL) foi irradiada num reactor de micro-ondas à temperatura de 250 °C durante 2 minutos. A mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)].

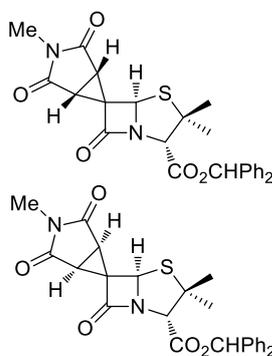


Espiro[penicilano-6,6'-(3'-fenil-2',4'-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.45a e 2.46a). Preparados a partir do composto **2.32c** (53 mg, 0.094 mmol). A purificação por cromatografia em coluna originou uma mistura dos compostos **2.45a** e **2.46a** (77:23) como um óleo castanho (47 mg, 0.088 mmol, 94%). O composto **2.45a** foi obtido puro por cristalização, a partir de acetato de etilo/hexano, como um sólido

branco.

Composto 2.45a. p.f. 232-233 °C. IV (CH₂Cl₂) 1786, 1735, 1719 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.22 (3H, s, 2α-Me), 1.54 (3H, s, 2β-Me), 3.16 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-1'), 3.25 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-5'), 4.60 (1H, s, H-3), 5.43 (1H, s, H-5), 6.87 (1H, s, CHPh₂), 7.18-7.39 (15H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 24.1, 29.8, 29.8, 33.1, 54.1, 63.7, 68.4, 69.5, 77.6, 126.0, 126.1, 126.5, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 130.3, 138.0, 165.3, 167.8, 168.1, 170.4; EMAR (ESI): calculada para C₃₁H₂₆N₂NaO₅S [MNa⁺], 561.14546; encontrada 561.14397; [α]_D²⁰ +135 (*c* 1, CH₂Cl₂).

Composto 2.46a. RMN ¹H δ 1.19 (3H, s, 2α-Me), 1.51 (3H, s, 2β-Me), 3.09 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.33 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.57 (1H, s, H-3), 5.46 (1H, s, H-5), 6.88 (1H, s, CHPh₂), 7.18-7.39 (15H, m, Ar-H).



Espiro[penicilanato-6,6'-(3'-metil-2',4'-dioxo-3-azabicyclo [3.1.0]hexano)]-3-carboxilato de benzidrilo (2.45b e 2.46b).

Preparados a partir do composto **2.32d** (46 mg, 0.091 mmol). A purificação por cromatografia em coluna originou uma mistura dos compostos **2.45b** e **2.46b** (72:28) como um óleo castanho (28 mg, 0.058 mmol, 64%).

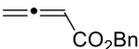
Composto 2.42b. IV (CH₂Cl₂) 1786, 1735, 1711 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.20 (3H, s, 2α-Me), 1.51 (3H, s, 2β-Me), 2.84 (3H, s), 3.02 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-1'), 3.12 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-5'), 4.56 (1H, s, H-3), 5.38 (1H, s, H-5), 6.85 (1H, s, CHPh₂), 7.12-7.28 (10H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 24.8, 25.1, 30.4, 30.5, 34.1, 55.3, 64.6, 69.5, 70.4, 78.6, 127.0, 127.1, 127.5, 127.6, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 139.0, 166.3, 169.7, 170.1, 171.5; EMAR (ESI): calculada para C₂₆H₂₄N₂NaO₅S [MNa⁺], 499.12981; encontrada 499.13084.

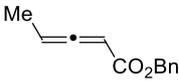
Composto 2.46b. RMN ¹H δ 1.17 (3H, s, 2α-Me), 1.55 (3H, s, 2β-Me), 2.81 (3H, s), 2.96 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.18 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.52 (1H, s, H-3), 5.26 (1H, s, H-5), 6.88 (1H, s, CHPh₂), 7.19-7.28 (10H, m, Ar-H).

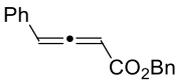
6.5 Sínteses referentes ao capítulo 3

6.5.1 Procedimento geral para a síntese de alenos

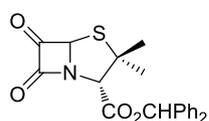
A síntese dos alenos foi efectuada com base num procedimento da literatura³ modificado. A uma solução de acetato 2-(trifenilfosforanilideno) de benzilo^{5b} (0.67 mmol) em THF seco e em atmosfera inerte adicionou-se trietilamina (0.16 mL). Em seguida, adicionou-se uma solução de cloreto de ácido (0.67 mmol) em THF (0.16 mL). Deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. O sólido formado foi filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente foi evaporado.

 **Buta-2,3-dienoato de benzilo (3.13a).** O aleno **3.13a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo (87%). RMN ¹H δ 5.17 (2H, s), 5.20 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.67 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 7.31-7.36 (5H, m, Ar-*H*).

 **Penta-2,3-dienoato de benzilo (3.13b).** O aleno **3.13b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo (66%). RMN ¹H δ 1.78 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 5.18 (2H, s), 5.60-5.62 (2H, m), 7.35-7.36 (5H, m, Ar-*H*).

 **4-Fenilbuta-2,3-dienoato de benzilo (3.13c).** O aleno **3.13c** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido como um óleo (41%). RMN ¹H δ 5.19-5.20 (2H, m), 6.05 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.21-7.35 (10H, m, Ar-*H*).

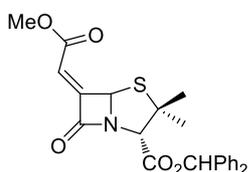
6.5.2 Procedimento geral para a síntese de 6-alquilidenopenicilanatos



6-oxopenicilanato de benzidrilo (3.22). O 6-oxopenicilanato **3.22** foi preparado por um método descrito na literatura.⁴ RMN ¹H δ 1.33 (3H,

s, 2 α -Me), 1.53 (3H, s, 2 β -Me), 4.88 (1H, s, H-3), 5.81 (1H, s, H-5); 6.98 (1H, s, *CHPh*₂), 7.35-7.38 (10H, m, Ar-*H*).

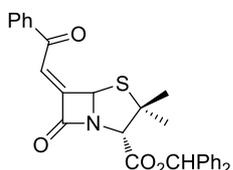
O 6-oxopenicilanato de benzidrilo⁴ (**3.22**) foi dissolvido em diclorometano (13 mL), a solução foi arrefecida a -55 °C sob atmosfera inerte, e o ileto de fósforo apropriado (2.57 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionado gota a gota. Após adição completa do ileto de fósforo,⁵ deixou-se a mistura reaccional em agitação por 10 minutos e em seguida deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. De seguida, a mistura reaccional foi lavada com água (20 mL). A fase orgânica foi separada, seca e o solvente evaporado a pressão reduzida. Finalmente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna.



6-(*Z*)-(1-Metoxycarbonilmetileno)penicilanato de benzidrilo

(3.19a). Preparado a partir do 6-oxopenicilanato **3.22** (0.33 g, 0.87 mmol) e do ileto de fósforo **3.23a** (0.34 g, 0.83 mmol), tal como descrito no procedimento geral. Após a purificação por

cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], o composto **3.19a** foi obtido como um óleo castanho (0.24 g, 0.55 mmol, 66%). IV (CH_2Cl_2) 1779, 1743, 1732 cm^{-1} ; RMN ¹H δ 1.27 (3H, s, 2 α -Me), 1.56 (3H, s, 2 β -Me), 3.81 (3H, s, CO_2Me), 4.66 (1H, s, H-3), 6.03 (1H, s, H-5), 6.31 (1H, s, CHCO_2Me), 6.96 (1H, s, *CHPh*₂), 7.32-7.38 (10H, m, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 25.4, 33.6, 52.5, 63.9, 69.0, 70.7, 78.5, 115.4, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 139.1, 139.2, 156.8, 164.2, 166.3, 166.7; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5\text{S}$ [MNa^+], 460.11891; encontrada 460.11841; $[\alpha]_D^{20} +220$ (*c* 1, CH_2Cl_2).

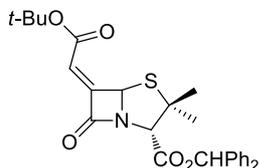


6-(*Z*)-(1-Benzoilmetileno)penicilanato de benzidrilo (**3.19b**):

Preparado a partir do 6-oxopenicilanato **3.22** (1.00 g, 2.62 mmol) e do ileto de fósforo **3.23b** (0.94 g, 2.47 mmol), tal como descrito no procedimento geral. Após a purificação por cromatografia em

coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], o composto **3.19b** foi obtido como um óleo amarelo (0.57 g, 1.18 mmol, 48 %). IV (CH_2Cl_2) 1774, 1745, 1638 cm^{-1} ; RMN ¹H δ 1.28 (3H, s, 2 α -Me), 1.59 (3H, s, 2 β -Me), 4.68 (1H, s, H-3), 6.16 (1H, s, H-5), 6.98 (1H, s, *CHPh*₂), 7.31-7.41 (10H, m, Ar-*H*), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-*H*), 7.62-7.66 (1H, m, Ar-*H*), 7.99 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 25.5, 33.4, 63.8, 69.7, 71.1, 78.4,

116.2, 127.1, 127.5, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 129.0, 134.1, 135.0, 137.0, 139.0, 139.2, 156.3, 166.8, 167.4, 188.3; EMAR (ESI): calculada para $C_{29}H_{25}NNaO_4S$ [MNa^+] 506.13965; encontrada 506.13752; $[\alpha]_D^{20} +110$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

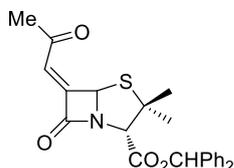


6-(Z)-(1-*tert*-Butoxycarbonylmileno)penicilinato de

benzidriilo (3.19c): Preparado a partir do 6-oxopenicilinato **3.22**

(1.08 g, 2.83 mmol) e do ileto de fósforo **3.23c** (1.00 g, 2.66 mmol), tal como descrito no procedimento geral. Após a

purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], o composto **3.19c** foi obtido como um óleo castanho (0.64 g, 1.33 mmol, 50%). IV (CH_2Cl_2) 1780, 1745, 1723 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.28 (3H, s, 2 α -Me), 1.52 (9H, s, CO_2tBu), 1.57 (3H, s, 2 β -Me), 4.65 (1H, s, H-3), 5.99 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, s, $CHCO_2tBu$), 6.95 (1H, s, $CHPh_2$), 7.30-7.37 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.5, 28.1, 33.8, 63.9, 69.2, 70.7, 78.4, 82.8, 118.1, 127.1, 127.5, 128.2, 128.6, 128.7, 139.1, 139.2, 155.1, 162.9, 166.8; EMAR (ESI): calculada para $C_{27}H_{29}NNaO_5S$ [MNa^+], 502.16586; encontrada 502.16531; $[\alpha]_D^{20} +150$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).



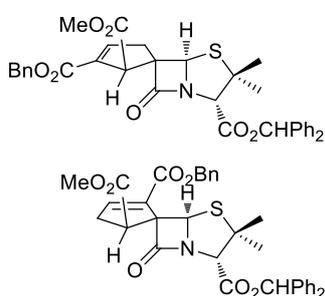
6-(Z)-(1-Acetilmetileno)penicilinato de benzidriilo (3.19d).

Preparado a partir do 6-oxopenicilinato **3.22** (2.86 g, 7.50 mmol) e do ileto de fósforo **3.23d** (2.24 g, 7.04 mmol), tal como descrito no procedimento geral. Após a purificação por cromatografia em

coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], o composto **3.19d** foi obtido como um óleo castanho (1.25 g, 2.97 mmol, 42 %). IV (CH_2Cl_2) 1776, 1744, 1655 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.27 (3H, s, 2 α -Me), 1.56 (3H, s, 2 β -Me), 2.35 (3H, s, $COMe$), 4.66 (1H, s, H-3), 6.03 (1H, s, H-5), 6.54 (1H, s, $CHCOMe$), 6.96 (1H, s, $CHPh_2$), 7.31-7.38 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.4, 31.3, 33.6, 64.0, 69.4, 70.9, 78.5, 120.0, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 139.1, 139.2, 154.2, 166.7, 167.7, 196.2; EMAR (ESI): calculada para $C_{24}H_{24}NO_4S$ [MH^+] 422.14206; encontrada 422.14104; $[\alpha]_D^{20} +230$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

6.5.3 Procedimento geral para a síntese de espirociclopentenil- β -lactamas

A uma mistura do respectivo 6-alkilidenopenicilanato (0.40 mmol) e trifetilfosfina (PPh_3) (20 mol%) em tolueno (3 mL), foi adicionada uma solução do aleno **3.11** (0.40 mmol) em tolueno (2 mL). A mistura reaccional ficou em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera inerte durante o tempo indicado em cada caso. A reacção foi controlada por TLC. O solvente foi evaporado e a mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna.



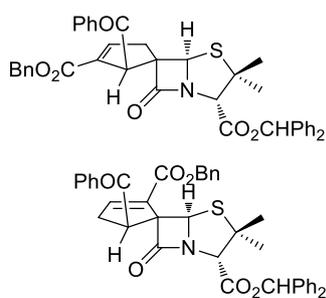
(1'R,6R)-Espiró(ciclopent-3-enil)-5',6-penicilanato-1',2',3-tricarboxilato de 2'-benzilo 3-benzidrilo e 1'-metilo (**3.27a**) e (1'R,6S)-Espiró(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilanato-1',4',3-tricarboxilato de 4'-benzilo 3-benzidrilo e 1'-metilo (**3.28a**). Preparados a partir do aleno **3.113a** (71 mg, 0.41 mmol) e do 6-alkilidenopenicilanato

3.19a (180 mg, 0.41 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 5 h). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3) e (1:2)], deu por ordem de eluição, o composto **3.27a** como um óleo amarelo (101 mg, 0.17 mmol, 41%) e o composto **3.28a** como um óleo amarelo (66 mg, 0.11 mmol, 27%).

Composto 3.27a. IV (CH_2Cl_2) 1777, 1745, 1727, 1686 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.23 (3H, s, 2 α -Me), 1.59 (3H, s, 2 β -Me), 3.05 (1H, dd, $J = 18.4$, $J = 2.8$ Hz, H-4'), 3.32 (1H, pseudo-d, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 3.66 (3H, s, CO_2Me), 4.06 (1H, s, H-1'), 4.53 (1H, s, H-3), 5.12 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.23 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.40 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, CHPh_2), 7.00 (1H, sl, H-3'), 7.32-7.36 (15H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.0, 32.8, 40.0, 52.2, 52.5, 63.5, 66.6, 67.9, 68.7, 70.8, 78.4, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 134.3, 135.6, 139.2, 145.2, 162.5, 166.9, 171.7, 175.3; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NNaO}_7\text{S}$ [MNa^+] 634.18699; encontrada 634.18726; $[\alpha]_D^{20} +210$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

Composto 3.28a. IV (CH_2Cl_2) 1772, 1735, 1732, 1716 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.10 (3H, s, 2 α -Me), 1.50 (3H, s, 2 β -Me), 2.54 (1H, dd, $J = 18.8$, $J = 2.4$ Hz, H-2'), 3.01 (1H, ddd, $J = 18.8$, $J = 8.4$ e 2.0 Hz, H-2'), 3.48 (1H, pseudo-d, $J = 8.4$ Hz, H-1'), 3.61 (3H, s, CO_2Me), 4.48 (1H, s, H-3), 5.11 (2H, s, CH_2Ph), 6.08 (1H, s, H-5), 6.86 (1H, s,

*CHPh*₂), 6.93 (1H, sl, H-3'), 7.18-7.39 (15H, m, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 24.6, 32.3, 35.3, 46.8, 51.4, 61.4, 65.4, 67.6, 69.7, 72.0, 77.2, 126.3, 126.4, 127.1, 127.2, 127.3, 127.5, 132.6, 134.6, 138.4, 145.0, 161.4, 165.5, 172.1, 172.4; EMAR (ESI): calculada para C₃₅H₃₃NNaO₇S [MNa⁺] 634.18699; encontrada 634.18757; [α]_D²⁰+220 (*c* = 0.75, CH₂Cl₂).



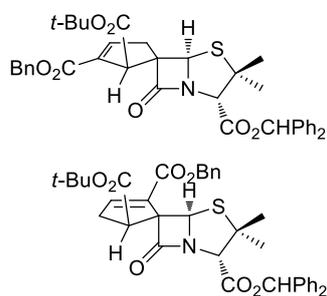
(1'*R*,6*R*)-1'-Benzoilespiro(ciclopent-3-enil)-5',6-penicilanato-2',3-dicarboxilato de 2'-benzilo e 3-benzidrilo (**3.27b**) e (1'*R*,6*S*)-1'-benzoilespiro(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilanato-3,4'-dicarboxilato de 4'-benzilo e 3-benzidrilo (**3.28b**). Preparados a partir do aleno **3.13a** (70 mg, 0.40 mmol) e do 6-alquilidenopenicilanato **3.19b** (193

mg, 0.40 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reação: 5 h). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)], deu por ordem de eluição, o composto **3.27b** como um óleo amarelo (94 mg, 0.14 mmol, 35%) e o composto **3.28b** como um sólido de baixo ponto de fusão amarelo (138 mg, 0.21 mmol, 53%).

Composto 3.27b. IV (CH₂Cl₂) 1775, 1746, 1716, 1671 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.11 (3H, s, 2α-Me), 1.51 (3H, s, 2β-Me), 3.10 (1H, dd, *J* = 18.4, *J* = 2.8 Hz, H-4'), 3.55 (1H, pseudo-d, *J* = 18.4 Hz, H-4'), 4.53 (1H, s, H-3), 4.96 (2H, s, CH₂Ph), 5.17 (1H, sl, H-1'), 5.43 (1H, s, H-5), 6.91 (1H, s, CHPh₂), 7.06 (1H, sl, H-3'), 7.13 (2H, m, Ar-*H*), 7.25-7.41 (15H, m, Ar-*H*), 7.52-7.56 (1H, m, Ar-*H*), 8.06 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 26.0, 32.4, 40.7, 52.7, 64.1, 66.6, 69.0, 70.6, 71.1, 78.3, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 129.3, 133.5, 135.3, 135.8, 137.3, 139.1, 139.2, 145.8, 162.7, 166.9, 176.3, 201.0; EMAR (ESI): calculada para C₄₀H₃₅NNaO₆S [MNa⁺] 680.20773; encontrada 680.20745; [α]_D²⁰+280 (*c* = 1, CH₂Cl₂).

Compostos 3.28b. p.f. 110-112 °C; IV (CH₂Cl₂) 1781, 1750, 1721, 1677 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.11 (3H, s, 2α-Me), 1.52 (3H, s, 2β-Me), 2.51 (1H, dd, *J* = 18.8, *J* = 2.4 Hz, H-2'), 3.20 (1H, ddd, *J* = 18.8, *J* = 8.4 e 2.0 Hz, H-2'), 4.55 (s, 1 H, H-3), 4.56 (1H, pseudo-d, *J* = 8.4 Hz, H-1'), 5.21 (2H, s, CH₂Ph), 6.29 (1H, s, H-5), 6.91 (1H, sl, H-3'), 6.94 (1H, s, CHPh₂), 7.29-7.51 (17H, m, Ar-*H*), 7.58-7.62 (1H, m, Ar-*H*), 7.94 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar-*H*); RMN ¹³C δ 24.7, 31.6, 34.8, 48.3, 61.5, 65.4, 68.0, 69.9, 72.8, 77.2, 126.3, 126.3, 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.5, 127.9, 132.5, 133.2, 134.0, 134.7, 138.5, 143.7, 161.4, 165.6, 173.2, 197.2; EMAR (ESI): calculada

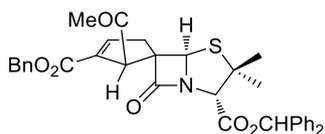
para $C_{40}H_{35}NNaO_6S$ [MNa^+] 680.20773; encontrada 680.20760; $[\alpha]_D^{20} +385$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).



(1'R,6R)-Espiró(ciclopent-3-enil)-5',6-penicilanato-1',2',3-tricarboxilato de 2'-benzilo 3-benzidrilo e 1'-tert-butilo (3.27c) e (1'R,6S)-Espiró(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilanato-1',4',3-tricarboxilato de 4'-benzilo 3-benzidrilo e 1'-tert-butilo (3.28c). Preparados a partir do aleno **3.13a** (72 mg, 0.41 mmol) e do 6-alkilidenopenicilanato **3.19c** (198 mg, 0.41 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 5 h). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] originou uma mistura dos compostos **3.27c** e **3.28c** como um óleo incolor (135 mg, 0.21 mmol, 50%).

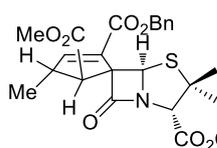
Composto 3.27c. IV (CH_2Cl_2) 1774, 1746, 1720, 1631 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.16 (3H, s, 2α -Me), 1.30 (9H, s, CO_2t -Bu), 1.54 (3H, s, 2β -Me), 2.92 (1H, dd, $J = 18.4$, $J = 2.8$ Hz, H-4'), 3.21 (1H, pseudo-d, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 3.88 (1H, s, H-1'), 4.46 (1H, s, H-3), 5.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, CH_2Ph), 5.36 (1H, s, H-5), 6.86 (1H, s, $CHPh_2$), 6.93 (1H, sl, H-3'), 7.18-7.39 (15H, m, Ar-H); EMAR (ESI): calculada para $C_{38}H_{40}NO_7S$ [MH^+] 654.25200; encontrada 654.25266.

Composto 3.28c. IV (CH_2Cl_2) 1774, 1746, 1720, 1631 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.13 (3H, s, 2α -Me), 1.35 (9H, s, CO_2t -Bu), 1.52 (3H, s, 2β -Me), 2.50 (1H, dd, $J = 18.8$, $J = 2.8$ Hz, H-2'), 3.01 (1H, ddd, $J = 18.8$, $J = 8.4$ e 1.6 Hz, H-2'), 3.37 (1H, pseudo-d, $J = 8.4$ Hz, H-1'), 4.48 (1H, s, H-3), 5.10 (2H, s, CH_2Ph), 6.11 (1H, s, H-5), 6.86 (1H, s, $CHPh_2$), 6.93 (1H, sl, H-3'), 7.26-7.36 (15H, m, Ar-H); EMAR (ESI): calculada para $C_{38}H_{40}NO_7S$ [MH^+] 654.25200; encontrada 654.25266.



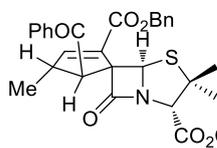
(1'R,6R)-1'-Acetilespiró(ciclopenten-3-enil)-5',6-penicilanato-2',3-dicarboxilato de 2'-benzilo e 3-benzidrilo (3.27d): Preparado a partir do aleno **3.13a** (71 mg, 0.41 mmol) e do 6-alkilidenopenicilanato **3.19d** (172 mg, 0.41 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 3 h). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4), (1:3) e (1:2)], o composto **3.27d** foi obtido como um óleo amarelo (99 mg, 0.17 mmol, 41%). IV (CH_2Cl_2) 1775, 1744, 1709, 1630 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.22 (3H, s, 2α -Me), 1.62 (3H, s, 2β -Me), 2.42 (3H, s,

COMe), 2.99 (1H, dd, $J = 18.4$, $J = 2.8$ Hz, H-4'), 3.33 (1H, pseudo-d, $J = 18.4$ Hz, H-4'), 4.28 (1H, s, H-1'), 4.54 (1H, s, H-3), 5.15 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH₂Ph), 5.20 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH₂Ph), 5.42 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, CHPh₂), 6.98 (1H, sl, H-3'), 7.26-7.36 (15H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 26.1, 32.6, 32.8, 40.1, 58.4, 63.8, 66.8, 69.0, 69.7, 70.9, 78.3, 127.0, 127.8, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 134.8, 135.4, 139.1, 139.2, 145.6, 163.1, 166.9, 176.0, 209.3; EMAR (ESI): calculada para C₃₅H₃₄NO₆S [MH⁺] 596.21013; encontrada 596.20818; $[\alpha]_D^{20} +220$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂).



(1*R*,2*R*,6*S*)-2'-Metilepiro(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilanoato-1',3,4'-tricarboxilato 4'-benzilo de 3-benzidriilo e 1'-metilo (**3.32a**). Preparado a partir do aleno **3.13b** (79 mg,

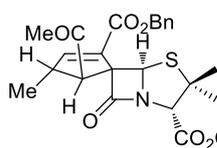
0.42 mmol) e do 6-alkilidenopenicilanoato **3.19a** (184 mg, 0.42 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reação: 5 h). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:7), (1:6), (1:5) e (1:4)], o composto **3.32a** foi obtido como um óleo amarelo (109 mg, 0.17 mmol, 40%). IV (CH₂Cl₂) 1778, 1743, 1731, 1728 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.22 (3H, s, 2α-Me), 1.37 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, Me-2'), 1.59 (3H, s, 2β-Me), 3.28-3.32 (1H, m, H-2'), 3.64 (3H, s, CO₂Me), 4.10 (1H, sl, H-1'), 4.53 (1H, s, H-3), 5.09 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH₂Ph), 5.26 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH₂Ph), 5.49 (1H, s, H-5), 6.92 (2H, sl, CHPh₂ e H-3'), 7.33-7.36 (15H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 16.4, 26.0, 32.7, 45.2, 52.5, 52.6, 63.3, 66.7, 68.0, 68.9, 69.5, 78.4, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.6, 132.3, 135.6, 139.1, 139.3, 150.0, 162.8, 166.9, 172.0, 176.2; EMAR (ESI): calculada para C₃₆H₃₅NNaO₇S [MNa⁺] 648.20264; encontrada 648.20469; $[\alpha]_D^{20} +200$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).



(1*R*,2*R*,6*S*)-1'-Benzoil-2'-metilepiro(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilanoato-3,4'-dicarboxilato de 4'-benzilo e 3-benzidriilo (**3.32b**). Preparado a partir do aleno **3.13b** (62 mg, 0.33 mmol) e

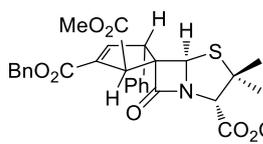
do 6-alkilidenopenicilanoato **3.19b** (158 mg, 0.33 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reação: 5 h). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4), (1:3) e depois (1:2)], o composto **3.32b** foi obtido como um sólido amarelo de baixo ponto de fusão (83 mg, 0.12 mmol, 36%). p.f. 64–66 °C. IV (CH₂Cl₂) 1769, 1743, 1717, 1678 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.10 (3H, s, 2α-Me), 1.48 (3H, d, $J = 10$ Hz, Me-2'), 1.56 (3H, s, 2β-Me), 2.81-2.84 (1H, m, H-2'), 4.11 (1H, sl, H-1'), 4.55 (1H, s, 3-H), 5.20 (2H, m, CH₂Ph), 6.23 (1H, s, H-5), 6.86 (1H, d, $J = 2.8$

Hz, H-3'), 6.93 (1H, s, CHPh₂), 7.26-7.52 (17H, m, Ar-H), 7.60-7.63 (1H, m, Ar-H), 7.93 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar-H); RMN ¹³C δ 20.3, 25.7, 32.7, 43.6, 56.3, 62.4, 66.4, 69.2, 71.1, 73.7, 78.2, 127.4, 128.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.0, 132.9, 133.5, 135.5, 135.7, 139.6, 149.9, 162.6, 166.7, 174.0, 198.0; EMAR (ESI): calculada para C₄₁H₃₈NO₆S [MH⁺] 672.24144; encontrada 672.24251; [α]_D²⁰ +240 (*c* = 1, CH₂Cl₂).



(1'R,2'R,6S)-1'-Acetil-2'-metilespiro(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilanoato-3,4'-dicarboxilato de 4'-benzilo e 3-benzidriilo (3.32c).

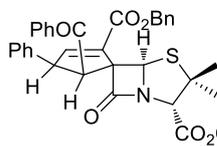
Preparado a partir do aleno **3.13b** (77 mg, 0.41 mmol) e do 6-alkilidenopenicilanoato **3.19d** (172 mg, 0.41 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 3 h). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4), (1:3) e (1:2)], o composto **3.29c** foi obtido como um óleo amarelo (93 mg, 0.15 mmol, 37%). IV (CH₂Cl₂) 1769, 1741, 1711, 1638 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.16 (3H, s, 2α-Me), 1.42 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, Me-2'), 1.56 (3H, s, 2β-Me), 2.27 (3H, s, COMe), 2.78-2.79 (1H, m, H-2'), 3.27 (1H, sl, H-1'), 4.54 (1H, s, H-3), 5.15 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 5.19 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 6.12 (1H, s, H-5), 6.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-3'), 6.93 (1H, s, CHPh₂), 7.26-7.46 (15H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 21.1, 25.7, 29.4, 35.2, 42.6, 61.1, 62.5, 66.4, 69.0, 71.0, 73.5, 78.2, 127.3, 128.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 132.5, 135.7, 139.5, 149.8, 162.5, 166.7, 173.6, 206.1; EMAR (ESI): calculada para C₃₆H₃₆NO₆S [MH⁺] 610.22579; encontrada 610.22352; [α]_D²⁰ +220 (*c* = 0.75, CH₂Cl₂).



(1'R,4'R,6R)-4'-Fenilespiro(ciclopent-3-enil)-5',6-penicilanoato-1',2',3-tricarboxilato de 2'-benzilo 3-benzidriilo e 1'-metilo (3.33a).

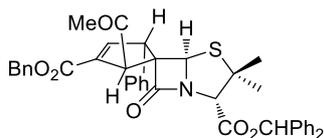
Preparado a partir do aleno **3.13c** (98 mg, 0.39 mmol) e do 6-alkilidenopenicilanoato **3.19a** (169 mg, 0.39 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 7 h). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)], o composto **3.33a** foi obtido como um óleo incolor (153 mg, 0.22 mmol, 56%). IV (CH₂Cl₂) 1775, 1720, 1682, 1645 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.11 (3H, s, 2α-Me), 1.56 (3H, s, 2β-Me), 3.60 (3H, s, CO₂Me), 4.22 (1H, s, H-1'), 4.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-4'), 4.51 (1H, s, H-3), 4.81 (1H, s, H-5), 5.13 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 5.31 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 6.89 (1H, s, CHPh₂), 6.98 (1H, sl, H-3'), 7.22-7.38 (20H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 25.9, 32.6, 52.3, 52.8, 57.3, 63.2, 66.9, 68.8, 68.9, 69.0, 78.2, 127.0, 127.4, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4,

128.4, 128.6, 128.6, 128.8, 129.5, 134.6, 135.6, 139.0, 139.3, 146.2, 162.7, 166.7, 171.7, 176.5; EMAR (ESI): calculada para $C_{41}H_{37}NNaO_7S$ [MNa^+] 710.21829; encontrada 710.21877; $[\alpha]_D^{20} +105$ ($c = 1, CH_2Cl_2$).



(1'R,2'S,6S)-1'-benzoyl-2'-fenilespiro(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilano-3,4'-dicarboxilato de 4'-benzilo e 3-benzidrilo

(3.34a). Preparado a partir do aleno **3.13c** (79 mg, 0.32 mmol) e do 6-alkilidenopenicilano **3.19b** (155 mg, 0.32 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 7 h). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:7)], o composto **3.34a** foi obtido como um sólido amarelo de baixo ponto de fusão (197 mg, 0.27 mmol, 84%). p.f. 72-74 °C. IV (CH_2Cl_2) 1770, 1743, 1720, 1676 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.08 (3H, s, 2 α -Me), 1.40 (3H, s, 2 β -Me), 3.87 (1H, sl, H-2'), 4.49 (1H, sl, H-1'), 4.52 (1H, s, H-3), 5.20 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.27 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 6.22 (1H, s, H-5), 6.88 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-3'), 6.94 (1H, s, $CHPh_2$), 7.26-7.48 (22H, m, Ar-H), 7.60-7.62 (1H, m, Ar-H), 7.88 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H); RMN ^{13}C δ 24.6, 31.4, 54.1, 55.2, 61.2, 65.6, 68.1, 70.8, 74.0, 77.2, 126.3, 126.3, 126.9, 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.9, 127.9, 132.6, 133.0, 134.4, 134.6, 138.3, 138.5, 145.9, 161.4, 165.7, 172.7, 197.2; EMAR (ESI): calculada para $C_{46}H_{40}NO_6S$ [MH^+] 734.25709, encontrada 734.25773; $[\alpha]_D^{20} +190$ ($c = 1, CH_2Cl_2$).



(1'R,4'R,6R)-1'-Acetil-4'-fenilespiro(ciclopent-3-enil)-5',6-penicilano-2',3-dicarboxilato de 2'-benzilo e 3-benzidrilo (3.33b) e (1'R,2'S,6S)-1'-acetil-2'-fenilespiro

(ciclopent-4-enil)-5',6-penicilano-3,4'-dicarboxilato de 4'-benzilo e 3-benzidrilo (3.34b). Preparados a partir do aleno **3.13c** (100 mg, 0.40 mmol) e do 6-alkilidenopenicilano **3.19d** (169 mg, 0.40 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 24 h). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5), (1:4) e (1:5)] deu por ordem de eluição, o composto **3.33b** como um óleo incolor (32 mg, 0.048 mmol, 12%) e o composto **3.34b** como um óleo incolor (130 mg, 0.19 mmol, 48%).

Composto 3.33b. IV (CH_2Cl_2) 1775, 1741, 1712, 1638 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.01 (3H, s, 2 α -Me), 1.52 (3H, s, 2 β -Me), 2.42 (3H, s, COMe), 4.36 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-4'), 4.42

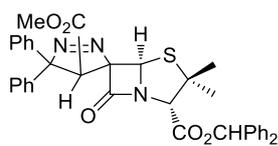
(1H, s, H-1'), 4.45 (1H, s, H-3), 4.70 (1H, s, H-5), 5.09 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.18 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 6.82 (1H, s, $CHPh_2$), 6.87 (1H, sl, H-3'), 7.15-7.29 (20H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.2, 32.3, 33.8, 57.0, 58.8, 63.6, 67.0, 69.0, 69.1, 70.7, 78.2, 127.0, 127.4, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 129.8, 135.2, 135.2, 136.6, 139.0, 139.3, 146.2, 163.1, 166.7, 177.4, 208.5; EMAR (ESI): calculada para $C_{41}H_{38}NO_6S$ $[MH^+]$ 672.24144; encontrada 672.23893; $[\alpha]_D^{20} +67$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2).

Composto 3.34b. IV (CH_2Cl_2) 1769, 1741, 1718, 1630 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.15 (3H, s, 2 α -Me), 1.50 (3H, s, 2 β -Me), 2.36 (3H, s, COMe), 3.67 (1H, sl, H-1'), 3.85 (1H, sl, H-2'), 4.52 (1H, s, H-3), 5.17 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 5.23 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 6.10 (1H, s, H-5), 6.85 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-3'), 6.94 (1H, s, $CHPh_2$), 7.25-7.48 (20H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.6, 30.6, 33.0, 54.2, 61.3, 62.4, 66.6, 69.0, 71.6, 74.6, 78.3, 127.3, 127.4, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 133.9, 135.6, 139.5, 139.9, 146.7, 162.3, 166.7, 173.3, 206.4; EMAR (ESI): calculada para $C_{41}H_{38}NO_6S$ $[MH^+]$ 672.24144; encontrada 672.23885; $[\alpha]_D^{20} +130$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

6.6 Sínteses referentes ao capítulo 4

6.6.1 Procedimento geral para a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com difenildiazometano

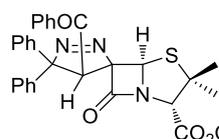
A uma solução do respectivo 6-alkilidenopenicilanato (0.40 mmol) em diclorometano (2 mL), foi adicionada gota a gota uma solução de difenildiazometano⁶ (0.48mmol) em diclorometano (3 mL). A mistura reaccional ficou em agitação sob atmosfera inerte durante o tempo e a temperatura indicados em cada caso. A reacção foi controlada por TLC. O solvente foi evaporado e a mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna.



(4'S,6S)-4'-Metoxycarbonil-5',5'-difeníl-4',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,3'-(3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.8a). Preparado a partir do 6-alkilidenopenicilato **3.19a** (509

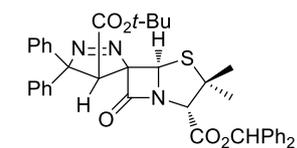
mg, 1.16 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 24 h, temperatura da reacção: 30 °C). Após a purificação por cromatografia em coluna

[acetato de etilo/hexano (1:4)], o composto **4.8a** foi obtido como um óleo amarelo (552 mg, 0.87 mmol, 75%). IV (CH_2Cl_2) 1786, 1743, 1739, 1600 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.27 (3H, s, 2 α -Me), 1.62 (3H, s, 2 β -Me), 3.06 (3H, s, CO_2Me), 4.22 (1H, s, H-4'), 4.60 (1H, s, H-3), 6.19 (1H, s, H-5), 6.97 (1H, s, CHPh_2), 7.18-7.36 (18H, m, Ar-H), 7.55 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.9, 33.1, 50.5, 51.9, 63.2, 69.7, 70.0, 78.5, 105.3, 110.7, 127.2, 127.3, 127.4, 127.6, 127.9, 127.9, 128.3, 128.4, 128.6, 128.6, 128.7, 139.1, 139.1, 139.6, 140.5, 166.1, 166.3, 168.8; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ [MNa^+] 654.20331, encontrada 654.20473; $[\alpha]_D^{20} +150$ (c 1, CH_2Cl_2).

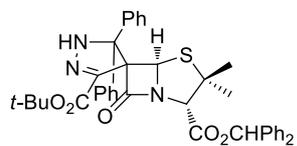


(4'S,6S)-4'-Benzoil-5',5'-difenil-4',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,3'-(3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.8b).

Preparado a partir do 6-alquilidenopenicilato **3.19b** (243 mg, 0.50 mmol) tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 24 h, temperatura da reacção: 30 °C). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:7)], o composto **4.8b** foi obtido como um óleo amarelo (31 mg, 0.046 mmol, 9%). IV (CH_2Cl_2) 1782, 1743, 1673, 1597 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.01 (3H, s), 1.13 (3H, s), 4.50 (1H, s), 4.63 (1H, s), 5.27 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.09-8.33 (25H, m, Ar-H); EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [MH^+] 678.24210, encontrada 678.24237.



(4'S,6S)-4'-tert-Butoxicarbonil-5',5'-difenil-4',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,3'-(3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.8c) e (6R)-3'-tert-butoxicarbonil-5',5'-difenil-



1',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.9).

Preparados a partir do 6-alquilidenopenicilato **3.19c** (231 mg, 0.48 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 48 h, temperatura da reacção: 30 °C). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)], deu por ordem de eluição, o composto **4.8c** como um óleo amarelo (148 mg, 0.22 mmol, 46%) e o composto **4.9** como um óleo amarelo (32 mg, 0.047 mmol, 10%).

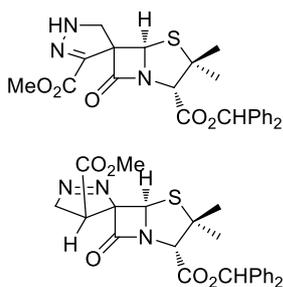
Composto 4.8c. IV (CH_2Cl_2) 1786, 1743, 1721, 1601 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 0.95 (9H, s, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 1.29 (3H, s, 2 α -Me), 1.63 (3H, s, 2 β -Me), 4.15 (1H, s, H-4'), 4.56 (1H, s, H-3), 6.23 (1H, s, H-5), 6.96 (1H, s, CHPh_2), 7.22-7.39 (18H, m, Ar-H), 7.52 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.2, 27.4, 32.7, 51.2, 63.4, 69.9, 70.0, 78.5, 82.8, 104.4,

110.9, 126.6, 127.0, 127.2, 127.4, 127.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.5, 128.7, 128.7, 139.1, 140.7, 143.9, 166.3, 166.5, 167.4; EMAR (ESI): calculada para $C_{40}H_{40}N_3O_5S$ $[MH^+]$ 674.26832, encontrada 674.26934; $[\alpha]_D^{20} +155$ (*c* 1.4, CH_2Cl_2).

Composto 4.9. IV (CH_2Cl_2) 3415, 1782, 1741, 1736 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.07 (3H, s, 2 α -Me), 1.60 (9H, s, CO_2t-Bu), 1.66 (3H, s, 2 β -Me), 4.61 (1H, s, H-3), 4.78 (1H, s, H-5), 6.30 (1H, s, NH), 6.79 (1H, s, $CHPh_2$), 7.16-7.46 (20H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 27.7, 28.2, 29.8, 65.1, 68.4, 69.9, 73.8, 78.1, 82.7, 83.6, 127.2, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 130.1, 138.7, 139.2, 139.3, 142.3, 143.6, 160.9, 166.8, 167.2; EMAR (ESI): calculada para $C_{40}H_{40}N_3O_5S$ $[MH^+]$ 674.26832, encontrada 674.26928; $[\alpha]_D^{20} +220$ (*c* 0.25, CH_2Cl_2).

6.6.2 Procedimento geral para a reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com diazometano

A uma solução do 6-alkilidenopenicilanato apropriado (0.40 mmol) em éter etílico (3 mL) a 0 °C foi adicionado excesso de diazometano⁷ em éter etílico. A mistura reaccional ficou em agitação manualmente durante o tempo indicado em cada caso e controlada por TLC. O excesso de diazometano foi evaporado com sopro de azoto e a mistura reaccional purificada por cromatografia em coluna.



(6R)-3'-Metoxycarbonil-1',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.11a) e (4'S,6S)-4'-metoxycarbonil-4',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,3'-(3H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.12a).

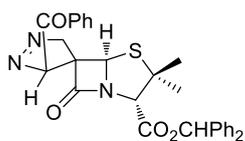
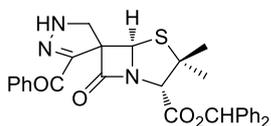
Preparados a partir do 6-alkilidenopenicilato **3.19a** (142 mg, 0.32 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 h). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], deu por ordem de eluição, o composto **4.11a** como um óleo castanho (80 mg, 0.17 mmol, 53%) e o composto **4.12a** como um óleo incolor (47 mg, 0.10 mmol, 31%).

A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], deu por ordem de eluição, o composto **4.11a** como um óleo castanho (80 mg, 0.17 mmol, 53%) e o composto **4.12a** como um óleo incolor (47 mg, 0.10 mmol, 31%).

Composto 4.11a. IV (CH_2Cl_2) 3338, 1790, 1743, 1732 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.24 (3H, s, 2 α -Me), 1.71 (3H, s, 2 β -Me), 3.83 (3H, s, CO_2Me), 4.05 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-5'), 4.10 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-5'), 4.67 (1H, s, H-3), 5.34 (1H, s, H-5), 6.59 (1H, sl, NH), 6.96 (1H, s, $CHPh_2$), 7.32-7.35 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 27.7, 29.6, 52.4, 57.5, 65.6,

67.3, 69.9, 72.7, 78.5, 126.9, 127.8, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 138.9, 139.0, 139.2, 162.1, 167.2, 169.8; EMAR (ESI): calculada para $C_{25}H_{26}N_3O_5S$ $[MH^+]$ 480.15877, encontrada 480.15859; $[\alpha]_D^{20} +133$ (c 0.75, CH_2Cl_2).

Composto 4.12a. IV (CH_2Cl_2) 1782, 1743, 1736, 1545 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.28 (3H, s, 2α -Me), 1.59 (3H, s, 2β -Me), 3.29 (1H, dd, $J = 8.8$ e 1.6 Hz, H-4'), 3.67 (3H, s, CO_2Me), 4.63 (1H, dd, $J = 18$ Hz, $J = 8.8$ Hz, H-5'), 4.64 (1H, s, H-3), 5.03 (1H, dd, $J = 18$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-5'), 6.19 (1H, s, H-5), 6.99 (1H, s, $CHPh_2$), 7.31-7.38 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 24.7, 32.4, 39.3, 51.7, 62.6, 68.2, 68.4, 77.6, 80.4, 107.5, 126.2, 126.4, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 138.0, 138.0, 165.1, 166.2, 169.7; EMAR (ESI): calculada para $C_{25}H_{26}N_3O_5S$ $[MH^+]$ 480.15877, encontrada 480.15944; $[\alpha]_D^{20} +380$ (c 0.75, CH_2Cl_2).



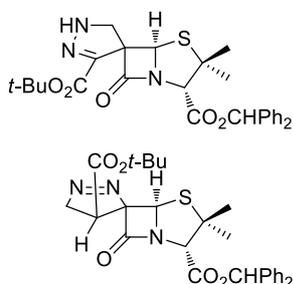
(6R)-3'-Benzoil-1',5'-di-hidroespiro[penicilanato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.11b) e (3'S,6R)-3'-benzoil-3',4'-di-hidroespiro[penicilanato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.13). Preparados a partir do 6-alkilidenopenicilato **3.19b** (68 mg, 0.14 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). A

purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] deu por ordem de eluição, o composto **4.13** como um sólido branco (44 mg, 0.084 mmol, 60%) e o composto **4.11b** como um sólido amarelo pálido (18 mg, 0.034 mmol, 25%).

Composto 4.11b. p.f. 170.9-172.5 °C (decompõe > 150 °C) (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3419, 1786, 1745, 1637 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.22 (3H, s, 2α -Me), 1.68 (3H, s, 2β -Me), 4.07-4.15 (2H, m, H-5'), 4.82 (1H, s, H-3), 5.40 (s, 1H, H-5), 6.56 (1H, sl, NH), 6.97 (1H, s, $CHPh_2$), 7.30-7.55 (13H, m, Ar-H), 7.99 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H); RMN ^{13}C δ 27.8, 29.7, 56.9, 65.9, 68.1, 70.1, 72.9, 78.4, 126.9, 127.8, 128.1, 128.1, 128.4, 128.6, 128.6, 129.9, 132.5, 137.0, 139.1, 139.2, 146.6, 167.4, 169.8, 187.1; EMAR (ESI): calculada para $C_{30}H_{28}N_3O_4S$ $[MH^+]$ 526.17921, encontrada 526.17950; $[\alpha]_D^{20} +130$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

Composto 4.13. p.f. 183.6-185.0 °C (decompõe > 169 °C) (a partir de acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1770, 1738, 1664, 1597 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.15 (3H, s, 2α -Me), 1.49 (3H, s, 2β -Me), 4.50 (1H, s, H-3), 5.51 (1H, dd, $J = 18$ Hz, $J = 2$ Hz, H-5'), 5.36 (1H, d, $J = 18$ Hz, H-5'), 5.56 (1H, s, H-5), 6.79 (1H, d, $J = 2$ Hz, H-3'), 6.94 (1H, s, $CHPh_2$), 7.31-7.38 (10H, m, Ar-H), 7.56-7.60 (2H, m, Ar-H), 7.67-7.71 (1H, m, Ar-H),

8.28 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); RMN ^{13}C δ 26.3, 31.4, 63.3, 63.5, 69.3, 69.4, 78.5, 82.9, 94.5, 127.0, 127.7, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 129.1, 129.4, 134.6, 136.1, 138.9, 139.1, 166.8, 174.7, 191.4; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{MH}^+]$ 526.17950, encontrada 526.18050; $[\alpha]_D^{20} +333$ (c 0.3, CH_2Cl_2).

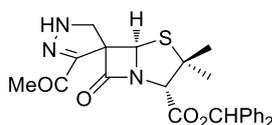


(6*R*)-3'-*tert*-Butoxicarbonil-1',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(4*H*-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.11c) e (4'*S*,6*R*)-4'-*tert*-butoxicarbonil-4',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,3'-(3*H*-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.12b). Preparados a partir do 6-alkilidenopenicilato 3.19c (108 mg, 0.23 mmol), tal como

descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). A purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] deu por ordem de eluição, o composto 4.11c como um sólido amarelo (60 mg, 0.12 mmol, 52%) e o composto 4.12b como um óleo amarelo (43 mg, 0.082 mmol, 36%).

Compound 4.11c. p.f. 82.8-84.7 °C. IV (KBr) 3350, 1793, 1751, 1701 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.24 (3H, s, 2 α -Me), 1.56 (9H, s, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 1.70 (3H, s, 2 β -Me), 4.02 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-5'), 4.08 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-5'), 4.69 (1H, s, H-3), 5.34 (1H, s, H-5), 6.18 (1H, sl, NH), 6.96 (1H, s, CHPh_2), 7.35 (10H, sl, Ar-H); RMN ^{13}C δ 27.8, 28.1, 29.5, 57.3, 65.6, 67.7, 69.9, 72.4, 78.4, 82.3, 126.9, 127.7, 128.2, 128.4, 128.6, 128.6, 139.0, 139.2, 141.5, 161.0, 167.3, 169.6; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{MNa}^+]$ 544.18766, encontrada 544.18678; $[\alpha]_D^{20} +130$ (c 1, CH_2Cl_2).

Composto 4.12b. IV (CH_2Cl_2) 1776, 1743, 1597 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.31 (3H, s, 2 α -Me), 1.41 (9H, s, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 1.61 (3H, s, 2 β -Me), 3.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4'), 4.56 (1H, dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 4.64 (1H, s, H-3), 4.98 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H-5'), 6.23 (1H, s, H-5), 6.99 (1H, s, CHPh_2), 7.31-7.81 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 24.9, 26.8, 32.2, 40.9, 62.6, 68.3, 68.6, 77.6, 80.2, 82.0, 107.1, 126.1, 126.4, 127.2, 127.4, 127.6, 127.7, 138.1, 165.3, 166.4, 168.0; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{MH}^+]$ 522.20572, encontrada 522.20581; $[\alpha]_D^{20} +347$ (c 0.75, CH_2Cl_2).

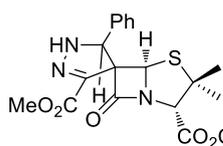


(6*R*)-3'-Acetil-1',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4*H*-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.11d). Preparado a partir do 6-alkilidenopenicilato 3.19d (143 mg, 0.34 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). Após evaporação do

solvente a pressão reduzida, o composto **4.11d** foi obtido como um óleo amarelo (153 mg, 0.33 mmol, 97%). IV (CH_2Cl_2) 3348, 1784, 1747, 1666 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.22 (3H, s, 2 α -Me), 1.73 (3H, s, 2 β -Me), 2.40 (3H, s, COMe), 4.03-4.10 (2H, m, H-5'), 4.76 (1H, s, H-3), 5.30 (1H, s, H-5), 6.43 (1H, sl, NH), 6.96 (1H, s, CHPh₂), 7.31-7.35 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.0, 27.8, 29.4, 57.6, 65.5, 66.6, 70.1, 72.5, 78.3, 126.9, 127.8, 128.1, 128.4, 128.6, 128.6, 139.1, 139.3, 147.3, 167.4, 169.9, 192.3; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [MH^+] 464.16385, encontrada 464.16386; $[\alpha]_D^{20} +120$ (*c* 1, CH_2Cl_2).

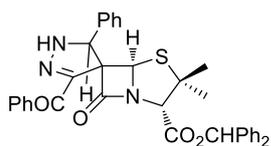
6.6.3 Procedimento geral para a reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar de 6-alkilidenopenicilanatos com fenildiazometano

A uma solução do 6-alkilidenopenicilanato apropriado (0.40 mmol) em éter etílico (3 mL) a 0 °C foi adicionado excesso de fenildiazometano⁸ em éter etílico. A mistura reaccional ficou em agitação sob atmosfera inerte durante o tempo indicado em cada caso e controlada por TLC. O excesso de fenildiazometano foi destruído com ácido acético e a mistura reaccional purificada por cromatografia em coluna, excepto quando indicado.

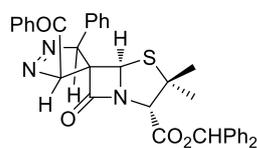


(5'S,6R)-3'-Metoxycarbonil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (**4.20a**). Preparado a partir do 6-alkilidenopenicilato **3.19a**

(250 mg, 0.57 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6), (1:5), (1:4), (1:3) e (1:2)], o composto **4.20a** foi obtido como um óleo incolor (130 mg, 0.23 mmol, 40%). IV (CH_2Cl_2) 3344, 1786, 1736 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.06 (3H, s, 2 α -Me), 1.64 (3H, s, 2 β -Me), 3.85 (3H, s, CO_2Me), 4.55 (1H, s, H-3), 4.76 (1H, s, H-5), 5.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-5'), 6.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, NH), 6.79 (1H, s, CHPh₂), 7.18-7.42 (15H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 27.7, 29.5, 59.4, 65.7, 66.7, 69.8, 70.9, 71.7, 78.2, 127.0, 127.3, 127.3, 120.1, 128.3, 128.5, 128.6, 129.1, 132.7, 139.2, 139.3, 140.1, 162.0, 166.7, 169.7; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [MH^+] 556.19007, encontrada 556.18920; $[\alpha]_D^{20} +115$ (*c* 1.3, CH_2Cl_2).



(5'S,6R)-3'-Benzoil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.20b) e

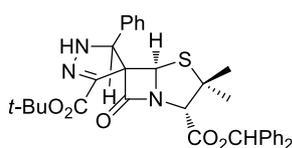


(3'S,5'S,6R)-3'-benzoil-5'-fenil-3',4'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.21a). Preparados a partir do

6-alkilidenopenicilato **3.19b** (194 mg, 0.40 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). O composto **4.21a** precipitou durante a reacção e foi recuperado no final da mesma por filtração como um sólido branco (26 mg, 0.043 mmol, 11%). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6), (1:5), (1:4) e (1:3) e (1:2)], o composto **4.20b** foi obtido como um sólido branco (72 mg, 0.12 mmol, 30%).

Composto 4.20b. p.f. 172.3-173.5 °C (decompõe > 130 °C) (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 3330, 1766, 1741, 1628 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.06 (3H, s, 2α-Me), 1.61 (3H, s, 2β-Me), 4.70 (1H, s, H-3), 4.85 (1H, s, H-5), 5.52 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5'), 6.78 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, NH), 6.79 (1H, s, CHPh₂), 7.18-7.59 (18H, m, Ar-H), 8.06 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar-H); RMN ¹³C δ 27.9, 29.8, 66.1, 66.9, 70.0, 71.2, 71.7, 78.2, 126.9, 127.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.5, 128.5, 129.2, 130.0, 132.6, 132.9, 136.8, 139.2, 139.4, 147.8, 166.8, 169.9, 187.1; EMAR (ESI): calculada para C₃₆H₃₂N₃O₄S [MH⁺] 602.21080, encontrada 602.21162; [α]_D²⁰ +120 (c 0.5, CH₂Cl₂).

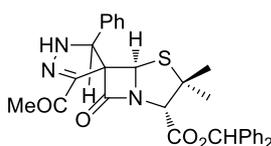
Composto 4.21a. p.f. 140.8-141.7 °C (éter etílico/hexano). IV (KBr) 1770, 1739, 1670, 1597 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.12 (3H, s, 2α-Me), 1.43 (3H, s, 2β-Me), 4.31 (1H, s, H-3), 5.71 (1H, s, H-5), 6.14 (sl, 1H, H-5'), 6.82 (1H, s, CHPh₂), 7.30 (1H, sl, H-3'), 7.31-7.36 (10H, m, Ar-H), 7.58-7.62 (2H, m, Ar-H), 7.68-7.72 (1H, m, Ar-H), 8.34 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H); RMN ¹³C δ 26.0, 32.5, 63.5, 68.5, 69.2, 71.2, 78.2, 95.9, 96.1, 127.0, 127.3, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.6, 128.8, 129.0, 129.1, 129.5, 133.3, 134.7, 136.1, 139.1, 139.2, 166.3, 171.8, 191.4; EMAR (ESI): calculada para C₃₆H₃₂N₃O₄S [MH⁺] 602.21080, encontrada 602.21202; [α]_D²⁰ +514 (c 0.35, CH₂Cl₂).



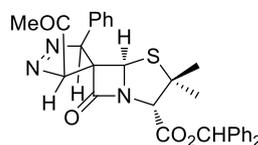
(5'S,6R)-3'-tert-Butoxycarbonil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.20c). Preparado a partir do

6-alkilidenopenicilato **3.19c** (121 mg, 0.25 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)], o composto **4.20c** foi obtido como um óleo amarelo (75

mg, 0.13 mmol, 52%). IV (CH_2Cl_2) 3342, 1786, 1735, 1709 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.06 (3H, s, 2 α -Me), 1.57 (9H, s, $\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 1.64 (3H, s, 2 β -Me), 4.57 (1H, s, H-3), 4.75 (1H, s, H-5), 5.46 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-5'), 6.51 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, NH), 6.79 (1H, s, CHPh_2), 7.16-7.43 (15H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 27.8, 28.2, 29.3, 65.6, 66.7, 69.8, 71.1, 71.4, 78.2, 82.5, 127.0, 127.2, 127.4, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 129.0, 129.1, 133.1, 139.2, 139.4, 142.1, 161.0, 166.8, 169.9; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [MH^+] 598.23702, encontrada 598.23766; $[\alpha]_D^{20} +115$ (c 1, CH_2Cl_2).



(5'S,6R)-3'-Acetil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (**4.20d**)



e (3'S,5'S,6R)-3'-acetil-5'-fenil-3',4'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (**4.21b**). Preparados a partir do 6-alkilidenopenicilato **3.19d**

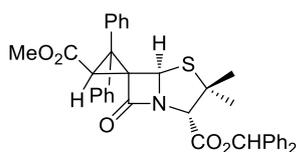
(169 mg, 0.40 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 30 min). O composto **4.21b** precipitou durante a reacção e foi recuperado no final da mesma por filtração como um sólido branco (26 mg, 0.048 mmol, 12%). Após a purificação por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5), (1:4), (1:3), (1:2) e (1:1)], o composto **4.20d** foi obtido como um sólido branco (141 mg, 0.26 mmol, 65%).

Composto 4.20d. p.f. 142.8-144.2 °C (éter etílico/hexano). IV (KBr) 3344, 1768, 1753, 1662 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.03 (3H, s, 2 α -Me), 1.66 (3H, s, 2 β -Me), 2.43 (3H, s, COMe), 4.65 (1H, s, H-3), 4.72 (1H, s, H-5), 5.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-5'), 6.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, NH), 6.80 (1H, s, CHPh_2), 7.18-7.41 (15H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.9, 27.9, 29.3, 65.7, 66.3, 70.0, 70.2, 71.9, 78.1, 126.9, 127.3, 127.4, 128.0, 128.2, 128.5, 128.5, 129.1, 129.2, 133.0, 139.2, 139.4, 148.3, 166.9, 170.0, 192.5; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [MH^+] 540.19515, encontrada 540.19425; $[\alpha]_D^{20} +171$ (c 0.35, CH_2Cl_2).

Composto 4.21b. p.f. 142.4-143.8 °C (éter etílico/hexano). IV (KBr) 1770, 1738, 1710, 1595 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.18 (3H, s, 2 α -Me), 1.54 (3H, s, 2 β -Me), 2.66 (3H, s, COMe), 4.32 (1H, s, H-3), 5.60 (1H, s, H-5), 5.93 (1H, s, H-5'), 6.27 (1H, s, H-3'), 6.82 (1H, s, CHPh_2), 7.18-7.33 (15H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.0, 32.4, 33.0, 63.6, 68.3, 69.1, 70.6, 78.3, 95.7, 99.7, 127.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 133.1, 139.0, 139.2, 166.2, 171.4, 199.8; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [MH^+] 540.19515, encontrada 540.19424; $[\alpha]_D^{20} +590$ (c 1, CH_2Cl_2).

6.6.4 Procedimento geral para a síntese de espirociclopropil- β -lactamas

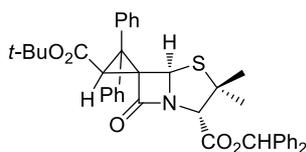
Uma solução da correspondente espiro- β -lactama (0.10 mmol) no solvente apropriado (1 mL) foi irradiada num reactor de micro-ondas durante o tempo e à temperatura indicados em cada caso. O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida, excepto quando indicado.



(2'S,6S)-2'-Metoxycarbonil-1',1'-difenilespiro[ciclopropano-3',6-penicilinato]-3-carboxilato de benzidrilo (4.10a).

Preparado a partir do composto **4.8a** (107 mg, 0.17 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 120 °C, solvente: tolueno). O solvente foi removido por evaporação

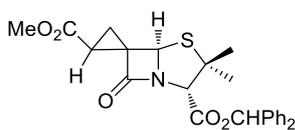
a pressão reduzida e o composto **4.10a** obtido como um sólido branco (100 mg, 0.17 mmol, 99%). p.f. 83.9-85.9 °C (acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1788, 1736, 1685 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.21 (3H, s, 2 α -Me), 1.58 (3H, s, 2 β -Me), 3.23 (1H, s, H-2'), 3.60 (1H, s, CO₂Me), 4.57 (1H, s, H-3), 5.87 (1H, s, H-5), 6.98 (1H, s, CHPh₂), 7.16-7.42 (20H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.4, 31.4, 34.2, 48.2, 52.1, 54.3, 62.6, 68.3, 69.6, 78.3, 127.0, 127.6, 127.7, 127.7, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 137.9, 139.2, 139.5, 140.3, 167.4, 167.9, 174.3; EMAR (ESI): calculada para C₃₇H₃₄NO₅S [MH⁺] 604.21522, encontrada 604.21668; [α]_D²⁰+175 (*c* 1, CH₂Cl₂).



(2'S,6S)-2'-tert-Butoxycarbonil-1',1'-difenilespiro [ciclopropano-3',6-penicilinato]-3-carboxilato de benzidrilo (4.10b).

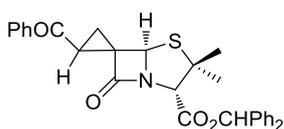
Preparado a partir do composto **4.8c** (75 mg, 0.11 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 120 °C, solvente: tolueno). O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e o composto **4.10b** obtido como um óleo amarelo (63 mg, 0.10 mmol, 91%). IV (CH₂Cl₂) 1786, 1743, 1720 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.23 (3H, s, 2 α -Me), 1.33 (3H, s, CO₂*t*-Bu), 1.58 (3H, s, 2 β -Me), 3.13 (1H, s, H-2'), 4.56 (1H, s, H-3), 5.91 (1H, s, H-5), 6.97 (1H, s, CHPh₂), 7.25-7.40 (20H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 25.7, 26.9, 30.4, 34.2, 47.1, 53.4, 61.6, 67.6, 68.4, 77.2, 81.5, 125.5, 126.0, 126.4, 126.5, 126.5, 126.6, 127.0, 127.1, 127.4, 127.5, 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 137.2,

138.2, 138.4, 139.6, 142.8, 165.5, 166.5, 173.7; EMAR (ESI): calculada para $C_{40}H_{40}NO_5S$ $[MH^+]$ 646.26217, encontrada 646.26119; $[\alpha]_D^{20} +150$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2).



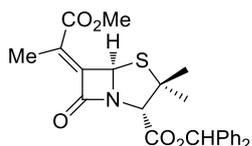
(1'S,6R)-1'-Metoxycarbonilespiro[ciclopropano-3',6-penicilinato]-3-carboxilato de benzidrilo (4.14a). Preparado a partir do composto **4.12a** (30 mg, 0.063 mmol), tal como

descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 200 °C, solvente: 1,2,4-TCB). Após a purificação por cromatografia em coluna [hexano (100%), acetato de etilo/hexano (1:2) e (1:1)], o composto **4.14a** foi obtido como um óleo amarelo (19 mg, 0.042 mmol, 67%). IV (CH_2Cl_2) 1784, 1732, 1639 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.23 (3H, s, 2 α -Me), 1.56 (3H, s, 2 β -Me), 1.78 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, H-2'), 1.87 (1H, pseudo-t, $J = 6.0$ Hz, H-1'), 2.40 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, H-2'), 3.74 (3H, s, CO_2Me), 4.55 (1H, s, H-3), 5.49 (1H, s, H-5), 6.19 (1H, s, H-5), 6.95 (1H, s, $CHPh_2$), 7.30-7.36 (10H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 15.9, 22.9, 24.9, 31.6, 46.5, 51.4, 62.0, 68.2, 68.4, 77.3, 126.0, 126.6, 127.1, 127.3, 127.3, 127.5, 127.6, 129.0, 131.4, 138.2, 138.2, 166.0, 169.2, 174.6; EMAR (ESI): calculada para $C_{25}H_{25}NNaO_5S$ $[MNa^+]$ 474.13456, encontrada 474.13395; $[\alpha]_D^{20} +146$ (*c* 1.3, CH_2Cl_2).



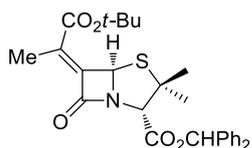
(1'S,6R)-1'-Benzoilespiro[ciclopropano-3',6-penicilinato]-3-carboxilato de benzidrilo (4.14b). Preparado a partir do composto **4.13** (39 mg, 0.074 mmol), tal como descrito no

procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 200 °C, solvente: 1,2,4-TCB). Após a purificação por cromatografia em coluna [hexano (100%), acetato de etilo/hexano (1:2) e (1:1)], o composto **4.14b** foi obtido como um óleo castanho (11 mg, 0.022 mmol, 30%). IV (CH_2Cl_2) 1778, 1745, 1668 cm^{-1} ; RMN 1H δ 1.16 (3H, s, 2 α -Me), 1.47 (3H, s, 2 β -Me), 1.92 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.2$ Hz, H-2'), 2.09 (1H, pseudo-t, $J = 5.2$ Hz, H-1'), 3.44 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.2$ Hz, H-2'), 4.49 (1H, s, H-3), 5.56 (1H, s, H-5), 6.95 (1H, s, $CHPh_2$), 7.28-7.39 (10H, m, Ar-H), 7.48-7.52 (2H, m, Ar-H), 7.59-7.63 (1H, m, Ar-H), 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H); RMN ^{13}C δ 19.1, 26.0, 26.5, 31.8, 50.9, 63.1, 69.2, 78.3, 126.5, 127.0, 127.6, 128.1, 128.3, 128.3, 128.6, 128.6, 128.7, 133.6, 137.7, 139.2, 139.3, 167.2, 176.2, 196.2; EMAR (ESI): calculada para $C_{30}H_{27}NNaO_4S$ $[MNa^+]$ 520.15530, encontrada 520.15493; $[\alpha]_D^{20} +200$ (*c* 0.2, CH_2Cl_2).



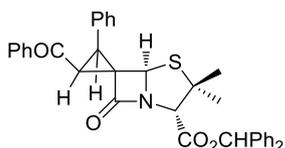
6-(Z)-(1-metoxycarbonileteno)penicilinato-3-carboxilato de benzidrilo (4.19a). Preparado a partir do composto **4.12a** (69 mg,

0.14 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 250 °C, solvente: 1,2,4-TCB). Após a purificação por cromatografia em coluna [hexano (100%), acetato de etilo/hexano (1:3) e (1:4)], o composto **4.19a** foi obtido como um óleo castanho (12 mg, 0.027 mmol, 19%). IV (CH₂Cl₂) 1768, 1751, 1726 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.25 (3H, s, 2α-Me), 1.56 (3H, s, 2β-Me), 2.20 (3H, s, C1'-Me), 3.81 (3H, s, CO₂Me), 4.63 (1H, s, H-3), 5.95 (1H, s, H-5), 6.96 (1H, s, CHPh₂), 7.34-7.38 (10H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 14.5, 25.6, 33.4, 52.5, 63.5, 69.8, 70.4, 78.3, 126.5, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 139.2, 139.3, 149.3, 165.6, 167.1, 167.7; EMAR (ESI): calculada para C₂₅H₂₅NNaO₅S [MNa⁺] 474.13456, encontrada 474.13425; [α]_D²⁰+100 (c 0.2, CH₂Cl₂).



6-(Z)-(1-tert-butoxicarbonileteno)penicilinato-3-carboxilato de benzidrilo (4.19b). Preparado a partir do composto **4.12b** (36

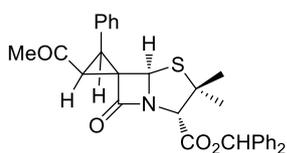
mg, 0.069 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 200 °C, solvente: 1,2,4-TCB). Após a purificação por cromatografia em coluna [hexano (100%), acetato de etilo/hexano (1:4) e (1:5)], o composto **4.19a** foi obtido como um óleo (10 mg, 0.020 mmol, 29%). IV (CH₂Cl₂) 1770, 1720, 1697 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.28 (3H, s, 2α-Me), 1.52 (9H, s, CO₂t-Bu), 1.56 (3H, s, 2β-Me), 2.16 (3H, s, C1'-Me), 4.63 (1H, s, H-3), 5.92 (1H, s, H-5), 6.94 (1H, s, CHPh₂), 7.30-7.39 (10H, m, Ar-H); RMN ¹³C δ 14.5, 25.6, 33.9, 63.6, 70.1, 70.5, 78.3, 82.8, 127.0, 127.5, 128.2, 128.3, 128.6, 130.1, 130.8, 139.3, 148.1, 164.2, 167.0, 168.2; EMAR (ESI): calculada para C₂₈H₃₂NO₅S [MH⁺] 494.19957, encontrada 494.20000; [α]_D²⁰+75 (c 0.15, CH₂Cl₂).



(1'S,2'R,6R)-1'-Benzoil-2'-fenilespiro[ciclopropano-3',6-penicilinato]-3-carboxilato de benzidrilo (4.22a). Preparado a

partir do composto **4.21a** (31 mg, 0.052 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 120 °C, solvente: tolueno). O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e o composto **4.22a** obtido como um óleo amarelo (27 mg, 0.050 mmol, 99%). IV (CH₂Cl₂) 1778, 1747, 1666 cm⁻¹; RMN ¹H δ 1.19 (3H, s, 2α-Me), 1.50 (3H, s, 2β-Me), 3.50 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.82 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.50 (1H, s, H-3), 5.65 (1H, s, H-5), 6.94 (1H, s,

CHPh_2), 7.24-7.50 (18H, m, Ar-H), 8.02 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.4, 31.3, 34.9, 38.6, 56.6, 63.1, 69.2, 69.3, 78.3, 127.0, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 128.4, 128.6, 128.8, 133.7, 135.3, 137.6, 139.2, 139.3, 167.3, 174.2, 195.4; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{MH}^+]$ 574.20466, encontrada 574.20676; $[\alpha]_D^{20} + 100$ (c 0.2, CH_2Cl_2).



(1'S,2'R,6R)-1'-Acetil-2'-fenilespiro[ciclopropano-3',6-penicilinato]-3-carboxilato de benzidrilo (4.22b). Preparado

a partir do composto **4.21b** (30 mg, 0.056 mmol), tal como descrito no procedimento geral (tempo de reacção: 2 min, temperatura de reacção: 120 °C, solvente: tolueno). O solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e o composto **4.22b** obtido como um óleo amarelo (29 mg, 0.056 mmol, 99%). IV (CH_2Cl_2) 1778, 1747, 1701 cm^{-1} ; RMN ^1H δ 1.23 (3H, s, $2\alpha\text{-Me}$), 1.60 (3H, s, $2\beta\text{-Me}$), 2.41 (3H, s, COMe), 3.12 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.28 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.51 (1H, s, H-3), 5.53 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, CHPh_2), 7.25-7.34 (15H, m, Ar-H); RMN ^{13}C δ 26.4, 31.7, 32.6, 37.8, 38.3, 56.2, 63.2, 69.1, 78.3, 127.0, 127.5, 127.7, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 135.1, 139.1, 139.2, 167.2, 173.9, 203.5; EMAR (ESI): calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{MH}^+]$ 512.18901, encontrada 512.18908; $[\alpha]_D^{20} + 222$ (c 0.45, CH_2Cl_2).

Referências

1. Manhas, M. S.; Gala, K.; Bari, S. S.; Bose, A. K. *Synthesis* **1983**, 7, 549-552.
2. Sheehan, J. C.; Commons, T. J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2203-2208.
3. Lambert, T. H.; MacMillan, D. C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13646–13647.
4. Buynak, J. D.; Rao, A. S.; Nidamarthy, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4945–4946.
5. a) Ramirez, F.; Dershowitz, S. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 41–25; b) Giese, B.; J. Schoch, R. Rüchardt, C. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1395–1403.
6. Javed, M. I.; Brewer, M. *Org. Synth.* **2008**, 85, 189-195.
7. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Rogers, V.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Chemistry*, 4th ed.; Longman: London, UK, **1978**, pp. 291-292.
8. Overberger, C. G.; Anselme, J.-P. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 592-593.

Apêndices

Informação cristalográfica dos compostos 4.13 e 4.20b	170
Apêndice 1	172
Informação cristalográfica do (3'S,6R)-3'-benzoil-3',4'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.13)	
Apêndice 2	193
Informação cristalográfica do (5'S,6R)-3'-Benzoil-5'-fenil-1',5'-di- hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.20b)	
Referências	206

Informação cristalográfica do (3'S,6R)-3'-benzoil-3',4'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.13) e do (5'S,6R)-3'-Benzoil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(4H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (4.20b):

Os cristais dos compostos **4.13** e **4.20b** foram seleccionados, cobertos com óleo polifluoréter e colocados num *loop* de *nylon*. A informação cristalográfica de ambos os compostos foi recolhida no IST com radiação Mo-K α ($\lambda=0.71073$ Å) grafite monocromada num difractómetro Bruker AXS-KAPPA APEX II equipado com um crióstato Oxford Cryosystem com fluxo aberto de azoto, a 150 K. Os parâmetros da célula foram obtidos usando *software* Bruker SMART e refinados pelo uso de Bruker SAINT em todas as reflexões observadas. As correcções de absorção foram aplicadas pelo uso de SADABS.¹ A estrutura em solução e o seu refinamento foram determinadas pelo uso de métodos directos com os programas SIR97² e SIR2004³ incluindo o pacote de programas WINGX-Version 1.80.05⁴ e SHELXL.⁵

Ambas as estruturas cristalinas foram refinadas até à convergência, no entanto o composto **4.13** apresenta fraca qualidade, apresentando relativamente elevado valor de R_{int} (0.1269) e baixa percentagem de reflexões observadas/únicas. Átomos diferentes de hidrogénio foram refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Com excepção dos grupos NH, todos os átomos de hidrogénio foram inseridos em posições idealizadas e permitiu o refinamento nos respectivos átomos de carbono com distâncias C–H de 0.95 Å, 0.98 Å, 0.99 Å and 1.0 Å para átomos de hidrogénio aromáticos, metilo, metileno e metino, respectivamente, e com $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$. As apresentações gráficas foram preparadas com ORTEP-III.⁶

Tabela 1. Informação cristalográfica para os compostos **4.13** e **4.20b**.

	4.13	4.20b
Fórmula empírica	C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	C ₃₆ H ₃₁ N ₃ O ₄ S
Massa molar (<i>M</i>)	525.62	601.70
λ (Å)	0.71073	0.71073
<i>T</i> (K)	150(2)	150(2)
Grupo cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo de espaço	<i>C</i> 2	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	29.915(6)	10.9401(4)
<i>b</i> (Å)	5.897(2)	10.2024(4)
<i>c</i> (Å)	17.503(6)	13.9470(6)
α (°)	90	90
β (°)	121.91(2)	94.678(2)
γ (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2621.0(15)	1551.51(11)
<i>Z</i>	4	2
ρ_{calc} (g.cm ⁻³)	1.332	1.288
μ (mm ⁻¹)	0.165	0.149
Dimensões do cristal	0.50×0.20×0.16	0.50×0.20×0.06
Cor do cristal	Incolor	Incolor
Descrição do cristal	Agulhas	Placas
θ_{max} (°)	25.68	25.72
Reflexões totais	9518	7404
Reflexões únicas	2247	4409
<i>R</i> _{int}	0.1269	0.0246
<i>R</i> [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	0.1030	0.0369
<i>R</i> _w	0.2485	0.0781
GooF	0.981	1.009
ρ_{min}	-0.577	-0.222
ρ_{max}	0.715	0.157

Apêndice 1

Informação cristalográfica do (3'S,6R)-3'-benzoi-3',4'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (**4.13**).

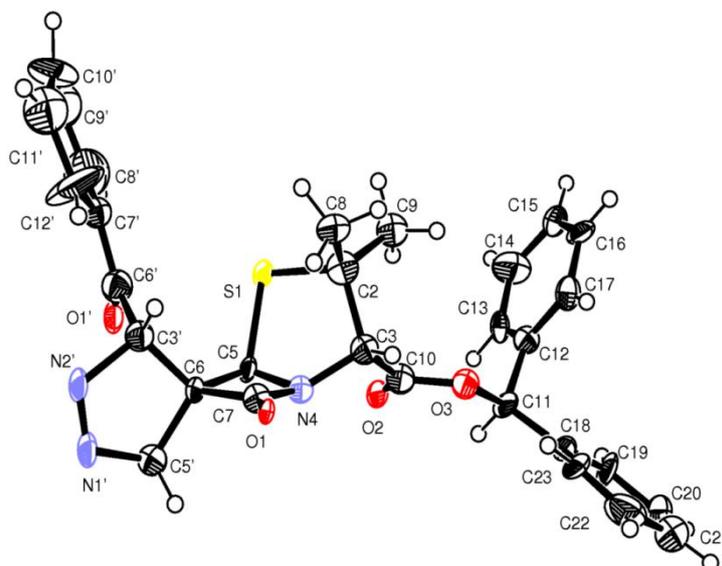


Figura 1. Diagrama ORTEP-3 do composto **4.13**.

A formação selectiva do (3'S,6R)-3'-benzoi-3',4'-di-hidroespiro[penicilinato-6,4'-(5H-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (**4.13**) foi reforçada pelos resultados obtidos em difracção de raios-X em pó (Figura 2).

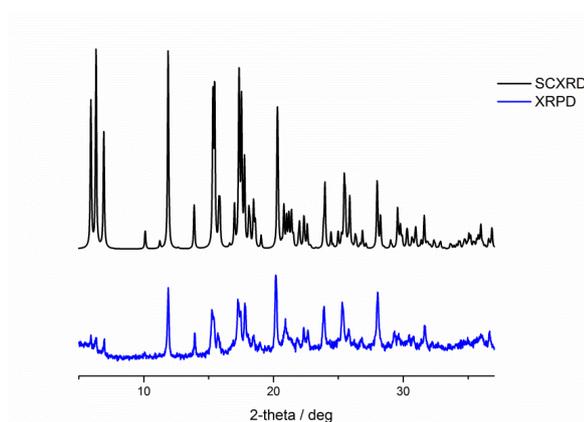


Figura 2. Difracção de raios-X em pó do composto **4.13**, comparando o padrão experimental (azul) com o previsto (preto) pelo uso de dados SCXRD.

Tabela 2. Informação cristalográfica e aperfeiçoamento da estrutura do composto **4.13**.

Fórmula empírica	$C_{30}H_{27}N_3O_4S$		
Massa molar	525.62		
Temperatura	150(2) K		
Comprimento de onda	0.71073 Å		
Grupo cristalino	Triclínico		
Grupo de espaço	P 1		
Dimensões da célula unitária	$a = 5.897(2)$ Å	$\alpha = 67.69(3)^\circ$.	
	$b = 15.231(6)$ Å	$\beta = 79.92(2)^\circ$.	
	$c = 16.166(6)$ Å	$\gamma = 79.126(18)^\circ$.	
Volume da célula unitária	1310.4(9) Å ³		
Z	2		
Densidade (calculada)	1.332 Mg/m ³		
Coefficiente de absorção	0.165 mm ⁻¹		
F(000)	552		
Dimensões do cristal	0.50 x 0.20 x 0.16 mm ³		
Intervalo de medição de θ	2.60 to 25.35°.		
Limite dos índices	-7<=h<=5, -18<=k<=18, -18<=l<=19		
Refleções adquiridas	9319		
Reflexões independentes	7446 [R(int) = 0.0811]		
Integralidade para $\theta = 25.35^\circ$	98.0 %		
Correcção de absorção	Semi-empírica		
Transmissão Max. and min.	0.9740 e 0.9219		
Método de refinamento	Mínimos-quadrados da matriz total em F2		
Reflexões/ restrições/ parâmetros	7446 / 285 / 690		
GooF em F2	1.005		
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1140, wR2 = 0.2792		
Índices R (total)	R1 = 0.2084, wR2 = 0.3242		
Parâmetros de estruturas absolutos	0.2(3)		
Coefficiente de extinção	0.047(7)		
Maior pico e buraco de difracção	0.787 e -0.521 e.Å ⁻³		

Tabela 3. Parâmetros de posição do composto **4.13**.

	x	y	z	U(eq)
S(24)	6022(7)	4123(2)	1355(2)	49(1)
O(4)	9589(18)	5913(6)	2051(6)	41(2)
O(5)	3160(20)	3862(6)	3474(5)	56(3)
O(6)	5758(15)	3153(6)	4456(6)	37(2)

N(27)	6441(17)	5015(6)	2392(6)	26(2)
C(25)	7630(20)	3458(9)	2306(8)	31(3)
C(26)	7120(20)	4025(8)	2962(8)	28(3)
C(28)	5200(20)	5171(9)	1657(8)	28(3)
C(29)	6420(20)	6093(8)	1111(8)	30(3)
C(30)	7970(20)	5704(8)	1893(8)	29(3)
C(31)	7180(30)	2416(10)	2731(10)	41(3)
C(32)	10260(30)	3462(10)	1989(11)	69(6)
C(33)	5080(30)	3695(10)	3643(10)	38(4)
C(34)	3920(20)	2717(9)	5166(9)	35(3)
C(35)	3880(20)	1744(9)	5093(9)	35(3)
C(36)	1970(30)	1619(8)	4779(8)	46(4)
C(37)	2010(30)	661(10)	4724(10)	60(5)
C(38)	4000(30)	-20(9)	4965(10)	53(4)
C(39)	5690(30)	154(11)	5238(10)	43(4)
C(40)	5690(30)	1030(9)	5337(8)	35(3)
C(41)	4470(20)	2658(9)	6039(9)	32(3)
C(42)	3000(30)	2271(9)	6787(8)	49(4)
C(43)	3450(30)	2238(11)	7618(11)	52(4)
C(44)	5140(30)	2580(11)	7709(11)	54(4)
C(45)	6750(40)	3003(10)	6969(9)	62(5)
C(46)	6320(30)	3043(10)	6125(10)	47(4)
O(2')	4420(20)	5979(7)	-283(6)	62(3)
N(14')	7500(20)	7308(8)	-293(8)	44(3)
N(13')	5995(19)	7718(7)	127(7)	37(3)
C(15')	7730(30)	6226(8)	181(8)	41(4)
C(17')	4960(20)	7046(8)	1006(8)	34(3)
C(18')	6510(30)	5841(11)	-347(10)	43(4)
C(19')	7890(30)	5354(10)	-933(9)	39(3)
C(20')	6700(40)	5240(14)	-1589(13)	74(5)
C(21')	7940(50)	4698(17)	-2083(17)	113(10)
C(22')	10170(40)	4477(11)	-2123(11)	76(7)
C(23')	11190(50)	4433(12)	-1434(12)	96(8)
C(24')	9840(40)	4969(16)	-867(16)	94(6)
S(1)	7792(7)	8344(2)	3879(2)	49(1)
O(1)	13710(20)	6547(6)	3199(5)	44(3)
O(2)	6678(17)	8594(5)	1765(5)	36(2)
O(3)	9525(14)	9306(6)	795(5)	32(2)
N(4)	10125(17)	7443(6)	2844(6)	26(2)
C(2)	9900(30)	9000(10)	2947(9)	41(3)

C(3)	10300(20)	8452(9)	2264(8)	32(3)
C(5)	8230(30)	7274(8)	3570(8)	44(4)
C(6)	9810(20)	6380(8)	4123(7)	31(3)
C(7)	11630(30)	6767(9)	3351(8)	29(3)
C(8)	12010(30)	8993(11)	3290(10)	64(5)
C(9)	8660(20)	10034(9)	2497(9)	41(3)
C(10)	8640(30)	8759(9)	1613(9)	33(3)
C(11)	7930(30)	9749(9)	100(8)	44(4)
C(12)	6780(20)	10748(9)	112(8)	30(3)
C(13)	4570(30)	10872(9)	434(8)	42(4)
C(14)	3650(40)	11709(12)	565(12)	72(5)
C(15)	4990(30)	12476(11)	294(9)	49(4)
C(16)	7200(30)	12315(9)	0(9)	49(4)
C(17)	8290(30)	11435(10)	-102(9)	42(4)
C(18)	9270(30)	9815(8)	-823(8)	31(3)
C(19)	8140(30)	10234(9)	-1566(7)	43(3)
C(20)	9390(30)	10232(10)	-2384(9)	49(4)
C(21)	11600(30)	9888(10)	-2478(10)	46(4)
C(22)	12740(40)	9445(10)	-1682(12)	68(5)
C(23)	11640(30)	9474(10)	-914(9)	53(5)
O(1')	6450(20)	6492(6)	5513(6)	58(3)
N(1')	10050(20)	4739(7)	5111(7)	41(3)
N(2')	10710(20)	5165(7)	5535(6)	45(3)
C(3')	10340(20)	6242(9)	5063(8)	32(3)
C(5')	9220(20)	5366(9)	4282(9)	34(3)
C(6')	8520(30)	6623(10)	5603(9)	38(3)
C(7')	8760(20)	7052(9)	6220(9)	33(3)
C(8')	6920(40)	7485(15)	6588(14)	87(6)
C(9')	6850(40)	7822(14)	7276(14)	79(6)
C(10')	8830(40)	7841(12)	7458(12)	83(7)
C(11')	11040(30)	7200(13)	7280(13)	75(5)
C(12')	10820(60)	6870(20)	6567(14)	135(11)

Tabela 4. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] do composto **4.13**.

S(24)-C(28)	1.798(12)
S(24)-C(25)	1.803(13)
O(4)-C(30)	1.157(15)
O(5)-C(33)	1.168(16)
O(6)-C(33)	1.344(17)

O(6)-C(34)	1.481(16)
N(27)-C(30)	1.422(16)
N(27)-C(28)	1.426(15)
N(27)-C(26)	1.459(15)
C(25)-C(31)	1.527(18)
C(25)-C(32)	1.55(2)
C(25)-C(26)	1.564(16)
C(26)-C(33)	1.505(19)
C(26)-H(26)	1.0000
C(28)-C(29)	1.579(17)
C(28)-H(28)	1.0000
C(29)-C(17')	1.509(17)
C(29)-C(15')	1.521(18)
C(29)-C(30)	1.553(19)
C(31)-H(31A)	0.9800
C(31)-H(31C)	0.9800
C(31)-H(31B)	0.9800
C(32)-H(32A)	0.9800
C(32)-H(32C)	0.9800
C(32)-H(32B)	0.9800
C(34)-C(41)	1.471(17)
C(34)-C(35)	1.534(17)
C(34)-H(34)	1.0000
C(35)-C(40)	1.363(19)
C(35)-C(36)	1.389(19)
C(36)-C(37)	1.490(17)
C(36)-H(36)	0.9500
C(37)-C(38)	1.41(2)
C(37)-H(37)	0.9500
C(38)-C(39)	1.27(2)
C(38)-H(38)	0.9500
C(39)-C(40)	1.403(18)
C(39)-H(39)	0.9500
C(40)-H(40)	0.9500
C(41)-C(42)	1.358(19)
C(41)-C(46)	1.378(19)
C(42)-C(43)	1.394(19)
C(42)-H(42)	0.9500
C(43)-C(44)	1.27(2)
C(43)-H(43)	0.9500

C(44)-C(45)	1.41(2)
C(44)-H(44)	0.9500
C(45)-C(46)	1.41(2)
C(45)-H(45)	0.9500
C(46)-H(46)	0.9500
O(2')-C(18')	1.201(17)
N(14')-N(13')	1.240(14)
N(14')-C(15')	1.521(16)
N(13')-C(17')	1.507(17)
C(15')-C(18')	1.530(19)
C(15')-H(15')	1.0000
C(17')-1(7'B)	0.9900
C(17')-1(7'A)	0.9900
C(18')-C(19')	1.46(2)
C(19')-C(24')	1.19(2)
C(19')-C(20')	1.45(2)
C(20')-C(21')	1.39(3)
C(20')-H(20')	0.9500
C(21')-C(22')	1.29(3)
C(21')-H(21')	0.9500
C(22')-C(23')	1.33(2)
C(22')-H(22')	0.9500
C(23')-C(24')	1.48(3)
C(23')-H(23')	0.9500
C(24')-H(24')	0.9500
S(1)-C(5)	1.841(12)
S(1)-C(2)	1.868(15)
O(1)-C(7)	1.213(15)
O(2)-C(10)	1.195(15)
O(3)-C(10)	1.342(16)
O(3)-C(11)	1.469(15)
N(4)-C(7)	1.339(15)
N(4)-C(5)	1.454(17)
N(4)-C(3)	1.478(15)
C(2)-C(8)	1.44(2)
C(2)-C(9)	1.558(19)
C(2)-C(3)	1.582(18)
C(3)-C(10)	1.448(18)
C(3)-H(3)	1.0000
C(5)-C(6)	1.554(18)

C(5)-H(5)	1.0000
C(6)-C(7)	1.505(18)
C(6)-C(3')	1.532(16)
C(6)-C(5')	1.564(17)
C(8)-H(8C)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(9)-H(9A)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800
C(9)-H(9B)	0.9800
C(11)-C(18)	1.538(18)
C(11)-C(12)	1.548(16)
C(11)-H(11)	1.0000
C(12)-C(13)	1.327(18)
C(12)-C(17)	1.403(19)
C(13)-C(14)	1.37(2)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(15)	1.42(2)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.32(2)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.428(19)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.353(17)
C(18)-C(23)	1.40(2)
C(19)-C(20)	1.396(19)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-C(21)	1.31(2)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.43(2)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-C(23)	1.31(2)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-H(23)	0.9500
O(1')-C(6')	1.314(17)
N(1')-N(2')	1.253(14)
N(1')-C(5')	1.424(16)
N(2')-C(3')	1.514(15)
C(3')-C(6')	1.438(19)

C(3')-H(3')	1.0000
C(5')-H(5'B)	0.9900
C(5')-H(5'A)	0.9900
C(6')-C(7')	1.421(18)
C(7')-C(8')	1.33(2)
C(7')-C(12')	1.36(3)
C(8')-C(9')	1.38(3)
C(8')-H(8')	0.9500
C(9')-C(10')	1.26(3)
C(9')-H(9')	0.9500
C(10')-C(11')	1.53(3)
C(10')-H(10')	0.9500
C(11')-C(12')	1.46(2)
C(11')-H(11')	0.9500
C(12')-H(12')	0.9500
C(28)-S(24)-C(25)	94.5(6)
C(33)-O(6)-C(34)	116.2(10)
C(30)-N(27)-C(28)	95.4(9)
C(30)-N(27)-C(26)	126.1(10)
C(28)-N(27)-C(26)	117.4(9)
C(31)-C(25)-C(32)	107.7(11)
C(31)-C(25)-C(26)	115.2(11)
C(32)-C(25)-C(26)	104.4(10)
C(31)-C(25)-S(24)	112.0(9)
C(32)-C(25)-S(24)	109.2(9)
C(26)-C(25)-S(24)	108.0(8)
N(27)-C(26)-C(33)	107.8(10)
N(27)-C(26)-C(25)	104.6(9)
C(33)-C(26)-C(25)	110.0(10)
N(27)-C(26)-H(26)	111.4
C(33)-C(26)-H(26)	111.4
C(25)-C(26)-H(26)	111.4
N(27)-C(28)-C(29)	88.4(9)
N(27)-C(28)-S(24)	106.4(8)
C(29)-C(28)-S(24)	119.8(9)
N(27)-C(28)-H(28)	113.1
C(29)-C(28)-H(28)	113.1
S(24)-C(28)-H(28)	113.1
C(17')-C(29)-C(15')	104.5(10)

C(17')-C(29)-C(30)	115.3(10)
C(15')-C(29)-C(30)	115.2(11)
C(17')-C(29)-C(28)	116.6(11)
C(15')-C(29)-C(28)	120.5(10)
C(30)-C(29)-C(28)	84.5(9)
O(4)-C(30)-N(27)	133.9(12)
O(4)-C(30)-C(29)	136.3(11)
N(27)-C(30)-C(29)	89.6(10)
C(25)-C(31)-H(31A)	109.5
C(25)-C(31)-H(31C)	109.5
H(31A)-C(31)-H(31C)	109.5
C(25)-C(31)-H(31B)	109.5
H(31A)-C(31)-H(31B)	109.5
H(31C)-C(31)-H(31B)	109.5
C(25)-C(32)-H(32A)	109.5
C(25)-C(32)-H(32C)	109.5
H(32A)-C(32)-H(32C)	109.5
C(25)-C(32)-H(32B)	109.5
H(32A)-C(32)-H(32B)	109.5
H(32C)-C(32)-H(32B)	109.5
O(5)-C(33)-O(6)	124.8(14)
O(5)-C(33)-C(26)	123.9(14)
O(6)-C(33)-C(26)	111.2(12)
C(41)-C(34)-O(6)	108.8(10)
C(41)-C(34)-C(35)	114.4(11)
O(6)-C(34)-C(35)	104.8(10)
C(41)-C(34)-H(34)	109.5
O(6)-C(34)-H(34)	109.5
C(35)-C(34)-H(34)	109.5
C(40)-C(35)-C(36)	121.7(12)
C(40)-C(35)-C(34)	120.3(12)
C(36)-C(35)-C(34)	118.0(11)
C(35)-C(36)-C(37)	116.0(14)
C(35)-C(36)-H(36)	122.0
C(37)-C(36)-H(36)	122.0
C(38)-C(37)-C(36)	117.9(15)
C(38)-C(37)-H(37)	121.1
C(36)-C(37)-H(37)	121.1
C(39)-C(38)-C(37)	122.3(13)
C(39)-C(38)-H(38)	118.9

C(37)-C(38)-H(38)	118.9
C(38)-C(39)-C(40)	122.1(14)
C(38)-C(39)-H(39)	119.0
C(40)-C(39)-H(39)	119.0
C(35)-C(40)-C(39)	120.0(13)
C(35)-C(40)-H(40)	120.0
C(39)-C(40)-H(40)	120.0
C(42)-C(41)-C(46)	118.4(13)
C(42)-C(41)-C(34)	118.5(12)
C(46)-C(41)-C(34)	122.9(13)
C(41)-C(42)-C(43)	119.5(15)
C(41)-C(42)-H(42)	120.2
C(43)-C(42)-H(42)	120.2
C(44)-C(43)-C(42)	122.7(17)
C(44)-C(43)-H(43)	118.6
C(42)-C(43)-H(43)	118.6
C(43)-C(44)-C(45)	121.7(16)
C(43)-C(44)-H(44)	119.1
C(45)-C(44)-H(44)	119.1
C(46)-C(45)-C(44)	115.9(17)
C(46)-C(45)-H(45)	122.0
C(44)-C(45)-H(45)	122.0
C(41)-C(46)-C(45)	121.6(15)
C(41)-C(46)-H(46)	119.2
C(45)-C(46)-H(46)	119.2
N(13')-N(14')-C(15')	111.2(11)
N(14')-N(13')-C(17')	113.6(10)
N(14')-C(15')-C(29)	103.8(10)
N(14')-C(15')-C(18')	106.7(11)
C(29)-C(15')-C(18')	111.3(12)
N(14')-C(15')-H(15')	111.6
C(29)-C(15')-H(15')	111.6
C(18')-C(15')-H(15')	111.6
N(13')-C(17')-C(29)	103.9(10)
N(13')-C(17')-1(7'B)	111.0
C(29)-C(17')-1(7'B)	111.0
N(13')-C(17')-1(7'A)	111.0
C(29)-C(17')-1(7'A)	111.0
1(7'B)-C(17')-1(7'A)	109.0
O(2')-C(18')-C(19')	122.3(13)

O(2')-C(18')-C(15')	117.8(14)
C(19')-C(18')-C(15')	119.9(14)
C(24')-C(19')-C(20')	116.7(17)
C(24')-C(19')-C(18')	126.1(17)
C(20')-C(19')-C(18')	116.8(14)
C(21')-C(20')-C(19')	117(2)
C(21')-C(20')-H(20')	121.5
C(19')-C(20')-H(20')	121.5
C(22')-C(21')-C(20')	123(2)
C(22')-C(21')-H(21')	118.6
C(20')-C(21')-H(21')	118.6
C(21')-C(22')-C(23')	118(2)
C(21')-C(22')-H(22')	121.2
C(23')-C(22')-H(22')	121.2
C(22')-C(23')-C(24')	115(2)
C(22')-C(23')-H(23')	122.3
C(24')-C(23')-H(23')	122.3
C(19')-C(24')-C(23')	126(2)
C(19')-C(24')-H(24')	117.1
C(23')-C(24')-H(24')	117.1
C(5)-S(1)-C(2)	95.3(6)
C(10)-O(3)-C(11)	117.1(10)
C(7)-N(4)-C(5)	93.2(10)
C(7)-N(4)-C(3)	131.4(10)
C(5)-N(4)-C(3)	116.5(9)
C(8)-C(2)-C(9)	112.3(12)
C(8)-C(2)-C(3)	113.1(12)
C(9)-C(2)-C(3)	109.3(11)
C(8)-C(2)-S(1)	110.4(11)
C(9)-C(2)-S(1)	106.9(9)
C(3)-C(2)-S(1)	104.3(9)
C(10)-C(3)-N(4)	108.8(10)
C(10)-C(3)-C(2)	115.9(11)
N(4)-C(3)-C(2)	104.3(10)
C(10)-C(3)-H(3)	109.2
N(4)-C(3)-H(3)	109.2
C(2)-C(3)-H(3)	109.2
N(4)-C(5)-C(6)	88.0(10)
N(4)-C(5)-S(1)	104.1(8)
C(6)-C(5)-S(1)	117.6(9)

N(4)-C(5)-H(5)	114.6
C(6)-C(5)-H(5)	114.6
S(1)-C(5)-H(5)	114.6
C(7)-C(6)-C(3')	116.9(11)
C(7)-C(6)-C(5)	83.2(9)
C(3')-C(6)-C(5)	121.9(10)
C(7)-C(6)-C(5')	116.3(10)
C(3')-C(6)-C(5')	101.0(9)
C(5)-C(6)-C(5')	118.3(11)
O(1)-C(7)-N(4)	131.0(12)
O(1)-C(7)-C(6)	134.5(12)
N(4)-C(7)-C(6)	94.4(11)
C(2)-C(8)-H(8C)	109.5
C(2)-C(8)-H(8A)	109.5
H(8C)-C(8)-H(8A)	109.5
C(2)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8C)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(2)-C(9)-H(9A)	109.5
C(2)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
C(2)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9C)-C(9)-H(9B)	109.5
O(2)-C(10)-O(3)	122.0(12)
O(2)-C(10)-C(3)	126.0(12)
O(3)-C(10)-C(3)	112.0(12)
O(3)-C(11)-C(18)	109.3(11)
O(3)-C(11)-C(12)	109.8(9)
C(18)-C(11)-C(12)	111.6(10)
O(3)-C(11)-H(11)	108.7
C(18)-C(11)-H(11)	108.7
C(12)-C(11)-H(11)	108.7
C(13)-C(12)-C(17)	123.4(13)
C(13)-C(12)-C(11)	119.6(12)
C(17)-C(12)-C(11)	116.2(13)
C(12)-C(13)-C(14)	119.5(15)
C(12)-C(13)-H(13)	120.2
C(14)-C(13)-H(13)	120.2
C(13)-C(14)-C(15)	120.7(18)

C(13)-C(14)-H(14)	119.7
C(15)-C(14)-H(14)	119.7
C(16)-C(15)-C(14)	117.7(16)
C(16)-C(15)-H(15)	121.2
C(14)-C(15)-H(15)	121.2
C(15)-C(16)-C(17)	123.8(15)
C(15)-C(16)-H(16)	118.1
C(17)-C(16)-H(16)	118.1
C(12)-C(17)-C(16)	114.5(14)
C(12)-C(17)-H(17)	122.8
C(16)-C(17)-H(17)	122.8
C(19)-C(18)-C(23)	119.2(12)
C(19)-C(18)-C(11)	119.2(13)
C(23)-C(18)-C(11)	121.6(11)
C(18)-C(19)-C(20)	117.4(14)
C(18)-C(19)-H(19)	121.3
C(20)-C(19)-H(19)	121.3
C(21)-C(20)-C(19)	124.0(14)
C(21)-C(20)-H(20)	118.0
C(19)-C(20)-H(20)	118.0
C(20)-C(21)-C(22)	117.5(15)
C(20)-C(21)-H(21)	121.3
C(22)-C(21)-H(21)	121.3
C(23)-C(22)-C(21)	119.3(18)
C(23)-C(22)-H(22)	120.3
C(21)-C(22)-H(22)	120.3
C(22)-C(23)-C(18)	122.0(15)
C(22)-C(23)-H(23)	119.0
C(18)-C(23)-H(23)	119.0
N(2')-N(1')-C(5')	113.5(10)
N(1')-N(2')-C(3')	111.9(9)
C(6')-C(3')-N(2')	107.5(11)
C(6')-C(3')-C(6)	116.4(11)
N(2')-C(3')-C(6)	104.0(9)
C(6')-C(3')-H(3')	109.5
N(2')-C(3')-H(3')	109.5
C(6)-C(3')-H(3')	109.5
N(1')-C(5')-C(6)	106.4(10)
N(1')-C(5')-H(5'B)	110.5
C(6)-C(5')-H(5'B)	110.5

N(1')-C(5')-H(5'A)	110.5
C(6)-C(5')-H(5'A)	110.5
H(5'B)-C(5')-H(5'A)	108.6
O(1')-C(6)-C(7')	120.0(12)
O(1')-C(6)-C(3')	112.1(12)
C(7')-C(6)-C(3')	127.8(13)
C(8')-C(7')-C(12')	118.6(17)
C(8')-C(7')-C(6')	121.0(15)
C(12')-C(7')-C(6')	119.3(14)
C(7')-C(8')-C(9')	127(2)
C(7')-C(8')-H(8')	116.5
C(9')-C(8')-H(8')	116.5
C(10')-C(9')-C(8')	114(2)
C(10')-C(9')-H(9')	123.1
C(8')-C(9')-H(9')	123.1
C(9')-C(10')-C(11')	124.7(17)
C(9')-C(10')-H(10')	117.7
C(11')-C(10')-H(10')	117.7
C(12')-C(11')-C(10')	110.6(19)
C(12')-C(11')-H(11')	124.7
C(10')-C(11')-H(11')	124.7
C(7')-C(12')-C(11')	121(2)
C(7')-C(12')-H(12')	119.7
C(11')-C(12')-H(12')	119.7

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

Tabela 5. Disposições atômicas anisotrópicas ($\text{Å}^2 \times 10^3$) do composto **4.13**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(24)	106(4)	26(2)	15(2)	-9(1)	-3(2)	-7(2)
O(4)	70(7)	16(5)	35(6)	-8(4)	-16(5)	3(5)
O(5)	130(11)	23(5)	8(4)	-5(4)	10(6)	-11(6)
O(6)	38(2)	37(2)	36(2)	-13(1)	-3(1)	-5(1)
N(27)	27(3)	26(2)	26(2)	-9(1)	-2(1)	-4(1)
C(25)	32(3)	30(3)	30(3)	-11(1)	-3(1)	-4(1)
C(26)	29(3)	28(3)	28(3)	-10(1)	-3(1)	-3(1)
C(28)	28(3)	28(3)	28(3)	-10(1)	-3(1)	-4(1)
C(29)	31(3)	30(3)	30(3)	-11(1)	-3(1)	-4(1)
C(30)	39(7)	22(5)	23(6)	-11(5)	16(5)	-12(5)
C(31)	42(3)	41(3)	41(3)	-15(2)	-4(1)	-5(1)

C(32)	140(18)	25(8)	53(10)	-6(7)	-46(11)	-17(9)
C(33)	39(4)	38(4)	38(4)	-14(2)	-5(1)	-5(1)
C(34)	35(3)	34(3)	35(3)	-12(2)	-3(1)	-5(1)
C(35)	36(3)	35(3)	35(3)	-13(2)	-4(1)	-5(1)
C(36)	94(12)	9(6)	25(7)	-3(5)	8(8)	-5(6)
C(37)	109(15)	32(8)	45(9)	-18(7)	-12(10)	-15(9)
C(38)	89(13)	11(6)	48(9)	-2(6)	-14(9)	4(7)
C(39)	44(4)	43(4)	43(4)	-15(2)	-5(1)	-6(1)
C(40)	63(10)	30(7)	14(6)	-7(5)	-11(6)	-4(7)
C(41)	33(3)	32(3)	32(3)	-12(2)	-4(1)	-4(1)
C(42)	82(12)	34(8)	23(7)	-10(6)	5(8)	1(7)
C(43)	52(4)	52(4)	51(4)	-18(2)	-6(1)	-7(1)
C(44)	54(4)	53(4)	53(4)	-19(2)	-6(1)	-7(1)
C(45)	122(15)	34(8)	28(8)	-14(6)	-10(9)	-2(9)
C(46)	48(4)	47(4)	47(4)	-17(2)	-5(1)	-6(1)
O(2')	109(11)	48(7)	31(6)	-24(5)	5(6)	-8(6)
N(14')	45(3)	44(3)	44(3)	-16(1)	-5(1)	-5(1)
N(13')	37(3)	36(3)	36(3)	-13(1)	-4(1)	-5(1)
C(15')	88(12)	19(6)	14(6)	-2(5)	-12(7)	-4(7)
C(17')	54(7)	21(5)	27(6)	-15(5)	5(5)	-5(5)
C(18')	44(4)	43(4)	43(4)	-16(2)	-5(1)	-6(1)
C(19')	40(3)	39(3)	39(3)	-14(2)	-5(1)	-5(1)
C(20')	75(5)	74(5)	74(5)	-27(2)	-8(1)	-10(1)
C(21')	150(20)	104(18)	140(20)	-115(18)	57(19)	-58(17)
C(22')	150(20)	44(9)	35(9)	-25(8)	-52(12)	46(11)
C(23')	200(30)	44(10)	48(11)	-21(9)	-30(14)	-3(12)
C(24')	94(6)	94(6)	94(6)	-34(2)	-11(1)	-13(1)
S(1)	110(4)	14(2)	15(2)	-1(1)	-8(2)	6(2)
O(1)	105(9)	18(5)	8(4)	1(4)	-8(5)	-16(5)
O(2)	66(6)	19(4)	17(4)	-1(3)	-13(4)	2(4)
O(3)	32(2)	31(2)	30(2)	-11(1)	-3(1)	-4(1)
N(4)	27(2)	26(2)	26(2)	-9(1)	-3(1)	-3(1)
C(2)	42(4)	41(3)	41(3)	-15(2)	-4(1)	-6(1)
C(3)	32(3)	31(3)	31(3)	-11(1)	-3(1)	-4(1)
C(5)	95(12)	15(6)	15(6)	-3(5)	-4(7)	0(7)
C(6)	53(7)	22(5)	15(5)	-5(4)	7(5)	-11(5)
C(7)	30(3)	29(3)	29(3)	-11(1)	-3(1)	-4(1)
C(8)	123(17)	39(9)	38(9)	-20(7)	-5(10)	-18(9)
C(9)	41(3)	40(3)	41(3)	-15(2)	-4(1)	-5(1)
C(10)	34(3)	33(3)	33(3)	-12(2)	-4(1)	-4(1)

C(11)	94(13)	22(6)	14(6)	-3(5)	-21(7)	5(7)
C(12)	30(3)	29(3)	29(3)	-11(1)	-3(1)	-4(1)
C(13)	75(12)	24(7)	18(7)	7(5)	-15(7)	-7(7)
C(14)	104(16)	51(11)	68(12)	-31(9)	-9(11)	-9(10)
C(15)	69(12)	50(9)	30(8)	-19(7)	23(8)	-28(8)
C(16)	104(15)	26(7)	19(7)	-12(6)	-16(9)	1(8)
C(17)	61(8)	33(6)	24(6)	1(5)	-13(6)	-4(6)
C(18)	51(7)	18(5)	19(5)	-7(4)	-4(5)	7(5)
C(19)	67(8)	40(6)	10(5)	-2(5)	-1(6)	2(6)
C(20)	72(9)	40(7)	26(6)	-2(5)	-10(6)	-4(6)
C(21)	47(4)	46(4)	46(4)	-17(2)	-5(1)	-6(1)
C(22)	106(15)	30(8)	68(12)	-19(8)	-23(11)	3(8)
C(23)	112(15)	36(8)	16(7)	-12(6)	-10(8)	-13(9)
O(1')	121(10)	19(5)	18(5)	-1(4)	7(6)	5(5)
N(1')	66(7)	24(5)	19(5)	3(4)	-6(5)	3(5)
N(2')	84(8)	20(5)	17(5)	3(4)	-9(5)	9(5)
C(3')	33(3)	32(3)	31(3)	-12(1)	-3(1)	-4(1)
C(5')	34(3)	33(3)	34(3)	-12(2)	-4(1)	-5(1)
C(6')	38(3)	38(3)	37(3)	-13(2)	-4(1)	-5(1)
C(7')	33(3)	33(3)	32(3)	-12(1)	-4(1)	-4(1)
C(8')	88(6)	87(6)	87(6)	-32(2)	-10(1)	-12(1)
C(9')	79(6)	79(6)	78(6)	-28(2)	-9(1)	-10(1)
C(10')	112(17)	78(12)	83(13)	-72(11)	78(12)	-63(11)
C(11')	75(5)	74(5)	74(5)	-27(2)	-8(1)	-10(1)
C(12')	220(30)	170(30)	67(14)	-92(17)	12(17)	-70(20)

Tabela 6. Ângulos de torção [°] do composto **4.13**.

C(28)-S(24)-C(25)-C(31)	137.8(10)
C(28)-S(24)-C(25)-C(32)	-103.0(9)
C(28)-S(24)-C(25)-C(26)	9.9(10)
C(30)-N(27)-C(26)-C(33)	156.1(11)
C(28)-N(27)-C(26)-C(33)	-83.4(13)
C(30)-N(27)-C(26)-C(25)	-86.9(13)
C(28)-N(27)-C(26)-C(25)	33.6(13)
C(31)-C(25)-C(26)-N(27)	-150.3(11)
C(32)-C(25)-C(26)-N(27)	91.9(11)
S(24)-C(25)-C(26)-N(27)	-24.2(11)
C(31)-C(25)-C(26)-C(33)	-34.8(15)

C(32)-C(25)-C(26)-C(33)	-152.6(11)
S(24)-C(25)-C(26)-C(33)	91.3(11)
C(30)-N(27)-C(28)-C(29)	-11.5(9)
C(26)-N(27)-C(28)-C(29)	-147.2(10)
C(30)-N(27)-C(28)-S(24)	109.1(8)
C(26)-N(27)-C(28)-S(24)	-26.6(12)
C(25)-S(24)-C(28)-N(27)	7.8(9)
C(25)-S(24)-C(28)-C(29)	105.6(10)
N(27)-C(28)-C(29)-C(17')	-105.1(11)
S(24)-C(28)-C(29)-C(17')	146.9(9)
N(27)-C(28)-C(29)-C(15')	126.7(12)
S(24)-C(28)-C(29)-C(15')	18.6(16)
N(27)-C(28)-C(29)-C(30)	10.5(8)
S(24)-C(28)-C(29)-C(30)	-97.5(9)
C(28)-N(27)-C(30)-O(4)	-172.9(14)
C(26)-N(27)-C(30)-O(4)	-43(2)
C(28)-N(27)-C(30)-C(29)	11.7(9)
C(26)-N(27)-C(30)-C(29)	141.5(10)
C(17')-C(29)-C(30)-O(4)	-68.9(19)
C(15')-C(29)-C(30)-O(4)	53.0(19)
C(28)-C(29)-C(30)-O(4)	174.2(15)
C(17')-C(29)-C(30)-N(27)	106.3(11)
C(15')-C(29)-C(30)-N(27)	-131.8(10)
C(28)-C(29)-C(30)-N(27)	-10.5(8)
C(34)-O(6)-C(33)-O(5)	2.4(19)
C(34)-O(6)-C(33)-C(26)	-175.0(9)
N(27)-C(26)-C(33)-O(5)	42.4(17)
C(25)-C(26)-C(33)-O(5)	-71.1(16)
N(27)-C(26)-C(33)-O(6)	-140.3(10)
C(25)-C(26)-C(33)-O(6)	106.3(12)
C(33)-O(6)-C(34)-C(41)	-147.1(11)
C(33)-O(6)-C(34)-C(35)	90.1(12)
C(41)-C(34)-C(35)-C(40)	-49.6(17)
O(6)-C(34)-C(35)-C(40)	69.6(15)
C(41)-C(34)-C(35)-C(36)	130.2(13)
O(6)-C(34)-C(35)-C(36)	-110.7(13)
C(40)-C(35)-C(36)-C(37)	-0.1(19)

C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	-179.8(12)
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	-1.9(19)
C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	1(2)
C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	1(2)
C(36)-C(35)-C(40)-C(39)	3(2)
C(34)-C(35)-C(40)-C(39)	-177.6(12)
C(38)-C(39)-C(40)-C(35)	-3(2)
O(6)-C(34)-C(41)-C(42)	-179.5(11)
C(35)-C(34)-C(41)-C(42)	-62.7(16)
O(6)-C(34)-C(41)-C(46)	5.4(17)
C(35)-C(34)-C(41)-C(46)	122.3(14)
C(46)-C(41)-C(42)-C(43)	-2(2)
C(34)-C(41)-C(42)-C(43)	-177.8(12)
C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	2(2)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-1(2)
C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	2(2)
C(42)-C(41)-C(46)-C(45)	3(2)
C(34)-C(41)-C(46)-C(45)	177.8(13)
C(44)-C(45)-C(46)-C(41)	-2(2)
C(15')-N(14')-N(13')-C(17')	4.0(15)
N(13')-N(14')-C(15')-C(29)	-13.7(14)
N(13')-N(14')-C(15')-C(18')	103.9(13)
C(17')-C(29)-C(15')-N(14')	17.3(13)
C(30)-C(29)-C(15')-N(14')	-110.2(11)
C(28)-C(29)-C(15')-N(14')	150.8(11)
C(17')-C(29)-C(15')-C(18')	-97.2(12)
C(30)-C(29)-C(15')-C(18')	135.3(12)
C(28)-C(29)-C(15')-C(18')	36.4(17)
N(14')-N(13')-C(17')-C(29)	7.6(14)
C(15')-C(29)-C(17')-N(13')	-15.3(13)
C(30)-C(29)-C(17')-N(13')	112.2(11)
C(28)-C(29)-C(17')-N(13')	-151.0(10)
N(14')-C(15')-C(18')-O(2')	-72.8(17)
C(29)-C(15')-C(18')-O(2')	39.7(18)
N(14')-C(15')-C(18')-C(19')	104.9(15)
C(29)-C(15')-C(18')-C(19')	-142.5(13)
O(2')-C(18')-C(19')-C(24')	-159(2)

C(15')-C(18')-C(19')-C(24')	24(3)
O(2')-C(18')-C(19')-C(20')	14(2)
C(15')-C(18')-C(19')-C(20')	-163.8(14)
C(24')-C(19')-C(20')-C(21')	0(3)
C(18')-C(19')-C(20')-C(21')	-173.8(18)
C(19')-C(20')-C(21')-C(22')	-15(4)
C(20')-C(21')-C(22')-C(23')	26(4)
C(21')-C(22')-C(23')-C(24')	-21(3)
C(20')-C(19')-C(24')-C(23')	4(3)
C(18')-C(19')-C(24')-C(23')	176.6(17)
C(22')-C(23')-C(24')-C(19')	7(3)
C(5)-S(1)-C(2)-C(8)	-105.4(11)
C(5)-S(1)-C(2)-C(9)	132.1(10)
C(5)-S(1)-C(2)-C(3)	16.3(10)
C(7)-N(4)-C(3)-C(10)	158.3(12)
C(5)-N(4)-C(3)-C(10)	-80.2(13)
C(7)-N(4)-C(3)-C(2)	-77.4(15)
C(5)-N(4)-C(3)-C(2)	44.1(14)
C(8)-C(2)-C(3)-C(10)	-154.1(13)
C(9)-C(2)-C(3)-C(10)	-28.1(16)
S(1)-C(2)-C(3)-C(10)	85.9(12)
C(8)-C(2)-C(3)-N(4)	86.4(13)
C(9)-C(2)-C(3)-N(4)	-147.7(11)
S(1)-C(2)-C(3)-N(4)	-33.6(11)
C(7)-N(4)-C(5)-C(6)	-8.7(9)
C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	-148.8(9)
C(7)-N(4)-C(5)-S(1)	109.3(9)
C(3)-N(4)-C(5)-S(1)	-30.8(12)
C(2)-S(1)-C(5)-N(4)	6.0(10)
C(2)-S(1)-C(5)-C(6)	101.2(11)
N(4)-C(5)-C(6)-C(7)	7.7(8)
S(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-97.1(10)
N(4)-C(5)-C(6)-C(3')	125.2(12)
S(1)-C(5)-C(6)-C(3')	20.3(17)
N(4)-C(5)-C(6)-C(5')	-108.6(11)
S(1)-C(5)-C(6)-C(5')	146.6(10)
C(5)-N(4)-C(7)-O(1)	-173.3(14)

C(3)-N(4)-C(7)-O(1)	-43(2)
C(5)-N(4)-C(7)-C(6)	9.0(9)
C(3)-N(4)-C(7)-C(6)	139.1(12)
C(3')-C(6)-C(7)-O(1)	51.6(18)
C(5)-C(6)-C(7)-O(1)	174.0(15)
C(5')-C(6)-C(7)-O(1)	-67.7(18)
C(3')-C(6)-C(7)-N(4)	-130.8(10)
C(5)-C(6)-C(7)-N(4)	-8.4(9)
C(5')-C(6)-C(7)-N(4)	109.9(11)
C(11)-O(3)-C(10)-O(2)	3.8(17)
C(11)-O(3)-C(10)-C(3)	-173.4(9)
N(4)-C(3)-C(10)-O(2)	43.4(16)
C(2)-C(3)-C(10)-O(2)	-73.7(17)
N(4)-C(3)-C(10)-O(3)	-139.5(10)
C(2)-C(3)-C(10)-O(3)	103.4(13)
C(10)-O(3)-C(11)-C(18)	-146.8(10)
C(10)-O(3)-C(11)-C(12)	90.4(13)
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	-107.3(13)
C(18)-C(11)-C(12)-C(13)	131.4(13)
O(3)-C(11)-C(12)-C(17)	63.7(14)
C(18)-C(11)-C(12)-C(17)	-57.7(15)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	0.4(19)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	170.6(12)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	5(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-7(2)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	3(2)
C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-3.7(18)
C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	-174.3(10)
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	1.7(19)
O(3)-C(11)-C(18)-C(19)	-177.7(11)
C(12)-C(11)-C(18)-C(19)	-56.1(16)
O(3)-C(11)-C(18)-C(23)	0.7(16)
C(12)-C(11)-C(18)-C(23)	122.4(13)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	5(2)
C(11)-C(18)-C(19)-C(20)	-176.6(13)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-3(2)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	3(2)

C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-6(2)
C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	8(2)
C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	-8(2)
C(11)-C(18)-C(23)-C(22)	173.5(13)
C(5')-N(1')-N(2')-C(3')	2.9(15)
N(1')-N(2')-C(3')-C(6')	110.7(13)
N(1')-N(2')-C(3')-C(6)	-13.4(14)
C(7)-C(6)-C(3')-C(6')	131.4(13)
C(5)-C(6)-C(3')-C(6')	32.3(18)
C(5')-C(6)-C(3')-C(6')	-101.4(13)
C(7)-C(6)-C(3')-N(2')	-110.6(12)
C(5)-C(6)-C(3')-N(2')	150.3(12)
C(5')-C(6)-C(3')-N(2')	16.6(12)
N(2')-N(1')-C(5')-C(6)	8.8(15)
C(7)-C(6)-C(5')-N(1')	111.8(12)
C(3')-C(6)-C(5')-N(1')	-15.8(13)
C(5)-C(6)-C(5')-N(1')	-151.5(10)
N(2')-C(3')-C(6')-O(1')	-76.7(13)
C(6)-C(3')-C(6')-O(1')	39.4(16)
N(2')-C(3')-C(6')-C(7')	99.7(16)
C(6)-C(3')-C(6')-C(7')	-144.2(14)
O(1')-C(6')-C(7')-C(8')	-13(2)
C(3')-C(6')-C(7')-C(8')	171.3(16)
O(1')-C(6')-C(7')-C(12')	155.1(17)
C(3')-C(6')-C(7')-C(12')	-21(2)
C(12')-C(7')-C(8')-C(9')	4(3)
C(6')-C(7')-C(8')-C(9')	171.2(19)
C(7')-C(8')-C(9')-C(10')	11(3)
C(8')-C(9')-C(10')-C(11')	-25(3)
C(9')-C(10')-C(11')-C(12')	24(3)
C(8')-C(7')-C(12')-C(11')	-5(3)
C(6')-C(7')-C(12')-C(11')	-172.6(18)
C(10')-C(11')-C(12')-C(7')	-7(3)

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

Apêndice 2

Informação cristalográfica do (5*S*,6*R*)-3'-Benzoil-5'-fenil-1',5'-di-hidroespiro [penicilinato-6,4'-(4*H*-pirazole)]-3-carboxilato de benzidrilo (**4.20b**).

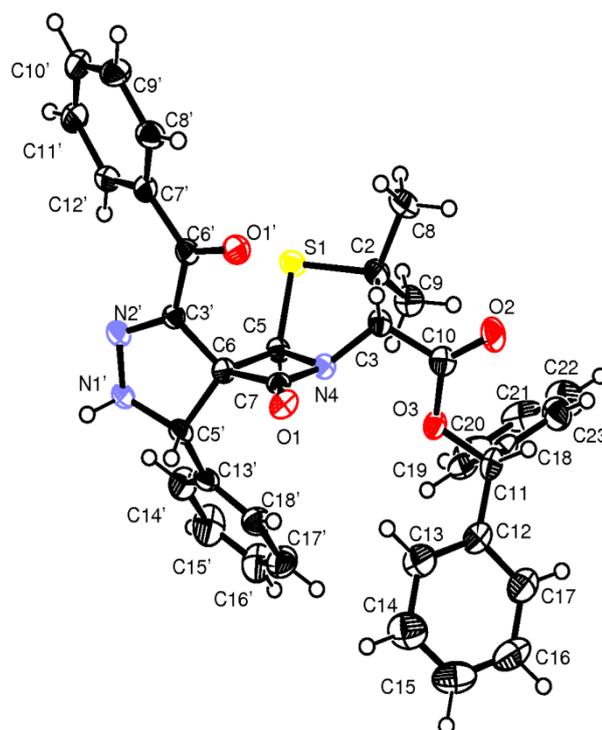


Figura 3. Diagrama ORTEP-3 do composto **4.20b**.

Tabela 7. Informação cristalográfica e refinamento da estrutura do composto **4.20b**.

Fórmula empírica	$C_{36}H_{31}N_3O_4S$	
Massa molar	601.70	
Temperatura	150(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Grupo cristalino	Monoclínico	
Grupo de espaço	P 21	
Dimensões da célula unitária	a = 10.9401(4) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 10.2024(4) Å	$\beta = 94.678(2)^\circ$.
	c = 13.9470(6) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume da célula unitária	1551.51(11) Å ³	
Z	2	
Densidade (calculada)	1.288 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0.149 mm ⁻¹	
F(000)	632	
Dimensões do cristal	0.50 x 0.20 x 0.06 mm ³	
Intervalo de dimensão de θ	2.73 to 25.72°.	
Intervalo dos índices	-13<=h<=11, -11<=k<=12, -17<=l<=13	
Reflexões adquiridas	7404	
Reflexões independentes	5230 [R(int) = 0.0246]	
Integralidade para $\theta = 25.72^\circ$	99.6 %	
Correcção de absorção	Semi-empíricos	
Transmissão Max. and min.	0.9911 e 0.9293	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados da matriz total em F2	
Reflexões/ restrições/ parâmetros	5230 / 1 / 403	
GooF em F2	1.009	
Índice final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0369, wR2 = 0.0781	
Índices R (total)	R1 = 0.0498, wR2 = 0.0817	
Parâmetro de estrutura absoluto	0.09(7)	
Maior pico e buraco de difracção	0.157 e -0.222 e.Å ⁻³	

Tabela 8. Parâmetros de posição do composto **4.20b**.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	828(1)	2385(1)	1781(1)	29(1)
O(1)	-1663(1)	1925(2)	4158(1)	27(1)
O(2)	-3271(2)	742(2)	966(1)	42(1)
O(3)	-3333(1)	2765(2)	1613(1)	27(1)
N(4)	-1212(1)	2575(2)	2610(1)	21(1)

C(2)	-562(2)	1695(2)	1125(2)	27(1)
C(3)	-1511(2)	1556(2)	1905(2)	23(1)
C(5)	-100(2)	3356(2)	2530(2)	23(1)
C(6)	119(2)	3307(2)	3656(2)	22(1)
C(7)	-1045(2)	2456(2)	3594(1)	21(1)
C(8)	-253(2)	366(3)	719(2)	38(1)
C(9)	-1014(2)	2625(3)	322(2)	37(1)
C(10)	-2808(2)	1619(2)	1444(2)	29(1)
C(11)	-4495(2)	3075(2)	1069(2)	30(1)
C(12)	-5214(2)	3933(3)	1696(2)	31(1)
C(13)	-4786(3)	4295(3)	2617(2)	42(1)
C(14)	-5466(3)	5102(3)	3170(2)	55(1)
C(15)	-6589(3)	5557(3)	2795(2)	54(1)
C(16)	-7023(3)	5199(3)	1883(3)	56(1)
C(17)	-6344(3)	4410(3)	1328(2)	47(1)
C(18)	-4186(2)	3736(3)	154(2)	31(1)
C(19)	-3581(2)	4928(3)	189(2)	33(1)
C(20)	-3230(2)	5507(3)	-639(2)	45(1)
C(21)	-3497(3)	4891(4)	-1515(2)	59(1)
C(22)	-4102(3)	3717(4)	-1561(2)	63(1)
C(23)	-4445(3)	3127(3)	-732(2)	44(1)
O(1')	791(1)	563(2)	3766(1)	31(1)
N(2')	2002(2)	3573(2)	4543(1)	27(1)
N(1')	1411(2)	4751(2)	4526(2)	28(1)
C(3')	1317(2)	2728(2)	4070(2)	22(1)
C(5')	96(2)	4575(2)	4250(2)	24(1)
C(6')	1636(2)	1338(2)	3965(2)	23(1)
C(7')	2927(2)	858(2)	4077(2)	26(1)
C(8')	3113(2)	-481(3)	4237(2)	33(1)
C(9')	4284(3)	-994(3)	4281(2)	43(1)
C(10')	5273(2)	-198(3)	4149(2)	47(1)
C(11')	5097(2)	1124(3)	3981(2)	43(1)
C(12')	3925(2)	1654(3)	3949(2)	33(1)
C(13')	-519(2)	5743(2)	3752(2)	28(1)
C(14')	107(3)	6819(3)	3480(2)	40(1)
C(15')	-515(3)	7845(3)	3001(2)	55(1)
C(16')	-1749(3)	7803(3)	2791(2)	55(1)
C(17')	-2395(3)	6732(3)	3078(2)	47(1)
C(18')	-1796(2)	5720(3)	3565(2)	35(1)

Tabela 9. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] do composto **4.20b**.

S(1)-C(5)	1.810(2)
S(1)-C(2)	1.850(2)
O(1)-C(7)	1.207(2)
O(2)-C(10)	1.203(3)
O(3)-C(10)	1.332(3)
O(3)-C(11)	1.461(3)
N(4)-C(7)	1.376(3)
N(4)-C(3)	1.450(3)
N(4)-C(5)	1.466(3)
C(2)-C(8)	1.518(3)
C(2)-C(9)	1.519(3)
C(2)-C(3)	1.570(3)
C(3)-C(10)	1.511(3)
C(3)-H(3)	1.0000
C(5)-C(6)	1.569(3)
C(5)-H(5)	1.0000
C(6)-C(3')	1.509(3)
C(6)-C(7)	1.538(3)
C(6)-C(5')	1.538(3)
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-H(9A)	0.9800
C(9)-H(9B)	0.9800
C(9)-H(9C)	0.9800
C(11)-C(12)	1.504(3)
C(11)-C(18)	1.506(3)
C(11)-H(11)	1.0000
C(12)-C(13)	1.381(4)
C(12)-C(17)	1.387(3)
C(13)-C(14)	1.386(4)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-C(15)	1.376(4)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.371(4)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.376(4)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-H(17)	0.9500

C(18)-C(19)	1.384(4)
C(18)-C(23)	1.391(4)
C(19)-C(20)	1.380(3)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-C(21)	1.384(4)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.367(5)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-C(23)	1.383(4)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-H(23)	0.9500
O(1')-C(6')	1.231(3)
N(2')-C(3')	1.289(3)
N(2')-N(1')	1.364(3)
N(1')-C(5')	1.469(3)
N(1')-H(1')	0.84(2)
C(3')-C(6')	1.470(3)
C(5')-C(13')	1.509(3)
C(5')-H(5')	1.0000
C(6')-C(7')	1.491(3)
C(7')-C(12')	1.384(3)
C(7')-C(8')	1.396(4)
C(8')-C(9')	1.381(3)
C(8')-H(8')	0.9500
C(9')-C(10')	1.377(4)
C(9')-H(9')	0.9500
C(10')-C(11')	1.380(4)
C(10')-H(10')	0.9500
C(11')-C(12')	1.388(3)
C(11')-H(11')	0.9500
C(12')-H(12')	0.9500
C(13')-C(14')	1.364(3)
C(13')-C(18')	1.400(3)
C(14')-C(15')	1.389(4)
C(14')-H(14')	0.9500
C(15')-C(16')	1.359(4)
C(15')-H(15')	0.9500
C(16')-C(17')	1.378(4)
C(16')-H(16')	0.9500
C(17')-C(18')	1.373(4)

C(17')-H(17')	0.9500
C(18')-H(18')	0.9500
C(5)-S(1)-C(2)	90.94(10)
C(10)-O(3)-C(11)	117.87(19)
C(7)-N(4)-C(3)	128.12(19)
C(7)-N(4)-C(5)	94.61(16)
C(3)-N(4)-C(5)	118.73(16)
C(8)-C(2)-C(9)	110.6(2)
C(8)-C(2)-C(3)	110.98(19)
C(9)-C(2)-C(3)	111.93(19)
C(8)-C(2)-S(1)	108.99(17)
C(9)-C(2)-S(1)	109.36(16)
C(3)-C(2)-S(1)	104.78(15)
N(4)-C(3)-C(10)	114.20(19)
N(4)-C(3)-C(2)	106.25(18)
C(10)-C(3)-C(2)	110.68(18)
N(4)-C(3)-H(3)	108.5
C(10)-C(3)-H(3)	108.5
C(2)-C(3)-H(3)	108.5
N(4)-C(5)-C(6)	88.09(15)
N(4)-C(5)-S(1)	104.75(15)
C(6)-C(5)-S(1)	120.85(16)
N(4)-C(5)-H(5)	113.3
C(6)-C(5)-H(5)	113.3
S(1)-C(5)-H(5)	113.3
C(3')-C(6)-C(7)	119.31(19)
C(3')-C(6)-C(5')	100.10(17)
C(7)-C(6)-C(5')	117.08(17)
C(3')-C(6)-C(5)	116.89(17)
C(7)-C(6)-C(5)	84.50(15)
C(5')-C(6)-C(5)	120.28(18)
O(1)-C(7)-N(4)	130.9(2)
O(1)-C(7)-C(6)	136.3(2)
N(4)-C(7)-C(6)	92.73(16)
C(2)-C(8)-H(8A)	109.5
C(2)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(2)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5

H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(2)-C(9)-H(9A)	109.5
C(2)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(2)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
O(2)-C(10)-O(3)	125.7(2)
O(2)-C(10)-C(3)	122.8(2)
O(3)-C(10)-C(3)	111.4(2)
O(3)-C(11)-C(12)	107.38(19)
O(3)-C(11)-C(18)	106.90(17)
C(12)-C(11)-C(18)	113.4(2)
O(3)-C(11)-H(11)	109.7
C(12)-C(11)-H(11)	109.7
C(18)-C(11)-H(11)	109.7
C(13)-C(12)-C(17)	118.3(2)
C(13)-C(12)-C(11)	122.8(2)
C(17)-C(12)-C(11)	118.8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	121.3(3)
C(12)-C(13)-H(13)	119.3
C(14)-C(13)-H(13)	119.3
C(15)-C(14)-C(13)	119.5(3)
C(15)-C(14)-H(14)	120.3
C(13)-C(14)-H(14)	120.3
C(16)-C(15)-C(14)	119.6(3)
C(16)-C(15)-H(15)	120.2
C(14)-C(15)-H(15)	120.2
C(15)-C(16)-C(17)	121.1(3)
C(15)-C(16)-H(16)	119.5
C(17)-C(16)-H(16)	119.5
C(16)-C(17)-C(12)	120.2(3)
C(16)-C(17)-H(17)	119.9
C(12)-C(17)-H(17)	119.9
C(19)-C(18)-C(23)	119.1(2)
C(19)-C(18)-C(11)	120.2(2)
C(23)-C(18)-C(11)	120.6(2)
C(20)-C(19)-C(18)	120.7(3)
C(20)-C(19)-H(19)	119.6
C(18)-C(19)-H(19)	119.6

C(19)-C(20)-C(21)	119.5(3)
C(19)-C(20)-H(20)	120.3
C(21)-C(20)-H(20)	120.3
C(22)-C(21)-C(20)	120.4(3)
C(22)-C(21)-H(21)	119.8
C(20)-C(21)-H(21)	119.8
C(21)-C(22)-C(23)	120.4(3)
C(21)-C(22)-H(22)	119.8
C(23)-C(22)-H(22)	119.8
C(22)-C(23)-C(18)	119.9(3)
C(22)-C(23)-H(23)	120.0
C(18)-C(23)-H(23)	120.0
C(3')-N(2')-N(1')	109.01(18)
N(2')-N(1')-C(5')	110.49(19)
N(2')-N(1')-H(1')	109.1(15)
C(5')-N(1')-H(1')	122.9(15)
N(2')-C(3')-C(6')	124.3(2)
N(2')-C(3')-C(6)	112.60(19)
C(6')-C(3')-C(6)	123.1(2)
N(1')-C(5')-C(13')	114.52(19)
N(1')-C(5')-C(6)	100.66(17)
C(13')-C(5')-C(6)	116.28(18)
N(1')-C(5')-H(5')	108.3
C(13')-C(5')-H(5')	108.3
C(6)-C(5')-H(5')	108.3
O(1')-C(6)-C(3')	117.5(2)
O(1')-C(6)-C(7')	120.1(2)
C(3')-C(6)-C(7')	122.5(2)
C(12')-C(7')-C(8')	119.3(2)
C(12')-C(7')-C(6')	123.0(2)
C(8')-C(7')-C(6')	117.5(2)
C(9')-C(8')-C(7')	120.0(3)
C(9')-C(8')-H(8')	120.0
C(7')-C(8')-H(8')	120.0
C(10')-C(9')-C(8')	120.4(3)
C(10')-C(9')-H(9')	119.8
C(8')-C(9')-H(9')	119.8
C(9')-C(10')-C(11')	119.9(3)
C(9')-C(10')-H(10')	120.0
C(11')-C(10')-H(10')	120.0

C(10')-C(11')-C(12')	120.1(3)
C(10')-C(11')-H(11')	119.9
C(12')-C(11')-H(11')	119.9
C(7')-C(12')-C(11')	120.2(3)
C(7')-C(12')-H(12')	119.9
C(11')-C(12')-H(12')	119.9
C(14')-C(13')-C(18')	118.5(2)
C(14')-C(13')-C(5')	123.2(2)
C(18')-C(13')-C(5')	118.2(2)
C(13')-C(14')-C(15')	120.2(2)
C(13')-C(14')-H(14')	119.9
C(15')-C(14')-H(14')	119.9
C(16')-C(15')-C(14')	121.2(3)
C(16')-C(15')-H(15')	119.4
C(14')-C(15')-H(15')	119.4
C(15')-C(16')-C(17')	119.1(3)
C(15')-C(16')-H(16')	120.4
C(17')-C(16')-H(16')	120.4
C(18')-C(17')-C(16')	120.3(3)
C(18')-C(17')-H(17')	119.9
C(16')-C(17')-H(17')	119.9
C(17')-C(18')-C(13')	120.6(2)
C(17')-C(18')-H(18')	119.7
C(13')-C(18')-H(18')	119.7

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

Tabela 10. Disposições atômicas anisotrópicas ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) do composto **4.20b**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	28(1)	29(1)	32(1)	-6(1)	8(1)	-2(1)
O(1)	23(1)	28(1)	31(1)	10(1)	5(1)	0(1)
O(2)	40(1)	29(1)	56(1)	-10(1)	-9(1)	-9(1)
O(3)	25(1)	25(1)	31(1)	2(1)	-5(1)	0(1)
N(4)	21(1)	19(1)	24(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
C(2)	31(1)	21(1)	30(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
C(3)	27(1)	16(1)	27(1)	3(1)	0(1)	-4(1)
C(5)	25(1)	17(1)	27(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
C(6)	22(1)	20(1)	26(1)	1(1)	3(1)	-3(1)
C(7)	21(1)	16(1)	26(1)	1(1)	2(1)	4(1)
C(8)	47(2)	28(1)	41(2)	-9(1)	7(1)	-1(1)

C(9)	41(1)	39(2)	30(1)	5(1)	6(1)	0(1)
C(10)	31(1)	24(1)	31(1)	4(1)	4(1)	-5(1)
C(11)	24(1)	29(1)	34(1)	7(1)	-5(1)	-5(1)
C(12)	26(1)	31(2)	36(2)	13(1)	7(1)	-4(1)
C(13)	43(2)	52(2)	32(2)	7(1)	7(1)	6(1)
C(14)	63(2)	65(2)	39(2)	7(2)	16(1)	7(2)
C(15)	54(2)	49(2)	64(2)	13(2)	33(2)	6(2)
C(16)	33(2)	54(2)	81(2)	6(2)	10(2)	9(2)
C(17)	36(2)	49(2)	55(2)	3(2)	-1(1)	2(2)
C(18)	23(1)	35(2)	35(2)	10(1)	-1(1)	5(1)
C(19)	30(1)	33(2)	36(1)	8(1)	5(1)	8(1)
C(20)	39(2)	40(2)	60(2)	21(2)	19(1)	15(2)
C(21)	68(2)	69(3)	44(2)	26(2)	23(2)	30(2)
C(22)	82(2)	73(3)	32(2)	5(2)	3(2)	21(2)
C(23)	51(2)	42(2)	38(2)	0(1)	-7(1)	5(2)
O(1')	30(1)	23(1)	41(1)	-2(1)	2(1)	-3(1)
N(2')	30(1)	22(1)	27(1)	-5(1)	1(1)	-1(1)
N(1')	30(1)	20(1)	34(1)	-9(1)	-2(1)	0(1)
C(3')	22(1)	20(1)	24(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(5')	27(1)	20(1)	26(1)	-4(1)	5(1)	-3(1)
C(6')	24(1)	21(1)	24(1)	-1(1)	3(1)	-3(1)
C(7')	25(1)	31(2)	23(1)	-3(1)	1(1)	1(1)
C(8')	41(2)	28(2)	30(1)	-1(1)	1(1)	8(1)
C(9')	49(2)	42(2)	36(2)	-2(1)	-8(1)	23(2)
C(10')	32(2)	68(2)	39(2)	-17(2)	-8(1)	17(2)
C(11')	24(1)	55(2)	50(2)	-15(2)	1(1)	1(1)
C(12')	26(1)	35(2)	37(2)	-12(1)	1(1)	2(1)
C(13')	33(1)	22(1)	29(1)	-5(1)	3(1)	5(1)
C(14')	40(2)	23(2)	55(2)	3(1)	-4(1)	-6(1)
C(15')	65(2)	25(2)	73(2)	12(2)	-12(2)	-11(2)
C(16')	64(2)	25(2)	72(2)	7(2)	-21(2)	5(2)
C(17')	42(2)	35(2)	62(2)	-1(2)	-6(1)	7(2)
C(18')	36(1)	25(1)	45(2)	0(1)	6(1)	1(1)

Tabela 11. Ângulos de torção [°] do composto **4.20b**.

C(5)-S(1)-C(2)-C(8)	-154.22(17)
C(5)-S(1)-C(2)-C(9)	84.77(17)
C(5)-S(1)-C(2)-C(3)	-35.38(16)
C(7)-N(4)-C(3)-C(10)	107.8(2)
C(5)-N(4)-C(3)-C(10)	-129.1(2)

C(7)-N(4)-C(3)-C(2)	-130.0(2)
C(5)-N(4)-C(3)-C(2)	-6.8(3)
C(8)-C(2)-C(3)-N(4)	146.6(2)
C(9)-C(2)-C(3)-N(4)	-89.3(2)
S(1)-C(2)-C(3)-N(4)	29.1(2)
C(8)-C(2)-C(3)-C(10)	-88.9(2)
C(9)-C(2)-C(3)-C(10)	35.2(3)
S(1)-C(2)-C(3)-C(10)	153.63(17)
C(7)-N(4)-C(5)-C(6)	-2.16(17)
C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	-140.79(18)
C(7)-N(4)-C(5)-S(1)	119.28(15)
C(3)-N(4)-C(5)-S(1)	-19.3(2)
C(2)-S(1)-C(5)-N(4)	31.12(15)
C(2)-S(1)-C(5)-C(6)	127.84(18)
N(4)-C(5)-C(6)-C(3')	122.1(2)
S(1)-C(5)-C(6)-C(3')	16.0(3)
N(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.94(16)
S(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-104.13(17)
N(4)-C(5)-C(6)-C(5')	-116.3(2)
S(1)-C(5)-C(6)-C(5')	137.61(18)
C(3)-N(4)-C(7)-O(1)	-48.9(4)
C(5)-N(4)-C(7)-O(1)	178.6(2)
C(3)-N(4)-C(7)-C(6)	134.8(2)
C(5)-N(4)-C(7)-C(6)	2.21(18)
C(3')-C(6)-C(7)-O(1)	64.1(4)
C(5')-C(6)-C(7)-O(1)	-56.8(4)
C(5)-C(6)-C(7)-O(1)	-178.1(3)
C(3')-C(6)-C(7)-N(4)	-119.9(2)
C(5')-C(6)-C(7)-N(4)	119.2(2)
C(5)-C(6)-C(7)-N(4)	-2.06(17)
C(11)-O(3)-C(10)-O(2)	-9.3(3)
C(11)-O(3)-C(10)-C(3)	168.62(17)
N(4)-C(3)-C(10)-O(2)	-167.7(2)
C(2)-C(3)-C(10)-O(2)	72.5(3)
N(4)-C(3)-C(10)-O(3)	14.4(3)
C(2)-C(3)-C(10)-O(3)	-105.5(2)
C(10)-O(3)-C(11)-C(12)	149.52(18)
C(10)-O(3)-C(11)-C(18)	-88.5(2)
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.9(3)
C(18)-C(11)-C(12)-C(13)	-118.7(3)

O(3)-C(11)-C(12)-C(17)	177.4(2)
C(18)-C(11)-C(12)-C(17)	59.6(3)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	0.8(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	179.1(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.3(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.5(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.3(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	1.9(5)
C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-1.6(4)
C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	-179.9(3)
O(3)-C(11)-C(18)-C(19)	-63.6(3)
C(12)-C(11)-C(18)-C(19)	54.6(3)
O(3)-C(11)-C(18)-C(23)	113.0(2)
C(12)-C(11)-C(18)-C(23)	-128.9(3)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.4(4)
C(11)-C(18)-C(19)-C(20)	176.2(2)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.6(4)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.1(4)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.5(5)
C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	0.7(5)
C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	-0.2(4)
C(11)-C(18)-C(23)-C(22)	-176.9(3)
C(3')-N(2')-N(1')-C(5')	17.3(2)
N(1')-N(2')-C(3')-C(6')	-177.7(2)
N(1')-N(2')-C(3')-C(6)	0.4(2)
C(7)-C(6)-C(3')-N(2')	-145.4(2)
C(5')-C(6)-C(3')-N(2')	-16.3(2)
C(5)-C(6)-C(3')-N(2')	115.3(2)
C(7)-C(6)-C(3')-C(6')	32.7(3)
C(5')-C(6)-C(3')-C(6')	161.8(2)
C(5)-C(6)-C(3')-C(6')	-66.6(3)
N(2')-N(1')-C(5')-C(13')	-151.83(19)
N(2')-N(1')-C(5')-C(6)	-26.3(2)
C(3')-C(6)-C(5')-N(1')	23.66(19)
C(7)-C(6)-C(5')-N(1')	154.16(18)
C(5)-C(6)-C(5')-N(1')	-105.8(2)
C(3')-C(6)-C(5')-C(13')	147.99(19)
C(7)-C(6)-C(5')-C(13')	-81.5(2)
C(5)-C(6)-C(5')-C(13')	18.5(3)
N(2')-C(3')-C(6')-O(1')	158.1(2)

C(6)-C(3')-C(6')-O(1')	-19.8(3)
N(2')-C(3')-C(6')-C(7')	-22.8(3)
C(6)-C(3')-C(6')-C(7')	159.33(19)
O(1')-C(6)-C(7')-C(12')	155.6(2)
C(3')-C(6)-C(7')-C(12')	-23.5(3)
O(1')-C(6)-C(7')-C(8')	-18.8(3)
C(3')-C(6)-C(7')-C(8')	162.1(2)
C(12')-C(7')-C(8')-C(9')	0.9(4)
C(6)-C(7')-C(8')-C(9')	175.6(2)
C(7')-C(8')-C(9')-C(10')	-1.2(4)
C(8')-C(9')-C(10')-C(11')	0.6(4)
C(9')-C(10')-C(11')-C(12')	0.3(4)
C(8')-C(7')-C(12')-C(11')	-0.1(3)
C(6)-C(7')-C(12')-C(11')	-174.4(2)
C(10')-C(11')-C(12')-C(7')	-0.5(4)
N(1')-C(5')-C(13')-C(14')	7.0(3)
C(6)-C(5')-C(13')-C(14')	-109.8(3)
N(1')-C(5')-C(13')-C(18')	-172.6(2)
C(6)-C(5')-C(13')-C(18')	70.5(3)
C(18')-C(13')-C(14')-C(15')	-2.1(4)
C(5')-C(13')-C(14')-C(15')	178.2(3)
C(13')-C(14')-C(15')-C(16')	-0.2(5)
C(14')-C(15')-C(16')-C(17')	1.4(5)
C(15')-C(16')-C(17')-C(18')	-0.4(5)
C(16')-C(17')-C(18')-C(13')	-1.9(4)
C(14')-C(13')-C(18')-C(17')	3.1(4)
C(5')-C(13')-C(18')-C(17')	-177.2(2)

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

Referências

1. Sheldrick, G. M. *SADABS, Program for Empirical Absorption Correction*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1996.
2. Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115–119.
3. SIR2004 Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 381-388.
4. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.
5. a) Sheldrick, G. M. *SHELX97 - Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2)*, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, 1998; b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112-122.
6. Farrugia, L. J. *ORTEP-3 for Windows, J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

Apêndice 3

Santos, B. S.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Paixão, J. A.; Palacios, F.; Pinho e Melo; T. M. V. D. Diastereoselective aza-Baylis-Hillman reactions: synthesis of chiral α -allenylamines and 2-azetines from allenic esters. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3249-3256.

Diastereoselective Aza-Baylis–Hillman Reactions: Synthesis of Chiral α -Allenylamines and 2-Azetines from Allenic Esters

Bruna S. Santos,^[a] Ana L. Cardoso,^[a] Ana Matos Beja,^[b] Manuela Ramos Silva,^[b] José A. Paixão,^[b] Francisco Palacios,^[c] and Teresa M. V. D. Pinho e Melo*^[a]

Keywords: Allenes / Nitrogen heterocycles / Chiral auxiliaries / Diastereoselectivity

The reactivity of allenic esters towards activated *N*-sulfonylimines in the presence of DABCO was explored. A formal [2+2] cycloaddition of benzyl buta-2,3-dienoate and *N*-arylidenebenzenesulfonamides yielded mainly 2-methyleneazet-

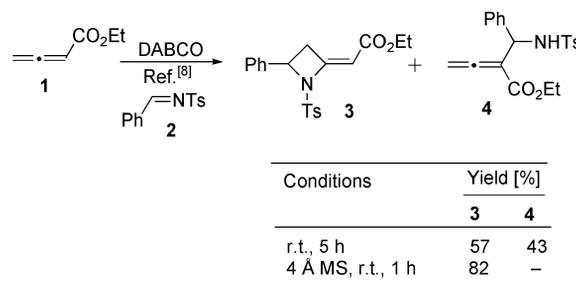
idines. Interestingly, a DABCO-catalysed reaction of 2,3-allenoates, bearing a chiral auxiliary on the ester moiety, with *N*-arylidenebenzenesulfonamides led to optically active aza-Baylis–Hillman products and 2-azetine derivatives.

Introduction

2-Azetines^[1,2] can be considered as enamines with a highly strained double bond. They are difficult to prepare and have received increasing interest in the last years because they are very versatile synthons for the preparation of acyclic and cyclic derivatives.^[3] These heterocyclic compounds are mainly prepared from the corresponding four-membered azetidines^[2,3a–3c] and 1-amino-2-azetines or 3-pyrrolines. They can also be obtained when electron-rich α -allenyl hydrazines are treated with *n*-butyllithium or from reaction of lithiomethoxyallenes with hydrazones.^[4] However, preparative methods for 2- and 4-substituted 2-azetines are scarce, and 2-azetinyll carboxylates specifically have not been described.

Since the first report of Baylis and Hillman in 1972,^[5] the aza-Baylis–Hillman reaction has become an important carbon–carbon bond-forming reaction,^[6] and it is one of the most fundamental reactions for the construction of molecular frameworks.^[7] Furthermore, this synthetic methodology can be considered an efficient process, as it meets the requirements of atom economy and generation of functional groups. Typically, the process involves the reaction of a Michael acceptor such as electron-deficient alkenes with imines in the presence of Lewis bases to form highly functionalized allylic amines. For example, Shi et al. proved that allenoates can act as Michael acceptors in the aza-Baylis–Hillman reaction to yield functionalized allenes as well as

azetidines (Scheme 1).^[8] The enantioselective aza-Baylis–Hillman reaction of α,β -unsaturated ketones has been reported,^[9] whereas only one example of the asymmetric version of the aza-Baylis–Hillman reaction of allenes with imines is known.^[10]



Scheme 1. DABCO-catalysed reaction of ethyl 2,3-butadienoate with *N*-tosylimine.

We have been interested in the preparation of three,^[11] four, five^[12] and six-membered^[13] nitrogen-containing heterocycles, as well as in the use of allenes as starting materials for the preparation of acyclic and cyclic derivatives.^[14] In this context, we decided to further explore the reactivity of allenes towards activated imines in the presence of DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane). In particular, we are interested in the development of asymmetric versions of these reactions to synthesize optically active four-membered nitrogen heterocycles.

Results and Discussion

The reaction of benzyl buta-2,3-dienoate (**5**)^[15] with *N*-benzylidenebenzenesulfonamide (**6**)^[16] and DABCO at room temperature was explored (Scheme 2 and Table 1). By carrying out the reaction for 1 h, 2-methyleneazetidine **7** was obtained in moderate yield (40%); aza-Baylis–Hillman

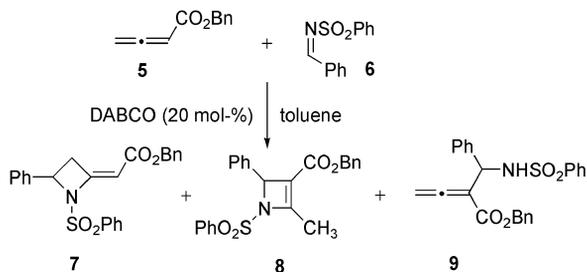
[a] Department of Chemistry, University of Coimbra, 3004-535 Coimbra, Portugal
E-mail: tmelo@ci.uc.pt

[b] Department of Physics, University of Coimbra, 3004-516 Coimbra, Portugal

[c] Department of Organic Chemistry I, Faculty of Pharmacy, University of the Basque Country, Apartado 450, 01080 Vitoria, Spain

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200901415>.

adduct **9** was also isolated (25% yield). Interestingly, a new kind of four-membered heterocycle, 2-methyl-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-2-azetidine-3-carboxylate (**8**), could also be detected and isolated from the same reaction (Table 1, Entry 1). As far as we know, the occurrence of azetidine-3-carboxylates has never been reported for the reaction of allenates with imines. The ^1H NMR spectrum of **8** shows a signal at $\delta = 2.03$ ppm, corresponding to the methyl group, and a signal at $\delta = 4.97$ ppm, corresponding to the benzylic proton, which are in agreement with the assigned structure. When the reaction was performed under the same reaction conditions but with a longer reaction time (6 h), 2-methyleneazetidine **7** and 2-azetidine **8** were isolated in 35 and 5% yield, respectively (Table 1, Entry 2). However, no evidence for the aza-Baylis–Hillman adduct was observed. The DABCO-catalysed reaction of imine **6** and **5** was also carried at room temperature for 1 h in the presence of 4 Å molecular sieves and, as observed for allene **1** (Scheme 1, vide supra),^[8] azetidine **7** was obtained as the main product together with a small proportion of aza-Baylis–Hillman adduct **9** (9%); 2-azetidine **8** could also be detected (Table 1, Entry 3). Increasing the reaction time to 6 h led to the isolation of **7** and **8** in 39 and 7% yield, respectively (Table 1, Entry 4). Likewise, the microwave-mediated [2+2] annulation reaction produced **7** and **8** in 42 and 8.5% yield, respectively (Table 1, Entry 5).



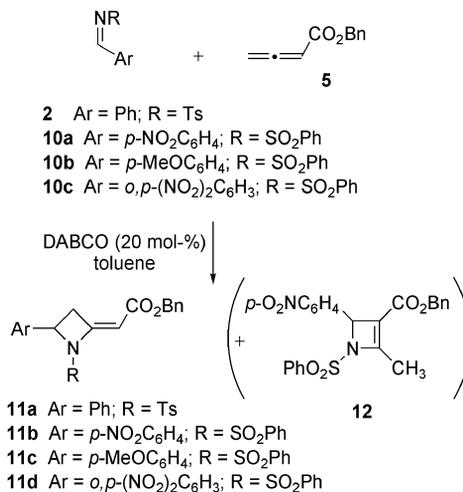
Scheme 2. DABCO-catalysed reaction of benzyl buta-2,3-dienoate (**5**) with imine **6**.

Table 1. DABCO-catalysed reaction of benzyl buta-2,3-dienoate (**5**) with imine **6**.

Entry	Reaction conditions	Yield [%]		
		7	8	9
1	r.t., 1 h	40	1	25
2	r.t., 6 h	35	5	–
3	4 Å MS, r.t., 1 h	39	0.2	9
4	4 Å MS, r.t., 6 h	39	7	–
5	MW, 100 °C, 5 min	42	8.5	–

We then investigated the reactivity of **5** towards *N*-arylidenebenzenesulfonamides **2** and **10** in the presence of DABCO (Scheme 3 and Table 2). The reaction of allene **5** with *N*-tosylimine **2** and DABCO at room temperature for 1 h gave 2-methyleneazetidine **11a** in 49% yield (Table 2, Entry 1). A more efficient reaction was observed when allene **5** was treated with *N*-(4-nitrobenzylidene)benzenesulfonamide (**10a**^[17]). The DABCO-catalysed reaction carried out at room temperature for 1 h gave only azetidine **11b** in

67% yield (Table 2, Entry 2), whereas a longer reaction time (6 h) resulted in the formation of azetidine **11b** (50% yield) as the major product and 2-azetidine **12** (5% yield; Table 2, Entry 3). The microwave-assisted reaction at 100 °C produced azetidine **11b** regioselectively in 66% yield after only 5 min (Table 2, Entry 4).



Scheme 3. DABCO-catalysed reaction of benzyl buta-2,3-dienoate (**5**) with *N*-arylidenebenzenesulfonamides **2** and **10**.

Table 2. DABCO-catalysed reaction of benzyl buta-2,3-dienoate (**5**) with *N*-arylidenebenzenesulfonamides **2** and **10**.

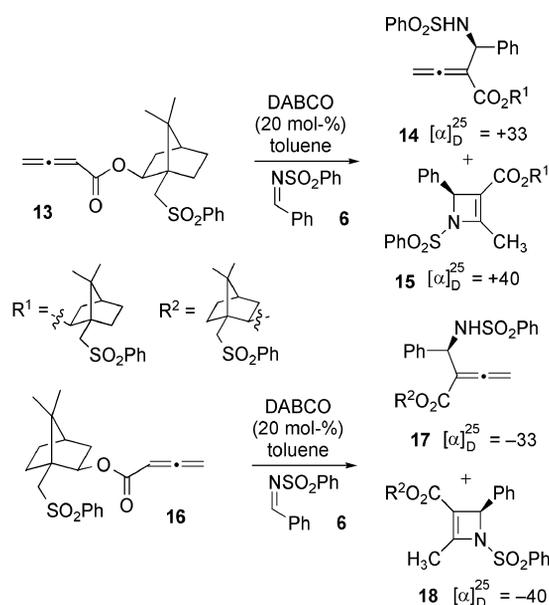
Entry	Imine	Reaction conditions	Product, Yield [%]
1	2	4 Å MS, r.t., 1 h	11a , 49
2	10a	4 Å MS, r.t., 1 h	11b , 67
3	10a	4 Å MS, r.t., 6 h	11b , 50; 12 , 5
4	10a	MW, 100 °C, 5 min	11b , 66
5	10b	4 Å MS, r.t., 1 h	11c , 59
6	10c	4 Å MS, r.t., 1 h	11d , 22

Treatment of allene **5** with other imines such as **10b** and **10c** at room temperature for 1 h in the presence of DABCO gave 2-methyleneazetidines **11c** and **11d**, respectively, as the only products (Table 2, Entries 5 and 6).

The results described in Schemes 2 and 3 demonstrate that the main pathway for the condensation of **5** with *N*-arylidenebenzenesulfonamides in the presence of DABCO is a formal [2+2] cycloaddition leading to 2-methyleneazetidines **7** and **11**. This reaction was, however, accompanied by the simultaneous formation of four-membered heterocycles **8** and **12**, which were also isolated.

Next, the behaviour of optically active allenates was explored. The DABCO-catalysed reaction of chiral allenates **13**^[18] and **16**^[18] with imine **6** at room temperature in the presence of 4 Å molecular sieves gave different results (Scheme 4 and Table 3). The reaction of (1*R*)-(-)-10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate (**13**) with **6** at room temperature for 24 h afforded optically active 2-azetidine **15** as the major product, and chiral α -allenylamine **14** in 31 and 18% yield, respectively (Table 3, Entry 1). Under the same conditions but with shorter reaction times an increase in the conversion and the formation of optically active 2-

azetine **15** was observed (Table 3, Entries 2 and 3). The effect of the temperature was also investigated. At 0 °C identical products were formed in significantly higher overall yield (81%), although 2-azetine **15** and allene **14** were isolated in 44 and 37% yield, respectively (Table 3, Entry 4). Interestingly, by lowering the temperature even further to –20 °C, chiral α -allenylamine **14** was isolated as the major product in 52% yield (Table 3, Entry 5).



Scheme 4. DABCO-catalysed reaction of chiral allenic esters **13** and **16** with *N*-benzylidenebenzenesulfonamide (**6**).

Table 3. DABCO-catalysed reaction of chiral allenic esters **13** and **16** with *N*-benzylidenebenzenesulfonamide (**6**).

Entry	Allene	Reaction conditions	Product, Yield [%]
1	13	4 Å MS, r.t., 24 h	14 , 18; 15 , 31
2	13	4 Å MS, r.t., 3 h	14 , 12.5; 15 , 48
3	13	4 Å MS, r.t., 1 h	14 , 8; 15 , 45
4	13	4 Å MS, 0 °C, 24 h	14 , 37; 15 , 44
5	13	4 Å MS, –20 °C, 24 h	14 , 52; 15 , 9
6	13	MW, 100 °C, 15 min	15 , 24
7	16	4 Å MS, r.t., 24 h	17 , 9; 18 , 44
8	16	4 Å MS, r.t., 1 h	17 , 4; 18 , 55
9	16	4 Å MS, –20 °C, 24 h	17 , 46; 18 , 12
10	16	4 Å MS, –20 °C, 6 h	17 , 38
11	16	MW, 100 °C, 15 min	18 , 16

Concerning the enantiomeric allene, the aza-Baylis–Hillman reaction of (1*S*)-(+)-10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate (**16**) with imine **6** at room temperature for 24 h gave 2-azetine **18** as the major product (44% yield) and optically active α -allenylamine **17**, the enantiomer of **14**, in 9% yield (Table 3, Entry 7). By performing the reaction with a significantly shorter reaction time (1 h), 2-azetine **18** could be obtained in higher yield (55%; Table 3, Entry 8). Carrying out the reaction at lower temperature (–20 °C for 24 h) led to the formation of α -allenylamine **17** (46%; Table 3, Entry 9) as the major product. Efforts to reduce the reaction time gave α -allenylamine **17** as the only product in

moderate yield (38%; Table 3, Entry 10). Notice that 2-azetines **15** and **18** show identical NMR spectra but that the values for the optical rotation have opposite signs, indicating that they are enantiomers. As far as we know, this strategy represents the first example of preparation of optically active 2-azetines **15** and **18**.

The structure of allene **14** was determined by X-ray crystallography (Figure 1). The absolute structure was determined by taking advantage of the significant anomalous dispersion of sulfur at the Mo- K_α wavelength. Both Flack analysis of the diffraction data and the results of separate refinements of the possible enantiomers unambiguously assigned the *S,S,S,R* absolute configurations to the C5, C18, C20 and C26 stereogenic centres, respectively. The phenyl ring attached to S1 is disordered over two positions with approximately 50% occupancy each.

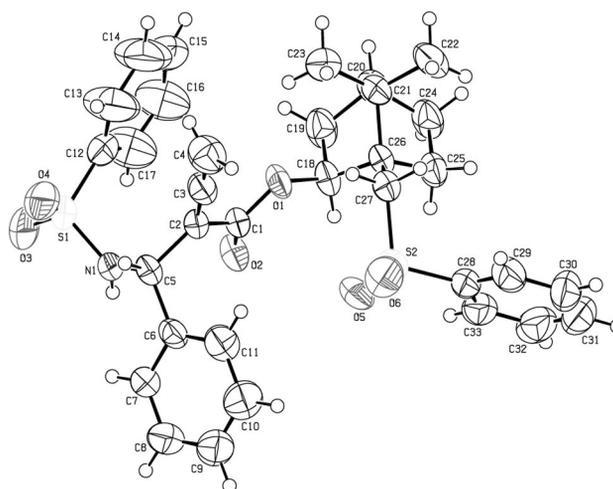


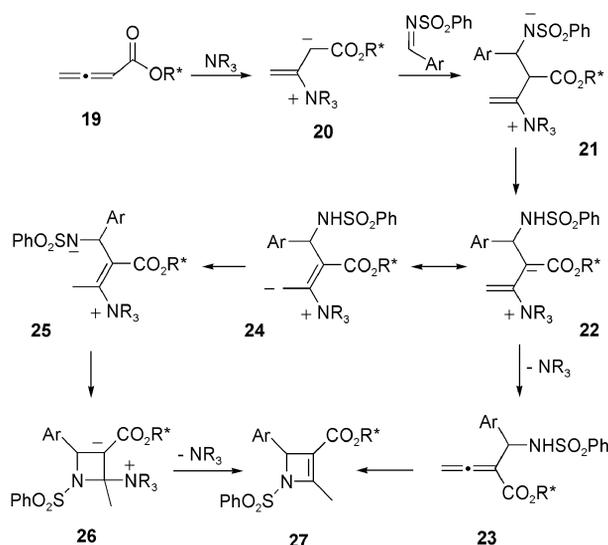
Figure 1. X-ray structure of **14**. Some disordered atoms were omitted for clarity.

The preceding results show that the selectivity of the condensation of chiral allenates **13** and **16** with **6** depends on the choice of reaction conditions. When the reaction is done at room temperature 2-azetines are formed as the major product, whereas at –20 °C the α -allenylamines are formed preferentially (Scheme 4). It is noteworthy that the presence of a (1*R*)- or (1*S*)-10-phenylsulfonylisobornyl substituent seems to hinder the formation of 2-methyleneazetidines (i.e., **3**, **7**, **11**; Schemes 1–3) as has been observed for allenates **1** and **5**.

The microwave-assisted reaction of imine **6** with allenic esters **13** and **16** at 100 °C for 15 min afforded heterocycle **15** (Table 3, Entry 6) and 2-azetine **18** (Table 3, Entry 11), respectively. Allenes **14** and **17** were formed in less than 1% yield and could only be detected by NMR spectroscopy. On the other hand, a significant amount of benzenesulfonamide was isolated, suggesting a lack of stability of the products upon microwave irradiation.

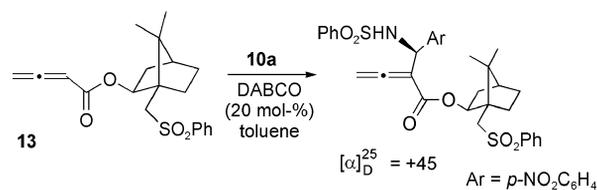
The formation of aza-Baylis–Hillman adducts **14** and **17** and 2-azetines **15** and **18** can be explained as outlined in Scheme 5. Nucleophilic addition of DABCO to 2,3-alleno-

ate **19** produces zwitterionic intermediate **20**, which in turn reacts with the imine to give **21**. Proton transfer gives intermediate **22**, which then undergoes elimination of DABCO to give α -allenylaminealkylallene **23**. A similar mechanism was previously reported for the formation of α -allenylamines.^[8] The synthesis of these allenes as single stereoisomers is explained by selective addition of the imine to **20**, leading to intermediate **21**. Resonance-stabilized zwitterionic intermediate **24** can also undergo proton transfer to give intermediate **25**. Cyclization of **25** leads to another zwitterionic intermediate **26**, which can then expel DABCO to produce 2-azetine **27**. Because intermediate **21** is common to both pathways, the chirality of both α -allenylamine and 2-azetine is expected to originate from the same chiral allene. Alternatively, the 2-azetines could result from a 4-*exo-dig* cyclization of α -allenylamines **23**. This mechanistic pathway was ruled out, as attempts to convert α -allenylamines into the corresponding 2-azetines were unsuccessful. In fact, treatment of allene **14** with DABCO at room temperature for 24 h led only to the recovery of the starting material.

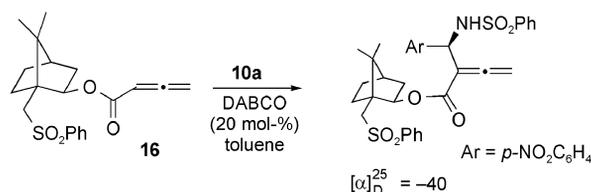


Scheme 5. Proposed mechanism for the formation of aza-Baylis-Hillman adducts and 2-azetines.

The reaction of chiral allenes **13** and **16** with **10a** in the presence of DABCO at room temperature led, in both cases, to the corresponding chiral α -allenylamines **28** and **29** in moderate yield and in a selective fashion. By carrying out this reaction at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ the chiral allenes could be obtained in higher yield (Scheme 6). Lower temperatures and the presence of an electron-withdrawing group on the imine may favour the formation of optically active acyclic α -allenylamines over the cyclic 2-azetine derivatives. These results could be explained by invoking the proposed mechanism (Scheme 5). At lower temperatures or by the use of more reactive electron-poor imines, the elimination of DABCO to produce α -allenylamines **23** could be more favourable than the [1,3]-prototropic rearrangement between intermediates **24** and **25**, which leads to 2-azetines **27**.



Conditions	% Yield of 28
4 Å MS, r.t., 24 h	38
4 Å MS, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 48 h	52

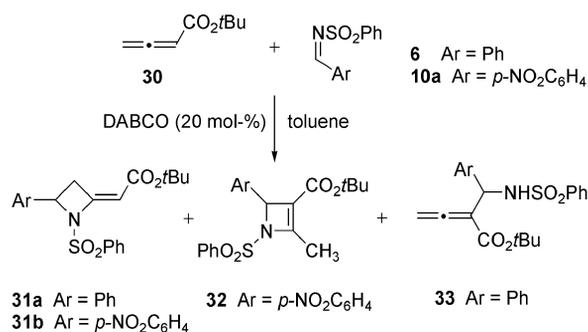


Conditions	% Yield of 29
4 Å MS, r.t., 24 h	25
4 Å MS, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 48 h	57

Scheme 6. DABCO-catalysed reaction of chiral allenes **13** and **16** with *N*-(4-nitrobenzylidene)benzenesulfonamide (**10a**).

We can conclude that the DABCO-catalysed reaction of (1*R*)-(-)-10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate with *N*-arylidenebenzenesulfonamide leads to chiral products with *S* configuration at the new stereogenic centre. Conversely, the use of (1*S*)-(+)-10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate gives products with *R* configuration. It is noteworthy that the careful choice of reaction conditions can be used to favour the formation of optically active acyclic α -allenylamines or cyclic 2-azetines.

In order to determine if the presence of the (1*R*)- or (1*S*)-10-phenylsulfonylisobornyl substituent on the allene is required to prevent the formal [2+2] cycloaddition, the DABCO-catalysed reaction of allene **30** bearing a sterically demanding ester group with *N*-arylidenebenzenesulfonamides was studied (Scheme 7). The reaction of allene **30** with **6** and DABCO was carried out either at room temperature or under microwave irradiation to give 2-methyleneazetine **31a** and α -allenylamine **33** (Table 4, Entries 1–4). The best results were obtained by performing the reac-



Scheme 7. DABCO-catalysed reaction of *tert*-butyl buta-2,3-dienoate (**30**) with *N*-arylidenebenzenesulfonamides **6** and **10a**.

tion at room temperature for 24 h to afford heterocycle **31a** and allene **33** in 37 and 40% yield, respectively (Table 4, Entry 3). The reaction of **30** with **10a** did not produce the corresponding aza-Baylis–Hillman adduct; instead, 2-methyleneazetidines **31b** was formed exclusively as the major product (Table 4, Entries 5–8). In fact, the reaction done at room temperature for 1 h afforded azetidines **31b** and **32** in 24 and 5% yield, respectively (Table 4, Entry 5). Longer reaction times led to 2-azetidine **31b** as the sole product (47–54%; Table 4, Entries 6 and 7). The microwave-induced, DABCO-catalysed reaction gave only azetidine **31b** in 48% (Table 4, Entry 8).

Table 4. DABCO-catalysed reaction of *tert*-butyl buta-2,3-dienoate (**30**) with *N*-arylidenebenzenesulfonamides **6** and **10a**.

Entry	Imine	Reaction conditions	Product, Yield [%]
1	6	4 Å MS, r.t., 1 h	31a , 24; 33 , 30
2	6	4 Å MS, r.t., 6 h	31a , 21; 33 , 24
3	6	4 Å MS, r.t., 24 h	31a , 37; 33 , 40
4	6	MW, 100 °C, 5 min	31a , 35; 33 , 22
5	10a	4 Å MS, r.t., 1 h	31b , 24; 32 , 9
6	10a	4 Å MS, r.t., 6 h	31b , 47
7	10a	4 Å MS, r.t., 24 h	31b , 54
8	10a	MW, 100 °C, 5 min	31b , 48

These results have shown that 2-methyleneazetidines can be obtained from the reaction of **30** with *N*-arylidenebenzenesulfonamides. The reactivities of allene **30** and **5** are similar. However, the use of allene **30** instead of **5** favours the formation of α -allenylamines in the condensation reaction with imine **6**. On the other hand, the DABCO-catalysed reaction of **30** with imine **10a** gave mainly the corresponding 2-methyleneazetidine, as previously observed for the reaction of allene **5** with the same imine. The reactivities of chiral allenes **13** and **16** are different from those shown by allenes **5** and **30**. In fact, 2-methyleneazetidines are not formed from the reaction of the chiral allenes and *N*-arylidenebenzenesulfonamides, which leads to optically active aza-Baylis–Hillman products and 2-azetine derivatives. The outcome of the reaction can be controlled by the selection of the reaction conditions or by the nature of the imine counterpart.

Conclusions

Optically active α -allenylamines and 2-azetidines were prepared by using a DABCO-catalysed reaction of 2,3-allenoates, bearing a chiral auxiliary on the ester moiety, with *N*-arylidenebenzenesulfonamides. The use of (1*R*)-(–)-10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate as a starting material affords products with *S* configuration, whereas (1*S*)-(+)-10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate leads to products with *R* configuration. The outcome of the reaction can be controlled by carefully selecting the reaction conditions or by tuning the electronic properties of the imine. Functionalized chiral α -allenylamines have great potential as building blocks for the synthesis of chiral pyrrolines and

pyrroles.^[19] On the other hand, strained cyclic enamines, such as 2-azetidines, show particularly interesting reactivity.^[1–3]

Experimental Section

Unless otherwise noted ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃ at 400 and 100 MHz, respectively. Mass spectra were recorded on an instrument operating in ESI mode.

General Procedure for the Synthesis of Abnormal and Normal Aza-Baylis–Hillman Adducts

Method A: To a mixture of *N*-arylidenebenzenesulfonamide (1.0 mmol), DABCO (22 mg, 0.2 mmol) and 4 Å MS (400 mg) in toluene (2 mL) was added a solution of the corresponding allene (1.1 mmol) in toluene (1 mL). The reaction mixture was stirred under an atmosphere of nitrogen for the duration indicated in the individual procedures. The reaction mixture was then washed with water (3 × 20 mL) and extracted with dichloromethane (2 × 20 mL). The organic layer was dried with anhydrous MgSO₄, and solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane).

Method B: A suspension of *N*-arylidenebenzenesulfonamide (0.5 mmol), DABCO (11 mg, 0.10 mmol) and the corresponding allene (0.55 mmol) in toluene (3 mL) was irradiated in a microwave reactor (CEM Focused Synthesis System, Discover S-Class) at 100 °C for 15 min. The reaction mixture was then washed with water (3 × 20 mL) and extracted with dichloromethane (2 × 20 mL). The organic layer was dried with anhydrous MgSO₄, and solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane).

(*E*)-Benzyl 2-[4-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)azetidindin-2-ylidene]ethanoate (7), Benzyl 4-methyl-2-phenyl-1-(phenylsulfonylamido)-2-azetine-3-carboxylate (8) and Benzyl 2-[phenyl(phenylsulfonylamido)methyl]buta-2,3-dienoate (9): Yield (method A; r.t., 1 h): 0.2 (for **8**), 39 (for **7**) and 9% (for **9**); Yield (method B): 8.5 (for **8**) and 42% (for **7**). Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:4) gave (in order of elution) **8**, **7** and **9**. Data for **8**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3134, 1715, 1623, 1401, 1166 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 2.04 (s, 3 H, CH₃), 4.98 (s, 1 H, CHPh), 5.15 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.30–7.42 (m, 10 H, Ar-H), 7.51–7.55 (m, 2 H, Ar-H), 7.59–7.63 (m, 1 H, Ar-H), 7.90 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 19.8, 48.0, 65.9, 96.3, 127.1, 128.2, 128.3, 128.6, 129.3, 133.3, 135.8, 140.5, 153.1, 168.8 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 420 (1) [M + 1]⁺, 407 (3), 386 (2), 354 (21), 332 (8), 247 (1), 215 (100). HRMS (ESI): calcd. for C₂₄H₂₂NO₄S 420.12641; found 420.12776. Data for **7**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1706, 1655, 1168, 1119 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 3.11 (ddd, ²*J* = 16.8 Hz, ³*J* = 4.2 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 3.51 (ddd, ²*J* = 16.8 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 5.10 (d, ²*J* = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 5.16 (d, ²*J* = 12.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 5.22 (dd, ³*J* = 7.0, 4.2 Hz, 1 H, CHCH₂), 5.92–5.93 (m, 1 H, =CH), 7.30–7.36 (m, 10 H, Ar-H), 7.41–7.46 (m, 2 H, Ar-H), 7.56–7.65 (m, 3 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 37.5, 65.7, 66.4, 94.3, 126.8, 127.3, 128.1, 128.5, 128.7, 129.0, 129.2, 133.8, 136.2, 136.8, 137.4, 158.7, 167.0 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 420 (100) [M + 1]⁺, 312 (3), 197 (5). HRMS (ESI): calcd. for C₂₄H₂₂NO₄S 420.12641; found 420.12491. Data for **9**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3280, 1965, 1706, 1330, 1165 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 5.01 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 5.05 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 5.09 (d, ²*J* = 14.8 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.16 (d, ²*J* = 14.8 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.36 (d, ³*J* = 10.0 Hz, 1 H,

CHNH), 5.84 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1 H, CHNH), 7.17–7.19 (m, 2 H, Ar-H), 7.22–7.24 (m, 5 H, Ar-H), 7.31–7.37 (m, 5 H, Ar-H), 7.47 (m, 1 H, Ar-H), 7.76 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 55.6, 65.8, 80.4, 99.5, 125.5, 126.1, 126.8, 126.9, 127.2, 127.5, 127.8, 131.5, 134.4, 137.9, 139.8, 164.1, 212.2$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 420 (41) $[\text{M} + 1]^+$, 263 (100), 245 (14), 215 (16). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ 420.12641; found 420.12603.

(E)-Benzyl 2-(4-Phenyl-1-tosylazetindin-2-ylidene)ethanoate (11a): Yield (method A; r.t., 1 h): 49%. Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:6 to 1:5) gave **11a** as a white solid. M.p. 116.1–117.0 °C. IR (film): $\tilde{\nu} = 1709, 1661, 1165, 1119$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 2.42$ (s, 3 H, CH_3), 3.10 (ddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 3.49 (ddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.12–5.18 (m, 2 H, CH_2Ph), 5.19 (dd, $^3J = 6.8, 4.4$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.90 (s, 1 H, =CH), 7.24 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.32–7.36 (m, 10 H, Ar-H), 7.55 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 21.6, 37.5, 65.7, 66.3, 94.3, 126.8, 127.4, 128.1, 128.1, 128.5, 128.7, 128.9, 129.8, 134.4, 136.3, 137.2, 144.9, 158.8, 167.1$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 434 (100) $[\text{M} + 1]^+$, 359 (4), 315 (5), 230 (3), 201 (25). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ 434.14206; found 434.14067.

(E)-Benzyl 2-[4-(4-Nitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)azetindin-2-ylidene]ethanoate (11b) and Benzyl 4-Methyl-2-(4-nitrophenyl)-1-(phenylsulfonylamido)-2-azetidine-3-carboxylate (12): Yield (method A; r.t., 6 h): 5 (for **12**) and 50% (for **11b**); yield (method B): 66% (for **11b**). Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:2) gave (in order of elution) **12** and **11b**. Data for **12**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu} = 3132, 1716, 1400, 1162$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 2.26$ (s, 3 H, CH_3), 4.76 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.97 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.70 (s, 1 H, CHPh), 7.45–7.47 (m, 2 H, Ar-H), 7.51–7.56 (m, 8 H, Ar-H), 7.69–7.73 (m, 2 H, Ar-H), 8.22 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 20.6, 67.0, 71.8, 120.3, 124.4, 126.9, 127.4, 127.5, 128.6, 128.7, 130.1, 131.3, 139.9, 144.3, 148.1, 163.3$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 465 (7) $[\text{M} + 1]^+$, 420 (66), 391 (100), 301 (49), 210 (39). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 465.10756; found 465.11148. Data for **11b**: Yellow solid, m.p. 138.0–140.0 °C. IR (film): $\tilde{\nu} = 1701, 1661, 1522, 1345, 1168, 1120$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 2.98$ (ddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 3.48 (ddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.03 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.08 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.17 (dd, $^3J = 7.2, 4.0$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.90 (s, 1 H, =CH), 7.27 (br. s, 5 H, Ar-H), 7.44–7.47 (m, 4 H, Ar-H), 7.58–7.62 (m, 1 H, Ar-H), 7.68 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.11 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 36.5, 63.7, 64.9, 94.7, 123.1, 126.4, 127.2, 127.6, 128.5, 133.3, 135.0, 135.7, 143.4, 147.1, 156.5, 165.6$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 465 (100) $[\text{M} + 1]^+$, 447 (21), 391 (12), 210 (18). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 465.11148; found 465.11119.

(E)-Benzyl 2-[4-(4-Methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)azetindin-2-ylidene]ethanoate (11c): Yield (method A; r.t., 1 h): 59%. Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:3 to 1:2) gave **11c** as a yellow solid, m.p. 87.2–88.9 °C. IR (film): $\tilde{\nu} = 1714, 1666, 1248, 1090$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 3.11$ (ddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 3.49 (ddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 5.11 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.15 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.20 (dd, $^3J = 6.8, 4.0$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.90 (s, 1 H, =CH), 6.81 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.21 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.30–7.36 (m, 6 H, Ar-H), 7.43 (m, 2 H, Ar-H), 7.62–7.63 (m, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 37.5, 55.4, 65.7, 66.3, 94.0, 114.1, 127.2, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 129.2, 133.7, 136.3, 137.7, 158.8, 160.1, 167.1$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 450 (100) $[\text{M} + 1]^+$, 382 (12), 359

(22), 291 (20). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ 450.13697; found 450.13744.

(E)-Benzyl 2-[4-(2,4-Dinitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)azetindin-2-ylidene]ethanoate (11d): Yield (method A; r.t., 1 h): 22%. Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:3 to 1:2) gave **11d** as a yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu} = 1709, 1665, 1536, 1345, 1118$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 2.96$ (ddd, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 3.74 (ddd, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, CHCH_2), 5.09 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.13 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 5.63 (dd, $^3J = 7.6, 4.4$ Hz, 1 H, CHCH_2), 6.06 (s, 1 H, =CH), 7.33–7.37 (m, 6 H, Ar-H), 7.62–7.66 (m, 2 H, Ar-H), 7.75–7.79 (m, 1 H, Ar-H), 7.87 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.39 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.58–8.63 (m, 1 H, Ar-H), 8.98–9.00 (m, 1 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 38.0, 62.7, 66.1, 98.0, 120.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.9, 130.4, 131.5, 134.9, 135.9, 140.5, 146.6, 147.8, 156.7, 166.2, 186.3$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 510 (48) $[\text{M} + 1]^+$, 476 (39), 450 (46), 354 (75), 332 (100), 291 (52), 251 (73). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 510.09656; found 510.09753.

(1R)-(-)-10-Phenylsulfonylisobornyl (S)-2-[Phenyl(phenylsulfonylamido)methyl]buta-2,3-dienoate (14) and (1R)-(-)-10-Phenylsulfonylisobornyl (S)-3-Methyl-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-2-azetidine-3-carboxylate (15): Yield (method A; r.t., 1 h): 45 (for **15**) and 8% (for **14**); yield (method A; -20 °C, 24 h): 9 (for **15**) and 52% (for **14**); yield (method B): 24% (for **15**). Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:2) gave (in order of elution) **15** and **14**. Data for **15**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu} = 2959, 1711, 1318, 1168$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 0.86$ (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 1.17–1.22 (m, 1 H), 1.64 (br. s, 2 H), 1.75–1.78 (m, 2 H), 1.86–1.96 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H, = CCH_3), 3.00 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.54 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.76–4.78 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H, CHPh), 7.31–7.33 (m, 1 H, Ar-H), 7.38–7.71 (m, 9 H, Ar-H), 7.83 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.93 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 19.7, 19.9, 20.3, 27.1, 29.7, 39.6, 44.1, 49.3, 49.9, 53.4, 55.2, 78.9, 96.6, 126.4, 127.1, 127.7, 129.2, 129.4, 133.3, 133.5, 140.5, 141.2, 152.7, 167.6$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 606 (56) $[\text{M} + 1]^+$, 518 (100), 401 (10), 277 (28), 197 (6). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{S}_2$ 606.19786; found 606.19708. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33$ ($c = 0.75, \text{CH}_2\text{Cl}_2$). Data for **14**: White solid, m.p. 135.0–137.0 °C. IR (film): $\tilde{\nu} = 3256, 1970, 1709, 1309, 1162$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 0.67$ (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 1.10–1.16 (m, 1 H), 1.47–1.60 (m, 2 H), 1.70 (br. s, 2 H), 1.81–1.86 (m, 2 H), 2.88 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.34 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $^3J = 7.6, 2.8$ Hz, 1 H), 4.98 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.03 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.32 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, CHNH), 6.15 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, CHNH), 7.31–7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.39–7.59 (m, 8 H, Ar-H), 7.78–7.84 (m, 4 H, Ar-H), 7.92 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR: $\delta = 19.6, 20.2, 27.0, 29.5, 39.3, 44.0, 49.5, 49.8, 54.9, 57.0, 78.6, 80.2, 100.3, 126.4, 126.6, 127.2, 127.6, 127.9, 128.6, 128.9, 129.1, 129.2, 132.5, 133.6, 138.9, 163.8, 213.8$ ppm. MS (ESI): m/z (%) = 606 (31) $[\text{M} + 1]^+$, 449 (18), 401 (13), 277 (100), 197 (18). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{S}_2$ 606.19786; found 606.19761. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40$ ($c = 0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

(1S)-(+)-10-Phenylsulfonylisobornyl (R)-2-[Phenyl(phenylsulfonylamido)methyl]buta-2,3-dienoate (17) and (1S)-(+)-10-Phenylsulfonylisobornyl (R)-3-Methyl-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-2-azetidine-3-carboxylate (18): Yield (method A; r.t., 1 h): 55 (for **18**) and 4% (for **17**); yield (method A; -20 °C, 24 h): 12 (for **18**) and 46% (for **17**); yield (method B): 16% (for **18**). Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:2) gave (in order of elution) **18** and **17**. Data for **18**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu} = 2958, 1714, 1317, 1166$ cm^{-1} . ^1H NMR: $\delta = 0.86$ (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 1.17–1.24 (m,

1 H), 1.59–1.63 (m, 2 H), 1.75–1.76 (m, 2 H), 1.88–1.96 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H, =CCH₃), 3.00 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H), 3.54 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H), 4.75–4.78 (m, 1 H), 4.79 (s, 1 H, CHPh), 7.30–7.33 (m, 1 H, Ar-H), 7.35–7.71 (m, 10 H, Ar-H), 7.83 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.93 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 19.7, 19.9, 20.3, 27.1, 29.7, 39.6, 44.1, 49.3, 49.9, 53.4, 55.2, 96.5, 127.2, 127.7, 129.2, 129.4, 133.3, 133.5, 140.5, 141.2, 152.7, 167.6 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 606 (47) [M + 1]⁺, 518 (100), 277 (30). HRMS (ESI): calcd. for C₃₃H₃₆NO₆S₂ 606.19786; found 606.19986. [α]_D²⁰ = –33 (c = 0.75, CH₂Cl₂). Data for **17**: White solid, m.p. 135.0–137.0 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3256, 1964, 1710, 1309, 1161 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 0.68 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 1.11–1.17 (m, 1 H), 1.48–1.60 (m, 2 H), 1.70 (br. s, 2 H), 1.81–1.86 (m, 2 H), 2.88 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H), 4.72 (dd, ³J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H), 4.98 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.03 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.31 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, CHNH), 6.10 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, CHNH), 7.21–7.59 (m, 10 H, Ar-H), 7.78–7.84 (m, 4 H, Ar-H), 7.92–7.93 (m, 1 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 19.6, 20.2, 27.1, 29.5, 39.3, 44.0, 49.6, 49.8, 55.0, 57.0, 78.7, 80.2, 100.5, 126.7, 127.3, 127.6, 128.6, 128.9, 129.2, 132.5, 133.6, 139.0, 163.8, 213.8 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 606 (62) [M + 1]⁺, 518 (10), 449 (16), 277 (100), 197 (63). HRMS (ESI): calcd. for C₃₃H₃₆NO₆S₂ 606.19786; found 606.19898. [α]_D²⁰ = –40 (c = 0.1, CH₂Cl₂).

(1R)-(+)-10-Phenylsulfonylisobornyl (S)-2-[Nitrophenyl(phenylsulfonamido)methyl]buta-2,3-dienoate (28): Yield (method A; –20 °C, 48 h): 52%. Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:2) gave **28** as a yellow solid, m.p. 115.0–117.0 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3265, 1966, 1707, 1522, 1347, 1165 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 0.61 (s, 3 H), 0.70 (s, 3 H), 1.09–1.12 (m, 1 H), 1.55–1.58 (m, 2 H), 1.65 (br. s, 2 H), 1.70–1.83 (m, 2 H), 2.85 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H), 3.25 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H), 4.85 (dd, ³J = 7.6, 3.2 Hz, 1 H), 4.92 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.06 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.31 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, CHNH), 6.18 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, CHNH), 7.39–7.59 (m, 12 H, Ar-H), 7.77–7.79 (m, 4 H, Ar-H), 7.87 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H, ArH), 8.06 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm. ¹³C NMR: δ = 18.4, 19.1, 26.0, 28.8, 38.2, 43.0, 48.8, 54.3, 55.7, 59.4, 78.1, 79.6, 98.3, 122.7, 125.4, 126.3, 126.6, 126.8, 128.0, 128.3, 131.8, 132.7, 139.5, 140.1, 146.4, 162.8, 212.8 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 651 (47) [M + 1]⁺, 442 (46), 401 (26), 321 (96), 271 (100). HRMS (ESI): calcd. for C₃₃H₃₅N₂O₈S₂ 651.18293; found 651.18424. [α]_D²⁰ = +45 (c = 0.1, CH₂Cl₂).

(1S)-(–)-10-Phenylsulfonylisobornyl (R)-2-[Nitrophenyl(phenylsulfonamido)methyl]buta-2,3-dienoate (29): Yield (method A; –20 °C, 48 h): 57%. Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:2) gave **29** as a yellow solid, m.p. 85.0–86.4 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3270, 1964, 1708, 1522, 1346, 1166 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 0.69 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 1.11–1.16 (m, 1 H), 1.49–1.56 (m, 2 H), 1.72 (br. s, 2 H), 1.77–1.89 (m, 2 H), 2.92 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H), 3.33 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H), 4.92 (dd, ³J = 8.0, 3.2 Hz, 1 H), 4.99 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.13 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.38 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, CHNH), 6.26 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, CHNH), 7.46–7.65 (m, 12 H, Ar-H), 7.81–7.86 (m, 4 H, Ar-H), 7.93–7.95 (m, 1 H, Ar-H), 8.13 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 19.5, 20.1, 27.0, 29.8, 37.4, 39.2, 44.1, 49.8, 55.3, 56.7, 79.1, 80.6, 99.3, 123.7, 127.3, 127.6, 127.8, 129.3, 132.8, 133.7, 140.5, 141.2, 146.2, 147.5, 163.8, 213.8 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 651 (38) [M + 1]⁺, 494 (6), 401 (9), 277 (100). HRMS (ESI): calcd. for C₃₃H₃₅N₂O₈S₂ 651.18293; found 651.18148. [α]_D²⁰ = –40 (c = 0.1, CH₂Cl₂).

(E)-tert-Butyl 2-[4-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)azetindin-2-ylidene]ethanoate (31a) and tert-Butyl 2-[Phenyl(phenylsulfonamido)methyl]buta-2,3-dienoate (33): Yield (method A; r.t., 24 h): 37 (for **31a**)

and 40% (for **33**); yield (method B): 24 (for **31a**) and 22% (for **33**). Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:4) gave (in order of elution) **31a** and **33**. Data for **31a**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1701, 1665, 1324, 1150 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 1.46 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.09 (ddd, ²J = 16.7 Hz, ³J = 4.2 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 3.50 (ddd, ²J = 16.7 Hz, ³J = 7.1, 2.1 Hz, 1 H, CHCH₂), 5.21 (dd, ³J = 7.0, 4.2 Hz, 1 H, CHCH₂), 5.77–5.79 (m, 1 H, =CH), 7.31–7.39 (m, 5 H, Ar-H), 7.44–7.49 (m, 2 H, Ar-H), 7.58–7.68 (m, 3 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 28.3, 37.4, 66.2, 80.0, 96.7, 126.8, 127.3, 128.7, 128.9, 129.1, 133.6, 137.1, 137.5, 157.0, 166.6 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 408 (19) [M + Na]⁺, 330 (100), 312 (42), 191 (8). HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₂₃NNaO₄S 408.12400; found 408.12401. Data for **33**: Oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3279, 1967, 1703, 1329, 1167 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 1.31 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 5.01 (dd, ²J = 14.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.09 (dd, ²J = 14.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.30 (d, ³J = 9.9 Hz, 1 H, CHNH), 5.86 (d, ³J = 9.9 Hz, 1 H, CHNH), 7.21–7.26 (m, 5 H, Ar-H), 7.42–7.54 (m, 3 H, Ar-H), 7.79–7.82 (m, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 27.8, 56.6, 80.7, 82.1, 101.5, 126.4, 127.1, 127.6, 128.3, 128.8, 132.4, 139.2, 140.8, 164.3, 212.8 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 408 (100) [M + Na]⁺, 352 (14), 143 (18). HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₂₃NNaO₄S 408.12400; found 408.12342.

(E)-tert-Butyl 2-[4-(4-Nitrophenyl)-1-(phenylsulfonyl)azetindin-2-ylidene]ethanoate (31b) and tert-Butyl 4-Methyl-2-phenyl-1-(phenylsulfonamido)-2-azetine-3-carboxylate (32): Yield (method A; r.t., 1 h): 24 (for **31a**) and 9% (for **32**); yield (method B): 48% (for **31b**). Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 1:4) gave (in order of elution) **32** and **31b**. Data for **32**: Yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3122, 1713, 1619, 1168 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 1.36 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.17 (br. s, 3 H, CH₃), 5.68 (br. s, 1 H, CHPh), 7.39–7.59 (m, 5 H, Ar-H), 7.75–7.80 (m, 2 H, Ar-H), 8.22–8.25 (m, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 20.4, 28.0, 71.7, 82.9, 122.3, 124.1, 127.4, 130.1, 131.5, 132.7, 134.5, 144.4, 147.5, 148.1, 162.8 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 453 (27) [M + Na]⁺, 375 (67), 357 (100), 331 (12). HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₂₂N₂NaO₆S 453.10908; found 453.10964. Data for **31b**: Yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1700, 1661, 1523, 1347, 1168, 1120 cm⁻¹. ¹H NMR: δ = 1.46 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.04 (ddd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 4.2 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, C=CH₂), 3.55 (ddd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.22 (dd, ³J = 7.3, 4.3 Hz, 1 H, CHCH₂), 5.83–5.85 (m, 1 H, =CH), 7.37–7.66 (m, 5 H, Ar-H), 7.75–7.79 (m, 2 H, Ar-H), 8.20–8.23 (m, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR: δ = 28.3, 37.5, 64.5, 80.4, 98.1, 124.1, 127.4, 129.5, 134.2, 136.7, 144.7, 148.0, 155.9, 166.2 ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 431 (26) [M + H]⁺, 375 (100), 357 (97), 331 (6). HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₂₃N₂O₆S 431.12713; found 431.12723.

X-ray Crystallography: The structure of compound **14** was determined by taking advantage of the significant anomalous dispersion of sulfur at the Mo-*K*_α wavelength. Both a Flack analysis of the diffraction data and the results of separate refinements of the possible enantiomers unambiguously assigned the *S,S,S,R* absolute configurations to the C5, C18, C20 and C26 stereogenic centres, respectively. The phenyl ring attached to S1 is disordered over two positions with approximately 50% occupancy each. The X-ray data were collected with an APEX2 single-crystal diffractometer, at 298(3) K, by using graphite-monochromated Mo-*K*_α radiation (λ = 0.71073 Å). Intensities were recorded as full profiles of ω - θ scans. The structures were solved by direct methods as implemented in SHELXS97 and refined by full-matrix least-squares using SHELXL97. Examination of the structure with PLATON confirmed the absence of voids that might be occupied by solvent molecules in the crystal structures. CCDC-774953 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be

obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Crystallographic Data for (1R)-(-)-10-Phenylsulfonylisobornyl (S)-2-[Phenyl(phenylsulfonamido)methyl]buta-2,3-dienoate (14): C₃₃H₃₅NO₆S₂, *M* = 605.74, monoclinic, *P*₂₁ with unit cell, *a* = 11.1501(6) Å, *b* = 11.3696(6) Å, *c* = 12.1303(6) Å, *α* = 90°, *β* = 90°, *γ* = 88.851(3)°, *V* = 1537.48(14) Å³. It contains two molecules/unit cell. *ρ*_{calcd.} = 1.308 g cm⁻³, *Z* = 2, *μ* = 0.219 mm⁻¹. *R* [*I* > 2σ(*I*)] = 0.0637 and *R*_w = 0.1504 for 5989 independent reflections. H atoms were placed at calculated positions and refined as riding on their parent atoms. The phenyl ring attached to S1 is disordered over two positions, occupancies refined to 0.546(16)/0.454(16). The disordered atoms were refined isotropically.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): ¹H and ¹³C NMR spectra.

Acknowledgments

We would like to thank the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) (Project PTDC/QUI/64470/2006</cgn) and Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) for financial support. We acknowledge the Nuclear Magnetic Resonance Laboratory of the Coimbra Chemical Centre (www.nmrcc.uc.pt), University of Coimbra for obtaining the NMR spectroscopic data.

- [1] For reviews, see: a) N. De Kimpe in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Ed.: A. Padwa), Elsevier, Oxford **1996**, vol. 1, ch. 1.21; b) B. Alcaide, P. Almendros, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2003**, *15*, 100–102.
- [2] For a recent contribution, see: S. Mangelinckx, V. V. Speybroeck, P. Vansteenkiste, M. Waroquier, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5481–5488.
- [3] a) M. E. Jung, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6729–6730; b) A. P. Marchand, D. Rajagopal, S. G. Bott, T. G. Archibald, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1608–1612; c) P. R. Dave, R. Duddu, R. Surapaneni, R. Gilardi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5481–5484; d) P. R. Dave, R. Duddu, R. Surapaneni, R. Gilardi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 443–446; e) A. C. B. Burtoloso, R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6377–6380; f) P. J. Stevenson, M. Nieuwenhuyzen, D. Osborne, *ARKIVOC* **2007**, *11*, 129–144.
- [4] a) V. Breuil-Desvergnès, P. Compain, J.-M. Vattel, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8789–8792; b) V. Breuil-Desvergnès, J. Goré, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1951–1960; c) V. Breuil-Desvergnès, J. Goré, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1939–1950.
- [5] a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Ger. Offen.* **1972**, *2*, 155,113; [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q]; A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent 2155113, **1972**; b) K.-I. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [6] For recent contributions, see: a) X. Meng, Y. Huang, R. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 137–140; b) T. E. Reynolds, M. S. Binkley, K. A. Scherdt, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5227–5230.
- [7] a) D. Basavaiah, R. Jaganmohan, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; b) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1–48; c) V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511–4574.
- [8] a) G.-L. Zhao, J.-W. Huang, M. Shi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4737–4739; b) G. L. Zhang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9975–9984.
- [9] a) M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790–3800; b) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680–3681; c) M.-J. Qi, T. Ai, M. Shi, G. Li, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1181–1186; d) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507–4510; e) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794–1802; f) Y.-H. Liu, L.-H. Chen, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 973–979.
- [10] B. J. Vowen, L. B. Saunders, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6105–6107.
- [11] a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6141–6148; b) F. Palacios, D. Aparicio, A. M. Ochoa de Retana, J. M. de los Santos, J. I. Gil, J. M. Alonso, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7283–7288; c) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. J. Lopes, A. L. Cardoso, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6203–6208.
- [12] a) J. M. de los Santos, D. Aparicio, Y. López, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 550–557; b) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. M. Nunes, M. I. L. Soares, J. A. Paixão, A. Matos Beja, M. Ramos Silva, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4406–4415; c) F. Palacios, D. Aparicio, J. Vicario, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2843; d) T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. Matos Beja, M. Ramos Silva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6629–6638; e) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. I. Gil, J. M. Alonso, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8937–8947.
- [13] a) J. Vicario, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 452–455; b) D. Aparicio, O. A. Attanasi, P. Filippone, R. Ignacio, S. Lillini, F. Mantellini, F. Palacios, J. M. de los Santos, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5897–5905; c) F. Palacios, E. Herrán, C. Alonso, G. Rubiales, B. Lecea, M. Ayerbe, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6020–6030; d) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. I. Gil, R. López de Munain, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2405–2408; e) T. M. V. D. Pinho e Melo, R. Fausto, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. L. Gilchrist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5350–5355.
- [14] a) J. M. de los Santos, R. Ignacio, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3444–3448; b) T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, F. Palacios, J. M. de los Santos, A. A. A. Pais, P. E. Abreu, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8141–8148; c) J. M. de los Santos, R. Ignacio, D. Aparicio, F. Palacios, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5202–5206; d) S. M. M. Lopes, A. Matos Beja, M. Ramos Silva, J. A. Paixão, F. Palacios, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Synthesis* **2009**, 2403–2407; e) S. M. M. Lopes, B. S. Santos, F. Palacios, T. M. V. D. Pinho e Melo, *ARKIVOC* **2010**, *5*, 70–81; f) A. L. Cardoso, S. M. M. Lopes, A. Matos Beja, M. Ramos Silva, J. M. de los Santos, T. M. V. D. Pinho e Melo, F. Palacios, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9116–9124; g) F. M. Ribeiro Laia, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6180–6182.
- [15] a) Prepared by the Wittig reaction by following the general procedure described in ref.^[17] b) T. H. Lambert, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13646–13647.
- [16] L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth., Coll. Vol.* **1993**, *8*, 546.
- [17] a) Prepared by the procedure described in ref.^[15] b) Z. Xu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031–5041.
- [18] T. M. V. D. Pinho e Melo, A. L. Cardoso, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. Costa Pessoa, J. A. Paixão, A. M. Beja, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4830–4839.
- [19] a) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121–4123; b) R. K. Dieter, N. Chen, H. Yu, L. E. Nice, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2109–2119; c) R. K. Dieter, Y. Yu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3855–3858; d) M. O. Amombo, A. Hausherr, H.-U. Reissig, *Synlett* **1999**, 1871–1873.

Received: December 4, 2009
Published Online: April 30, 2010