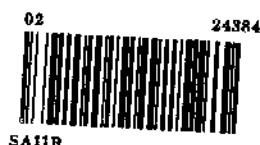


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



**REATIVIDADE DE VINIL AZIDAS E 1-AZIRINAS CONTENDO
UM GRUPO METILENO ATIVADO FRENTE A REAGENTES
CARBONILADOS EM MEIO BÁSICO. PARTE 1: SÍNTESE DE
COMPOSTOS ACÍCLICOS POLIFUNCIONAIS. PARTE 2:
PREPARAÇÃO DE 3-OXAZOLINAS-5-ACETATO E OUTROS
DERIVADOS DE OXAZÓIS.**

MARCUS CESAR MANDOLESI SÁ

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Albert James Kascheres



Campinas - 1995

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À REDAÇÃO FINAL
DA TESE, DEFENDIDA POR MARCUS C. MANDOLESI SÁ
E APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA

CAMPINAS, 29 DE MARÇO DE 1995

x *Albert James Kascheres*

UNIVERSIDADE	IQ
T/UNICAMP	
Sa 11 r	
24384	
433/95	
R\$ 11,00	
03/05/95	

CM-00021364-5

Sa, Marcus Cesar Mandolesi

Reatividade de vinil azidas E1
- azirinas contendo um grupo
metileno ativado frente a reag
T/UNICAMP/Sa 11r
DEVOLVER NOME LEIT. (24384/95)

**Aos meus pais,
pelo amor e apoio irrestrito.**

**À Simone (Sis),
pelos momentos de carinho
e dedicação constante.**

AGRADECIMENTOS

-Em especial ao Prof. Dr. Albert J. Kascheres, pela orientação correta, estímulo e por permitir totais condições de aprendizado e ética em Pesquisa;

Ao CNPq, FAPESP e FAEP-UNICAMP pelo auxílio financeiro;

-Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelo espaço fornecido para a realização deste trabalho;

-Ao corpo técnico do Instituto de Química, responsável pela obtenção de inúmeros espectros e totais condições de trabalho;

-Aos Profs. Drs. F. Fujiwara e A. Marsaioli, pela manutenção eficiente do aparato de RMN, fundamental neste trabalho;

-À Sra. Aparecida, responsável técnica do laboratório;

-Ao Marcos, Mayumi e Simone pelo auxílio na digitação do texto;

-Aos amigos e companheiros de laboratório (Alice, Cíntia, Fabiana, Fernando, Heloísa, Jair, Luciana, Márcia, Missao, Nunes, Patrícia, Reinaldo, Silvio) pelas discussões proveitosas e por transformarem o ambiente de trabalho em um lugar ao mesmo tempo profissional e agradável;

-À todos os amigos e colegas que contribuíram com momentos de descontração e apoio;

-À todos aqueles que acreditaram na realização deste trabalho.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac - acetato
AE - análise elementar
Alq - alquil
Ar - aril
COLOC - correlação heteronuclear $^{2-3}J_{H-C}$
COSY - correlação homonuclear $^{2-3}J_{H-C}$
d - dubleto
DABCO - 1,4-diazabicyclo [2.2.2]-octano
DBU- 1,8--diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno
DME - dimetoxietano
dd - duplo dubleto
ddd - duplo dubleto de dubletos
dq - duplo quarteto
dt - duplo tripleto
DME - dimetoxietano
DMSO - dimetilsulfóxido
E.M. - espectro de massa
eq., equiv.: equivalentes
Et - etil
HETCOR - correlação heteronuclear $^1J_{H-C}$
HMPA: hexametilfosforotriamida
i-pr - isopropil
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento
l - largo
lit. - literatura
m - multiplete
M+ - íon molecular
Me - metila
m/z - razão massa/carga
NOE-Dif - efeito nuclear Overhauser diferencial
P.F. - ponto de fusão
Ph - fenila

pir, pyr - piridina

ppm - partes por milhão

q - quarteto

RMN¹H - ressonância magnética nuclear de próton

RMN¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono

RMN³¹P - ressonância magnética nuclear de fósforo

s - singleto

t - tripleto

T.A.: temperatura ambiente

t-bu - terc-butil

δ - deslocamento químico em ppm

φ - fenila

SUMÁRIO

Neste trabalho, objetivou-se principalmente o estudo da reatividade em meio básico dos compostos 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila **99**, (Z)-4-fenil-4-azido-3-butenato de metila **100**, (Z)-4-fenil-2-azido-2-butenato de metila **118** e de 4-fenil-4-azido-3-iodo butanoato de metila **101**. Todos estes compostos possuem um grupo metileno ativado atuando em reações catalisadas por base.

Os mecanismos de formação da vinil-azida **100** a partir da desidroalogenação da iodo azida **101** em meio básico foram profundamente investigados. Quando a reação é efetuada em dez minutos, obtém-se além de **100** (majoritário), os isômeros **118** e as alil azidas em equilíbrio **115 α** e **115 γ** . A intermediação de **115** na formação das vinil azidas **100** e **118** foi comprovada através de reações de controle. Já quando a desidroalogenação de **101** é efetuada em 4h e acetona como solvente, observa-se além de **100**, a formação de 2,2-dimetil-3-oxazolin-5-ona **125** como subproduto (10-15%). Demonstrou-se que **125** é gerado a partir de **118** nas condições de reação, a partir de eliminação de N₂ e trapeamento pela acetona. Entretanto, quando se utiliza acetaldeído, o grupo N₃ é preservado, obtendo-se a alil-azida polifuncional **131**. A acetilação de **131** com Ac₂O/pir leva ao composto O-protegido **133**.

Já a vinil azida **100** na presença de base e aldeídos alifáticos ou aromáticos produz a partir de α -condensação, as vinil azidas polifuncionais **134**, **136**, **138-140** em bons rendimentos. O éster análogo (E)-4-fenil-3-butenato de metila **102** também apresenta uma reatividade similar frente à acetaldeído na formação de 4-fenil-2-(1-hidroxietil)-3-butenato de metila **134**, mas em tempos de reação maiores,

mostrando a influência do grupo N_3 na reatividade da vinil azida **100**. A acetilação de **134** (Ac_2O /pir ou $AcCl/Et_3N$) fornece a vinil azida diéster **148** em 70-80% de rendimento. O derivado dinitrobenzoilado **149** é obtido similarmente a partir de **134** e cloreto de (2,4-dinitro)benzoíla/ Et_3N em 80-90%. Em uma tentativa de desidratação de **134** com $SiO_2/\Delta/PhH$, observou-se de fato a reação de retro-aldol com a formação de **100**. A termólise (PhH) de **148** leva à 1-azirina diéster **152** (4 diastereoisômeros). Já a termólise de **134** mostra seletividade na obtenção de 1-azirina: o isômero **134A** apresenta mistura complexa de produtos, enquanto que o isômero **134B** cicliza para a 1-azirina **153**, único diastereoisômero formado. A reatividade das vinil azidas **100**, **118**, **134** e **148** frente a PPh_3 e $P(OEt)_3$ foi estudada e ilídeos de fósforo estáveis foram isolados a partir de **118** (**154** e **156**). Já para **100** e **148**, ocorre hidrólise do iminofosforano formado, *in situ*, gerando β -benzoil propionatos de metila **158** e **160**, respectivamente. Esta classe de compostos são importantes intermediários em síntese devido à multifuncionalidade. Para a vinil azida **134**, a presença de hidroxila livre favoreceu o isolamento de um intermediário contendo fósforo, designado como o tetraidrofurano **165**. Recristalizações seguidas ou termólise de **165** fornecem β -benzoil- β -hidroxi derivado **164** junto com um sub-produto derivado de fósforo de estrutura sugerida como **174**.

O comportamento da 1-azirina **99** frente a aldeídos (ou cetonas) em meio básico apresenta aspectos também ligados à presença de um grupo metileno ácido. Além de mostrar uma rota única na preparação de 3-oxazolin-5-acetatos **175**, **196** e **198-205**, a reatividade de **99** fornece novos dados mecanísticos. A reação ocorre em condições brandas, com bons rendimentos, alta versatilidade para aldeídos alifáticos e

aromáticos e cetonas pouco impedidas estericamente. A oxidação das 3-oxazolinas 175, 198-202 e 204 (cloranil/benzeno/refluxo) fornece 4-fenil-5-oxazolacetatos 242, 251, 255, 257, 259 e 260 em 40-60% rendimento, uma importante rota de síntese para sistemas com potencial atividade biológica. Dependendo da substituição da posição-2 do anel da 3-oxazolina, pode haver a formação competitiva de 5-spiro-2-oxazolinas 244, 256 e 258 (pela incorporação de cloranil), e de 5-vinil-3-oxazolinas 243 e 252, em rendimentos entre 5-50%. A oxidação de 2,2-dimetil-3-oxazolina 204 leva, majoritariamente, à 5-vinil-3-oxazolina correspondente 254. Já a hidrólise das 3-oxazolinas (HCl/ Δ /1 hora) forneceu β -benzoil- β -hidroxi propionato de metila 229. Este composto foi acilado com anidrido acético (ou benzóico)/piridina, obtendo β -benzoil- β -acil propionatos 236 e 237, utilizados preliminarmente em tentativas de obtenção de γ -butiro lactonas.

A caracterização de todos os produtos obtidos foi realizada através do acompanhamento por métodos físicos (RMN¹H, ¹³C, ³¹P, IV, EM, AE, P.F.) e por reatividade química. Mecanismos de reação foram propostos para as reações estudadas.

SUMMARY

This work concerns the reactivity of compounds containing an activated methylene group in basic media. The acetate group in the compounds 99, 100 and 101 acts as the major reactive center in the presence of base. Novel oxazoles, tetrahydrofurans and 1-azirines derivatives were obtained in these reactions. Also, functionalized acyclic compounds were prepared, and the reactivity of these new systems was explored. Mechanisms of these observed transformations were discussed, with the emphasis in the new aspects of organic chemistry.

<u>INTRODUÇÃO</u>	1
<u>PARTE 1) VINIL AZIDAS</u>	2
1.1) ASPECTOS GERAIS	2
1.2) PREPARAÇÕES DE VINIL AZIDAS	3
1.3) REATIVIDADE DE VINIL AZIDAS	5
1.3.1) Termólise	5
1.3.2) Cicloadições	8
1.3.3) Reações Eletrofilicas e Nucleofílicas	9
1.4) REAÇÃO DE STAUDINGER	11
<u>PARTE 2) 1-AZIRINAS</u>	14
2.1) ASPECTOS GERAIS	14
2.2) SÍNTESE DE 1-AZIRINAS	15
2.2.1) Reações de Neber e Modificações	15
2.2.2) Termólise e Fotólise de Vinil Azidas	16
2.2.3) Outras Preparações	17
2.3) REATIVIDADE	17
2.3.1) Nucleofilicidade	17
2.3.2) Eletrofilicidade	20
2.3.3) Cicloadições Térmicas	21
2.3.4) REAÇÕES FOTOQUÍMICAS	21
2.3.5) REARRANJOS INTRAMOLECULARES	23
2.3.6) Reações com Metais	24
2.4) 1-AZIRINAS FUNCIONALIZADAS	24
OBJETIVOS	30
DISCUSSÃO	32
<u>PARTE 1 - VINIL AZIDAS</u>	33
1.1) DESIDROALOGENAÇÃO DA IODO AZIDA 101: REINVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS DE FORMAÇÃO DA VINIL AZIDA 100	33
1.1.1) Estudos Preliminares (ref 51)	33
1.1.2) Preparação do Aduto IN_3 101	34
1.1.3) Desidroalogenação de 101: Implicações Mecanísticas.	35

1.1.4) Determinação das Estruturas dos Produtos de Desidroalogenação de 101	36
1.1.5) Reações de Controle e Determinação dos Mecanismos de Desidroalogenação de 101	38
1.1.6) Desidroalogenação de 101 em Acetona/4h: Obtenção da Oxazolinona 125	40
1.2) REATIVIDADE DAS VINIL AZIDAS 100 E 118 FRENTE À ALDEÍDOS EM MEIO BÁSICO	42
1.2.1) Reação entre 118 e Acetaldeído	42
1.2.2) Reatividade de 100 Frente a Aldeídos	44
1.2.2.1) Reação com Acetaldeído	44
1.2.2.2) Reação com Benzaldeído	45
1.2.2.3) Reações com Crotonaldeído e Propionaldeído	46
1.2.2.4) Reação com p-Nitrobenzaldeído-CH ₂ Cl ₂	46
1.2.2.5) Tentativas com Outros Dipolarófilos	47
1.2.3) Condensação de 102 com Acetaldeído, na Obtenção da Alil Azida 133	47
1.2.3.1) Reação de 102 com Acetaldeído	47
1.2.3.2) Adição de IN ₃ à 143B e 144	48
1.2.3.3) Desidroalogenação de 146	49
1.3) REATIVIDADE DA VINIL AZIDA 134	50
1.3.1) Acilações	50
1.3.1.1) Acetilação	50
1.3.1.2) Reação com 2,4(NO ₂) ₂ PhCOCl-Et ₃ N	51
1.3.1.3) Tentativa de Reação com Cloreto de Cinamoíla -Et ₃ N	51
1.3.2) Tentativas de Desidratação de 134 (e Desacetoxilação de 148)	52
1.3.2.1) SOCl ₂ /pir	52
1.3.2.2) Al ₂ O ₃ -φH/Δ: Reação de Retro-Aldol	52
1.3.2.3) Tentativa de Desacetoxilação de 148 com DBU-DME	52
1.3.3) Termólise das Vinil Azidas 134 e 148	52
1.4) CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUÍMICA DE VINIL AZIDAS	53
1.5) REAÇÕES DAS VINIL AZIDAS 100, 118, 134 E 148 COM X ₃ P (REAÇÃO DE STAUDINGER)	57
1.5.1) Reação de 118 com PX ₃ (X=Ph, OEt)	57
1.5.1.1) Reação com P(Ph) ₃	57

1.5.1.2) Reação com P(OEt) ₃	58
1.5.2) Reações de 100 com PX ₃ (X=Ph, OEt)	59
1.5.2.1) Reação com PPh ₃	59
1.5.2.2) Reação com P(OEt) ₃	59
1.5.3) Reação de 148 com PX ₃ (X=Ph, OEt)	60
1.5.3.1) Reação com PPh ₃	60
1.5.3.2) Reação com P(OEt) ₃ e Tentativa de Reação com PhCHO-Ph ₃ P	61
1.5.4) Reação de 134 com PPh ₃	61
PARTE 2) 1-AZIRINAS	65
2.1) REATIVIDADE DA 1-AZIRINA 99 FRENTE À COMPOSTOS CARBONILADOS EM MEIO BÁSICO	65
2.1.1) Preparação da 1-Azirina 99	66
2.1.2) Reações de 99 com Aldeídos Alifáticos	66
2.1.2.1) Reação com Acetaldeído	66
2.1.2.2) Reação com Isobutiraldeído	70
2.1.2.3) Reação com Trimetil Acetaldeído	70
2.1.2.4) Tentativa de Reação com Crotonaldeído	71
2.1.3) Reações de 99 com Aldeídos Aromáticos	72
2.1.3.1) Reação com Benzaldeído	72
2.1.3.2) Reação com Anisaldeído	73
2.1.3.3) Reação com Cinamaldeído	73
2.1.3.4) Reação com Furfural	73
2.1.3.5) Reação com p-nitrobenzaldeído em CH ₂ Cl ₂	74
2.1.4) Reações de 99 com Cetonas	75
2.1.4.1) Reação com Acetona	75
2.1.4.2) Reação com Cicloexanona	76
2.1.5) Tentativas de Reação com Outros Reagentes Carbonilados	76
2.1.6) Considerações Sobre a Reatividade de 99 em Meio Básico e Obtenção de 3-Oxazolininas	77
2.2) REATIVIDADE DE 3-OXAZOLINAS-5-ACETATO 175, 198-202 E 204	81
2.2.1) Hidrólise com HCl e Outras Tentativas de Abertura do Anel	82
2.2.1.1) Acilações de 229	83
2.2.1.2) Tentativas de Obtenção de γ- Butirolactonas	84
2.2.2) Reações com Cloranil	85

2.2.2.1) Reação de 175 com Cloranil e Reações de Controle	86
2.2.2.2) Reação de 198 com Cloranil	89
2.2.2.3) Reação de 204 com Cloranil	90
2.2.2.4) Reação de 199 com Cloranil	90
2.2.2.5) Reação de 202 com Cloranil	91
2.2.2.6) Reação de 201 com Cloranil	91
2.2.2.7) Reação de 200 com Cloranil	92
2.2.2.8) Considerações Sobre a Reatividade de 3-Oxazolininas Frente a Cloranil	92
CONCLUSÃO	94
PARTE EXPERIMENTAL	
GENERALIDADES	95
PARTE 1- VINIL AZIDAS	97
1.1) Reações de Desidroalogenação de 101	97
1.1.1) Preparação de 101:	97
1.1.1.1) Ácido (E)-4-Fenil-3-Butenóico 103	97
1.1.1.2) (E)-4-Fenil-3-Butenoato de Metila 102	97
1.1.1.3) (RS, SR)-4-Azido-4-Fenil-3-Iodo Butanoato de Metila 101	98
1.1.2) Desidroalogenação de 101	98
1.1.2.1) 10 minutos (Obtenção dos isômeros-N ₃):	98
1.1.2.2) 4h-Acetona (Obtenção da 3-Oxazolin-5-ona 125)	99
1.2) REATIVIDADE DAS VINIL AZIDAS 100 E 118 COM COMPOSTOS CARBONILADOS EM MEIO BÁSICO	100
1.2.1) Reatividade de 118	100
1.2.1.1) Reação com Acetona em DABCO/DABCOHI (Obtenção de 125)	100
1.2.1.2) <u>Reação com Acetaldeído (Preparação da Alil Azida 131)</u>	100
1.2.1.3) Acetilação de 131 (Preparação da Alil Azida diéster 133)	101
1.2.2) Reatividade de 100	101
1.2.2.1) Reação com Acetaldeído (Preparação da Vinil Azida 134)	101
1.2.2.2) Reação com Benzaldeído (Preparação da Vinil Azida 136)	102
1.2.2.3) Reação com p-Nitrobenzaldeído-CH ₂ Cl ₂ (Obtenção da Vinil Azida 140)	102

1.2.2.4) Reação com Crotonaldeído	103
1.2.2.5) Reação com Propionaldeído	103
1.2.2.6) Reação com Acetona	103
1.2.3) Preparação da Alil Azida 133, a Partir de 102	104
1.2.3.1) Condensação de 102 com Acetaldeído (Obtenção de 143B)	104
1.2.3.2) Acetilação de 143B (Preparação de 144)	104
1.2.3.3) Adição de IN_3 à 143B (Obtenção de 145)	105
1.2.3.4) Adição de IN_3 à 144 (Obtenção de 146)	105
1.2.3.5) Desidrogenação de 146 (Preparação da Alil Azida 133)	105
1.3) REATIVIDADE DAS VINIL AZIDAS 134 E 148	106
1.3.1) Acilações	106
1.3.1.1) Acetilação de 134 com Anidrido Acético (Obtenção de 148)	106
1.3.1.2) Acetilação de 134 com Cloreto de Acetila	106
1.3.1.3) Dinitrobenzoilação de 134 (Preparação de 149)	107
1.3.1.4) Reação com Cloreto de Cinamoíla (Obtenção de 150)	107
1.3.2) Tentativa de Desidratação com Alumina Básica (Reação de Retroaldol)	108
1.3.3) Termólise das Vinil Azidas 134 e 148	108
1.3.3.1) Termólise de 148 (Obtenção da 1-Azirina 152)	108
1.3.3.2) Termólise de 134B (Obtenção da 1-Azirina 153)	108
1.4) REAÇÃO DAS VINIL AZIDAS 100, 118, 134 E 148 COM PX_3 (REAÇÃO DE STAUDINGER, $\text{X} = \text{PH, OEt}$)	109
1.4.1) Reação de 118 com PPh_3 e P(OEt)_3	109
1.4.1.1) Reação com PPh_3 (Preparação do Iminofosforano 154)	109
1.4.1.1.1) Tentativa de Hidrólise de 154 com HCl 5%	109
1.4.1.2) Tentativa de Hidrólise de 118 com P(OEt)_3 - HCl 10% (Obtenção da Fosforamida 156)	110
1.4.2) Reações de 100 com PPh_3 e P(OEt)_3	110
1.4.2.1) Reação com PPh_3 (Obtenção de 158)	110
1.4.2.2) Reação com P(OEt)_3 (Obtenção de 158)	111
1.4.3) Reação de 148 com PPh_3 e P(OEt)_3	111
1.4.3.1) Reação com PPh_3 (Obtenção de 160)	111
1.4.3.2) Reação com P(OEt)_3 (Obtenção de 160)	112

1.4.3.3) Tentativa de Reação com Benzaldeído-PPh ₃	112
1.4.4) Reação de 134 com PPh ₃	112
1.4.4.1) Obtenção do Produto de Hidrólise 164	112
1.4.4.2) Reação de 134B com PPh ₃ (Obtenção de 165B)	113
1.4.4.3) Reação de 134A com PPh ₃ (Obtenção de 165A)	114
1.4.4.4) Tentativa de Reação de 134 com PPh ₃ e Benzaldeído	115
1.4.5) Reatividade de 165	115
1.4.5.1) Tentativa de Reação com Cloreto de Pivaloíla	115
1.4.5.2) Tentativa de Reação com p-Nitrobenzaldeído	116
1.4.5.3) Termólise de 165 (Obtenção de 174-175)	116
PARTE 2) 1-AZIRINA	116
2.1) REATIVIDADE DA 1-AZIRINA 99 FRENTE A REAGENTES CARBONILADOS	116
2.1.1) Preparação de 99	116
2.1.2) Reação Entre 99 e Aldeídos Alifáticos	117
2.1.2.1) Reação com Acetaldeído (Preparação de 175)	117
2.1.2.2) Reação com Trimetilacetaldeído (Preparação de 198)	118
2.1.2.3) Reação com Isobutiraldeído (Obtenção de 196)	118
2.1.3) Reação Entre 99 e Aldeídos Aromáticos	119
2.1.3.1) Reação com Benzaldeído (Preparação de 199)	119
2.1.3.2) Reação com Anisaldeído (Preparação de 200)	120
2.1.3.3) Reação com Cinamaldeído (Preparação de 201)	121
2.1.3.4) Reação com Furfuraldeído (Preparação de 202)	121
2.1.3.5) Reação com p-Nitrobenzaldeído-CH ₂ Cl ₂ (Obtenção de 203)	122
2.1.4) Reação Entre 99 e Cetonas	123
2.1.4.1) Reação com Acetona (Preparação de 204)	123
2.1.4.2) Reação com Cicloexanona (Obtenção de 205)	123
2.1.5) Reação Entre 99 e Outros Reagentes Carbonilados	124
2.1.5.1) Reação com Formiato de Metila (Obtenção de 206)	124
2.1.5.2) Reação com Anidrido Acético (Obtenção de 207)	124
2.2) Reatividade de 3-Oxazolininas-5-Acetato	124
2.2.1) Hidrólise com HCl (Preparação de 229)	124
2.2.1.1) Acetilação de 229 (Preparação de 236)	125
2.2.1.2) Benzoilação de 229 (Preparação de 237)	125

2.2.1.3) Tentativas de Obtenção de γ -Butirolactonas	126
2.2.1.3.1) Redução de 236 (Obtenção de 158)	126
2.2.1.3.2) Redução de 237 (Obtenção de 239)	126
2.2.1.3.3) Redução de 160 (Obtenção de 240)	126
2.2.2) Reações Entre 3-Oxazolinas-5-Acetato e Cloranil	127
2.2.2.1) Reação com 175 (Preparações de 242, 243 e 244)	127
2.2.2.2) Reação com 198 (Obtenção dos Produtos 251, 252 e 253)	128
2.2.2.3) Reação com 204 (Obtenção de 254)	129
2.2.2.4) Reação com 199 (Preparação de 255 e 256)	129
2.2.2.5) Reação com 202 (Preparação de 257 e 258)	129
2.2.2.6) Reação com 201 (Preparação de 259)	130
2.2.2.7) Reação com 200 (Preparação de 260)	130
BIBLIOGRAFIA	132

INTRODUÇÃO

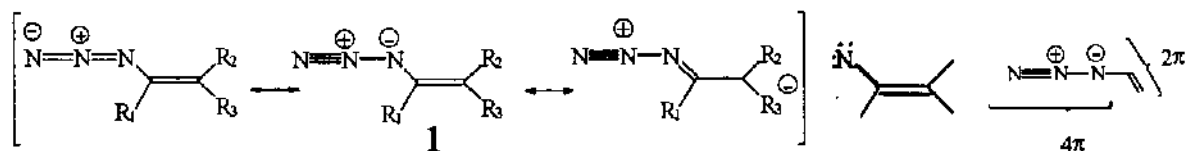
PARTE 1 - VINIL AZIDAS

PARTE 2 - 1-AZIRINAS

PARTE 1) VINIL AZIDAS

1.1) ASPECTOS GERAIS

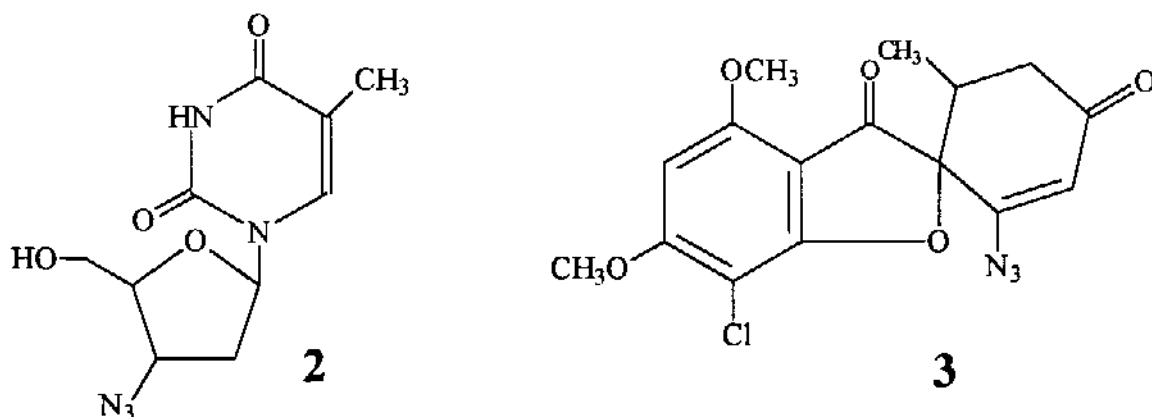
Vinil azidas (ou azoteto de vinila, 1) são compostos que apresentam, basicamente, um grupo azoteto ligado a um carbono olefínico. O fato das funções C=C e N₃ estarem em conjugação permite à vinil azidas um aumento na reatividade frente à ataques nucleofílicos ou eletrofílicos, tanto no fragmento de carbono quanto no fragmento de nitrogênio. Ainda, participam em reações de cicloadição, termólise e fotólise, como vinil nitreno ou componentes 2π ou 4π.



Dessa forma, vinil azidas têm mostrado grande versatilidade em síntese orgânica, tanto na transformação para outros grupos funcionais (iminas, cetonas, etc.), como na construção de heterocíclicos contendo nitrogênio (derivados de azóis, piridinas, triazinas, entre outros)¹⁻²³.

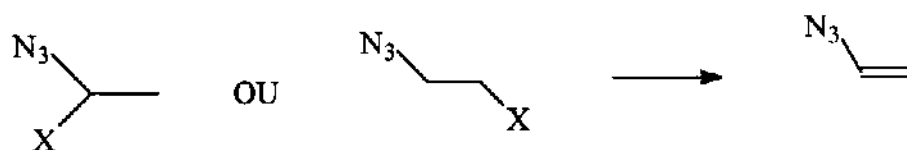
Apesar de algumas azidas serem explosivas¹, vinil azidas de modo geral têm apresentado boa estabilidade à T.A. Assim, o desenvolvimento de metodologias para a preparação de vinil azidas²⁻⁷ tem tornado possível a sua extensa utilização em química.

Azidas (R-N₃) são compostos sintéticos, sem ocorrência natural; entretanto, várias azidas orgânicas encontram aplicação industrial. Em particular, β-azido nucleotídeo AZT(2), para tratamento da AIDS e a vinil azida griseofulvina-N₃ (3), fungicida¹.



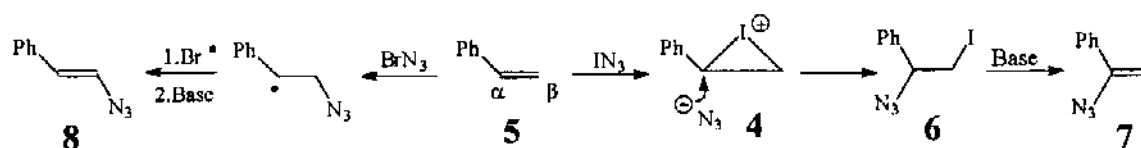
1.2) PREPARAÇÕES DE VINIL AZIDAS

As metodologias mais convenientes para preparação de vinil azidas são baseadas, mecanisticamente, na formação da dupla ligação com N_3 pré-introduzido na molécula.

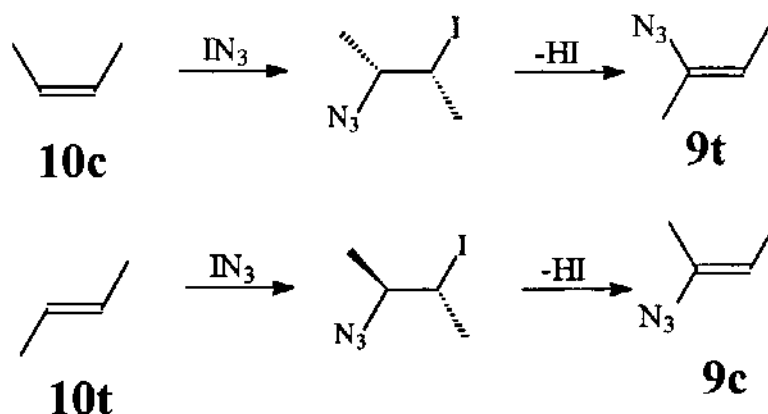


O método mais geral para a síntese de vinil azidas foi desenvolvido por Hassner e colaboradores na década de 60^{2,3}. Consiste na adição de IN_3 à olefinas seguido da eliminação de HI , obtendo-se vinil azidas com alta régio e estereosseletividade. A regioosseletividade na adição de IN_3 (gerado *in situ* a partir de ICl e NaN_3), é controlada principalmente por fatores eletrônicos. A intermediação de íon iodônio **4** é postulada, com ataque do ânion N_3^- sobre o carbono que melhor estabiliza a carga positiva (C_α em **5**). Posterior desidroalogenação de **6** fornece a vinil azida **7**. É interessante notar que vinil azidas com a regioquímica invertida podem ser obtidas analogamente, a partir da adição de BrN_3 a olefinas. Neste caso, o mecanismo é radicalar sendo

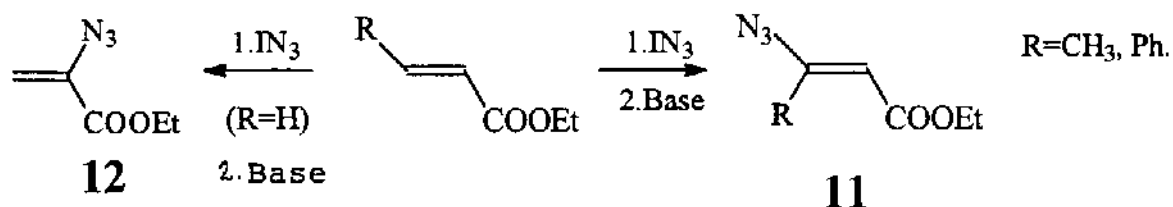
iniciado por N_3^\bullet fornecendo, ao final, a vinil azida terminal **8**²⁴.



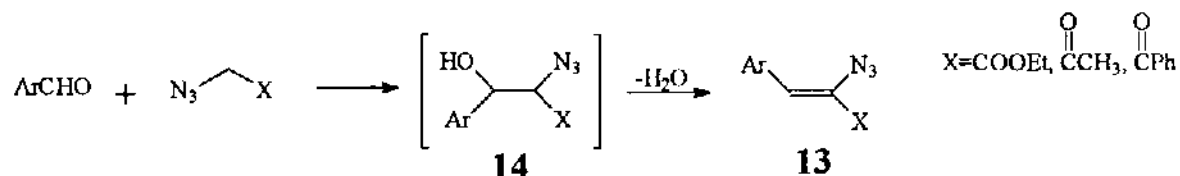
Já o mecanismo anticoplanar de eliminação de HI em iodo azidas possibilita a obtenção de vinil azidas estereoespecíficas, como exemplificado na preparação das vinil azidas isoméricas **9t** e **9c** a partir respectivamente de cis e trans 2-buteno **10**^{2,3}.



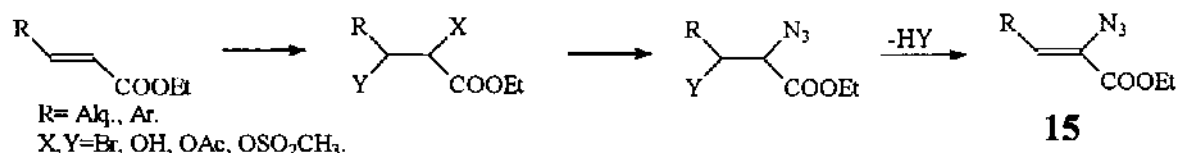
O método de adição de IN_3 - eliminação de HI pode ser estendido também para a obtenção de derivados de β -azido acrilatos **11**². Quando $\text{R}=\text{H}$, obtém-se majoritariamente o α -azido isômero **12**.



Uma preparação mais eficiente de derivados de α -azido acrilatos **13** consiste na condensação entre aldeídos aromáticos e α -azido ésteres (ou cetonas)^{4,5}, possivelmente com intermediação de **14**. Apesar de geral para aromáticos, o método não funciona para aldeídos alifáticos (R=Alq.).



A preparação de α -azido acrilatos **15**, onde R=alifáticos, pode ser conseguida a partir dos acrilatos correspondentes, através de reações de adição à dupla, substituição e eliminação^{6,7}.



1.3) REATIVIDADE DE VINIL AZIDAS

1.3.1) Termólise

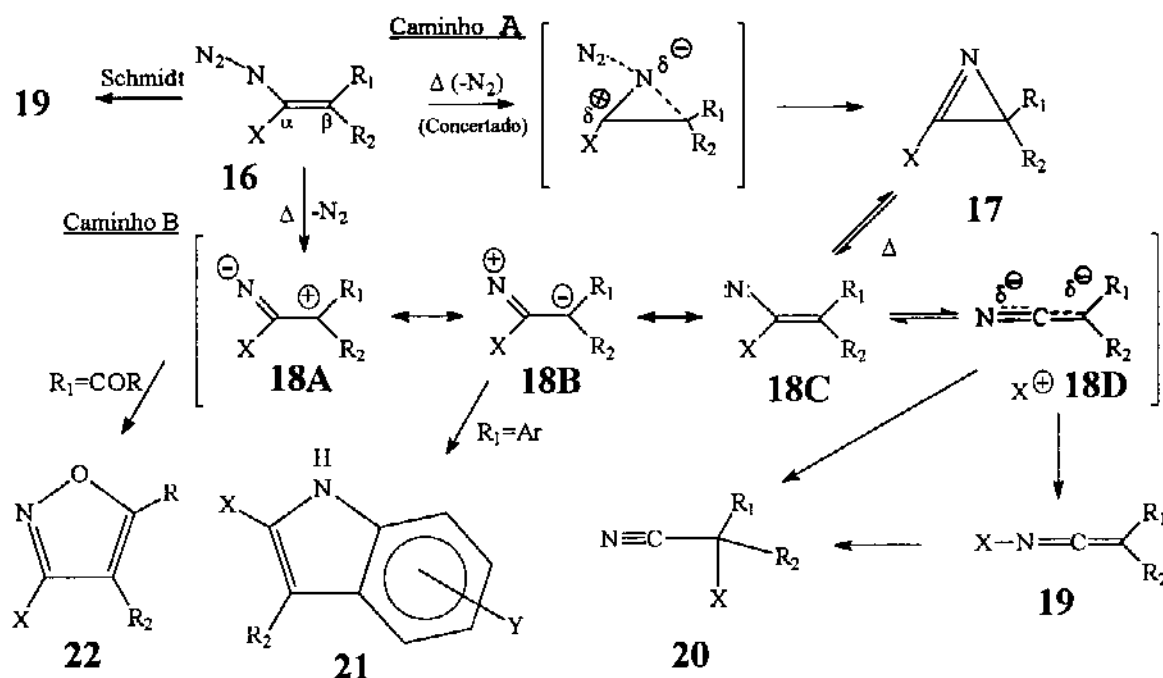
A termólise de vinil azidas é o modo mais conveniente de obtenção de 1-azirinas (apresentado na PARTE 2). Entretanto, dependendo principalmente dos substituintes da vinil azida, a termólise pode seguir outros caminhos de reações, gerando produtos de ciclização intramolecular ou de rearranjo.

Quanto ao mecanismo envolvido na transformação de vinil azidas a 1-azirinas, são propostos basicamente dois caminhos²⁵:

A) saída de N₂ e fechamento do anel ocorrendo simultaneamente;

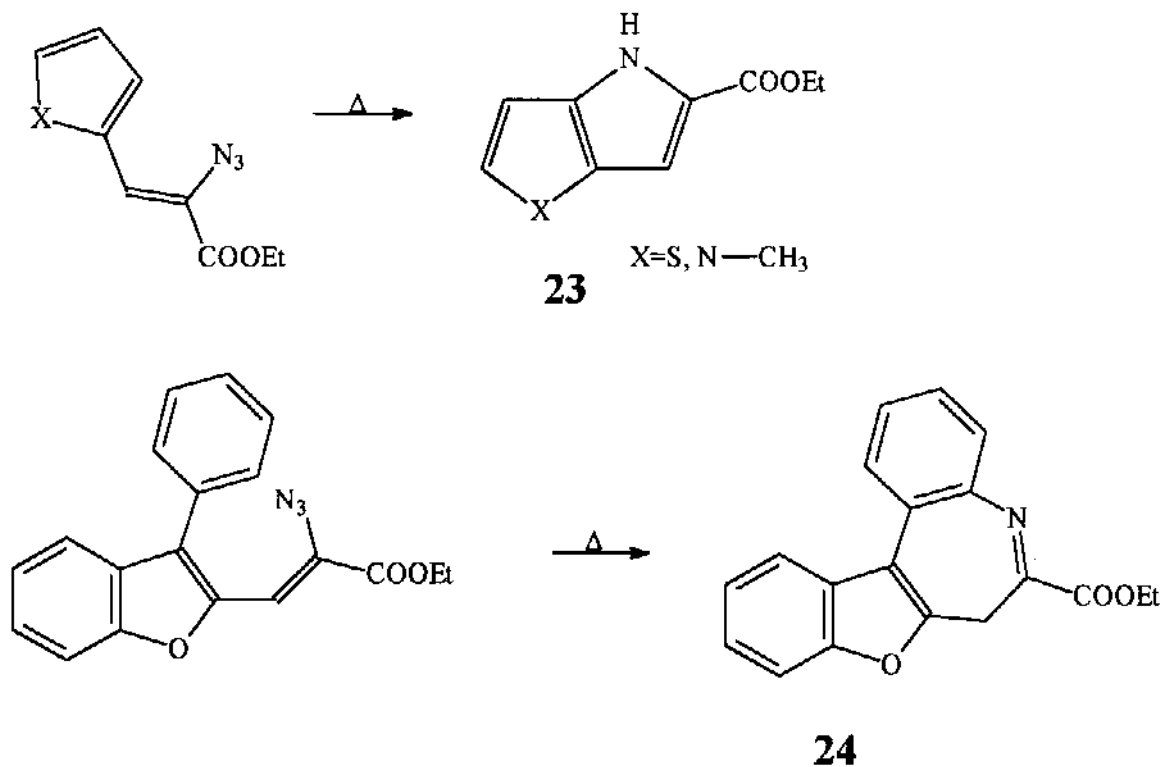
B) perda de N_2 , geração de vinil nitreno e posterior ciclização.

O caminho (A) deve ser o preferencial quando X na vinil azida 16 é um grupo capaz de estabilizar a carga parcial positiva formada no carbono α (X=alquil, aril, OR, NR_2); obtém-se geralmente bons rendimentos para a 1-azirina 17. Já quando X=H ou CO e R_1 ou R_2 grupos capazes de estabilizar a carga negativa em C_β , o caminho (B) é o mais favorável, com intermediação de 18 e competição entre formação reversível de 17 ou sub-produtos (cetenoimina 19 ou diretamente a nitrila 20). Um outro caminho viável para a formação de 19 em vinil azidas terminais (X=H) pode ser via rearranjo do tipo Schmidt. É importante salientar que mesmo quando o caminho (A) é o preferencial, a formação de 19 e 20 pode ocorrer, já que a altas temperaturas existe a possibilidade de equilíbrio entre a 1-azirina 17 e vinil nitreno 18. Finalmente, se R_1 (cis ao grupo N_3) é aromático ou carbonila, a ciclização intramolecular é notada, obtendo-se indóis 21 ou isoxazóis 22^{25,1b}.

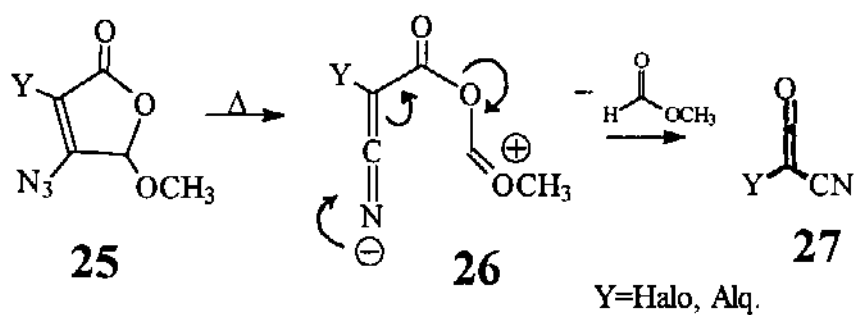


Moody e Rees⁵ estudaram sistematicamente a termólise de vinil azidas contendo grupos aromáticos cis à N_3 ($R_1=Ar$ em

16). Numerosos exemplos de obtenção de heterociclos fundidos **23** e **24** têm sido relatados, possivelmente com intermediação de vinil nitrenos ou mesmo 1-azirinas.

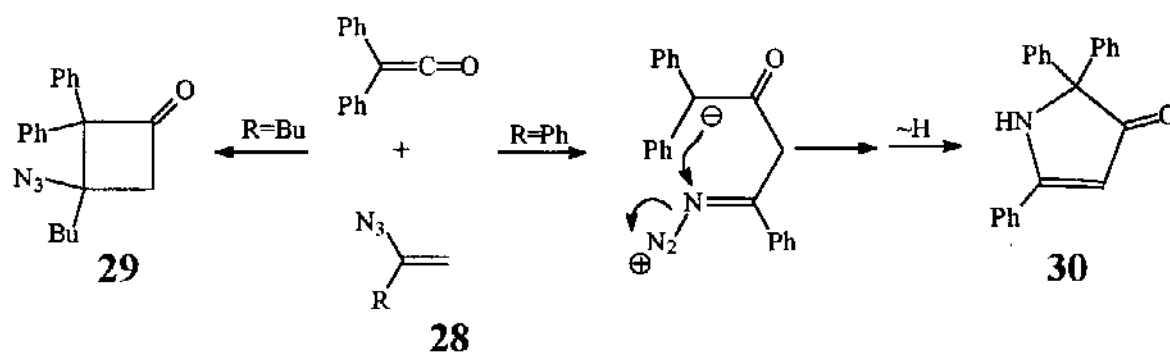


Rearranjos térmicos de β -azido butenolídeos **25** via zwitterion **26** e eliminação de formiato de metila têm sido utilizados na obtenção de ciano cetenos **27**¹.

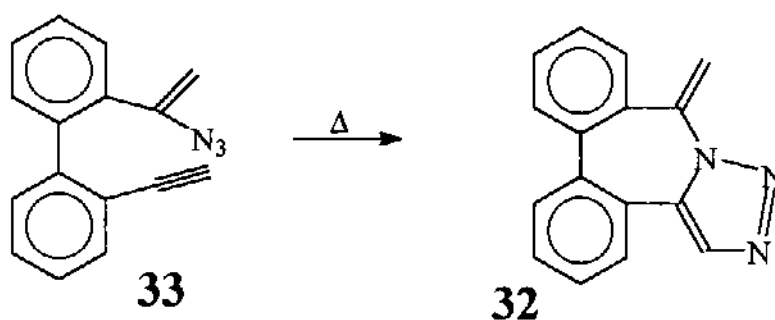
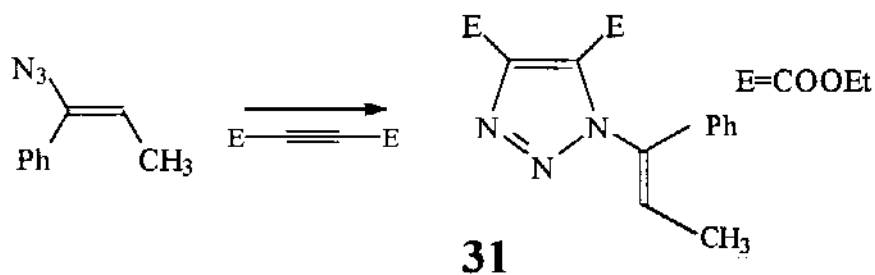


1.3.2) Cicloadições

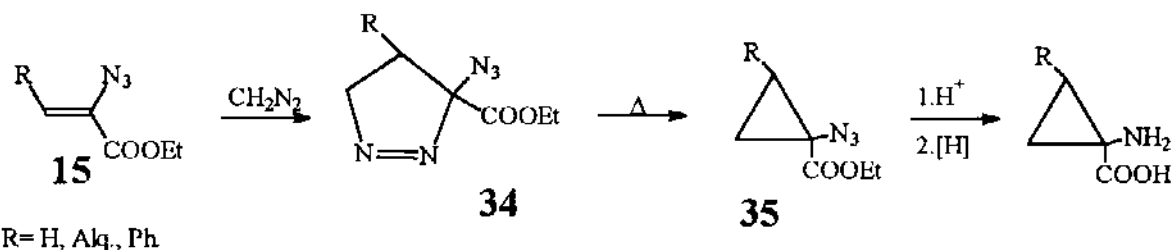
Vinil azidas participam em cicloadições envolvendo a dupla ligação (2π) ou a função N_3 (4π). Em reações com cetenos, pode-se obter a partir da vinil azida **28** tanto a ciclobutanona **29** (quando R =butil), como a pirrolina **30** (R =Ph). Neste último caso, o mecanismo deve ocorrer por etapas⁸.



A obtenção de triazóis **31** e **32** é efetuada a partir de reações intermoleculares com acetilenos ativados ou intramolecularmente, a partir de **33**^{1a}.

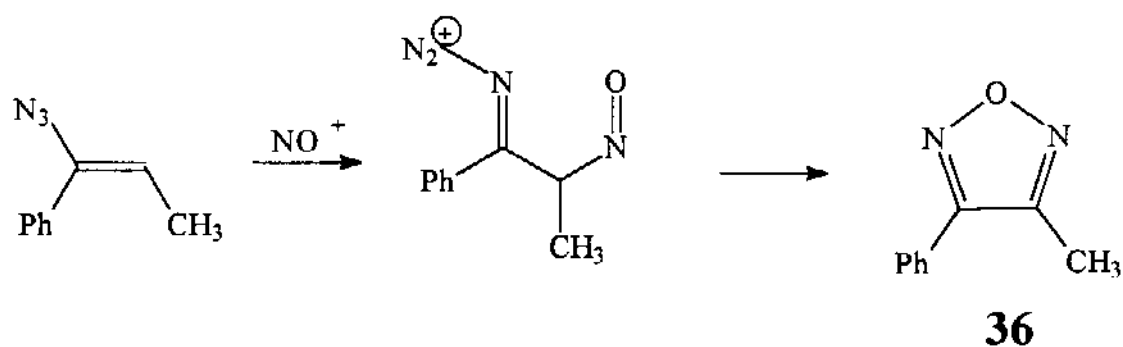


Cicloadições de α -azido acrilatos **15** com diazometano fornecem, após termólise da pirazolina **34**, 1-azido-ciclopropano-carboxilatos **35**, precursores diretos de α -aminoácidos biologicamente ativos⁹.

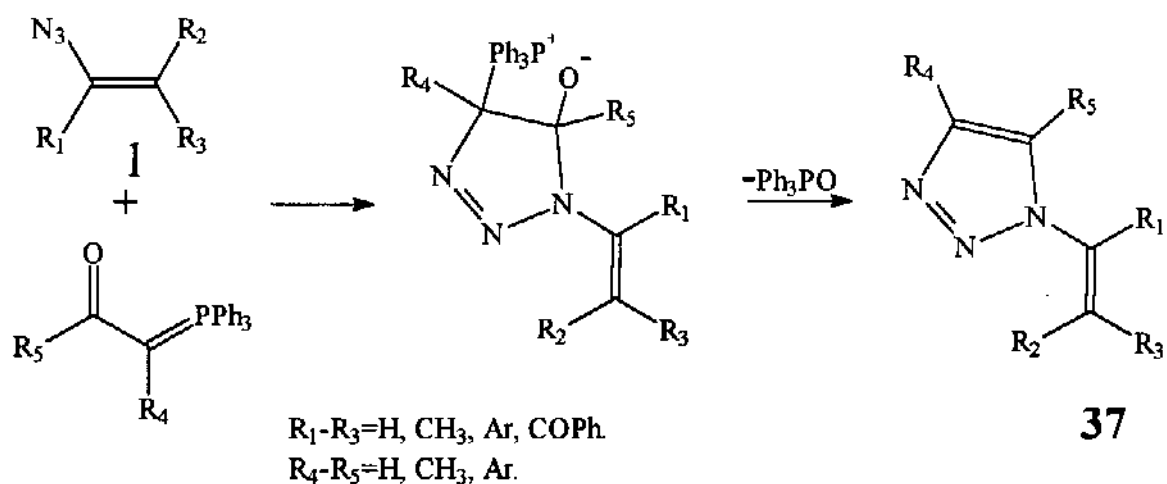


1.3.3) Reações Eletrofílicas e Nucleofílicas

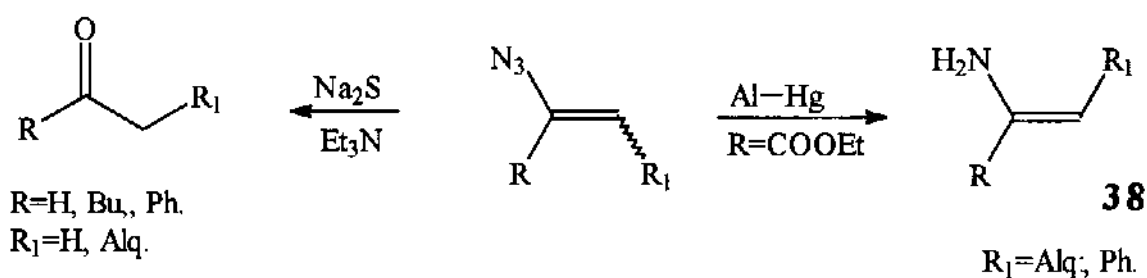
O caráter nucleofílico de vinil azidas é exemplificado através de reações com NO^+ e obtenção de oxadiazóis **36**¹⁰.



O comportamento eletrofílico de **1** frente a ilídeos de fósforo é uma importante rota para obtenção de N-vinil triazóis **37**¹¹.

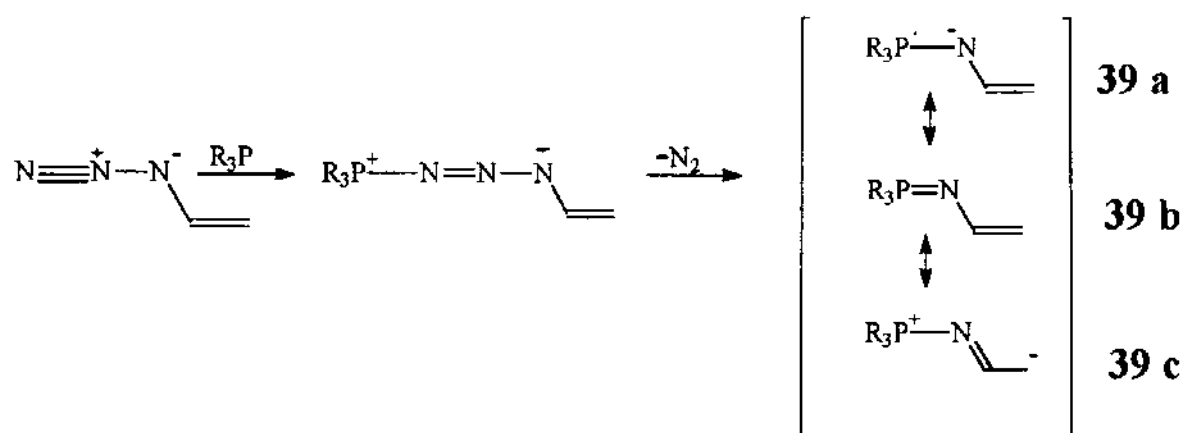


Vinil azidas podem também atuar como precursores de outros grupos funcionais como nitro, cetonas¹² ou enaminas (e.g., derivados de α -desidroamino ácidos **38**)⁷.

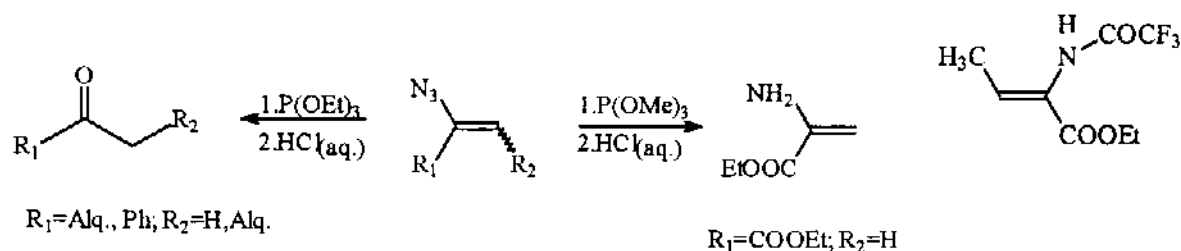


1.4) REAÇÃO DE STAUDINGER

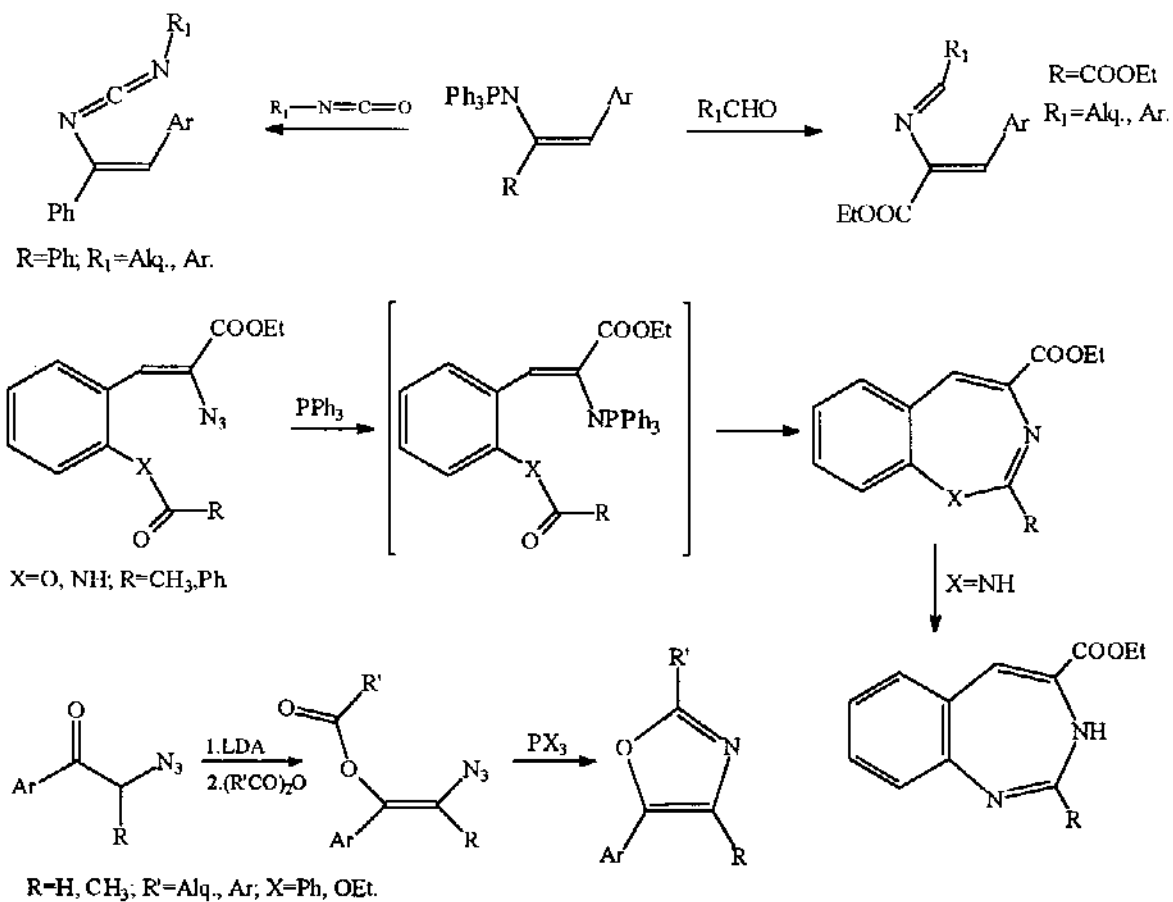
Cada vez mais tem-se encontrado exemplos na literatura, envolvendo a reação entre vinil azidas e compostos de fósforo III (reação de Staudinger)^{13,14} e a aplicação dos aza-ilídios formados como material de partida na síntese de produtos naturais, heterociclos e outros derivados orgânicos funcionais^{5,13-23}. Mecanicamente, a reação ocorre através de ataque nucleofílico do fósforo sobre o nitrogênio terminal da vinil azida, com posterior eliminação de N₂.



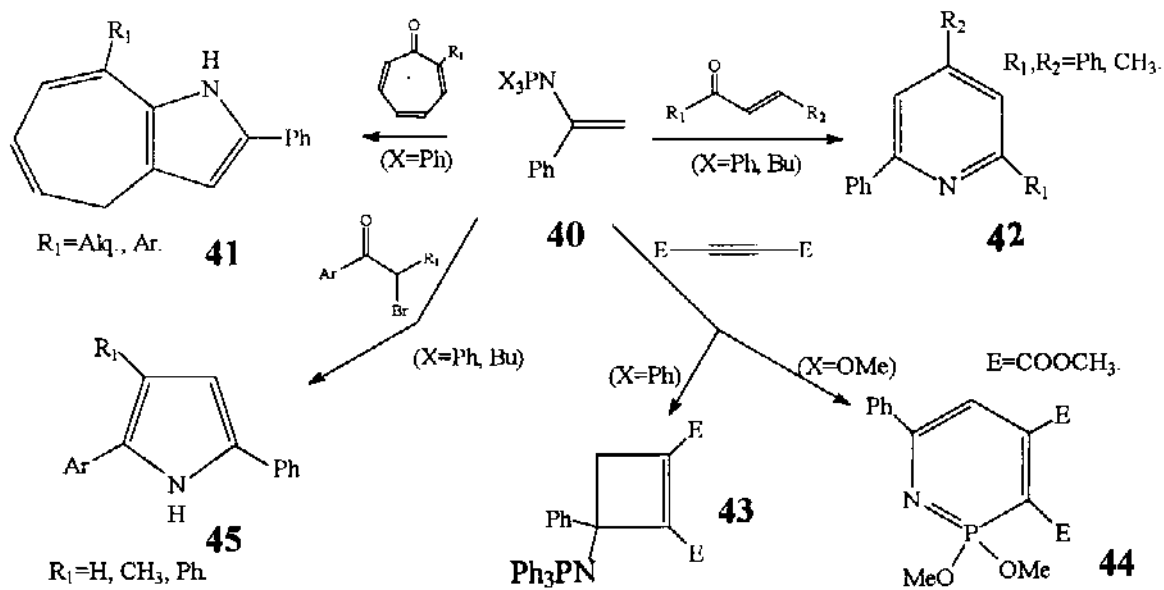
Os aza-ilídeos **39** podem ser usados como intermediários na transformação para outros grupos funcionais (cetonas, enaminas, amidas), geralmente com melhores resultados que diretamente da vinil azida¹⁵⁻¹⁷.



Semelhante a ilídios de fosfônio, aza-ilídeos reagem com compostos carbonilados em versões inter ou intramoleculares (reação de Aza-Wittig), como um excelente método para geração de ligações C-N¹⁸⁻²².



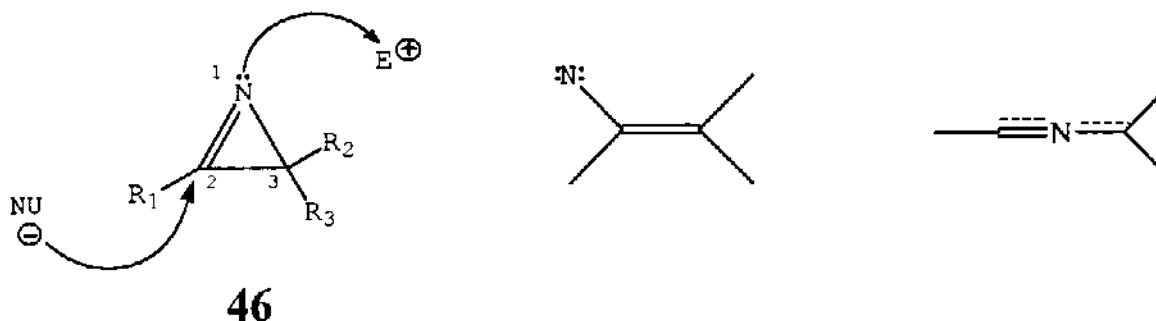
O caráter dipolar de **40** é aproveitado em reações nucleofílicas e cicloadições [4+2] e [2+2], obtendo-se diferentes heterocíclicos **41-45**^{22,23}.



PARTE 2) 1-AZIRINAS

2.1) ASPECTOS GERAIS

1-Azirinas **46** são compostos heterocíclicos de três membros contendo nitrogênio e uma ligação imino intramolecular²⁶, relatados pela primeira vez em 1932 por Neber e Burgard²⁷. Além da grande tensão inerente a anéis pequenos, a presença da insaturação C=N confere à 1-azirinas características estruturais peculiares, responsáveis pela sua alta versatilidade em reações químicas.



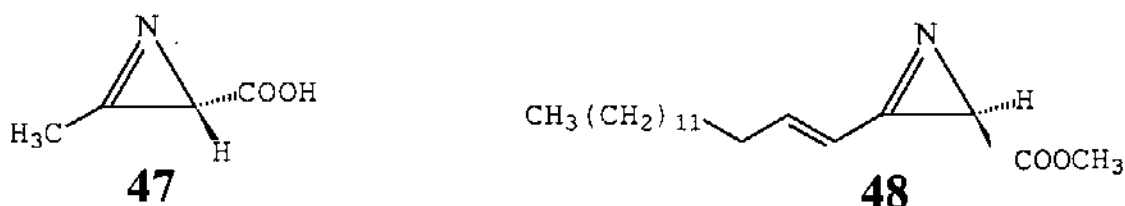
Estes compostos podem atuar como eletrófilos (através do carbono imino (C-2)) ou como nucleófilos (através do par de elétrons do nitrogênio). Além disso, participam de rearranjos intra-moleculares e reações de ciclo-adição (funcionando como 2π ou 4π) e reações com metais e organometálicos. Portanto, dependendo das condições reacionais e da 1-azirina empregada, quaisquer uma das ligações do anel (C=N, C-N, C-C) é passível de clivagem, demonstrando seu grande potencial em síntese orgânica.

De um modo geral, 1-azirinas (principalmente contendo substituição em C-2) são compostos estáveis à T.A.. Vários métodos têm sido desenvolvidos para a obtenção destes sistemas; a escolha do método adequado depende da 1-azirina desejada e disponibilidade dos reagentes de partida. Isto permite o acesso a 1-azirinas contendo diversos substituintes

nas posições -2 e -3, tornando-a viável como precursor sintético.

Dessa forma, 1-azirinas têm sido utilizadas na síntese de uma variedade de heterociclos (3-8 membros) e outros sistemas acíclicos contendo grupos funcionais nitrogenados.

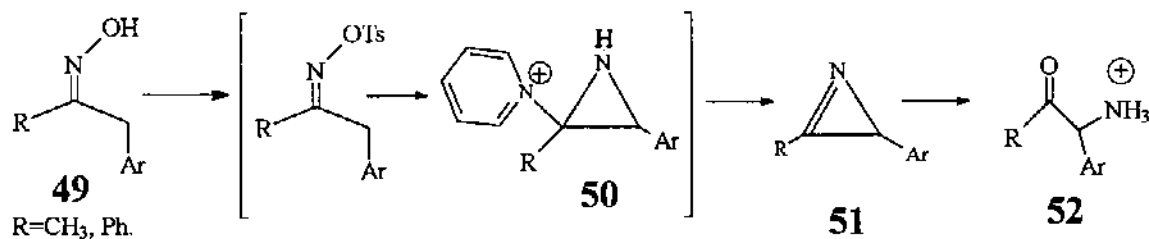
Azirinomicina **47** (isolada a partir da bactéria *Streptomyces aureus*)²⁸ e disidazirina **48**²⁹ são duas 1-azirinas de ocorrência natural conhecidas, apresentando pronunciada atividade antibiótica (**47**) e citostática (**48**).



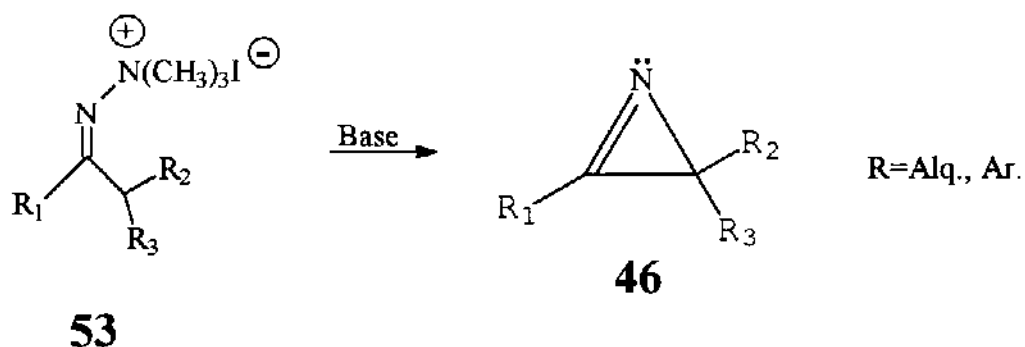
2.2) SÍNTESE DE 1-AZIRINAS

2.2.1) Reações de Neber e Modificações

Quando estudavam a obtenção de α -amino cetonas a partir de oximas, Neber e Burgard^{27a} relataram pela primeira vez a existência de 1-azirina como intermediário na reação. Mais tarde os dados foram confirmados por Cram e Hatch^{27b}. Na presença de cloreto de tosila e piridina, a oxima **49** é convertida à aziridina **50**; tratamento com Na₂CO₃ fornece a azirina **51** (hidrolisada para a α -amino cetona **52**).



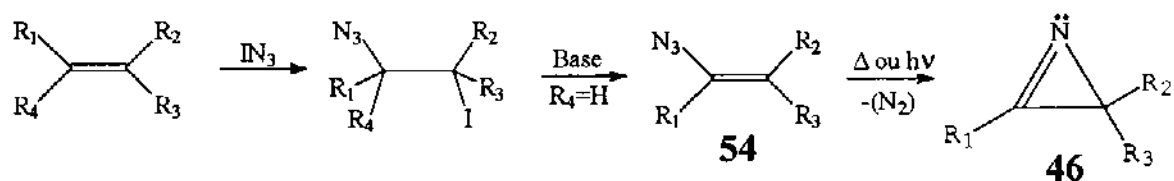
A partir destes resultados, surgiram várias modificações da reação de Neber, principalmente a utilização de hidrazonas quaternárias **53** na presença de base^{26a,b;30}.



Embora eficientes na síntese de algumas azirinas, as reações de Neber modificadas mostram limitações quanto à natureza dos reagentes e condições reacionais.

2.2.2) Termólise e Fotólise de Vinil Azidas

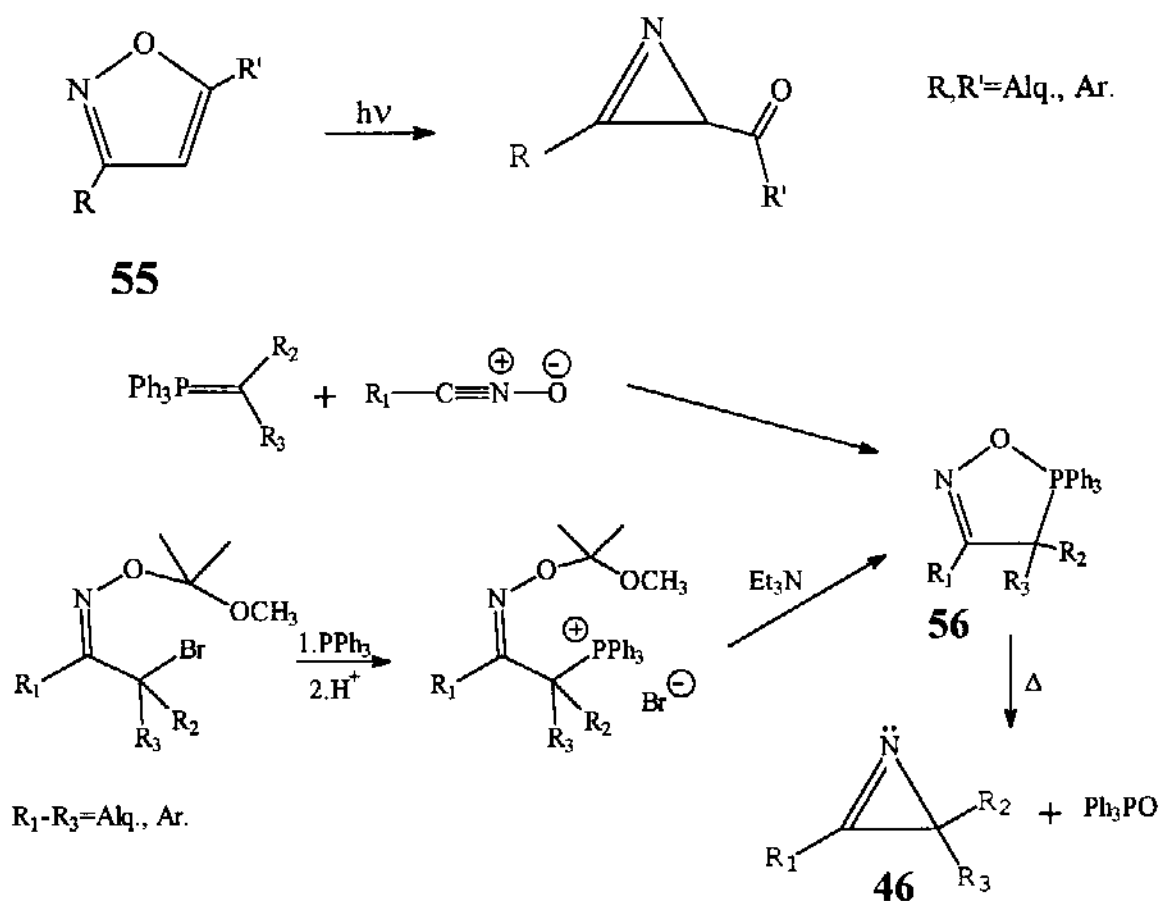
O método mais geral para a síntese de 1-azirinas consiste na termólise³¹ ou fotólise³² de vinil azidas **54** (discutido na PARTE 1, pg.3). Além dos bons rendimentos verificados nesta transformação, a conveniente obtenção das vinil azidas precursoras pelo método de Hassner^{2,3,26} (adição de IN_3 à olefinas seguido de eliminação de HI) torna esta preparação bastante eficiente .



$\text{R}_1 \cdot \text{R}_3 = \text{H}, \text{Alq}, \text{Ar}, \text{C}=\text{O}$.

2.2.3) Outras Preparações

1-azirinas também podem ser obtidas por fotólise de isoxazóis **55** ou termólise de oxafosfatos **56**^{26a}. Naturalmente estes métodos apresentam limitações quanto à viabilidade dos reagentes e generalidade.



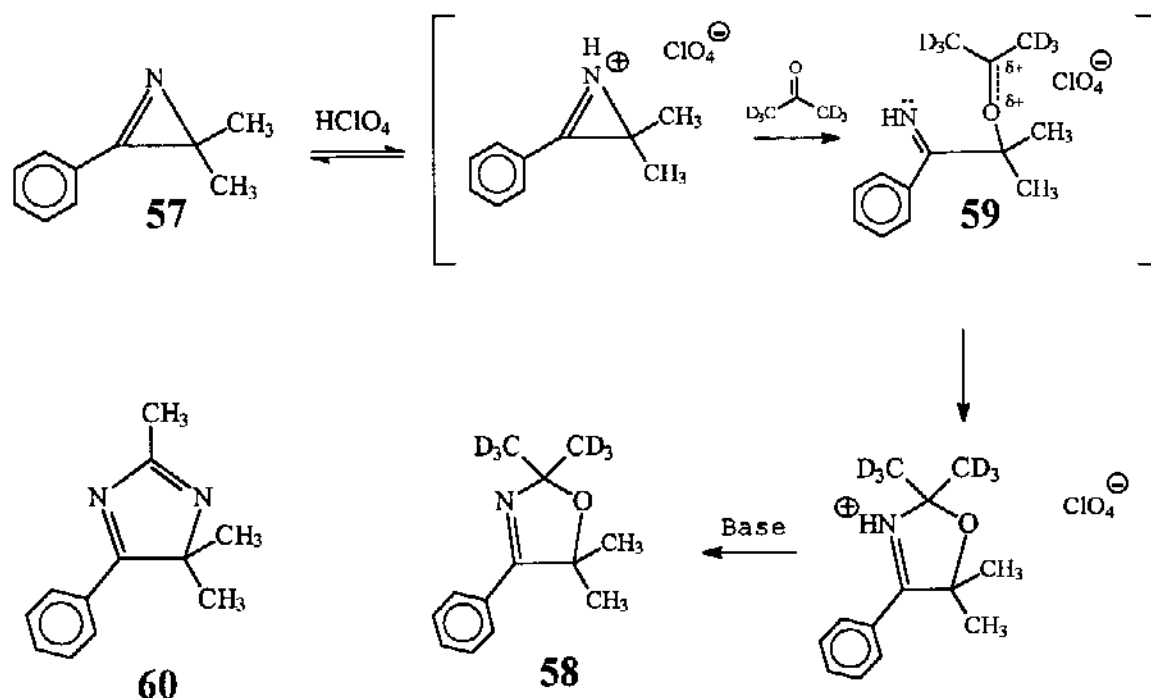
2.3) REATIVIDADE

2.3.1) Nucleofilicidade

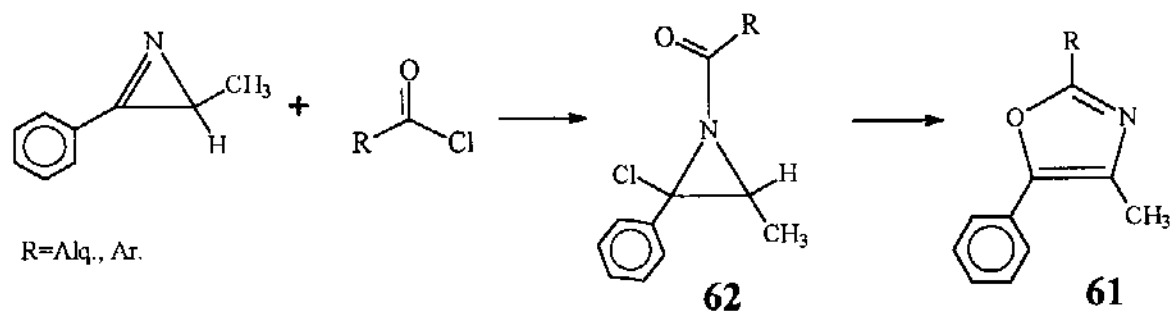
A basicidade de 1-azirinas é comparada à de nitrilas alifáticas, em boa parte devido ao alto caráter de hibridização sp apresentado pelo nitrogênio^{26a,b}. Entretanto, as características estruturais de 1-azirinas permitem sua

participação em várias reações na qual o par de elétrons do nitrogênio está envolvido.

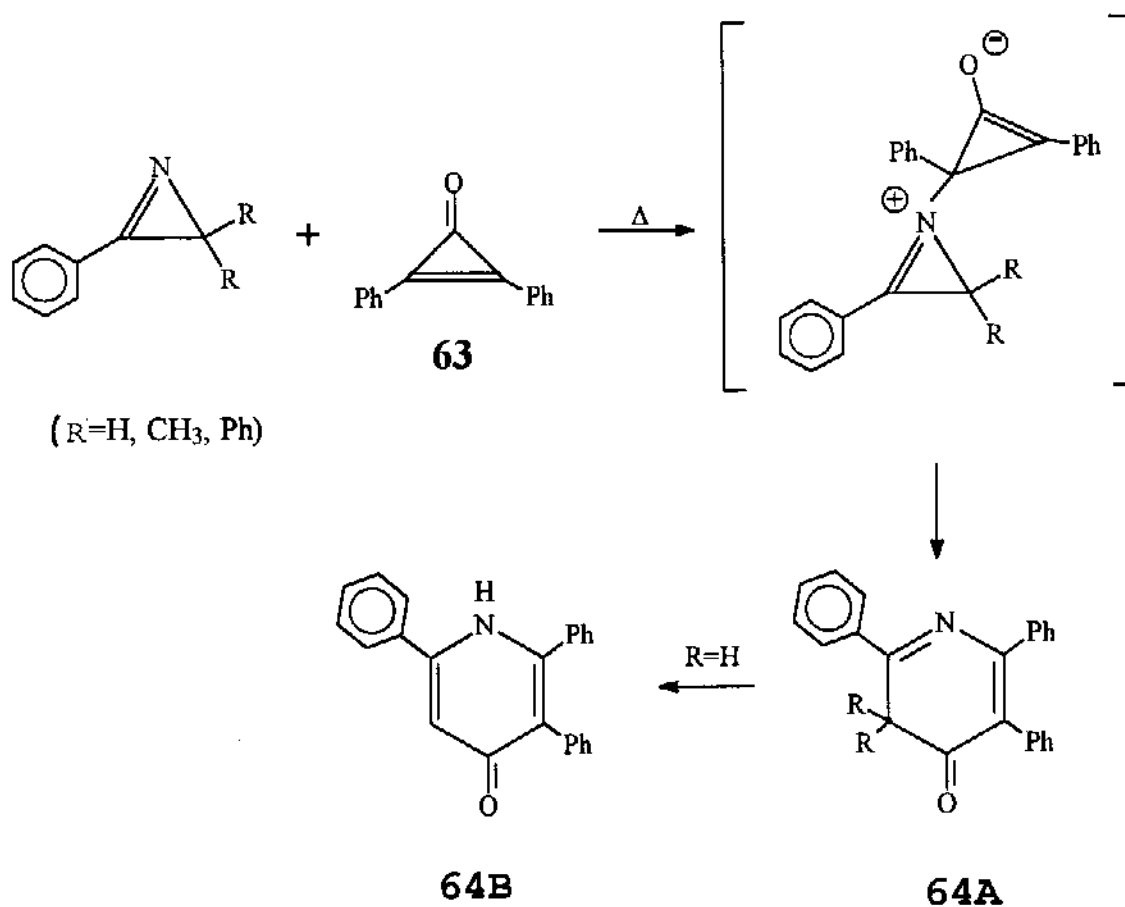
O primeiro exemplo da utilização de 1-azirinas protonadas na síntese de heterociclos foi elegantemente reportada por Leonard e Zwanenburg³³. Tratamento da azirina **57** com HClO_4 anidro em acetona deuterada fornece a 3-oxazolina **58**. O mecanismo proposto envolve a protonação do nitrogênio, clivagem da ligação C-N e formação de oxônio intermediário **59**, seguido de ciclização. Tratando-se **57** com HClO_4 e acetonitrila, obtém-se o imidazol correspondente **60**.



1-Azirinas reagem com cloretos de ácido em acetona à T.A. ou benzeno sob refluxo, fornecendo oxazol **61**, via clivagem da ligação C=N. Em benzeno à T.A., pode-se isolar a N-acil aziridina intermediária **62**³⁴. Oxazóis também podem ser diretamente obtidos na reação de 1-azirinas com anidridos de ácidos e Et_3N sob refluxo³⁵.

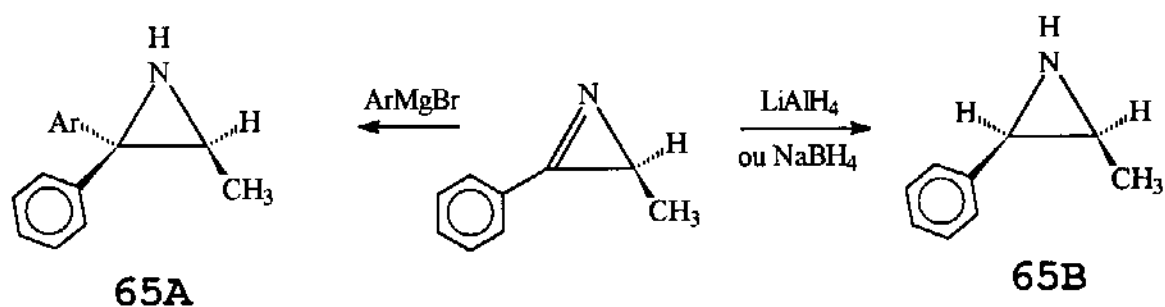


A nucleofilicidade de 1-azirinas é também demonstrada frente a difenilciclopropenona **63**, formando piridonas **64**³⁶.

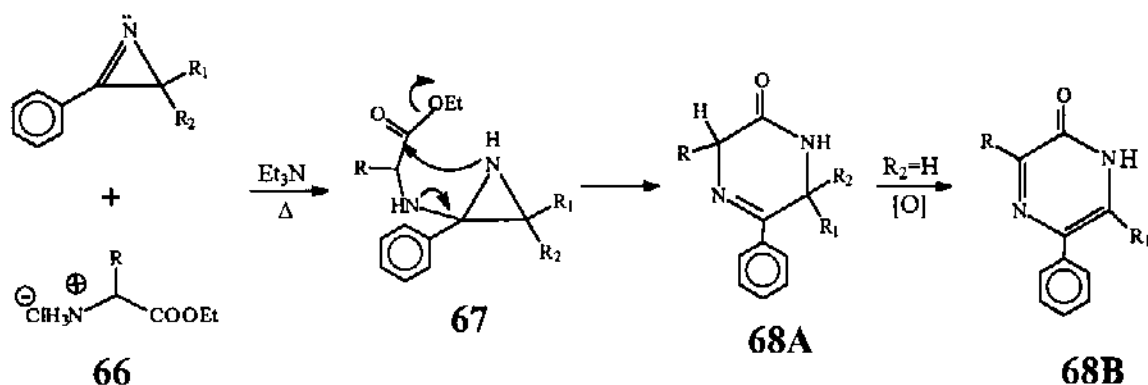


2.3.2) Eletrofilicidade

O caráter eletrofílico em 1-azirinas tem sido bastante explorado na literatura²⁶. Reduções com hidretos³⁷ e reações com reagente de Grignard^{34b} fornecem aziridinas **65** estereoespecificamente (ataque pelo lado menos impedido).

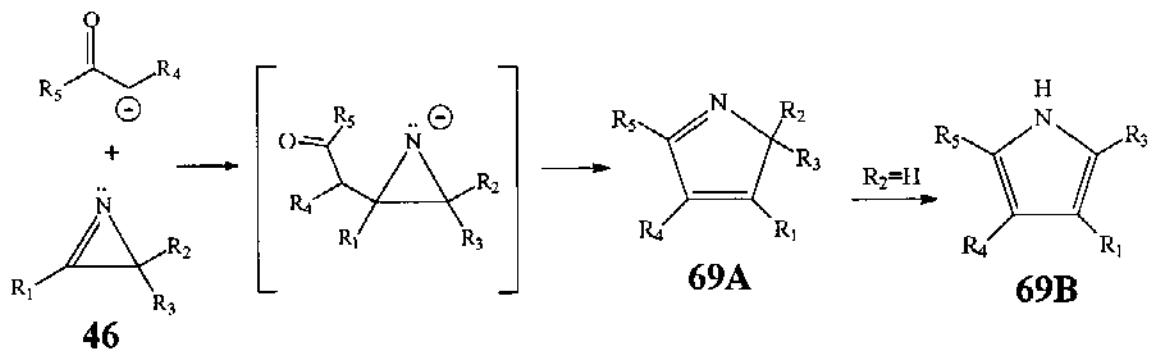


A utilização de nucleófilos nitrogenados contendo fragmentos eletrofílicos como em **66** (COOEt) permite (após o ataque sobre o carbono imino e clivagem da ligação C=N via aziridina intermediária **67**) a entrada à pirazinonas **68**³⁸.



R-R₂=H, CH₃, Ph.

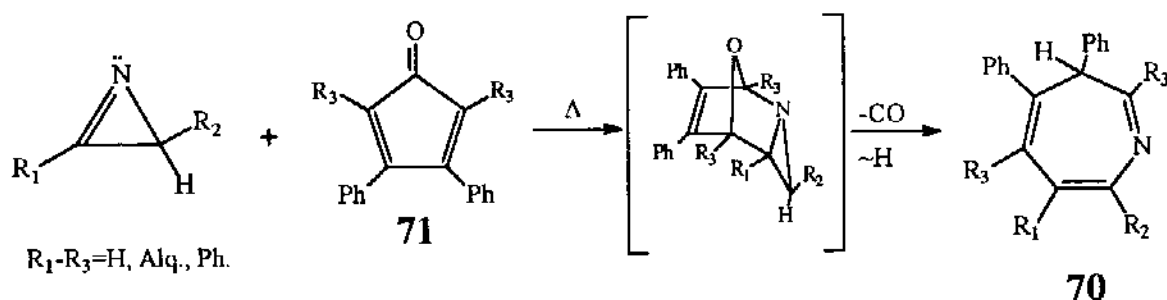
Carbânions gerados em NaH-DMSO reagem com 1-azirinas fornecendo derivados de pirróis polissubstituídos **69** através de clivagem da ligação C=N³⁹.



$\text{R}_1\text{-R}_3=\text{H, Alq., Ph.}$

2.3.3) Cicloadições Térmicas

Cicloadições [4+2] e [2+2] na qual 1-azirinas participam como componente 2π têm sido relatadas, tanto com cetonas quanto com espécies 1,3 dipolares e dienos em reações do tipo Diels-Alder^{26a-c}. A elegante síntese de 3-H-azepinas **70** a partir de ciclopentadienonas **71** e 1-azirinas ocorre com cicloadição, perda de CO e rearranjo sigmatrópico de hidrogênio.

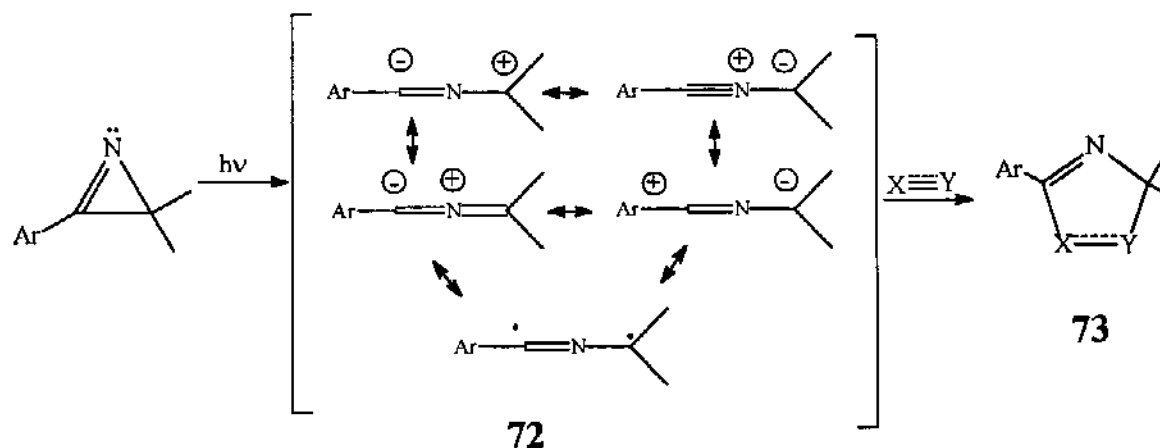


2.3.4) REAÇÕES FOTOQUÍMICAS

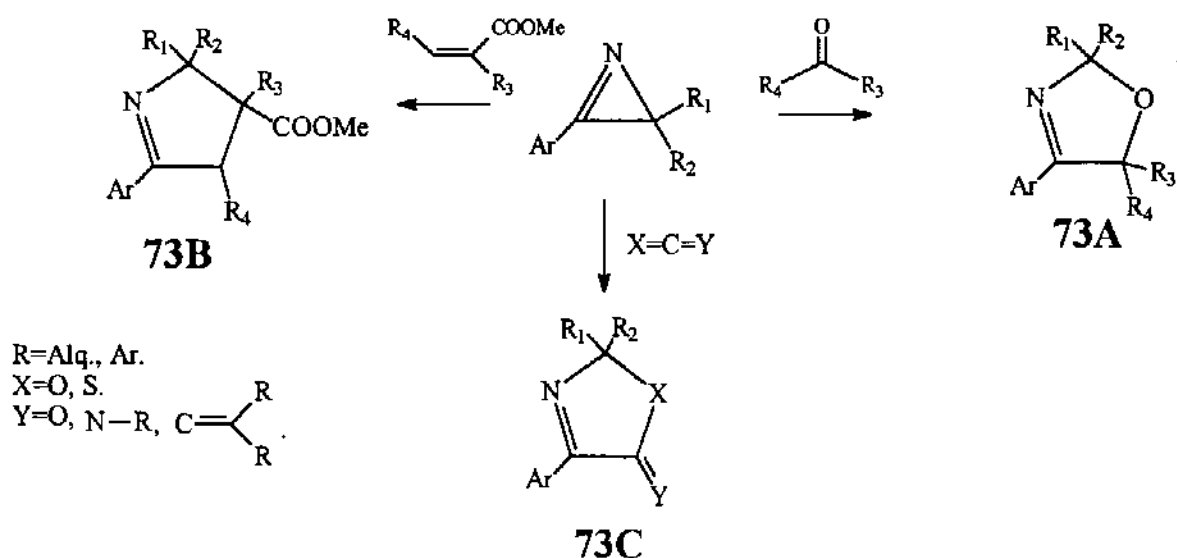
A irradiação fotoquímica de 1-azirinas tem sido objeto de muito estudo desde a década de 70. As contribuições independentes de Padwa^{30,40} e Schmid⁴¹ permitiram não só o desenvolvimento de reações com potencial sintético como também um melhor entendimento dos fenômenos envolvidos na físico-química de anéis tensionados.

Quando irradiadas na região de 200-300nm, 1-azirinas sofrem clivagem da ligação C-C e formação de espécies

dipolares altamente reativas, ílídio nitrílio 72. Estruturalmente, várias formas de representação de 72 tem sido propostas, podendo ser parcialmente di-radical e parcialmente zwitteriônica.

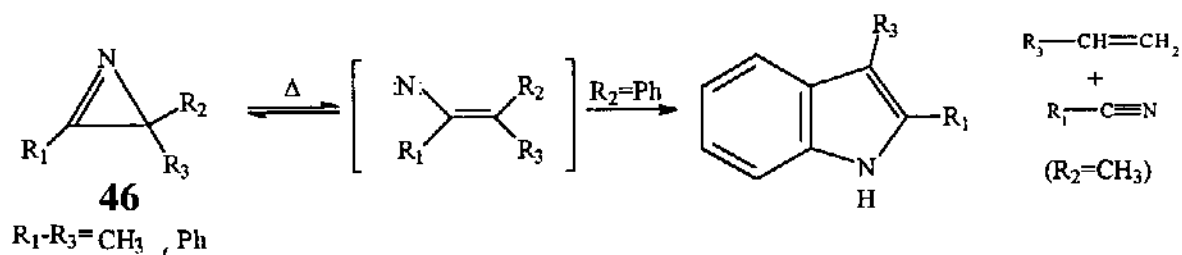


Na presença de dipolarófilos $\text{X}\equiv\text{Y}$ (olefinas, carbonilas, heterocumulenos, etc.), 72 pode ser trapeado, fornecendo vários heterociclos de 5 membros 73 (derivados de pirróis, oxazóis, tiazóis, etc.). Dependendo do dipolarófilo e condições de reação empregadas, observa-se regioseletividade nos produtos (controlado por orbitais de fronteira), e mistura de diastereoisômeros.

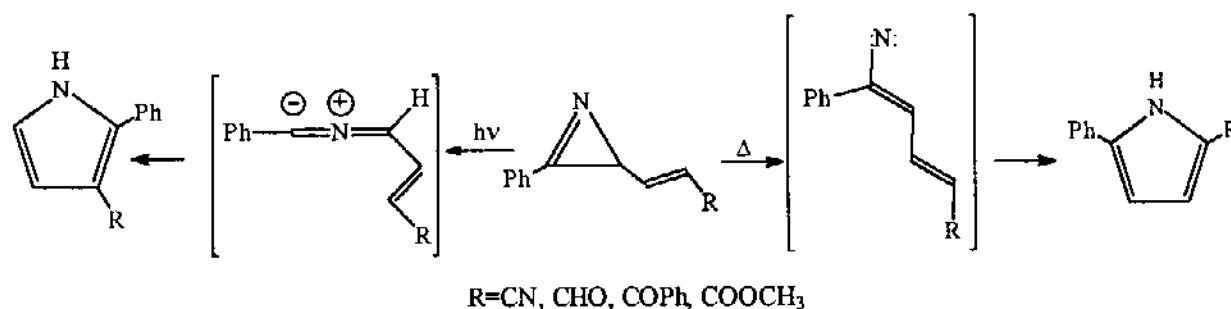


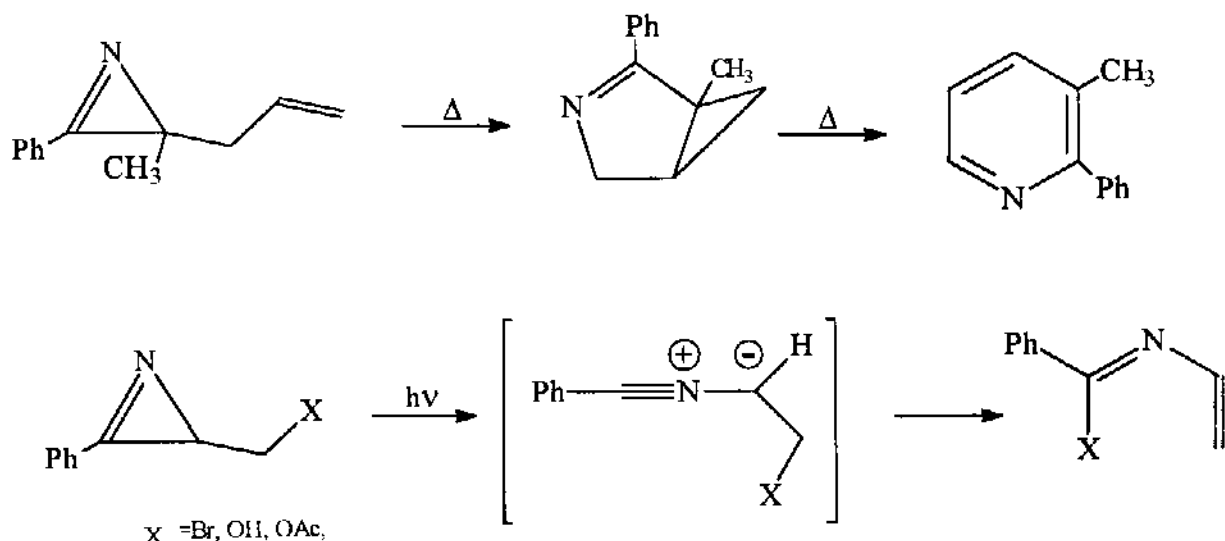
2.3.5) REARRANJOS INTRAMOLECULARES

1-azirinas contendo grupos funcionais adequados podem sofrer rearranjos intramoleculares, tanto em condições térmicas como fotoquimicamente^{30,40}. A termólise de 1-azirinas geralmente provoca clivagem da ligação C-N e formação de vinil nitrenos intermediários, com posterior eletrociclização ou decomposição.



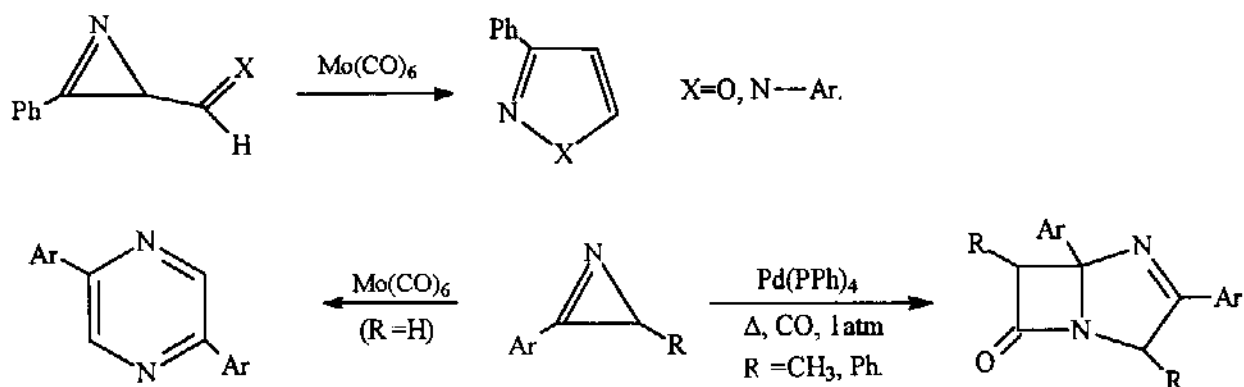
Nos rearranjos intramoleculares induzidos fotoquimicamente, a intermediação de ílidio nitrílio pela quebra da ligação C-C tem sido demonstrada^{30,40,41}. Em um estudo sistemático dos rearranjos térmicos e fotoquímicos sofridos por 1-azirinas, observaram-se diferenças nos caminhos de reação quando a mesma 1-azirina é induzida térmica ou fotoquimicamente^{30,40}.





2.3.6) Reações com Metais

A síntese de metalo-azirinas e reações de 1-azirinas induzidas por metais tem aberto um novo campo na química destes compostos^{42,43}. Estas reações incluem cicloadições intramoleculares, dimerizações e inserções de CO, entre outras.

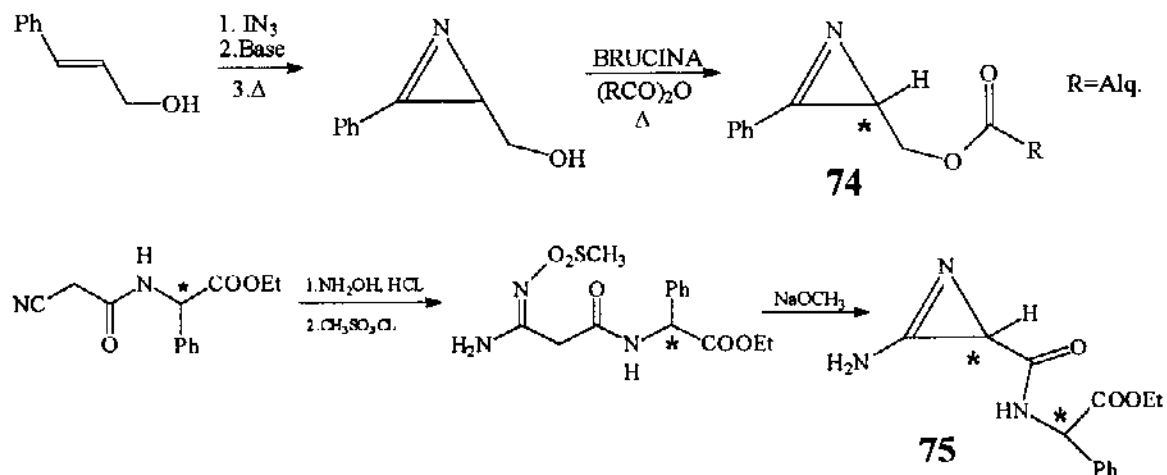


2.4) 1-AZIRINAS FUNCIONALIZADAS

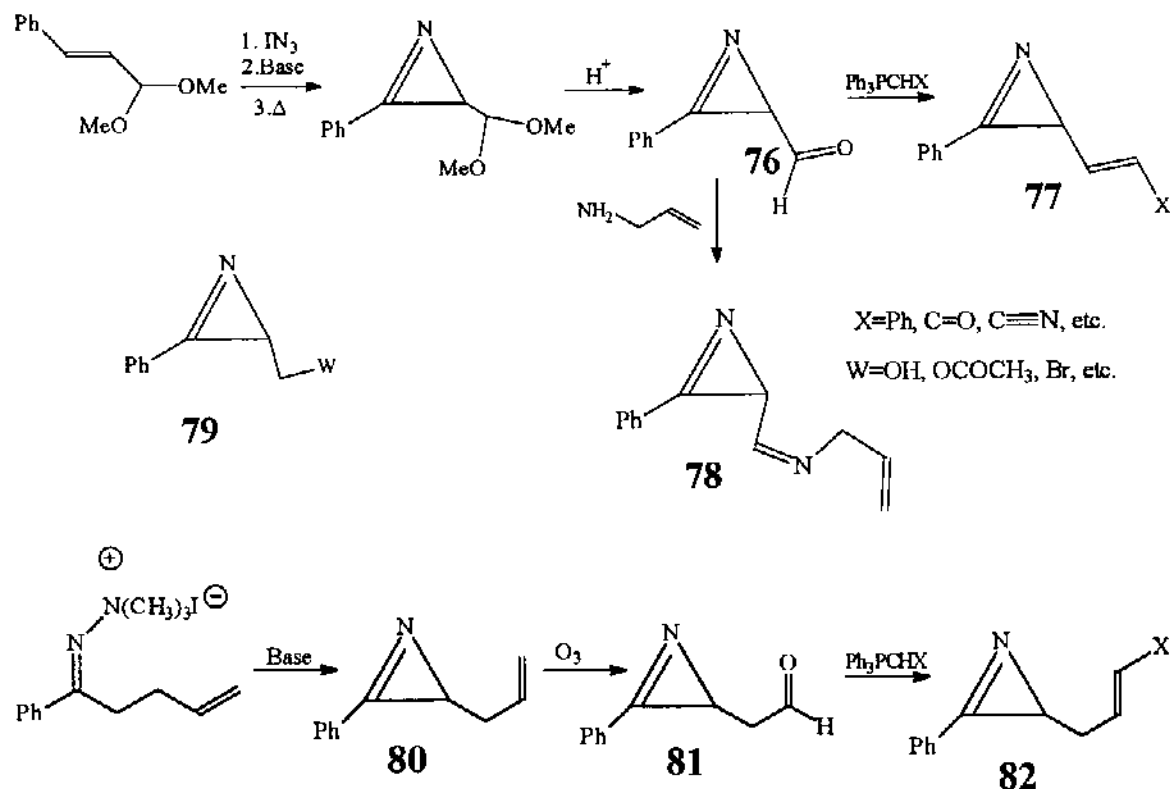
Apesar da versatilidade em síntese e mostrar interessantes aspectos mecanísticos relacionados à química de anéis pequenos, a maior parte da literatura referente a 1-

azirinas é restrita a sistemas simples (anéis alquil ou aril substituídos). Entretanto, estudos bastante atraentes tem sido efetuados, concernentes à preparação^{30,44-45} e, principalmente, à reatividade⁴⁶ de 1-azirinas-3-funcionalizadas.

A síntese de 1-azirinas opticamente ativas **74**⁴⁴ e **75**⁴⁵ tem sido relatada.

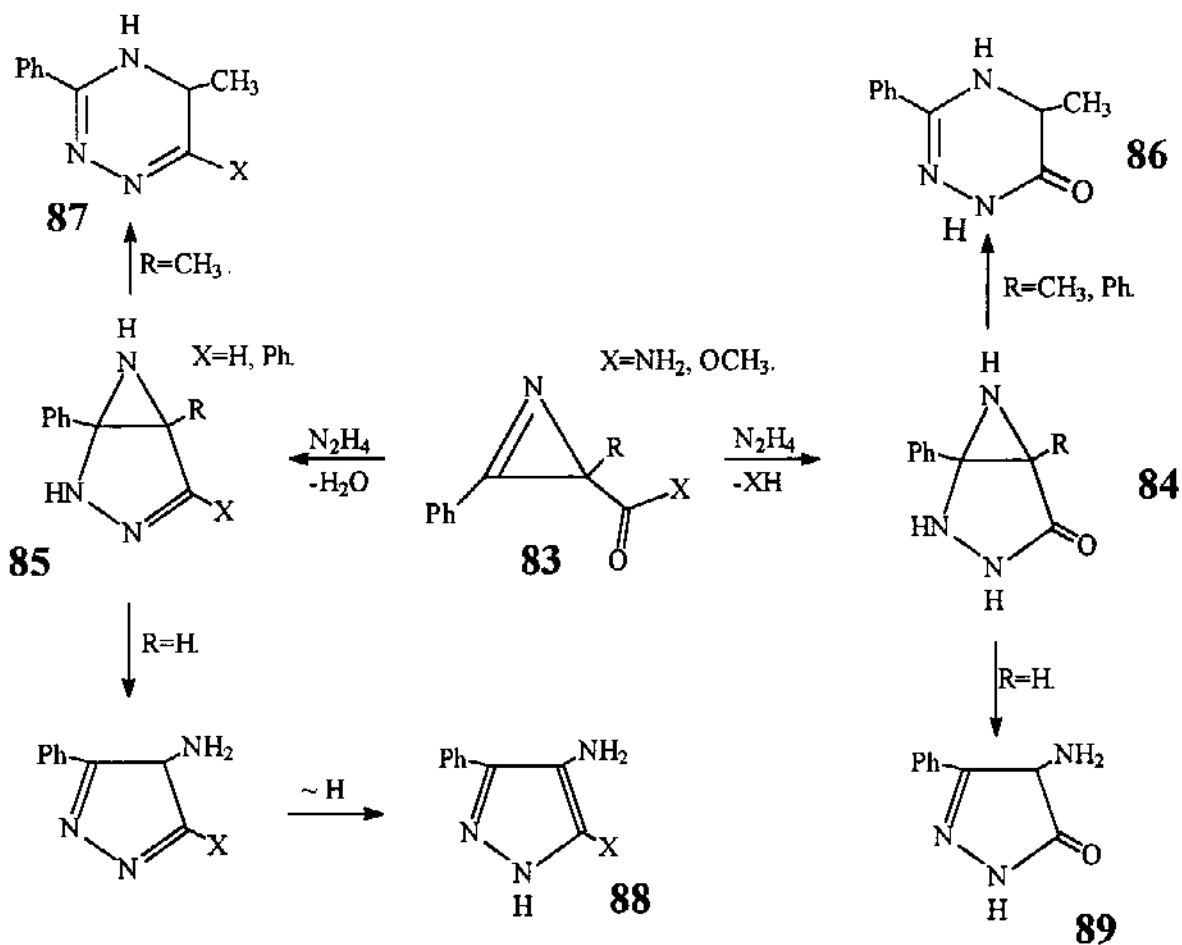


Utilizando vinil azidas ou hidrazonas quaternárias como precursores, Padwa e co-autores^{30,40} prepararam uma série de 1-azirinas-3-funcionalizadas (**76-82**) para estudo de cicloadições e rearranjos intramoleculares (2.3.4 e 2.3.5, pg.21-23).

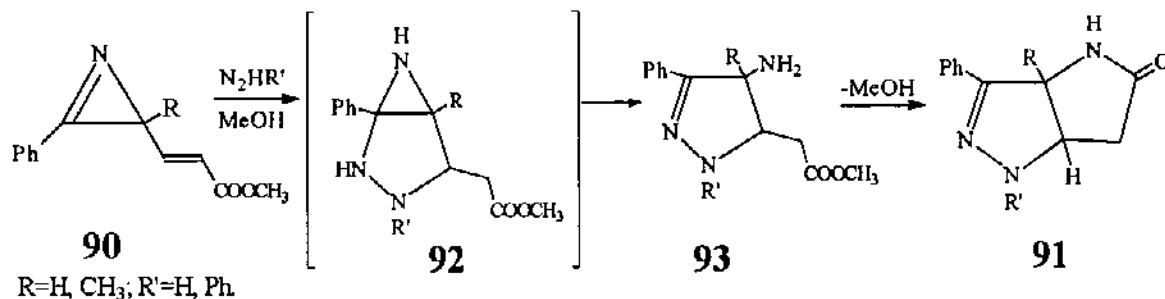


Estudos significativos sobre o comportamento de 1-azirinas funcionalizadas frente a nucleófilos nitrogenados foram iniciados pelo grupo de Nishiwaki⁴⁶ e Ullman e Singh⁴⁷ e, mais recentemente, pelo nosso laboratório⁴⁸⁻⁵¹.

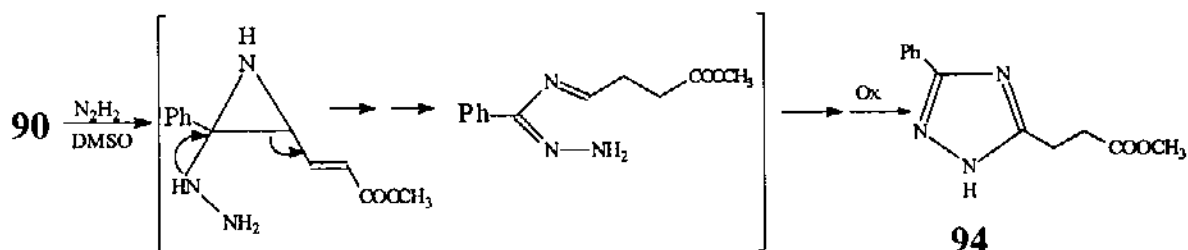
A reação de 1-azirinas-3-carbofuncionalizadas **83** com hidrazinas mostrou diferenças no caminho reacional, dependendo se **83** é di ou trissubstituída⁴⁶⁻⁴⁹. Quando $R = \text{CH}_3$ ou Ph , a formação das bicicloaziridinas intermediárias **84** e **85** é seguida de clivagem C-C e geração de triazinas **86** e **87**. Já quando $R = \text{H}$, a formação de **84** e **85** é seguida de clivagem C-N, fornecendo derivados de pirazol **88** e **89**. Nota-se que os dois centros eletrofílicos presentes em **83** ($\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{O}$) participam da reação.



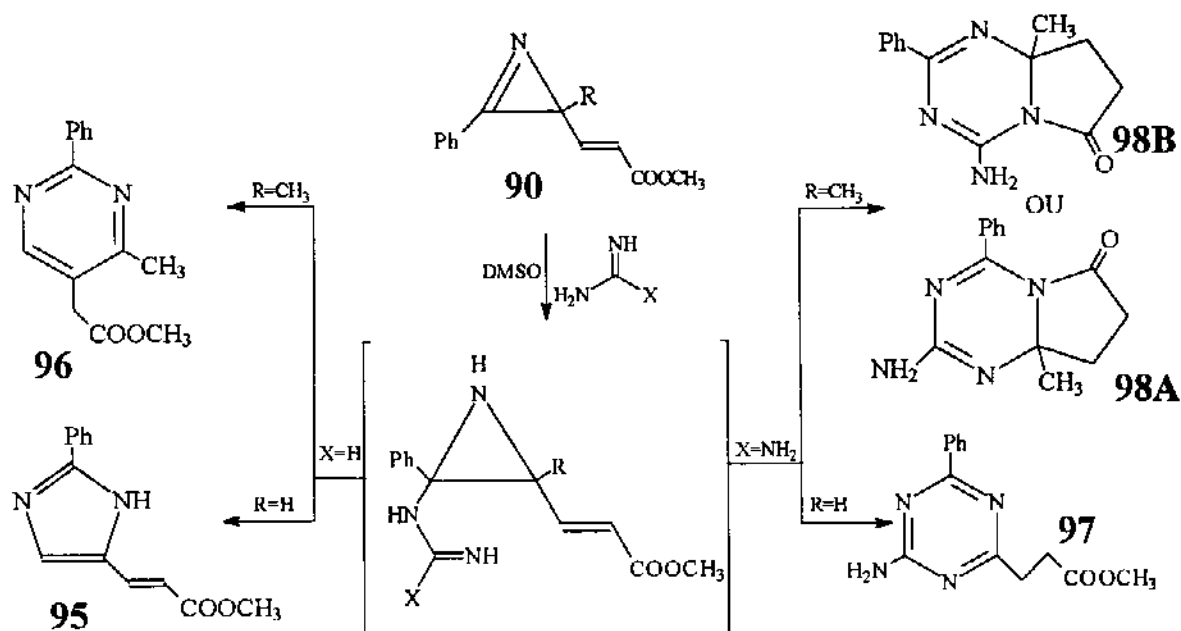
Na presença de hidrazina e MeOH, 1-azirinas-3-acrilatos **90** (contendo três centros eletrofílicos) fornecem **91**, explicado pelas intermediações de **92** e **93** com posterior lactamização⁴⁸. Neste caso, porém, o efeito de substituição **R** não é notado já que o produto **91** reflete quebra de ligação C-N, independente de **R** ser H ou metil.



Em contrapartida, um forte efeito de solvente é observado. Quando a mesma reação é feita em DMSO obtém-se o triazol **94**, possivelmente através de clivagem C-C, mostrando pela primeira vez a dependência de solvente nos processos de clivagem de 1-azirinas⁴⁸.

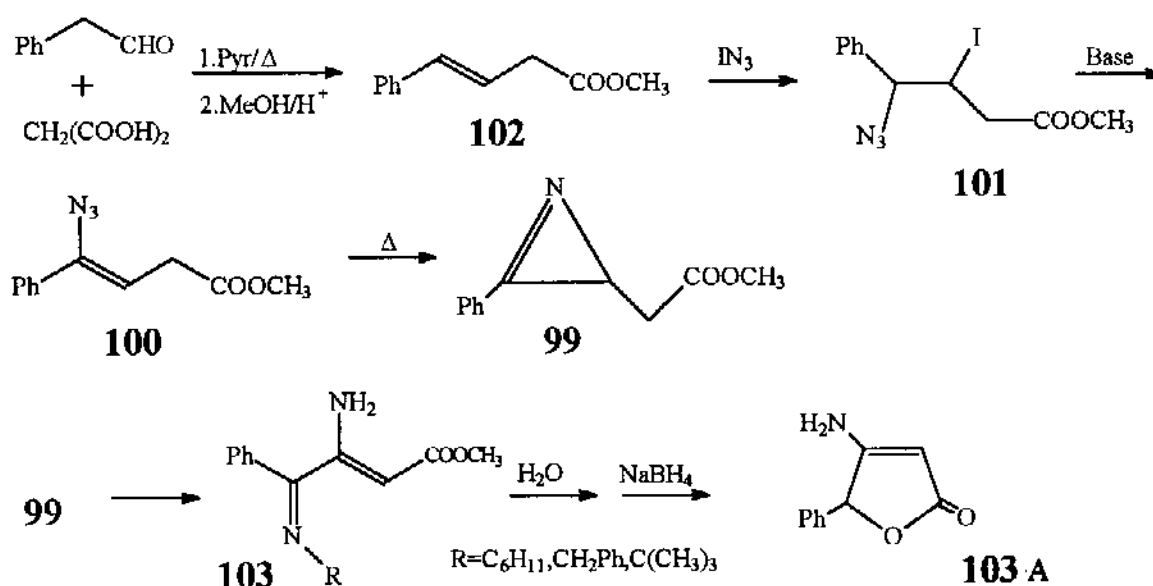


A reação de **90** com amidinas também mostra alta sensibilidade à substituição na 1-azirina e, particularmente, na amidina utilizada. Assim, na presença de formamidina (X=H), obtém-se imidazóis **95** quando R=H ou pirimidinas **96** quando R=CH₃. Já quando se utiliza guanidina (X=NH₂), observa-se a formação da aminotriazina **97** (R=H) ou um dos possíveis isômeros **98** (R=CH₃). Podem-se postular mecanismos de reação na qual intermediários comuns a todos os produtos estão envolvidos^{48,49}.



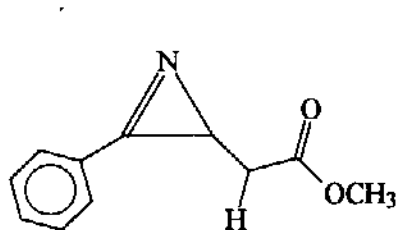
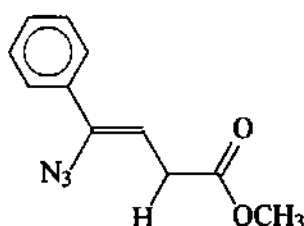
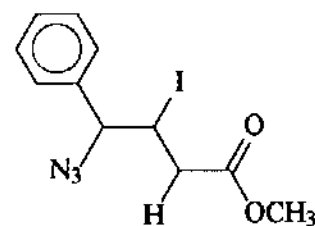
Compostos análogos de 76-78 também têm mostrado grande relevância sintética e mecanística, em reações com cetenos ou azóis derivados⁵⁰.

Com o objetivo de verificar o comportamento de 1-azirinas possuindo grupos eletrofílicos mais afastados do anel, desenvolveu-se a eficiente preparação da 1-azirina-3-acetato **99**⁵¹, a partir da termólise da vinil azida **100**, obtida via adição de IN_3 à olefina **102** e desidroalogenação de **101**^{2,3}. Em reações com diferentes nucleófilos nitrogenados, **99** apresentou aspectos mecanísticos e sintéticos ainda não abordados, relacionados às características estruturais do composto (p.ex., na formação de β -imino- β -enamino ésteres **103**, precursores de β -amino butenolídeos **103A**)⁵¹.



OBJETIVOS

A alta reatividade observada para vinil azidas (PARTE 1) e 1-azirinas (PARTE 2) permite a esses dois compostos uma extensa utilização como intermediários sintéticos, fornecendo interessantes resultados do ponto de vista mecanístico. Entretanto, uma química ainda não abordada refere-se ao comportamento de 1-azirinas e vinil azidas contendo um grupo metileno ativado, como nos sistemas **99** e **100**. Esses compostos (ainda não relatados na literatura), foram inicialmente preparados em nosso laboratório⁵¹, com estudos envolvendo principalmente a preparação de **100** a partir da iodo azida **101** e a reatividade de **99** frente a nucleófilos (Introdução pg 29).

**99****100****101**

De forma a ampliar o conhecimento pertinente à química de 1-azirinas funcionalizadas e extendendo este estudo às vinil azidas precursoras, pretendeu-se neste trabalho explorar a reatividade dos compostos **99-101** em meio básico.

Iodo azidas (como **101**) sofrem desidroalogenação em base, formando vinil azidas seletivamente. Porém, a presença de um próton ácido α à carbonila (e α ao iodo) na iodo azida **101** permite, a princípio, imaginar a existência de dois mecanismos de reação competitivos, envolvendo a eliminação de HI. Cada um deles

leva a um resultado diferente para a geometria (E/Z) de 100, mas só se observou um isômero, majoritariamente (o qual não pôde ter sua estrutura perfeitamente designada) e sub-produtos em pequena escala⁵¹. Dessa forma, objetivou-se a reinvestigação da desidroalogenação de 101, através da caracterização dos compostos e reações de controle, importante para se estabelecerem possíveis mecanismos de reação.

Por sua vez, a vinil azida 100 contém um grupo metileno ativado que deve possuir grande acidez devido à possibilidade de geração de um enolato estabilizado pela dupla ligação. Apesar de ésteres β , γ insaturados serem conhecidos quanto ao comportamento em meio básico, a acidez de compostos do tipo 4-fenil-3-butenoatos foram pouco exploradas, como por exemplo, em reações de condensação.

No mesmo sentido, a possibilidade de formação (em meio básico) de um carbânion α ao anel na 1-azirina 99 pode ter influência nos processos de clivagem anular, em fenômenos ainda não observados.

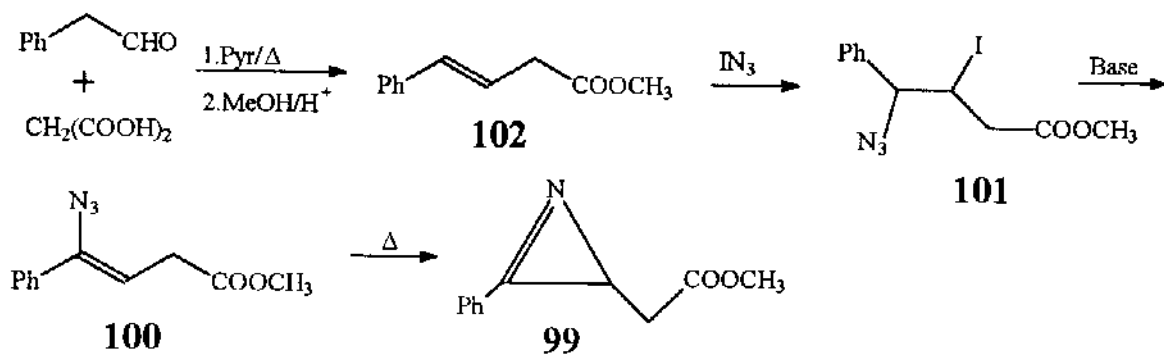
Assim a presença de um grupo CH_2 ativado em cada um dos compostos 99, 100, 101 deve ser responsável por um comportamento peculiar desses sistemas em base.

DISCUSSÃO

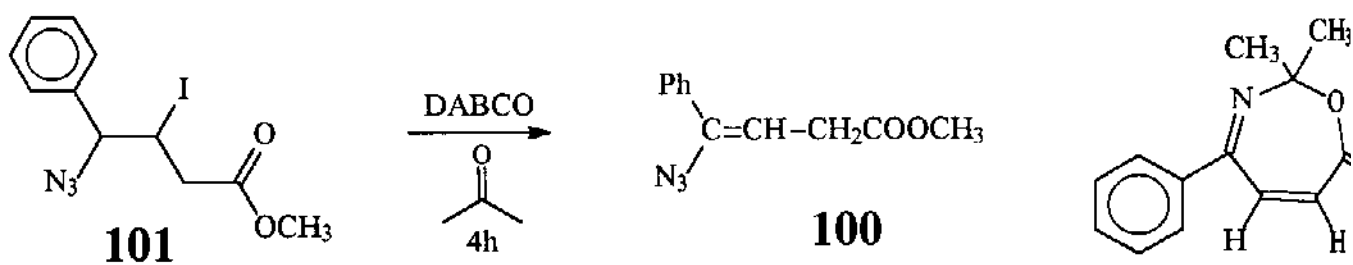
PARTE 1 - VINIL AZIDAS

PARTE 2 - 1-AZIRINAS

ESQUEMA 1.1



ESQUEMA 1.2 (ref 51)



PARTE 1 - VINIL AZIDAS

1.1) DESIDROALOGENAÇÃO DA IODO AZIDA 101: REINVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS DE FORMAÇÃO DA VINIL AZIDA 100

1.1.1) Estudos Preliminares (ref 51)

A preparação da vinil azida 100 (conforme citado anteriormente) foi desenvolvida em nosso laboratório como intermediário na síntese da 1-azirina 99, com um posterior estudo sobre o comportamento de 99 frente a nucleófilos⁵¹. Dessa forma, a partir da reação entre ácido malônico e fenilacetaldeído em piridina, obtém-se (após esterificação), 4-fenil-3-butenato de metila 102. A adição de IN_3 à olefina 102 fornece o aduto 101, que sofre eliminação de HI em meio básico gerando a vinil azida 100. Termólise de 100 leva à 1-azirina 99 em 40% a partir de ácido malônico. (Esquema 1.1)

Apesar dos rendimentos favoráveis observados em cada etapa, a preparação da vinil azida 100 levantou algumas questões interessantes, relacionadas principalmente aos mecanismos de reação envolvidos na desidroalogenação de 101 e às estruturas dos produtos obtidos⁵¹. Assim, quando foi submetida às condições típicas de desidroalogenação^{2,3} (DABCO como base, acetona como solvente e 4h de reação à T.A.), a iodo azida 101 forneceu como produto majoritário a vinil azida 100 (70-80%), caracterizada por IV e RMN^1H ⁵¹. Entretanto, com estes dados físicos disponíveis não se obtiveram conclusões definitivas sobre a designação da geometria de 100, importante no sentido de se postularem mecanismos de desidroalogenação satisfatórios. Ainda, a desidroalogenação de 101 forneceu um sub-produto (em cerca de 15%), mostrando perda de N_2 e incorporação de uma molécula de acetona (utilizada como solvente). Baseado em dados físicos preliminares, postulou-se a estrutura 104 para este sub-produto (Esquema 1.2). Algumas mudanças nas condições reacionais (tempo de reação e base), não incrementaram o baixo rendimento verificado para 104⁵¹.

É importante ressaltar que estas questões relativas à desidroalogenação de 101 haviam tido apenas uma abordagem inicial nestes estudos preliminares⁵¹, onde o objetivo maior era a preparação e estudo da 1-azirina 99.

O comportamento inédito da iodo azida 101 em meio básico nos incentivou a proceder à uma investigação mais completa, envolvendo a formação de 100 e sub-produtos sob variadas condições reacionais. Com o acesso a sofisticadas técnicas de RMN (espectros

ESQUEMA 1.3

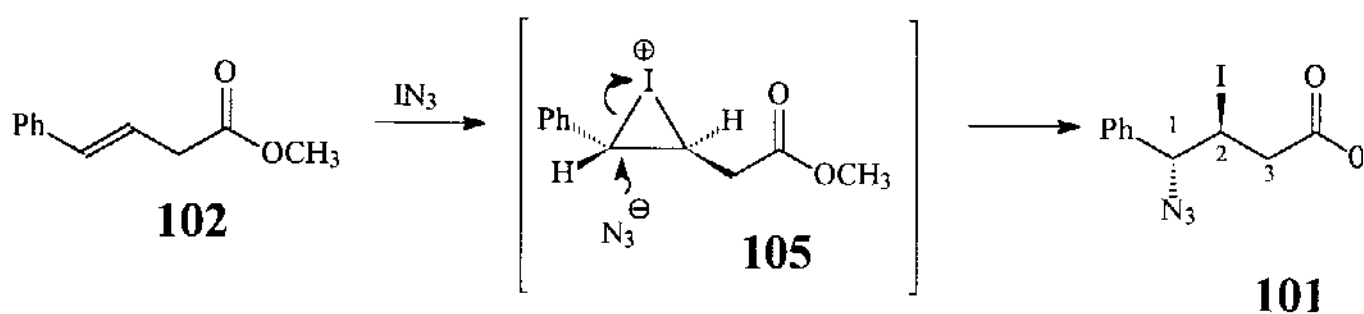
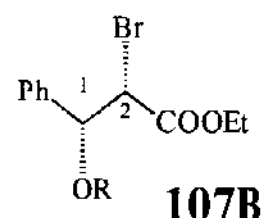
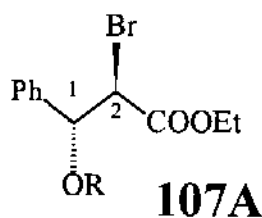
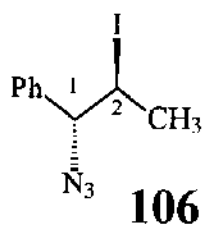
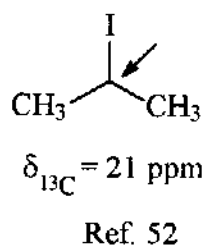


FIGURA 1.1 (Ref 1,2,7,52)



JH1-H2	6Hz (Ref. 1,2)	7-10Hz(Ref.7)	3-4Hz(Ref.7)
--------	----------------	---------------	--------------

com alta resolução, bi-dimensionais, NOE-Diferencial), as peculiaridades apresentadas na etapa de desidroalogenação de 101 puderam ser profundamente estudadas e esclarecidas, sendo apresentadas a seguir.

1.1.2) Preparação do Aduto IN_3 101

A adição de IN_3 à olefinas foi desenvolvida por Hassner^{2,3}, sendo um elegante método de preparação de iodo azidas. A geração de IN_3 ocorre *in situ*, a partir de NaN_3 e ICl em acetonitrila à -10°C . A posterior adição da olefina à esta suspensão fornece iodo azidas, geralmente em ótimos rendimentos e alta régio e estereosseletividade.

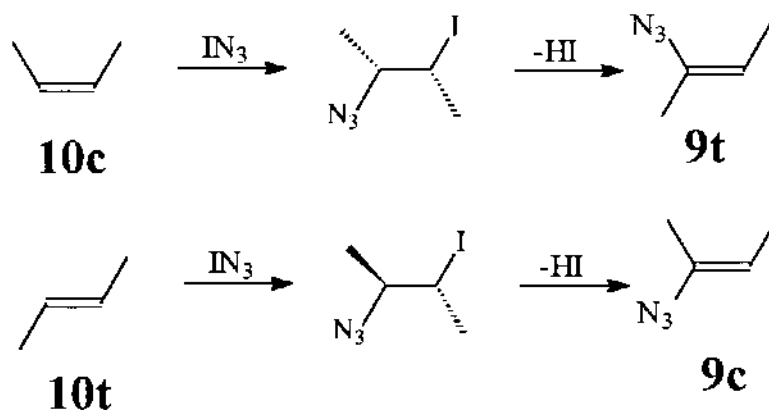
Dessa forma, a partir da adição de IN_3 à olefina trans-102, obtém-se o aduto IN_3 101 em 95% de rendimento (recristalizado em éter de petróleo, P.F. $46-7^\circ\text{C}$ (ref 51: 46°C). Além do alto rendimento, a reação apresenta praticamente 100% de régio e estereosseletividade, fornecendo um único diastereoisômero (Esquema 1.3). Os espectros de IV e RMN^1H de 101 são totalmente concordantes com os dados obtidos na ref.51, sendo que alguns pontos merecem destaque. O espectro de IV apresenta uma banda forte na região de 2100 cm^{-1} , característica de compostos orgânicos contendo um grupo N_3 . No espectro de RMN^1H , observam-se os sinais de dois prótons metínicos acoplados entre si (7,5 Hz): H_1 como um dublete mais desprotegido (δ 4,85) e H_2 em δ 4,47 ddd. Os prótons metilênicos H_3 aparecem como dois duplo dubletos em δ 3,0, fazendo parte de um sistema do tipo AXY com H_2 .

Dados do espectro de RMN^{13}C de 101 auxiliam na determinação da presença de iodo ligado a carbono metínico (C_2), pelo dublete a campo alto (δ 27,0), característico do fragmento CHI (Figura 11).⁵²

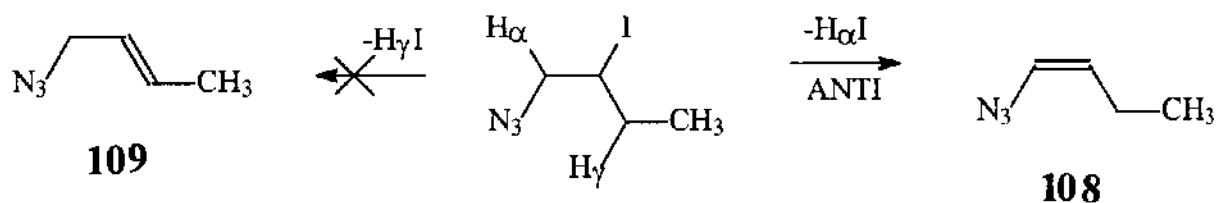
A alta seletividade verificada na preparação de 101 é explicada através dos mecanismos de reação envolvidos na adição de IN_3 à olefinas, controlada por efeitos eletrônicos^{2,3} (Esquema 1.3). A formação inicial de um intermediário do tipo iodônio 105 é seguida de ataque nucleofílico do ânion N_3^- antiperiplanar ao átomo de iodo, e sobre o carbono que melhor estabiliza a carga positiva (C_1), obtendo-se o produto de adição de IN_3 anticoplanar 101. Os valores das constantes de acoplamento entre os prótons metínicos nos compostos-modelos 106^{2,3} e 107A⁷ apóiam a formação de aduto anti 101 ($J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=7,5\text{Hz}$) (Figura 1.1).

O composto 101 possui boa estabilidade se mantido a baixas temperaturas, podendo ser estocado por meses sem observar decomposição apreciável.

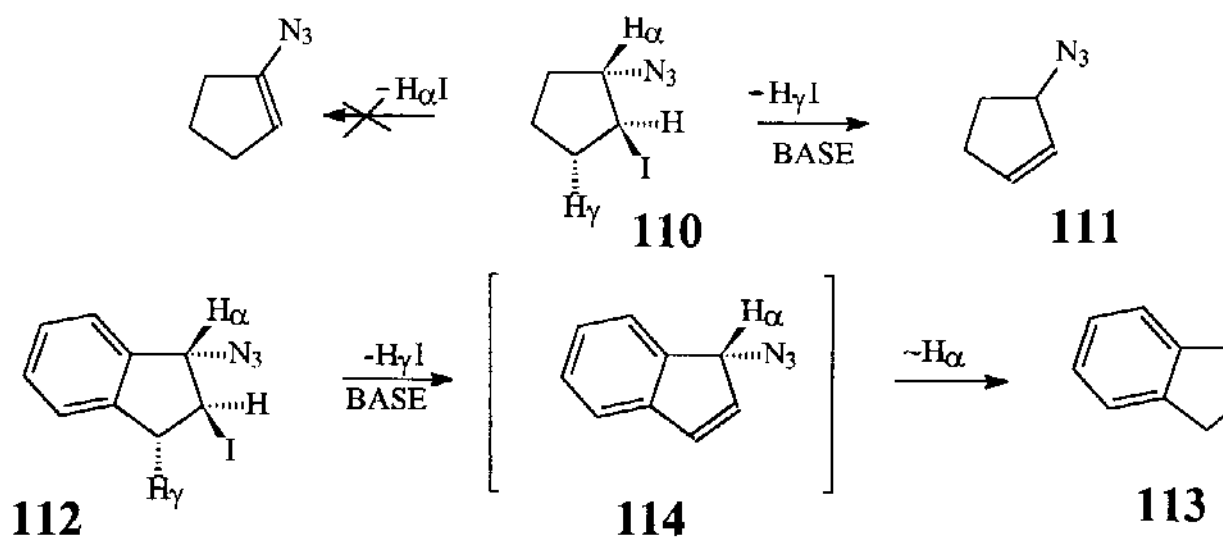
ESQUEMA 1.4 (Ref. 2,3)



ESQUEMA 1.5 (Ref. 2,3)



ESQUEMA 1.6 (Ref. 2,3)



1.1.3) Desidroalogenação de 101: Implicações Mecanísticas.

Assim como a adição de IN_3 à olefinas, a desidroalogenação de iodo azidas é controlada por fatores eletrônicos, formando vinil azidas com alta seletividade, exemplificado pelas reações de Z- e E-2-buteno (Esquema 1.4)^{2,3}.

A eliminação de HI em iodo azidas requer um átomo de hidrogênio α ao iodo e em posição anticoplanar. Quando dois hidrogênios diferentes são passíveis de eliminação, observa-se o efeito dirigente do grupo N_3 , favorecendo a formação de **108** sobre **109** pela retirada de H_α . (Esquema 1.5). Entretanto, quando fatores estéricos impossibilitam a posição anticoplanar entre o iodo e H_α (como em **110**), observa-se a formação da alil azida **111** como único produto, através da eliminação anti de H_γ , cineticamente mais favorável (Esquema 1.6)^{2,3}. Já a desidroalogenação de **112** fornece como produto principal a vinil azida **113**, mas a intermediação da alil azida **114** é postulada, sofrendo posterior tautomerização para **113** devido ao caráter ácido de H_α ^{2,3}.

Baseado nessas informações da literatura, a partir da desidroalogenação de **101** poder-se-ia esperar, a princípio, dois mecanismos de reação possíveis, levando a diferentes resultados (Esquema 1.7). A retirada anticoplanar de H benzílico (H_γ) levaria diretamente à E-vinil azida **100E** como produto cinético (caminho A). Em contrapartida, a existência de um grupo metilênico ativado em **101** (H_α), permite imaginar a possibilidade de abstração de $\text{H}_{\alpha\text{I}}$ e formação de um intermediário alil azida **115**, seguido de tautomerização para a vinil azida **100Z** como produto termodinâmico (caminho B).

A determinação correta da geometria da vinil azida **100**, portanto, torna-se uma informação necessária para o estabelecimento dos possíveis mecanismos de sua formação.

ESQUEMA 1.7

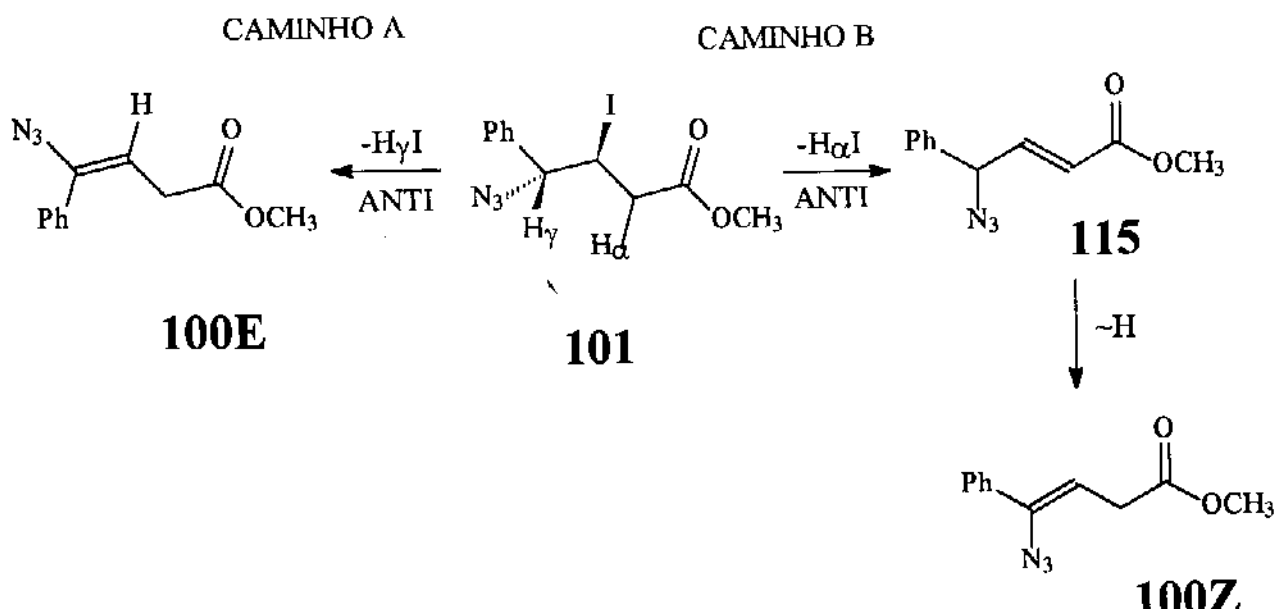
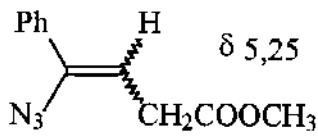
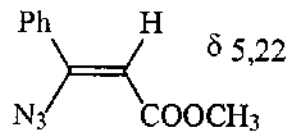


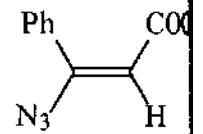
FIGURA 1.2 (Ref. 2,3,54)



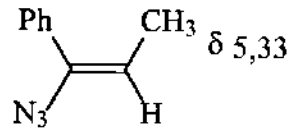
100



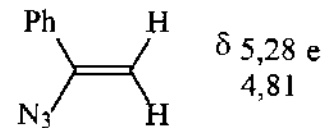
116Z



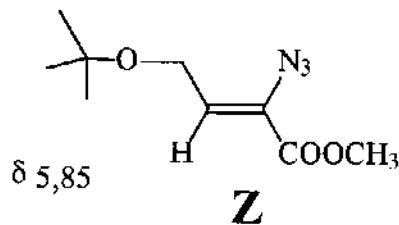
116E



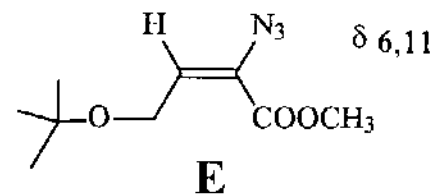
117A



117B

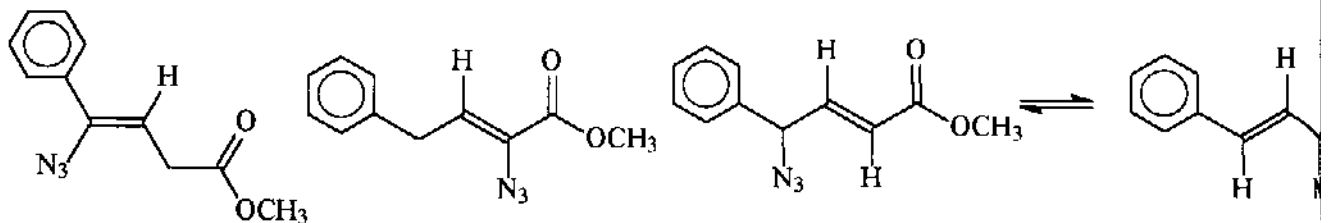


Z



E

FIGURA 1.3



100Z

118

115 γ

118

Tabela 1.1A: IV(CH₂Cl₂, cm⁻¹) de 100 e 118

	N ₃	COO	C=C
100	2115	1740	1650
118	2125	1725	1635

Tabela 1.1B: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de 100 e 118

	CH=	CH ₂	OCH ₃	Ph
100	5,25t(7,5)	3,20d(7,5)	3,65s	7,30m
118	6,15t(7,5)	3,52d(7,5)	3,75s	7,20m

Tabela 1.1C: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄, ppm (Hz)) de 100 e 118

	COO	C=	HC=	CH ₂	OCH ₃	CH _{φP}	CH _{φo,m}	CH _{φi}
100	169,5	139,0	111,2	33,0	51,3	128,8	127,0; 128,5	134,4
118	162,0	138,0	126,2	33,2	51,9	128,0	128,1; 128,4	127,7

Entretanto, a falta de modelos específicos para a diferenciação entre as possíveis estruturas **100E** e **100Z** impossibilita a designação da geometria de **100** apenas com dados de IV ou RMN¹H e ¹³C (Figura 1.2).

1.1.4) Determinação das Estruturas dos Produtos da Desidroalogenação de **101**.

A posição relativa do grupo N₃ na vinil azida **100** (ligado ao carbono benzílico) foi determinada através dos espectros de RMN¹H e ¹³C, observando-se o efeito de proteção sobre o fragmento =CH (característico de vinil azidas, devido aos grupos N₃ e insaturação estarem conjugados) (Introdução, pg. 2). A obtenção da 1-azirina **99** via termólise de **100** (ver Parte 2), também confirma o fragmento Ph-C-N₃.

Entretanto, a geometria (E/Z) de **100** só pôde ser determinada definitivamente através de experimentos com NOE-Diferencial, uma técnica potente na confirmação de núcleos espacialmente próximos⁵³. Assim, a irradiação de **100** na frequência dos prótons aromáticos (δ 7,25) provocou um enriquecimento sensível na intensidade do tripleto em δ 5,25 correspondente ao próton olefínico (1,3%), único sinal distinto no espectro. Esta relação fenila cis ao hidrogênio atribui à estereoquímica de **100** a geometria Z (Figura 1.3).

Esta constatação sugere imediatamente a presença de intermediário(s) na desidroalogenação de **101**, responsável(is) pela formação da vinil azida termodinamicamente mais favorável **100Z** (via caminho B, Esquema 1.7).

De fato, quando a desidroalogenação de **101** é efetuada em tempos curtos de reação (10 minutos), observa-se pelo espectro de RMN¹H (300 MHz) do bruto da reação a presença de quatro conjuntos de sinais distintos, na proporção 7:1:1,5:0,5 (integração RMN). Esta proporção independe da base ou do solvente utilizados (DABCO ou Et₃N em acetona, CH₂Cl₂, ϕ H, etc.), sendo função apenas do tempo de reação. Os quatro compostos foram separados em coluna cromatográfica, obtendo-se 3 bandas principais e obedecendo a proporção observada na integração de RMN¹H do bruto. Além da vinil azida **100Z** (75%), os outros três isômeros puderam ser caracterizados: a vinil azida **118** (10%) e o par de alil azidas em equilíbrio **115 γ** e **115 α** (15%, $\gamma/\alpha \sim 3/1$) (Figura 1.3).

A vinil azida **118** apresentou dados físicos semelhantes à vinil azida majoritária **100Z**, podendo sugerir inicialmente a formação do isômero geométrico de **100Z** (i.e., **100E**) (Tabela 1.1).

Entretanto, o deslocamento químico do próton olefínico em **118** aparece em δ 6,15, cerca de 1 ppm a campo mais baixo que o próton olefínico em **100** (δ 5,25). Pelos valores de deslocamento químico de

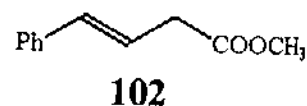
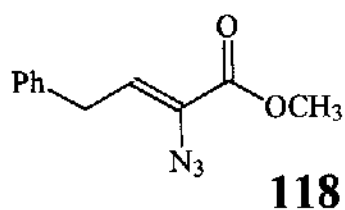
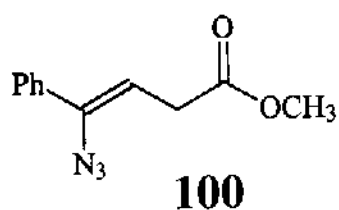
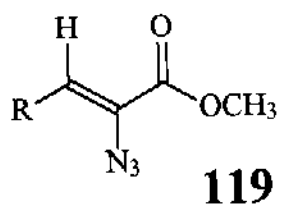


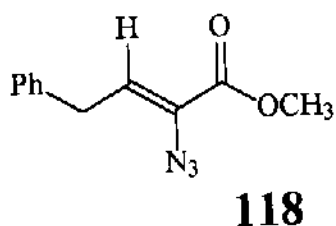
Tabela 1.2: COLOC (10 Hz) de 118, 100 e 102 (CCl₄/TMS, ppm)

	J	CH ₂	CH _{ORTO}	PhCH=	CH ₂	COO	C=	C ₁₀	CH _{ORTO}
118	2	3,52			33,2			127,7	
	3	7,20							
100	2	3,20				169,5			
	3	7,30					139,0		
102	2	3,14				170,4			
	3	7,20					133,4		
	2			6,40					126,1

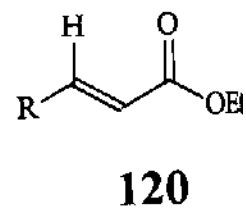
FIGURA 1.4 (Ref. 7,52)



R=AlQ ($\delta_H=6-6,2$)



$\delta_H=6,15$; $\delta_{CH}=126$



$\delta_H=6,8-6,9$; δ_C

prótons olefínicos em vinil azidas (apresentados na Figura 1.2), o valor de δ 6,15 não parece ser condizente com a presença de isômero 100E.

Somente com experimentos de RMN bi-dimensionais detectando acoplamentos C-H a longa distância (2J - 3J , COLOC)⁵³, consegue-se a perfeita diferenciação entre as estruturas isoméricas 118 e 100. (Tabela 1.2). Assim, COLOC (10Hz) da vinil azida 118 mostrou correlações entre os prótons e o carbono CH₂ com os prótons e carbonos aromáticos; nenhuma correlação CH₂-COO foi notada. Portanto o fragmento PhCH₂ foi evidenciado sobre o fragmento CH₂-CO, levando à designação da estrutura 118 de maneira inequívoca.

Como experimentos de controle, obtiveram-se também COLOC's (10Hz) para os compostos 100 e 102 (Tabela 1.2). Conforme o esperado, observaram-se apenas correlações de CH₂ com COO e nenhuma com a fenila, o inverso do observado para 118. A posição relativa da ligação dupla nos compostos alílicos 100, 102 e 118 foi, portanto, totalmente confirmada pelos experimentos com COLOC.

Modelos na literatura corroboram a estrutura para 118, principalmente os valores de deslocamento do próton olefínico (Figura 1.4). Assim como o observado para a vinil azida 100, o efeito de proteção do grupo N₃ sobre o fragmento CH é notado, tanto no espectro de RMN¹H (cerca de 1 ppm) como em RMN¹³C (~ 15 ppm).

Apesar de 118 ainda não ter sido descrito na literatura, derivados de α -azido acrilatos como 119 têm sido muito utilizados como intermediários sintéticos, na preparação de α -aminoácidos e α -desidroaminoácidos (precursores de peptídeos biologicamente ativos)^{6,7,9}.

A existência de espécies intermediárias na desidroalogenação de 101 fica evidenciada através da caracterização dos isômeros alil azidas 115 γ e 115 α . Alil azidas sofrem rearranjo de N₃ e dupla ligação (envolvendo 6 elétrons), equilibrando-se muito rapidamente à T.A., com a proporção dos isômeros refletindo a estabilidade relativa da dupla ligação⁵⁵. Dessa forma, não foi possível separar 115 γ de 115 α nem foi notada mudança na proporção relativa ($\gamma/\alpha = 3/1$), mesmo quando em solução por longos períodos.

Através dos dados de RMN¹H (Tabela 1.3B), pode-se propor a estrutura majoritária como sendo 115 γ , baseado principalmente nos deslocamentos químicos dos prótons H₁, H₂ e H₃. Em 115 γ , H₂ aparece a campo mais baixo que H₁ devido ao efeito anisotrópico da carbonila e por estar ligado a um carbono β em um composto do tipo éster α, β -insaturado. O inverso é observado para 115 α , onde H₁ (geminal à fenila) é mais desprotegido que H₂. Ainda, o próton H₃ em 115 γ está cerca de 1 ppm a campo mais baixo que H₃ em 115 α , já que o efeito de desproteção da fenila é maior que da carbonila.



Tabela 1.3A: IV(CH₂Cl₂, cm⁻¹) de 115γ e 115α (3:1)

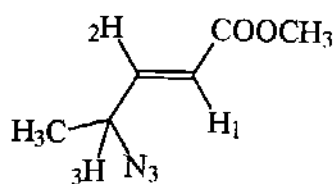
	N ₃	COO	C=C
115γ+115α	2105	1725	1660

Tabela 1.3B: RMN¹H(300 MHz, CCl₄,ppm (Hz)) de 115γ e 115α

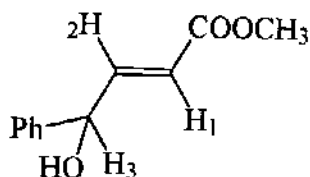
	H ₁	H ₂	H ₃	OCH ₃	Ph
115γ	6,08dd (15,5;1,5)	6,86dd (15,5;5,5)	5,11dd (5,5;1,5)	3,69s	7,2-7,4m
115α	6,69d(16)	6,20dd(16,7)	4,10d(7)	3,78s	7,2-7,4m

Tabela 1.3C: RMN¹³C(75 MHz, CCl₄,ppm) de 115γ e 115α

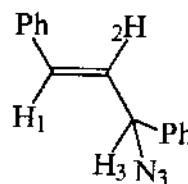
	C ₁	C ₂	C ₃	C=O	OCH ₃	Ph	C ₁ Ph
115γ	122,4	143,8	65,2	164,9	51,1	126,4-129	136,
115α	135,6	120,7	63,0	168,5	51,5	126,4-129	135,



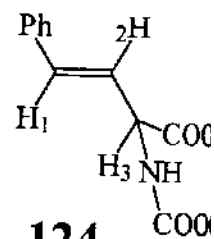
121



122



123



124

Tabela 1.4: Deslocamento Químico (ppm) em Compostos-Modelo 121 124 (ref 56-58)

	H ₁	H ₂	H ₃
121	5,93dd(15;1,3)	6,78dd(15;6,5)	4,13m
122	6,18dd(15,6;1,7)	7,05dd(15,6;4,8)	5,37m
123	6,70d(15,5)	6,22dd(15,5;6,5)	5,13d(5,5)
124	6,67d(16)	6,21dd(6;6)	4,98m

Também a partir do espectro de RMN¹³C da mistura de alil azidas **115**, a estrutura majoritária sendo **115γ** fica evidenciada. O carbono C₂ apresenta deslocamento para o isômero majoritário de 143,8 ppm, característico de carbono-β em ésteres α,β-insaturados (ver 120, Figura 1.4). Já C₁ no isômero minoritário aparece em 135,6 ppm, característico de carbono-α em derivados de estireno⁵² (Tabela 1.3C). Alguns modelos encontrados na literatura corroboram estas observações (Tabela 1.4)⁵⁶⁻⁵⁸.

Para tentar comprovar a estrutura **115γ** como o isômero majoritário, procedeu-se à experimentos com COLOC (8 Hz), de maneira análoga aos efetuados para as vinil azidas **100** e **118**. Contudo, a única correlação identificável no espectro bi-dimensional (próton H₂ com carbono COO) não permite a diferenciação entre **115α** e **115γ**, pois ambas as estruturas podem apresentá-la (³J). A comprovação de **115γ** como isômero principal foi elegantemente conseguida através de experimentos com NOE-Diferencial. Dessa forma, quando os sinais da região de aromático foram irradiados (δ 7,2-7,4), notou-se um enriquecimento (1,7%) somente do próton metínico H₃ do isômero majoritário (δ 5,1). Sendo que ambas alil azidas possuem geometria E (definida pela constante de acoplamento entre os prótons H₁ e H₂ de ~16 Hz), o efeito observado no experimento com NOE-Diferencial não é possível para a estrutura **115α**, mas é plausível para **115γ**.

Esta constatação implica em uma maior estabilidade de **115γ** em relação à **115α** (ou seja, dupla ligação conjugada à carbonila). Em casos mais simples, porém, verifica-se que a dupla prefere ficar conjugada à fenila (como em **102**), indicando que o grupo N₃ ligado na posição α em **115α** deve desestabilizar a molécula, favorecendo a estrutura **115γ**.

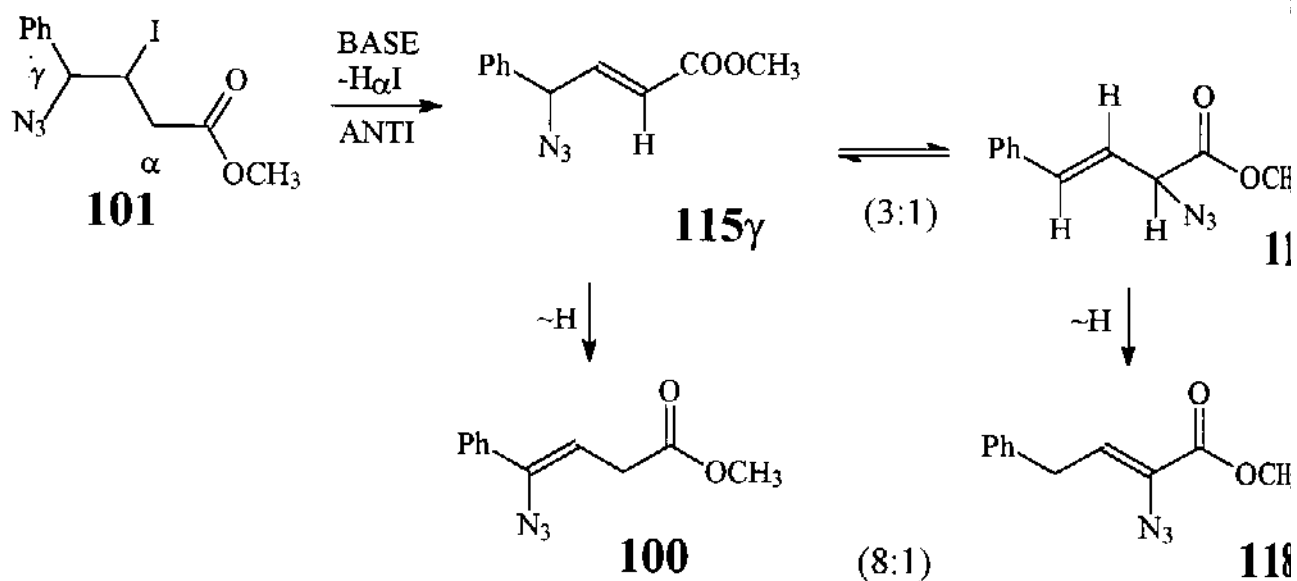
1.1.5) Reações de Controle e Determinação dos Mecanismos de Desidroalogenação de **101**

Com a caracterização de todos os produtos envolvidos na desidroalogenação de **101** em 10 minutos de reação (**100**, **118**, **115α** e **γ**), procedeu-se à uma série de reações de controle para maior esclarecimento dos mecanismos operantes na eliminação de HI em meio básico. Neste sentido, a partir de **101** várias reações de eliminação de HI na presença de base foram efetuadas, com a variação das condições reacionais (base, solvente, tempo de reação e temperatura). A análise dos produtos obtidos foi feita através de integração de espectro de RMN¹H de alta resolução (300 MHz), após o tratamento convencional (Tabela 1.5)

Tabela 1.5: Reações de Controle na Desidroalogenação de 101

Tempo (min)	Solvente	BASE	101	100	118	115 γ + 115 α
10	CH ₂ Cl ₂ , HCOOCH ₃ , HMPA, ϕ H, (CH ₃) ₂ CO	DABCO, Et ₃ N		7	1	1,5:0,5
150-180	ϕ H, CH ₂ Cl ₂	DABCO		9	1	
200	ϕ H	NaH	8,5	0,5	0,5	0,5
10 (-10°C)	Me ₂ CO	DABCO	7	1	1	1
60 (-10°C)	Me ₂ CO	DABCO		8	1	1
1/6	CH ₂ Cl ₂	DABCO	8	0,5		1:0,5

ESQUEMA 1.8



Quando a eliminação de HI é efetuada em 10 minutos à T.A., obtém-se majoritariamente **100**, (conforme descrito anteriormente), e uma distribuição de produtos que independe da base nitrogenada ou do solvente utilizados. Para tempos de reação maiores que 2h, nota-se o consumo das alil azidas **115**, observando-se apenas as vinil azidas **100** (majoritário) e **118**. Já quando a base é NaH, mesmo com tempos de reação longos obtém-se pouca conversão de **101**, possivelmente pela baixa solubilidade de hidreto em benzeno. Entretanto, a alta proporção verificada para os isômeros **115** em relação à **100** (cerca de 1:1) contrasta com as observações anteriores. Proporção semelhante é notada quando a desidroalogenação é efetuada em 10 minutos, mas a baixas temperaturas (-10 °C), indicando uma eventual formação de **115 α** e γ nos primeiros estágios de reação.

De fato, se a desidroalogenação de **101** à T.A. é interrompida logo nos primeiros segundos de reação (pela adição de H₂O), nota-se uma conversão da iodo azida em cerca de 20%, fornecendo os isômeros **100:115** na proporção de 1:3. Todos estes dados sugerem a formação inicial do par de alil azidas **115** (a partir da iodo azida **101**) e transformação para as vinil azidas **100** e **118** ao longo da reação.

A intermediação das alil azidas **115** na formação de **100** e **118** a partir da desidroalogenação de **101** pôde ser constatada através de reações de controle. Quando deixada nas mesmas condições de desidroalogenação (DABCO em CH₂Cl₂ por 10 min. à T.A.), as alil azidas **115 α** e **115 γ** tautomerizam completamente para **100** e **118** (**100:118** ~8:1). Para tempo de reação maior que 2 horas, observou-se somente **100**, mostrando o consumo de **118** para, possivelmente, material polimérico ou de decomposição (vários sinais de baixa intensidade no espectro de RMN¹H, δ 3-7).

Com todo esse conjunto de dados adquiridos conseguiu-se postular um mecanismo de reação bastante satisfatório para a desidroalogenação da iodo azida **101** (Esquema 1.8). A eliminação de HI ocorre exclusivamente pela retirada do próton α à carbonila, gerando a alil azida **115 γ** que se equilibra rapidamente com a forma rearranjada **115 α** (proporção 3:1). A tautomerização de **115 α** e **115 γ** para **118** e **100**, respectivamente, também ocorre de uma maneira rápida nas condições reacionais, de modo que a concentração de **115** se mantém baixa ao longo da reação até ser totalmente consumida (cerca de 1 hora).

ESQUEMA 1.9

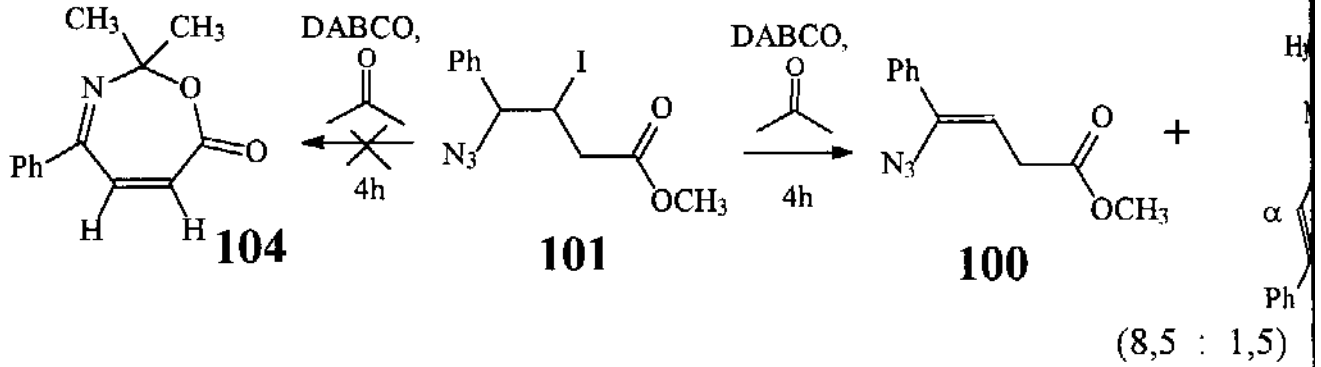
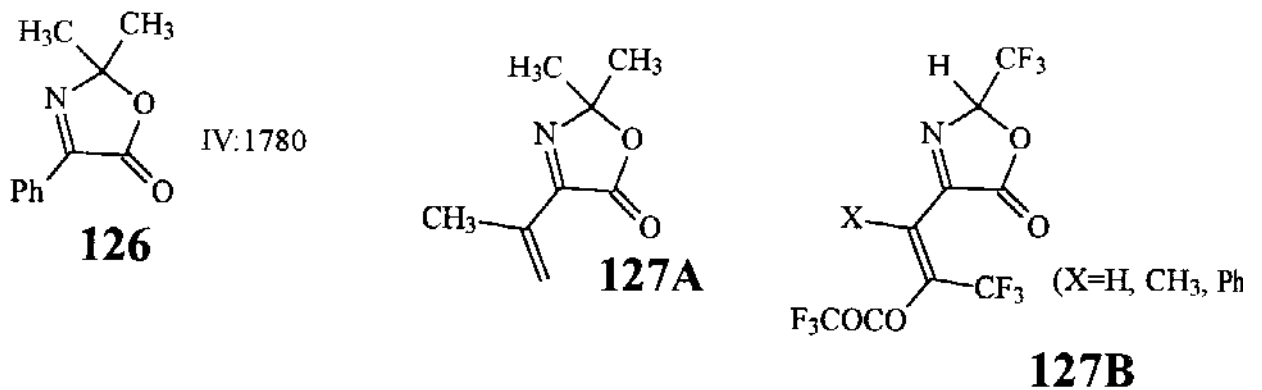


Tabela 1.6: Desidroalogenação de 101 em acetona

Tempo (h)	BASE	100	118	115	125
2	Et ₃ N	8	0,5	0,5	1
2	DABCO	8,5	0,5		1
4	DABCO	8,5			1,5
24	DABCO	9			1

FIGURA 1.5 (Ref. 59,60)



1.1.6) Desidroalogenação de 101 em Acetona/4h: Obtenção da Oxazolinona 125

A desidroalogenação de 101 catalisada por base fornece as vinil azidas 100 e 118 em 10 minutos de reação, através da intermediação das alil azidas 115 (conforme apresentado no Esquema 1.8). Entretanto, estudos preliminares envolvendo a desidroalogenação de 101 em acetona e 4h de reação haviam mostrado, além da formação majoritária de 100, a presença de um sub-produto com a incorporação de solvente (notado no espectro de RMN¹H como um singlete intenso em δ 1,55). Apesar de uma certa concordância com os dados de IV, RMN¹H e ¹³C obtidos para o sub-produto, a estrutura postulada inicialmente como 104⁵¹ apresentava, basicamente, duas questões: a observação no espectro de RMN¹H de valores elevados para a constante de acoplamento entre prótons olefínicos em cis (16 Hz) e a frequência de estiramento da carbonila, no espectro de IV (1775 cm⁻¹), relativamente alta. A falta de modelos na literatura para as oxazepinonas como 104 e de um estudo mais aprofundado impediram a confirmação da estrutura do sub-produto observado⁵¹. (Esquema 1.9)

Aproveitando-se das informações adquiridas no estudo da desidroalogenação de 101, reavaliaram-se os dados físicos obtidos para o sub-produto da reação. Neste sentido, a estrutura que se adequa perfeitamente a estes dados é a da 3-oxazolin-5-ona 125 (Esquema 1.9). A estereoquímica trans da dupla ligação explica o valor da constante de acoplamento de 16 Hz, no espectro de RMN¹H. Já o valor da frequência da carbonila no espectro de IV compara favoravelmente com modelos da literatura para 3-oxazolin-5-onas⁵⁹ (Figura 1.5). Experimentos com NOE-Diferencial foram úteis para a eliminação da estrutura 104. A irradiação dos prótons aromáticos em orto (δ 7,6) provocou um enriquecimento do dublete em δ 6,9 (1,9%; H_α). De maneira análoga, a irradiação do dublete em δ 6,9 enriqueceu os sinais aromáticos em δ 7,6 (3,6 %). Esta constatação reforça a estrutura 125, já que em 104 o próton olefínico H_α deveria ser α à carbonila (ou seja, afastado da fenila). Ainda, não se observaram correlações entre os prótons olefínicos (de acordo com a estrutura 125 e contrário ao esperado para 104).

Apesar de conhecidas na literatura, 3-oxazolin-5-onas contendo um grupo vinílico na posição 4 são raras (somente 127A e 127B são relatadas). (Figura 1.5)⁶⁰.

De forma a compreender os fenômenos envolvidos na formação de 125, o estudo da desidroalogenação de 101 foi estendido para tempos superiores a 2h e acetona como solvente (Tabela 1.6). Nestas condições (e catálise de DABCO ou Et₃N), a iodo azida de

partida **101** e as alil azidas **115** já estão praticamente consumidas (logo nos primeiros minutos de reação), restando apenas as duas vinil azidas como potenciais precursores de **125**.

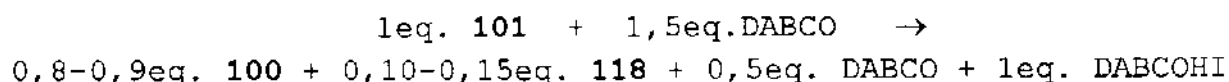
Pela Tabela 1.6, pode-se notar que a proporção de **100** mantém-se razoavelmente constante ao longo da reação mas a proporção de **118** vai diminuindo, ao passo que a de **125** vai aumentando até estacionar em 10-15%. Ainda, a vinil azida **100** é inerte nas condições de desidroalogenação (DABCO, acetona, 4h), sendo recuperada quase integralmente.

De fato, a formação da 3-oxazolin-5-ona **125** a partir da vinil azida **118** fica demonstrada quando **118**, isoladamente, é deixada nas mesmas condições de reação (DABCO 1,5equiv., 4h, T.A.). O espectro de RMN¹H também acusou a formação de sub-produtos (notados por vários sinais na região de aromático δ 7-7,5 e de metoxila δ 3,5-4,0), provavelmente material polimérico e/ou decomposição.

Após efetuar algumas reações de controle modificando a quantidade de base e/ou solvente, notou-se que a formação de **125** a partir de **118** ocorre mais favoravelmente na preseça de um volume grande de acetona, sendo pouco dependente da concentração de DABCO. Nestes casos, **125** aparece como sinais majoritários no espectro de RMN¹H, mas observando-se ainda os sinais de sub-produtos de polimerização-decomposição.

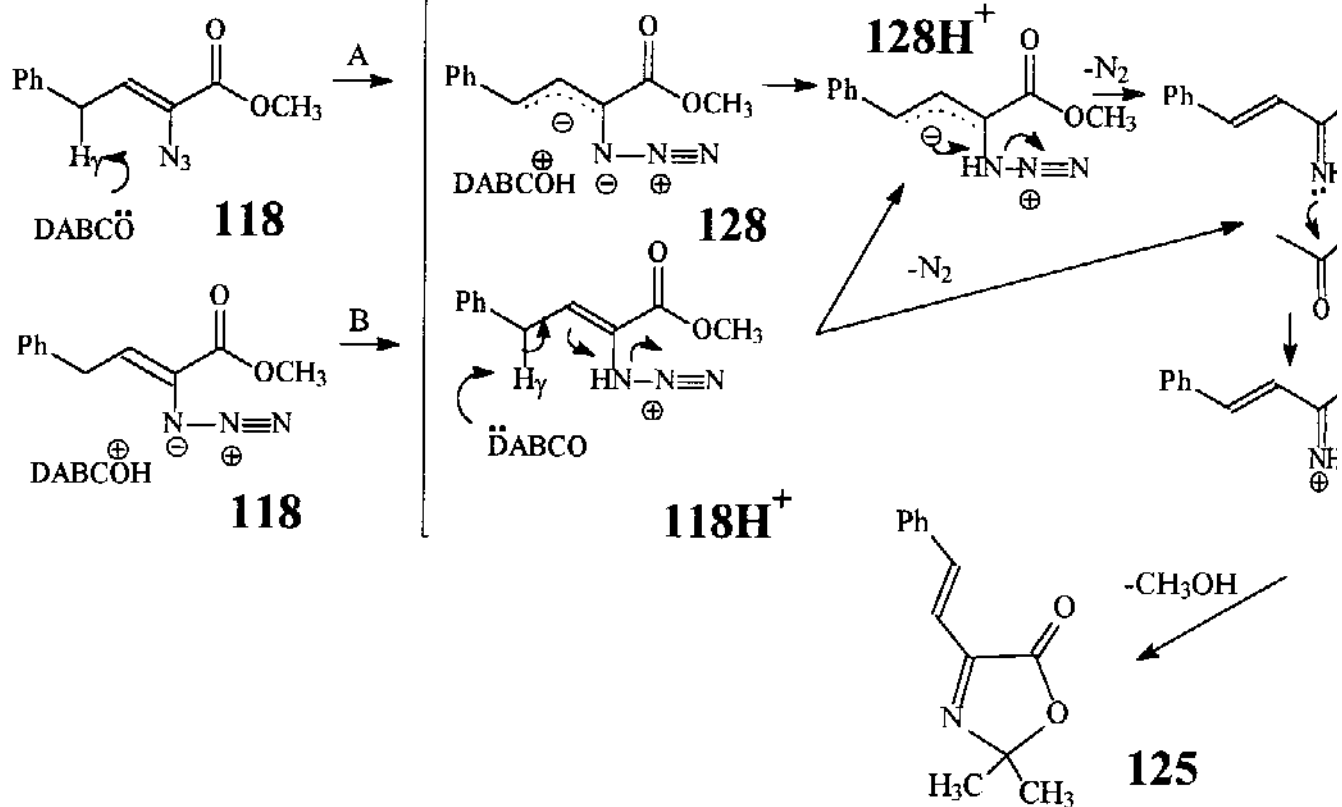
Conforme já discutido, a obtenção da oxazolinona **125** em cerca de 10% a partir da iodo azida **101** coincide com a porcentagem de **118** existente inicialmente no meio, indicando uma boa conversão **118**→**125**. Ainda, os sub-produtos de polimerização-decomposição não são observados neste caso. Por isso, a formação destes sub-produtos quando se tenta reproduzir a síntese de **125** a partir diretamente da vinil azida **118** deve ser explicada como uma sensibilidade da reação a outros fatores que ainda não foram levados em conta.

Para se tentar repetir estritamente as condições que favorecem a formação de **125** a partir da desidroalogenação de **101** é necessário perceber todas as espécies presentes no meio reacional. Após a eliminação de HI e obtenção das vinil azidas **100** e **118** (intermediada pelas alil azidas **115**, Esquema 1.8), tem-se também no meio o excesso de DABCO que não reagiu e o sal DABCOHI, precipitado no meio reacional segundo a equação:

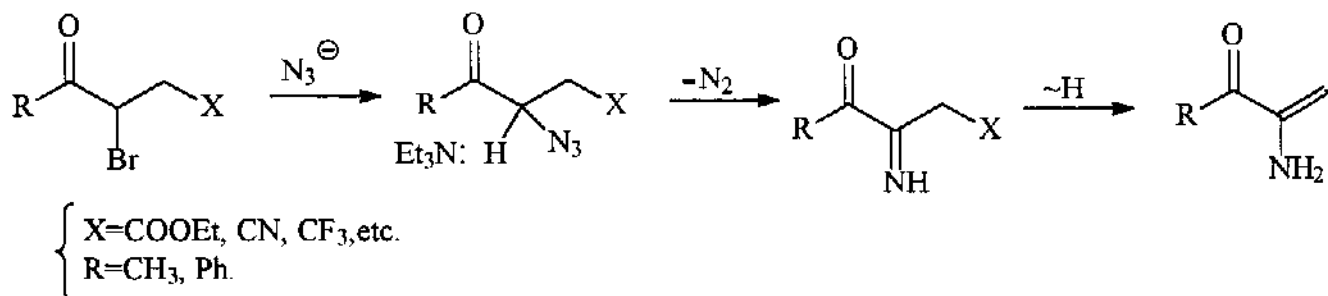


Portanto, para cada 1 equiv. de **118** formado existem 5 equiv. de DABCO e 10 equiv. de DABCOHI. Procedendo-se então à reação de **118** na presença de excesso de DABCO e também excesso de DABCOHI por

ESQUEMA 1.10



ESQUEMA 1.11 (Ref. 61)



4h, surpreendentemente notou-se a formação quase exclusiva de **125** e apenas traços de sub-produtos (verificado por RMN¹H 300MHz). Assim, a presença de DABCOHI no meio, mesmo tendo pouca solubilidade em acetona, provoca uma sensível diferença na obtenção de **125**, evitando a formação de reações secundárias.

Já quando **118** é deixada apenas na presença de DABCOHI e acetona não se nota reação, demonstrando a necessidade de base em alguma etapa de abstração do próton.

O mecanismo de reação postulado para a formação de **125** pode envolver dois caminhos iniciais diferentes convergindo nos mesmos intermediários (Esquema 1.10). O caminho A é iniciado pela retirada do próton ácido H_γ em **118** e formação do ânion alílico **128**. A protonação do nitrogênio por DABCOH⁺ é seguida pela eliminação de N₂, gerando a espécie **129**. Posterior ataque à carbonila da acetona e ciclização com eliminação de CH₃OH obtém-se **125**. O caminho B começa pela protonação do nitrogênio em **118**, seguido pela retirada de H_γ e formação de **128H⁺** (ou diretamente **129** pela eliminação concertada de N₂ em **118H⁺**). O caminho A deve ser o preferido, já que a formação de **125** a partir de **118** é observada na presença de DABCO (mesmo em baixos rendimentos) e não na presença apenas de DABCOHI.

A ausência de DABCOH⁺ desfavorece a eliminação de N₂ e formação de **129**, fazendo com que as espécies **128**, **118H⁺** e **128H⁺** tenham a oportunidade de atuar em reações laterais formando sub-produtos contendo o grupo N₃ (pela banda em 2110cm⁻¹ no IV).

A eliminação de N₂ em α-azido cetonas catalisada por base já foi descrita na literatura, na obtenção de α-enamino cetonas⁶¹. (Esquema 1.11).

1.2) REATIVIDADE DAS VINIL AZIDAS 100 E 118 FRENTE À ALDEÍDOS EM MEIO BÁSICO

1.2.1) Reação entre 118 e Acetaldeído

O comportamento da vinil azida **118** frente à acetona e base (formando o derivado de oxazol **125**) evidencia uma reatividade intrínseca a este sistema frente a compostos carbonilados. Sendo que aldeídos são mais reativos que cetonas, a reação entre **118** e acetaldeído foi efetuada no sentido de se comparar com os resultados registrados com acetona, na obtenção de **125**.

Quando **118** é deixado na presença de 1,5 equiv. de DABCO e excesso de acetaldeído ([DABCO]~1,1 M), após 12 horas e tratamento usual para a retirada de base e solvente, obtém-se um óleo analisado por IV, RMN¹H e ¹³C. O conjunto de dados físicos mostra a formação de um produto de α-condensação **131** exclusivamente, em 50%

ESQUEMA 1.12

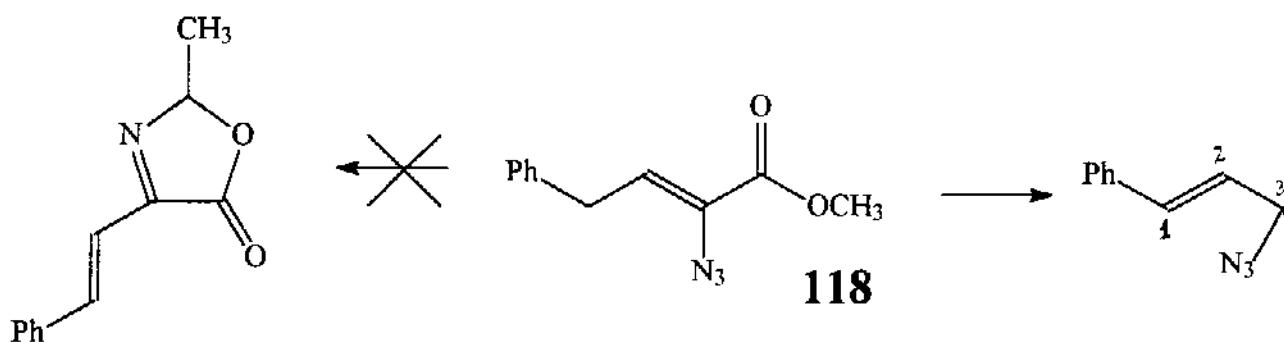


Tabela 1.7A: IV(CH₂Cl₂, cm⁻¹) de 131 e 133

	N ₃	COO	C=C	OH
131	2120	1740	1650	3400
133	2120	1745		

Tabela 1.7B: RMN¹H (300MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de 131

	H ₁	H ₂	H ₄	H ₅	OH/CH ₃ C
131A	6,62d(16)	6,35d(16)	4,00q(6,5)	1,18d(6,5)	2,6 l
131B	6,67d(16)	6,05d(16)	4,21q(6,5)	1,20d(6,5)	2,6 l
133A	6,7d(16)	6,2d(16)	5,3q(6)	1,3d(6)	1,95s
133B	6,7d(16)	6,0d(16)	5,4q(6)	1,3d(6)	2,0s

Tabela 1.7C: RMN¹³C (75MHz, CCl₄/TMS, ppm) de 131A e 131B

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
131A	133,5	123,1	74,5	71,4	17,5
131B	133,0	123,7	75,5	72,4	17,2

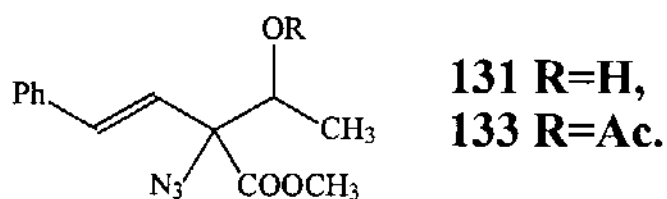
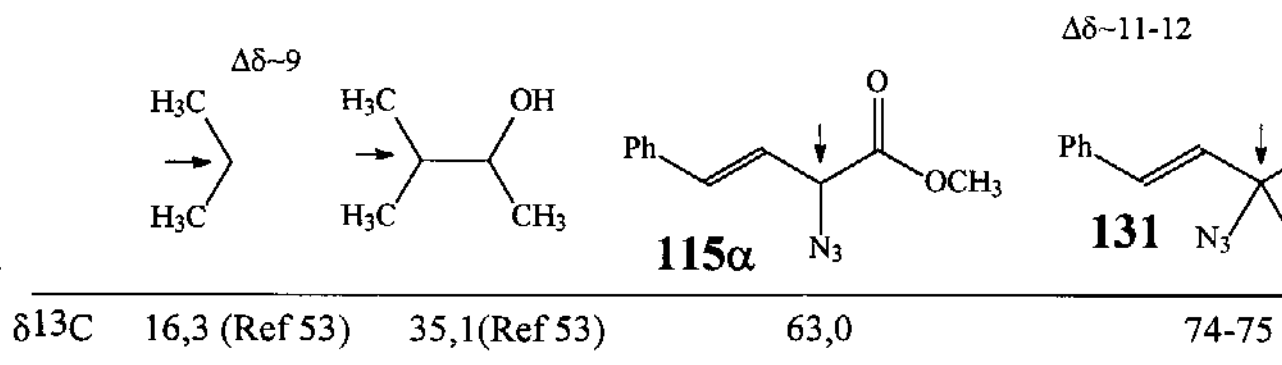


FIGURA 1.6



de rendimento e sem traços de oxazolinona correspondente (Esquema 1.12).

Ao contrário da reação de **118** com acetona, a presença dos grupos N_3 e $COOCH_3$ intactos são notados pelas bandas no espectro de IV de **131**, em 2120 e 1740 cm^{-1} , respectivamente (Tabela 1.7).

Além dos sinais de metoxila de éster (δ 3,85s) e fenila (δ 7,20-7,40m), o espectro de RMN^1H acusa a presença de um par de diastereoisômeros (cerca de 1:1), apresentando dois conjuntos de sinais muito semelhantes entre si. Os dois prótons olefínicos em cada isômero aparecem como dois dubletos a campo baixo (δ 6-7), apresentando geometria E ($^3J= 16\text{ Hz}$, trans em ambos). O par de quartetos em δ 4,21 e δ 4,00 e o par de dubletos em δ 1,20 e δ 1,18 junto com o sinal largo em δ 2,6 (OH), fazem parte do fragmento originário do aldeído ($CH_3-CH-OH$).

Os dados de RMN^1H e ^{13}C de **131** comparam bem com os dados da alil azida **115 α** , principalmente o fragmento $PhCH=CH$. O carbono C_4 que em **115 α** aparece em δ 63,0, surge a campo mais baixo em **131**, (cerca de 11-12 ppm), devido ao efeito do grupo OH (Figura 1.6)⁵².

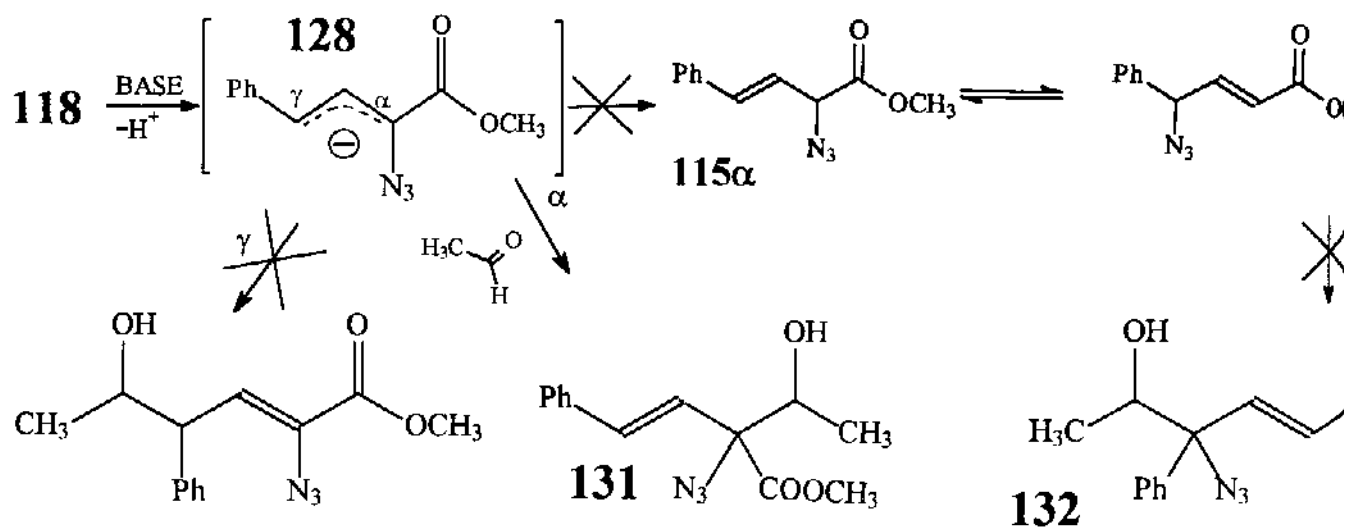
A possibilidade de um ataque na posição γ de **118** fornecendo um produto de γ -condensação é facilmente eliminada pelo espectro de RMN^1H , já que os prótons metínicos apareceriam com multiplicidade diferente da observada (Esquema 1.13).

Entretanto, a formação do isômero **132** a partir da intermediação das alil azidas **115** deve ser, a princípio, levada em conta, apesar da presença de **115** a partir de **118** em meio básico não ter sido notada. Sendo compostos multifuncionais, as estruturas **131** e **132** não são diferenciáveis por dados físicos comuns (RMN, IV).

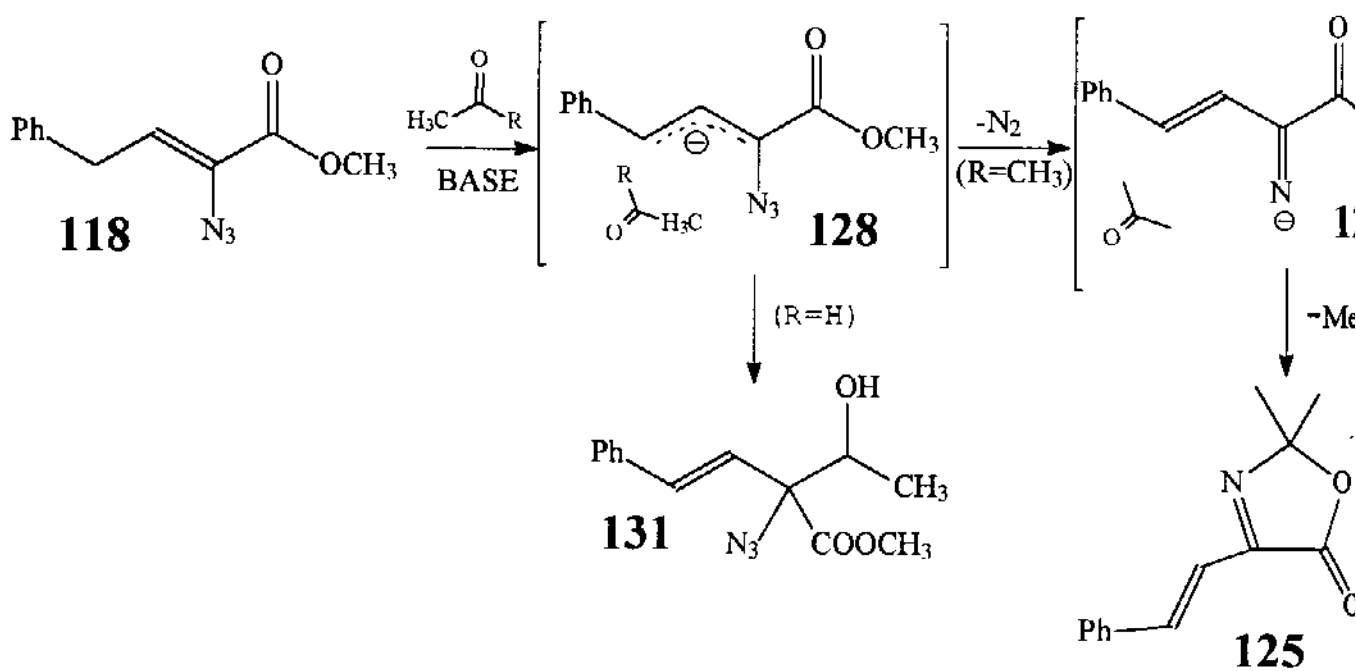
Todavia, graças aos experimentos com espectros bi-dimensionais (COLOC, 8Hz), a estrutura **132** pôde ser refutada. A correlação observada entre o carbono aromático ipso (δ 135,6) e o próton olefínico H_2 (δ 6,05) é esperada para a estrutura **131** (3J), mas não para **132** (4J). Nesse caso, a intermediação de **115** torna-se menos provável.

A confirmação da estrutura **131** como produto da reação entre **118** e acetaldeído sugere um mecanismo de reação passando pelo ânion alílico estabilizado **128**, semelhante à reação entre **118** e acetona (Esquema 1.10). Contudo, a maior reatividade de acetaldeído em relação à acetona, melhor capacidade de solvatação e a ausência de DABCOHI permitem um trapeamento rápido de **128**, fornecendo o aduto de α -condensação **131**. Menos reativa e com menor capacidade de solvatação, acetona não reage diretamente com **128**, favorecendo a eliminação de N_2 catalisada por DABCOHI e formação de **129**, com o posterior trapeamento e ciclização para **125** (Esquema 1.14).

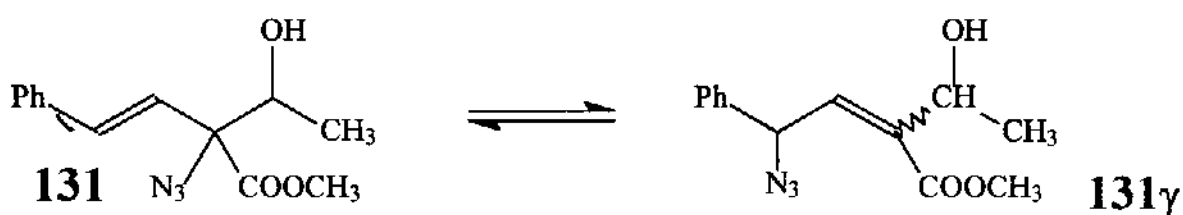
ESQUEMA 1.13



ESQUEMA 1.14



ESQUEMA 1.15



Com o intuito de se estudarem as diferenças no caminho reacional entre **118** e carbonilas (envolvendo efeitos estéricos e eletrônicos), procedeu-se à tentativa de reação entre **118** e trimetil acetaldeído. Porém, RMN¹H do produto bruto indicou apenas produtos de polimerização e/ou de decomposição, provavelmente devido à pouca reatividade de **118** frente à carbonilas com grande impedimento estérico.

Apesar de **131** ser uma alil azida, não se nota o isômero **131γ** via rearranjo de alil azidas como em **115α** \rightleftharpoons **115γ**. Este fato deve ser explicado pela baixa estabilidade de **131γ**, pois é uma olefina substituída por grupos volumosos, deslocando o equilíbrio totalmente na formação de **131** (Esquema 1.15).

Sendo um α -azido álcool contendo vários grupos funcionais, a alil azida **131** pode ser potencialmente um interessante precursor sintético para compostos de interesse, como por exemplo α -amino álcoois (ou ésteres) e aziridinas. Em estudos preliminares concernentes à reatividade de **131**, procedeu-se à acetilação (Ac₂O/pir/T.A./20h). O diéster **133** foi obtido em 60% de rendimento (sem purificação), identificado principalmente pelo surgimento de um singlete (no espectro de RMN¹H) em δ 2,0 (CH₃CO) e pelo deslocamento do próton metínico H₄ cerca de 1 ppm a campo mais baixo que em **131** (δ 5,3-5,4q) (Esquema 1.16 e Tabela 1.7).

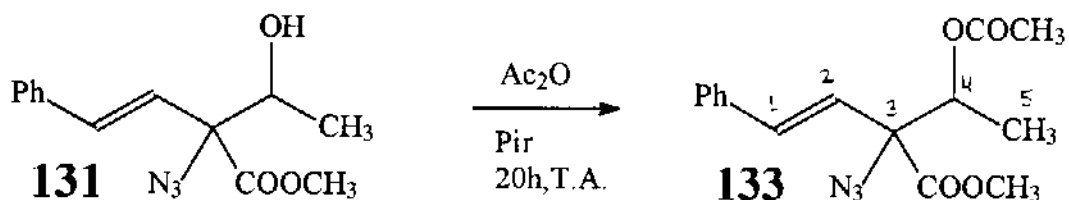
1.2.2) Reatividade de **100** Frente a Aldeídos

1.2.2.1) Reação com Acetaldeído

A vinil azida **100** apresentou baixa reatividade frente a acetona/DABCO. Entretanto, na presença de acetaldeído em excesso e 1,5 equiv. de DABCO após 1 dia de reação, obtém-se em 70% o produto de α -condensação **134** (Esquema 1.17), após purificação em coluna cromatográfica. Isto propiciou a separação dos diastereoisômeros **134A** e **134B** (formados em proporções semelhantes), facilitando a caracterização e posterior estudo envolvendo reatividade.

Semelhante ao observado na vinil azida **100**, o fragmento =CH em **134** aparece nos espectros de RMN¹H e ¹³C em situação de proteção, devido à deslocalização da dupla ligação conjugada com o grupo N₃. Já o fragmento CH₃CHOH é evidenciado pelo dubleto da metila a campo alto e pelo multiplete em δ 3,92-4,15 de H₄, acoplado tanto com CH₃ quanto com H₃. Por sua vez, o próton H₃ aparece na região de metoxilas (δ 3,5-3,6dd), apresentando constante de acoplamento com H₄ diferente para cada diastereoisômero (3,5 ou 7,5 Hz) (Tabela 1.8).

ESQUEMA 1.16



ESQUEMA 1.17

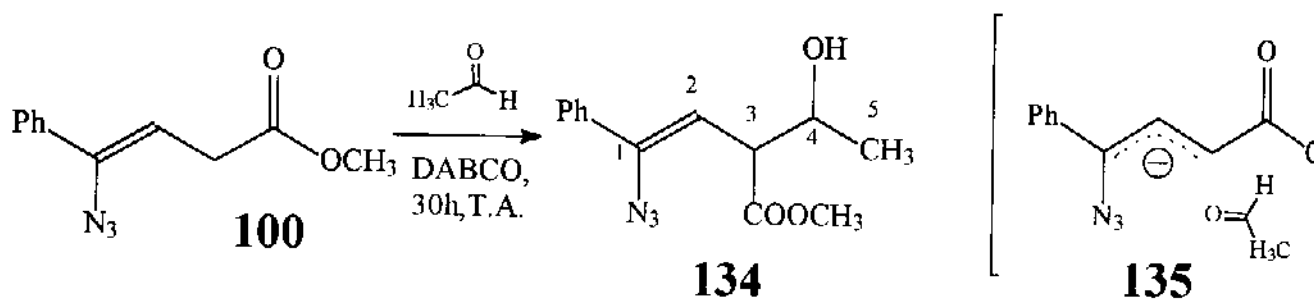


Tabela 1.8A: IV (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) de **134A** e **134B**

N_3	COO	C=C	OH
2115	1735	1650	3500

Tabela 1.8B: RMN¹H (300MHz, CCl_4/TMS , ppm (Hz)) de **134A** e **134B**

	H_2	H_3	H_4	H_5	OH
134A	5,27d(10)	3,58dd (10;3,5)	4,15m	1,14d(6)	2,5-3,0 1
134B	5,10d(10)	3,56dd (10;7,5)	3,92m	1,19d(6)	2,5-3,0 1

Tabela 1.8C: RMN¹³C (75MHz, CCl_4/TMS , ppm) de **134A** e **134B**

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
134A	140,3	113,1	50,2	67,8	20,3
134B	139,8	114,2	51,8	68,8	20,9

O mecanismo de reação postulado para a formação de **134** deve envolver a intermediação de um ânion alílico estabilizado **135** solvatado pelo aldeído, em situação semelhante ao intermediário **128** postulado para a vinil azida **118** (Esquema 1.17). No mesmo sentido, a condensação de **100** com acetaldeído na presença de DABCO (ou Et₃N em condições e rendimentos semelhantes), sugere novamente a capacidade de vinil azidas contendo um grupo metileno ativado em reações do tipo aldol. Ainda, a obtenção da vinil azida **134** é extremamente interessante do ponto de vista sintético, pois abre perspectivas quanto à utilização destes compostos em diferentes reações devido à variedade de grupos funcionais existentes. Todos estes fatores conduziram à uma abordagem mais ampla envolvendo a reatividade de **100** frente a outros aldeídos e reagentes carbonilados.

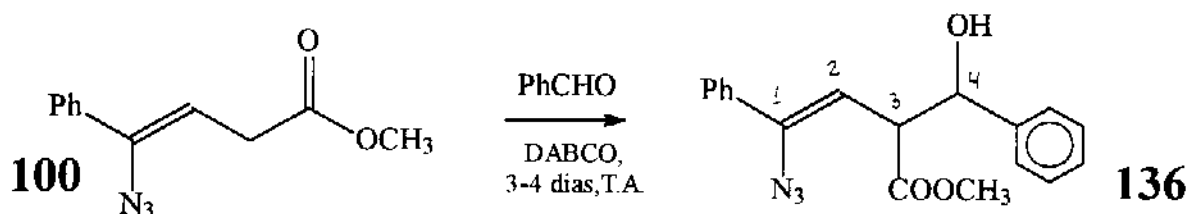
1.2.2.2) Reação com Benzaldeído

Semelhante ao comportamento frente a acetaldeído, a reação entre **100** e benzaldeído catalisada por DABCO forneceu o produto de condensação **136**, em 50% rendimento após purificação em coluna cromatográfica (1:1 diastereoisômeros) (Esquema 1.18). Os dados físicos para os isômeros **136** são bem concordantes com os obtidos para **134**, via reação de **100** com acetaldeído (Tabela 1.9). É interessante notar, particularmente, que os valores de RMN¹H e ¹³C para o fragmento HCO em **136** estão a campo mais baixo (δ 4,8-5,2(H₁) e δ 74-76(C₄)) que em **134** (δ 3,9-4,2(H₄) e δ 68-69(C₄)), devido ao maior efeito de desproteção da fenila (em **136**) em relação à metila (em **134**).

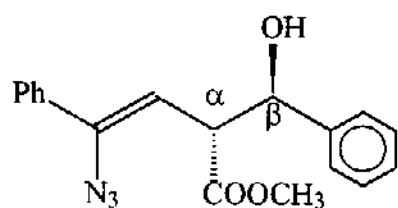
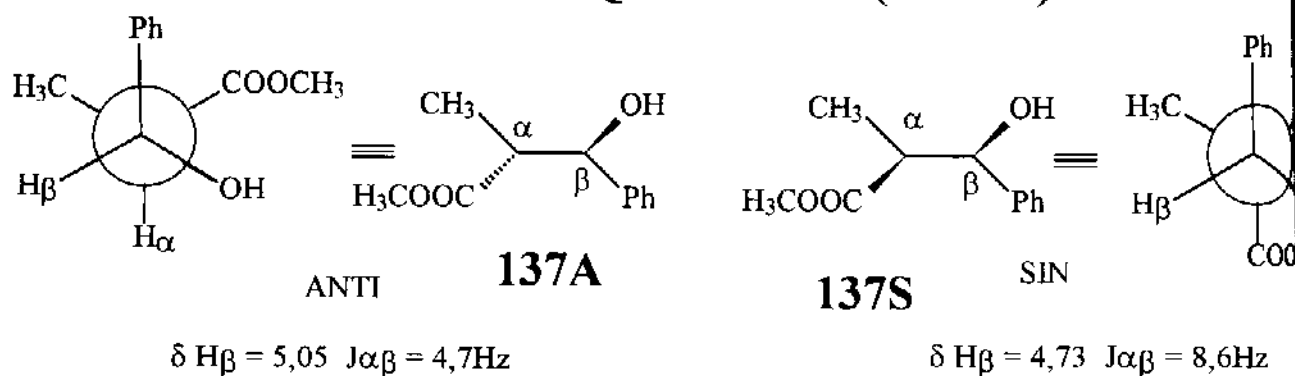
Apesar da reação com benzaldeído se comportar semelhante aos resultados obtidos para acetaldeído, a velocidade foi sensivelmente diminuída (3-4 dias com benzaldeído), o dobro do tempo requerido para a reação com acetaldeído (1-2 dias). Este fato deve refletir, a princípio, a maior reatividade de carbonilas de aldeídos alifáticos em relação à aromáticos. Porém, sendo que o aldeído é utilizado como solvente na reação, efeitos de solvatação devem ser levados em conta ao se discutir a diferença de reatividade observada.

A necessidade de utilização de aldeído em excesso é evidenciada quando quantidades estequiométricas de **100** e benzaldeído são deixadas na presença de DABCO (1,5 equiv.) por 2 dias, notando-se ao final pouca formação de **136** e presença majoritária de vinil azida de partida **100**. Do ponto de vista sintético, este aspecto não apresenta desvantagens, já que o excesso de aldeído é facilmente retirado através da adição de solução de bissulfito de

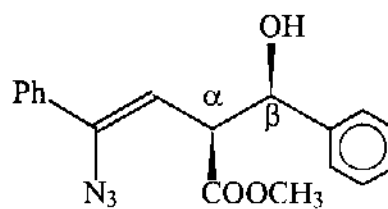
ESQUEMA 1.18



ESQUEMA 1.19(Ref 63)



$(J_{\alpha\beta} = 3,5\text{Hz}) = \text{ANTI}$
 $\delta H_{\beta} = 5,16$



$(J_{\alpha\beta} = 7,5\text{Hz}) = \text{SIN}$
 $\delta H_{\beta} = 4,81$

Tabela 1.9A: IV (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) de **136**

N_3	COO	C=C
2115	1735	1650

Tabela 1.9B: RMN¹H (300MHz, CCl_4/TMS , ppm (Hz)) de **136A** e **136B**

	H_2	H_3	H_4
136A	5,22d(10)	3,87dd(10;3,5)	5,16d(3,5)
136B	5,04d(10)	3,89dd(10;7,5)	4,81d(7,5)

Tabela 1.9C: RMN¹³C (75MHz, CCl_4/TMS , ppm) de **136A+136B**

C_1	C_2	C_3	C_4
141-142	113-114	51	74-76

sódio⁶² à reação e posterior filtração do derivado de bissulfito precipitado. O aduto aldeído- HSO_3 pode ser hidrolisado com Na_2CO_3 , recuperando-se o benzaldeído inicial.

Concernente à designação da estereoquímica relativa de cada diastereoisômero **136A** e **136B**, a comparação com os modelos **137** da literatura⁶³ indicam que **136A** deve ser o isômero anti (eritro), enquanto que **136B** é o isômero sin (treo) (Esquema 1.19), baseando-se principalmente nas constantes de acoplamento entre os prótons H_α e H_β e no deslocamento químico de H_β , no espectro de RMN^1H (Esquema 1.19). De maneira análoga, pode-se inferir sobre a estereoquímica dos isômeros **134A** (anti, $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_\beta}=3,5$ Hz) e **134B** (sin, $J_{\text{H}_\alpha-\text{H}_\beta}=7,5$ Hz).

1.2.2.3) Reações com Crotonaldeído e Propionaldeído

Com o intuito de expandir a nova reação de **100** com aldeídos, procedeu-se à utilização de crotonaldeído e propionaldeído, nas mesmas condições observadas anteriormente (excesso de aldeído, 1,5 equiv. DABCO e dois dias). Através dos dados físicos do produto bruto de cada reação (Tabela 1.10 e 1.11), observaram-se em ambos os casos, os sinais característicos apontando a formação de α -aldol vinil azidas **138** e **139** (Esquema 1.20). Foram notados, também nas duas reações, sinais de vinil azida de partida em cerca de 30% e de produtos secundários, sugerindo menor velocidade de reação em relação ao acetaldeído.

1.2.2.4) Reação com p-Nitrobenzaldeído- CH_2Cl_2

A reação de **100** com aldeídos em meio básico apresenta grande generalidade na obtenção de vinil azidas polifuncionais como **134**, **136**, **138** e **139**. Entretanto, todos os exemplos discutidos até o momento empregaram aldeídos líquidos, na forma de solvente. Sendo que a reação deve passar por intermediários aniônicos (como **135**), a utilização de p-nitrobenzaldeído, a princípio, deveria fornecer produtos em condições mais brandas que benzaldeído (menos reativo). O fato de p-nitrobenzaldeído ser sólido, porém, obriga a utilização de um solvente neutro para homogeneizar a reação, devendo influenciar no seu desenvolvimento.

De fato, o que se observou na reação entre **100** e excesso de $\text{pNO}_2\phi\text{CHO}$, em CH_2Cl_2 por dois dias (catalisada por DABCO), foi a baixa conversão à vinil azida **140** esperada. Quando esta reação retornou as mesmas condições mas por tempos de reação mais extensos (4-5 dias), obteve-se **140** em 20% (após purificação em coluna cromatográfica), recuperando-se cerca de 10% da vinil azida de partida **100**. Os dados de IV e RMN^1H são concordantes com a

ESQUEMA 1.20

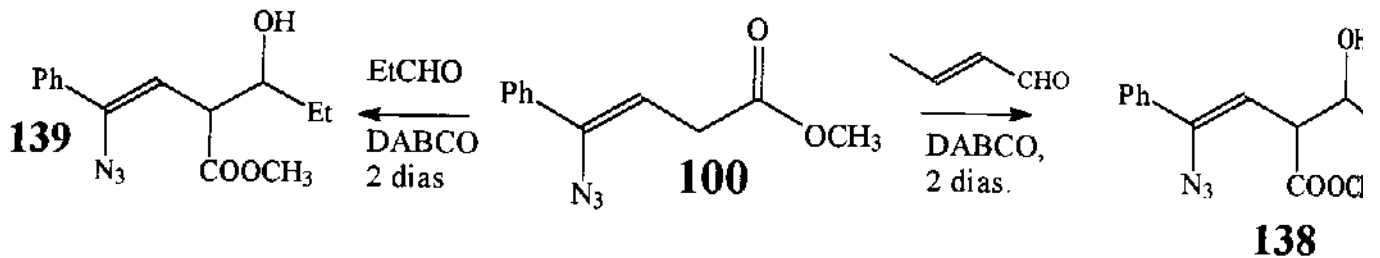


Tabela 1.10A: IV(CH_2Cl_2 , cm^{-1}) de **138**

N_3	COO	OH
2110	1730	3400

Tabela 1.10B: RMN¹H (80MHz, CCl_4/TMS , ppm) de **138**

CH_3	OCH_3	CH	OCH e CH=	Ph
1,6m	3,7s	3,8m	5,0-6,5m	7,4m

Tabela 1.11: RMN¹H (300MHz, CCl_4/TMS , ppm) de **139**

CH_3	CH_2	OCH_3	CH	OCH e CH=	Ph
1,0m	1,6m	3,7s	3,6-3,7m	4,3-5,3m	7,4m

ESQUEMA 1.21

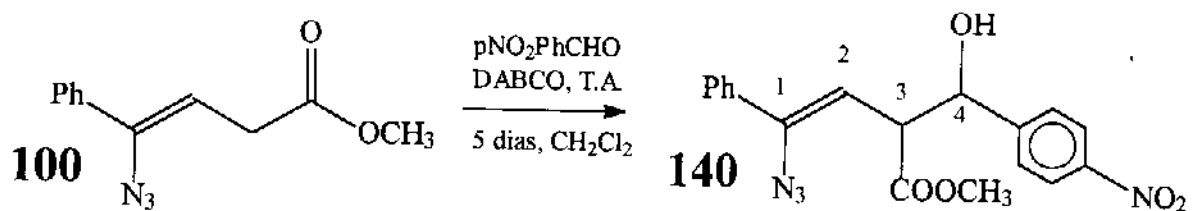


Tabela 1.12A: IV(CH_2Cl_2 , cm^{-1}) de **140**

N_3	COO	C=C	NO_2	OH
2115	1735	1650	1530;1350	3450

Tabela 1.12B: RMN¹H (300MHz, CCl_4/TMS , ppm (Hz)) de **140A** e **140B**

	H_2	H_3	H_4
140A	5,17d(10)	3,92dd(10;3,5)	5,28d(3,5)
140B	5,05d(10)	3,91dd(10;7,5)	4,95d(7,5)

estrutura **140** (e com o composto **136**, a partir de **100** e PhCHO) (Esquema 1.21 e Tabela 1.12). Ainda, as constantes de acoplamento entre os prótons H_3 e H_4 em cada diastereoisômero (obtidos na proporção de 1:1) são semelhantes às encontradas em **134** e **136**, sugerindo a estereoquímica anti para **140A** e sin para **140B**.

Este resultado indica que a reatividade de **100** com aldeídos depende majoritariamente da capacidade de solvatação pelo aldeído do íon-par **141** (formado a partir da retirada de um próton ácido de **100** por DABCO) e de efeitos de solvente (Esquema 1.22). Portanto, mesmo sendo mais reativo que benzaldeído, pNO_2PhCHO reage mais lentamente com **100**, pelo fato de não poder se coordenar tão facilmente com **141**, já que sofre competição com CH_2Cl_2 .

Tentativas de se melhorar o rendimento observado na reação entre **100** e pNO_2PhCHO passaram por mudanças nas condições reacionais, como refluxo em acetonitrila, utilização de Et_3N ou catálise com transferência de fase (TBAB-KOH). Todavia, nenhuma dessas condições levou à formação de **140** eficientemente, obtendo-se em todos os casos produtos de difícil caracterização.

1.2.2.5) Tentativas com Outros Dipolarófilos

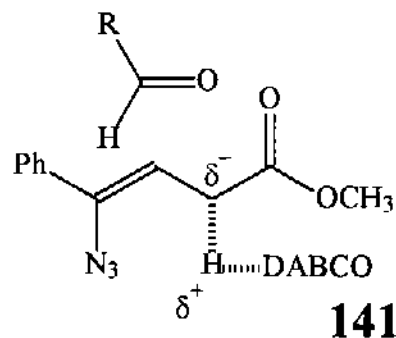
Para se verificar as limitações da reatividade de **100** em meio básico, efetuaram-se tentativas com outras moléculas simples contendo centros eletrofílicos, como carbonilas de éster e ligações duplas e triplas ativadas. Todavia, deixando-se **100** nas mesmas condições estudadas para aldeídos, não se observaram reações com acrilato de metila ou formiato de metila, recuperando-se a vinil azida em 80%. Já a tentativa de reação entre **100** e propiolato de metila não pôde ser efetuada em DABCO, pois esta base ataca a ligação tripla do éster. Tentativa com K_2CO_3 novamente levou à recuperação da vinil azida de partida. Da mesma forma, tentativa de reação com difenilciclopropenona só apresentou a recuperação dos reagentes.

1.2.3) Condensação de **102** com Acetaldeído, na Obtenção da Alil Azida **133**

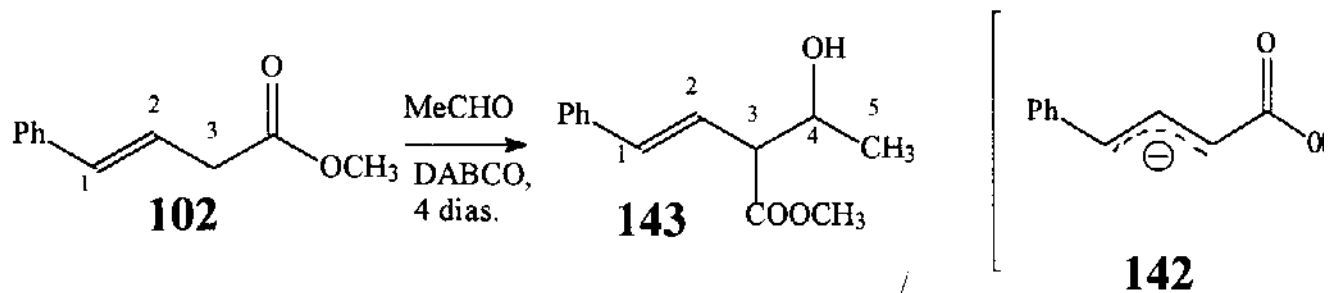
1.2.3.1) Reação de **102** com Acetaldeído

Além de apresentar um novo aspecto na química de vinil azidas, o comportamento de **100** na presença de aldeído e base evidencia a grande capacidade de ânions estabilizados como **135** e **142** em reações de condensação (Esquema 1.23). Embora sendo comercial e conhecido à muito tempo, 4-fenil-3-butenato de metila **102**⁶⁴ (precursor de **100**) ainda não recebeu atenção quanto à reatividade com aldeídos em meio básico. Além disso, **102** representa um ótimo modelo para a comparação com os resultados da vinil azida **100**,

ESQUEMA 1.22



ESQUEMA 1.23



ESQUEMA 1.24

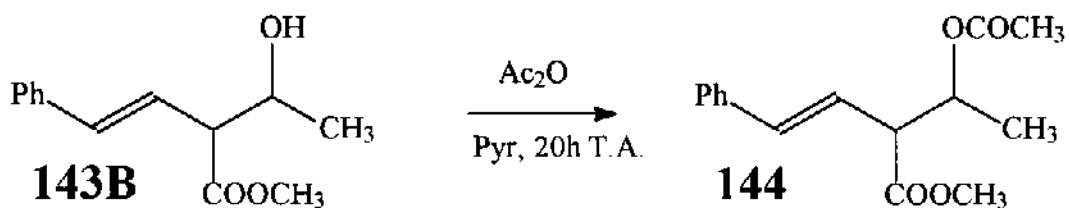


Tabela 1.13A: IV(CH₂Cl₂;KBr, cm⁻¹) de **102**, **143B** e **144**

	COO	OH
102 (CH ₂ Cl ₂)	1740	
143B (KBr)	1735	3430
144 (CH ₂ Cl ₂)	1740	

Tabela 1.13B: RMN¹H (300MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de **102**, **143B** e **144**

	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	OH/OAc
102	6,40d(16)	6,22dt (16,7)	3,14d(7)			
143B	6,48d(16)	6,09dd (16;8,5)	3,08dd (9;8,5)	4,01m	1,18d(6,5)	2,7 l
144	6,49d(15)	6,10dd (15;9)	3,31t(9)	5,18dq (9;6)	1,22d(6)	1,95s

Tabela 1.13C: RMN¹³C (75MHz, CCl₄/TMS, ppm) de **102**, **143B** e **144**

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
102	133,4	121,7	37,8		
143B	134,1	124,1	57,5	68,4	20,9
144	134,7	122,7	55,1	70,4	20,6

tendo-se uma dimensão da influência de N_3 na reatividade dos sistemas alílicos.

Assim, procedeu-se à reação de **102** com acetaldeído, em condições semelhantes às efetuadas para as vinil azidas **100** e **118**. Após dois dias de reação, porém, o espectro de RMN¹H do produto apontou a presença de cerca de 40% do éster **102** recuperado, evidenciando menor reatividade de **102** em relação à **100**. Mas a presença de sinais próximos aos observados para **102** (δ 6-6,5; 3,5) e de multipletos em δ 4,0 demonstram a formação de produto de α -condensação **143** (cerca de 1:1 diastereoisômeros). Um dos isômeros pôde ser separado por cristalização em éter de petróleo (p.f. 84,5- 86°C) em 30% de rendimento, sendo convenientemente caracterizado (Tabela 1.13). Nos espectros de RMN¹H e ¹³C de **143** nota-se um padrão de deslocamento químico para o fragmento PhCH=CH semelhante ao encontrado para **102** (δ 6-7,4 ¹H e δ 122-137 ¹³C); apenas, o próton H₂ aparece em **143** como duplo dubleto e não mais como duplo triplete em **102**. Já os dados de RMN¹H para o fragmento alifático CH₃CH(OH)COOCH₃ são muito semelhantes aos encontrados para a vinil azida **134B**, tantos nos deslocamentos químicos quanto nas multiplicidades e constantes de acoplamento, identificando mais uma vez a condensação na posição α à carbonila. Apesar do outro diastereoisômero de **143** não ter sido isolado e caracterizado, o valor de ³J para prótons metínicos H₃ e H₄ (8,5 Hz) em **143B** sugere a mesma estereoquímica observada para o análogo **134B** (sin).

O mecanismo da reação proposto para a formação de **143** envolve um intermediário aniônico **142** análogo ao postulado para a vinil azida **100**.

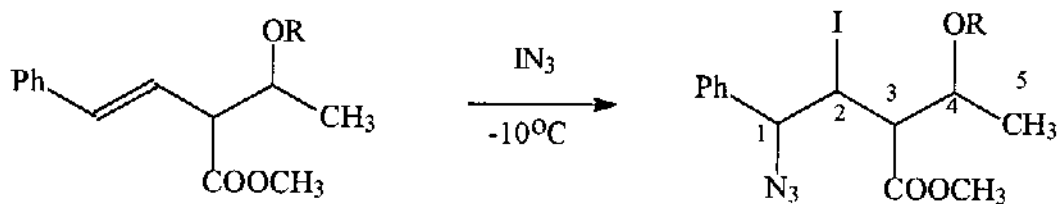
Semelhante à acetilação de **131**, a reação entre **143B** e anidrido acético em piridina fornece o derivado **144** em 75% de rendimento, sem purificação (Esquema 1.24 e Tabela 1.13). No espectro de RMN¹H de **144**, nota-se como esperado, o efeito de desproteção do grupo acetil sobre o próton H₄ (>1 ppm), em relação ao mesmo próton em **143b**. Ainda, apenas um diastereoisômero é observado, mantendo a definição relativa dos centros quirais.

1.2.3.2) Adição de IN₃ à **143B** e **144**

A adição de IN₃ à olefinas contendo centros quirais definidos ainda não foi abordada na literatura. Dessa forma, a obtenção das olefinas **143b** e **144** abre a possibilidade de um estudo preliminar desta natureza.

Assim, a adição de IN₃ à **143B** e a **144** foi realizada, em condições semelhantes à obtenção de **101**. Os dados de IV e RMN¹H

ESQUEMA 1.25



143B (R=H)

144 (R=Ac)

145 (R=H)

146 (R=Ac)

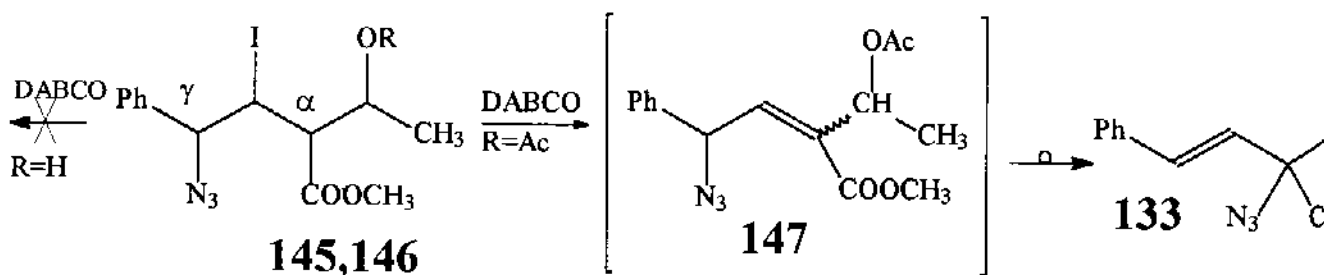
Tabela 1.14A: IV(CH₂Cl₂, cm⁻¹) de 145 e 146

	COO	N ₃
145	1735	2110
146	1740	2105

Tabela 1.14B: RMN¹H (300MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de 145 e 146

	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅
145	4,90d(9)	4,20dd(8;9)	3,50dd(8;8)	4,40dq(8;6)	1,27d(6)
146	4,85d(8,5)	4,10dd (9,5;3,5)	3,15dd (8,5;3,5)	5,3m	1,30d(6)

ESQUEMA 1.26



sugerem a formação dos adutos **145** e **146** de modo análogo à adição de IN_3 à olefina **102** (Esquema 1.25 Tabela 1.14).

Interessantemente, em ambos os espectros de RMN^1H nota-se a presença majoritária de um único conjunto de sinais, indicando a formação seletiva de um diastereoisômero em cada caso. Ou seja, a existência de centros quirais em **143B** e **144** influenciam na estereoquímica de adição de IN_3 , provavelmente permitindo a formação de íon iodônio intermediário em apenas uma face da molécula.

1.2.3.3) Desidroalogenação de **146**

Sendo um processo regido por controle estereoquímico, a eliminação anticoplanar de HI a partir de **145** e **146** deve auxiliar na elaboração dos mecanismos de formação e confirmar as estruturas propostas para os adutos IN_3 .

Quando **145** foi deixado em condições padrão de desidroalogenação por uma hora (1,5 equiv. de DABCO em CH_2Cl_2), não se notou reação apreciada, recuperando-se o material de partida. Já quando deixado em DABCO e acetona por 20h, **145** foi todo consumido, mas os sinais no espectro de RMN^1H do produto não evidenciaram a formação de composto de desidroalogenação, somente a presença de material não caracterizável.

Todavia, a desidroalogenação de **146** na presença de DABCO e acetona ocorre rapidamente, notado pela precipitação do sal DABCOHI nos primeiros minutos de reação. Após 20 minutos, o espectro de RMN^1H indicou a formação de produtos, mas como ainda haviam sinais de **146** a reação voltou por mais 5h em DABCO e acetona. Os dados de IV e RMN^1H do produto apresentaram sinais idênticos à um dos diastereoisômeros da estrutura **133**, ou seja, a formação da alil azida diéster (Esquema 1.26).

Com as informações colhidas no estudo da desidroalogenação de **101**, formulou-se um mecanismo de reação para a obtenção de **133** a partir de **146** (Esquema 1.26). Assim como verificado em **101**, a retirada inicial do próton H_a é cineticamente favorecida, gerando a alil azida intermediária **147**. A presença de grupos volumosos em **147** provoca o rearranjo total para **133**, termodinamicamente mais estável, de maneira análoga ao postulado para alil azida **131** (Esquema 1.15).

O fato de se obter apenas um diastereoisômero de **133** a partir de **144** (com centros quirais definidos) é decorrente de uma sucessão de fatores estereosseletivos. A adição de IN_3 à **144** ocorre com controle diastereofacial fornecendo apenas um aduto **146**. Em base, **146** elimina HI anticoplanar originando a alil azida **147**,

ESQUEMA 1.27

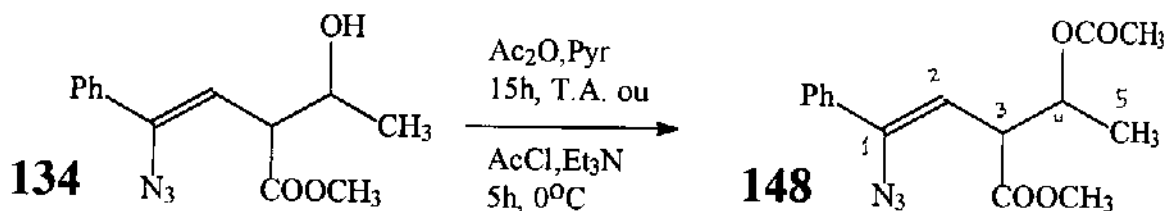


Tabela 1.15A: IV(CH₂Cl₂, cm⁻¹) de **148** e **149**

	N ₃	COO	NO ₂
148	2115	1740	
149	2115	1735	1550;1345

Tabela 1.15B: RMN¹H (CCl₄/TMS, ppm(Hz)) de **148** (300MHz) e **149** (8MHz)

	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	Ac/2,4(NO ₂) ₂ -Ph
148A	5,22d(10)	3,70dd (10;5,5)	5,29m	1,25d(6)	1,96s
148B	5,10d(10)	3,80dd (10;7,5)	5,07dq (7,5;6)	1,25d(6)	1,98s
149	5,0-5,6m	4,0m	5,0-6,0m	1,4m	9,0m

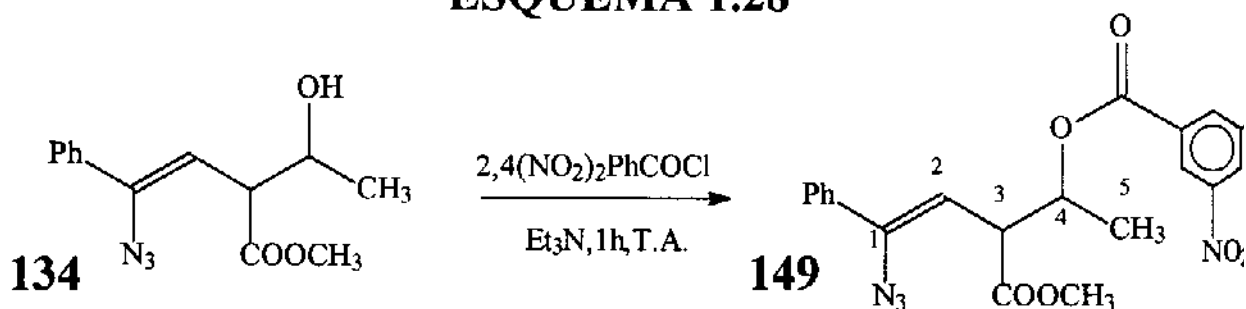
Tabela 1.15C: RMN¹³C (75MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de **148A+148B**

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	CH ₃ CO
148A+148B	140,3;140,6	112,8;113,0	48,4;48,6	69,7;70,4	17,4;18,0;
B					168,5;168,4

Tabela 1.15D: ³J_{H₃-H₄ de **134A-B** e **148A-B** (Hz)}

	A(anti)	B(sin)
134	3,5	7,5
148	5,5	7,5

ESQUEMA 1.28



provavelmente com estereoquímica da dupla ligação definida. Sendo um processo eletrocíclico envolvendo 6 elétrons, o rearranjo de 147 para 133 deve ocorrer de modo suprafacial, preservando a existência de dois centros quirais definidos. Com a ajuda de modelos moleculares fica plausível concluir que a transformação 144→133 envolve, formalmente, a substituição do hidrogênio α à carbonila por um grupo N_3 , com retenção da configuração no carbono α .

Em relação à não obtenção de resultados similares a partir da iodo azida 145, é possível que a existência de uma hidroxila livre esteja atuando de modo competitivo, provocando outros tipos de reação.

Já a obtenção de 133 a partir de um método alternativo permite a preparação deste composto polifuncional mais facilmente que a partir da vinil azida 118, pois o éster 102 é de fácil acesso, enquanto que 118 é um produto minoritário da desidroalogenação de 101.

1.3) REATIVIDADE DA VINIL AZIDA 134

A facilidade de obtenção a partir da vinil azida 100 em bons rendimentos e, principalmente, a presença de uma grande variedade de grupos funcionais reativos (e dois centros quirais) torna o composto 134 muito atraente para estudos envolvendo reatividade. Dessa forma, verificou-se o comportamento de 134 em condições de acilação, termólise e tentativas de desidratação. Ainda, em um outro estudo mais abrangente, as vinil azidas 134, 148, 100 e 118 foram submetidas à reação com derivados de fósforo III (Reação de Staudinger, Tópico 1.5).

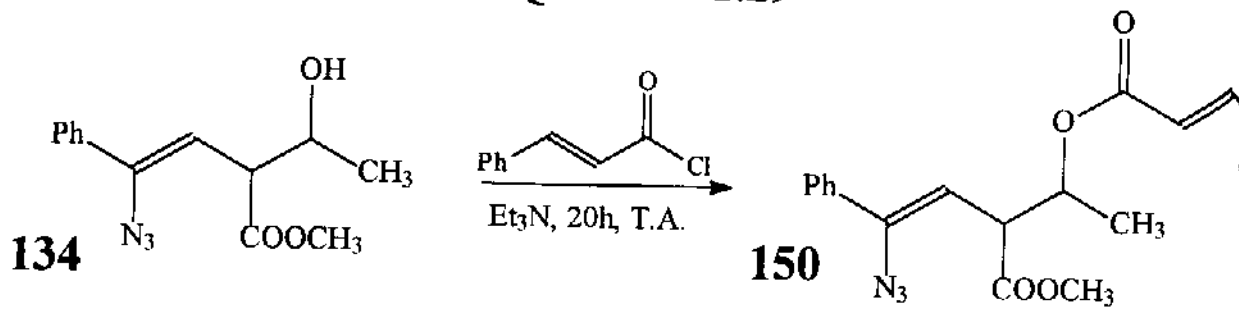
1.3.1) Acilações

1.3.1.1) Acetilação

A acetilação de 134 com anidrido acético e piridina ocorre seletivamente sobre a hidroxila, fornecendo o diéster 148 em 80% de rendimento (sem purificação) (Esquema 1.27). Os resultados são semelhantes aos observados para os compostos 131 e 143B.

No espectro de RMN^1H de 148, notam-se as modificações em relação a 134: desaparecimento do sinal de OH ($\delta \sim 2,5$), surgimento de singletes em δ 1,96-1,98 e desproteção do próton H_4 em cerca de 1 ppm, devido à incorporação do grupo acetil (Tabela 1.15). Os valores de 3J observados para os prótons H_3 e H_4 em cada um dos isômeros 148A e 148B vão de acordo com o encontrado para as vinil azidas precursoras 134A e 134B. Este fato indica a manutenção dos

ESQUEMA 1.29



centros quirais existentes originalmente e, por correlação, **148A** =anti e **148B** =sin (Tabela 1.15D).

A acetilação também ocorre satisfatoriamente com cloreto de acetila e trietilamina (Esquema 1.27) e em rendimentos semelhantes. É interessante notar que em ambas as reações de acetilação o fragmento vinil azida permanece inalterado, demonstrando boa estabilidade mesmo na presença de cloreto de ácido. Este fato indica a possibilidade de modificações na cadeia lateral da vinil azida **134**, preservando o grupo N_3 .

1.3.1.2) Reação com 2,4(NO₂)₂PhCOCl-Et₃N

A reação entre álcoois e cloreto de 2,4 dinitrobenzoíla é um método clássico para a obtenção de derivados de ésteres com alto peso molecular, geralmente sólidos e de fácil caracterização. Sendo que a acetilação de **134** com CH₃COCl procede em bons rendimentos e condições brandas, um comportamento similar pode ser esperado para outros cloretos de ácidos.

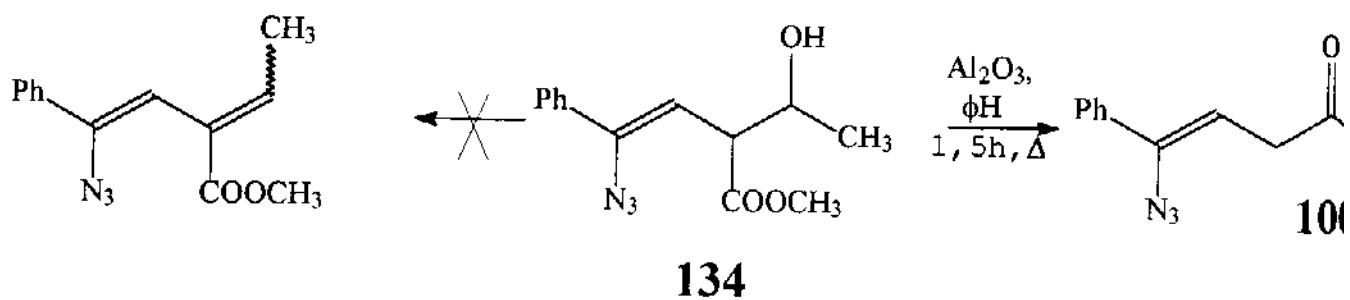
De fato, na reação entre **134** e cloreto de 2,4 dinitrobenzoíla em trietilamina, nota-se nos primeiros minutos a precipitação de Et₃NHCl, indicativo da rápida formação de produtos. Após 1h de reação e tratamento, obteve-se um óleo, caracterizado (IV, RMN¹H) como o composto dinitrobenzoilado **149** em 90% de rendimento (sem purificação) (Esquema 1.28).

O espectro de IV de **149** apresentou bandas características para os grupos N_3 , COO e NO₂ (Tabela 1.15). No espectro de RMN¹H, o multiplete em δ 9,0 (Ar) e a região de δ 5,0-6,0 contendo prótons H₂ e H₄ corroboram a formação do diéster **149**. Mesmo sendo um composto de alto peso molecular, tentativas de cristalização preliminares de **149** não foram eficientes, talvez por ser mistura de diastereoisômeros (1:1).

1.3.1.3) Tentativa de Reação com Cloreto de Cinamoíla -Et₃N

Apesar dos sucessos obtidos nas acilações de **134** com cloretos de ácido, a reação com cloreto de cinamoíla não apresentou uma conversão significativa (**134** presente em cerca de 40%, pela integração no espectro de RMN¹H). Mesmo assim, pôde-se notar o produto de acilação esperado **150** (Esquema 1.29), principalmente pela presença de três pares de dubletos na região de próton olefínico (δ 5,2-7,8).

ESQUEMA 1.30



ESQUEMA 1.31 (Ref. 66)



1.3.2) Tentativas de Desidratação de 134 (e Desacetoxilação de 148)

1.3.2.1) SOCl₂/pir

Estudou-se a possibilidade de desidratação de 134 levando à sistemas poliinsaturados úteis em síntese orgânica (Esquema 1.30). A tentativa com cloreto de tionila em piridina, entretanto, apresentou pouca reação, recuperando-se parcialmente 134. A presença da banda de N₃ no espectro de IV (2120 cm⁻¹) demonstra a estabilidade do grupo C=CN₃ em condições drásticas como SOCl₂.

1.3.2.2) Al₂O₃-φH/Δ: Reação de Retro-Aldol

A desidratação de álcoois secundários e terciários através da catálise heterogênea de Al₂O₃ básica é um método brando e simples de obtenção de olefinas⁶⁵. Mas quando a vinil azida 134 foi deixada sobre agitação em uma suspensão de Al₂O₃ em benzeno por 1 hora à T.A., não se observou reação, recuperando-se 134. Entretanto quando a suspensão foi mantida sob refluxo e agitação por 1,5h, verificou-se a transformação reversa de 134 para a vinil azida precursora 100. Ou seja, a alumina deve ter catalisado uma reação de retro-aldol, confirmado pelos sinais característicos de 100 no espectro de RMN¹H (δ 5,25t e 3,20d) (Esquema 1.30).

1.3.2.3 Tentativa de Desacetoxilação de 148 com DBU-DME

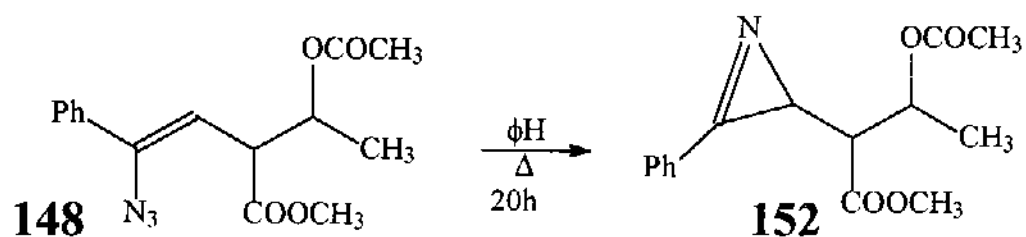
A obtenção de olefinas contendo conjugação cruzada tem sido realizada através da eliminação de ácido acético catalisado por DBU, em sistemas como o exemplificado no Esquema 1.31⁶⁶. Interessantemente, o composto 151 contém um grupo N₃ alifático que apresenta estabilidade nas condições reacionais (DBU, 5°C, 5min)⁶⁶. Entretanto a vinil azida 134 quando submetida às mesmas condições não mostrou estabilidade. Os espectros de IV e RMN¹H indicaram a destruição de N₃ e formação de produtos não caracterizados.

Apesar dos insucessos nas tentativas de desidratação de 134 ou desacetoxilação de 148, obtiveram-se várias informações importantes na química de vinil azidas funcionalizadas.

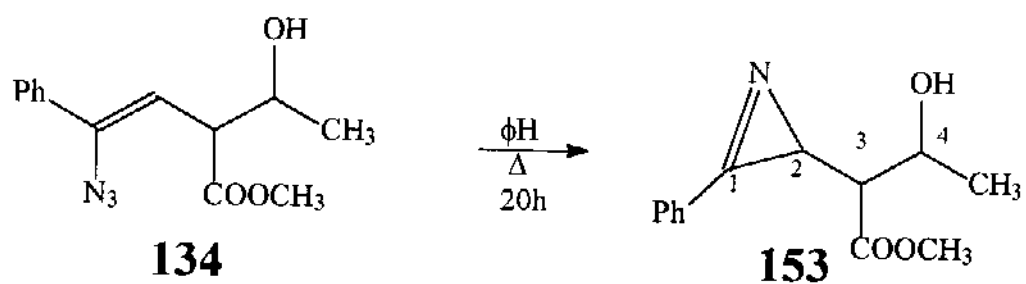
1.3.3 Termólise das Vinil Azidas 134 e 148

A termólise das vinil azidas 134 e 148 objetivou a síntese de 1-azirinas-3-funcionalizadas (classe de compostos discutida na PARTE 2), estudando possíveis interações entre grupos funcionais

ESQUEMA 1.32



ESQUEMA 1.33



presentes (em processos intramoleculares) e a influência de centros quirais.

A termólise de **148** leva a um produto sem N_3 (pela falta de banda em 2100 cm^{-1}). O espectro de RMN^1H apresentou quatro conjuntos de sinais, indicando a formação de quatro isômeros. Os conjuntos de sinais nas regiões de metila ($\delta_{1,25-1,55\text{ d}}$), CH ($\delta_{2,15-2,60\text{ m}}$), CHO ($\delta_{4,9-5,4\text{ m}}$), OCH_3 ($\delta_{3,6-3,7\text{ s}}$), CH_3CO ($\delta_{1,65-2,05\text{ s}}$) e aromático ($\delta_{7,5\text{ m}}$ e $\delta_{7,9\text{ m}}$) apontam a formação da 1-azirina **152**, em rendimento quantitativo (Esquema 1.32), como quatro diastereoisômeros em proporções semelhantes.

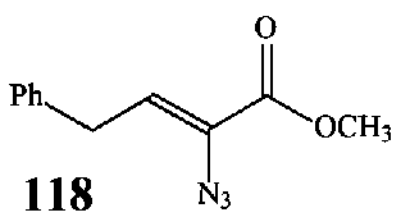
Já quando a vinil azida **134** foi submetida à refluxo notou-se o consumo de N_3 (pelo espectro de IV) e mistura de produtos (pelo espectro de RMN^1H). O produto majoritário da termólise apresentou um duplete em $\delta\ 1,4$ (CH_3 , 6Hz), singleto em $\delta\ 3,7$ (OCH_3) e aromáticos desdobrados ($\delta_{7,5\text{ m}}$ e $7,8\text{ m}$). Ainda, os sinais em $\delta\ 4,2\text{ dq}$ (6,5; 6,5Hz), $\delta_{2,3\text{ d}}$ (6,5Hz) e $\delta_{2,1\text{ t}}$ (6,5Hz) indicam a formação de 1-azirina **153** como um dos produtos de termólise (Esquema 1.33). Quando cada um dos diastereoisômeros de **134** foi submetido à termólise separadamente, foram notadas diferenças marcantes na formação dos produtos.

Com o isômero **134A**, obteve-se uma mistura complexa de produtos, não sendo caracterizados. Entretanto, o isômero **134B** apresentou a formação majoritária de **153** e pouco sinais de sub-produtos (notado por RMN^1H). Ainda, esta transformação ocorreu com alta seletividade, obtendo-se apenas um diastereoisômero de **153**, entre dois possíveis. Pelos valores de 3J entre os prótons H_3 e H_4 (6,5Hz), estes centros quirais devem ter permanecido inalterados ao longo da termólise, possivelmente representando o isômero sin (a partir da vinil azida sin **134B**). Estes resultados sugerem a participação do grupo OH na termólise de **134** e a influência dos centros quirais na seletividade observada, fenômenos não notados para **148**.

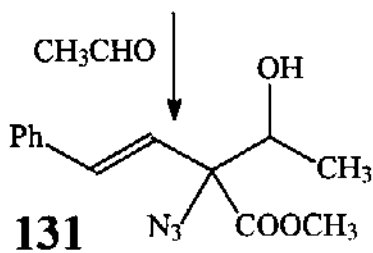
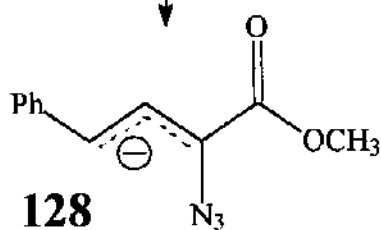
1.4) CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUÍMICA DE VINIL AZIDAS

A preparação e reatividade das vinil azidas **100** e **118** (a partir da desidroalogenação de **101**) e a formação dos produtos de condensação e derivados foram detalhados nos tópicos anteriores. Entretanto, estes novos resultados na química de vinil e alil azidas merecem uma discussão conjunta, obtendo-se uma idéia mais geral sobre o comportamento desses sistemas e suas propriedades físicas.

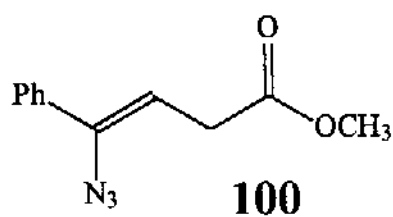
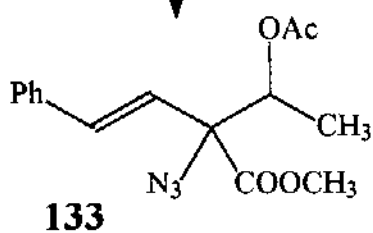
As vinil azidas **100** e **118** apresentaram uma excelente reatividade frente à aldeídos (particularmente acetaldeído), na obtenção de vinil e alil azidas polifuncionais. O éster β,γ



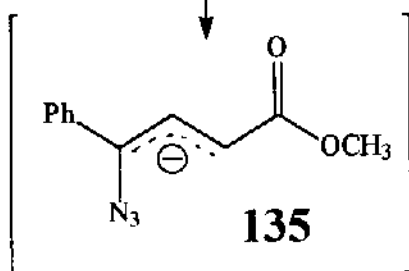
BASE



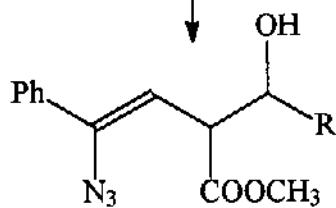
Ac₂O / Pyr



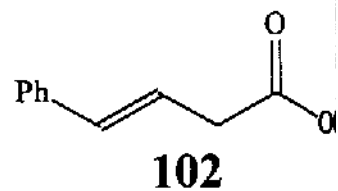
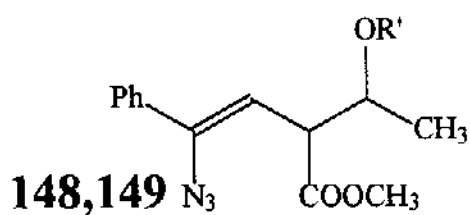
BASE



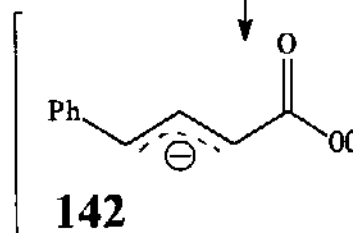
RCHO



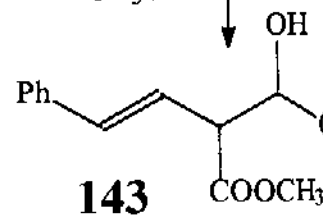
Ac₂O/Pyr ou
R'COCl/Et₃N.
(R=CH₃)



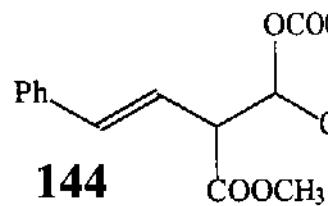
BASE



CH₃CHO



Ac₂O/Pyr



insaturado 102 também apresenta capacidade de condensação com acetaldeído, porém em tempo de reação maior, evidenciando menor reatividade.

Em todos os casos, os mecanismos de reação sugeridos passam pela formação de intermediários análogos (128, 135 e 142), sendo rapidamente trapeados pelo aldeído (utilizado como solvente). A reatividade do aldeído aliado à sua capacidade de solvatação do ânion alílico intermediário influi no comportamento da reação. Assim, acetaldeído reage mais rapidamente que benzaldeído, devido à maior reatividade do primeiro somado a melhor capacidade de solvatação.

A necessidade de utilização do aldeído como solvente fica evidente na reação com $p\text{NO}_2\text{PhCHO}$ em CH_2Cl_2 . O fato de se utilizar um solvente neutro para homogeneizar a reação influi drasticamente na velocidade.

O composto 118 mostrou maior reatividade em meio básico, em relação a 100. O comportamento frente a acetona exemplifica este fato (em 4h de reação, 118 é totalmente consumido e 100, estável ao longo de dias). A vinil azida 100 também é inerte frente a outros reagentes carbonilados menos reativos, como ésteres ou outras cetonas.

Em todas as condensações observadas entre 100, 118, 102, e acetaldeído (e entre 100 e outros aldeídos), obtiveram-se exclusivamente produtos de α -condensação, dentre dois sítios ativos possíveis (α ou γ). Pela Teoria dos Orbitais Moleculares, se o HOMO dos ânions alílicos 128, 135, e 142 apresentar coeficiente maior no carbono α em relação ao carbono γ , então a condensação se dará (cineticamente) sobre o carbono α , mostrando sítiosseletividade. Entretanto, esta determinação sobre os coeficientes dos orbitais de fronteira só é possível para sistemas polifuncionais a partir de cálculos semi-empíricos e/ou *ab initio*.

Concernente aos dados físicos obtidos para as vinil azidas, todos eles são bem concordantes e puderam ser correlacionados. A influência de N_3 nos deslocamentos químicos de compostos análogos é demonstrada nos itens 1, 2 e 3 da Tabela 1.16.

O carbono C_1 está mais desprotegido quando $\text{X}=\text{N}_3$ do que quando $\text{X}=\text{H}$, (cerca de 5 ppm), naturalmente representando o forte efeito indutivo de N_3 . Na posição 2, tanto o próton quanto o carbono aparecem mais protegidos quando $\text{X}=\text{N}_3$, devido à conjugação entre N_3 e dupla ligação ($\Delta\delta_{\text{H}} \geq 1,0$ ppm; $\Delta\delta_{\text{C}} \geq 10$ ppm). Este efeito é semelhante ao observado para vinil éteres e enaminas.

Na mesma direção, o carbono C_3 também aparece mais protegido quando $\text{X}=\text{N}_3$ ($\Delta\delta_{\text{H}} \sim 4-7$ ppm), provavelmente sentindo a influência da carga negativa adjacente. Entretanto, o próton H_3 mostra deslocamentos semelhantes quando faz parte de um grupo metileno

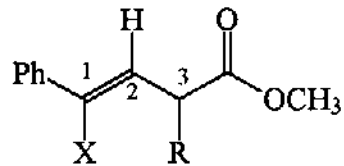
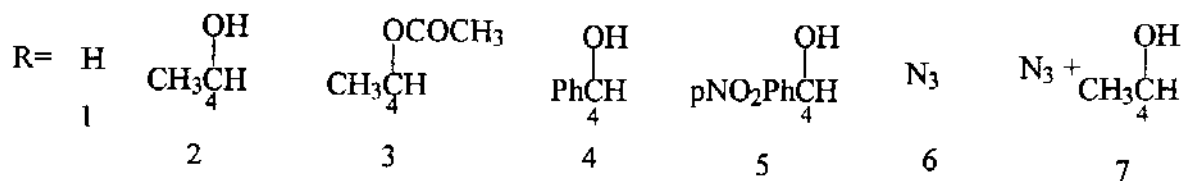


Tabela 1.16A:RMN¹H (300MHz)

Posição	1		2		3		4	
	X	H	H	N ₃	H	N ₃	H	N ₃
1		6,40	6,22	5,25	3,14	3,20		
2	a			5,27		3,58		4,15
	b	6,48	6,09	5,10	3,08	3,56	4,01	3,92
3	a			5,22		3,70		5,29
	b	6,49	6,10	5,10	3,31	3,80	5,18	5,07
4	a			5,22		3,87		5,16
	b			5,04		3,89		4,81
5	a			5,17		3,92		5,28
	b			5,05		3,91		4,95
6		6,69	6,20		4,10			
7	a	6,62	6,35					4,00
	b	6,67	6,05					4,21

Tabela 1.16B:RMN¹³C (75MHz)

Posição	1		2		3		4		
	X	H	N ₃	H	N ₃	H	N ₃	H	N ₃
1		133,4	139,0	121,7	111,2	37,8	33,0		
2	a		140,3		113,1		50,2		67,8
	b	134,1	139,8		114,2	57,5	51,8	68,4	68,8
3	a		140,6		112,8		48,4		69,7
	b	134,7	140,3		113,0	55,1	48,6	70,4	70,4
4	a		141		113		51		74
	b		142		114		51		76
6		135,6		120,7		63,0			
7	a	133,5		123,1		74,4		71,4	
	b	133,0		123,7		75,4		71,4	



(R=H), X sendo H ou N₃. Para R mais volumosos (ítems 2 e 3), H₃ aparece em situação mais desprotegida quando X=N₃, em cerca de 0,5ppm. O fato de estar ligado à um carbono contendo grupos volumosos (COOCH₃ e CH(OH)CH₃) deve impor uma conformação ao próton H₃ na qual aparece na forma eclipsada, sofrendo efeito anisotrópico do grupo N₃ conjugado à dupla ligação.

Já o fragmento C₄H apresenta pouca influência se X=H ou N₃, sofrendo modificações apenas quando o oxigênio é acetilado (desproteção maior que 1 ppm) ou quando CH₃ é trocado por um aromático (itens 2, 4 e 5), sofrendo desproteção de cerca de 1 ppm (H) e ~5 ppm (C).

Efeitos semelhantes são encontrados para as olefinas na Tabela 1.17 (itens 1-3). Quando X passa de H para N₃, o carbono C₁ (ligado diretamente à X) sofre desproteção de ~16ppm, enquanto que o fragmento =CH experimenta proteção para ambos os núcleos (($\Delta\delta_H \sim 0,9$ ppm; $\Delta\delta_C \sim 17$ ppm).

Em relação à configuração relativa dos centros quirais nos compostos 134, 136, 140, 143, 144 e 148, verificou-se uma boa correlação entre as constantes de acoplamento $^3J_{H_3-H_4}$ para cada diastereoisômero. Através de modelos na literatura, os isômeros anti devem conter 3J menor que os isômeros sin. Assim, anti=3,5-5,5Hz e sin=7,5-9Hz (Tabela 1.18).

O Esquema 1.34 sumariza as transformações efetuadas a partir de 102. A maioria desses processos envolvem a presença de um próton ácido apto a ser retirado por base, evidenciando a química de sistemas contendo um grupo metileno ativado (100-102, 115, 118, 146).

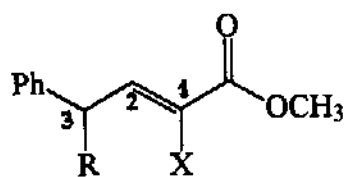


Tabela 1.17: RMN¹³C

	X	R	H ₁	H ₂	H ₃	C ₁	C ₂	C ₃
(Ref. 67)	H	H	5, 7	>7	3, 4			
(118)	N ₃	H		6, 15	3, 52	138, 0	126, 2	33, 2
(115γ)	H	N ₃	6, 08	6, 86	5, 11	122, 4	143, 8	65, 2

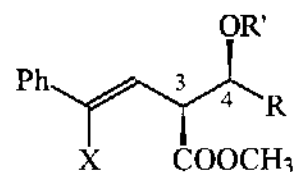
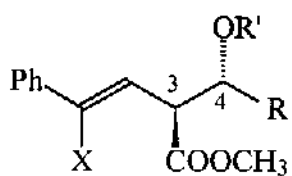
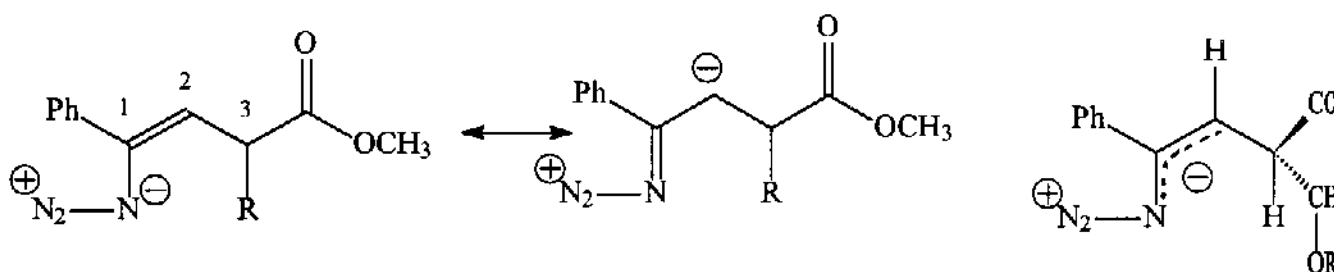


Tabela 18: ³J_{H3-H4}

³ J _{H3-H4}	ANTI	X	R	R'	SIN	³ J _{H3-H}
3, 5	134A	N ₃	CH ₃	H	134B	7, 5
3, 5	136A	N ₃	Ph	H	136B	7, 5
3, 5	140A	N ₃	NO ₂ Ph	H	140B	7, 5
5, 5	148A	N ₃	CH ₃	Ac	148B	7, 5
		H	CH ₃	H	143B	8, 5
		H	CH ₃	Ac	144	9

ESQUEMA 1.34

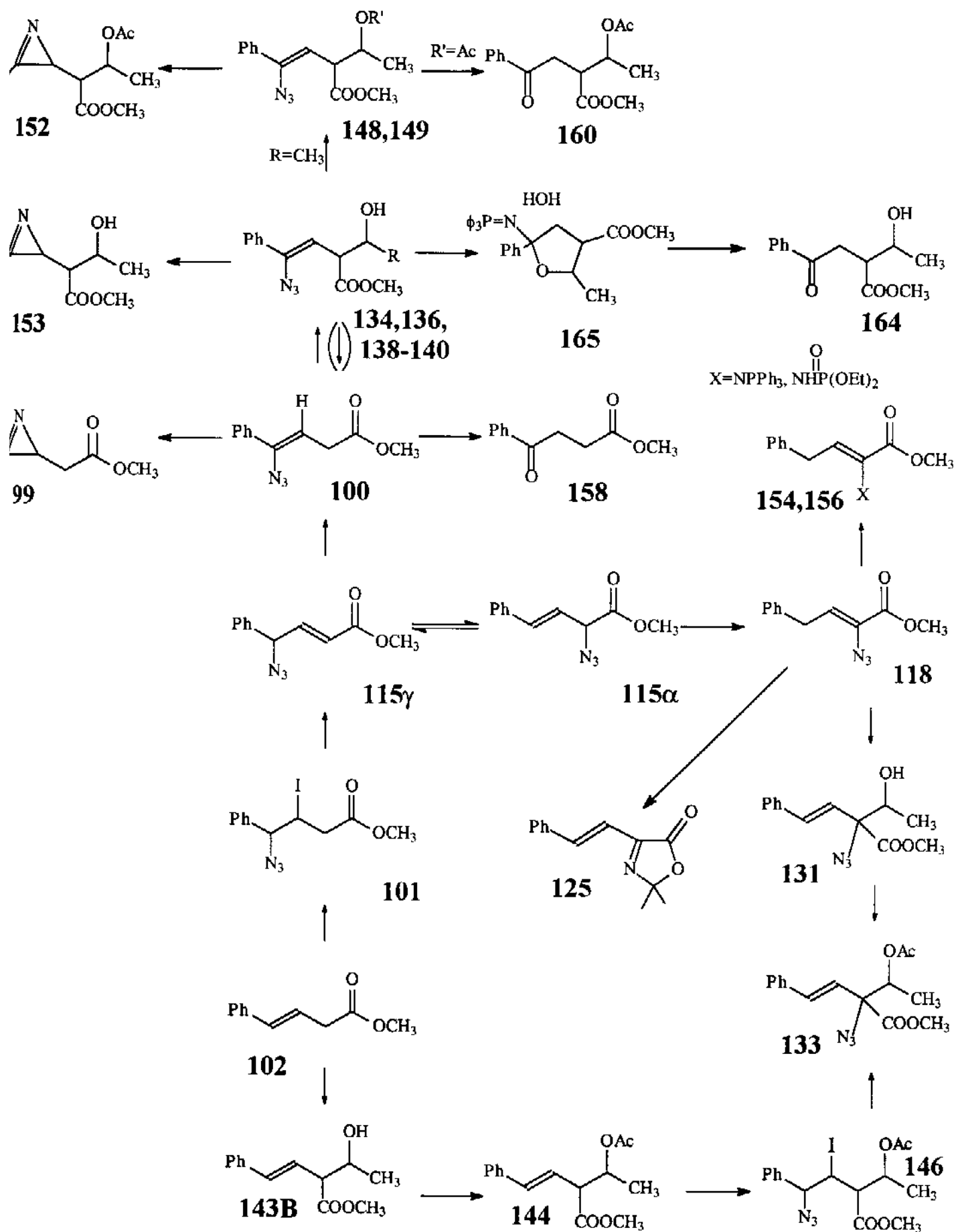
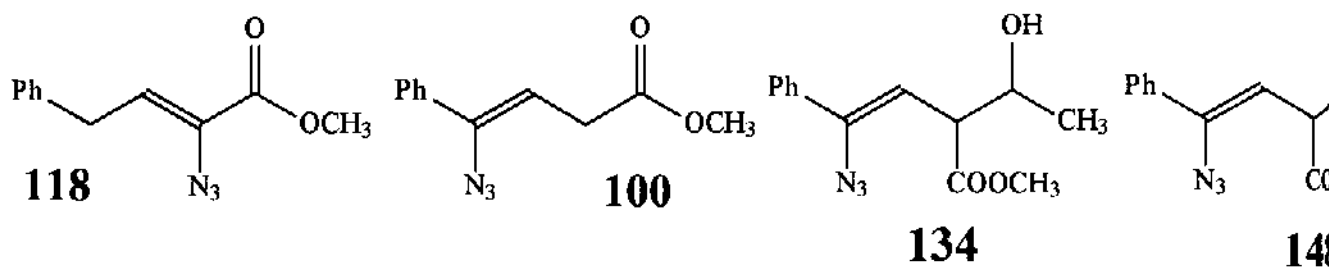


FIGURA 1.7



ESQUEMA 1.35

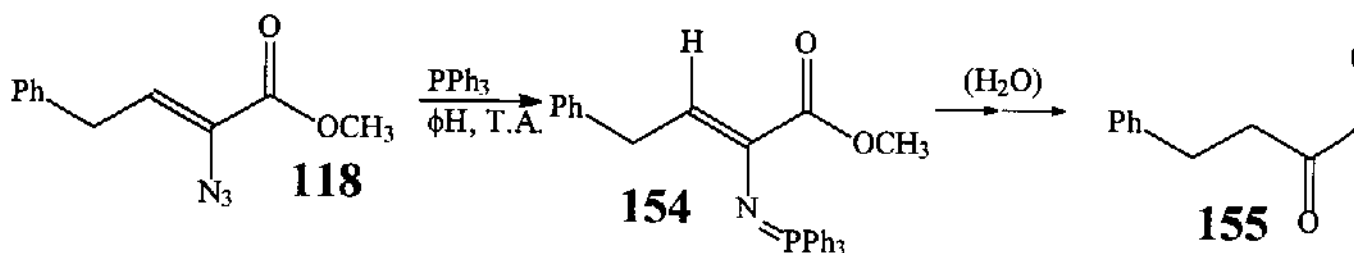


Tabela 1.19A: IV (KBr, cm^{-1}) de 154 e 156

	NH	COO	C=C	$\text{PPh}_3/\text{P-O}$
154		1710	1600	1230, 1110, 525
156	3140	1725	1645	1240-1260

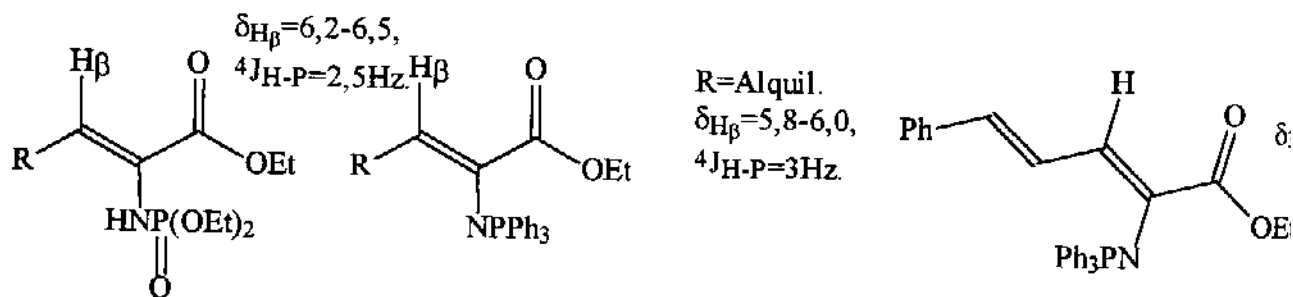
Tabela 1.19B: RMN^1H (300Mz, CCl_4/TMS , ppm(Hz)) de 154, 156

	Holef.	CH_2	NH
154	6,00dt (7;6)	3,80dd (7;1,5)	
156	6,42dt (7;2,5)	3,70dd (7;2,5)	5,08d(3)

Tabela 1.19C: RMN^{13}C (75MHz, CCl_4/TMS , ppm (Hz)) de 156

	COO	NC=	HC=	CH_2
156	165,0d (6)	139,4	129,7d (4,5)	34,0

FIGURA 1.8 (Ref 17,18)



1.5) REAÇÕES DAS VINIL AZIDAS 100, 118, 134 E 148 COM X_3P (REAÇÃO DE STAUDINGER)

Estudos envolvendo a reação entre compostos contendo um grupo N_3 e derivados de fósforo (III) (Reação de Staudinger) têm apresentado uma notável expansão nos últimos anos^{5,13-23}. A procura crescente por técnicas modernas e eficientes de síntese propicia a utilização dos derivados de fósforo em diferentes transformações funcionais e na obtenção de heterocíclicos de difícil acesso.

Inicialmente restrito a alquil ou aril azidas, a reação de Staudinger foi incorporada à química de vinil azidas, observando-se interessantes resultados sintéticos (ver Introdução, pg11). Entretanto, poucas vinil azidas têm sido estudadas, concentrando os estudos principalmente no comportamento de derivados de α -azido acrilatos, (semelhantes à 118) em reações do tipo Aza-Wittig (formação de ligação C=N).

Neste estudo, procurou-se avaliar a reatividade das vinil azidas 100, 118, 134 e 148 frente à trifenilfosfina e trietilfosfita e observar a influência dos grupos funcionais presentes no comportamento de cada sistema (Figura 1.7).

1.5.1) Reação de 118 com PX_3 (X=Ph, OEt)

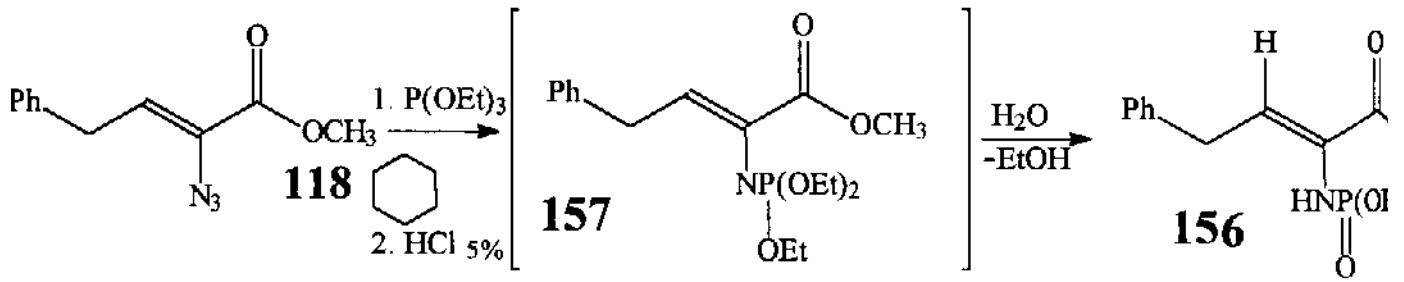
1.5.1.1) Reação com $P(Ph)_3$

A reação de 118 com $P(Ph)_3$ em benzeno à T.A. por 15h forneceu ao final um óleo, cristalizado em éter de petróleo (P.F. 105-110°C) em 50% de rendimento. Os dados físicos demonstram a formação do ilídeo 154 a partir da eliminação de N_2 da vinil azida 118 (Esquema 1.35).

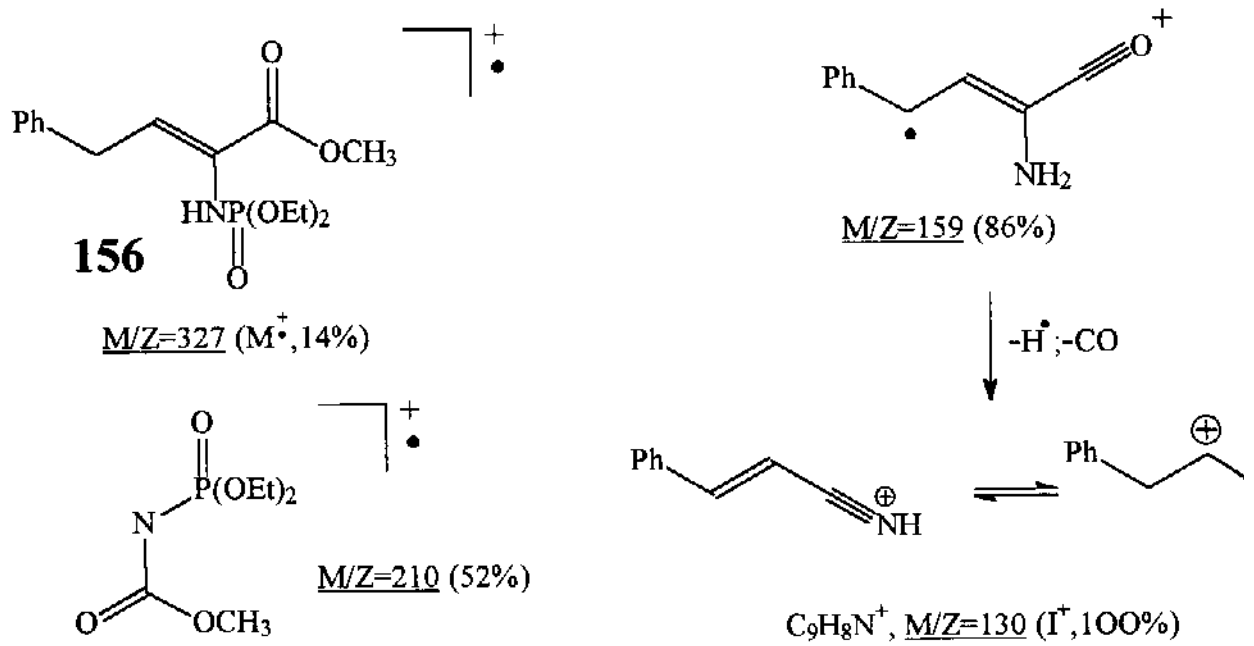
O espectro de IV de 154 indica a presença de carbonila (1710cm^{-1}) e do fragmento de fósforo ($1230, 1110, 700-750$ e 525cm^{-1}). No espectro de RMN^1H , o próton olefínico aparece como um duplo triplete em $\delta 6,0$, acoplado com CH_2 (7Hz) e com fósforo ($^4J=6\text{Hz}$). Da mesma forma, os prótons metilênicos também apresentam acoplamento com fósforo ($\delta 3,8\text{dd}$, $^5J_{H-P}=1,5\text{Hz}$) (Tabela 1.19). Estes dados físicos comportam-se favoravelmente aos modelos da literatura para α -(trifenilfosforanilidenamino) acrilatos¹⁷ (Figura 1.8), inclusive o valor de δ_p no espectro de fósforo de 154 ($\delta 3,7$)¹⁸.

O composto 154 não apresentou grande estabilidade; conservado em solução por alguns dias à T.A. foi sofrendo gradativa decomposição. Mesmo contendo sinais de impurezas, o espectro de $RMN^{13}C$ de 154 forneceu dados interessantes, como o sinal da

ESQUEMA 1.36



ESQUEMA 1.37



carbonila de éster (δ_{168}) surgindo como um dubleto, devido ao acoplamento com o fósforo ($^3J=4,5\text{Hz}$).

Em relação ao produto de decomposição de **154**, notou-se no espectro de RMN¹H (após vários dias à T.A.) o surgimento, entre outros, de 2 tripletos em $\delta_{3,2}$ e $\delta_{2,6}$, indicando formação do composto hidrolisado **155**. Tentativa de hidrólise desta mistura de produtos (HCl 5%) levou apenas à um conjunto de sinais não caracterizáveis, sugerindo que a transformação **154**→**155** não deve ser seletiva.

1.5.1.2 Reação com P(OEt)₃

Para se verificar a possibilidade de obtenção direta de **155** à partir de **118**, procedeu-se à reação com P(OEt)₃ e posterior tratamento com HCl 5%, na tentativa de hidrólise *in situ* do aduto formado¹⁶. Entretanto, também desta vez conseguiu-se isolar o produto contendo o fragmento de fósforo, em 50% (após cristalização em éter de petróleo, P.F.60-62 °C) (**156**, Esquema 1.36).

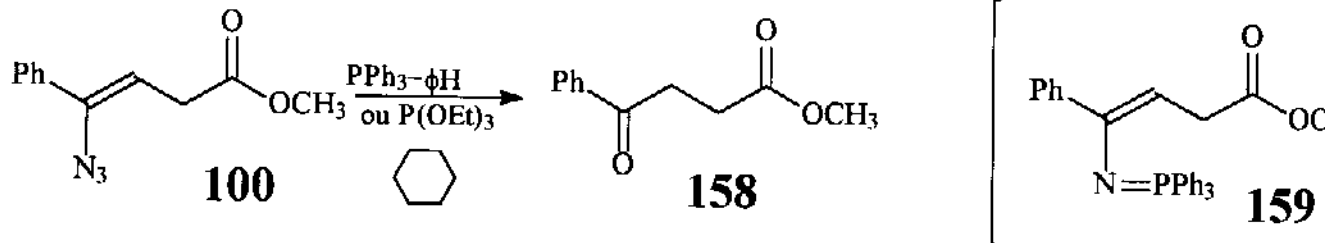
O espectro de IV de **156** apontou a presença de NH (3140cm^{-1}) e P=O ($\sim 1250\text{cm}^{-1}$). Ainda, o espectro de RMN¹H mostrou a perda de uma molécula de etanol (notado pela integração relativa) e os sinais de H_{olef} ($\delta_{6,42\text{dt}}$) acoplado com fósforo ($2,5\text{Hz}-^4J$) e de CH₂ ($\delta_{3,70\text{dd}}$) também mostrando acoplamento H-P ($^5J=3\text{Hz}$) (Tabela 1.19). Ainda no RMN¹H, notou-se o sinal respectivo ao NH ($\delta_{5,08\text{d}}$), também apresentando acoplamento H-P ($^2J=3\text{Hz}$). Todos esses dados demonstram a formação de **156**, a partir da intermediação de **157** seguido da reação de Arbuzov com eliminação de EtOH^{13,14,17}. Apesar dos espectros de RMN³¹P de fosforamidas vinílicas não serem disponíveis na literatura, a comparação com derivados alifáticos (R-NH-P(O)(OEt)₂ (R=alquil): $\delta_{31\text{P}}=0-10\text{ ppm}$)¹⁵ sugere uma boa correlação (**156**: $\delta_{\text{P}}=+4,6\text{ ppm}$).

O espectro de RMN¹³C foi obtido para se notarem os acoplamentos P-C, mesmo não existindo modelos na literatura. Dessa forma, condizente novamente com a estrutura **156**, observaram-se acoplamentos de fósforo com NC= ($^2J=6\text{Hz}$), HC= ($^3J=4,5\text{Hz}$) e COO ($^3J=6\text{Hz}$).

O espectro de Massa de **156** forneceu informações importantes sobre a característica de fragmentação de fosforamidas vinílicas (sugeridas no Esquema 1.37), notando-se o pico do íon molecular ($m/z=327$).

O composto **156** apresentou ótima estabilidade, podendo ser estocado por mais de um ano sem prejuízo de sua pureza.

ESQUEMA 1.38



1.5.2) Reações de 100 com PX_3 (X=Ph, OEt)

1.5.2.1) Reação com PPh_3

Ao contrário de α -azido acrilatos como 118, α -azidoestirenos têm sido pouco estudados frente a trifenilfosfina^{22,23}. No caso das vinil azidas 100, 134 e 138, a existência de grupos carbonilados cis ao grupo azida permite a possibilidade de ciclizações intramoleculares em reações do tipo Aza-Wittig^{5,13,14,18-21}.

Com o propósito de se obterem informações nesse sentido, efetuou-se a reação entre 100 e Ph_3P por 15h à T.A. O produto da reação foi tratado com Et_2O , obtendo-se 80% de material solúvel, analisado por IV e RMN^1H . Estes dados demonstram a formação de β -benzoil propionato de metila 158, sobretudo pela banda no IV em $1685cm^{-1}$ e pelos sinais de prótons aromáticos desprotegidos ($\delta 8,0$), no espectro de RMN^1H . Ainda, o fragmento CH_2CH_2 é evidenciado pelos dois tripletes em $\delta 2,65$ e $\delta 3,20$. Estes dados são os mesmos encontrados na literatura para o composto 158^{67,68}, ou seja, a formação do ilídeo 159 é seguida de extensiva hidrólise nas condições de reação (Esquema 1.38). A presença de Ph_3PO como sub-produto de hidrólise também foi notada (IV: 1190, 1120, $545cm^{-1}$; RMN^1H : 7,4-7,7m).

1.5.2.2 Reação com $P(OEt)_3$

Sendo que a fosforamida 156 apresentou excepcional estabilidade e facilidade de preparação (a partir de 118 e $P(OEt)_3$), testou-se a mesma reação com a vinil azida 100. Mais uma vez, a tentativa de observação do aduto intermediário de fósforo não foi possível, obtendo-se novamente o produto de hidrólise 158 (Esquema 1.38) acompanhado de outras impurezas e sub-produtos da fosfita.

A não observação de intermediários como 159 (Esquema 1.38) a partir da vinil azida 100 e derivados de P(III) deve refletir uma baixa estabilidade e grande facilidade de hidrólise, contrastando fortemente com os resultados observados para 118, onde os adutos de fósforo foram isolados. Este fato naturalmente sugere diferenças eletrônicas entre os substituintes ligados ao fragmento $=CN_2$ (fenila ou carbonila).

A obtenção de β -benzoil propionato 158 a partir da vinil azida 100 (via hidrólise *in situ* do intermediário 159), apresenta um caminho alternativo para a síntese desta importante classe de compostos. A preparação de 158 é também convenientemente realizada através da reação de Friedel-Crafts entre anidrido succínico e benzeno (catalisada por $AlCl_3$)^{68b}, seguido de esterificação.

ESQUEMA 1.39

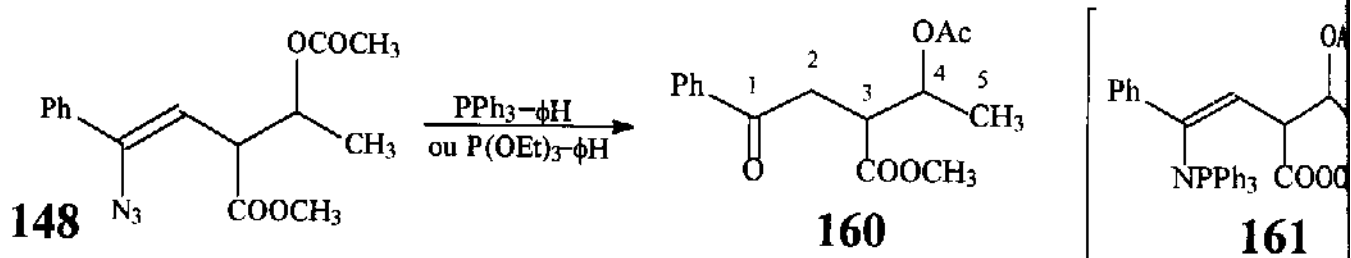


Tabela 1.20A: IV(CH_2Cl_2 , cm^{-1}) de 160 e 164

	COO	COPh
160	1740	1685
164	1740	1685

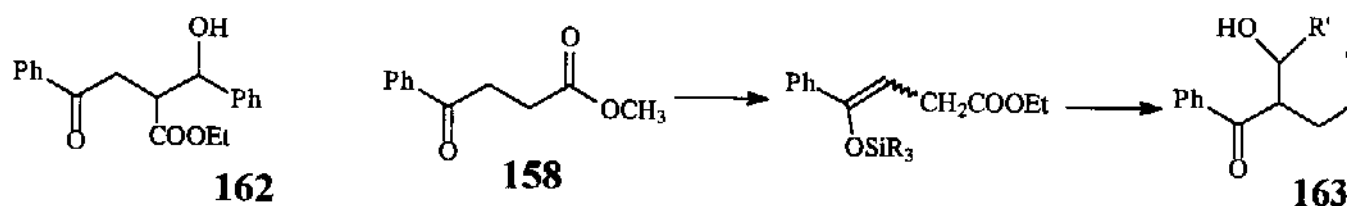
Tabela 1.20B: RMN¹H (CCl_4/TMS , ppm(Hz)) de 160 e 164

	CH_2	CH	CHO	CH_3	CH_3CO
160A	3,00dd (17,5;3,5) 3,47dd (17,5;9,5)	3,32ddd (9,5;4,5;3,5)	5,18dq (6,5;4,5)	1,27d(6,5)	1,98s
160B	3,01dd (17,5;3,5) 3,47dd (17,5;9,5)	3,19ddd (9,5;4,5;3,5)	5,24dq (6,5;4,5)	1,26d(6,5)	1,96s
164A	3,19dd (17;3,5) 3,36dd (17;8)	3,20m	4,06 dq (6,5;6,5)	1,15d(6,5)	
164B	3,25dd (17;5,5) 3,38dd (17;8)	3,11m	3,99dq (6;6,5)	1,17d(6,5)	

Tabela 1.20C: RMN¹³C (75MHz, CCl_4/TMS , ppm) de 160 e 164

	C_1	C_2	C_3	C_4	CH_3	CH_3CO
160A +	195,4	35,7	44,7	69,4	20,6	18,0
160B	195,3	35,3	44,3	69,0	20,5	17,2
164b	195,9	36,4	46,3	66,9	20,7	

ESQUEMA 1.40 (Ref 72,77)



Contudo, a obtenção de β -benzoil propionatos contendo diversos substituintes nas posições 2 e 3 requerem rotas de síntese mais elaboradas, sendo extensivamente estudadas⁶⁹⁻⁷². Alguns derivados dessa natureza apresentam marcante atividade biológica⁶⁹, sendo também muito utilizados como intemediários na síntese de vários heterocíclicos importantes, como piridazinonas⁷³, naftalenos⁷⁴, tiazóis⁷⁵ e γ -butiro lactonas^{68a,70-72,76}. Dessa maneira, a reatividade das vinil azidas polifuncionais **134** e **148** frente a PPh_3 e P(OEt)_3 merece um estudo mais elaborado, e comparação com os resultados verificados para a vinil azida **100**.

1.5.3) Reação de **148** com PX_3 (X=Ph, OEt)

1.5.3.1) Reação com PPh_3

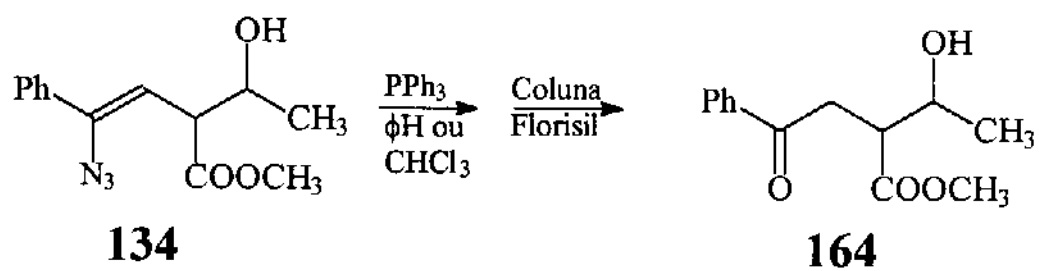
Quando a vinil azida diéster **148** é deixada na presença de PPh_3 em condições semelhantes às observadas para **100** e **118**, verifica-se a formação de produto de hidrólise correspondente, **160** (Esquema 1.39). A formação do fragmento benzoil é mostrada através dos dados nos espectros de IV (1685cm^{-1}), RMN^1H ($\delta 7,45-7,95\text{m}$) e RMN^{13}C ($\delta 195,3$). Ainda, no espectro de RMN^1H verificam-se os sinais para o próton metínico OCH ($\sim\delta 5,2\text{dq}$) e para o fragmento CH_2CHCO , formando um sistema do tipo ABC ($\delta 3,0-3,5$, três sinais distintos) (Tabela 1.20). A separação de Ph_3PO e outras impurezas através de coluna cromatográfica (florisil) forneceu 55% de **160** (1:1 diastereoisômeros).

A obtenção de β -benzoil diéster **160** em condições brandas a partir de **148** demonstra novamente a capacidade de vinil azidas funcionalizadas na transformação para compostos importantes sinteticamente⁶⁸⁻⁷⁶. No caso de **160**, encontrou-se apenas um exemplo na literatura de um composto análogo; porém, como sub-produto de degradação de heterocíclicos⁷⁷ (Esquema 1.40, **162**). É interessante notar que a obtenção direta de **160** a partir da condensação de **158** com aldeídos não é possível, já que a formação do enolato ocorre preferencialmente com a participação da carbonila aromática, fornecendo o produto **163** substituído na posição β - ao éster⁷², e não em α como em **160**.

A obtenção de **160** como produto de hidrólise do intermediário (não isolado) **161** está em concordância com os resultados observados para **158**. Ainda, a obtenção de cetonas a partir da reação de vinil azidas com trietilfosfita e posterior hidrólise *in situ* do ilídeo formado (com HCl aquoso) tem relato na literatura¹⁶.

O composto **160** é extremamente estável e foi estocado durante anos sem apresentar sinais de decomposição.

ESQUEMA 1.41



1.5.3.2) Reação com P(OEt)₃ e Tentativa de Reação com PhCHO-Ph₃P

A reação de **148** com P(OEt)₃ procede de forma análoga à PPh₃, fornecendo novamente o composto **160** a partir da hidrólise do ilídeo derivado análogo à **161**. A obtenção de **160** se dá, portanto, a partir de quaisquer um dos dois reagentes de fósforo, semelhante ao composto **158** (Esquema 1.39)

A reação de aza-ilídeos de fósforo com carbonilas é um excelente método de obtenção de ligação C-N semelhante às reações de Wittig^{5,13,18-22}. Dessa forma, a reação entre **148** e PPh₃ na presença de benzaldeído foi efetuada, com a intenção de se tentar trapear o possível intermediário iminofosforano **161**, antes de ser hidrolisado no meio. Mais uma vez, entretanto, obteve-se somente o produto de hidrólise **160** acompanhado de benzaldeído e Ph₃PO.

1.5.4 Reação de **134** com PPh₃

A reação de vinil azida **134** com trifenilfosfina objetivou a comparação de comportamento com as vinil azidas **100** e **148**, quando se obtiveram os produtos de hidrólise **158** e **160**, respectivamente. Apesar da relativa facilidade de hidrólise dos ilídeos intermediários formados nos casos anteriores, (nas próprias condições de reação), a grande afinidade de compostos de fósforo por oxigênio permite criar uma expectativa quanto à reação de **134**, contendo um grupo OH livre.

De fato, a vinil azida **134** quando submetida à reação com PPh₃, apresentou ao final uma mistura complexa de produtos, denotada pelo espectro de RMN¹H com sinais pouco resolvidos em várias regiões. Este material foi filtrado em coluna cromatográfica (florisil), obtendo-se duas bandas principais: a mais polar constituiu-se de Ph₃PO (cerca de 50%). As primeiras frações forneceram, em 40% (1:1 diastereoisômeros) o produto de hidrólise correspondente **164**. Os dados de IV, RMN¹H e ¹³C de **164** são muito concordantes com a estrutura designada, apresentando boa semelhança com **160**. Apenas, o próton OCH aparece mais protegido (cerca de 1,1 ppm), devido à falta do grupo acetil. (Tabela 1.20)

Comparando-se o espectro de RMN¹H de **164** com o do produto bruto, antes da coluna, verifica-se que **164** não está presente inicialmente (pela falta do conjunto ABC (CHCH₂) em δ3-3,5 e de PhCO em δ8,0). Portanto, **164** deve ter sido formado a partir da hidrólise, na coluna, de algum intermediário contendo fósforo.

Quando os isômeros **134A** e **134B** separadamente foram deixados nas condições de reação de Staudinger com PPh₃, os espectros de RMN¹H e ³¹P (em CCl₄) novamente indicaram uma mistura complexa de produtos. Particularmente, os espectros de RMN³¹P apresentaram, para cada

FIGURA 1.9

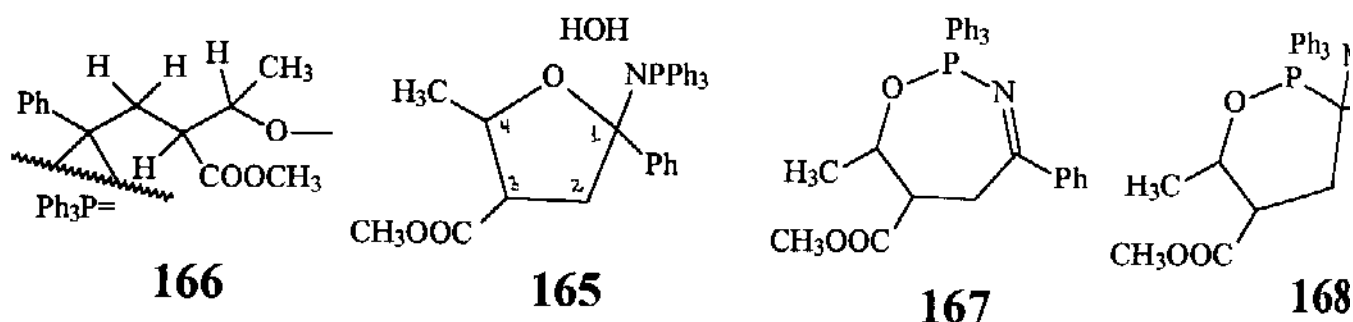


Tabela 1.21A: IV(KBr, cm^{-1}) de 165A e 165B

	NH	COO	PPh ₃
165A, 165B	3500;3450	1725	1115;1010;995; 690-750;525

Tabela 1.21B: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS, ppm(Hz)) de 165A, 165A' e 165B.

	H ₂	H ₂ '	H ₃	H ₄	Ac/2, 4 (NO 2) 2-Ph
165A	2, 35ddd (13, 5;12;5, 5)	4, 15ddd (13, 5;7;1, 5)	3, 60ddd (12;10;7)	4, 28dq (10;6)	0, 99d(6)
165A'	2, 8m	3, 9m	2, 55m	4, 27m	1, 14d(6)
165B	2, 37ddd (14;10;6)	3, 79ddd (14;7;1, 5)	4, 17ddd (10;8;7)	4, 32dq (8;6)	1, 03d(6)

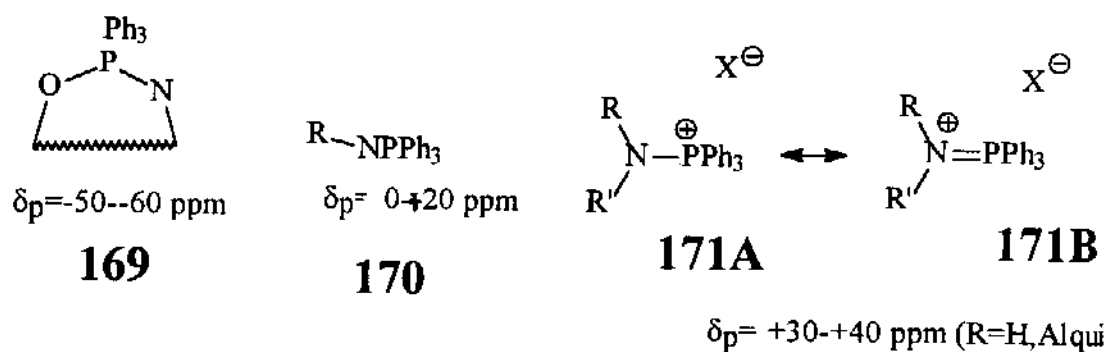
Tabela 1.21C: RMN¹³C (75MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de 165A, 165A' e 165B

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	CH ₃
165A	96, 5d(4, 5)	47, 1d(8, 5)	50, 9	78, 1	18, 9
165A'	96, 0d(4, 5)	47, 7d(8)	49, 9	77, 3	18, 9
165B	97, 0d(4, 0)	44, 7d(8, 5)	47, 7	76, 9	17, 6

Tabela 1.21D: RMN³¹P (90MHz, CDCl₃, H₃PO₄, 85%P.EXT. ppm) de 165A, 165A', 165B e 174.

	165A	165A'	165B	174
δ_P	33, 4	32, 3	33, 3	36, 3

FIGURA 1.10(Ref 18,79-82)



$\delta_P = +30-+40$ ppm (R=H, Alqui)

isômero, 3 sinais na região δ -5-+5ppm e um sinal em δ 26-27ppm em intensidades diferentes, demonstrando a presença de compostos contendo fósforo.

Todavia, quando os produtos de reação foram deixados em solução (CCl_4 , Et_2O) por algumas semanas, mesmo a baixas temperaturas, observou-se a formação de um material sólido ficando gradativamente insolúvel no meio. Trituração com éter etílico para ambas as reações, fornecem sólidos diastereoisoméricos, em quantidades equivalentes para cada reação (30-40% da massa de $134 + \text{PPh}_3$)*

Através de uma coleção de dados físicos (IV, RMN^1H , ^{13}C , ^{31}P , RMN bidimensionais, NOE-DIF, EM), sugere-se a estrutura **165** como produto da reação (Figura 1.9). A partir da vinil azida **134B**, obteve-se **165B** como único isômero; já **134A** forneceu mistura de diastereoisômeros na proporção de 2,5:1. A presença de fósforo em **165** foi inferida à partir do espectro de IV, apresentando bandas características de $-\text{PPh}_3$ ⁷⁵ (Tabela 1.21) e a inexistência de Ph_3PO (falta da banda em 1190 cm^{-1}). Ainda, RMN^1H e ^{13}C mostraram acoplamentos $J_{\text{H-F}}$ e $J_{\text{C-F}}$ e sinais de $-\text{PPh}_3$ (δ 7,4-7,8 e δ 120-135, respectivamente). A incorporação de H_2O fica evidenciada pelas bandas no IV (3500 e 3450 cm^{-1}) e pelo sinal largo em δ 10,5 no espectro de RMN^1H . Particularmente, RMN^1H indica a presença de quatro núcleos quimicamente diferentes (H_2 , H_2' , H_3 e H_4 em δ 2,30-4,30). RMN^{13}C confirma a formação de CH_2 (δ 44-48) e de carbono ipso sp^3 (δ 96-97).

O esqueleto carbônico de **165** foi definido rigorosamente através de experimentos com RMN bidimensionais⁵³, fornecendo dados conectivos importantes:

- HETCOR (correlação heteronuclear ^1J) apontou quais prótons no espectro de RMN^1H são respectivos ao metileno e quais prótons metínicos são ligados aos carbonos em δ 47-51 e δ 77-78;

- COLOC (correlação heteronuclear $^1\text{J}-^3\text{J}$) permitiu confirmar a existência dos fragmentos $\text{CH}_3\text{CH-O}$ e CH_3OCO ;

- COSY (correlação homonuclear $^2\text{J}-^3\text{J}$) demonstrou que os dois prótons metilênicos estão acoplados com o fósforo, já que aparecem no espectro de RMN^1H como duplo dubleto de dubletos, mas no espectro bidimensional só mostram duas correlações (entre si e com H_3 , $^4\text{J}_{\text{H-P}}=1,5$ e $5,5-6\text{ Hz}$).

Com este conjunto de dados, o fragmento **166** pôde ser confirmado (Figura 1.9). Os acoplamentos $J_{\text{P-H}_2}$, $J_{\text{P-H}_2'}$ (RMN^1H) e $J_{\text{P-C}_2}$, $J_{\text{P-C}_1}$ (RMN^{13}C) indicam a proximidade destes núcleos com o fósforo. Desse

* O material que foi solúvel em Et_2O mostrou um espectro de RMN^1H contendo ainda vários sinais complexos não identificados.

ESQUEMA 1.42

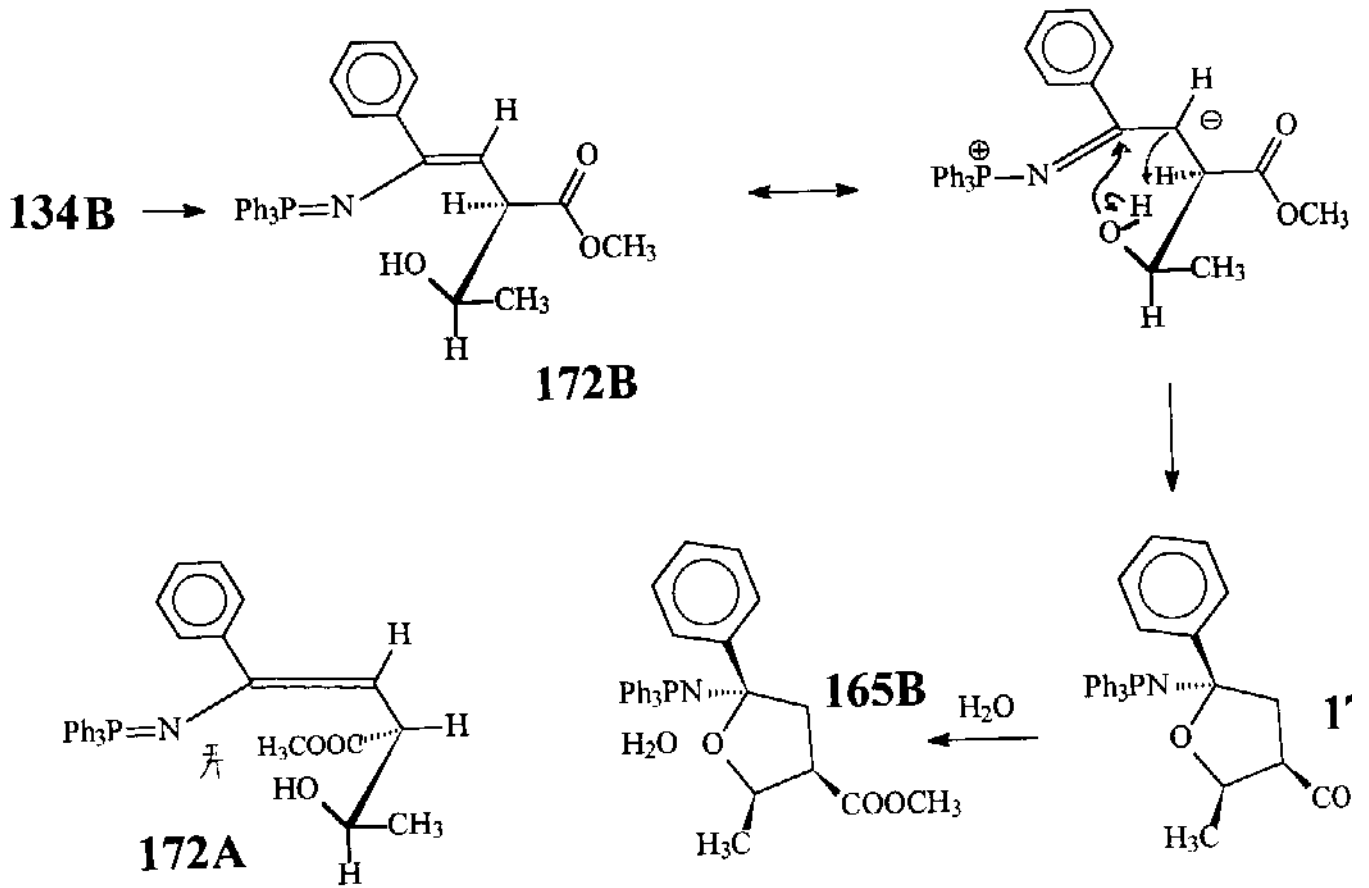
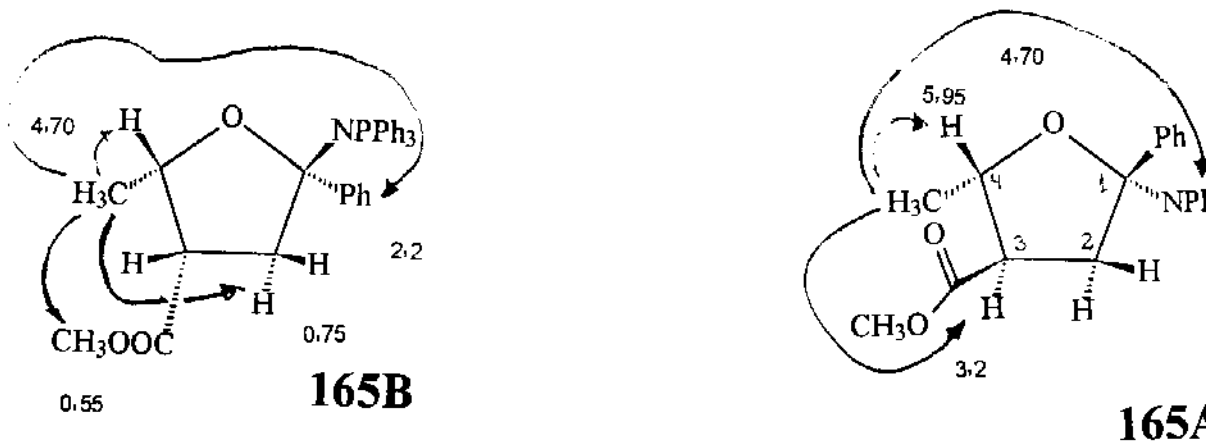


FIGURA 1.11



modo, outras estruturas utilizando o fragmento **166** são excluídas. Por exemplo, **167** e **168** deveriam apresentar $^2J_{P-C}$ e $^3J_{P-H}$, ou seja, fósforo acoplado com o fragmento OCH, que não foi observado.

Os espectros de RMN ^{31}P de **165A** e **165B** forneceram dados importantes sobre o fragmento NPPH $_3$ (Figura 1.10). A estrutura do tipo **169B** possui valores de ppm típicos da ordem de δ -50 — -60 79 , fora dos valores encontrados para **165** (δ 32,3-33,4, Tabela 1.21D). A estrutura do tipo **170** também apresenta deslocamentos típicos (δ 0-20 ppm) $^{18,80-82}$, abaixo do encontrado para **165**. Já a estrutura do tipo **171** é adequada aos valores de **165**, cobrindo a faixa de δ 30-50 (X=Br $^-$, CF $_3$ COO $^-$, HSO $_4^-$, etc.) 18,81,82 .

A estereoquímica relativa dos centros C $_1$, C $_3$ e C $_4$ em **165A** e **165B** foi completamente definida por experimentos com NOE-DIF (Figura 1.11). Irradiação de CH $_3$ em **165A** levou à um enriquecimento do próton H $_3$ e dos prótons em NPPH $_3$. Ou seja, CH $_3$ cis à NPPH $_3$ e trans à COOCH $_3$ em **165A**. Já a irradiação de CH $_3$ em **165B** mostrou enriquecimento de CH $_3$ O, H $_2$ (δ 2,37) e de Ph. Assim, em **165B** CH $_3$ é cis à fenila e à COOCH $_3$. É interessante observar que o enriquecimento de H $_2$ em δ 2,37 indica uma estereoquímica trans desse próton em relação à NPPH $_3$. Dessa forma, o valor de $^4J_{H_2-P}$ (6Hz) é coerente com a existência de um efeito W entre estes núcleos 82A . Já para $^4J_{H_2'-P}$ o valor de 1,5Hz representa a falta desse efeito pelo fato dos núcleos estarem na mesma face do anel, em **165B**.

Estes dados concordam plenamente com a estereoquímica pré-estabelecida para as vinil azidas de partida: **134A** (anti) fornecendo **165A** (CH $_3$ trans COOCH $_3$) e **134B** gerando **165B** (CH $_3$ cis COOCH $_3$). Ainda, foram úteis como resultado confirmatório da formação de um sistema anelar como **165** 83A .

O mecanismo de reação postulado para a obtenção de **165** deve passar pela formação inicial de iminofosforano **172** que não sofre hidrólise no meio devido à rápida ciclização para **173**. A incorporação posterior de H $_2$ O fornece **165** como único produto identificado (30-40% de rendimento) (Esquema 1.42).

Em relação à obtenção de **165**, não se conhecem derivados de α -(trifenilfosforanilidenoamino)tetraidrofurano na literatura. O único exemplo relatado apenas sugere a formação de uma espécie similar como intermediário de reação 83B .

O composto **165B** não reage com p-nitrobenzaldeído à T.A.; com cloreto de pivaloila-Et $_3$ N, obteve-se hidrólise de **165B**, fornecendo o β -benzoil derivado **164B** e um composto sólido (P.F.221-224°C). O mesmo resultado é observado na termólise de **165** em benzeno ou em tentativas de recristalização. O sólido isolado apresenta principalmente o fragmento (Ph) $_n$ P (n=2,3), notado pelos espectros de IV, RMN 1H , ^{13}C e ^{31}P (Esquema 1.43 e Tabela 1.22), muito semelhante ao mesmo fragmento em **165**. O espectro de massa deste

ESQUEMA 1.43

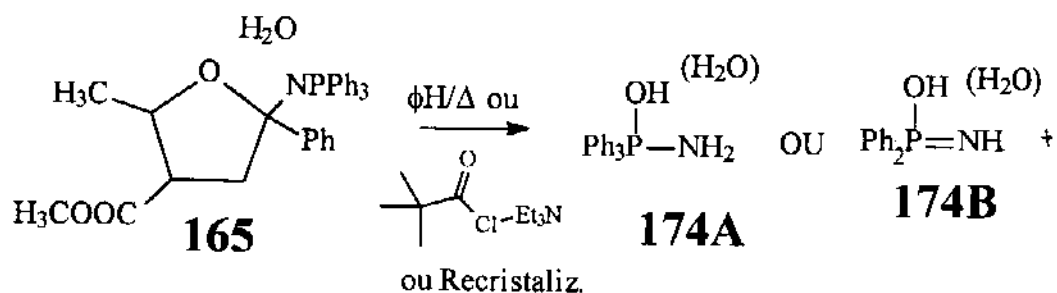


Tabela 1.22A: IV (KBr, cm^{-1}) de 174

NH	PPh _n
3500; 3450	1438; 1120; 690-760; 525

Tabela 1.22B: RMN¹H (300 MHz; CDCl₃/TMS; ppm) de 174

H _{oφ}	H _{pφ}	H _{mφ}
7,85m	7,70m	7,60m

Tabela 1.22C: RMN¹³C (75 MHz; CDCl₃/TMS; ppm (Hz)) de 174

C _{pφ}	C _{mφ}	C _{oφ}	C _{iφ}
134,4d(1)	133,6d(10)	129,8d(13)	124,0d(102)

$\delta_{31\text{P}}$ (CDCl₃) = 36,3 ppm

sólido também apresentou o pico-base de $m/z=176$ sugerindo a presença de $NPPh_3$ ⁶⁴. Ph_3PO e outras estruturas simples contendo $P=O$ são descartadas pela falta de bandas (no IV) na região de 1200 cm^{-1} . Nenhum composto contendo este fragmento na literatura se adequou aos dados físicos obtidos, apesar de aparentemente simples. Sugere-se, portanto a formação de uma das espécies **174A** ou **174B**, contendo ou não uma molécula de H_2O incorporada.

Tentativas de recristalização deste produto de degradação de **165** não foram eficientes na obtenção de material suficientemente puro para uma análise elementar adequada. A impossibilidade de caracterização deste composto por métodos físicos usuais sugere a necessidade de experimentos com Raio-X de mono-cristais. A aplicação desta potente técnica de identificação de compostos cristalinos tem sido cogitada para a elucidação das possíveis estruturas **174**, propostas ainda em curso em nosso laboratório.

ESQUEMA 2.1

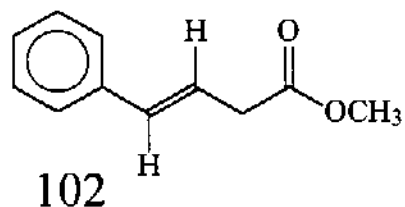
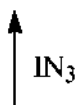
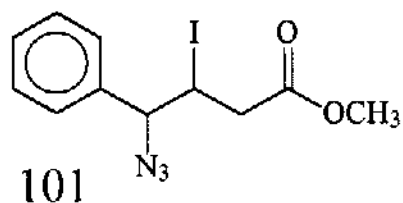
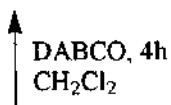
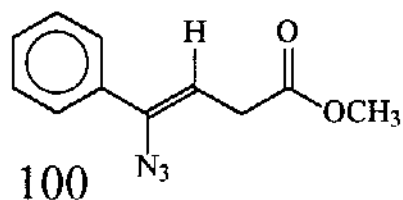
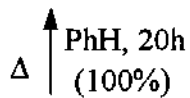
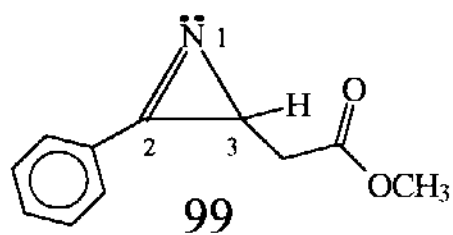


Tabela 2.1A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS, ppm (Hz)) de 99

H ₃	CH ₂	CH ₂	OCH ₃	Ph
2,34dd (6,5;4)	2,09dd (16,5;6,5)	2,94dd (16,5;4)	3,66s	7,50m; 7,90m

Tabela 2.1B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS, ppm) de 99

N=C ₂ ; COO	Ph-p	Ph-o,m	Ph-i	OCH ₃	CH ₂	CH
171,0; 169,7	132,4	128,8; 129,6	125,4	51,0	38,7	27,2

PARTE 2) 1-AZIRINAS

2.1) REATIVIDADE DA 1-AZIRINA 99 FRENTE A COMPOSTOS CARBONILADOS EM MEIO BÁSICO

A química de 1-azirinas contendo grupos funcionais reativos tem fornecido interessantes resultados do ponto de vista sintético e mecanístico, conforme apresentado no Capítulo I (Introdução). Apesar disso, estudos envolvendo o comportamento de 1-azirinas funcionalizadas têm ficado restritos, principalmente às condições de termólise (e fotólise)^{30,40} ou em reações com nucleófilos^{26,46-49,51}.

Neste sentido, o caráter eletrofílico do carbono-imino e a participação de outros centros deficientes de elétrons afastados do anel foram verificados, através da preparação de **99** e sua utilização frente a nucleófilos nitrogenados⁵¹ (Esquema 2.1). Por outro lado, a presença do grupo acetato em **99** promove também a possibilidade de se estudar o comportamento em meio básico de 1-azirinas contendo um grupo metileno ativado adjacente ao anel, tema que ainda não foi abordado na literatura. É interessante ressaltar que esta possibilidade surge a partir da observação dos comportamentos da iodo azida **101** e da vinil azida **100** na presença de base (ambos intermediários na síntese de **99** e também contendo um grupo metileno ativado). A participação do grupo acetato (α ao iodo) na desidroalogenação de **101** é fundamental na formação dos intermediários alil azidas **115** e na posterior obtenção das vinil azidas **100** e **118**. Já a presença de metileno ácido α à dupla ligação na vinil azida **100** permite a entrada em reações de condensação com aldeídos, também catalisada por base (Parte 1).

Os prótons metilênicos na 1-azirina **99** devem possuir um pKa alto, da ordem de ésteres alifáticos comuns. Entretanto, a presença de um anel tensionado ligado diretamente ao grupo acetato deve influir no comportamento de **99** em meio básico.

Estes fatos nos incentivaram a estender para **99** os estudos envolvendo a química de sistemas contendo um grupo CH_2 ativado na presença de base. Deste modo, a reatividade de **99** frente a reagentes carbonilados e base foi verificada, em condições análogas aos estudos com a vinil azida **100**, mas de forma mais abrangente devido à grande versatilidade apresentada por **99**, com os resultados discutidos a seguir.

ESQUEMA 2.2

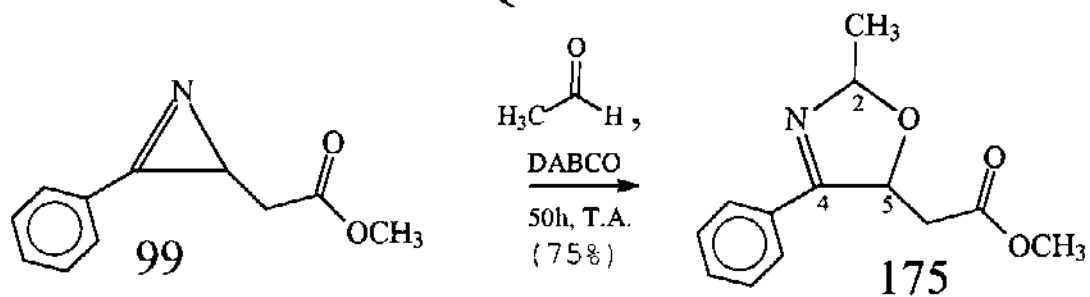


Tabela 2.2A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 175c e 175t

	H ₂	H ₅	CH ₂	CH ₂	OCH ₃	Ph	CH ₃
175c	5,83m	5,51ddd (9;3;3)	2,81dd (15;3)	2,40dd (15;9)	3,63s	7,8m; 7,4m	1,45d (6)
175t	5,82m	5,63ddd (9;5,5;3)	2,62dd (15;3)	2,41dd (15;9)	3,63s	7,8m; 7,4m	1,44d (6)

Tabela 2.2B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 175c e 175t

	C ₂	C ₄	C ₅	CH ₂	COO	OCH ₃	Ph	CH ₃
175c	102,6	167,3	80,8	40,4	169,5	51,2	129,0-131,7	23,0
175t	101,8	167,4	80,4	37,9	169,6	51,3	128,0-131,3	21,9

2.1.1) Preparação da 1-Azirina 99

A termólise³¹ ou fotólise³² de vinil azidas constitui-se no método mais geral de preparação de 1-azirinas^{2,3}, e foi aplicado na síntese de 99⁵¹ com ótimos resultados. De fato, a termólise da vinil azida 100 (benzeno, 20h), leva à conversão total para a 1-azirina 99, sem traços de sub-produtos (Esquema 2.1). Os dados físicos de 99 são bem característicos para 1-azirinas, especialmente o efeito de proteção observado para o próton e o carbono C3 nos espectros de RMN¹H e ¹³C (δ 2,34 e δ 27,2, respectivamente). Nota-se ainda, no espectro de RMN¹H, o efeito anisotrópico da ligação imino sobre os prótons orto na fenila (δ 7,90 m) e o sistema ABC respectivo ao fragmento CH-CH₂ (três dd em δ 2,1-2,9) (Tabela 2.1). O espectro de IV de 99 ajuda a confirmar o consumo total da vinil azida 100 (falta da banda em 2100cm⁻¹), mostrando principalmente uma banda forte em 1740cm⁻¹ (C=N e COO).

A 1-azirina 99 é um composto estável à temperatura ambiente, podendo ser estocada por meses sem prejuízo de sua pureza. Ainda, sua facilidade de obtenção livre de sub-produtos exclui a necessidade de purificação, sendo utilizada diretamente em todas as reações subsequentes.

2.1.2) Reações de 99 com Aldeídos Alifáticos

2.1.2.1) Reação com Acetaldeído

Os excelentes resultados observados nas condensações entre acetaldeído e 100, 102 e 118 (na obtenção, respectivamente, de 134, 143 e 131) torna este aldeído um reagente carbonilado adequado para uma investigação inicial envolvendo a reatividade de 99 em meio básico.

Assim, a 1-azirina 99 foi deixada nas mesmas condições utilizadas nas reações de vinil azidas com aldeídos: 1,5 equivalentes de base (DABCO) e acetaldeído como solvente ([DABCO] = 1,1M). Após 50h à T.A., o tratamento usual (retirada do excesso de aldeído à pressão reduzida e lavagem com H₂O) forneceu um óleo amarelo, analisado por RMN¹H. No espectro, notou-se o consumo total da 1-azirina de partida e a formação exclusiva de cis e trans 2-metil-4-fenil-3-oxazolina-5-acetato de metila 175 em 90% de rendimento (e pureza maior que 90%) (Esquema 2.2).

Todos os dados físicos (IV, RMN¹H e ¹³C, EM) são totalmente concordantes com a formação de 175 como o produto de ciclocondensação entre 99 e acetaldeído (1:1 diastereoisômeros). Em ambos os isômeros, o espectro de RMN¹³C apresenta 2 prótons metínicos H₂ e H₅ bastante

FIGURA 2.1 (Ref. 41,85)

R=CH₃,Ph;
R'=Ph,-C₆H₄Cl,Et,i-Pr.

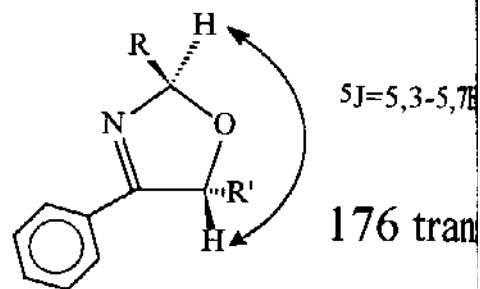
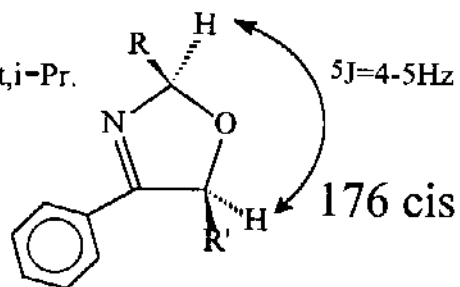


FIGURA 2.2

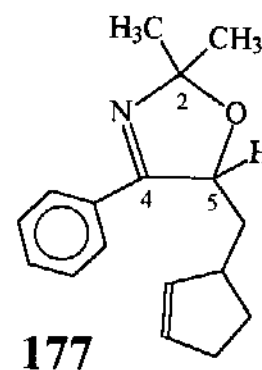
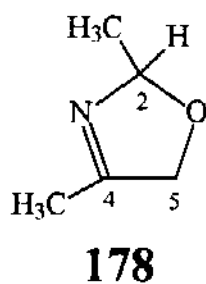
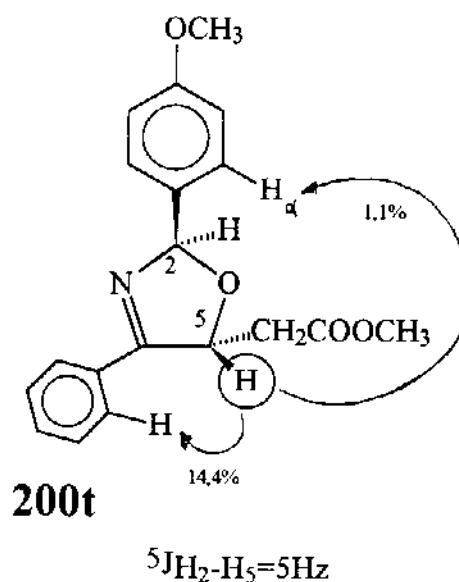
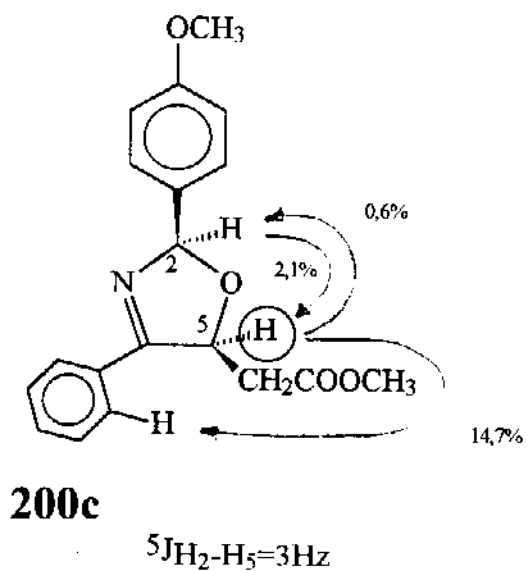


Tabela 2.3: RMN¹H e ¹³C de 177 e 178 (Ref. 41 e 87)

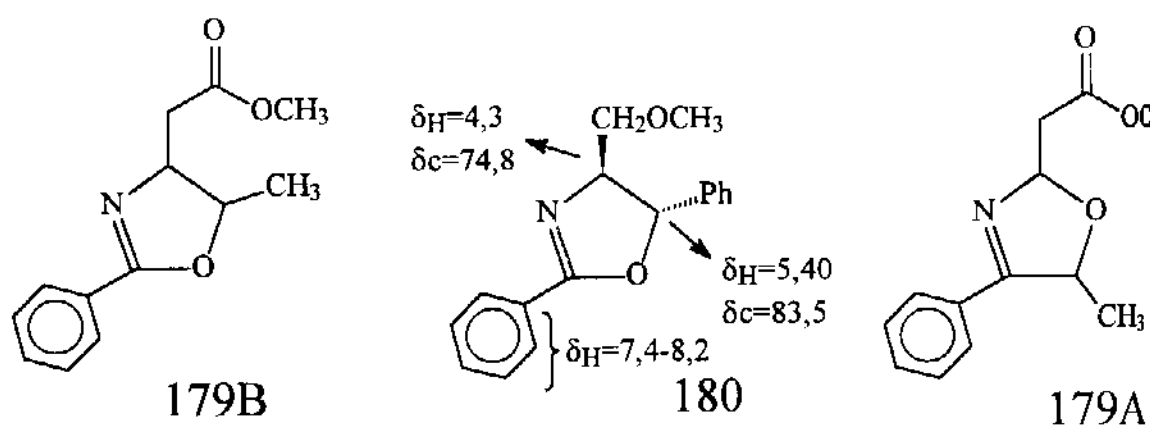
	H ₂	H ₅	H-Ph	C ₂	C ₄	C ₅
177 (CCl ₄)		5, 2m	7, 2-7, 4m, 7, 6-7, 7m	108, 8	168	83,
178 (CDCl ₃)	5, 45m			105, 5	169	76

desprotegidos (δ 5,5-6,0) devido à proximidade simultânea de dois elementos eletronegativos (N e O). O próton H5 aparece acoplado com os prótons diastereotópicos CH₂ formando um sistema do tipo AXY. O acoplamento a longa distância (homoalílico) entre H5 e H2 também é notado, fazendo com que o sinal de H5 tenha a multiplicidade de duplo dubleto de dubletos (ddd) (Tabela 2.2). Este tipo de acoplamento homoalílico já foi observado para outras 3-oxazolininas reportadas na literatura, sendo útil na designação da geometria de cada isômero ($^5J_{H_2-H_5 \text{ cis}} < ^5J_{H_2-H_5 \text{ trans}}$)^{41,85,86}. Este critério foi baseado na observação de fenômenos similares em outro heterocíclicos contendo insaturação (2,5-diidropirróis e 2,5-diidrofuranos) e experimentos com ¹³C -¹H satélite^{85,86} (Figura 2.1).

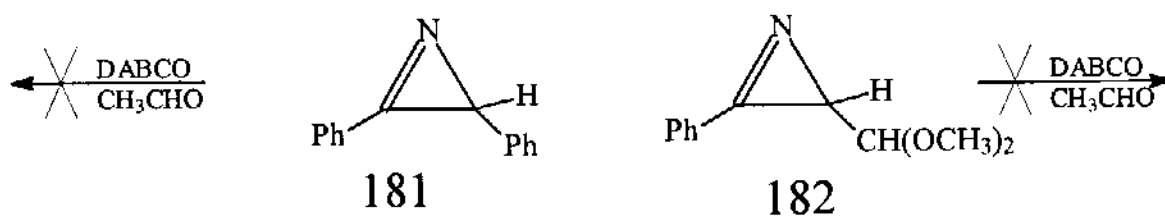
Entretanto, 3-oxazolininas contendo outros substituintes além de alquil ou aril (por exemplo 2,5-dimetoxi-3-oxazolininas) apresentam valores de ⁵J diferentes ($^5J_{H_2-H_5 \text{ cis}} = 3,5\text{Hz}$, $^5J_{H_2-H_5 \text{ trans}} = 0\text{Hz}$)^{87B}. Ainda, a designação da geometria de 3-oxazolininas por métodos físicos eficientes na identificação de núcleos espacialmente próximos ainda não foi relatada. Dessa forma, experimentos utilizando-se a técnica de NOE-DIF⁵³ devem ser adequados para este fim. A proximidade entre os sinais dos prótons H2-H5 no espectro de RMN¹H de 175, porém, não permite uma correta aplicação de NOE-DIF, já que a irradiação de um núcleo isoladamente não seria possível sem afetar o outro núcleo com deslocamento químico semelhante. Conforme apresentado adiante (seção 2.1.3), a reação entre 99 e aldeídos aromáticos também fornece 3-oxazolininas similarmente à obtenção de 175 (Figura 2.2). A presença de um grupo aril na posição 2 do anel desloca o próton H2 a campo mais baixo no espectro de RMN¹H cerca de 1ppm. Este fato propicia uma separação maior do que 1ppm entre H2 e H5, podendo assim ser aproveitado para experimentos com NOE-DIF. Assim, NOE-DIF do isômero cristalino 200c apresentou enriquecimento de H5 (δ 5,7; 2,1%) quando H2 foi irradiado (δ 6,7). Na mesma direção, a irradiação de H₅ provocou o enriquecimento de 0,6% em H₂. Portanto, 200c possui os dois prótons metínicos do anel em cis. Já o isômero 200t não apresentou nenhuma correlação entre H2 e H5, como esperado. Observou-se somente o enriquecimento de H_α (δ 7,3; 1,1%) quando da irradiação de H5, de acordo com a geometria trans (Figura 2.2). Estas observações concordam plenamente com as designações baseadas na diferença entre valores de $^5J_{H_2-H_5}$ nos isômeros cis e trans ($J_{\text{cis}} < J_{\text{trans}}$)^{41,85,86}. Dessa forma, o isômero 175c ($^5J_{H_2-H_5} = 3\text{Hz}$) é o isômero cis, enquanto que 175t ($^5J_{H_2-H_5} = 5,5\text{Hz}$) é o trans.

A comparação entre os dados de RMN¹H e ¹³C de 175 e os dados para 3-oxazolininas 177 e 178 (Tabela 2.3)^{41,87} demonstra uma grande coerência, particularmente para os carbonos C5 e C2. Este último aparece muito

FIGURA 2.3 (Ref. 88)



ESQUEMA 2.3



desprotegido ($\delta > 100$ ppm), já que está ligado diretamente a dois átomos eletronegativos (N e O).

A possibilidade de formação de outras estruturas isoméricas da 3-oxazolina 175 (por exemplo, 179A ou 179B) pode ser facilmente descartada através de diferenças em dados de deslocamento químico de RMN¹H e ¹³C (Figura 2.3). Em 179A, o próton metínico H2 (ddd) deveria aparecer a campo mais baixo que H5 (m), situação inversa do observado em 175 (Tabela 2.2). Já os prótons e carbonos metínicos na 2-oxazolina 179B estariam a campo mais alto que o observado em 175, refletindo menor influência do nitrogênio e oxigênio do anel sobre estes núcleos, como em 180⁸⁸. Ainda, os prótons aromáticos em 180 são mais desblindados que em 4-fenil-3-oxazolininas, devido ao maior efeito anisotrópico do grupo N=C-O.

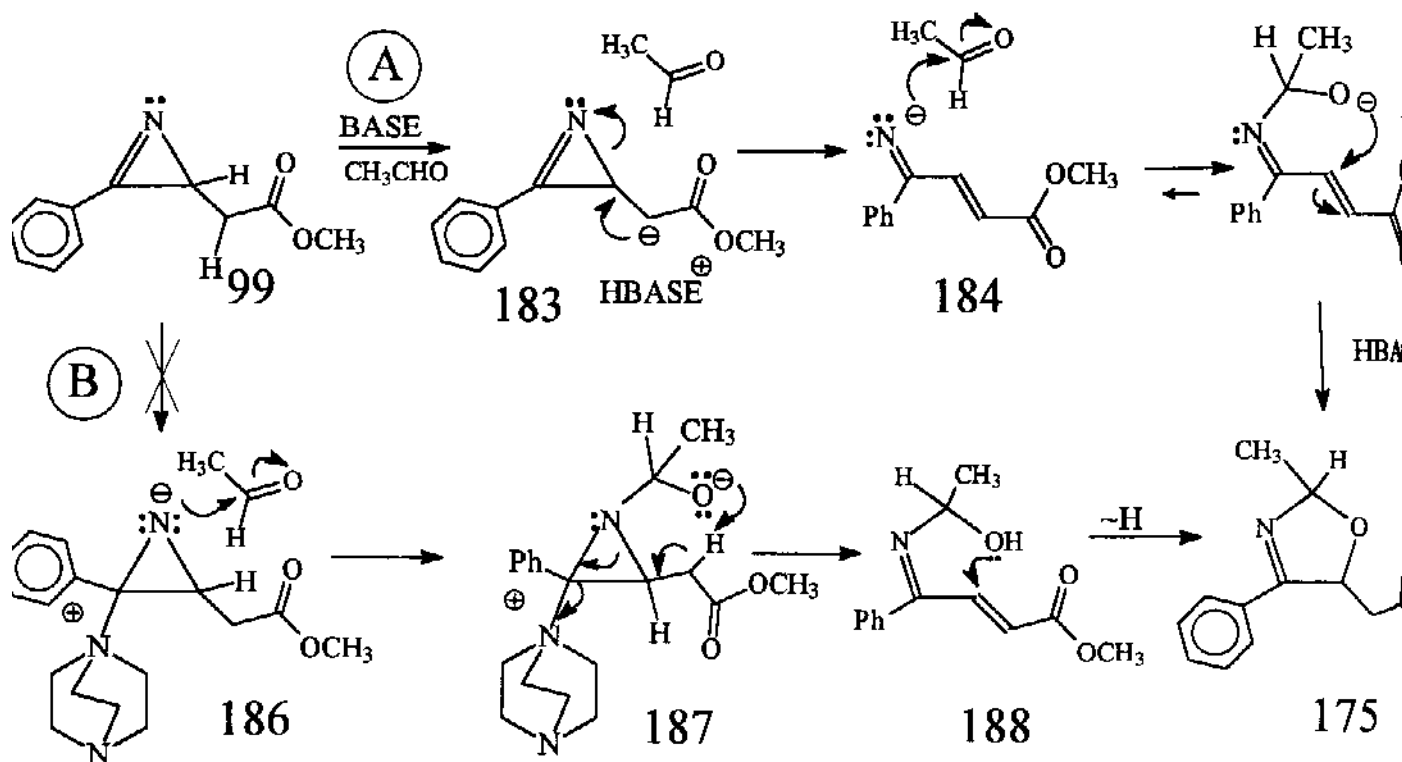
A purificação em coluna cromatográfica da 3-oxazolina 175 forneceu os dois isômeros 175c e 175t separadamente, em 75% de rendimento final. O isômero trans é óleo incolor; já o isômero 175c, inicialmente como óleo, foi cristalizado em éter de petróleo, fornecendo um sólido cristalino incolor, P.F. 60-2 °C. A obtenção de espectro de Massa para 175c propiciou a identificação* do íon molecular m/z=233 (18%), comprovando a formação de produto de cicloadição 1:1 1-azirina 99 : acetaldeído.

A preparação de 175 a partir da reação entre 99 e acetaldeído também foi efetuada, utilizando-se trietilamina no lugar de DABCO, nas mesmas condições reacionais. Entretanto, notou-se uma diminuição na velocidade de reação; após 50h o espectro de RMN¹H do produto identificou a formação de 175 e presença da 1-azirina 99 sem reagir (conversão 70-75%). A velocidade de formação de 175 também é dependente da concentração da base e volume do aldeído empregados. De fato, a presença de base como catalisador da reação é fundamental, visto que 99 é inerte apenas na presença do aldeído, sendo recuperado integralmente. Esta informação já sugere o envolvimento do grupo metileno ácido α à carbonila (e α ao anel), presente em 99, nos mecanismos de formação da 3-oxazolina 175.

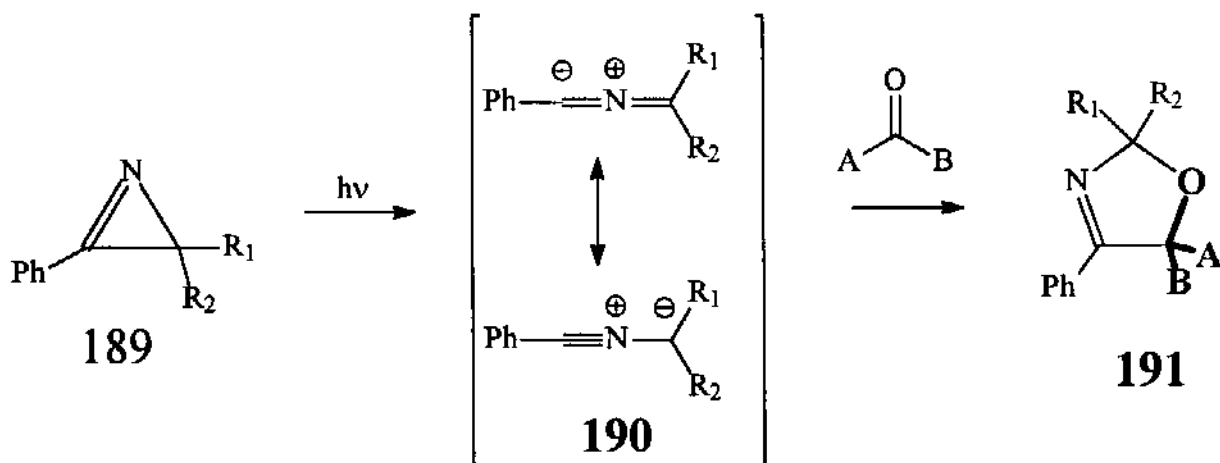
Nesta mesma direção, 1-azirinas que não possuem um próton ácido α ao anel não reagem com acetaldeído em DABCO. Deixadas nas mesmas condições efetuadas para 99, as 1-azirinas 181 e 182 foram recuperadas intactas (>90% para ambas) (Esquema 2.3). A princípio, dois caminhos de reação são plausíveis. O mecanismo A sugere a abstração inicial do próton ácido com geração de enolato 183, seguido de clivagem da ligação C-N formando a espécie 184. Ao ataque nucleofílico de 184 sobre a carbonila do aldeído sucede-se a ciclização de 185 via adição do tipo Michael e transferência de próton pela base, obtendo-se 175. Já o mecanismo B leva em conta a capacidade de DABCO atuar como nucleófilo⁸⁹

* A discussão de espectros de massa de 3-oxazolininas é abordada no tópico 2.1.6

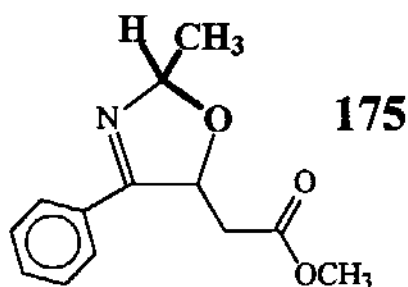
ESQUEMA 2.4



ESQUEMA 2.5 (Ref. 41)



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}$ $\text{A}, \text{B} = \text{H}, \text{Alq.}, \text{Ar}, \text{CN}, \text{C}=\text{O}, \text{OCH}_3, \text{CF}_3$.



sobre o carbono imino de **99**, reconhecidamente um centro eletrofílico reativo frente a compostos nitrogenados^{26, 46-49, 50A, 51}. Assim, a formação de N-alkil aziridina **187** (a partir de **186**) seria seguida de transferência intramolecular de próton, clivagem do anel (ligação C-N) e adição de Michael, com posterior rearranjo de hidrogênio e obtenção de **175**.

Entretanto, a reação entre **99** e acetaldeído também foi observada com catálise de K_2CO_3 , uma base não nucleofílica. A formação de **175** a partir desta reação claramente apóia o mecanismo A (retirada inicial de próton ácido por base), tornando o mecanismo B (nucleofílico) pouco provável.

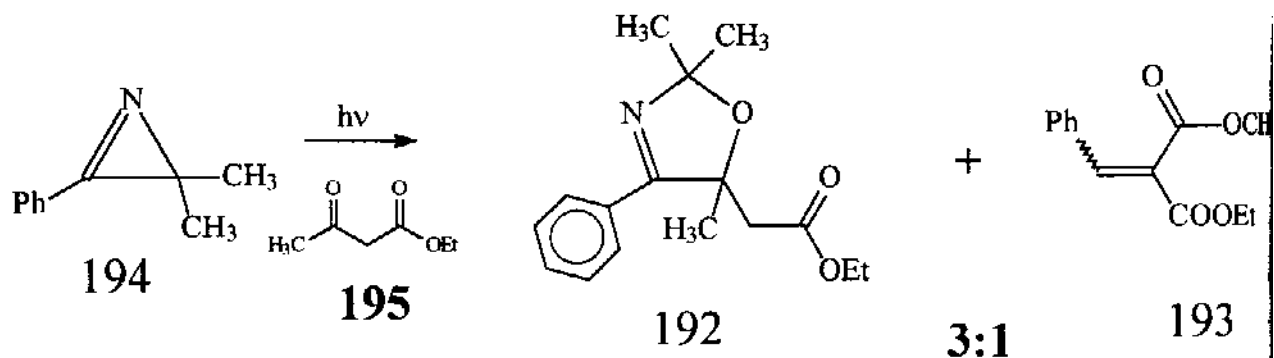
Esta conclusão possibilita a entrada em um novo comportamento na química de 1-azirinas: a clivagem da ligação C-N a partir da geração de uma carga negativa adjacente ao anel, promovida por base. Sendo que não se utilizou base forte nas reações ($pK_a > 30$), é possível que, formalmente, as espécies intermediárias **183** e **184** (Esquema 2.4) estejam presentes em concentrações muito baixas no meio, mas suficientemente reativas para deslocarem o equilíbrio na formação de **175**. Ou ainda, a retirada de próton, clivagem do anel e trapeamento de **184** pelo aldeído sejam processos concertados, mas necessariamente passando por uma etapa inicial na qual a base participa e que determina a velocidade de reação.

É interessante notar que uma das poucas rotas conhecidas de acesso à 3-oxazolininas também utiliza 1-azirinas como precursores, porém sob condições fotoquímicas⁴¹. Diferente da clivagem da ligação C-N observada para **99** em meio básico, a irradiação fotoquímica de 1-azirina **189** promove a clivagem da ligação C-C, formando espécies dipolares como intermediários (ilídio-nitrílio, **190**) (ESQUEMA 2.5). Na presença de aldeídos (ou cetonas, utilizados em excesso), **190** participa de cicloadição [3+2], fornecendo 3-oxazolininas **191** onde o fragmento O1-C5 é originário do aldeído (em **175** é o fragmento O1-C2 que provém do acetaldeído).

As reações fotoquímicas de 1-azirinas na presença de diferentes reagentes carbonilados têm sido matéria de estudo⁴¹, com obtenção de algumas 3-oxazolininas contendo grupos funcionais na posição 5 do anel (ciano, carboetoxi). Entretanto, esta reação possui sérias limitações, sobretudo devido aos baixos rendimentos verificados para carbonilas pouco reativas (como em aldeídos e cetonas). Ainda, 1-azirinas monossustituídas na posição 2 do anel fornecem 3-oxazolininas em rendimentos nunca superiores a 30%⁴¹.

Por estes motivos, a preparação da 3-oxazolinina **175** em 75% de rendimento e condições brandas ganha maior relevância. Além disso, **175** é um composto ainda inédito. A única 3-oxazolinina-5-acetato descrita é **192**, obtida como mistura 3:1 com **193** em 30% de rendimento, a partir da

ESQUEMA 2.6 (Ref.41)



ESQUEMA 2.7

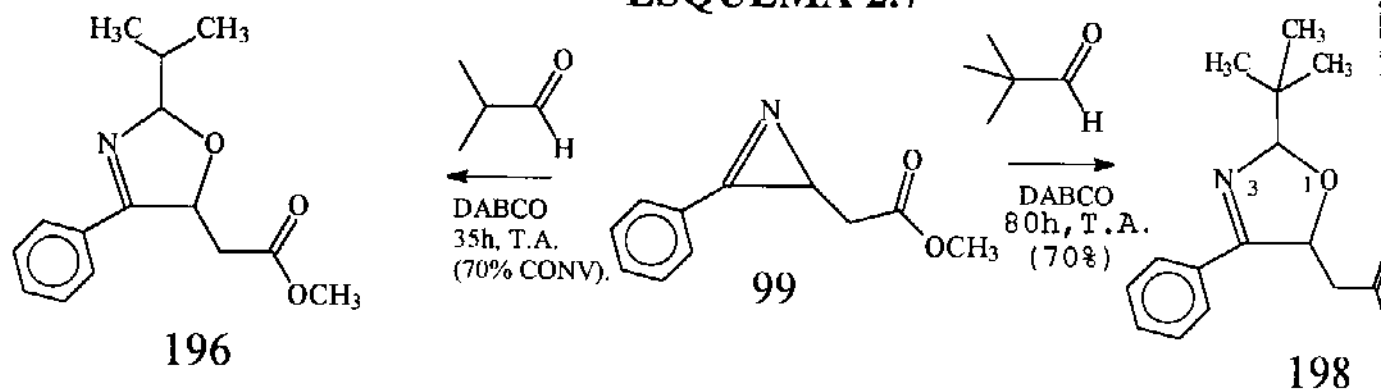


Tabela 2.4A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 196 e 198

	H ₂	H ₅	CH ₂	CH ₂	C(CH ₃) ₃	CH(CF ₃)
196	5,50-5,61m	5,50-5,61m	2,40-2,80 (2dd)	2,40-2,80 (2dd)		1,9 1,1
198c	5,34d (4,5)	5,55ddd (3;4,5;9)	2,80dd (16;3)	2,41dd (16;8,5)	0,98s	
198t	5,39d (5,5)	5,57m	2,62dd (16;3)	2,43dd (16;8,5)	0,95s	

Tabela 2.4B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 198

	C ₂	C ₄	C ₅	CH ₂	C(CH ₃) ₃
198c	112,6	168,1	80,8	39,5	25,3; 36,2
198t	112,2	167,9	80,8	38,1	25,0; 35,3

reação fotoquímica entre 194 e 195 (ESQUEMA 2.6)⁴¹. A síntese de 2,5 dialquil 3-oxazolininas também é rara na literatura, apesar da ocorrência em alimentos e de apresentarem propriedades organolépticas e flavorizantes⁹⁰.

Outras preparações descritas para 3-oxazolininas não apresentam generalidade^{33,85,87,90-96}, embora nos últimos anos tenha-se notado um aumento pela procura destes sistemas^{87,94-96}. Algumas 3-oxazolininas apresentam atividade analgésica, fungicida ou antihiperlipidêmica^{93,94}, também sendo utilizadas como intermediários sintéticos^{92,93,95,96}. Estudos envolvendo a reatividade de 3-oxazolininas têm sido efetuados^{85,92,93,95-98} mas ainda de forma limitada, talvez refletindo a falta de métodos gerais de obtenção e a ausência de grupos reativos ligados ao anel.

A pouca generalidade encontrada na síntese de 3-oxazolininas aliada à falta de estudos sistemáticos relacionados à reatividade destes sistemas torna a eficiente preparação de 175 bastante atraente. Desta forma, um estudo mais abrangente envolvendo a obtenção de 3-oxazolininas a partir da reatividade de 99 frente a reagentes carbonilados torna-se mais importante. Além de relevante caráter sintético, os aspectos mecanísticos inéditos concernentes à química de 1-azirinas contendo um grupo metileno ativado adjacente ao anel foram analisados.

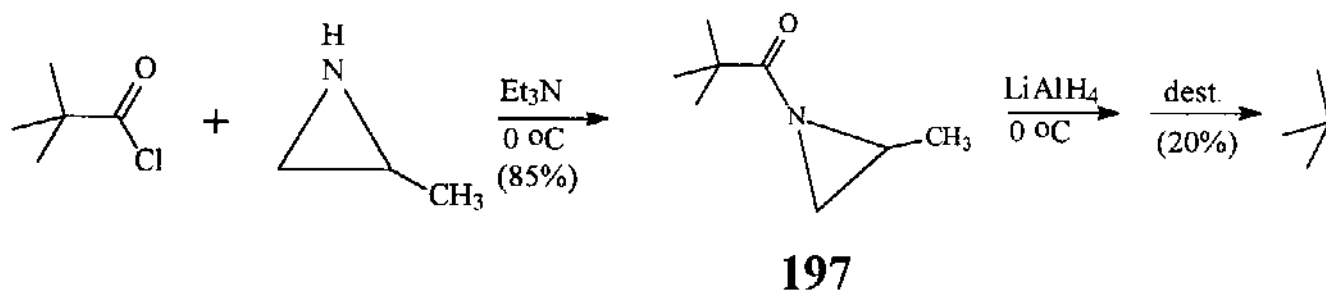
2.1.2.2) Reação com Isobutiraldeído

No sentido de ampliar o conhecimento pertinente à reatividade da 1-azirina 99 frente a aldeídos alifáticos em meio básico, procedeu-se à reação entre 99 e isobutiraldeído na presença de DABCO. Sob condições de reação semelhantes às utilizadas com acetaldeído mas com tempo de reação menor (35h), verificou-se pelo espectro de RMN¹H do produto bruto a recuperação de 30% de 1-azirina de partida. A formação de 2-isopropil-3-oxazolinina 196 pôde ser evidenciada pelos sinais em regiões análogas às encontradas para 175 (ESQUEMA 2.7 e TABELA 2.4), em 70% de conversão. O espectro de IV mostra, além da banda de éster (1740cm⁻¹), a presença de banda característica de ligação imino em 3-oxazolininas (1630cm⁻¹).

2.1.2.3) Reação com Trimetil Acetaldeído

A falta de mais isobutiraldeído disponível para que se procedesse à uma conversão total para 196 e a importância de se isolar e

ESQUEMA 2.8 (Ref 99, 100)



caracterizar o produto de reação entre **99** e um aldeído estericamente impedido, provocam a preparação de trimetil acetaldeído.

Dessa forma, a partir de uma modificação do método de Brown⁹⁹ para obtenção de aldeídos (pela redução de n-acil aziridinas com hidretos de lítio) procedeu-se inicialmente à preparação de N-(trimetilacetil) aziridina **197**¹⁰⁰ (ESQUEMA 2.8). A reação entre cloreto de pivaloila e propilenimina catalisada por Et₃N fornece **197** em rendimento de 85%. IV e RMN¹H do produto são concordantes com a formação de N-acil aziridina¹⁰¹. Apesar de conhecida na literatura¹⁰⁰, não se obtiveram os dados físicos referentes à **197** para comparação mais adequada. A obtenção de trimetil acetaldeído a partir da redução de **197** é efetuada com hidreto de lítio e alumínio em condições usuais, seguido de tratamento com H₂SO₄ e posterior destilação. Apesar de conseguir o aldeído em apenas 20% (a partir de **197**), a quantidade foi suficiente para a reação com 1-azirina **99**.

Assim, quando **99** foi deixada na presença de excesso de trimetil acetaldeído e DABCO, por tempo necessário para consumo total de 1-azirina (80h), notou-se pelo espectro de RMN¹H do bruto da reação a formação exclusiva de 2-t-butil-3-oxazolina **198** (1:1 diastereoisômeros) (ESQUEMA 2.7). Os dados físicos de **198** são muito semelhantes aos obtidos para a 3-oxazolina **175** (TABELA 2.4). As diferenças observadas são consequência da presença do grupo t-butil na posição 2 do anel. No espectro de RMN¹H, além do singlete na região de 1ppm (3CH₃), nota-se que o próton H2 aparece mais protegido (em cerca de 0,5ppm), devido ao efeito indutivo exercido pelas metilas. Já no espectro de RMN¹³C, a desproteção de C2 é relacionada ao efeito β, pela presença de carbono trissubstituído adjacente⁵².

A purificação em coluna cromatográfica rendeu, além da separação de cada diastereoisômero **198c** e **198t**, um excelente rendimento de 70%, da mesma ordem verificada na obtenção de **175** (75%). Analogamente a **175**, cada isômero foi designado através de ⁵J_{H2-H5} (J_{cis} < J_{trans}). O isômero **198t** permaneceu como óleo. Já **198c**, após cristalização em éter de petróleo, forneceu cristais incolor, P.F.108-111°C. Espectro de Massa de **198c** mostrou a presença do íon molecular menos 1 hidrogênio (M+⁻1, 274(9%)).

2.1.2.4.) Tentativa de Reação com Crotonaldeído

A reação entre **99** e crotonaldeído apresentou dificuldades, já que o aldeído é reativo na presença de DABCO, formando material polimérico. Dessa forma, pouca formação de 3-oxazolina foi evidenciada.

ESQUEMA 2.9

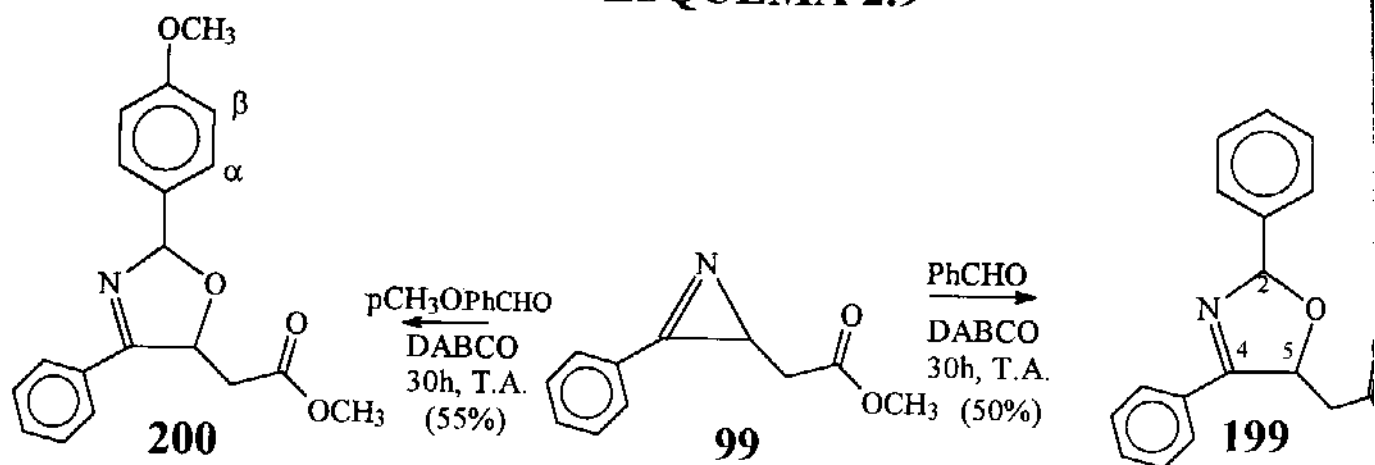


Tabela 2.5A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 199 e 200

	H ₂	H ₅	CH ₂	CH ₂	Ar
199c	6,71d (3,5)	5,70ddd (8,5;3,5;3,5)	2,77dd (16;3,5)	2,42dd (16;8,5)	7,3m
199t	6,68d (5,5)	5,80ddd (8,5;5,5;3,5)	2,75dd (16;3,5)	2,55dd (16;8,5)	7,3m
200c	6,69d (3)	5,69ddd (8,5;3;3)	2,77dd (16;3)	2,41dd (16;8,5)	6,80d; 7,32d (8,5;H _β) (8,5;H _α)
200t	6,64d (5)	5,76ddd (8,5;3;3)	2,76dd (16;3)	2,56dd (16;8,5)	6,77d; 7,28d (8,5;H _β) (8,5;H _α)

Tabela 2.5B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 199 e 200

	C ₂	C ₄	C ₅	CH ₂	Ar
199c	105,4	168,0	81,1	38,0	126,0-128,7; 139,8
199t	105,5	168,2	81,4	39,6	126,0-128,7; 140,4
200c	105,3	167,2	81,0	39,6	54,4;113,2;127,1;130,5;159,0
200t	105,2	167,6	80,8	38,1	54,5;113,3;127,6;131,0;159,5

Portanto, somente quando o aldeído é inerte frente à base pode-se obter 3-oxazolininas eficientemente, em rendimentos acima de 70% e tempo de reação variando de acordo com a reatividade do aldeído (50-80h), como na preparação de **175** e **198**.

2.1.3) Reações de **99** com Aldeídos Aromáticos

2.1.3.1) Reação com Benzaldeído

Semelhante ao comportamento frente a aldeídos alifáticos, a reação entre **99** e benzaldeído em excesso na presença de DABCO fornece a 3-oxazolinina correspondente **199**, na proporção de 1:1 diastereoisômeros (Esquema 2.9). As condições reacionais foram as mesmas utilizadas para aldeídos alifáticos; entretanto, o tempo de reação necessário para consumo total de **99** foi menor (30h), indicando maior reatividade frente a aldeídos aromáticos. Pelo fato de se utilizar um aldeído não volátil como solvente, procedeu-se ao tratamento com NaHSO_3 ⁶² para retirada do excesso de benzaldeído presente, de maneira análoga às reações entre PhCHO e a vinil azida **100** (Parte 1).

Purificação em coluna cromatográfica forneceu a separação entre os diastereoisômeros **199c** e **199t**, em rendimento total de 50%. Mais uma vez, o isômero trans permaneceu como óleo, enquanto que **199c** pôde ser cristalizado em éter de petróleo. Recristalizações em éter etílico-éter de petróleo renderam cristais incolor, P.F. 67-68,5°C. Espectro de Massa de **199c** mostrou a presença do íon molecular $m/z=295$ (5%).

Os dados de IV, RMN^1H e ^{13}C são muito concordantes com os observados para 3-oxazolininas contendo um grupo alquil na posição 2 do anel (i.e., **175**, **196** e **198**) (Tabela 2.5). As diferenças, basicamente, envolvem a posição 2 no espectro de RMN^1H , onde o próton metínico H2 aparece mais desprotegido (em cerca de 1ppm), devido ao efeito desblindante da fenila. A diferença de constante de acoplamento entre os prótons H2 e H5 nos isômeros cis e trans novamente foi útil na designação da geometria de **199c** (cis, $J_{\text{H2-H5}}=3,5\text{Hz}$) e **199t** (trans, $J=5,5\text{Hz}$).

Estes resultados demonstram a grande versatilidade apresentada por **99** na preparação de 3-oxazolininas-5-acetato, funcionando tanto com aldeídos alifáticos como para aromáticos (benzaldeído). Para se comprovar a abrangência desta reação, outros aldeídos aromáticos contendo grupos funcionais foram testados.

ESQUEMA 2.10

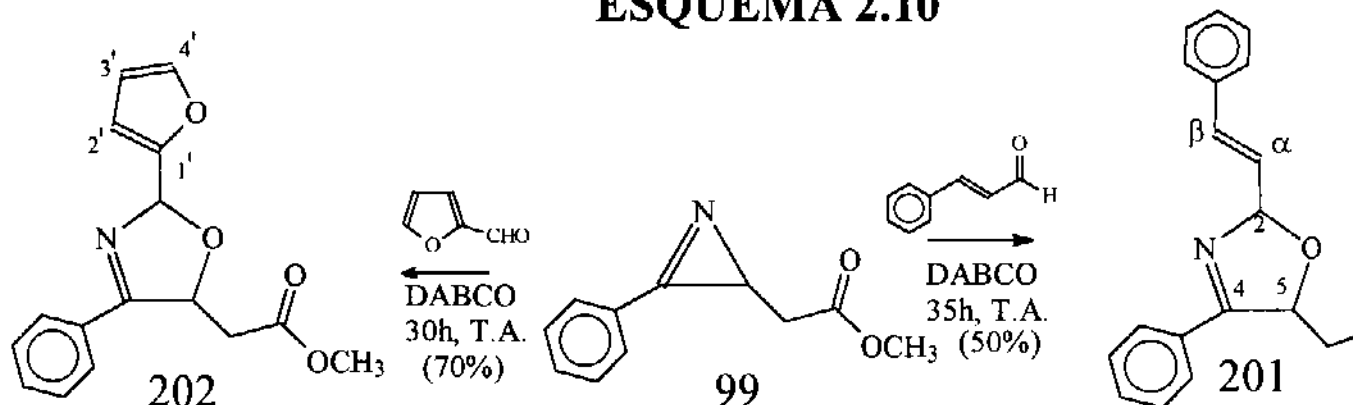


Tabela 2.6A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 201 e 202

	H ₂	H ₅	Ar
201c	6,30dd (3;5)	5,62ddd (8,5;3;3)	6,74d; 6,21dd; 7,1-7,3m (16;H _β) (16;5;H _α) (Ph)
201t	6,27dd (5;5)	5,71ddd (8,5;5;3)	6,73d; 6,17dd; 7,1-7,3m (16) (16;5) (Ph)
202c	6,68d (3)	5,75ddd (8,5;3;3)	6,35dd; 6,40d; 7,40m (2;3;H _{3'}) (3;H _{2'}) (H _{4'})
202t	6,65d (4,5)	5,78ddd (8,5;4,5;3)	6,25-6,35m; 7,35m (H _{2'} ; H _{3'}) (H _{4'})

Tabela 2.6B: RMN¹³C (75 MHz; ppm) de 201 (CDCl₃/TMS) e 202 (CCl₄/TMS)

	C ₂	C ₄	C ₅	CH ₂	Ar
201c	105,3	170,6	81,2	40,0	127,4-136,2
201t	104,8	169,6	80,6	38,0	127-136,5
202c	108,0	169,8	81,1	39,5	151,6; 142,6; 110,1;99,8
202t	107,7	169,6	80,9	38,0	152,0; 142,3; 110,0;99,4

2.1.3.2) Reação com Anisaldeído

O fato de conter um grupo doador de densidade eletrônica no anel (OCH_3) torna a carbonila de anisaldeído menos reativa que benzaldeído frente a condições aniônicas. Todavia, a reação entre **99** e anisaldeído na presença de DABCO forneceu a 3-oxazolína **200** em tempos de reação e rendimentos semelhantes ao encontrado para benzaldeído, após purificação em coluna cromatográfica (55%, 1:1 diastereoisômeros) (Esquema 2.9). Os dados físicos encontrados para **200** (Tabela 2.5) são plenamente concordantes com as outras 3-oxazolínas preparadas de modo análogo. O isômero *cis* mais uma vez forneceu cristais incolor após cristalização em éter de petróleo. Recristalizações seguidas em éter etílico-éter de petróleo foram eficientes em se obter material analiticamente puro, consistente com análise CHN e com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (P.F. 109-109,5°C; EM: $m/z=325$ (M^+ , 9%)).

2.1.3.3) Reação com Cinamaldeído

A reação entre **99** e cinamaldeído na presença de DABCO transcorre da mesma maneira que o observado para outros aldeídos, obtendo-se 3-oxazolína-5-acetato **201** (1:1 diastereoisômeros) em 50% de rendimento, após purificação em coluna (Esquema 2.10 e Tabela 2.6). Mais uma vez, a cristalização da 3-oxazolína só foi possível com o isômero *cis* (CH_2Cl_2 -éter etílico, P.F. 133-135°C). No espectro de Massa de **201**, o pico do íon molecular confirma a obtenção de produto 1:1 1-azirina:cinamaldeído ($m/z=321$, 39%).

A preparação de **201** possibilita a introdução de uma função vinílica na posição 2 do anel da 3-oxazolína-5-acetato, o que não tinha sido possível a partir de crotonaldeído. Deste modo, tem-se um aumento no número de grupos funcionais reativos presentes no anel e uma contribuição na versatilidade de substituintes para a posição 2, além dos grupos alquil e aril já observada.

2.1.3.4) Reação com Furfural

Na presença de furfural e DABCO a 1-azirina **99** sofre a clivagem da ligação C-N e incorporação de aldeído nos mesmos padrões verificados nos casos anteriores (Esquema 2.10), obtendo-se **202** em 70% de rendimento (após purificação). Este valor é superior à média encontrada para aldeídos aromáticos (50-55%), comparando-se muito favoravelmente

ESQUEMA 2.11

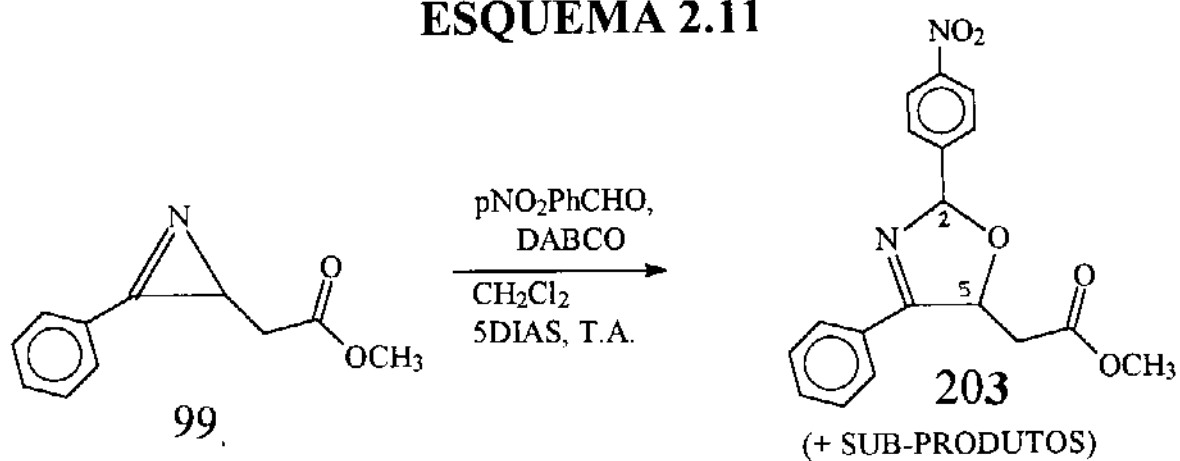


Tabela 2.7: RMN¹H (300 MHz, CCl_4/TMS ; ppm (Hz)) de **203**

	H ₂	H ₅	CH ₂	CH ₂	p-NO ₂ Ph
203c	6,82d (3)	5,82ddd (8;3;3)	2,80dd (16;3)	2,53dd (16;8,5)	7,8-8,3m
203t	6,83d (5)	5,92ddd (8;5;3)	2,77dd (16;3)	2,62dd (16;8,5)	7,8-8,3m

aos resultados com aldeídos alifáticos (70-75%). Recristalizações do isômero *cis* **202c** (éter etílico-éter de petróleo) forneceram cristais com Análise Elementar correta (P.F.104,5-105,5°C) e EM apresentando íon molecular $m/z=285$ (14%).

A obtenção da 3-oxazolina **202** (contendo dois anéis aromáticos diferentes) introduz mais um tipo de funcionalidade na posição 2, expandindo a generalidade de substituintes para heteroaromáticos (2-furil).

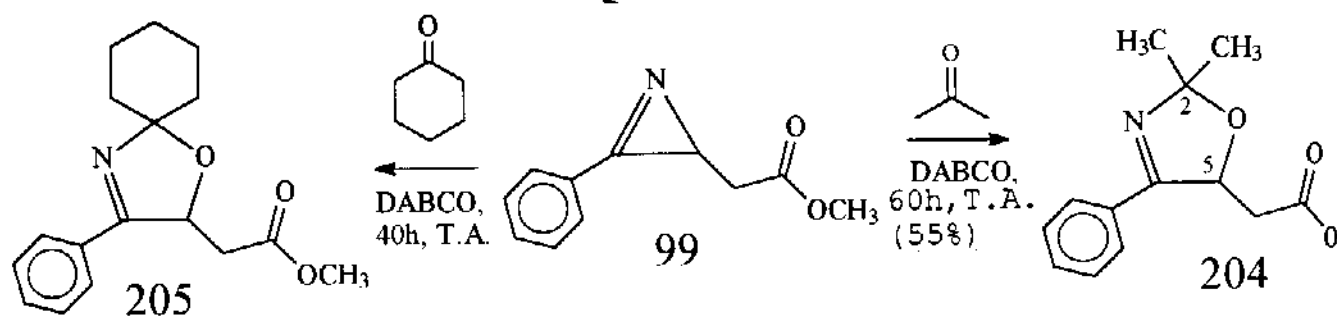
2.1.3.5) Reação com *p*-nitrobenzaldeído em CH_2Cl_2

A reatividade da 1-azirina **99** frente a aldeídos alifáticos e aromáticos apresenta grande versatilidade na preparação de 2-(alquil, aril)-4-fenil-3-oxazolin-5-acetato em bons rendimentos. Sendo que todos os aldeídos utilizados até aqui eram líquidos, procedeu-se à reação entre **99** e *p*-nitrobenzaldeído para verificar as limitações na utilização de reagentes carbonilados sólidos e necessidade de solvente para homogeneizar o meio.

Assim, quando **99** foi deixada na presença de excesso de $p\text{NO}_2\text{PhCHO}$ (10 equiv.) e DABCO em CH_2Cl_2 por 30h, após o tratamento com NaHSO_3 para a retirada do aldeído, obteve-se um óleo cujo espectro de RMN¹H mostrou praticamente só 1-azirina de partida, e sinais fracos na região $\delta 5-7$, indicativo da formação de produtos. Este material retornou nas mesmas condições de reação, permanecendo por mais 90h à T.A.. A análise do produto por RMN¹H demonstrou, além do consumo de **99**, a formação da 3-oxazolina **203**, notado principalmente pelos 2 dubletos a campo baixo ($\delta 6,6-6,7$, Hz) e pelos dois sinais dos prótons H5 (5,7-5,8ddd) (Tabela 2.7 e Esquema 2.11). A proporção encontrada para os isômeros *cis*:*trans* (cerca de 1:2) não deve ser levada em conta como seletividade na formação de produtos, já que o tempo de reação prolongado pode ter influenciado na estabilidade dos isômeros, indicado pela presença de sinais respectivos a sub-produtos de reações.

Portanto, mesmo apresentando menor reatividade, a reação entre **99** e $p\text{-NO}_2\text{PhCHO}$ segue a formação de 3-oxazolina correspondente, na mesma direção observada para aldeídos líquidos.

ESQUEMA 2.12



(+ SUB-PRODUTOS)

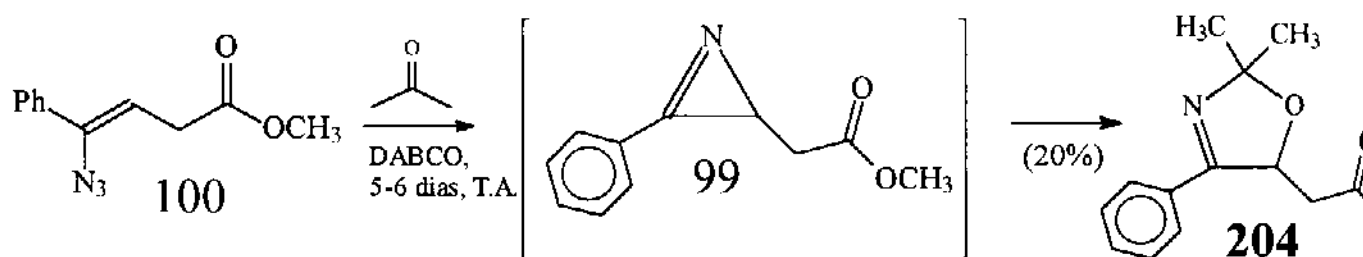
Tabela 2.8A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 204 e 205

	H ₅	CH ₂	CH ₂	(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₅
204	5,59dd (9;3)	2,75dd (15,5;3)	2,38dd (15,5;9)	1,45s;1,49s	
205	5,59dd (9;3)	2,78dd (15;3)	2,38dd (15;9)		1,4-2,3m

Tabela 2.8B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 204

C ₂	C ₄	C ₅	CH ₂	(CH ₃) ₂
109,0	165,5	80,5	40,2	28,2;28,8

ESQUEMA 2.13



2.1.4) Reações de 99 com Cetonas

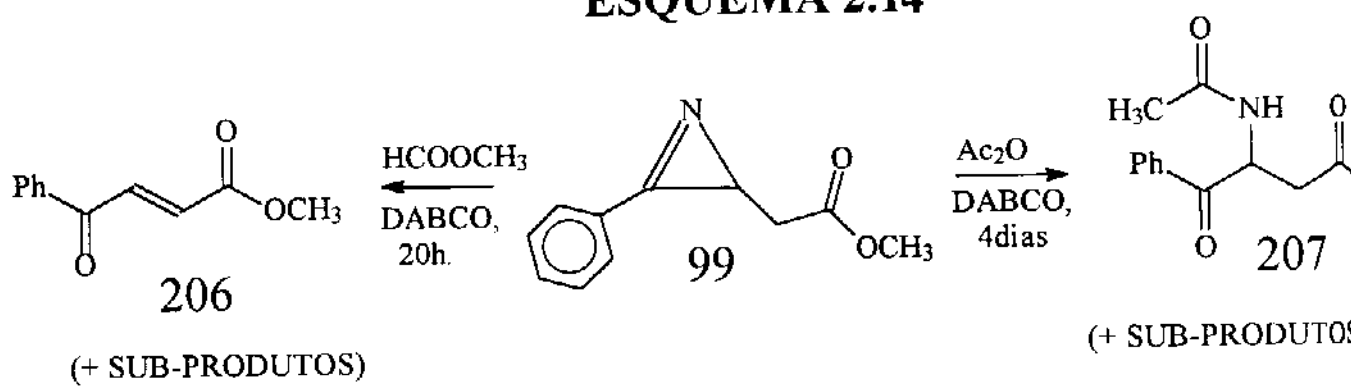
2.1.4.1) Reação com Acetona

Em vista dos excelentes resultados observados com aldeídos alifáticos e aromáticos, o estudo da reatividade de **99** em meio básico foi ampliado para reagentes carbonilados menos reativos, como cetonas. A reação entre **99** e acetona ocorreu em condições análogas às reações com aldeídos alifáticos; cerca de 60h são necessárias para consumo total de 1-azirina. Após purificação do produto por coluna cromatográfica, obteve-se 2,2-dimetil-3-oxazolina **204** como um óleo, em 55% de rendimento (Esquema 2.12). Os espectros de RMN¹H e ¹³C mostram dois sinais distintos para cada metila diastereotópica (Tabela 2.8). O espectro de RMN¹H na região de δ 5-6 fica simplificado para **204**, apresentando apenas como destaque o sinal de H5 como duplo dubleto em δ 5,59.

A obtenção de 2,2-dialquil-3-oxazolina **204** é importante do ponto de vista sintético, pois indica a possibilidade de síntese de 3-oxazolinas dissustituídas na posição 2 do anel (a partir de cetonas) além das monossustituídas (a partir de aldeídos). Mecanicamente, o comportamento apresentado pela 1-azirina **99** novamente merece destaque, pois as reações tanto com aldeídos como com acetona fornecem a mesma classe de compostos, indicando uma uniformidade na(s) intermediação(ões) da reação, possivelmente as espécies **183-185** (Esquema 2.4).

Um fato curioso envolvendo a obtenção de **204** por outra via deve ser comentado. Quando se estudava o comportamento da vinil azida **100** frente à acetona em meio básico (Parte 1), notou-se que após 4h na presença de DABCO e acetona **100** era recuperado integralmente, sendo inerte no meio. Entretanto, quando a mesma reação foi deixada por 5 dias, o consumo de **100** foi verificado, com formação de **204** em 20% de rendimento (após purificação em coluna). Com as informações adquiridas no estudo de 1-azirinas, pode-se postular um mecanismo de transformação **100**→**204** passando por uma formação lenta de **99** pela perda espontânea de N₂ em **100**, seguido do trapeamento pela acetona a partir do mecanismo já proposto no Esquema 2.4 (Esquema 2.13).

ESQUEMA 2.14



2.1.4.2) Reação com Cicloexanona

Explorou-se a reatividade de **99** frente a cicloexanona no sentido de determinar a possibilidade de formação de 3-oxazolinias a partir de carbonilas mais impedidas. Neste caso, obteve-se a interessante 2-spiro-3-oxazolína **205**, mas acompanhada de sub-produtos (Esquema 2.12). O espectro de RMN¹H do produto bruto indicou a formação de **205** pelos sinais dos prótons metilênicos característicos ($\delta_{2,4-2,8}$) e de H5 ($\delta_{5,59dd}$), de forma análoga à 3-oxazolína **204**. (Tabela 2.8). Parte dos sub-produtos observados deve ser proveniente da cicloexanona, pois esta mostra uma certa reatividade nas condições de reação (presença de DABCO). Desta forma, não foi possível um resultado mais satisfatório devido à base empregada, mas a obtenção de **205** demonstra a viabilidade da reação.

2.1.5) Tentativas de Reação com Outros Reagentes Carbonilados

Para se verificar a generalidade das reações entre **99** e carbonilas, procederam-se à tentativas com reagentes contendo C=O pouco reativo, como acrilato de metila. Neste caso, a 1-azirina foi recuperada integralmente após 20h na presença de DABCO e o acrilato como solvente. Já a reação com formiato de metila em condições análogas apresentou consumo de **99** e formação de mistura de produtos. Pelo espectro de RMN¹H apresentando dois dubletos em $\delta_{6,85}$ e $7,90$ (16Hz cada), multipletos em $\delta_{7,50}$ e $7,80$ e singlete em $\delta_{3,80}$, sugere-se a presença de E- β -benzoil acrilato de metila **206** como um dos compostos formados (Esquema 2.14).

A reação entre 2-fenil-1-azirina e anidridos de ácido já foi reportada na literatura, na obtenção de oxazóis ou N-acil aziridinas intermediárias³⁵. Entretanto, a presença do grupo metileno ativado em **99** e meio básico deve provocar outro tipo de comportamento frente a anidrido acético. Desta forma, a reação entre **99** e Ac₂O em DABCO (após quatro dias para consumo da 1-azirina) forneceu mistura de produtos. Entre eles, o espectro de RMN¹H pôde sugerir a formação de β -(N-acilamino)- β -benzoil propionato de metila **207** (Esquema 2.14). Os singletos em $\delta_{1,90}$ e $\delta_{3,65}$ indicam a presença de CH₃CO e CH₃O, respectivamente; os prótons aromáticos desdobrados ($\delta_{7,9}$ e $7,5$) são característicos do fragmento PhCO. Os dois duplos dubletos em $\delta_{2,80}$ e $2,65$ e o duplo tripleto em $\delta_{5,64}$ (8,5 e 5,5 Hz) reforçam a presença de um sistema de spin AX₂ (CH₂-CH-), onde o próton metínico deve estar também acoplado com NH (não localizado em RMN¹H, mas sugerido pela banda forte em 3400cm⁻¹ no IV).

Tabela 2.9: 3-oxazolininas a partir de aldeídos alifáticos e cetonas

	R	R'	t (h)	Rend. (%)
175	CH ₃	H	50	70
198	C(CH ₃) ₃	H	80	70
196	CH(CH ₃) ₂	H	35	70 (conversão)
204	CH ₃	CH ₃	60	55
205	-(CH ₂) ₅ -		40	(RMN ¹ H)

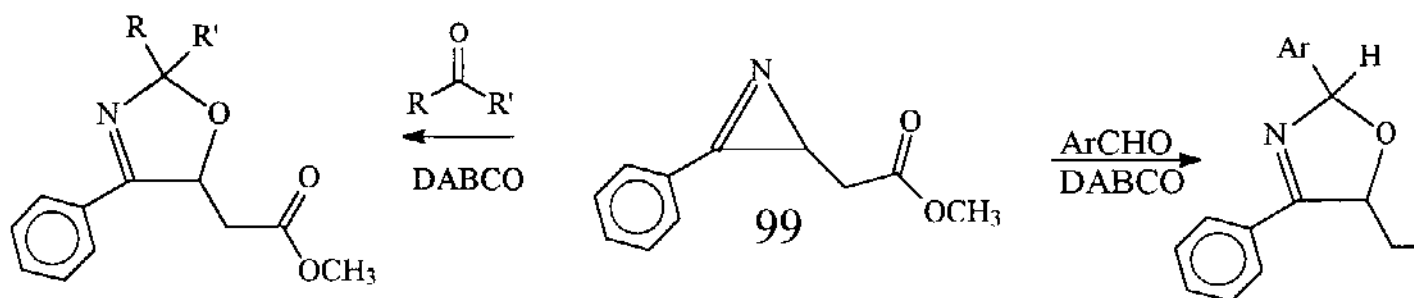
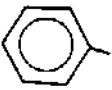
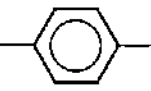
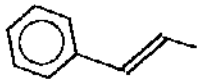
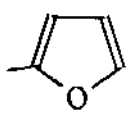
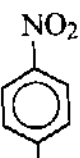


Tabela 2.10: 3-oxazolininas a partir de aldeídos Aromáticos

	Ar	T (h)	Rend. (%)
199		30	50
200	CH ₃ O- 	30	50
201		35	50
202		30	70
203	NO ₂ - 	130 (CH ₂ Cl ₂)	(RMN ¹ H)

Pelos resultados verificados na reação de **99** com carbonilas menos reativas que aldeídos ou cetonas (ésteres, anidridos), não se observa, portanto, formação de 3-oxazolina ou composto análogo, sugerindo apenas produtos de hidrólise do anel 1-azirina.

2.1.6) Considerações Sobre a Reatividade de **99** em Meio Básico e Obtenção de 3-Oxazolinas

A preparação de 3-oxazolin-5-acetato a partir da reação entre 1-azirina **99** e compostos carbonilados na presença de base levantou interessantes aspectos, relacionados principalmente à reatividade de **99** e à obtenção de heterocíclicos pouco conhecidos na literatura.

Sobre a reatividade de **99**, é realmente notável o seu comportamento frente a aldeídos e cetonas catalisado por base e em condições brandas. Em todos os casos, verificou-se uniformidade na reação obtendo-se 3-oxazolinas como produto único e em bons rendimentos (Tabela 2.9 e 2.10).

Sendo que **99** é preparada em três etapas a partir do éster β,γ insaturado **102** (comercial) em rendimento geral acima de 95%, a transformação **102**→3-oxazolina em quatro etapas-três frascos-duas purificações é realizada com 45-70% de rendimento total. Isto transforma esta rota de síntese em metodologia bastante satisfatória para preparação de 3-oxazolinas.

Pela generalidade observada a partir de aldeídos alifáticos, aromáticos e cetonas nota-se que a principal limitação à reação é relacionada à utilização de compostos que reagem com base (como crotonaldeído). Neste caso, observam-se sub-produtos do reagente carbonilado, acompanhando a formação de 3-oxazolina. Já a partir de reagentes carbonilados sólidos (como p-NO₂PhCHO) a formação de 3-oxazolina ocorre, mas com uma velocidade bem menor devido à necessidade de utilização de solvente inerte. Isto permite a formação de sub-produtos derivados da 1-azirina, em competição à lenta formação de 3-oxazolina.

É importante salientar, entretanto, que nenhuma das reações entre **99** e carbonilas foi otimizada quanto às condições, inclusive em alguns casos sendo realizada uma única vez. Deste modo, é possível que com a mudança de base, temperatura ou concentração de reagentes estas limitações possam ser suprimidas, evidenciado pela obtenção de **175** a partir da catálise de K₂CO₃. De fato, os resultados demonstraram que a velocidade de reação é dependente da base e do reagente carbonilado utilizados e também da concentração dos reagentes. Assim, os resultados registrados nas Tabelas 2.9 e 2.10 foram obtidos através de

Tabela 2.11: Resumo dos resultados de RMN¹H, ¹³C e IV das 3-oxazolinias

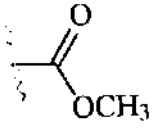
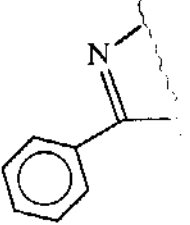
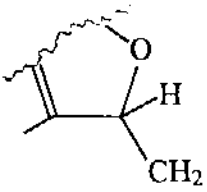
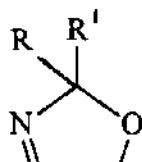
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	IV
	3,60-3,70	51-51,5q 169-170s	1730-4
	7,30-7,40m (m,p) 7,70-7,80m (o)	130,5-132,5s (i) 130,5-131,5d (p) 128-129d (o,m) 165,5-170s (C=N)	1625-3
	2,40-2,70dd (CH ₂) 2,60-2,90dd (CH ₂) 5,60-5,90ddd (HCO)	38-40,5t 80,5-81,5d	

Tabela 2.12: RMN¹H e RMN¹³C do fragmento RCR' nas 3-oxazolinias

3-Oxazolina	R	R'	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
198	C(CH ₃) ₃	H	5,34-5,39d	112,2-112,6
196	CH(CH ₃) ₂	H	5,50-5,61m	
175	CH ₃	H	5,82-5,83m	101,8-102,6
201	PhCHCH	H	6,27-6,30dd	104,8-105,3
200	p-CH ₃ OPh	H	6,64-6,69d	105,2-105,3
199	Ph	H	6,68-6,71d	105,4-105,5
202	2-C ₄ H ₉ O	H	6,65-6,68d	107,7-108,0
203	p-NO ₂ Ph	H	6,82-6,83d	
204	CH ₃	CH ₃		109,0



procedimento usual, seguindo a proporção 1,5 equiv.BASE/1 equiv. **99** e [BASE]~1,1M (reagente carbonilado como solvente).

Constatou-se que aldeídos aromáticos reagem com **99** mais rapidamente (30-35h) que aldeídos alifáticos ou cetonas (40-80h). Apesar do tempo de reação maior frente a aldeídos alifáticos, a obtenção de 2-alkil-3-oxazolininas a partir de **99** é efetuada em rendimentos superiores (70-75%), conseguindo-se produtos livres de impurezas ou reagentes. Frente a aldeídos aromáticos os rendimentos ficam um pouco abaixo (50-70%) e a purificação por cromatografia em coluna torna-se necessária para separação de traços do aldeído ainda presente. Porém, o tempo de reação é menor e possibilita a recuperação do aldeído na forma de derivado de bissulfito.

Sendo que frente a condições nucleofílicas a carbonila de aldeídos aromáticos deveria ser menos reativa que alifáticos, é possível que efeitos de solvente relacionados à polaridade estejam envolvidos.

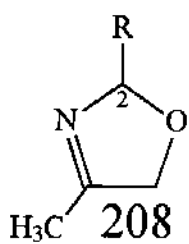
Todas as 3-oxazolininas monossustituídas na posição 2 foram obtidas na proporção de 1:1 diastereoisômeros (fora **203**, devido ao tempo de reação). Em todos os casos em que os isômeros foram isolados, trans permaneceu como óleo enquanto cis pôde ser cristalizado-recristalizado, fornecendo sólidos com ponto de fusão bem definidos e espectros de Massa (além de Análise Elementar correta para **200** e **202**).

A obtenção de 4-fenil-3-oxazolinas-5-acetato de metila contendo diferentes substituições na posição 2 do anel permite o acesso a uma série de informações espectroscópicas, relevantes no sentido de se estudarem efeitos de substituição e aumentar o conhecimento relativo a estes compostos.

Nos espectros de IV de todas as 3-oxazolininas, observaram-se bandas nas regiões características para o grupo éster ($1730-40\text{cm}^{-1}$), e, particularmente, para a ligação imino ($1625-35\text{cm}^{-1}$). Do mesmo modo, os espectros de RMN¹H e ¹³C apresentaram ótima concordância para cada um dos núcleos presentes, com os sinais aparecendo em faixas de deslocamento bastante específicas (Tabela 2.11).

Naturalmente, o próton e o carbono da posição 2 sofrem efeitos de substituição, notados nos espectros de RMN¹H e ¹³C (Tabela 2.12). Tomando-se a 3-oxazolinas **175** como modelo (R=CH₃) tem-se o valor de deslocamento químico da ordem de $\delta 5,8\text{ppm}$ (RMN¹H) para H₂. Já quando R=t-bu ou i-pr (em **198** e **196**), observa-se um proteção ($\sim 0,5\text{ppm}$) para H₂, devido ao efeito indutivo das metilas. Com R=Aril (**199-203**), H₂ sofre desproteção de até 1ppm (em relação a **175**), dependendo do substituinte aromático. Desta forma, a desproteção de H₂ acompanha a ordem esperada de deficiência eletrônica:

FIGURA 2.4



R	δ_{C_2} (ppm)
CH ₃	105,4
CH ₂ Ph	106,5
CH(CH ₃) ₂	111,0

FIGURA 2.5

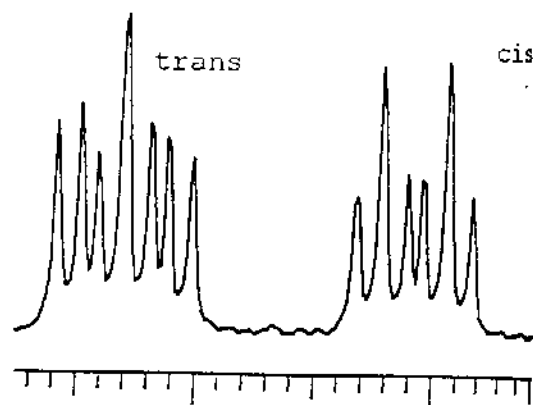


FIGURA 2.6

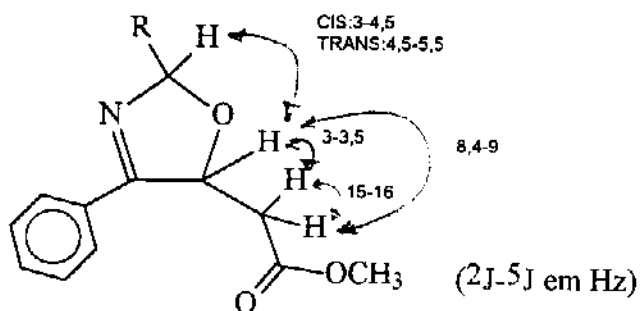
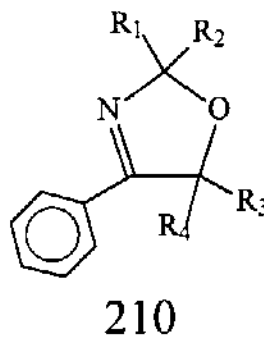
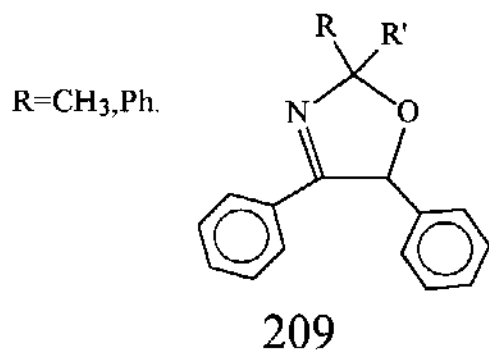
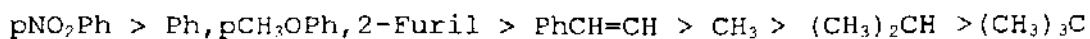


FIGURA 2.7



R₁=CH₃, Ph;
 R₂=H, CH₃, Ph;
 R₃=CH₃, Ph, COOEt
 R₄=CH₃, Ph, CN, CC



← _____ δ (ppm)

Este efeito de desproteção também é notado para H5 e para os prótons metilênicos CH₂, mas em proporção menor devido à distância da posição 2.

As diferenças observadas para C2 nos espectros de RMN¹³C envolvem outros fatores além de efeitos indutivos. Novamente tomando-se como modelo a 3-oxazolina **175** (R=CH₃), nota-se uma desproteção para C2 (em cerca de 10ppm) quando R passa a ser t-butil (**198**), devido ao efeito β apresentado pelas metilas em (CH₃)₃C⁵² (Figura 2.4)⁸⁷. Já quando R=R¹=CH₃ (**204**) também nota-se uma desproteção de C2 (em cerca de 7ppm em relação à **175**) pelo efeito α de substituição de H por CH₃⁵².

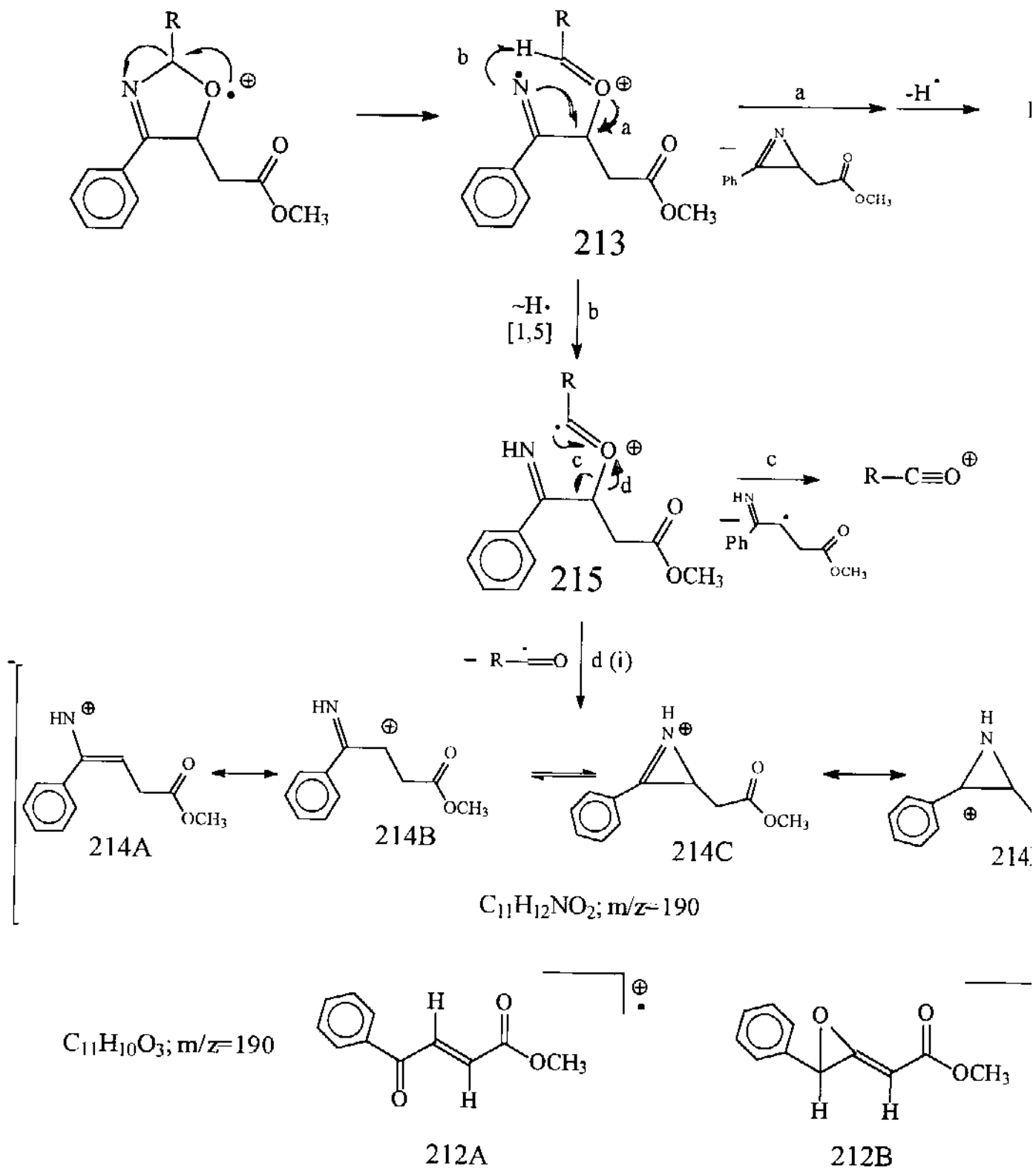
O próton H5 apresentou no espectro de RMN¹H um padrão de deslocamento e multiplicidade que foi muito útil no diagnóstico da formação de 3-oxazolina e na diferenciação dos isômeros cis e trans. Apesar de estarem próximos, (δ 5,6-5,9), em todos os espectros (300MHz) notaram-se os dois duplo dubleto de dubletos distintamente, sempre δ trans > δ cis e apresentando o padrão da Figura 2.5.

Em relação às constantes de acoplamento (²J, ³J, ⁵J), todas apresentaram valores bem determinados e reprodutíveis (Figura 2.6). Os valores de ⁵J_{H2-H5} servem para designar a geometria de cada isômero, Jtrans > Jcis. É importante observar que, dos sete exemplos analisados para Jcis (**175**, **198-203**), seis ficaram na faixa de 3-3,5Hz; apenas **198** (R=C(CH₃)₃) apresentou ⁵J_{H2-H5cis} de 4,5Hz. Apesar deste valor se situar na faixa encontrada para Jtrans (4,5-5,5Hz), a constante de acoplamento J_{H2-H5trans} em **198** é de 5,5HZ, maior que Jcis e definindo sem ambiguidade a geometria de **198**.

Em relação aos espectros de Massa obtidos para as 3-oxazolinias sólidas (cis:**175**, **198-202**), demonstra-se pela primeira vez a influência dos grupos funcionais da posição 2 nos processos de fragmentação. Os dados de EM disponíveis na literatura para 3-oxazolinias apresentam, principalmente, a eliminação de PhCN(-103) como fragmentação preferencial, como nos compostos **209** e **210** (Figura 2.7)⁴¹. Entretanto, no caso das 3-oxazolinias **175**, **198-202**, apenas em **175** (R=CH₃) a eliminação de PhCN é mais importante, formando o pico-base m/z=130 (Tabela 2.13 e Esquema 2.15).

Outros processos de clivagem parecem ser preferenciais, competindo com a eliminação de PhCN e, em alguns casos, formando íons comuns a todas as 3-oxazolinias apresentadas na Tabela 2.13. Em todos os espectros, o íon molecular (M+) pôde ser evidenciado (em **298**, M+1). A formação dos íons acílio R-C≡O⁺ e de m/z=190 também foi notada para todas (menos para **298**), em intensidades relativas variadas. Sendo comum

ESQUEMA 2.16



ESQUEMA 2.15

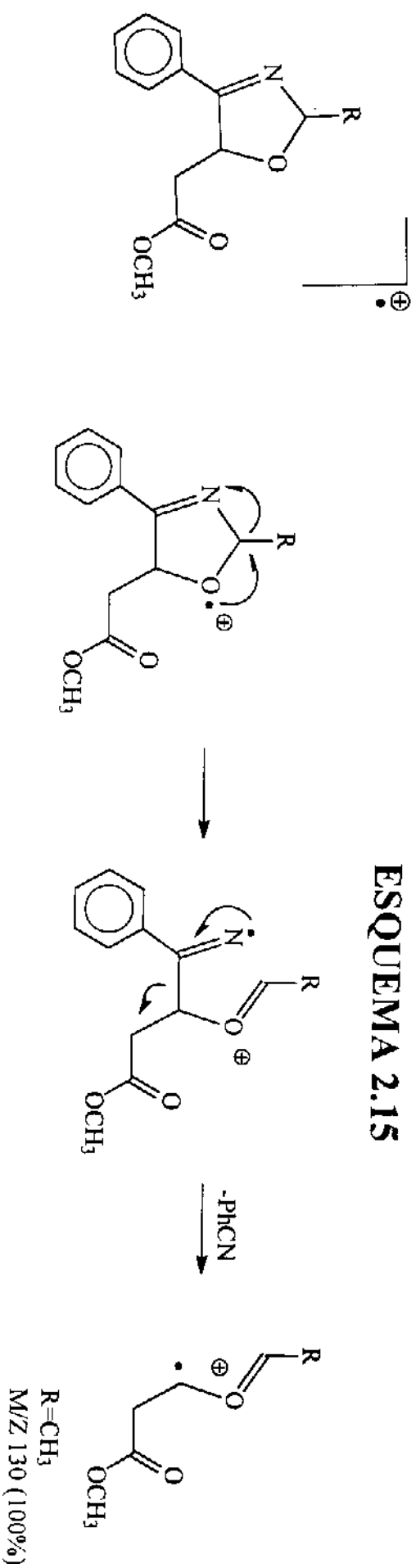
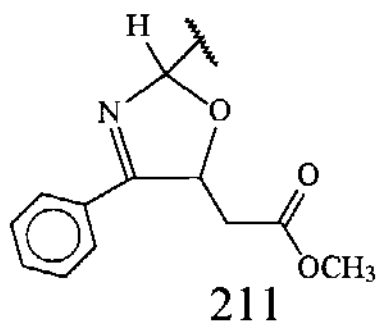


Tabela 2.13: EM (70eV, GC-MS, unidades de m/z(%)) das 3-oxazolinas cis 175, 198-202

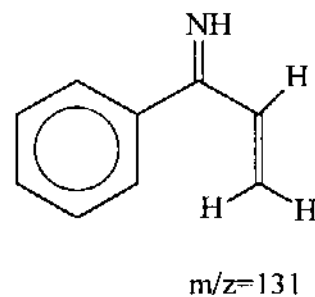
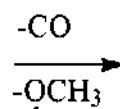
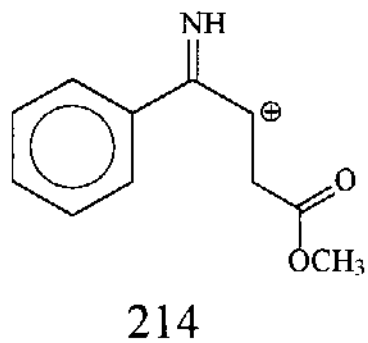
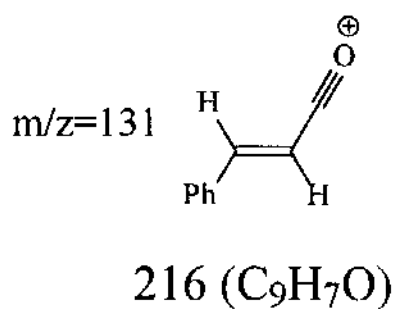
	3-oxazolína	R	M ⁺	R-C≡O ⁺	190	131	103; 104	77	RCH ₂ ⁺	-102	Outros
	175	CH ₃	233 (18)	43 (34)	(8)	(96)	104 (100)	(63)		131 (96)	130 (100) (-PhCN) 218 (48) (-CH ₂ ⁺)
	198	C(CH ₃) ₃	274 (9) (M ⁺ - 1)			(35)	103 (13)	(37)			105 (100)
	199	Ph	295 (5)	105 (67)	(100)	(44)		(35)	91 (84)	193 (40)	105 (67) 118 (51)
	200	p-CH ₃ OPh	325 (9)	135 (100)	(96)	(52)	103 (20)	(59)	121 (68)		294 (9) (-OCH ₃ ⁺) 91 (55)
	201	CH=CHPh	321 (39)	131 (76)	(15)	(76)	103 (32)	(25)	115 (100)		
	202	2-Furil	285 (14)	95 (55)	(13)	(29)	103 (36)	(36)	81 (95)	183 (59)	80 (52) 52 (100)

FIGURA 2.8



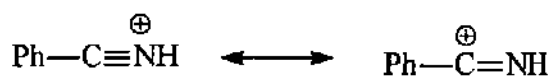
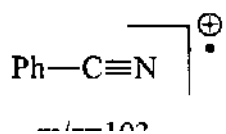
$C_{12}H_{12}O_3N=218$
 $H: C_{12}H_{13}O_3N=219$

ESQUEMA 2.17



218 (C_9H_9N)

ESQUEMA 2.18



a compostos contendo diferentes substituintes na posição 2, a formação de $m/z=190$ deve ser originária do núcleo principal das 3-oxazolininas, ou seja, o fragmento **211** ($m/z=218$ ou 219 , Figura 2.8). Pela fórmula molecular de **211**, apenas três composições são possíveis para o íon $m/z=190$: $C_{10}H_8NO_3$, $C_{11}H_{10}O_3$, e $C_{11}H_{12}NO_2$. Estruturas coerentes para $C_{10}H_8NO_3$ requerem vários rearranjos e fragmentações pouco esperadas, podendo ser descartado. Já a composição $C_{11}H_{10}O_3$ pode ser expressada pelas estruturas **212A** e **212B**, mas novamente requerendo vários rearranjos e fragmentações (Esquema 2.16).

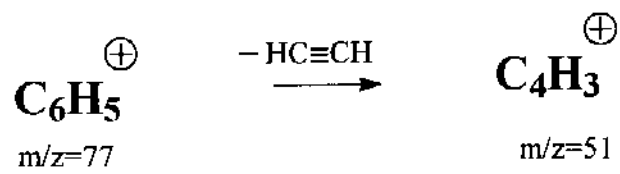
A composição $C_{11}H_{12}NO_2$ não só se adequa melhor ao íon $m/z=190$ como também ajuda a explicar a formação do íon acílio $R-C\equiv O^+$, como processos competitivos (Esquema 2.16). O mecanismo proposto é iniciado pela clivagem da ligação C-N na 3-oxazolinina formando a espécie **213** que sofre rearranjo de H^\bullet [1,5] pelo caminho b, seguido de clivagem indutiva C-O e geração do íon estabilizado **214** (caminho d). Para a formação de $R-C\equiv O^+$ propõe-se também a intermediação de **213**, com dois caminhos sendo possíveis: eliminações consecutivas de 1-azirina **99** e de H^\bullet (caminho a) ou rearranjo [1,5] de hidrogênio com posterior clivagem radicalar C-O (caminhos b+c). Neste caso, o substituinte R deve influir no caminho preferencial seguido a partir de **213**. Se R é capaz de estabilizar o radical adjacente (R=Aril), então a formação de **215** pelo rearranjo de H é favorecida, observando-se alta intensidade para os picos 190^+ e $R-C\equiv O^+$ (Tabela 2.13). Para a 3-oxazolinina **200** (R=p- CH_3OPh) o íon $R-CO^+$ é o pico base, pois a carga positiva é estabilizada pelo grupo metoxi.

Já o íon de $m/z=131$ foi notado para todas as 3-oxazolininas estudadas, com intensidade variando entre 30-96%. Seguindo-se o mesmo raciocínio utilizado para $m/z=190$, deve-se esperar que o íon $m/z=131$ seja proveniente do núcleo comum **211** (Figura 2.8). Ainda, o íon $m/z=131$ deve conter fenila (C_6H_5), já que $218-77=141$; ou seja, a transformação $m/z=141 \rightarrow m/z=131$ não é possível. Desta forma, as únicas composições viáveis para $m/z=131$ são C_8H_9NO , C_9H_7O e C_9H_9N . Em C_8H_9NO e C_9H_7O as estruturas propostas **216** e **217** parecem pouco plausíveis. Já para C_9H_9N pode-se postular a formação da espécie **218**, a partir da clivagem de **214** ($m/z=190$) (Esquema 2.17).

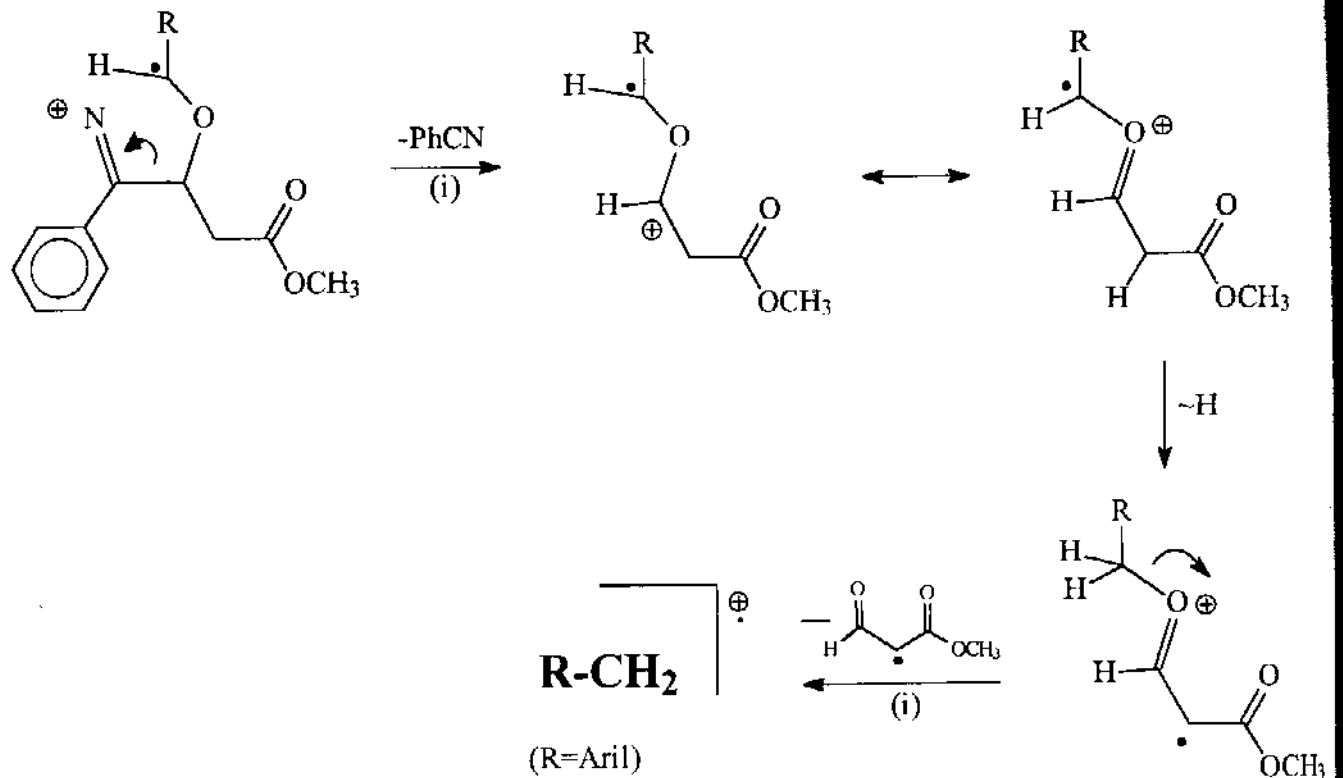
Dois íons que também apareceram na maioria dos espectros de massa das 3-oxazolininas foram os de $m/z=103$ e 104 . Ambos devem pertencer a derivados de benzonitrila, como apresentado no Esquema 2.18.

O íon de $m/z=77$ também foi comum a todos os espectros, e deve ser respectivo à clivagem sobre o grupo fenila, formando $C_6H_5^+$. A presença também em todos os espectros de $m/z=51$ corrobora a estrutura $C_4H_3^+$ a partir da perda de acetileno via $C_6H_5^+$ (Esquema 2.19).

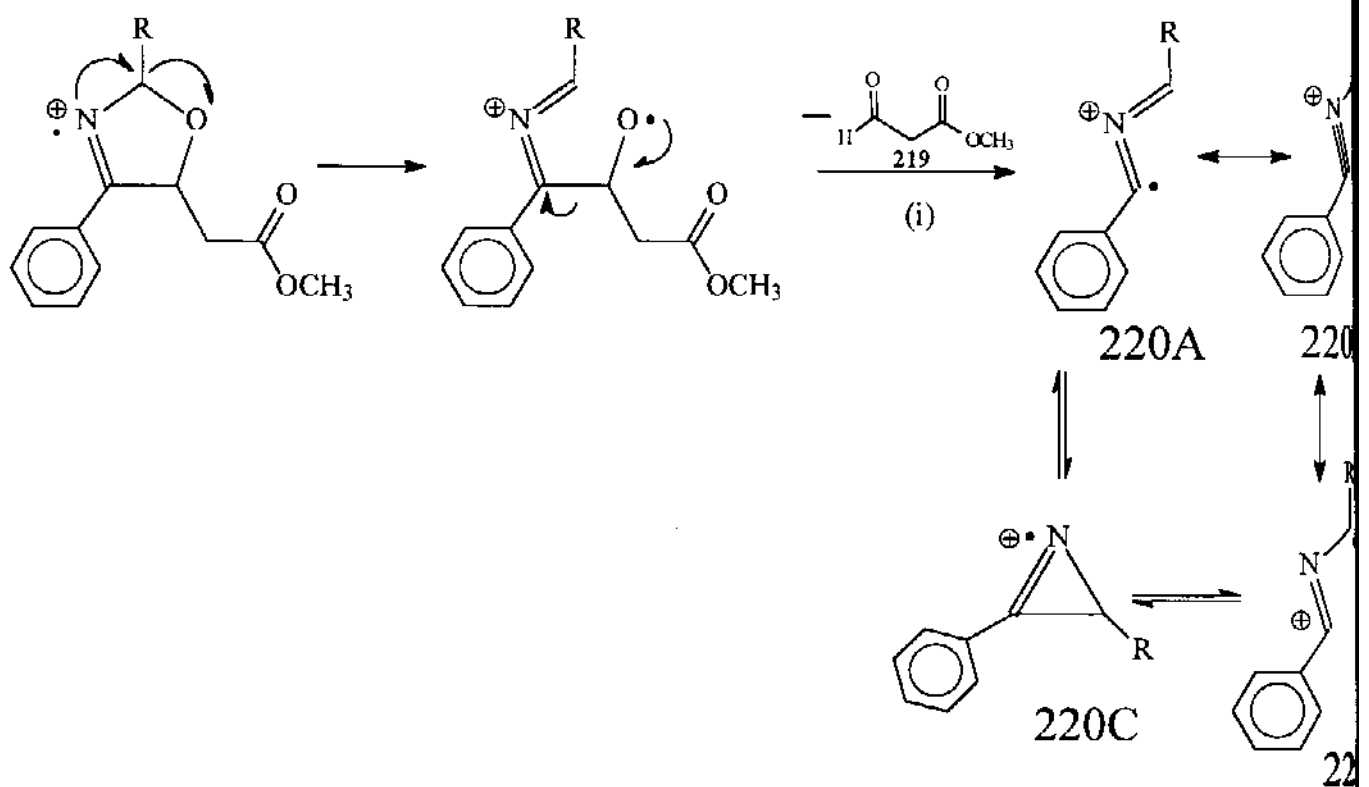
ESQUEMA 2.19



ESQUEMA 2.20



ESQUEMA 2.21



Quando R=Aril (em 199-202) nota-se a presença do íon RCH_2^{\oplus} provavelmente formado a partir de rearranjo de hidrogênio para a posição 2 do anel e posterior clivagem indutiva C-O (Esquema 2.20).

Um processo menos comum, mas observado para as 3-oxazolininas 175, 199 e 202 (Tabela 2.13) ocorre provavelmente pela eliminação do fragmento neutro 219 e formação do íon estabilizado 220 (Esquema 2.21).

Outras fragmentações foram específicas para cada oxazolinina, como a eliminação de CH_3^{\bullet} em 175, a eliminação de CH_3O^{\bullet} em 200 ou a formação de $m/z=105$ em 198 e 199 e de $m/z=52$ em 202 (Tabela 2.13).

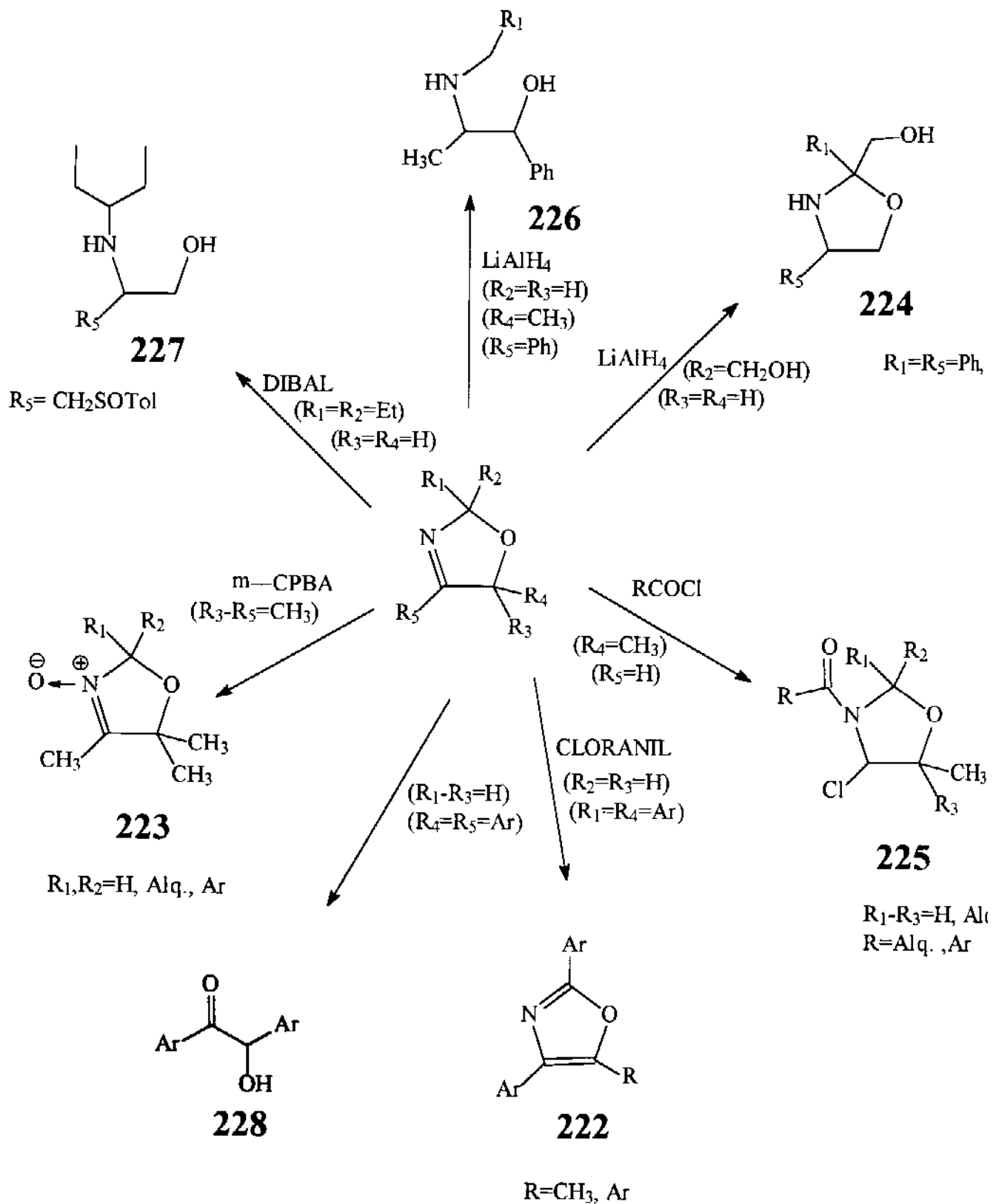
É importante salientar que as sugestões apresentadas necessitam de mais dados para serem confirmadas (como estudos de fragmentações sucessivas e EM de alta resolução). Entretanto, estas observações preliminares envolvendo processos de clivagem e rearranjo em 3-oxazolininas são compatíveis com fenômenos similares conhecidos em espectrometria de Massa⁸⁴, sendo portanto bastante prováveis.

2.2) REATIVIDADE DE 3-OXAZOLINAS-5-ACETATO 175, 198-202 E 204

O comportamento de 3-oxazolininas frente a diferentes condições de reação ainda é um tema pouco explorado na literatura. Este fato deve estar relacionado à pouca generalidade na preparação destes sistemas e à falta de grupos funcionais reativos presentes no anel. Nos poucos estudos envolvendo a reatividade de 3-oxazolininas, obtiveram-se importantes resultados a partir de reações de oxidação (cloranil; m-CPBA)^{85,97}, redução ($LiAlH_4$, DIBAL H)^{92,93,95}, adição ($RCOCl$)⁹⁶ e hidrólise (HCl)⁹⁸. Nota-se que, em alguns casos, os produtos de reação mantêm a estrutura anelar do tipo oxazol (em 222-225) enquanto que em outros obtém-se produtos de clivagem do anel (226-228), incluindo derivados de efedrina (importantes intermediários em síntese)^{93,95} (Esquema 2.22). Apesar da grande versatilidade observada, o Esquema 2.22 basicamente resume todos os estudos realizados até agora, promissores sem dúvida, mas ainda restritos, principalmente quanto à 3-oxazolinina utilizada. Além da inexistência de trabalhos envolvendo a química de 3-oxazolininas contendo grupos funcionais, poucos estudos utilizam anéis substituídos por grupos aromáticos na posição 4. Os únicos dois casos encontrados relatam a participação de 4-aril-3-oxazolininas em condições de hidrólise (na obtenção de derivados de benzoína 228)⁹⁸ e oxidação para o oxazol 222 com cloranil⁸⁵.

A preparação em condições brandas e bons rendimentos de 4-fenil-3-oxazolinina-5-acetato de metila com diversos substituintes na posição 2 do anel (175,196,198-205) proporciona a possibilidade de um estudo sistemático concernente à reatividade destes sistemas. Desta forma,

ESQUEMA 2.22 (Ref. 85,92,93,95-98)



procurou-se averiguar o comportamento de 3-oxazolininas contendo grupos funcionais, em condições de reação já estabelecidas para 3-oxazolininas mais simples, como em reações de hidrólise (HCl)⁹⁸ e oxidações (cloranil)⁹⁸.

2.2.1) Hidrólise com HCl e Outras Tentativas de Abertura do Anel

A hidrólise de 3-oxazolininas em condições vigorosas (HCl 2N em 2-3h refluxo) provoca a ruptura do anel e obtenção de α -hidroxi-cetonas (benzoínas, **228** Esquema 2.22)⁹⁸. Porém, a preparação de derivados de acetoina a partir da hidrólise de 3-oxazolininas contendo um grupo alifático na posição 5 ainda não foi relatada.

Neste sentido, a hidrólise de **175** em condições um pouco mais brandas (HCl 5%, 40-50min, 90°C) forneceu um óleo amarelo caracterizado como β -hidroxi- β -benzoil propionato de metila **229** (Esquema 2.23) em 50% de rendimento. O espectro de RMN¹H mostra **229** praticamente livre de subprodutos e sem qualquer traço de 3-oxazolina de partida. O sinal do próton metínico OCH (δ 5,28dd) aparece acoplado com os prótons metilênicos diastereotópicos (δ 2,5-2,75), fazendo parte de um sistema do tipo AX₂. O fragmento benzoil é identificado pelos sinais aromáticos bastante desprotegidos (δ 7,95). Em adição, o espectro de RMN¹³C confirma a presença de carbonila de cetona aromática em δ 198,5, enquanto que o espectro de IV mostra a banda de PhCO em 1685cm⁻¹ (Tabela 2.14).

A preparação de **229** também pôde ser conseguida a partir da hidrólise de **199** ou **204** de maneira análoga à efetuada por **175**, e em rendimentos até superiores (70-75%) (Esquema 2.23). Ou seja, a reação funciona tanto para as 3-oxazolininas **175** e **199** monossustituídas na posição 2 (alquil, aril), como para 2,2-dimetil-3-oxazolina **204**, mostrando alta versatilidade na preparação de **229**.

As tentativas de obtenção de **229** a partir das mesmas condições efetuadas na preparação de **228** (HCl 2N, 3h-refluxo)⁹⁸ resultaram na decomposição extensiva das 3-oxazolininas testadas (**175** e **204**). Já quando se tentaram condições muito brandas (refluxo em dioxano; ácido benzóico-aquecimento; HCl aq., T.A.), notou-se pouca formação de **229**, recuperando-se a 3-oxazolina de partida (**175**). Estes resultados demonstraram uma boa estabilidade do anel da 3-oxazolina, clivado apenas na presença de ácido mineral e aquecimento. Sendo que a hidrólise das 3-oxazolininas ocorre em meio heterogêneo, a agitação magnética foi importante para uma boa conversão a **229**.

Quanto ao mecanismo de hidrólise, sugere-se a participação de espécies protonadas como **230-231** (Esquema 2.24) e ataque de H₂O. A

ESQUEMA 2.23

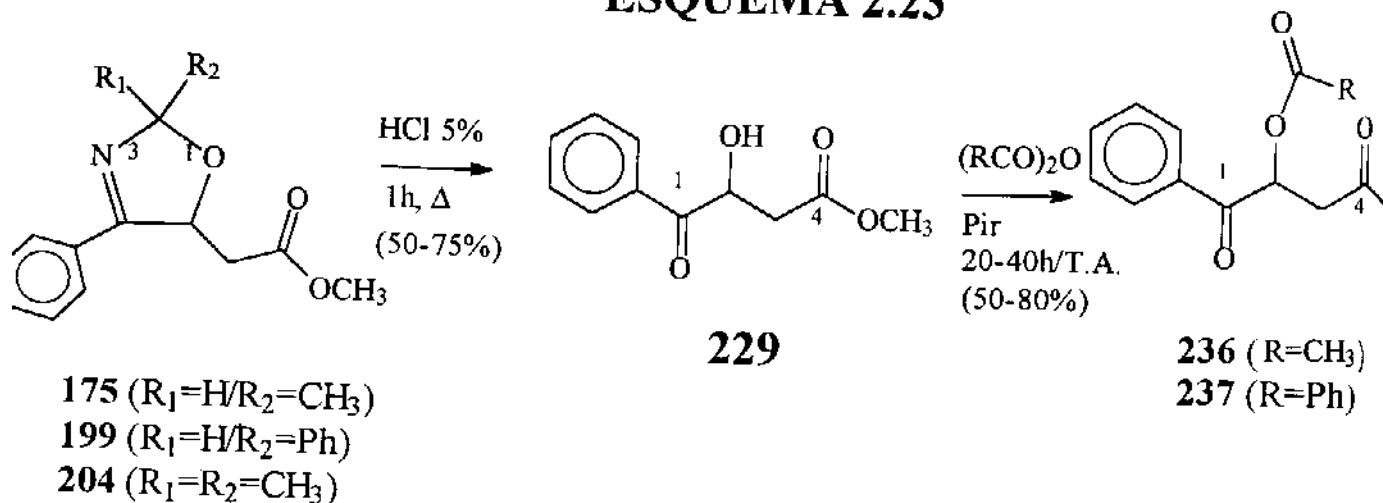


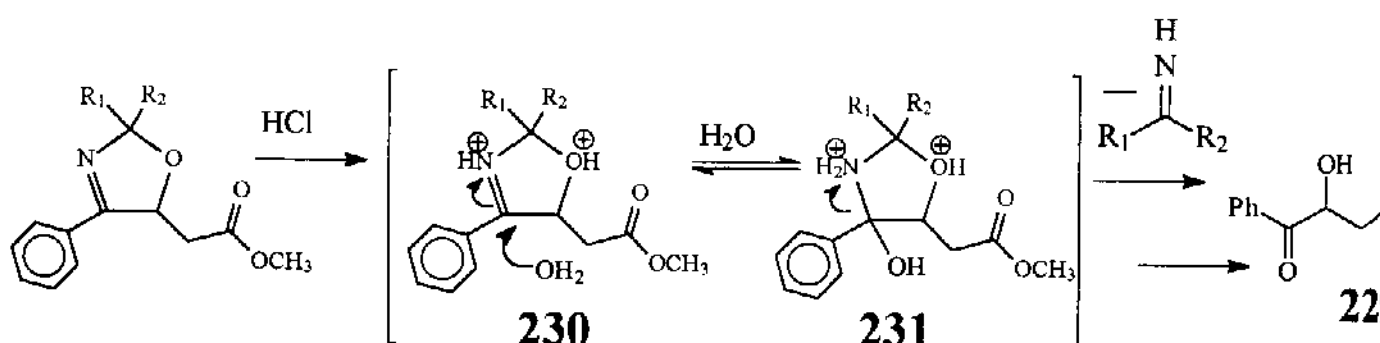
Tabela 2.14A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 229, 236 e 237

	OCH	CH ₂	CH ₂	OCH ₃	Ph	OH	CH ₃
229	5,28dd (8;3,5)	2,50dd (16;8)	2,75dd (16;3,5)	3,67s	7,5m; 7,95m	1,3-1,4l	
236	6,20dd (8;4,5)	2,68dd (16;8)	2,82dd (16;4,5)	3,68s	7,5m; 7,9m		2,0
237	6,45dd (7,5;5,5)	2,86dd (16;7,5)	2,98dd (16;5,5)	3,68s	7,45m; 8,0m		

Tabela 2.14B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 229, 236 e 237

	OCH	CH ₂	OCH ₃	COO	C=O	Ph	CH ₃ CO
229	69,8	39,6	51,3	169,9	198,5	128,4-133,6	
236	70,1	35,0	51,4	168,6; 168,0	192,9	128,3-134,4	20,1
237	70,5	35,2	51,5	168,9; 164,5	193,1	128,6-134,8	

ESQUEMA 2.24



princípio, qualquer uma das ligações C-X (X=O,N) deve ser passível de clivagem anelar durante o processo.

Apesar de ser uma molécula relativamente simples, a preparação de **229** ainda não foi noticiada. Alguns compostos similares encontrados corroboram os dados físicos para **229** (Figura 2.9)^{69-71,75}. É interessante ressaltar que **229** faz parte de uma mesma classe de compostos que **158**, **160** e **164** (β -benzoil propionatos), obtidos a partir das reações de vinil azidas com PPh₃ (Esquema 2.25). Neste caso, a partir da vinil azida **100** pode-se sintetizar vários derivados de β -benzoil propionatos, dependendo da rota sintética escolhida. Estes resultados permitem o acesso a novos sistemas, pertencentes à uma classe de compostos bastante explorada sinteticamente⁶⁸⁻⁷⁶ e úteis na obtenção de diversos heterocíclicos (γ -butiro lactonas, piridazinonas, tiazóis, etc.).

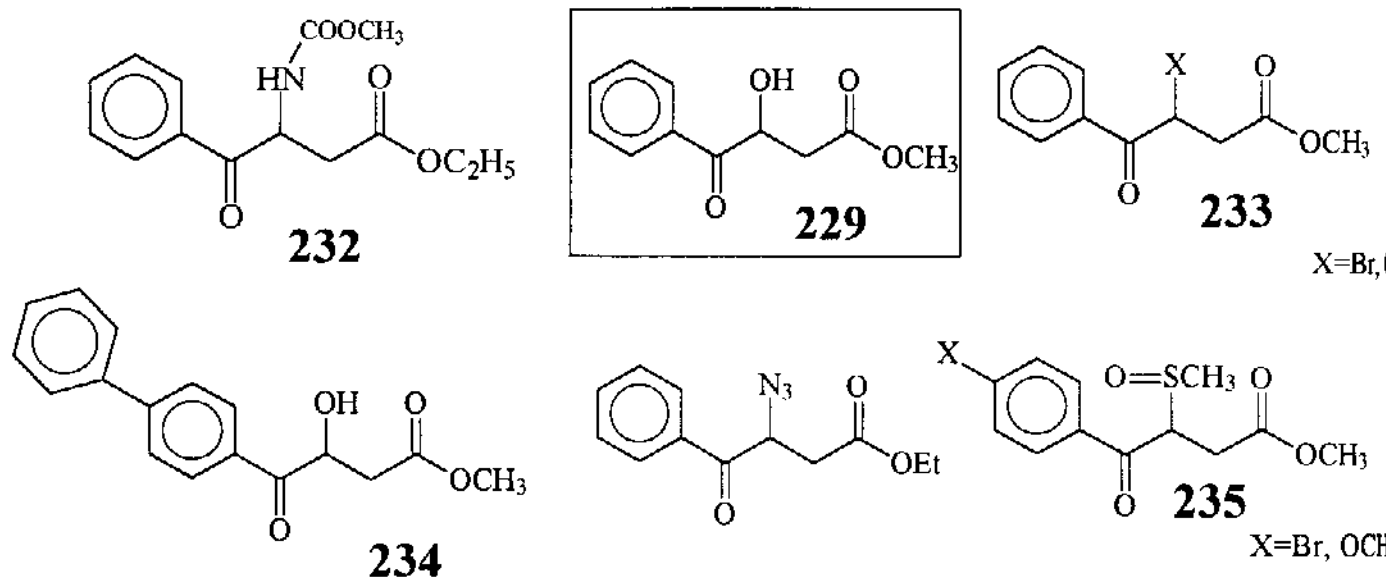
2.2.1.1) Acilações de **229**

A acetilação de **229** em condições usuais (Ac₂O/pir/T.A.) fornece como produto único o β -benzoil diéster **236** (Esquema 2.26), em 80% de rendimento. Devido à boa pureza obtida, **236** pôde ser caracterizado sem purificação. Os espectros de RMN¹H e ¹³C são bem concordantes com a estrutura designada, notando-se particularmente o efeito de desproteção sobre o próton metínico OCH (em cerca de 1ppm) devido à proximidade do grupo acetil, em relação a **229** (Tabela 2.14).

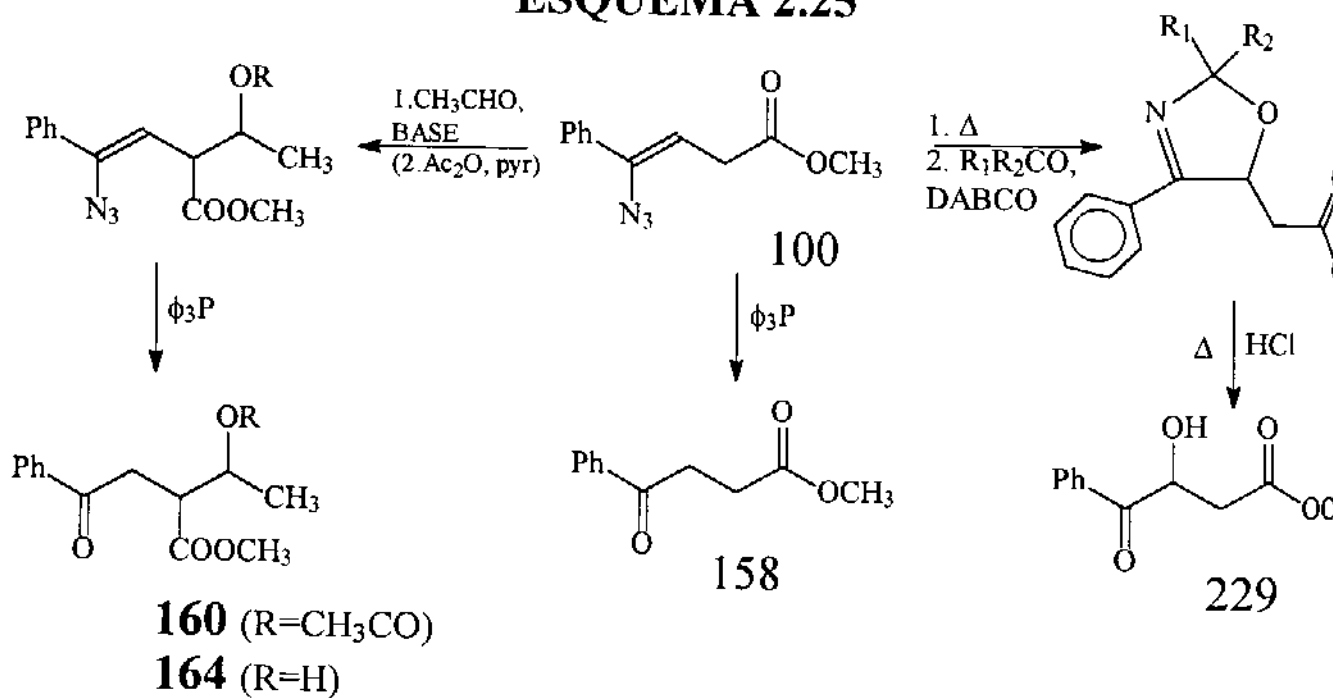
De maneira similar, a benzoilação de **229** com anidrido benzóico em piridina fornece **237**, purificado em coluna (para separação do excesso de anidrido), rendendo 50% de material. Cristalização em éter de petróleo obtém-se sólidos cristalinos, P.F.75-6°C. Além dos dados de RMN¹H e ¹³C concordantes com a formação de **237** (análogo a **236**, Esquema 2.26), o espectro de IV (KBr) mostrou grande definição, notando-se distintamente três bandas na região de carbonila: 1745cm⁻¹ (-COOCH₃), 1720cm⁻¹ (-OCOPh) e 1690cm⁻¹ (-COPh).

É curioso observar que os compostos **236** e **237** são idênticos aos produtos de hidrólise oxidativa sofridos por **175** e **199**, respectivamente, notados em dois casos isolados. Embora todas as 3-oxazolininas tenham apresentado ótima estabilidade mesmo ficando por longos períodos à T.A., o surgimento de sinais de **236** e **237** (notados por RMN¹H) sugere uma clivagem do anel iniciada por fatores que não foram identificados. Sendo que em ambos os casos as 3-oxazolininas não haviam sido purificadas, é possível que a presença de sub-produtos de reação (mesmo traços) tenha sido responsável pela catálise do processo, não podendo ser reproduzida.

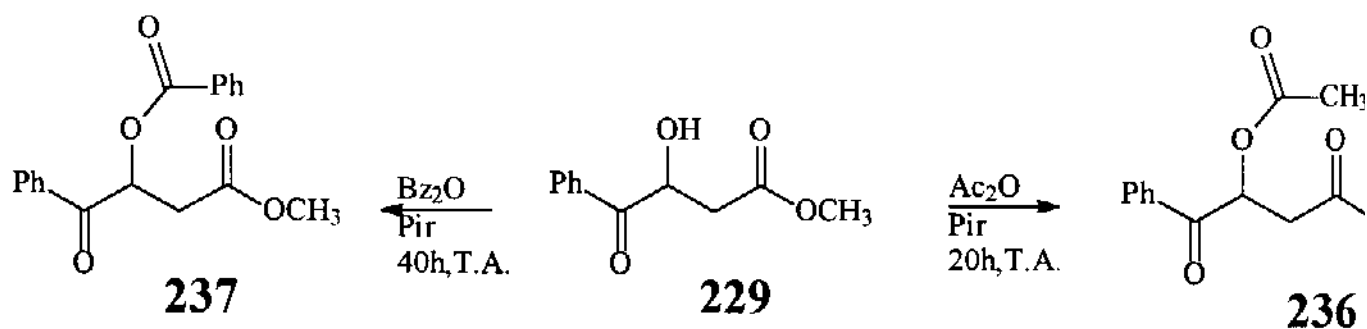
FIGURA 2.9 (Ref. 61,69-71,75)



ESQUEMA 2.25



ESQUEMA 2.26



Sendo compostos importantes contendo várias carbonilas de diferentes reatividades, a preparação de **236** e **237** a partir de 3-oxazolinas-5-acetatos por via indireta (hidrólise para **229** e posterior acilação) torna-se um método conveniente e prático.

2.2.1.2) Tentativas de Obtenção de γ -Butirolactonas

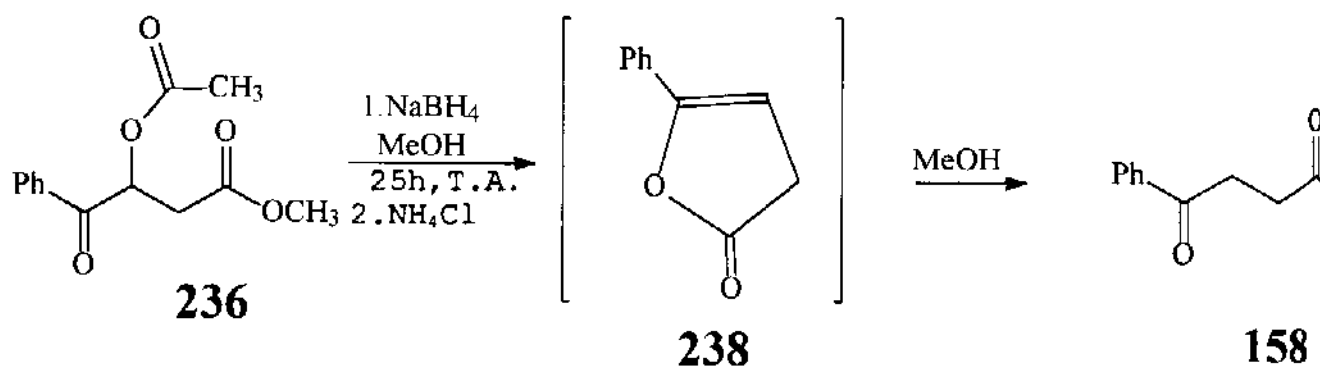
A ciclização redutiva de β -benzoil propionatos é uma rota potencial na síntese de γ -butirolactonas, importante classe de compostos de ocorrência natural ^{68a,70-72,76,102}. Com o propósito de se tentar demonstrar a aplicabilidade sintética de **229**, **236**, **237** e **160** na construção de butanolídeos, procederam-se a algumas reações preliminares com NaBH_4 .

A redução de **236** em 25h de reação levou à obtenção de **158**, notado pelos espectros de IV e RMN^1H do produto bruto ^{67,68} (Esquema 2.27). Devido ao tempo longo de reação, postula-se que a formação de **158** tenha sido intermediada pela γ -lactona **238** com posterior metanólise. Por sua vez, **238** seria formado via redução da carbonila de benzoil em **236**, ciclização e eliminação de metanol e ácido acético. A presença de traços da lactona pode ser inferida pelos sinais no RMN^1H em δ 7,3; 4,5-5,5; 2,0-2,5ppm e pela banda no IV em 1770cm^{-1} , característico de carbonila de furan-2-onas (γ -lactonas).

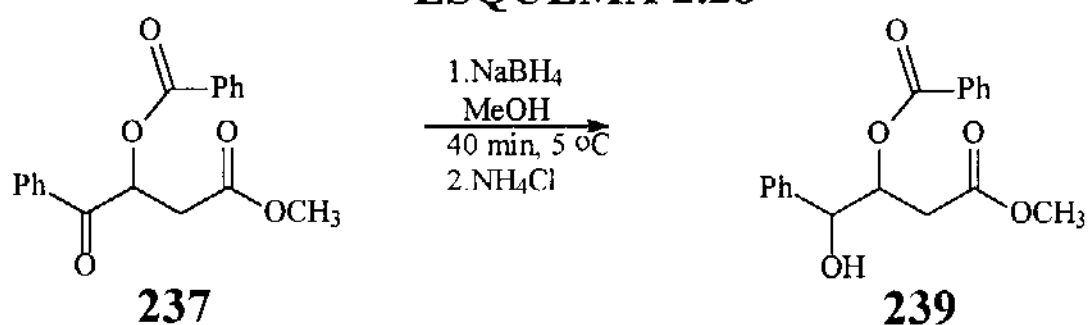
Já quando **237** foi deixado na presença de NaBH_4 , mas por 40min em banho de gelo, notou-se após o tratamento com $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ o consumo total do composto dibenzoilado de partida. A integração dos prótons aromáticos no espectro de RMN^1H revela que apenas uma das duas fenilas presentes no produto sofre efeito anisotrópico pela carbonila (PhCOO), evidenciando a redução de Ph-CO para PhCH-OH . Ainda, observam-se vários sinais de prótons metínicos na região de δ 4,4-6,0ppm, CH_2 em δ 2,3-2,8 e metoxila de éster em δ 3,6, indicando pouca ciclização para lactona. O espectro de IV não mostra a banda característica de lactona em 1770cm^{-1} , e nem a banda em 1690cm^{-1} referente ao fragmento benzoil em **236**. Tem-se apenas duas bandas fortes, em 3450 e 1720cm^{-1} , corroborando a formação de γ -hidroxi butirato **239** (Esquema 2.28). Ou seja, a redução ocorreu, mas não houve ciclização com eliminação de metanol. Pelo espectro de RMN^1H , parece que a proporção dos diastereoisômeros formada é semelhante ($\sim 1,1:1$).

Resultados análogos são obtidos a partir da redução de **160** com NaBH_4 nas mesmas condições anteriores (40min de reação). O espectro de RMN^1H do produto mostrou consumo total de **160**, pela falta de sinais em δ 7,9-8,0. Os sinais de fenila em δ 7,3, metoxila de éster (δ 3,5-3,6) e $\text{CH}_3\text{C=O}$ (δ 1,9) estão presentes no espectro. Ainda, vários sinais de prótons metínicos a campo baixo (δ 5,0-5,3) e de CH-CH_2 em δ 2,5-3,0, além

ESQUEMA 2.27



ESQUEMA 2.28



ESQUEMA 2.29

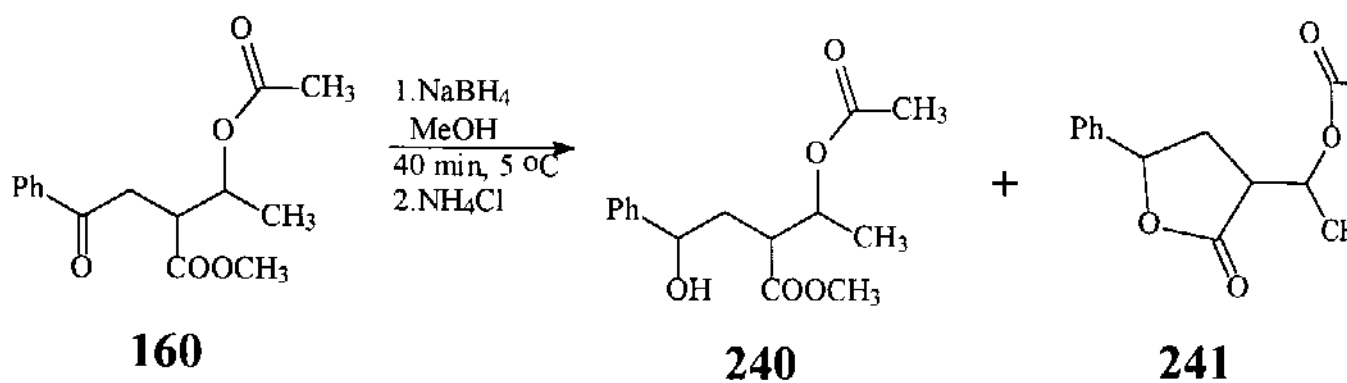
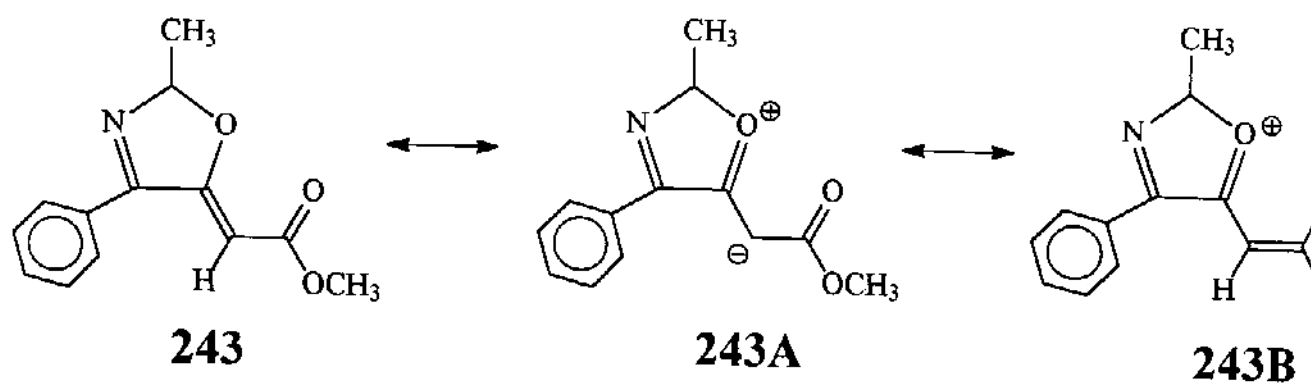


FIGURA 2.10



de dubletos na região de metila ($\delta_{1,2-1,3}$) sugerem a formação de produto de redução **240** (Esquema 2.29).

Entretanto, a baixa integração encontrada para as metoxilas de éster ($\delta_{3,5-3,6}$), aliada à banda em 1775cm^{-1} no espectro de IV evidenciam também a formação de γ -butiro lactona **241**. A formação de um terceiro centro a partir da redução de **160**, levando à mistura de vários diastereoisômeros, dificulta a análise dos produtos.

Sendo que a etapa de redução da carbonila nos derivados de β -benzoil propionatos testados parece ocorrer facilmente via NaBH_4 , modificou-se o tratamento da reação para condições mais drásticas no sentido de viabilizar a ciclização. Desta forma, a redução de **229** foi realizada em condições análogas às anteriores (NaBH_4 , MeOH, 40min, 5°C), mas o tratamento com NH_4Cl (aq) foi substituído por adição de ácido acético à reação. Apesar do espectro de RMN^1H apontar produtos de redução (fenila em $\delta_{7,3\text{m}}$), vários sinais em $\delta_{3,5-6,5}$ e a presença de metoxila em $\delta_{3,6-3,7}$ indicam a formação de produtos de hidrólise e pouca γ -lactona.

Mesmo não se conseguindo conversões eficientes à γ -butiro lactonas e a perfeita caracterização e isolamento destes produtos, este estudo preliminar envolvendo as reduções dos derivados de β -benzoil propionatos **160**, **229**, **236** e **237** com NaBH_4 forneceu importantes resultados quanto à reatividade destes sistemas. A obtenção de intermediários de lactonização (γ -hidroxi-butiratos) evidencia uma potencialidade sintética na formação de butanolídeos contendo grupos funcionais.

2.2.2) Reações com Cloranil

A aromatização de diaril e triaril 3-oxazolininas aos oxazóis correspondentes foi inicialmente relatada por Huisgen⁸⁶, utilizando-se cloranil como agente de oxidação (Esquema 2.22). Entretanto, a preparação de 2,5-dialquil oxazóis por este método ainda não foi explorada, nem o comportamento de 3-oxazolininas contendo grupos funcionais frente a cloranil.

A obtenção simples de 3-oxazolininas-5-acetato a partir da reação entre 1-azirina **99** e aldeídos (ou cetonas) permite investigar estas questões, concentrando-se na possibilidade sintética de obtenção de oxazóis, uma importante classe de heteroaromáticos^{69c, 103-107} e verificando possíveis mecanismos de oxidação envolvidos. Dessa forma, as 3-oxazolininas **175**, **198-202** e **204** foram utilizadas em reações com cloranil e outros sistemas capazes de participar em reações de óxido-redução.

ESQUEMA 2.30

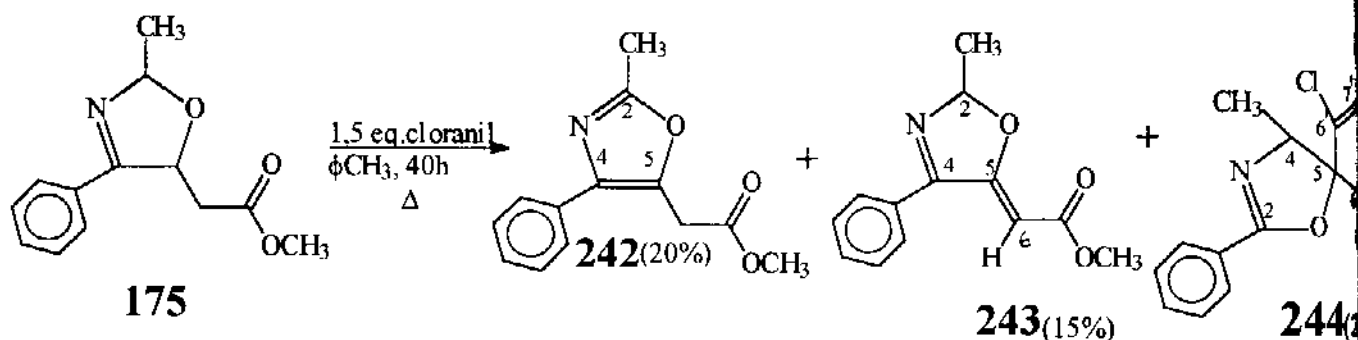


Tabela 2.15A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 242

CH ₃	CH ₂	OCH ₃	Ph
2,47s	3,75s	3,73s	7,30m; 7,55m

Tabela 2.15B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 242

CH ₃	C ₂	C ₄ ;C ₅	CH ₂	OCH ₃	COO	C-Ph
13,6	159,2	137,3; 138,9	31,7	51,8	167,9	126,9-131,8

Tabela 2.16A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 243

CH ₃	H ₂	H ₆	OCH ₃	Ph
1,65d(6)	6,30q(6)	5,30s	3,65s	7,45m; 7,65m

Tabela 2.16B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 243

CH ₃	C ₂	C ₄ ;C ₅ ;COO	C ₆	OCH ₃	C-Ph
20,5	105,6	164,3; 164,1;160,4	91,5	50,3	128,2-130,5

Tabela 2.17A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 244

CH ₃	H ₄	Ph
1,47d(7)	4,80q(7)	7,50m; 7,95m

Tabela 2.17B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 244

CH ₃	C ₂ ;C ₈	C ₄	C ₅	C ₆ ;C _{6'}	C ₇ ;C _{7'}	C-Ph
15,1	160,7; 168,2	75,1	88,0	148,0; 149,6	131,0; 131,6	126,0-131,9

2.2.2.1) Reação de 175 com Cloranil e Reações de Controle

Quando **175** foi deixado na presença de 1,5 equiv. de cloranil em benzeno sob refluxo por 40h, após tratamento com NaOH (para retirada de sub-produtos de redução do cloranil) obteve-se óleo castanho. A análise do produto por RMN¹H mostrou a formação de três espécies distintas (com o consumo total de **175**), na proporção de 3:2:1,5. A separação dos três produtos por coluna cromatográfica propiciou a caracterização de cada um deles por IV, RMN¹H e ¹³C (Esquema 2.30 e Tabelas 2.15-2.17). Um dos produtos isolados foi 2-metil-4-fenil-5-oxazolacetato de metila **242** em 20% de rendimento. O espectro de RMN¹H mostra 3 singletes referentes a CH₃, CH₂ e OCH₃, além de aromático pouco desdobrado (Tabela 2.15). O espectro de RMN¹³C corrobora a formação de oxazol, principalmente pela identificação de três carbonos ipso sp² (C₂, C₄ e C₅)^{104, 108}.

Outro composto isolado foi a 3-oxazolina-5-metileno **243** (15% de rendimento). O espectro de RMN¹H de **243** mostrou os prótons CH₂CH mais desprotegidos que na 3-oxazolina de partida **175**, devido à formação de insaturação na posição 5 e possibilidade de deslocalização da dupla ligação com o oxigênio (Figura 2.10). As formas **243A** e **243B** retiram densidade eletrônica do oxigênio, aumentando seu efeito desprotector. No mesmo sentido, o próton olefínico H₆ torna-se protegido devido à presença de uma carga parcial negativa na forma **243A**. Este mesmo efeito é percebido no espectro de RMN¹³C, onde C₆ aparece em situação de proteção para um carbono vinílico α à carbonila (Tabela 2.16). Estas observações concordam com dados da literatura sobre 5-metileno-3-oxazolininas^{109A}. Em relação à geometria da dupla ligação C₅=C₆ em **243**, através de experimentos com NOE-Dif pode-se determiná-la como Z. A irradiação da fenila (δ7,3) provocou um enriquecimento em H₆ de 0,3% (δ5,30); ou seja, H₆ cis à Ph, possivelmente produto termodinâmico.

O terceiro produto identificado a partir da reação entre **175** e cloranil mostrou incorporação de uma molécula de quinona e formação de **244** (Esquema 2.30 e Tabela 2.17). O espectro de IV de **244** mostra 2 bandas em 1680 e 1665cm⁻¹ respectivas à C=O e C=N, esta última em região característica de 2-oxazolininas. Já o espectro de RMN¹H demonstra situação de desproteção para a fenila na posição 2, como esperado pelo efeito anisotrópico do grupo O-C=N⁸⁸. Ainda, apresenta o dubleto de metila em δ1,47 acoplado com o próton metínico H₄ (δ4,80q), este mais protegido que o próton H₂ em **175**, já que o oxigênio do anel está mais afastado. O espectro de RMN¹³C confirma a presença de 2 carbonos ipso sp² (C₂ e C₆), do fragmento CH₃-CH e do carbono ipso sp³ (C₅). Ainda, os carbonos diastereotópicos C₆, C_{6'} e C₇, C_{7'} mostram deslocamentos diferentes, surgindo como quatro sinais distintos no espectro. A conectividade CH₃-C₄-C₅ foi confirmada por experimentos com COLOC (8Hz),

FIGURA 2.11

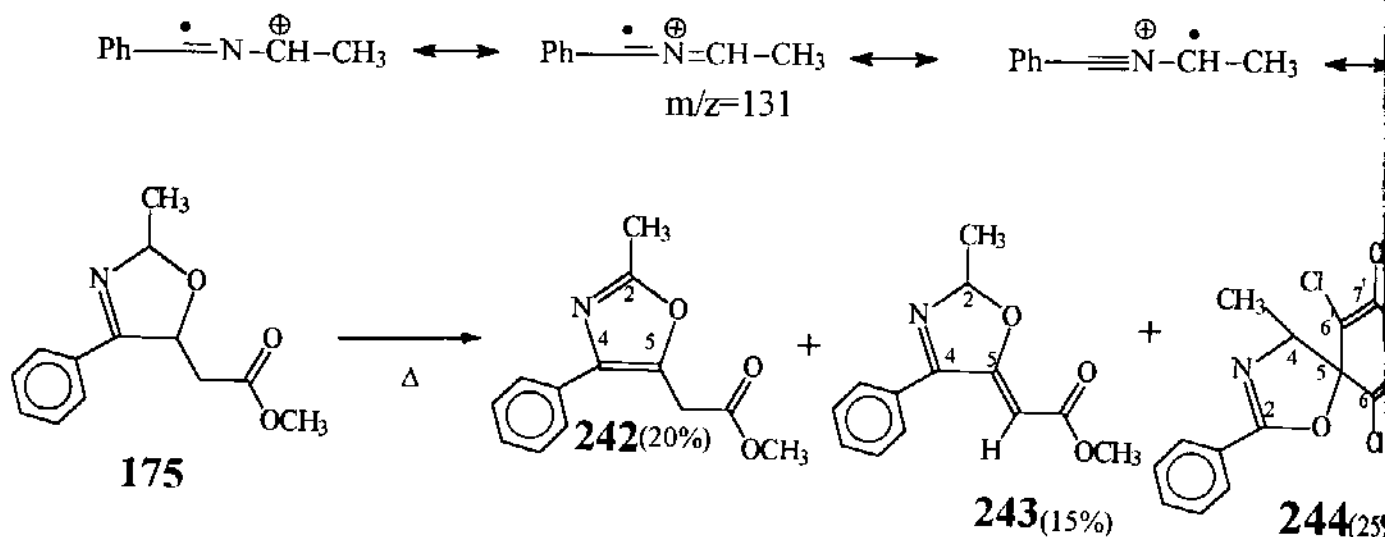


Tabela 2.18: Distribuição de produtos (integr. RMN¹H 300MHz) vi 175+cloranil

175	Cloranil (equiv)	t (h)	175t	242	243	244
c+t	1,5	40		2,5	1,5	3
c+t	5	40		3,5	3	6
c+t	0,5	40	3,5	0,5	0,5	6,5
c+t	1,5	90		3	2,5	10,5
c+t	1,5	20	5	3	2,5	5,5
t	1,5	40	0,5	1	0,5	3
c	1,5	40		1	2	2

Tabela 2.19: Reações de controle de 175

Reagente (equiv)	t (h)	175c	175t	242	243	244	outros
	60	1,5	4	0,5			
pNO ₂ PhCHO (1)	40	1	2	0,5			Aldeído (6)
pNO ₂ PhCHO (1) + cloranil (1)	40			0,7	0,5	1,7	Aldeído (5,5)
245 (1)	40	4,5	9,5	0,5	<0,5	2,5	
245 (1) + DABCO (1)	40	5	14	1	1	2	
DDQ (1,5)	40			11	10,5		

identificando correlação dos prótons metílicos com o carbono ipso sp^3 (C_s , $^3J_{H-C}$).

Cristalização com éter de petróleo forneceu **244** como um sólido cristalino, P.F. 130-133°C. O espectro de Massa de **244** apresenta o cluster do íon molecular ($m/z=375$), caracterizando a presença de 4 átomos de cloro no composto ⁸⁴. O pico-base ($m/z=131$) é referente à saída de cloranil (Figura 2.11).

A obtenção dos novos produtos de oxidação **242**, **243** e **244** a partir da reação entre **175** e cloranil demonstra alguns aspectos sintéticos relevantes. A preparação de 4-fenil-5-oxazolacetato **242** possibilita a entrada em uma classe de compostos com intensa atividade farmacológica (antiinflamatórios, antiiperglicêmicos)^{104,105} e também utilizados como intermediários biológicos (na síntese de análogos da vitamina B1 e α -aminoálcoois)^{106,107}.

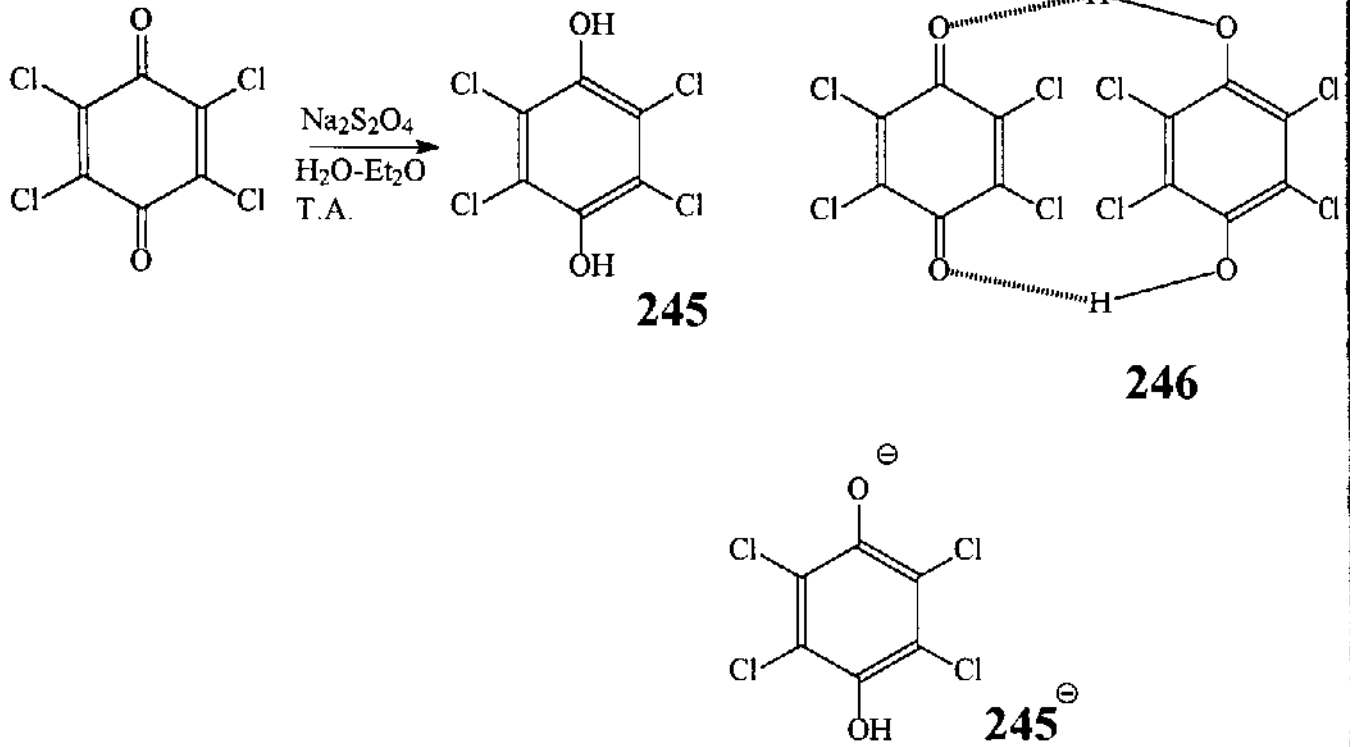
Já a 3-oxazolína **243** faz parte de um grupo de heterocíclicos raros, com poucas rotas de preparação¹⁰⁹. O mesmo ocorre para a 5-spiro-2-oxazolína **244**, produto majoritário da reação. Diversas 2-oxazolinas têm sido relatadas e estudadas, sendo a classe de diidrooxazóis mais conhecida¹¹⁰. Entretanto, além de **244** ser inédito, não se tem exemplos sobre a obtenção de compostos similares a partir de 3-oxazolinas. Dessa forma, mesmo sendo obtidos em baixos rendimentos (15-25%), a preparação de **242**, **243** e **244** fornece uma rota única de acesso a estes compostos.

Em relação aos mecanismos de formação de **242-244** a partir da oxidação de **175** por cloranil, não existem relatos envolvendo a participação efetiva de agentes oxidantes na distribuição de produtos. Cloranil e outras quinonas têm sido utilizados como dienófilos em reações de ciclo-adição, através da carbonila ou da dupla ligação C=C do anel^{111,112}. Em nenhum caso, porém, observa-se a formação de 2-oxazolinas, via incorporação da quinona.

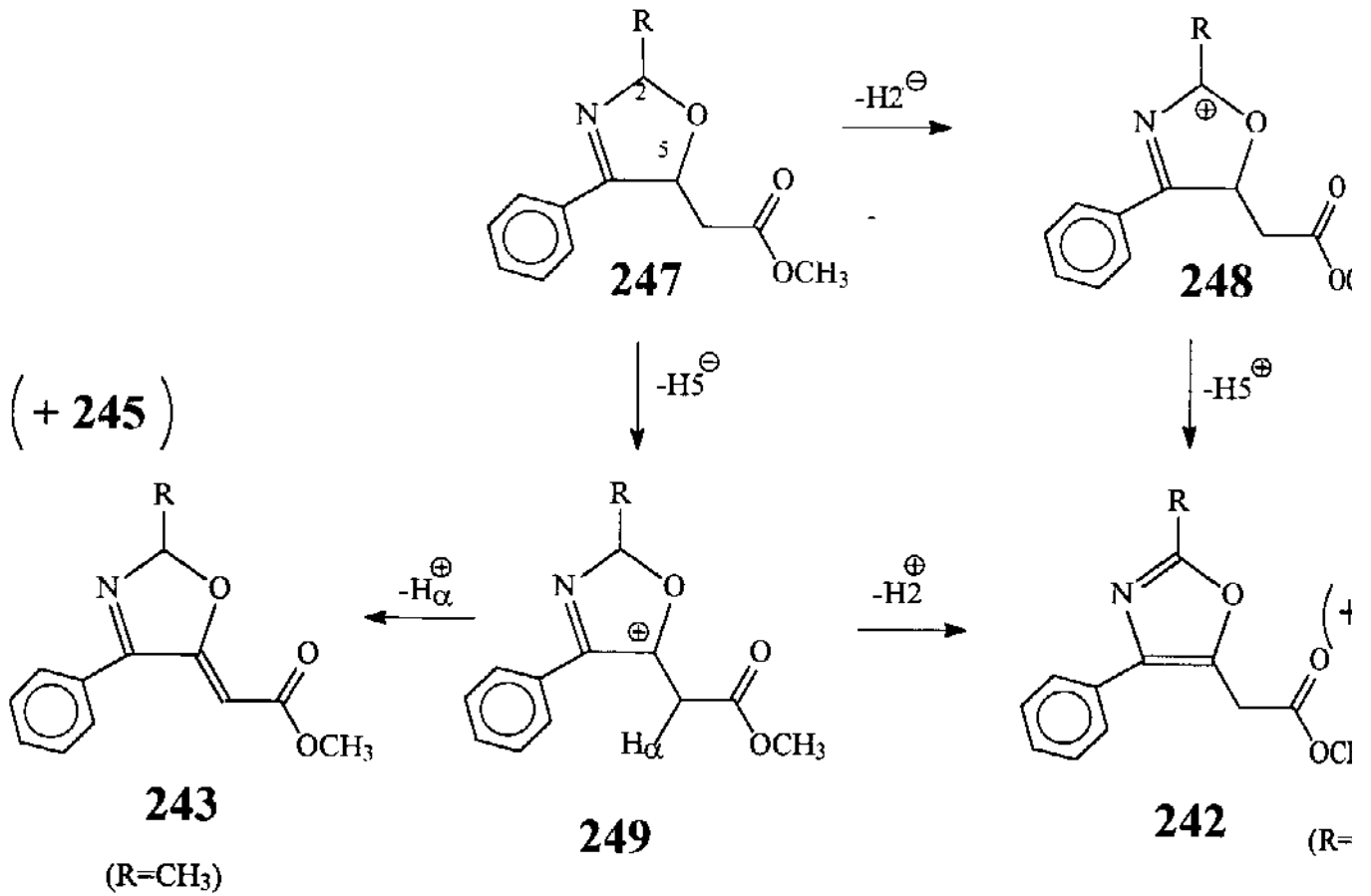
Com o intuito de se estudarem os mecanismos de reação operantes na formação de **242-244**, procedeu-se à uma série de reações de controle modificando-se as condições originais de reação (1,5 equiv. de cloranil, 40h, refluxo).

Pelos dados da Tabela 2.18, nota-se que **244** é o produto majoritário em qualquer condição de reação, variando-se o tempo e/ou a concentração de cloranil. Para tempos curtos de reação (20h) ou presença de pouco cloranil (0,5equiv.), verifica-se o consumo total de 3-oxazolína cis **175c**, enquanto que o trans **175t** ainda está presente. Isto sugere maior reatividade de **175c** no meio em relação à **175t**. Entretanto, não se observa grande seletividade quando, separadamente, **175c** e **175t** são deixados na presença de cloranil, obtendo-se em ambos os casos os compostos **242-244**, apenas em proporções diferentes.

ESQUEMA 2.31



ESQUEMA 2.32



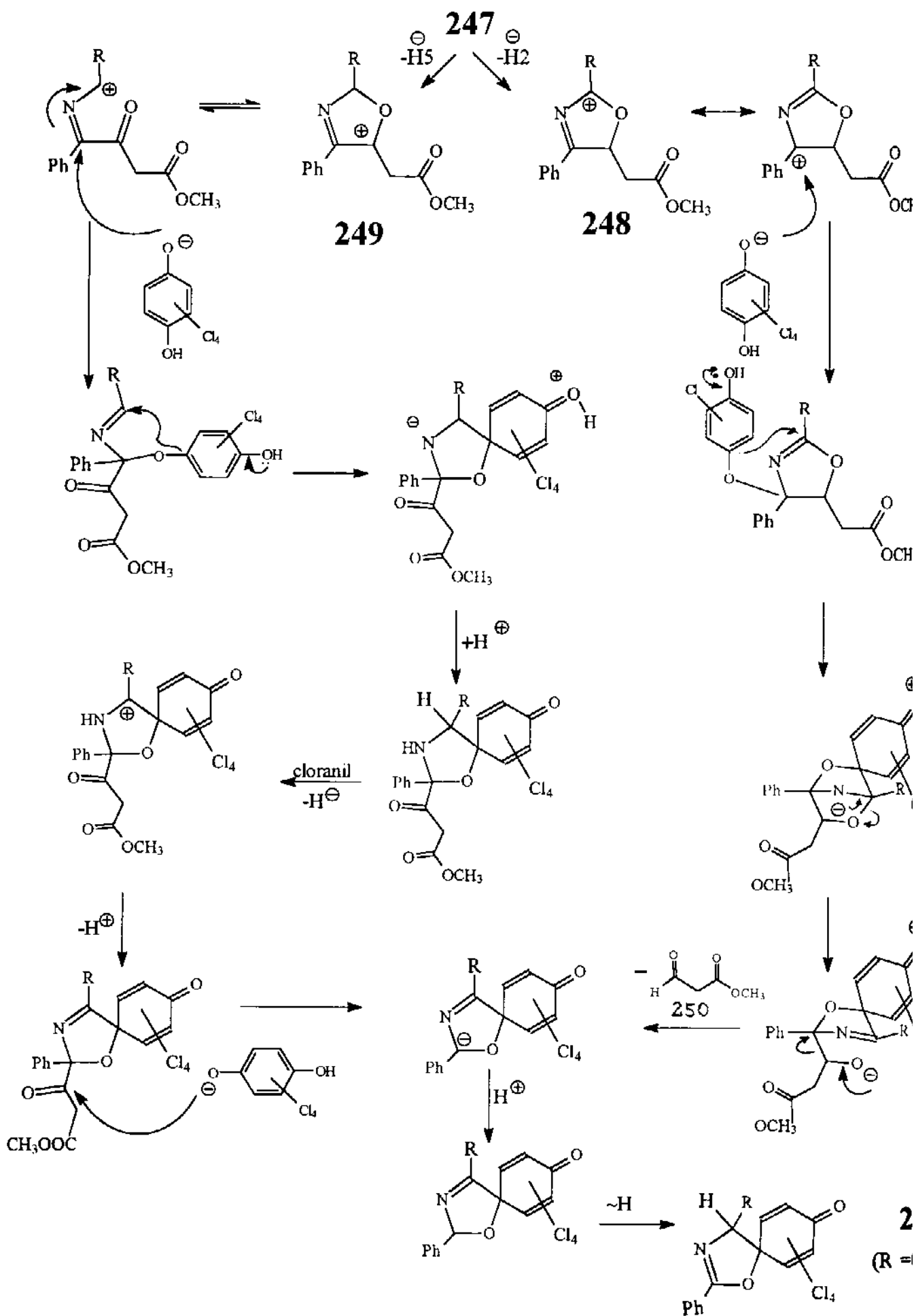
Para tempo de reação mais longo (90h), nota-se um aumento na proporção de **244** em relação à **242** e **243**, sugerindo o consumo destes compostos no meio, com transformação para **244** ou formação de outros sub-produtos. De fato, o espectro de RMN¹H desta reação apresentou dois conjuntos de sinais (em δ 5,1 e 3,3) que não puderam ser identificados. Estes sinais aparecem tanto nas reações com cloranil por tempo longo (90h) como em concentrações baixas da quinona (0,5equiv., 40h). Isto implica em formação de sub-produtos a partir da 3-oxazolina **175** que ainda não reagiu e também via **242** e **243** que vão sendo formados pela oxidação. A origem destas reações paralelas deve estar relacionada à presença de produtos de redução de cloranil no meio, como a hidroquinona **245** ou quinidrona **246** (Esquema 2.31), formadas a partir da oxidação de **175**.

No sentido de verificar a participação de derivados de cloranil (e do próprio cloranil) na formação de sub-produtos e na possibilidade de interconversão entre **242**, **243** e **244**, efetivou-se a preparação de tetracloro hidroquinona **245**¹¹³ (Esquema 2.31). Quando **242** e **243** separadamente são deixados em refluxo com 1,5 equiv. de **245** por 40h não se observa reação, apenas a recuperação total dos reagentes. O mesmo ocorre na presença de cloranil, mostrando que **242** e **243** são inertes frente a estes compostos, presentes no meio reacional (Tabela 2.19). Já quando a 3-oxazolina **175** é deixada na presença de **245** por dois dias e refluxo (tolueno), observou-se uma pequena conversão para **244** (e também traços de **242** e **243**), indicando que **245** pode ser uma das espécies reativas na formação de **244**. Para se tentar gerar o ânion **245**⁻, mais reativo que **245**, realizou-se a mesma reação, mas com 1equiv. de DABCO no meio. Resultados análogos foram obtidos, mostrando uma baixa conversão (5-10%) de **175** à **244** (e novamente traços de **242** e **243**). Possivelmente, a base utilizada não deve ser forte o suficiente para gerar a base conjugada de **245**.

Tentativas de trapeamento de possíveis intermediários aniônicos como p-NO₂PhCHO não foram eficazes. A reação entre **175** e cloranil na presença de nitrobenzaldeído também não forneceu nenhum sinal de incorporação de aldeído pela 3-oxazolina (Tabela 2.19).

Para se determinar o efeito de outra quinona na oxidação de **175** e distribuição de produtos, efetivou-se a utilização de DDQ (2,5-dicloro-3,6-diciano-1,4-benzoquinona) no lugar de cloranil. Após 40h de refluxo em tolueno, o espectro de RMN¹H mostrou o consumo total de **175** e formação de **242** e **243** em proporções semelhantes (Tabela 2.19), sem traços de produto de incorporação de quinona. Além de ser uma rota mais eficiente na obtenção do oxazol **242** (e da 3-oxazolina **243**), este resultado sugere que a formação de **244** (via cloranil) pode estar relacionada ao potencial de oxidação pela quinona (DDQ > cloranil).

FIGURA 2.33



Para se postularem mecanismos de formação de **242**, **243** e **244** baseados nas informações adquiridas através das reações de controle, é preciso lembrar que não se reproduziu estritamente todos os possíveis produtos de óxido-redução que devem estar coexistindo no meio reacional. Ainda, pouco se conhece sobre os fenômenos relacionados à oxidação de compostos por quinonas, principalmente em relação à presença de intermediários. Neste caso, sugerem-se mecanismos iônicos iniciados pela abstração de hidreto da posição 2 ou da posição 5 do anel da 3-oxazolina (Esquema 2.32). A formação dos isômeros **242** e **243** deve acontecer por caminhos competitivos; após a saída de hidreto, pode-se abstrair um próton do anel (formação de **242**) ou o próton ácido α à carbonila (gerando **243**).

O mecanismo de reação sugerido para a obtenção de **244** é iniciado de maneira análoga, com retirada de hidreto e intermediação de **248** e/ou **249**, levando ao mesmo resultado final (Esquema 2.33). A formação de **248** (pela retirada de H_2^-) é seguida de ataque nucleofílico de uma molécula de hidroquinona **245** (ou ânion 245^-), ciclização e eliminação de **250**, com posterior rearranjo de hidrogênio e formação de **244**. Já a intermediação de **249** (gerada pela retirada de H_2^-) é seguida de ataque de **245** (ou 245^-), ciclização, perda de H_2 , novo ataque de **245** (ou 245^-) e rearranjo 3-oxazolina \rightarrow 2-oxazolina **244**. Nota-se que possíveis mecanismos radicalares (passando pela retirada de $H\bullet$) também podem estar operando, levando a resultados semelhantes.

Já mecanismos de formação de **244** passando por intermediários do tipo ilídio-nitrílio (**190**, Esquema 2.4) e posterior ciclo-adição parecem pouco prováveis, pois deveriam levar à obtenção de 3-oxazolinis isoméricas da 2-oxazolina **244**.

A generalidade desta nova reação de oxidação foi verificada, efetivando-se reações de outras 3-oxazolinis com cloranil e comparação posterior dos resultados.

2.2.2.2) Reação de **198** com Cloranil

Estudou-se o comportamento de **198** frente à cloranil, já que é uma 3-oxazolina contendo um grupo alifático na posição 2 do anel, semelhante à **175**. Quando **198** foi deixada nas mesmas condições de reação anteriores (1,5equiv. de cloranil, refluxo em tolueno por 40h), notou-se a formação de três produtos principais: **251**, **252** e **253**, na proporção, respectivamente, de 3,5:1:3,5 (RMN^1H , Esquema 2.34). Verificou-se, ainda, a presença do isômero trans **198t** sem reagir, em conversão de 55% (**198t**:**251** = 2:1)

ESQUEMA 2.34

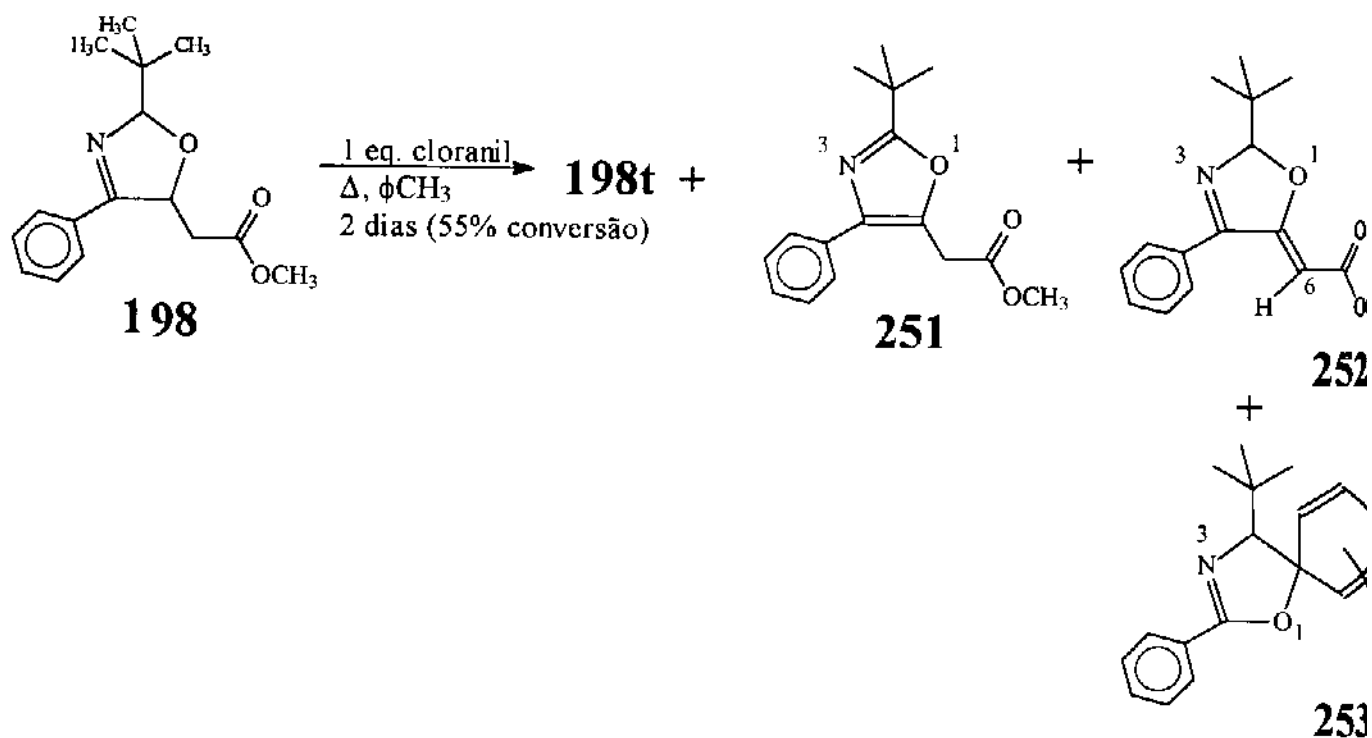


Tabela 2.20A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 251

C(CH ₃) ₃	CH ₂	OCH ₃	Ph
1,41s	3,78s	3,73s	7,40m;7,70m

Tabela 2.20B: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 252

C(CH ₃) ₃	H ₂	H ₆	OCH ₃	Ph
1,07s	5,89s	5,28s	3,66s	7,40m;7,65m

Tabela 2.20C: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 253

C(CH ₃) ₃	H ₄	Ph
1,06s	4,58s	7,5m;7,95m

Os compostos **251-253** não foram isolados, sendo designados pelos dados de RMN¹H e comparação com **175**. Particularmente para os prótons H₂ e H₆ em **252** e H₁ em **253** obteve-se boa concordância com os sinais respectivos à **243** e **244** (Tabela 2.20).

Quando os isômeros **198t** e **198c** foram deixados separadamente em cloranil e refluxo, observou-se pouca seletividade na distribuição dos produtos **251-253**, de modo análogo à **175c** e **175t**. Algumas conclusões podem ser formuladas, a partir da comparação entre as oxidações de **175** e **198**. Ambas 3-oxazolininas levam à produtos similares, mas em **198** a formação de 5-spiro-2-oxazolina **253** não é majoritária, talvez devido ao impedimento estérico exercido pelo grupo t-butil. Ainda, o isômero **198t** é pouco reativo frente à cloranil (mesmo em tempos de reação mais longos), também evidenciando um efeito estérico em relação à 3-oxazolina **175t**.

2.2.2.3) Reação de 204 com Cloranil

Sendo uma 3-oxazolina dissubstituída na posição 2, não se espera a formação de oxazol a partir da reação entre **204** e cloranil. A reação foi executada para se verificar a possível formação de derivados de 5-metileno-3-oxazolina e aduto-cloranil análogos aos obtidos a partir das 2-alkil-3-oxazolininas **175** e **198** (Esquema 2.35).

De fato, a reação entre **204** e cloranil levou à formação de **254**, acompanhado de outros sub-produtos não caracterizados. A formação de 5-spiro-2-oxazolina (aduto-cloranil) correspondente não foi observada. Os dados de RMN¹H são condizentes com a formação de **254**, notando-se particularmente o singlete em δ 5,28 (H₆) (Tabela 2.21). Devido à presença de outros sub-produtos acompanhando **254**, o espectro de RMN¹³C não pôde fornecer a identificação de todos os carbonos presentes. Entretanto, o sinal em δ 113,2 (C₂) e δ 91,5 (C₆) ajudam a confirmar a formação de **254**. Tentativa de purificação por coluna não foi eficiente no isolamento de **254**, ainda sendo acompanhado de sub-produtos de oxidação. Por isso, não se atribuiu um rendimento para esta reação.

2.2.2.4) Reação de 199 com Cloranil

Diferente das 3-oxazolininas contendo grupos alifáticos na posição 2, 2,4-difenil-3-oxazolina **199** reage com cloranil fornecendo como produto majoritário o oxazol correspondente **255** (Esquema 2.36). O produto de incorporação de cloranil (**256**) foi notado, mas em proporção < 10% (RMN¹H). Os sinais respectivos à formação de 5-metileno-3-oxazolina não

ESQUEMA 2.35

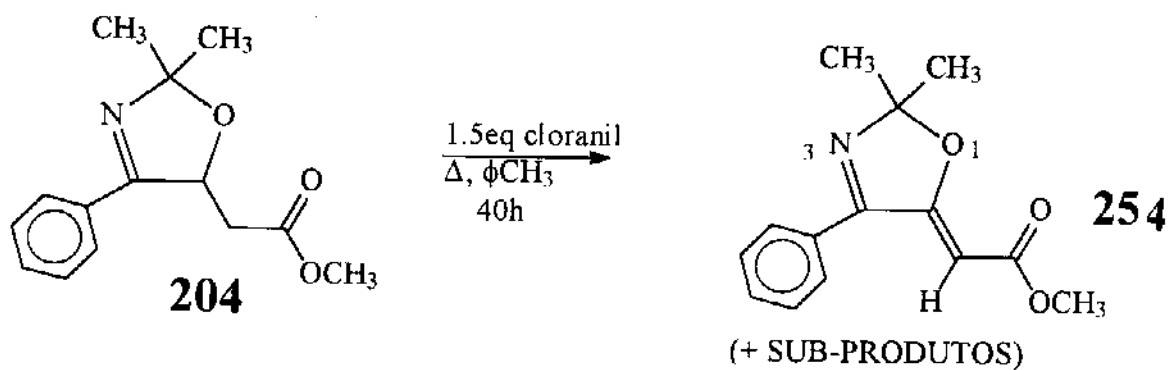


Tabela 2.21A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 254

CH ₃	H ₆	OCH ₃	Ph
1,70s	5,28s	3,65s	7,3m; 7,6m

Tabela 2.21B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 254

CH ₃	C ₂	C ₆	OCH ₃	Ph
26,1	113,2	91,5	50,3	125-135

foram encontrados. Separação em coluna cromatográfica forneceu **255** e **256** em 50% e 5%, respectivamente. Os espectros de RMN¹H e ¹³C de **255** e **256** apresentam um mesmo padrão dos compostos similares **242** e **244**, via oxidação de 2-metil-3-oxazolina **175** (Tabelas 2.22 e 2.23). Cristalizações de **255** em éter de petróleo e éter etílico-éter de petróleo renderam cristais incolor, P.F.67-67,5 °C. O espectro de Massa de **255** apresentou, além do íon molecular 293 (37%) o pico base de m/z=234 referente à eliminação de CH₃O' e CO (Esquema 2.37).

A 5-spiro-2-oxazolina **256** foi cristalizado em éter de petróleo, P.F. 203-205,5 °C . O espectro de Massa de **256** apresentou o cluster do íon molecular em baixa intensidade (m/z=439,1%) e o pico-base de m/z=193, correspondendo à saída de cloranil de modo similar à **244** (Esquema 2.38).

2.2.2.5) Reação de 202 com Cloranil

O comportamento de **202** frente à cloranil se assemelhou muito à 2,4-difenil-3-oxazolina **199**. Os compostos **257** e **258** foram obtidos na proporção 11:1, após purificação em coluna (rendimento de 55% para **257** e 5% para **258**).

Os dados físicos obtidos para **257** e **258** são plenamente concordantes com as estruturas designadas e com os compostos, similares obtidos nas reações anteriores (Tabelas 2.22 e 2.23). Após cristalização em éter de petróleo, **257** (P.F. 68,5-69,0 °C) e **258** (P.F. 185-187 °C) também foram caracterizados por EM (Esquemas 2.37 e 38). Para **257**, além do íon molecular m/z=283 (30%), o espectro de Massa mostrou o pico base m/z=224, referente à eliminação de CO e OCH₃ de modo análogo a **255**. Também para **258**, notou-se o cluster do íon molecular (429; 1%), com o pico base representando a eliminação de cloranil (m/z=183) semelhante a **244** e **256**.

2.2.2.6) Reação de 201 com Cloranil

A reação de 3-oxazolina **201** na presença de cloranil levou exclusivamente à formação de oxazol **259**, sem traços de outros produtos (Esquema 2.39). Após purificação em coluna, obtém-se o oxazol como óleo (50% de rendimento). Interessantemente, esta reação difere das anteriores, onde se obtiveram mistura de produtos.

ESQUEMA 2.36A

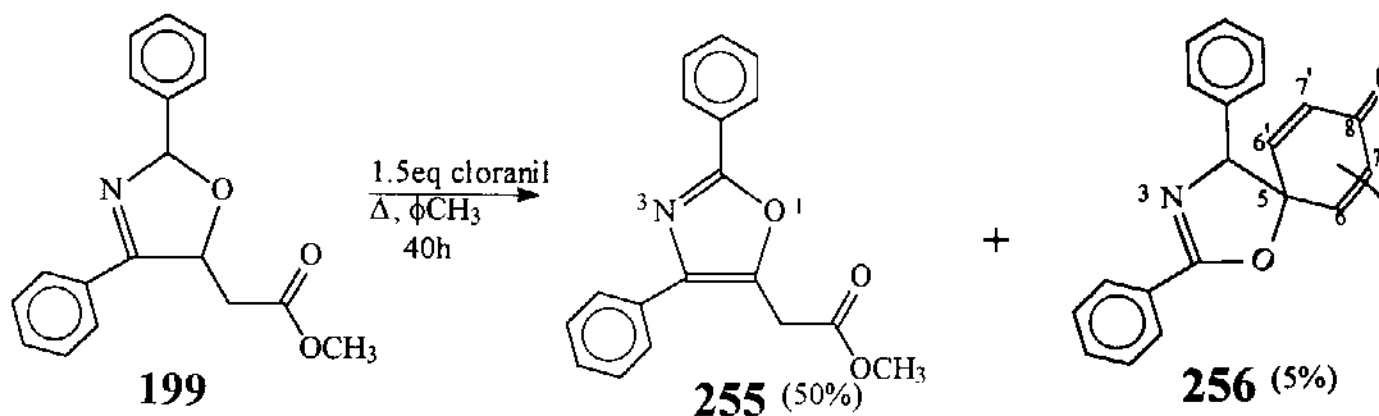


Tabela 2.22A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 255 e 257

	Ar	CH ₂	OCH ₃	Ph
255	8,10m; 7,40m	3,89s	3,76s	7,35m; 7,70m
257	7,49m; 6,98m; 6,45m	3,84s	3,69s	7,40m; 7,70m

Tabela 2.22B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 255 e 257

	Ar	C ₂	C ₄ ; C ₅	CH ₂
255	126,3-129,6	159,7	138,5;139,1	31,9
257	144,4; 142,7; 119,9; 111,7	153,3	138,5;139,4	32,0

ESQUEMA 2.36B

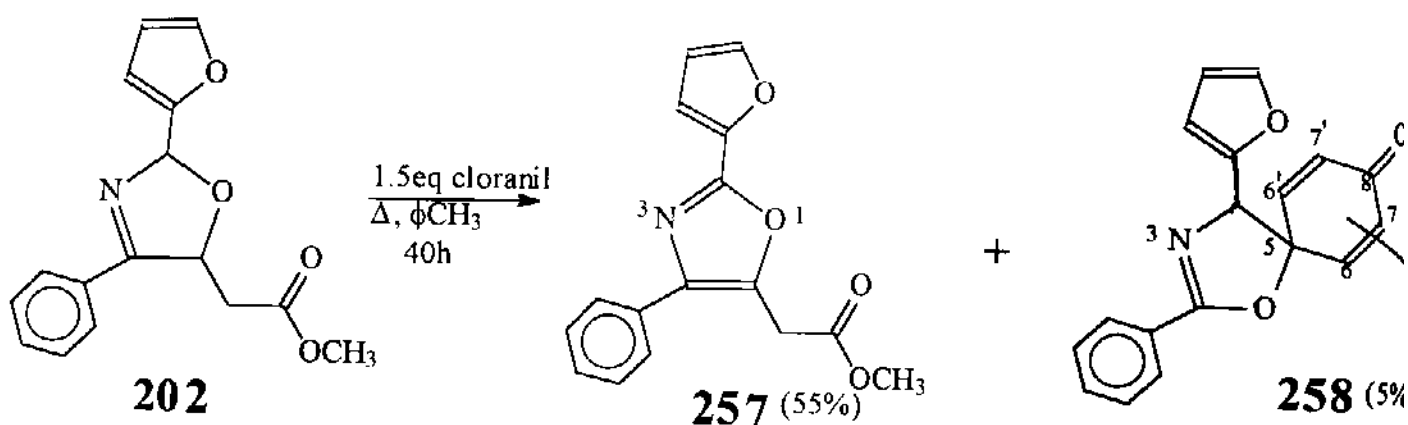


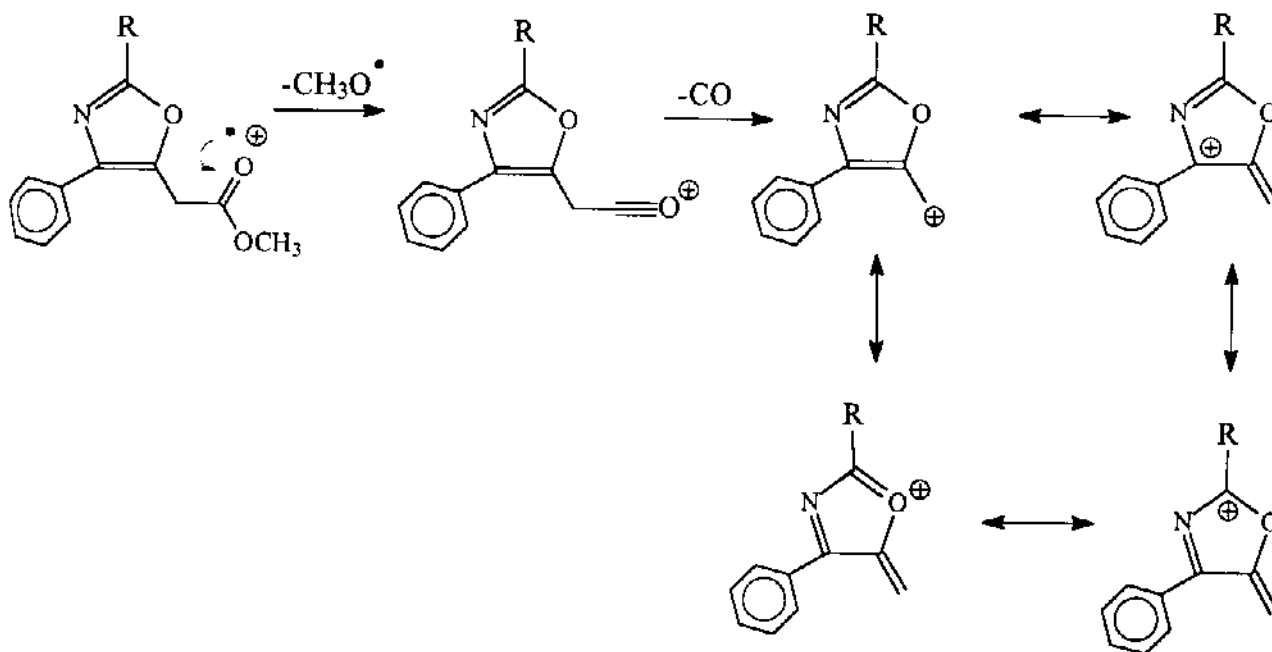
Tabela 2.23A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 256 e 258

	Ar	H ₄	Ph
256	7,25m	5,90s	7,50m; 8,05m
258	7,32m; 6,44m; 6,32m	5,87s	7,50m; 8,05m

Tabela 2.23B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 256 e 258

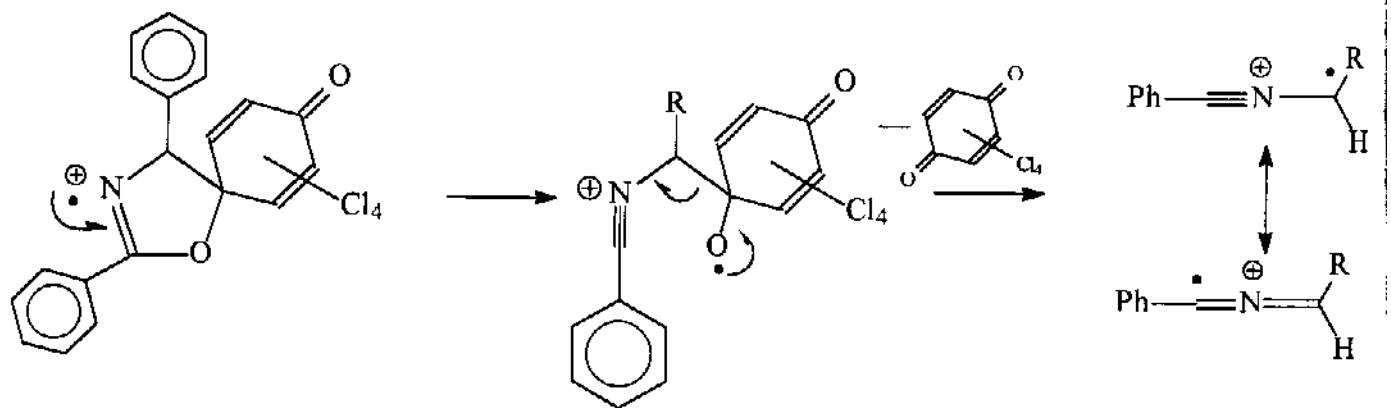
	Ar	C ₂ ; C ₈	C ₆ ; C _{6'}	C ₇ ; C _{7'}	C ₄	C ₅	C-Ph
256	126,5-134,5	162,3; 168,7	148,3; 149,8	131,1; 131,6	82,1	89,4	125,8-132,2
258	147,4; 142,9; 110,3; 109,6	163,3; 168,7	148,0; 148,6	131,4; 131,5	77,1	88,1	125,5-132,4

ESQUEMA 2.37

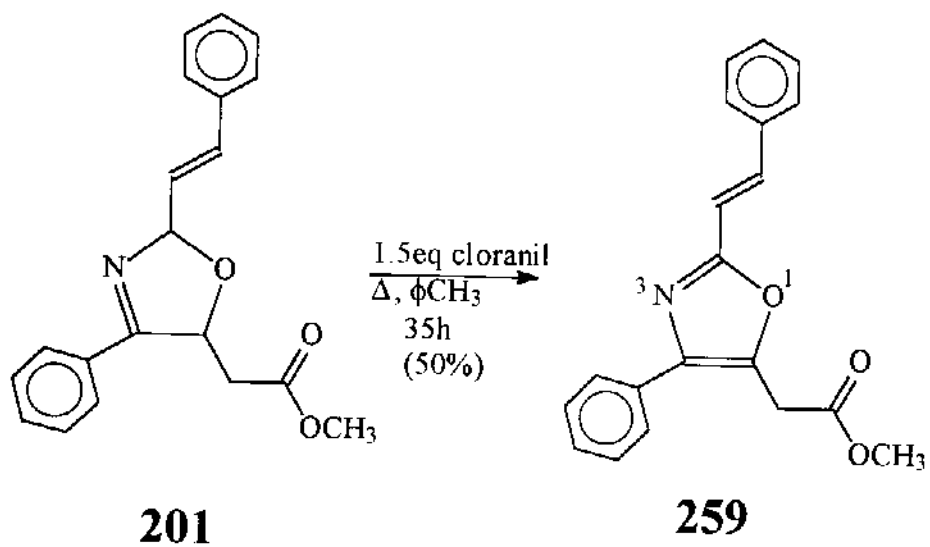


m/z=193 (R=Ph; **255**)
 224 (R=2-Furil, **257**)
 264 (R=pCH₃OPh, **260**)

ESQUEMA 2.38



ESQUEMA 2.39



2.2.2.7) Reação de 200 com Cloranil

A 3-oxazolina **200** seguiu o mesmo padrão de reatividade de **201**, fornecendo na reação com cloranil apenas um produto, 5-oxazolacetato **260** (Esquema 2.40). Purificação em coluna rendeu 60% de oxazol, com dados físicos totalmente concordantes (Tabela 2.24). Após recristalizações seguidas com éter etílico-éter de petróleo, obtiveram-se cristais de pureza suficiente para análise elementar correta, concordando com a fórmula $C_{19}H_{17}O_4N$ (P.F.94-95 °C). O espectro de Massa de **260** forneceu o íon molecular ($m/z=323$; 31%) e o pico-base $m/z=264$, em analogia com as fragmentações dos outros oxazóis estudados (Esquema 2.37).

2.2.2.8) Considerações Sobre a Reatividade de 3-Oxazolinas Frente a Cloranil

A maior reatividade de 3-oxazolinas contendo um grupo aril na posição 2 em relação à 2-alkil-3-oxazolinas fica demonstrado quando 1 equiv. de **175** e 1 equiv. de **201** são deixados na presença de 1,5 equiv. de cloranil. Após 40h em refluxo, nota-se pelo espectro de RMN¹H do produto o consumo total de **201** (com formação de **259**) e a presença, ainda, de **175t** sem reagir (além dos sinais de **242-244**).

A diferença de reatividade entre 3-oxazolinas contendo diversos substituintes na posição 2 do anel fica evidente pela Tabela 2.25. Quando R=alkil, tem-se a formação de três produtos distintos; para R=aryl, a formação de oxazol é majoritária (R=Ph, 2-Furil) ou mesmo exclusiva (R= PhCH=CH, pCH₃OPh). Estes resultados levam à uma rediscussão dos mecanismos de formação propostos nos Esquemas 2.32 e 2.33. Quando R=alkil, ocorre uma competição entre a retirada de hidreto da posição 2 ou da posição 5, levando à formação de **242** e **243** (R=CH₃). Já quando R=aryl a retirada de H₂- é favorecida pela possibilidade de estabilização da carga positiva gerada no anel. A retirada posterior de H₅+ ocorre em seguida, fornecendo oxazóis como produtos majoritários (ou exclusivos). Desta forma, é provável que a obtenção de 5-spiro-2-oxazolinas **244,256** e **258** ocorra via abstração inicial de H₅-, formando produtos majoritários quando R=alkil (através do intermediário **249**). A retirada de H₂- levaria preferencialmente à formação de oxazol, enquanto que a retirada de H₅- forneceria mistura de produtos.

Em relação à obtenção de 4-fenil-5-oxazolacetatos substituídos na posição 2, os bons rendimentos verificados a partir da oxidação de 3-oxazolinas torna esta rota de síntese bastante atraente. Sendo que

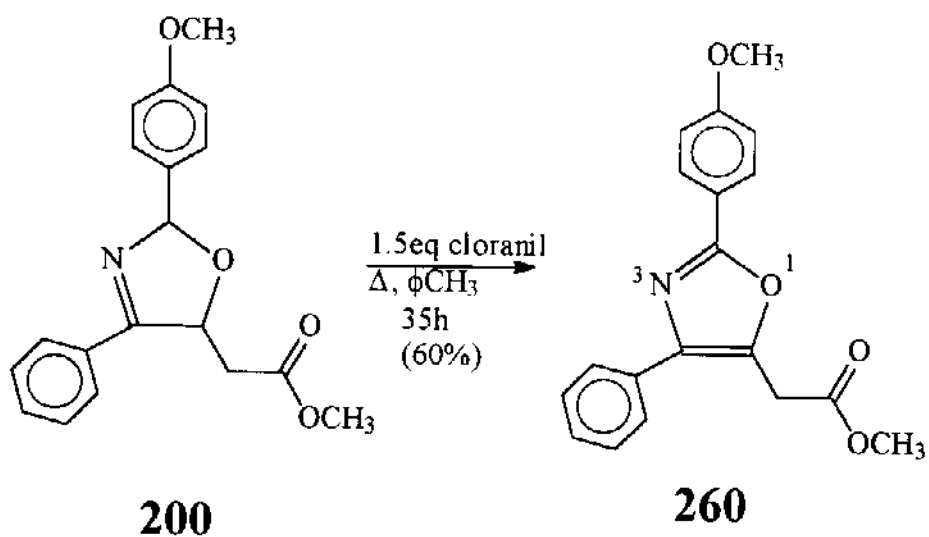
Tabela 2.24A: RMN¹H (300 MHz, CCl₄/TMS; ppm (Hz)) de 259 e 260

	Ar	CH ₂	OCH ₃
260	8,00d(8,5); 6,88(8,5);	3,85s	3,74s; 3,81s
259	7,50-7,25m; 6,88d(16)	3,84s	3,75s

Tabela 2.24B: RMN¹³C (75 MHz, CCl₄/TMS; ppm) de 259 e 260

	Ar	C ₂	C ₄ ;C ₅	CH ₂
260	160,9;127,8; 120,2;113,6;54,7	159,9	138,3;138,5	31,9
259	135,5;135,4; 128,5; 128,4; 126,8;113,9	159,5	138,6;138,8	31,9

ESQUEMA 2.40



esta classe de oxazóis tem demonstrado relevante atividade farmacológica^{104,105}, mas poucas rotas de acesso, a metodologia desenvolvida neste estudo proporciona o acesso a novos e importantes compostos.

Tabela 2.25: Rendimentos obtidos para oxidações de 3-oxazolininas (%)

3-oxazolinina	R	R'	OXAZOL	5-Spiro- 2-oxazolinina	5-Metileno-3- oxazolinina
175	CH ₃	H	15-20	20-25	15-20
198 ^{a,b}	C(CH ₃) ₃	H	25-30	25-30	10
204 ^a	CH ₃	CH ₃			√
199	Ph	H	50	5	
202	2-Furil	H	55	5	
201	PhCH=CH	H	50		
200	pCH ₃ OPh	H	60		

^a Os produtos de oxidação não foram isolados.

^b Proporção relativa.

^{*} Observados em RMN¹H 300 MHz.

Estudos envolvendo a reatividade de novos sistemas contendo um grupo metileno ativado como 99, 100, 101 e 118 apresentaram uma grande versatilidade na obtenção de importantes compostos contendo grupos funcionais reativos. Do ponto de vista sintético, a preparação de diferentes heterocíclicos (como 1-azirinas, derivados de oxazóis e tetraidrofuranos) e também de compostos acíclicos polifuncionais (como vinil e alil azidas e β -benzoil propionatos) demonstra uma extensa aplicabilidade deste trabalho. A utilização de reagentes simples e condições brandas de reação foi uma das características deste estudo, tornando-o viável, a princípio, a qualquer laboratório de pesquisa.

O desenvolvimento de novas metodologias de síntese adequadas ao acesso de compostos de ocorrência natural, possuindo atividade biológica ou mesmo úteis como *synthons* é tema de intenso estudo em Química Orgânica. Isto exige um conhecimento aprofundado dos fenômenos operantes nas transformações observadas. Dessa forma, todas as reações que foram realizadas neste trabalho tiveram um enfoque relacionado aos mecanismos de reação, possibilitando não só compreender a formação dos produtos, mas também permitindo um maior conhecimento sobre os sistemas em questão. Por isso, os estudos envolvendo a reatividade de novos compostos devem procurar estabelecer condições para a obtenção de produtos de interesse, mas também entender o padrão de reatividade característico de um determinado composto. Trabalhando-se neste sentido, pode-se utilizar as informações colhidas para o entendimento de outros fenômenos similares e com isto, ampliar o conhecimento geral em Química.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE 1 - VINIL AZIDAS

PARTE 2 - 1-AZIRINAS

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Os Pontos de Fusão (P.F.) foram medidos em aparelhos UNIMELT-CAPILAR Thomas Hoover e METTLER FP5-FP52 e não foram corrigidos. Os Espectros de Massa (EM) obtidos em GC-MS 5988A-HEWLETT-PACKARD (coluna capilar), MAT 311A VARIAN e PENTAQUADRUPOLO EXTREL, 70eV; os dados fornecidos em unidades de massa/carga (m/z) (intensidade relativa dos picos em porcentagem). Análise Elementar (AE) conseguida a partir de aparelho PERKIN-ELMER 2400-CHN. Os espectros de Infravermelho (IV) obtidos em espectrofotômetros PERKIN-ELMER M-80 SPECORD e FT-IR 1600 PERKIN-ELMER; as amostras líquidas e óleos em filme (CH₂Cl₂) e as amostras sólidas em pastilha (KBr); a frequência das bandas apresentada em cm⁻¹. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN¹H), obtidos em T-6020 VARIAN, BRUKER AW-80, GEMINI-300 VARIAN e BRUKER AC 300/P. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN¹³C) e Fósforo (RMN³¹P) foram obtidos em GEMINI-300 VARIAN e BRUKER AC 300/P (75MHz-¹³C-e 90MHz-³¹P; padrão externo = H₃PO₄ 85%). O solvente utilizado na maioria das amostras de RMN foi CCl₄ (com capilar de D₂O como padrão interno nos aparelhos de 7,05T e tetrametilsilano -TMS- como referência interna) e será omitido no texto. Outros solventes menos utilizados em RMN (como CDCl₃/TMS) serão indicados ao longo do texto. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Em todas as colunas cromatográficas utilizou-se como fase estacionária FLORISIL[®] (100-200mesh - ASTM Aldrich). Os solventes para eluição e em tratamentos de reação foram destilados (éter de petróleo, éter etílico, diclorometano, benzeno, tolueno, H₂O). Os solventes utilizados nas reações foram grau P.A. (diclorometano, acetonitrila, benzeno, HMPA, acetona, etanol, metanol, formiato de metila, CCl₄, dimetoxietano). Quando requerido para condições anidras, os solventes (benzeno, éter etílico, éter de petróleo, clorofórmio, diclorometano) foram secos sobre CaH₂ durante longos períodos e destilados em micro-sistemas com coluna de Vigreux, atmosfera de N₂ e tubo de CaCl₂, imediatamente antes de cada

reação.

Fenilacetaldeído, acetaldeído, propionaldeído, isobutiraldeído, benzaldeído, anisaldeído, furfural e cicloexanona foram previamente destilados antes das reações. Trimetilacetaldeído foi preparado a partir de modificação do método de Brown⁹⁹ de redução de N-acil aziridinas¹⁰⁰ com LiAlH_4 . 2,3,5,6-tetracloro-1,4-hidroquinona foi preparada a partir de redução de cloranil com ditonito de sódio¹¹³; ambos os procedimentos são descritos abaixo. Outros reagentes foram utilizados sem purificação prévia.

Em todos os tratamentos de reação onde necessitou-se de lavagem da fase orgânica com H_2O em funil de extração, a fase orgânica foi posteriormente seca com MgSO_4 ou Na_2SO_4 , filtrada por gravidade e o solvente retirado em evaporador rotativo (P=50-150mm Hg), com o mínimo de aquecimento.

Preparação de Trimetilacetaldeído: a) N-acil aziridina **197**: uma solução de 12,3ml de cloreto de pivaloíla (100mmol) em 20ml de éter de petróleo seco é adicionada à uma solução contendo 7,05ml de propilenimina (100mmol) e 14,0ml de trietilamina (100mmol) em 30ml de éter de petróleo seco, durante 30min e agitação magnética vigorosa (0°C). Após, a reação é deixada agitando por mais 15min à T.A. e $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ é separado por filtração (sucção), lavando com éter de petróleo. O filtrado é lavado com H_2O e seco, obtendo-se 11,9g de óleo amarelo claro, N-(trimetilacetil)propilenimina **197** (85%). IV: 1685; RMN^1H : 2,30m (2H); 1,70dd (2,5;1,5;1H); 1,2s (4CH₃). b) Redução de **197**: uma solução de 11,8g de **197** (83mmol) em 40ml de éter etílico seco é adicionada durante 45min à uma suspensão de 1,98g de LiAlH_4 (52mmol) em 20ml de éter etílico seco, sob forte agitação magnética e 0°C. A reação é mantida por mais 1h à 0°C, em seguida adiciona-se H_2SO_4 30% vagarosamente, até cessar evolução de H_2 . A mistura é lavada com NaHCO_3 10%, H_2O e seca, obtendo-se (após destilação do excesso de Et_2O) um óleo incolor. Destilação forneceu 1,5g de trimetilacetaldeído (63-68°C/715mm Hg), rendimento de 20% (a partir de **197**). RMN^1H : 9,40s (CHO); 1,10s (3CH₃).

Preparação de Tetracloro Hidroquinona 245: 2,5g de cloranil são adicionados em porções à um sistema bifásico contendo 1,5g de

ditionito de sódio em 30ml de H₂O e 35ml de éter etílico, sob vigorosa agitação magnética e à T.A.. Após 16h mantendo a agitação e mais 7h em repouso, as fases são separadas, a orgânica lavada com H₂O e sêca. Obteve-se 1,35g de sólido ocre (55%); recristalizações com éter etílico forneceram **245**, P.F. 233-237°C (ref 113a: 230-231°C). IV: 3400; 1415; 1315; 1205; 890; 710

PARTE 1- VINIL AZIDAS

1.1) Reações de Desidroalogenação de 101

1.1.1) Preparação de 101:

1.1.1.1) Ácido (E)-4-Fenil-3-Butenóico

Uma mistura de 18,05g de fenilacetaldeído (150mmol), 15,60g de ácido malônico (15,60g; 150mmol) e 17ml de piridina (210mmol) é refluxada por 3h; após esfriar em banho de gelo, acidifica-se com H₂SO₄ 30% até pH 1. O óleo insolúvel formado é extraído com CH₂Cl₂, lavado com H₂O e sêco. Obteve-se 19,7g de óleo amarelo, cristalizado em éter de petróleo, fornecendo 18,0g (75%). P.F.: 82-5°C (lit. 87°C)⁶⁴
IV: 3200-2800; 1700

1.1.1.2) (E)-4-Fenil-3-Butenoato de Metila 102

À uma solução de **103** (17,05g; 105mmol) em 270ml de metanol, são adicionados 3,0ml de H₂SO₄ 96%, deixando em seguida à T.A. por 20h. Após retirada de MeOH (vácuo), a mistura é diluída em CH₂Cl₂, extraíndo-se com solução aquosa de NaHCO₃ 10% e H₂O. Após secar, obteve-se 17,7g de óleo castanho, destilado à P_{red} (105-10°C/1mmHg) (lit.: 164-165°C/25mmHg⁶⁴), fornecendo **102**, óleo incolor, 13,0g (70%).

IV: 1740

RMN¹H: 7,30-7,10m (Ph); 6,40d (16;H1); 6,22dd (16;7;H2); 3,63s (OCH3); 3,14d (7;CH2)

RMN¹³C: 170,4s (COO); 136,9s (CiPh); 133,4d (C1); 128,4d e 126,3d (Co,mPh); 127,4d (CpPh); 121,7d (C2); 51,2q (OCH3); 37,8t (CH2)

1.1.1.3) (RS, SR)-4-Azido-4-Fenil-3-Iodo Butanoato de Metila 101

ICl (2,2ml; 44mmol) é adicionado à uma suspensão de NaN₃, (5,07g; 78mmol) em 38ml de MeCN, sob forte agitação magnética à -15°C. Após 15min e mantendo a agitação, são adicionados de uma só vez 6,30g de 102 (35,8mmol), pré-resfriado em banho de gelo-sal. A temperatura é mantida abaixo de -10°C por mais de 6h e à T.A. por mais 12h. Em seguida, a suspensão é diluída em H₂O, extraíndo com CH₂Cl₂, os extratos orgânicos sendo tratados com Na₂S₂O₃ 5%, lavados com H₂O e sêcos. Obteve-se 11,65g de sólido amarelado, recristalizado em éter de petróleo, fornecendo 11,50g de 101 (94%), sólido levemente amarelado, P.F.: 40-43°C. Com várias recristalizações em éter de petróleo, são obtidos cristais incolor agulhados.

P.F.: 46-7°C (Ref.51: 46°C)

IV: 2105; 1735

RMN¹H: 7,3-7,4m (Ph); 4,85d (7,5;HCN); 4,47ddd (4,5;7,5;9;HCl); 3,67s (OCH3); 3,05dd (16,5;4,5;CH2); 2,92dd (16,5;9;CH2)

RMN¹³C: 169,4s (COO); 136,7s (CiPh); 128,7d (CPh); 128,5d e 127,1d (Co,m,Ph); 70,5d (CN); 51,4q (OCH3); 40,4t (CH2); 27,0d (CI)

1.1.2) Desidroalogenação de 101

1.1.2.1) 10 minutos (Obtenção dos isômeros-N₃):

À uma solução de 101 (2,00g; 5,8mmol) em 8,0ml de CH₂Cl₂ são adicionados, de uma só vez, 990mg de DABCO (8,8mmol). O sal DABCOHI vai precipitando logo nos primeiros minutos de reação, deixando em seguida o sistema em repouso durante mais 10 minutos. Após, o sal é decantado e lavado com CH₂Cl₂, os extratos orgânicos sendo lavados com H₂O e sêcos, obtendo-se 1,26g de óleo amarelo. Separação dos isômeros por coluna cromatográfica (éter de petróleo 100%) fornece, pela ordem de eluição: 118 (120mg; 10%); 100 (890mg; 70%); 115α + 115γ (190mg; 15%)

118: IV: 2125; 1725; 1635

RMN¹H: 7,20m (Ph); 6,15t (7,5;HC3); 3,75s (OCH3); 3,52d (CH2)

RMN¹³C: 162,0s (COO); 138,0s (NC=); 128,3d e 128,1d (Co,mPh); 128,0d (CpPh); 127,7s (CiPh); 126,2d (=CH); 51,9q (OCH3); 33,2t (CH2)

100: IV: 2115; 1740; 1650

RMN¹H: 7,30m (Ph); 5,25t (7,5;HC=); 3,65s (OCH3); 3,20d (7,5;CH2)

RMN¹³C: 169,5s (COO); 139,0s (NC=); 134,4s (CiPh); 128,8d (CpPh); 128,5d e 127,0d (Co,mPh); 111,2d (HC=); 51,3q (OCH3); 33,0t (CH2)

115γ + 115α (3:1): IV: 2105; 1725; 1660

115γ: RMN¹H: 7,2-7,4m (Ph); 6,86dd (15,5;5,5;H2); 6,08dd (15,5;1,5;H1); 5,11dd (5,5;1,5;H3); 3,69s (OCH3)

RMN¹³C: 164,9s (COO); 143,8d (C2); 136,7s (CiPh); 122,4d (C1); 65,2d (C3); 51,1q (OCH3)

115α: RMN¹H: 7,2-7,4m (Ph); 6,69d (16;H1); 6,20dd (16;7;H2); 4,10d (7;H3); 3,78s (OCH3)

RMN¹³C: 168,5s (COO); 135,6d (C1); 135,5s (CiPh); 126-129m (Ph); 120,7d (C2); 63,0d (C3); 51,5q (OCH3)

1.1.2.2) 4h-Acetona (Obtenção da 3-Oxazolin-5-ona 125)

A partir de 650mg de 101 (1,88mmol), 320mg de DABCO (2,85mmol), 2,5ml de acetona e 4h de reação, em condições e tratamento semelhantes à 1.1.2.1), obteve-se 380mg de óleo castanho. Cromatografia em coluna (éter de petróleo-benzeno 1:1) forneceu, pela ordem de eluição: 100 (265mg; 65%) e 125 (39mg; 1%). Cristalização de 125 em éter de petróleo rendeu cristais incolor, P.F.: 74-6°C (Ref 51: 76-7°C).

IV: 1775; 1640

RMN¹H: 8,19d (16;H_β); 7,55m (Ho,Ph); 7,35m (Hm,pPh); 6,95d (16;H_α); 1,60s (CH3)

RMN¹³C ⁵¹: 163,0s e 154,3s (C=O e C=N); 142,4d (C_β); 135,2s (C_iPh); 129,7d (C_pPh); 128,5d e 127,5d (C_o,mPh); 117,1d (C_α); 103,1s (C2); 26,3q (CH3)

1.2) REATIVIDADE DAS VINIL AZIDAS 100 E 118 COM COMPOSTOS CARBONILADOS EM MEIO BÁSICO

1.2.1) Reatividade de 118

1.2.1.1) Reação com Acetona em DABCO/DABCOHI (Obtenção de 125)

15mg de DABCO (0,134mmol) são solubilizados em 0,40ml de acetona; após, adiciona-se 54mg (0,22mmol) de DABCOHI, deixando a suspensão em repouso por 15-20min. Em seguida, adiciona-se 5mg de 118 (0,023mmol) em 0,1ml de acetona e a reação é deixada por 4,5h à T.A.. Após diluição em CH₂Cl₂ e lavagem com H₂O, obteve-se 4,0mg de óleo amarelo, cujos espectros de RMN¹H e IV demonstraram conversão total para 125 (80%).

1.2.1.2) Reação com Acetaldeído (Preparação da Alil Azida 131)

DABCO (14mg; 0,12mmol) é adicionado a uma solução de 118 (18mg; 0,08mmol) em 0,2ml de MeCHO. A reação é mantida à 0°C por uma hora e à T.A. por mais 10h; após, diluí-se (CH₂Cl₂), lavando com H₂O e secando. Obteve-se 131 como óleo amarelo, 11mg (50%), 1:1 diastereoisômeros.

IV: 3400; 2120; 1740; 1650

131A: RMN¹H: 7,40-7,20m (Ph); 6,62d (16;H1); 6,35d (16;H2); 4,00q (6,5;H4); 3,85s (OCH3); 2,61 (OH); 1,18d (6,5)

RMN¹³C: 170,2s (COO); 135,6s (C_iPh); 133,5d (C1); 126,5-128,5 (Ph); 123,1d (C2); 74,5s (C3); 71,4d (C4); 52,5q (OCH3); 17,5q (C5)

131B: RMN¹H: 7,40-7,20m (Ph); 6,67d (16;H1); 6,05d (16;H2); 4,21q (6,5;H4); 3,85s (OCH3); 2,61 (OH); 1,20d (6,5)

RMN¹³C: 170,3s (COO); 135,6s (C_iPh); 133,0d (C1); 126,5-128,5 (Ph); 123,7d (C2); 75,5s (C4); 72,4d (C3); 52,6q (OCH3); 17,2q (C5)

1.2.1.3) Acetilação de 131 (Preparação da Alil Azida diéster 133)

À uma solução de 131 (27mg; 0,10mmol) em 0,1ml de Ac₂O, são adicionados 0,05ml de piridina, deixando em repouso à T.A. por 12h. Em seguida, a mistura é diluída com CH₂Cl₂, lavada várias vezes com H₂O e sêca. O excesso de Ac₂O ainda presente é retirado em bomba de vácuo (1mmHg). Obteve-se óleo amarelo, 27mg de 133, 1:1 diastereoisômeros (85%).

IV: 2120; 1745

133A: RMN¹H: 7,4-7,2m (Ph); 6,70d (16;H1); 6,20d (16;H2); 5,3q (6;C4); 3,75s (OCH3); 1,95s (O=CCH3); 1,3d (6;C5)

133B: RMN¹H: 7,4-7,2m (Ph); 6,65d (16;H1); 6,05d (16;H2); 5,40q (6;H4); 3,70s (OCH3); 2,0s (OCCH3); 1,3d (6;C5)

1.2.2) Reatividade de 100

1.2.2.1) Reação com Acetaldeído (Preparação da Vinil Azida 134)

DABCO (730mg; 65mmol) é adicionado à uma solução de 100 (950mg; 4,4mmol) em 5,0ml de MeCHO, deixando a reação à 0°C por 10h e à T.A. por mais 10h. Após retirar o excesso de aldeído (vácuo), o material é solubilizado em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e sêco. Obteve-se 100mg de óleo amarelo-laranja, purificado em coluna cromatográfica (benzeno 100%), fornecendo 800mg de 134, óleo incolor, (70%), 1:1 diastereoisômeros.

134A: IV: 3500; 2115; 1735; 1650

RMN¹H: 7,40m (Ph); 5,27d (10;H2); 4,15m (H4); 3,70s (OCH3); 3,58dd (10;3;H3); 2,5-2,81 (OH); 1,14d (6;H5)

RMN¹³C: 172,9s (COO); 140,3s (NC1); 134,6s (CiPh); 129,0d (CpPh); 128,7d e 127,2d (Co,mPh); 113,1d (C2); 67,8d (C4); 51,6q (OCH3); 50,2d (C3); 20,3q (CH3)

134B: IV: 3500; 2115; 1735; 1650

RMN¹H: 7,40m (Ph); 5,11d (10;H₂); 3,92m (H₄); 3,70s (OCH₃); 3,56dd (10;7,5;H₃); 2,5-2,8 l (OH); 1,19d (6;H₅)

RMN¹³C: 172,9s (COO); 139,8s (NC1); 134,4s (CiPh); 129,1d (CpPh); 128,7d e 127,1d (Co,mPh); 114,2d (C₂); 68,8d (C₄); 51,8q (C₃); 51,5d (OCH₃); 20,9q (C₅)

1.2.2.2) Reação com Benzaldeído (Preparação da Vinil Azida 136)

83mg de DABCO (0,74mmol) são adicionados à uma solução de 134 (100mg; 0,47mmol) em 0,65ml de PhCHO. Após 60h à T.A., a mistura é tratada com solução de bissulfito de sódio ⁶² e o sólido formado separado por filtração à vácuo (büchner). O filtrado é passado para um funil de separação, a fase aquosa é descartada e a fase orgânica lavada com H₂O e seca. Obteve-se 145mg de óleo viscoso laranja, purificado em coluna cromatográfica (PhH 100%), fornecendo 136 (1:1 diastereoisômeros), 75mg, (50%).

136A: IV: 3500; 2115; 1735; 1650

RMN¹H: 7,1-7,5m (Ph); 5,24d (10;H₂); 5,17d (3,5;H₄); 3,87dd (10;3,5;H₃); 3,65s (OCH₃); 3,0 l (OH)

136B: IV: 3450; 2110; 1730; 1650

RMN¹H: 7,1-7,5m (Ph); 5,05d (10;H₂); 4,90d (7;H₄); 3,90dd (10;7;H₃); 3,65s (OCH₃); 3,0 l (OH)

136A + 136B: RMN¹³C: 173 (COO); 141,5 (C₁); 135 e 140 (C_i); 125-132 (Ph); 113-114 (C₂); 74-76 (C₄); 51-51,5 (C₃); 51 (OCH₃)

1.2.2.3) Reação com p-Nitrobenzaldeído-CH₂Cl₂ (Obtenção da Vinil Azida 140)

DABCO (167mg; 1,49mmol) é adicionado à uma solução de 100 (152mg; 0,70mmol) e pNO₂PhCHO (105mg; 0,70mmol) em 2,5ml de CH₂Cl₂. Após 5 dias à T.A., a reação é diluída em CH₂Cl₂, lavada com H₂O e seca, rendendo 208mg de óleo viscoso castanho. Cromatografia em coluna (PhH-Et₂O 49:1) fornece, além de 15mg de aldeído (15% recuperação) e 20mg da vinil azida da partida 100 (10% recuperação), o produto de aldol 140 (50mg; 20%; óleo; 1:1 diastereoisômeros).

140A: IV: 3500; 2115; 1735; 1650; 1530; 1350

RMN¹H: 8,20m e 7,50m (NO₂Ph); 7,20-7,35m (Ph); 5,28d (3,5;H₄); 5,17d (10;H₂); 3,92dd (10;3,5;H₃); 3,74s (OCH₃); 3-3,5 l (OH)

140B: IV: 3500; 2115; 1735; 1650; 1530; 1350

RMN¹H: 8,20m e 7,50m (NO₂Ph); 7,20-7,35m (Ph); 5,05d (10;H₂); 4,95d (7,5;H₄); 3,91dd (10;7,5;H₃); 3,68s (OCH₃); 3-3,5 l (OH)

1.2.2.4) Reação com Crotonaldeído

À uma solução de **100** (110mg; 0,51mmol) em 0,70ml de crotonaldeído, são adicionados 85mg de DABCO (0,76mmol). Após 18h à T.A. a reação é diluída em CH₂Cl₂, lavando com H₂O e secando. Obteve-se 121mg de óleo laranja, contendo (pelo RMN¹H) 30% de **100** e 20% do aldeído de partida, e formação de **138**.

IV: 2110; 1735

RMN¹H: 7,4m (Ph); 4,8-5,7m (H₂,H₅ e H₆); 4,3m (H₄); 3,7m (H₃); 3,65s (OCH₃); 1,7m (CH₃)

1.2.2.5) Reação com Propionaldeído

A partir de 71mg de **100** (0,33mmol), 58mg de DABCO (0,52mmol), 0,6ml de EtCHO e 24h de reação, em condições e tratamento semelhantes à reação com crotonaldeído (1.2.2.4), obteve-se 95mg de óleo laranja. RMN¹H do produto apontou a presença de **100** que não reagiu, produtos secundários e **139**.

RMN¹H: 7,3-7,4m (Ph); 4,3-5,3m (H₂ e H₄); 3,70s (OCH₃); 3,6-3,7m (H₃); 1,6m (CH₂); 1,0m (CH₃)

1.2.2.6) Reação com Acetona

120mg de DABCO (1,05mmol) são adicionados à uma solução de **100** (150mg;0,70mmol) em 1,0ml de acetona. Após 5 dias à T.A., a acetona é retirada (vácuo) e o material solubilizado em CH₂Cl₂,

lavado com H₂O e sêco. Obteve-se 70mg de óleo vermelho viscoso, cromatografado em coluna (benzeno 100%), rendendo 25mg da 3-oxazolina 204 (15%) apresentando dados físicos idênticos ao produto da reação entre 1-azirina 99 e acetona (Parte 2; 2.1.4.1).

1.2.3) Preparação da Alil Azida 133, a Partir de 102

1.2.3.1) Condensação de 102 com Acetaldeído (Obtenção de 143B)

Uma mistura de 102 (485mg; 2,75mmol), DABCO (480mg; 4,3mmol) e 2,5ml de acetaldeído é deixada em repouso durante 6h à 0°C e mais 90h à T.A.. Após, o aldeído é retirado (vácuo), a reação é solubilizada em CH₂Cl₂, lavada com H₂O e sêca, obtendo-se 400mg de óleo laranja. Cristalização em éter de petróleo e benzeno-éter de petróleo forneceram um diastereoisômero, 143B, 180mg (30%), P.F.: 84,5-86°C.

IV: 3430; 1735

RMN¹H: 7,15-7,35m (Ph); 6,48d (16;H1); 6,09dd (16;8,5;H2); 4,01m (H4); 3,70s (OCH3); 3,08dd (8,5;8,5;H3); 2,7 1 (OH); 1,18d (6,5;H5)

RMN¹³C: 172,9s (COO); 136,5s (Ci); 134,1d (C1); 128,4d e 126,4d (Co,m); 127,6d (Cp); 124,1d (C2); 68,4d (C4); 57,5d (C3); 51,4q (OCH3); 20,9q (C5)

1.2.3.2) Acetilação de 143B (Preparação de 144)

Piridina (0,4ml) é adicionada à uma mistura de 143B (300mg; 1,36mmol) e anidrido acético (1,0ml), deixando a reação, em seguida, por 12h à T.A.. Após diluição em CH₂Cl₂, lavagem com H₂O e secagem, obteve-se óleo claro, 245mg de 144 (70%).

IV: 1740

RMN¹H: 7,15-7,35m (Ph); 6,49d (15;H1); 6,10dd (15;9;H2); 5,18dq (9;6;H4); 3,63s (OCH3); 3,31dd (9;9,5;H3); 1,95s (CH3CO); 1,22dd (6;H5)

RMN¹³C: 170,7s e 168,5s (2COO); 136,2s (Ci); 134,7d (C1); 128,6d e 126,3d (Co,m); 127,7d (Cp); 122,7d (C2); 70,4d (C4); 55,1d (C3); 51,5q (OCH3); 20,6q (C5); 17,6q (CH3CO)

1.2.3.3) Adição de IN₃ à 143B (Obtenção de 145)

À partir de 150mg de **143B** (0,68mmol), 103mg de NaN₃ (1,6mmol), 0,05ml de ICl (~1mmol) e 0,7ml de CH₃CN (em condições e tratamento semelhantes à adição de IN₃ à 102 1.1.1.3), obteve-se 185mg de óleo levemente amarelado. Os dados de IV e RMN¹H apontam a formação do aduto IN₃ **145**, majoritariamente um diastereoisômero.

IV: 2110; 1735

RMN¹H: 7,20-7,45m (Ph); 4,90d (9;H1); 4,40dq (8;6;H4); 4,20dd (8;9;H2); 3,75s (OCH3); 3,50dd (8;8;H3); 1,27d (6;H5)

1.2.3.4) Adição de IN₃ à 144 (Obtenção de 146)

A partir de 220mg de **262** (0,84mmol), 1,28mg de NaN₃ (2,0mmol), 0,05ml de ICl (~1mmol) e 1,0ml de acetonitrila (em condições de tratamento semelhantes à preparação de 101, 1.1.1.3), obteve-se 310mg de **146**, óleo amarelo-claro (85%), majoritariamente um diastereoisômero.

IV: 2105; 1740

RMN¹H: 7,20-7,40m (Ph); 5,30m (H4); 4,85d (9,5;H1); 4,10dd (3,3;9,5;H2); 3,70s (OCH3); 3,15dd (3,3;8;H3); 2,00s (CH3CO); 1,30d (6;H5)

1.2.3.5) Desidroalogenação de 146 (Preparação da Alil Azida 133)

À uma solução de **146** (130mg; 0,30mmol) em 10ml de acetona, são adicionados 54mg de DABCO (0,48mmol). A precipitação do sal DABCOHI ocorre nos primeiros minutos de reação. Após 1h, a acetona é retirada (vácuo), o material é solubilizado com CH₂Cl₂, lavado com H₂O e seco. Obteve-se 92mg de óleo vermelho, cujo

RMN¹H demonstrou a formação de **133** (1.2.1.3) e a presença de impurezas oriundas de **146**.

1.3) REATIVIDADE DAS VINIL AZIDAS **134** E **148**

1.3.1) Acilações

1.3.1.1) Acetilação de **134** com Anidrido Acético (Obtenção de **148**)

0,3ml de piridina são adicionados à uma solução de **134** (A ou B) (140mg; 0,54mmol) em 0,6ml de Ac₂O. Após 20h à T.A., a reação é diluída em CH₂Cl₂, lavada com H₂O e seca, obtendo-se **148** como óleo laranja, 152mg (80%), contendo < 10% Ac₂O (RMN¹H: δ2,05).

148A: IV: 2115; 1740

RMN¹H: 7,40m (Ph); 5,29m (H4); 5,22d (10;H2); 3,70dd (10;5,5;H3); 3,68s (OCH3); 1,96s (CH3CO); 1,25d (6;H5)

RMN¹³C: 170,4s e 168,5s (2COO); 140,6s (NC1); 134,4s (Ci); 127,2-129,7 (Ph); 112,8d (C2); 69,7d (C4); 51,5q (OCH3); 48,4d (C3); 20,5q (C5); 17,4q (CH3CO)

148B: IV: 2115; 1740

RMN¹H: 7,40m (Ph); 5,10m (H2); 5,07dq (7,5;6;;H4); 3,80dd (10;7,5;H3); 3,68s (OCH3); 1,98s (CH3CO); 1,25d (6;H5)

RMN¹³C: 170,3s e 168,4s (2COO); 140,3s (NC1); 134,3s (Ci); 127,2-129,7 (Ph); 113,0 (C2); 70,4d (C4); 51,6q (OCH3); 48,6d (C3); 20,5q (C5); 18,0q (CH3CO)

1.3.1.2) Acetilação de **134** com Cloreto de Acetila

0,05ml de cloreto de acetila são adicionados à uma solução de **134** (75mg; 0,29mmol) em 0,3ml de CH₂Cl₂, mantida à 0°C e agitação magnética. Após, adiciona-se 2 gotas de Et₃N, notando-se a evolução de HCl formado. A reação é então mantida por mais 5h sob agitação a 0°C, e por mais 15h à T.A.. Em seguida, a reação é diluída em CH₂Cl₂, lavada com solução 10% de NaHCO₃, H₂O e seca. Obteve-se 67mg de óleo laranja, apresentando as características

físicas totalmente de acordo com **148** (1.3.1.1) (75% de rendimento).

1.3.1.3) Dinitrobenzoilação de **134** (Preparação de **149**)

À uma solução de **134** (102mg; 0,39mmol) em 1,5ml de benzeno seco, são adicionados 0,1ml de trietilamina e 98mg de cloreto de (3,5-dinitro)benzoila (0,42mmol). Após precipitar o sal Et_3NHCl (nos primeiros minutos de reação), a mistura é deixada à T.A. por mais 1h. Em seguida, o sal é decantado, o sobrenadante diluído em CH_2Cl_2 , lavado com H_2O e sêco, fornecendo 167mg de **149**, óleo castanho (92%).

IV: 2115; 1735; 1550; 1345

RMN¹H: 9,0m (Ar); 7,2-7,4m (Ph); 5,0-5,6m (H2 e H4); 4,0m (H3); 3,7s (OCH3); 1,4m (CH3)

1.3.1.4) Reação com Cloreto de Cinamoíla (Obtenção de **150**)

A partir de 87mg de **134** (0,33mmol), 63mg de cloreto de cinamoíla (0,38mmol), 0,10ml de trietilamina e 2,0ml de benzeno seco, em condições e tratamento semelhantes à obtenção de **149** (1.3.1.2), obteve-se 114mg de óleo castanho como produto. RMN¹H deste material apontou uma conversão para **150** de 25-30%, mostrando ainda presença da vinil azida de partida **100** (50-60%) e possivelmente derivados de ácido cinâmico. Tentativas de cristalização de **150** levaram ao isolamento de um sólido, caracterizado como anidrido cinâmico, em comparação com padrão (IV: 1770; 1700; 1630; 1075)⁶⁷, 18mg (35%).

IV: 2110; 1735

RMN¹H: 7,35-7,55m (Ph e H7); 6,3d (15;H6); 5,2-5,4m (H4); 5,15-5,25d (10;H2); 3,7-3,9m (H3); 3,65s (OCH3); 1,35d (6;H5)

1.3.2) Tentativa de Desidratação com Alumina Básica (Reação de Retroaldol)

Uma suspensão contendo 60mg de 134 (0,23mmol), 12ml de benzeno e 600mg de Al₂O₃ básica Atividade I (Merck), é refluxada durante 1h e deixada à T.A. por mais 1h. Após, a alumina é separada por filtração (gravidade), lavando com CH₂Cl₂ e secado. Obteve-se óleo laranja, 33mg, cujo espectro de RMN¹H acusou a formação de 100 e ainda sinais de 134 (100:134~4:1), com conversão de 50%.

1.3.3) Termólise das Vinil Azidas 134 e 148

1.3.3.1) Termólise de 148 (Obtenção da 1-Azirina 152)

86mg de 148 (0,28mmol) em 15ml de benzeno são mantidos sob refluxo por 23h. Após esfriar, o solvente é retirado (vácuo), fornecendo óleo amarelo, 78mg (152; 100%), contendo 4 diastereoisômeros (proporção 1,2:1:1:0,8).

IV: 1740

RMN¹H: 7,90m e 7,50m (Ph); 5,4m, 5,3m, 5,1m e 5,0m (H₃); 3,67s, 3,65s, 3,64s e 3,63s (OCH₃); 2,15-2,60m (H₁ e H₂); 2,05s, 2,00s, 1,90s e 1,65s (CH₃CO); 1,55d, 1,45d, 1,40d e 1,25d (6;CH₃)

1.3.3.2) Termólise de 134B (Obtenção da 1-Azirina 153)

A partir de 34,5mg de 134B (0,13mmol) em 5,5ml de benzeno e 23h de refluxo, obteve-se, após retirar o solvente, 31mg de óleo amarelo. RMN¹H mostrou a formação de 153 como um único diastereoisômero, junto com sinais de outros sub-produtos. A termólise de 134A em condições e quantidades semelhantes à 134B, só levou à mistura de produtos não caracterizados.

IV: 3400; 1735

RMN¹H: 7,80m e 7,50m (Ph); 4,15dq (6,5;6,5;H₃); 3,61s (OCH₃); 2,29d (6,5;H₁); 2,11dd (6,5;6,5;H₂); 1,38d (6,5;CH₃)

1.4) REAÇÃO DAS VINIL AZIDAS 100, 118, 134 E 148 COM PX_3 (REAÇÃO DE STAUDINGER, X= Ph, OEt)

1.4.1) Reação de 118 com PPh_3 e $P(OEt)_3$

1.4.1.1) Reação com PPh_3 (Preparação do Iminofosforano 154)

À uma solução de 60mg de trifenilfosfina (0,23mmol) em 2,0ml de benzeno seco, sob atmosfera de N_2 e agitação magnética, são adicionados (gota a gota com uma seringa) 48mg de **118** (0,22mmol) em 1,0ml de benzeno seco. Após 3-4h, o fluxo de N_2 e a agitação são interrompidos e a reação deixada em repouso por mais 12h. Após retirada do solvente (vácuo), obteve-se óleo laranja (cerca de 100mg), cristalizado em éter etílico-éter de petróleo, fornecendo 50mg de sólido amarelo, **154** (50%), P.F.: 105-110°C.

IV: 1710; 1600; 1230; 1110; 525

RMN¹H: 7,7m e 7,4m (Ph_3P); 7,0-7,2m (Ph); 5,99dt (7;6;(⁴JH-P); H2); 3,80dd (7;1,5(⁵JH-P);H3); 3,39s (OCH3)

RMN¹³C: 168,2d (4,5(³JC-P); COO); 122-144 (Ph,C1 e C2); 51,3q (OCH3); 34,1t (C3)

RMN³¹P: 3,73

1.4.1.1.1) Tentativa de Hidrólise de 154 com HCl 5%

O ilídeo **154** mais o material que não cristalizou (~100mg) foram solubilizados em 10ml de CH_2Cl_2 e agitados em um funil de separação, junto com 15ml de HCl 5%, periodicamente durante 10 minutos. Após separar a fase aquosa, lavou-se a fase orgânica com H_2O , secando-se com $MgSO_4$ e obtendo-se 85mg de óleo laranja. Pelo RMN¹H obteve-se, além de $OPPh_3$ e sub-produtos, sinais de **155**.

IV: 1720

RMN¹H: 7,3m (Ph); 3,7s (OCH₃); 3,2t (6;CH₂); 2,6t (6;CH₂)

1.4.1.2) Tentativa de Hidrólise de 118 com P(OEt)₃-HCl 10% (Obtenção da Fosforamida 156)

A uma solução de 30mg de 118 (0,14mmol) em 0,6ml de cicloexano sob atmosfera de N₂ e agitação magnética, são adicionados (gota a gota com uma seringa) 0,03ml de P(OEt)₃ em 0,2ml de cicloexano. Após 28h, o fluxo de N₂ é interrompido e a solução refluxada levemente por 15 minutos. Após esfriar, adiciona-se 3,5ml de HCl 10%, mantendo agitação e resfriando a reação com banho de gelo-H₂O. A mistura é então transferida para um funil de separação, agitando-se intermitentemente durante 5 minutos. Após separar as fases e descartar a aquosa, a fase orgânica é lavada com H₂O e seca. Obteve-se 20mg de um sólido oleoso amarelado cristalizado em éter de petróleo, fornecendo 14mg de 156 (30%), P.F.: 60-2°C.

IV: 3140; 1240; 1260; 1725; 1645

RMN¹H: 7,1-7,3m (Ph); 6,42dt (7;2,5(⁴JH-P);H₂); 5,08d (3(²JH-P);NH); 3,75s (OCH₃); 3,70dd (7;2,5(⁵JH-P);H₃); 1,32m e 4,07m (OCH₂CH₃)

RMN¹³C: 165,0d (6;(³JC-P);COO); 139,4s (C1); 129,7dd (4,5(³JC-P);C2); 128,4d e 128,1d (Co,m); 126,2s (Ci); 125,8d (Cp); 62,1dt (5(²JC-P);OCH₂); 51,9q (OCH₃); 34,0t (CH₃); 16,0dq (6,5(³JC-P);CH₃C-O)

RMN³¹P: 4,58

EM: 327 (M+;14); 295 (20); 238 (20); 210 (52); 159 (86); 130 (100); 103 (36); 91 (30)

1.4.2) Reações de 100 com PPh₃ e P(OEt)₃

1.4.2.1) Reação com PPh₃ (Obtenção de 158)

84mg de 100 (0,39mmol) em 2,0ml de benzeno seco são adicionados à uma solução de trifetilfosfina (101mg;0,30mmol) em 2,0ml de benzeno seco, sob corrente de N₂ e agitação magnética. Após 2h à T.A., o fluxo de N₂ e agitação são retirados, deixando

a reação por mais 12h em repouso. Após retirar o solvente, obteve-se óleo castanho, 180mg, tratado com éter etílico. O material solúvel em éter (80% da massa obtida), foi analisado por RMN¹H e IV, identificando, além da presença de Ph₃PO (IV: 1190; 1120; 545; RMN¹H: 7,4m; 7,7m) os sinais respectivos de **158**.

IV: 1735; 1685

RMN¹H: 7,90m e 7,50m (Ph); 3,63s (OCH₃); 3,20t (7;CH₂); 2,65t (7;CH₂)

1.4.2.2) Reação com P(OEt)₃ (Obtenção de 158)

À uma solução de **100** (26mg; 0,12mmol) em 0,5ml de ciclohexano, são adicionados (gota a gota) 0,20ml de P(OEt)₃ (1,15mmol), sob agitação magnética. Após 20h à T.A., o solvente é evaporado, e o óleo obtido analisado por IV e RMN¹H, apontando a formação de **158**, outros produtos de hidrólise e derivados de trietilfosfita.

1.4.3) Reação de 148 com PPh₃ e P(OEt)₃

1.4.3.1) Reação com PPh₃ (Obtenção de 160)

100mg de **148** (0,33mmol) em 2,0ml de benzeno seco são adicionados (gota a gota) à uma solução de trifetilfosfina (90mg; 0,34mmol) em 4,0ml de benzeno seco, sob atmosfera de N₂ e agitação magnética. Após 4-5h, o fluxo de N₂ e agitação são suspensos, deixando-se a reação em repouso por mais 18h à T.A. Após evaporar o solvente, obteve-se óleo castanho cromatografado em coluna (benzeno 100%), fornecendo cerca de 50% de Ph₃PO e 55% de **160** (50mg), óleo incolor (1:1 diastereoisômeros).

IV: 1740; 1685

160A: RMN¹H: 7,95m e 7,45m (Ph); 5,18dq (6,5;4,5;H₄); 3,70s (OCH₃); 3,47dd (17,5;9,5;H₂); 3,32ddd (9,5;4,5;3,5;H₃); 3,00dd (17,5;3,5;H₂); 1,98s (CH₃CO); 1,27d (6,5;H₅)

160B: RMN¹H: 7,95m e 7,45m (Ph); 5,24dq (6,5;4,5;H4); 3,67s (OCH3); 3,47dd (17,5;9,5;H2); 3,19ddd (9,5;4,5;3,5;H3); 3,01dd (17,5;3,5;H2); 1,96s (CH3CO); 1,26d (6,5;H5)

160A + 160B: RMN¹³C: 195,4s e 195,3s (2C1); 171,7s, 171,0s, 168,05s e 168,0s (4COO); 136,7s e 136,6s (2Ci); 132,4d e 132,35d (Cp); 128,1d, 128,05d, 127,9d e 127,8d (2Co,m); 69,4d e 69,1d (2C4); 51,4q e 51,3q (OCH3); 44,8d e 44,3d (2C3); 35,7t e 35,3t (2C2); 20,6q e 20,5q (2C5); 18,0q e 17,2q (2CH3CO)

1.4.3.2) Reação com P(OEt)₃ (Obtenção de 160)

À uma solução de 121mg de **148** (0,40mmol) em 4,0ml de benzeno seco, são adicionados, gota a gota, 0,18ml de trietilfosfita (1,05mmol), sob atmosfera de N₂ e agitação magnética. Após 22h à T.A., o solvente é retirado (vácuo), o óleo final solubilizado em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e sêco. Obteve-se 200mg de óleo laranja, cujo RMN¹H e IV demonstraram a formação de **160**, semelhante à (1.4.3.1).

1.4.3.3) Tentativa de Reação com Benzaldeído-PPh₃

Uma solução de **148B** (139mg; 0,46mmol) em 2,0ml de clorofórmio seco é adicionada (gota a gota) à uma solução de trifenilfosfina (120mg; 0,46mmol) em 3,0ml de CHCl₃ seco, sob agitação magnética e atmosfera de N₂. Após, adiciona-se 0,10ml de benzaldeído (1,0mmol), mantendo a agitação e o fluxo de N₂ por mais 40h. Em seguida, o solvente é evaporado, rendendo 430mg de óleo laranja. RMN¹H do produto demonstrou a presença de **160**, Ph₃PO e aldeído que não reagiu.

1.4.4) Reação de 134 com PPh₃

1.4.4.1) Obtenção do Produto de Hidrólise 164

À uma solução de trifenilfosfina (165mg; 0,63mmol) em 2,0ml de benzeno seco são adicionados 158mg de **134** (0,61mmol) em 2,0ml de benzeno seco, sob atmosfera de N₂ e agitação magnética. Após

20h à T.A., o solvente é evaporado, e o óleo restante cromatografado em coluna (PhH-Et₂O 19:1), fornecendo PPh₃ nas frações mais polares e **164**, óleo incolor, 55mg (40%; 1:1 diastereoisômeros).

IV: 3450; 1740

164A: RMN¹H: 7,90m e 7,50m (Ph); 4,06dq (6,5;6,5;H4); 3,65s (OCH3); 3,36dd (17;8;H2); 3,20m (H3); 3,19dd (17;3,5;H2); 1,15d (6,5;H5)

164B: RMN¹H: 7,95m e 7,50m (Ph); 3,99dq (6;5,5;H4); 3,66s (OCH3); 3,38dd (17;8;H2); 3,25dd (17;5,5;H2); 3,11m (H3); 1,17d (6;H5)

RMN¹³C: 195,9s (C1); 173,3s (COO); 136,8s (Ci); 132,3d (Cp); 128,1d e 127,9d (Co,m); 66,9d (C4); 51,1q (OCH3); 46,3d (C3); 36,4t (C2); 20,7q (C5)

1.4.4.2) Reação de **134B** com PPh₃ (Obtenção de **165B**)

61mg de **134B** (0,23mmol) em 1,5ml de benzeno seco, são adicionados à uma solução de trifenilfosfina (61mg; 0,23mmol) em 2,5ml de benzeno seco, com agitação magnética e atmosfera de N₂. Após 2h à T.A., o solvente é evaporado, obtendo-se um óleo amarelo, cujo espectro de RMN¹H apontou mistura de produtos e RMN³¹P a presença de pelo menos quatro espécies contendo fósforo: δ -4,9; -0,7; +1,1 e +26,3ppm. Deixado em CCl₄ (ou Et₂O) à T.A. por algumas semanas, ocorre a formação lenta de um material insolúvel, separado e triturado com CCl₄ (ou Et₂O), fornecendo 30-35mg de sólido amarelado, **165B** (25%), P.F.: 132-4°C (um isômero). O material que não solidificou apresentou no espectro RMN³¹P apenas um sinal em δ 28,0ppm, provavelmente OPPh₃.

IV: 3500; 3450; 1725; 1115; 1010; 995; 750-690; 525

RMN¹H (CDCl₃): 7,8m e 7,4m (PPh₃); 7,3m e 7,0m (Ph); 4,32dq (8;6;H4); 4,17ddd (10;8;7;H3); 3,79ddd(14;7;1,5(⁴JH-P);H2); 3,62s (OCH3); 2,37ddd (14;10;6(⁴JH-P);H2); 1,03d (6;CH3)

RMN¹³C (CDCl₃): 172,0s (COO); 144,3s (Ci); 134,3dd (11;(²JC-P);Co-P); 133,9dd (3(³JC-P);Cm-P); 129,0dd (13(⁴JC-P);Cm-P); 127,7d (Co); 127,0d (Cp); 125,2d (Cm); 122,2d (102(¹JC-P);Ci-P); 97,4d

(4(²JC-P);C1); 76,9d (C4); 51,7q (OCH3); 47,7d (C3); 44,7dt (8,5(³JC-P);C2); 17,6q (CH3)

RMN³¹P (CDCl₃): 33,3

EM: 368 (1); 276 (100); 183 (30); 152 (9); 122 (20); 77 (15)

1.4.4.3) Reação de 134A com PPh₃ (Obtenção de 165A)

Sob agitação magnética e atmosfera de N₂, 97mg de **134A** (0,37mmol) em 1,8ml de benzeno seco são adicionados a uma solução de PPh₃ (99mg; 0,38mmol) em 3,0ml de benzeno seco. Após 2h à T.A., o solvente é retirado e o óleo amarelo restante analisado por RMN¹H e RMN³¹P, indicando misturas de produtos (4 sinais em RMN³¹P: δ -4,9; -0,5; +1,7 e +27,1). Deixado em CCl₄ (ou Et₂O) durante algumas semanas à T.A., ocorre a formação de material insolúvel, gradativamente, sendo separado e triturado com CCl₄ (ou éter etílico), fornecendo 45mg de **165A**, sólido amarelado (25%; **165A**:**165A'**=2:1); P.F.:127-9°C. O material solúvel, analisado por RMN³¹P, forneceu um único sinal em δ+28ppm (provavelmente, Ph₃PO).

IV: 3500; 3450; 1725; 1115; 1010; 995; 750-690; 525

165A: RMN¹H (CDCl₃): 7,8m e 7,4m (PPh₃); 7,2m e 7,0m (Ph); 4,28dq (10;6;H4); 4,15ddd (13,5;7;1,5(⁴JH-P);H2); 3,63s (OCH3); 3,60ddd (12;10;7;H3); 2,35ddd (13,5;12;5,5(⁴JH-P);H2); 0,99d (6;CH3)

RMN¹³C (CDCl₃): 172,0s (COO); 145,7s (Ci); 134,7dd (11;(²JC-P);Co-P); 134,0dd (1,5(⁴JC-P);Cp-P); 129,3dd (14(³JC-P);Cm-P); 128,0d (Co); 127,0d (Cp); 124,9d (Cm); 122,8d (103,5(¹JC-P);Ci-P); 96,5d (4,5(²JC-P);C1); 78,1d (C4); 51,9q (OCH3); 50,9d (C3); 47,1dt (8,5(³JC-P);C2); 18,9q (CH3)

RMN³¹P (CDCl₃): 33,4

165A': RMN¹H (CDCl₃): 7,8m e 7,4m (PPh₃); 7,3m e 7,1m (Ph); 4,27m (H4); 3,9m (H2); 3,71s (OCH3); 2,8m (H2); 2,55m (H3); 1,14d (6;CH3)

RMN¹³C (CDCl₃): 171,6s (COO); 145,5s (Ci); 134,4dd (11;(²JC-P);Co-P); 134,0d (Cp-P); 129,2dd (14(³JC-P);Cm-P); 127,9d (Co); 127,4d (Cp); 125,6d (Cm); 122,7d (103,5(¹JC-P);Ci-P); 96,0d (4,5(²JC-P);C1); 77,3d (C4); 52,1q (OCH3); 49,9d (C3); 47,7dt (8(³JC-P);C2); 18,9q (CH3)

RMN³¹P (CDCl₃): 32,3

165A+165A': EM: 418 (1); 368 (1); 304 (3); 276 (52); 218 (10); 183 (25); 159 (100); 105 (32); 77 (43)

1.4.4.4) Tentativa de Reação de 134 com PPh₃ e Benzaldeído

150mg de **134** (0,60mmol) em 2,0ml de clorofórmio seco são adicionados à uma solução de PPh₃ (165mg; 0,63mmol) em 2,0ml de CHCl₃ seco, sob atmosfera de N₂ e agitação magnética. Em seguida, 0,1ml de PhCHO (1,0mmol) são adicionados, deixando a solução por mais 20h à T.A. ainda com agitação e fluxo de N₂. Após retirar o solvente (vácuo), o óleo restante foi analisado por RMN¹H apontando mistura de produtos semelhante à reação sem o aldeído. Após algumas semanas, em solução, formou-se um sólido (55mg), com IV idêntico à **165** e nenhum sinal de produto de reação com benzaldeído.

1.4.5) Reatividade de 165

1.4.5.1) Tentativa de Reação com Cloreto de Pivaloíla

À uma solução de 25mg de **165** (0,05mmol) em 0,8ml de diclorometano, são adicionados 0,01ml de cloreto de pivaloíla (0,08mmol) em 0,1ml de CH₂Cl₂, sob agitação magnética e à 0°C. Após 1h, a reação é deixada à T.A., mantendo a agitação por mais 1h. Em seguida, adiciona-se cuidadosamente 5ml de NaHCO₃ 5%, agitando por mais 10 minutos. A mistura é diluída em H₂O, extraída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O e seca. Obteve-se 26mg de óleo castanho, analisado por RMN¹H, apontando a presença de **165** de partida (20-25%), derivados de pivaloil, **174** e produto de hidrólise **164** (30-40%).

1.4.5.2) Tentativa de Reação com p-Nitrobenzaldeído

Uma mistura contendo 33mg de **165** (0,065mmol), 11mg de p-NO₂PhCHO (0,07mmol), 0,7ml de benzeno seco e 0,1ml de CH₂Cl₂ seco é mantida sob agitação e atmosfera de N₂ durante 22h (T.A.). Após evaporar o solvente, a análise por RMN¹H do óleo obtido apontou a presença de **166** e o aldeído sem reagir. O tratamento com Et₂O forneceu um sólido insolúvel, cujo IV identificou a recuperação de **165** (80%). O IV do material solúvel em éter etílico mostrou as bandas características de p-NO₂PhCHO.

1.4.5.3) Termólise de **165** (Obtenção de **174**)

40mg de **165** (0,08mmol) em 15ml de benzeno são mantidos sob refluxo durante 48h. Após evaporação do solvente, o material restante é tratado com Et₂O, fornecendo sólido insolúvel, 16mg, **174** (70%). O RMN¹H do material solúvel em Et₂O apontou a formação do produto de hidrólise **164**. Tentativas seguidas de recristalização de **165** (CH₂Cl₂-benzeno-éter de petróleo) também levam à formação de **174**, praticamente quantitativo.

IV: 3500; 3450; 3110; 2990; 1438; 1120; 970; 690-760; 525

RMN¹H (CDCl₃): 7,85m; 7,70m; 7,60m

RMN¹³C (CDCl₃): 134,4dd (1(⁴JC-P);Cp); 133,6dd (10(³JC-P);Cm); 129,8dd(13(²JC-P);Co); 124,0d (102(¹JC-P);Ci)

RMN³¹P(CDCl₃): 36,3

PARTE 2) 1-AZIRINA

2.1) REATIVIDADE DA 1-AZIRINA **99** FRENTE A REAGENTES CARBONILADOS

2.1.1) Preparação de **99**

440mg de DABCO (3,9mmol) são adicionados à uma solução de 875mg de **101** (2,5mmol; Parte 1), em 3,5ml de CH₂Cl₂. Após 4h à T.A., o sal de DABCOHI é decantado, lavado com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas juntas lavadas com H₂O e sêcas. Obteve-se 550mg de óleo amarelo, refluxado em 90ml de benzeno durante 18-20h. Após o

solvente ser retirado (vácuo), rendeu 480mg de **99**, óleo amarelo (100%), pureza > 90% (RMN¹H 300MHz).

IV: 1740

RMN¹H: 7,90m e 7,50m (Ph); 3,66s (OCH₃); 2,94dd (16,5;4;CH₂); 2,34dd (6,5;4;NCH); 2,09dd (16,5;6,5;CH₂)

RMN¹³C: 171,0s e 169,7s (COO e C=N); 132,4d (Cp ); 129,6d e 128,8d (Co,m); 125,4s (Ci); 51,0q (OCH₃); 38,7t (CH₂); 27,2d (NCH)

2.1.2) Rea o Entre **99** e Aldeidos Alifáticos

2.1.2.1) Rea o com Acetaldeido (Prepara o de **175**)

1,4ml de acetaldeido são destilados diretamente para um balão contendo 189mg de **99** (1,00mmol). Em seguida, DABCO   adicionado (168mg,1,5mmol) e a soluço mantida por 0 C durante 12h e   T.A. por mais 40h. O tratamento da rea o consiste em retirada do excesso de aldeido (vácuo), dilui o em CH₂Cl₂, lavagem com H₂O e secante. Obteve-se 191mg de óleo laranja, cromatografado em coluna (benzeno-éter etilico 3%) fornecendo **175t** e **175c** (1:1), 175mg (75%). Cristaliza o das fra es ricas em **175c** ( ter de petróleo) renderam isômero cis como cristal incolor, P.F.60-62 C.

175t: I.V.: 1740; 1635

RMN¹H: 7,80m e 7,40m (Ph); 5,82m (H₂); 5,63ddd (9;5,5;3;H₅); 3,63s (OCH₃); 2,62dd (15;3;CH₂); 2,41dd (15;9;CH₂); 1,44d (6;CH₃)

RMN¹³C: 169,6s e 167,4s (COO e C=N); 131,3s (Ci); 131,3d (Cp); 129,1d e 128,0d (Co,m); 101,8d (C₂); 80,4d (C₅); 51,3q (CH₃O); 37,9t (CH₂); 21,9q (CH₃)

175c: IV: 1735; 1630

RMN¹H: 7,80m e 7,40m (Ph); 5,83m (H₂); 5,51ddd (9;3;3;H₅); 3,63s (CH₃O); 2,81dd (15;3;CH₂); 2,40dd (15;9;CH₂); 1,45d (6;CH₃)

RMN¹³C: 169,5s e 167,3s (COO e C=N); 131,7s (Ci); 131,6d (Cp); 129,2d e 129,0d (Co,m); 102,6d (C₂); 80,8d (C₅); 51,2q (CH₃O); 40,4t (CH₂); 23,0q (CH₃)

EM: 233 (M+;18); 218 (43); 191 (9); 190 (8); 160 (34); 132 (45); 131 (96); 130 (100); 105 (43); 104 (100); 103 (59); 82 (48); 77 (63); 71 (23); 59 (50); 51 (25); 43 (34)

2.1.2.2) Reação com Trimetilacetaldeído (Preparação de 198)

Uma solução de 107mg de **99** (0,57mmol), 95mg de DABCO (0,85mmol) em 0,75ml de trimetilacetaldeído é deixada em repouso durante 80h à T.A. Após retirada do aldeído (vácuo), a reação é solubilizada em CH₂Cl₂, lavada com H₂O e sêca. Obteve-se 136mg de óleo laranja, purificado em coluna (benzeno 100%), fornecendo **198t** e **198c** (1:1), óleos, 110mg (70%). Cristalização (éter de petróleo) de **198c** fornece sólido cristalino, P.F.108-111°C.

198t: I.V.: 1740; 1635

RMN¹H: 7,75m e 7,40m (Ph); 5,57m (H5); 5,39d (5,5;H2); 3,64s (CH3O); 2,65dd (16;3;CH2); 2,43dd (16;8,5;CH2); 0,95s (C(CH3)3)

RMN¹³C: 169,7s e 167,9s (COO e C=N); 131,0s (Ci); 130,7d (Cp); 128,5d e 127,9d (Co,m); 112,2d (C2); 80,8d (C5); 51,2q (CH3O); 38,1t (CH2); 35,3s e 25,0q (C(CH3)3)

198c: IV: 1740; 1635

RMN¹H: 7,75m e 7,40m (Ph); 5,55ddd (9;4,5;3;H5); 5,34d (4,5;H2); 3,67s (CH3O); 2,80dd (16;3;CH2); 2,41dd (16;8,5;CH2); 0,98s (C(CH3)3)

RMN¹³C: 169,7s e 168,1s (COO e C=N); 131,4s (Ci); 130,8d (Cp); 128,6d e 128,2d (Co,m); 112,6d (C2); 80,8d (C5); 51,3q (CH3O); 39,5t (CH2); 36,2s e 25,3q (C(CH3)3)

EM: 274 (M+-1;9); 191 (16); 131 (35); 105 (100); 103 (13); 77 (37); 57 (23); 51 (9)

2.1.2.3) Reação com Isobutiraldeído (Obtenção de 196)

A partir de 44mg de **99** (0,23mmol) e 48mg de DABCO (0,43mmol) em 0,40ml de isobutiraldeído, em condições e tratamento semelhantes à 2.1.2.2), obteve-se após 35h de reação à

T.A., 63mg de óleo laranja. RMN¹H aponta formação de **196** (1:1 diastereoisômero) e presença de 1-azirina **99** sem reagir (conversão de 70%)

I.V.: 1740; 1630

196t: RMN¹H: 7,70m e 7,40m (Ph); 5,50-5,60m (H2 e H5); 3,65s (CH3O); 2,62dd (16;3;CH2); 2,41dd (16;8;CH2); 1,90m e 1,10m (CH(CH3)2)

196c: RMN¹H: 7,70m e 7,40m (Ph); 5,50-5,60m (H2 e H5); 3,65s (CH3O); 2,80dd (16;3;CH2); 2,40dd (16;8;CH2); 1,90m e 1,10m (CH(CH3)2)

2.1.3) Reação Entre **99** e Aldeídos Aromáticos

2.1.3.1) Reação com Benzaldeído (Preparação de **199**)

Este é um procedimento geral para reagentes carbonilados de alto ponto de ebulição: DABCO (10,0mg; 1,7mmol) é adicionado à uma solução de **99** (200mg; 1,05mmol) em 1,4ml de benzaldeído. A reação é agitada ocasionalmente até solubilização da base, em seguida deixada em repouso por 30h à T.A. O tratamento para separação do excesso de aldeído consiste na adição de solução saturada de NaHSO₃⁶² e separação do derivado de bissulfito formado por filtração (büchner), lavando os sólidos com CH₂Cl₂. A água-mãe é transferida para um funil de separação, as fases são separadas e a fase orgânica lavada com H₂O e sêca, obtendo-se óleo castanho, 300mg. Cromatografia em coluna (benzeno-éter etílico 5%) fornece **199t** e **199c** (1:1), 155mg (50%), **199c** é cristalizado em éter de petróleo, recristalizando em éter etílico-éter de petróleo, rendendo cristais incolor, P.F. 67-68,5°C.

199t: IV: 1740; 1630

RMN¹H: 7,70m, 7,30m e 7,20m (2Ph); 6,68d (5,5;H2); 5,80ddd (8,5;5,5;3,5;H5); 3,64s (CH3O); 2,75dd (16;3,5;CH2); 2,55dd (16;8,5;CH2)

RMN¹³C: 169,6s e 168,2s (COO e C=N); 126,0-140,4 (2Ph); 105,5d (C2); 81,4d (C5); 51,4q (CH3O); 39,6t (CH2);

199c: IV: 1730; 1630

RMN¹H: 7,70m, 7,30m e 7,20m (2Ph); 6,71d (3,5; H2); 5,70ddd

(8,5;3,5;3,5;H5); 3,58s (CH3O); 2,77dd (16;3,5;CH2); 2,42dd (16;8,5;CH2)

RMN¹³C: 169,6s e 168,0s (COO e C=N); 126,0-139,8 (2Ph); 105,4d (C2); 81,1d (C5); 51,3q (CH3O); 38,0t (CH2)

EM: 295 (M+;5); 264(5); 222(44); 193(40); 190(100); 131(44); 118(51); 105(67); 91(84); 90(49); 89(63); 77(35);51(21)

2.1.3.2) Reação com Anisaldeído (Preparação de 200)

190mg de **99** (1,00mmol) e 168mg de DABCO (1,5mmol) em 1,35ml de anisaldeído

são deixados em repouso por 30h à T.A. Após tratamento com NaHSO₃ de modo análogo à 2.1.3.1), obteve-se 285mg de óleo laranja; purificação em coluna (benzeno-éter etílico 3%) forneceu **200t** e **200c** (1:1), 178mg (55%). Recristalizações de **200c** (éter etílico-éter de petróleo) renderam cristais incolor analiticamente puros, P.F. 109,0-109,5°C.

200t: IV: 1740; 1630; 1615; 1515

RMN¹H: 7,80m e 7,40m (Ph); 7,28d(8,5;H2'); 6,77d (8,5;H3'); 6,64d (5;H2); 5,76ddd (8,5;5;3;H5); 3,77s (CH3O-Ar);3,69s (CH3O); 2,76dd (16;3;CH2); 2,56dd (16;8,5;CH2)

RMN¹³C: 169,4s e 167,6s (COO eC=N); 159,5s (C4'); 132,0s e 131,0s (Ci e C1'); 130,9d (Cp); 128,5d e 128,3d (Co,m); 127,6d (C2'); 113,3d (C3'); 105,2d (C2); 80,8d(C5); 54,5q e 51,3q (2CH3O); 38,1t (CH2)

200c: IV: 1730; 1630; 1615; 1515

RMN¹H: 7,80m e 7,40m (Ph); 7,32d (8,5;H2'); 6,80d (8,5;H3'); 6,69d (3;H2); 5,69ddd (8,5;3;3;H5);3,80s (CH3O-Ar); 3,63s (CH3O); 2,77dd (16;3;CH2); 2,41dd (16;8,5;CH2)

RMN¹³C: 169,1s e 167,2s (COO e C=N); 159,0s (C4'); 132,0s e 130,5s (Ci e C1'); 130,5d (Cp); 128,3 e 127,9d (Co,m); 127,1d (C2'); 113,2d (C3'); 105,3d (C2); 81,0d (C5); 54,4q e 51,1q (2CH3O); 39,6t (CH2)

EM: 325 (M+;9); 294 (9); 224 (20); 208 (20); 190 (96); 163 (15); 148 (27); 135 (100); 131 (52); 121 (68); 120 (43); 105 (18); 103 (20); 91 (55); 77 (59); 51 (24)

AE: CALC: 70,14%C; 5,89%H; 4,31%N

EXP: 70,38%C; 5,54%H; 4,47%N

2.1.3.3) Reação com Cinamaldeído (Preparação de 201)

A partir de 328mg de **99** (1,73mmol), 287mg de DABCO (2,5mmol) e 2,25ml de cinamaldeído em 35h de reação, sob condições e tratamento com NaHSO₃ análogos à 2.1.3.1), obteve-se 600mg de óleo laranja, cromatografado (benzeno 100%), rendendo **201t** e **201c** (1:1), 275mg (50%). Recristalizações de **201c** (CH₂Cl₂-éter etílico) forneceram cristais incolor, P.F. 133-135°C.

201t: IV: 1740; 1630

RMN¹H: 7,75m, 7,40m e 7,1-7,3m (2Ph); 6,73d (16;H); 6,27dd (5;5;H₂); 6,17dd (16;5;H); 5,71ddd (8,5;5;3;H₅); 3,65s (OCH₃); 2,74dd (16;3;CH₂); 2,51dd (16;8,5;CH₂)

RMN¹³C: 169,6s e 168,1s (COO e C=N); 127-136,5 (2Ph + C=C); 104,8d (C₂); 80,6d (C₅); 51,3q (OCH₃); 38,0t (CH₂)

201c: IV: 1735; 1625

RMN¹H: 7,75m, 7,40m e 7,1-7,3m (2Ph); 6,74d (16;H); 6,30dd (5;3;H₂); 6,21dd (16;5;H); 5,62ddd (8,5;3;3;H₅); 3,64s (OCH₃); 2,78dd (16;3;CH₂); 2,49dd (16;8,5;CH₂)

RMN¹³C (CDCl₃): 170,6s e 169,1s (COO e C=N); 136,2s e 130,6s (2Ci); 132,7d, 131,5d, 128,9d, 128,5d, 128,2d, 128,1d, 127,4d e 126,9d (2Ph + C=C); 105,8d (C₂); 81,2d (C₅); 52,0q (OCH₃); 40,0t (CH₂)

EM: 321 (M⁺; 39); 262 (9); 248 (11); 191 (13); 190 (15); 158 (37); 131 (76); 117 (26); 115 (100); 104 (31); 103 (32); 77 (25); 51 (9)

2.1.3.4) Reação com Furfuraldeído (Preparação de 202)

150mg de **99** (0,80mmol), 135mg de DABCO (1,20mmol) e 1,05ml de furfural são deixados à T.A. por 30h. Após o tratamento com NaHSO₃ (semelhante a 2.1.3.1), obteve-se 210mg de óleo castanho, purificado em coluna (benzeno 100%), rendendo 160mg de **202t** e **202c** (70%, 1:1 diastereoisômeros). Recristalizações seguidas de **202c** (éter etílico-éter de petróleo) forneceram cristais analiticamente puros, P.F. 105,0-106°C.

202t: IV: 1740; 1630

RMN¹H: 7,75m e 7,40m (Ph); 7,35m (H4'); 6,65d (4,5;H2); 6,25-6,35m (H2' e H3'); 5,78ddd (8,5;4,5;3;H5); 3,60s (OCH3); 2,77dd (16;3;CH2); 2,62dd (16;8,5;CH2)

RMN¹³C: 169,7s e 169,6s (COO e C=N); 152,0s (C1'); 142,3d (C4'); 131,1d (Cp); 130,5s (Ci); 128,8d e 128,6d (Co,m); 110,0d, 107,7d e 99,4d (C2, C2' e C3'); 80,9d (C5); 51,4q (OCH3); 38,0t (CH2)

202c: IV: 1730; 1630

RMN¹H: 7,75m e 7,40m (Ph); 7,40m (H4'); 6,68d (3;H2); 6,40d (3; H2'); 6,35dd (3;2;H3'); 5,75ddd (8,5;3;3;H5); 3,62s (OCH3); 2,80dd (16;3;CH2); 2,53dd (16;8,5;CH2)

RMN¹³C: 170,2s e 169,8s (COO e C=N); 151,6s (C1'); 142,6d (C4'); 131,3d (Cp); 130,4s (Ci); 128,7d e 128,3d (Co,m); 110,1d, 108,0d e 99,8d (C2, C2' e C3'); 81,1d (C5); 51,5q (OCH3); 39,5t (CH2)

EM: 285 (M+; 14); 268 (68); 254 (15); 253 (15); 212 (25); 190 (13); 183 (59); 131 (29); 123 (32); 104 (39); 103 (36); 95 (55); 81 (95); 80 (52); 52 (100); 51 (51)

AE: CALC: 67,36%C; 5,30%H; 4,91%N

EXP: 67,54%C; 4,74%H; 5,18%N

2.1.3.5) Reação com p-Nitrobenzaldeído-CH₂Cl₂ (Obtenção de 203)

51mg de **99** (0,27mmol), 540mg de DABCO (4,9mmol) e 470mg de p-nitrobenzaldeído (3,1mmol) são solubilizados em 3,0ml de CH₂Cl₂, deixando a reação em repouso por 100h à T.A.. Após a separação do excesso de aldeído por tratamento com NaHSO₃ (2.1.3.1), obteve-se óleo laranja, 43mg. A formação de **203** foi evidenciada pelos espectros de RMN¹H e IV, junto com sub-produtos não caracterizados.

IV: 1735; 1610; 1525; 1350

203t: RMN¹H: 7,8-8,3m (PhNO₂); 7,3-7,8m (Ph); 6,83d (5;H2); 5,92ddd (8;5;3;H5); 3,70s (OCH3); 2,90dd (16;3;CH2); 2,70dd (16;8;CH2)

203c: RMN¹H: 7,8-8,3m (PhNO₂); 7,3-7,8m (Ph); 6,82d (3;H2); 5,82ddd (8;3;3;H5); 3,65s (OCH3); 2,93dd (16;3;CH2); 2,59dd (16;8;CH2)

2.1.4) Reação Entre 99 e Cetonas

2.1.4.1) Reação com Acetona (Preparação de 204)

125mg de **99** (0,66mmol) e 111mg de DABCO (1.00mmol) são misturados em acetona até solubilização, em seguida deixando em repouso por 60h à T.A.. Após retirar o solvente (vácuo), material é diluído em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e sêco, obtendo-se 110mg de óleo vermelho castanho. Purificação em coluna (benzeno-éter etílico 5%) fornece **204** em 90mg, óleo claro (55%).

IV: 1740; 1635

RMN¹H: 7,75m e 7,40m (Ph); 5,59dd (9;3;H5); 3,66s (OCH3); 2,75dd (15,5;3;CH2); 2,38dd (15,5;9;CH2); 1,49s e 1,45s (2CH3)

RMN¹³C: 169,5s e 165,5s (COO e C=N); 131,2s (Ci); 130,5d (Cp); 128,4d e 128,1d (Co,m); 109,0s (C2); 80,5d (C5); 51,2q (OCH3); 40,2t (CH2); 28,8q e 28,2q (2CH3)

2.1.4.2) Reação com Cicloexanona (Obtenção de 205)

75mg de **99** (0,39mmol) e 70mg de DABCO (0,62mmol) são deixados na presença de 0,50ml de cicloexanona por 40h à T.A.. O excesso da cetona é retirado via tratamento com NaHSO₃ e filtração do derivado bissulfito análogo ao utilizado para aldeídos aromáticos (2.1.3.1). Obteve-se 77mg de óleo laranja; espectros de IV e RMN¹H acusaram a formação de **205** e a presença de sub-produtos que não foram caracterizados.

IV: 1740; 1630

RMN¹H: 7,7m e 7,4m (Ph); 5,59dd (9;3;H2); 3,67s (OCH3); 2,78dd (15;3;CH2); 2,38dd (15;9;CH2); 1,4-2,3m ((CH2)5)

2.1.5) Reação Entre 99 e Outros Reagentes Carbonilados

2.1.5.1) Reação com Formiato de Metila (Obtenção de 206)

27mg de DABCO (0,24mmol) são adicionados à uma solução de 99 (29mg; 0,15mmol) em 0,20ml de formiato de metila. Após 20h à T.A., o excesso de formiato é retirado à vácuo, o material restante solubilizado em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e seco. Obteve-se 20mg de óleo castanho, mostrando (RMN¹H, IV) consumo da 1-azirina e sinais de 206, além de outros sub-produtos não caracterizados.

IV: 1735; 1685

RMN¹H: 7,90d (16;H); 7,8m e 7,5m (Ph); 6,85d (16;H); 3,80s (OCH₃)

2.1.5.2) Reação com Anidrido Acético (Obtenção de 207)

55mg de 99 (0,29mmol), 51mg de DABCO (0,45mmol) e 0,40ml de anidrido acético são misturados e deixados à T.A. por 110h. Em seguida, a reação é diluída em CH₂Cl₂, lavando várias vezes com H₂O e H₂O-NaCl. Após secar e retirar o solvente (vácuo), o óleo laranja obtido é deixado em bomba de vácuo (1-2mmHg) por algumas horas, para saída total de anidrido ainda presente. Obteve-se 57mg de óleo, mostrando pelos espectros de IV e RMN¹H a formação de 207, entre outros produtos que não foram caracterizados.

IV: 3400; 1735; 1680

RMN¹H: 7,9m e 7,5m (Ph); 5,64ddd (8,5;6;6;NCH); 3,65s (OCH₃); 2,80dd (16;6;CH₂); 2,65dd (16;6;CH₂); 1,89s (CH₃CO)

2.2) Reatividade de 3-Oxazolinas-5-Acetato

2.2.1) Hidrólise com HCl (Preparação de 229)

Uma suspensão de 51mg de 199 (0,17mmol) em uma solução aquosa de HCl 5% (1,1ml) são refluxados por 1h com agitação magnética. Após esfriar, a reação é diluída em CH₂Cl₂, lavada sucessivamente com H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O-NaCl e seca. Obteve-se 27mg de 229, óleo laranja (75%), pureza >90% (RMN¹H). De modo similar,

as 3-oxazolinas **175** (55mg) e **204** (30mg) foram hidrolisadas, fornecendo **229** em 50% e 70%, respectivamente.

IV: 3450; 1735; 1690

RMN¹H: 7,95m e 7,50m (Ph); 5,28dd (8;3,5;OCH); 3,67s (OCH₃); 2,75dd (16;3,5;CH₂); 2,50dd (16;8;CH₂); 1,3-1,41 (OH)

RMN¹³C: 198,5s (C=O); 169,9s (COO); 133,6s (Ci); 133,1d (Cp); 128,6d e 128,4d (Co,m); 69,8d (OCH); 51,3q (OCH₃); 39,6t (CH₂)

2.2.1.1) Acetilação de **229** (Preparação de **236**)

À uma solução de 13mg de **229** (0,06mmol) em 0,20ml de anidrido acético são adicionados 0,10ml de piridina. A mistura é deixada em repouso durante 21h à T.A. Após, dilui-se com CH₂Cl₂ e lava-se várias vezes com H₂O, secando em seguida. O óleo laranja obtido é deixado durante várias horas em bomba de vácuo (1-2mm Hg) para retirada total de anidrido ainda presente. Conseguiu-se 12,5mg de **236**, em rendimento de 80% e pureza > 90% (RMN¹H).

IV: 1745; 1700

RMN¹H: 7,90m e 7,50m (Ph); 6,20dd (8;4,5;OCH); 3,68s (OCH₃); 2,82dd (16;4,5;CH₂); 2,68dd (16;8;CH₂); 2,08s (CH₃CO)

RMN¹³C: 192,9s (C=O); 168,6s e 168,0s (2COO); 134,4s (Ci); 132,8d (Cp); 128,4d e 128,3d (Co,m); 70,1d (OCH); 51,4q (OCH₃); 35,0t (CH₂)

2.2.1.2) Benzoilação de **229** (Preparação de **237**)

0,10ml de piridina são adicionados à uma solução de **229** (21mg; 0,10mmol) em anidrido benzóico (0,04ml; 0,2mmol), deixando a mistura por 40h à T.A.. Após diluição com CH₂Cl₂, lavagem com H₂O e secante, obteve--se 40mg de óleo amarelo, cromatografado em coluna (éter de petróleo-benzeno 1:1), rendendo 16mg de **237**, óleo incolor (50%). Cristalização com éter de petróleo forneceu 10mg de sólido cristalino, P.F. 75-76 °C.

IV: 1740; 1720; 1690

RMN¹H: 8,05m e 7,45m (2Ph); 6,45dd (7,5;5,5;OCH); 3,68s (OCH₃); 2,98dd (16;5,5;CH₂); 2,86dd (16;7,5;CH₂)

RMN¹³C: 193,1s (C=O); 168,9s e 164,5s (2COO); 134,8s e 129,5s (2Ci); 133,1d e 132,9d (2Cp); 130,0d, 128,7d, 128,6d e 128,2d (2Co,m); 70,5d (OCH); 51,5q (OCH3); 35,2t (CH2)

2.2.1.3) Tentativas de Obtenção de γ -Butirolactonas

2.2.1.3.1) Redução de 236 (Obtenção de 158)

12,5mg de **236** (0,05mmol) são solubilizados em 0,20ml de metanol, adicionando-se em seguida (T.A.) 19mg de NaBH₄ em porções (0,5mmol). Após evolução de H₂, a solução é deixada em repouso à T.A. por 25h. O tratamento da reação consistiu de diluição em CH₂Cl₂, lavagem com solução aquosa de NH₄Cl 10% e secante. Obteve-se 7,5mg de óleo amarelo, mostrando a formação de β -benzoil propionato de metila **158** como produto majoritário (IV, RMN¹H)^{67,68}

2.2.1.3.2) Redução de 237 (Obtenção de 239)

3mg de NaBH₄ (0,08mmol) são adicionados à uma solução contendo 13,5mg de **237** (0,043mmol) em 0,30ml de MeOH, sob agitação magnética e banho de gelo. Após 40min à 0°C, a solução é diluída em CH₂Cl₂ e tratada com NH₄Cl 10%; a fase orgânica é lavada com H₂O e sêca. Obteve-se 12mg de óleo incolor, cujos espectros de IV e RMN¹H apontaram a formação de **239** como produto majoritário.

IV: 3450; 1740; 1720

RMN¹H: 8,0m e 7,2-7,5m (2Ph); 4,4-6,0m (2CH); 3,6s (OCH3); 3,01 (OH); 2,3-2,8m (CH2)

2.2.1.3.3) Redução de 160 (Obtenção de 240)

33mg de **160** (0,12mmol) em 0,50ml de metanol são reduzidos com 8,5mg de NaBH₄ (0,23mmol), de modo análogo à 2.2.1.3.2). Após

tratamento com NH_4Cl , obteve-se 29mg de óleo incolor, mostrando a formação de **240** como produto principal (IV, RMN^1H).

IV: 3430; 1735

RMN^1H : 7,3m (Ph); 4,6-5,3m (H1 e H4); 3,6-3,7s (OCH3); 2,5-3,0m (H2 e H3); 1,9s (CH3CO); 1,2-1,3m (CH3)

2.2.2) Reações Entre 3-Oxazolinas-5-Acetato e Cloranil

2.2.2.1) Reação com 175 (Preparações de 242, 243 e 244)

Este procedimento é geral na oxidação de todas as 3-oxazolinas estudadas: À uma solução de **175** (47mg; 0,20mmol) em 4,0ml de tolueno são adicionados 74mg de cloranil (0,30mmol), agitando até solubilizar quase toda quinona. A mistura é refluxada por 40h e após esfriar, é diluída em benzeno, extraída com NaOH 2N, lavada com H_2O e sêca. Obteve-se 40mg de óleo castanho, cromatografado em coluna (benzeno 100%), rendendo, pela ordem de eluição: 5-spiro-2-oxazolina **244** (sólido branco; 18mg; 25%); 5-oxazolacetato **242** (óleo amarelo; 9mg; 20%) e 5-metileno-3-oxazolina **243** (óleo amarelo; 7mg; 15%). Cristalizações de **244** (éter de petróleo) forneceram um sólido cristalino, P.F. 130-133°C

244: IV: 1680; 1665

RMN^1H : 7,95m e 7,50m (Ph); 4,80q (7; H4); 1,47d (7; CH3)

RMN^{13}C : 168,2s e 160,7s (COO e NC2); 149,6s e 148,0s (C6 e C6'); 131,6s e 131,0s (C7 e C7'); 131,9s (Cp); 128,7d e 128,4d (Co,m); 126,0s (Ci); 88,0s (C5); 75,1d (C4); 15,2q (CH3)

EM: 379 (5); 377 (10); 375 (7); 131 (100); 103 (15); 77 (16); 51 (6)

243: IV: 1720; 1650

RMN^1H : 7,65m e 7,45m (Ph); 6,30q (6; H2); 5,30s (H6); 3,65s (OCH3); 1,65d (6; CH3)

RMN^{13}C : 164,3s, 164,1s e 160,4s (COO, N=C4 e OC5); 130,5d (Cp); 130,4s (Ci); 128,3 e 128,2 (Co,m); 105,6d (C2); 91,5d (C6); 50,3q (OCH3); 20,5q (CH3)

242: IV: 1745

RMN¹H: 7,55m e 7,30m (Ph); 3,75s (CH₂); 3,73s (OCH₃); 2,47s (CH₃)

RMN¹³C: 167,9s (COO); 159,2s (C₂); 138,9s, 137,3s e 131,8s (NC₄, OC₅ e Ci); 128,3d e 126,9d (Co,m); 127,4d (Cp); 51,8q (OCH₃); 31,7t (CH₂); 13,6q (CH₃)

2.2.2.2) Reação com 198 (Obtenção dos Produtos 251, 252 e 253)

Uma mistura contendo 22mg de 198 (0,08mmol) e 30mg de cloranil (0,12mmol) em 2,0ml de tolueno é refluxada por 38h. Após tratamento com NaOH 2N de modo análogo à 2.2.2.1), obteve-se 22mg de óleo laranja; análise por RMN¹H (300MHz) mostrou a presença de 198t sem reagir e a formação de 251, 252 e 253 na proporção, respectivamente, de 6,5:3,5:1:3,5 (55% conversão).

251: RMN¹H: 7,70-7,40m (Ph); 3,78s (CH₂); 3,73s (OCH₃); 1,41s (C(CH₃)₃)

252: RMN¹H: 7,65m e 7,40m (Ph); 5,89s (C₂); 5,28s (C₆); 3,66s (OCH₃); 1,07s (C(CH₃)₃)

253: RMN¹H: 7,95m e 7,50m (Ph); 4,58s (H₄); 1,06s (C(CH₃)₃)

2.2.2.3) Reação com 204 (Obtenção de 254)

15mg de 204 (0,06mmol) e 22mg de cloranil (0,09mmol) em 1,5ml de tolueno são refluxados durante 40h; após o tratamento com NaOH semelhante a 2.2.2.1), obteve-se 9mg de óleo laranja. Cromatografia em coluna (benzeno 100%), forneceu 254 acompanhado de sub-produtos não caracterizados.

RMN¹H: 7,60m e 7,30m (Ph); 5,28s (H₆); 3,65s (OCH₃); 1,70s (2CH₃)

RMN¹³C: 125-135 (Ph); 113,2s (C₂); 91,5d (C₆); 50,3q (OCH₃); 26,1q (CH₃)

2.2.2.4) Reação com 199 (Preparação de 255 e 256)

A partir de 128mg de 199 (0,43mmol), 160mg de cloranil (0,65mmol) e 9,0ml de tolueno, em condições análogas à 2.2.2.1), obteve-se 90mg de óleo viscoso verde musgo. Cromatografia em coluna forneceu, pela ordem: 5-spiro-2-oxazolina **256** (8mg; 5%; cristalizado em éter de petróleo, P.F. 203-205,5°C) e 2,4-difenil-5-oxazolacetato de metila **255** (60mg; 50%). Recristalizações de **255** com éter etílico-éter de petróleo renderam cristais incolor, P.F. 67,0-67,5°C. **256**: IV: 1685; 1660

RMN¹H: 8,05m, 7,45-7,60m e 7,15-7,30m (2Ph); 5,90s (H4)

RMN¹³C: 168,7s e 162,3s (COO e NC2); 149,8s e 148,3s (C6 e C6'); 131,6s e 131,1s (C7 e C7'); 132,2d e 128,5d (2Cp); 128,7d, 128,5d, 128,0d e 126,5d (2Co,m); 134,5s e 125,8s (2Ci); 89,4s (C5); 82,1d (C4)

EM: 439 (1); 193 (100); 89 (28); 77 (19)

255: IV: 1735

RMN¹H: 8,10m, 7,70m e 7,20-7,40m (2Ph); 3,89s (CH2); 3,76s (OCH3)

RMN¹³C: 167,5s (COO); 159,7s (C2); 139,1s, 138,5s, 131,5s e 127,5s (NC4, OC5 e 2Ci); 128,1d, 128,05d, 126,9d e 126,1d (Co,m); 129,6d e 127,4d (2Cp); 51,8q (OCH3); 31,9t (CH2)

EM: 293 (M+;37); 234 (100); 103 (35); 77 (28)

2.2.2.5) Reação com 202 (Preparação de 257 e 258)

305mg de 201 (1,07mmol) e 395mg de cloranil (1,60mmol) são refluxados por 44h em 18,5ml de tolueno. Após tratamento com NaOH (2.2.2.1) obteve-se óleo castanho, 212mg, cromatografado (benzeno-éter de petróleo 1:1), rendendo, pela ordem: **258** (21mg;5%;cristalizado em éter de petróleo, P.F. 185-187°C) e **257** (160mg; 55%). Cristalização de **257** (éter de petróleo) forneceu cristais incolor, P.F. 68,5-69,00C).

258: IV: 1685; 1655

RMN¹H: 8,05m e 7,50m (Ph); 7,32m (H4'); 6,44m e 6,32m (H2' e H3'); 5,87s (H4)

RMN¹³C: 168,7s e 163,3s (COO e NC2); 148,6s, 148,0s e 147,4s (C6, C6' e C1'); 142,9d (C4'); 132,4d (Cp); 131,5s e 131,4s (C7 e C7'); 128,8d e 128,5d (Co,m); 125,5s (Ci); 110,3d e 109,6d (C2' e C3'); 88,1s (C5); 77,1d (C4)

EM: 429 (1%); 183 (100); 105 (16); 104 (11); 80 (35); 77 (30); 52 (40)

257: IV: 1735

RMN¹H: 7,70m e 7,40m (Ph); 7,49m (H4'); 6,98d (3,5;H2'); 6,45dd (3,5;2;H3'); 3,84s (CH2); 3,69s (OCH3)

RMN¹³C (CDCl₃): 168,9s (COO); 153,3s (C2); 144,4d (C4'); 142,7s (C1'); 139,4s e 138,5d (NC4 e OC5); 131,0s (Ci); 128,7d e 127,1d (Co,m); 128,2d (Cp); 111,9d e 111,7d (C2' e C3'); 52,6q (OCH3); 32,0t (CH2)

EM: 283 (M+;30); 224 (100); 103 (25); 95 (21); 77 (19); 51 (14)

2.2.2.6) Reação com 201 (Preparação de 259)

Em condições semelhantes à 2.2.2.1), a partir de 57mg de **201** (0,18mmol), 64mg de cloranil (0,26mmol) e 3,5ml de tolueno, obteve-se após 40h de refluxo, 46mg de óleo castanho. Purificação em coluna (benzeno-éter de petróleo 1:1) forneceu 28mg de **259**, óleo laranja (50%).

IV: 1745; 1640

RMN¹H: 7,65m e 7,25-7,50m (2Ph e C=); 6,88d (16;C=); 3,84s (CH2); 3,75s (OCH3)

RMN¹³C: 167,5s (COO); 159,5s (C2); 138,8s e 138,6s (NC4 e OC5); 135,5s e 131,4s (2Ci); 135,4d (C=); 128,5d e 127,4d (2Cp); 128,4d, 128,1d, 126,85d e 126,8d (2Co,m); 113,9d (=C); 51,8q (OCH3); 31,9t (CH2)

2.2.2.7) Reação com 200 (Preparação de 260)

184mg de **200** (0,57mmol) e 210mg de cloranil (0,85mmol) em 10,0ml de tolueno são refluxados por 40h. Posterior tratamento

com NaOH 2N (análogo à 2.2.2.1) forneceu 150mg de óleo viscoso verde-musgo, purificado em coluna (benzeno 100%). Obteve-se 115mg de **260** (60%), cristalizado em éter de petróleo e recristalizado seguidamente com éter etílico-éter de petróleo, rendendo cristais analiticamente puros (P.F. 94,0-95,0°C).

IV: 1735; 1615; 1505

RMN¹H: 8,00d (8,5;H2'); 7,65m e 7,25-7,40m (Ph); 6,88d (8,5;H3'); 3,85s (CH2); 3,81s e 3,74s (2CH3O)

RMN¹³C : 167,9s (COO); 160,9s (C1'); 159,9s (C2); 138,5s e 138,3s (NC4 e OC5); 131,6s (Ci); 128,2d, 127,8d e 126,9d (Co,m e C2'); 127,3d (Cp); 120,2s C4'); 113,6d (C3'); 54,7q e 51,9q (2OCH3); 31,9t (CH2)

EM: 323 (M+;31); 264 (100); 103 (47); 77 (25)

BIBLIOGRAFIA

- 1a) E.F.V.Scriven, K.Turnbull; Chem Reviews, **88**, 297 (1988)
- 1b) A.Hassner; Azides and Nitrenes, E.F.V.Scriven ed, Academic Press, Orlando (1984)
- 2) A.Hassner, F.W.Fowler, L.A.Levy; J Am Chem Soc, **89**, 2077 (1967)
- 3) A.Hassner, F.W.Fowler; J Org Chem, **33**, 2686 (1968)
- 4) H.Hemetsberger, D.Knittel, H.Weidmann; Monatsh Chem, **100**, 1599 (1969)
- 5) C.J.Moody, C.W.Rees, D.M.B.Hickey, R.Mackenzie; J Chem Soc, Perkin 1, **921** (1987) e ref.
- 6) K.Kondo, M.Kai, M.Kakimoto; Chem Letters, 525 (1982)
- 7a) C.Shin, Y.Yonezawa, J.Yoshimura; Chem Letters, 1063 (1976)
- 7b) C.Shin, Y.Yonezawa, K.Uno, J.Yoshimura; Bull Chem Soc Jpn, **52**, 1657 (1979)
- 8) A.Hassner, A.S.Miller, M.J.Haddadin; J Org Chem, **37**, 2682 (1972)
- 9) T.Hiyama, M.Kai; Tetrahedron Letters, **23**, 2103 (1982)
- 10) A.N.Thakore, J.Buchshriber, A.C.Oehlschlager; Can J Chem, **51**, 2406 (1973)
- 11) G.L'abbè, G.Smets, P.Ykman, G.Mathis; J Org Chem, **37**, 3213 (1972)
- 12) A.Hassner, B.A.Belinka; J Org Chem, **44**, 4712 (1979)
- 13a) Y.G.Gololobov, L.F.Kasukhin; Tetrahedron, 1353 (1992)
- 13b) H.Staudinger, E.Hauser; Helv Chim Acta, 861 (1921)
- 14a) H.R.Allcock; Phosphorus - Nitrogen Compounds, Academic Press, New York (1962)
- 14b) E.W.Abel, S.A.Mucklejohn; Phosphorus - Sulfur, **9**, 235 (1981)
- 15a) A. Zwierzak, K. Osowska,; Synthesis, 223 (1984) e Ref.

- 15b) M.Vaultier, R.Carrié, A.Zidani; Bull Chem Soc Fr, **129**, 71 (1992)
- 16) C.B.Hendrickson, K.W.Bair, P.M.Keehn; J Org Chem, **42**, 2935 (1977)
- 17) C.Shin, Y.Yonezawa, K.Watanbe, J.Yoshimura; Bull Chem Soc Jp, **54**, 3811 (1981)
- 18) J.Barluenga, M.Ferrero, F.Palacios; J Chem Soc, Perkin 1, 2193 (1990) e ref
- 19) P.Molina, M.Alajarin, A.Vidal; J Org Chem, **55**, 6140 (1990)
- 20) S.Egushi, S.Hagiwara, T.Okazi, S.Yanagida, H.Takeuchi; J Org Chem, **54**, 431 (1989)
- 21) T.Tsuchiya, S.Yasuike, T.Iwata, J.Kurita, J Chem Soc, Chem Commun, **2**, 81 (1992)
- 22) S.Motoki, H.Yamashita, M.Endo, Y.O.Yamada, T.Saito, M.Nakame; Chem Letters, **135** (1986)
- 23a) M.Nitta, T.Kobayashi; Chem Letters, 1459 (1985)
- 23b) M.Nitta, T.Kobayashi; Chem Letters, 463 (1986)
- 23c) M.Nitta, T.Kobayashi; Chem Letters, 1549 (1986)
- 23d) M.Nitta, T.Kobayashi, Y.Iino; Heterocycles, **24**, 2437 (1986)
- 24a) A.Hassner, F.Boerwinkle; J Am Chem Soc, **90**, 216 (1968)
- 24b) A.Hassner, F.Boerwinkle; Tetrahedron Letters, **38**, 3309 (1969)
- 25) A.Hassner, N.H.Wiegand, H.E.Gottlieb; J Org Chem, **51**, 3176 (1986)
- 26a) V.Nair; Small Ring Heterocycles, A.Hassner ed, Wiley, New York, **vol 42**, pg 215. (1983)
- 26b) A.Hassner; Heterocycles, **14**, 1517 (1980)
- 26c) A.Hassner; D.J.Anderson, Synthesis, 483 (1975)
- 26d) A.V.Eremeev, R.S.Èl'kinson; Chem Heterocycl Comp (USSR), **6**, 579 (1984)

- 27a) P.W.Neber, E.Burgard; Ann Chem, **493**, 282 (1932)
- 27b) M.J.Hatch, D.J.Cram; J Am Chem Soc, **75**, 313 (1953)
- 28) T.W.Miller, E.W.Tristram, F.J.Wolf; J Antibiotic, **24**, 48 (1971)
- 29) C.M.Ireland, T.F.Molinsky; J Org Chem, **53**, 2103 (1988)
- 30) A.Padwa, P.H.J.Carlsen; J Org Chem, **43**, 3757 (1978) ×
- 31) G.Smolinsky; J Org Chem, **27**, 3557 (1962)
- 32) G.R.Harvey, K.W.Ratts; J Am Chem Soc, **31**, 3907 (1966)
- 33) N.J.Leonard, B.Zwanenburg; J Am Chem Soc, **89**, 4456 (1967)
- 34a) A.Hassner, S.S.Burke, J.Cheng - Fan I; J Am Chem Soc, **97**, 4692 (1975)
- 34b) A.Hassner, F.W.Fowler; J Am Chem Soc, **90**, 2875 (1968)
- 35) S.Sato, H.Kato, M.Ohta; Bull Chem Soc Jpn, **40**, 2938 (1967)
- 36) A.Hassner, A.Kascheres; J Org Chem, **37**, 2328 (1972)
- 37) A.Hassner, F.W.Fowler; J Am Chem Soc, **90**, 2869 (1968)
- 38) A.Laurent, A.Masrova, G.Alverne; Tetrahedron Letters, **24**, 1153 (1983)
- 39) A.Laurent, P.Mison, N.Fellissier, A.Nafti; Tetrahedron, **35**, 2285 (1979)
- 40a) A.Padwa, A.Tremper, P.H.J.Carlsen; J Am Chem Soc, **100**, 4481 (1978) e ref.
- 40b) A.Padwa, A.Tremper, J.Smolanooff; J Org Chem, **41**, 543 (1976)
- 41a) H.Schmid; H.Heimgartner; H-J.Hansen; B.Jackson; T.Winkler; A.Giezendanner; Helv Chim Acta, **56**, 2611 (1973)
- 41b) H.Schmid; H.Heimgartner, H-J.Hansen, B.Jackson, P.Gilgen, P.Claus; Helv Chim Acta, **57**, 2173 (1974)
- 42) H.Alper, C.P.Perera, F.R.Ahmed; J Am Chem, **21**, 203 (1981)
- 44) H.Schmid, H.Heimgartner, P.Vebelhart, W.Stegmann; Tetrahedron Letters, **34**, 3091 (1978).
- 45) A.V.Eremeev, A.F.Mishnev, I.P.Piskunova, I.A.Vosekalna;

- Tetrahedron, 4671 (1993)
- 46) T.Nishiwaki, T.Saito, S.Onomura, K. Kondo; J Chem Soc, 2644 e 2648 (1971)
- 47) B.Singh, E.F.Ullman; J Am Chem Soc, **89**, 6911 (1967)
- 48) A.Kascheres, C.M.A.Oliveira, M.B.M.de Azevedo, C.M.S.Nobre; J Org Chem, **56**, 7 (1991)
- 49a) C.M.A.Oliveira; Dissertação de Mestrado, UNICAMP (1987)
- 49b) M.B.M.de Azevedo; Dissertação de Mestrado, UNICAMP (1987)
- 49c) C.M.R.S.Nobre; Dissertação de Mestrado, UNICAMP (1987)
- 50a) M.T.Barroso; Tese de Doutorado, em andamento
- 50b) J.N.da Silva Jr; Tese de Doutorado, em andamento
- 51) A.Kanazawa; Dissertação de Mestrado, UNICAMP (1989)
- 52) E.Breitmeier, W.Voelter; Carbon-13 NMR Spectroscopy, VCH, Weinheim, 3^a ed. (1987)
- 53) H.Friebolin; Basic One and Two Dimensional NMR Spectroscopy, VCH, Weinheim, 2^a ed. (1993)
- 54a) A.Hassner, G.L'Abbè, M.J.Miller; Chem Industry, 1321 (1970)
- 54b) A.G.Tolstikov, R.Kh.Yamilov, V.N.Odinokov; G.A.Tolstikov; Izv Akad Nauk USSR, Ser Khim, **1**, 253 (1991)
- 55) A.Gagneux, S.W.Winstein, W.G.Young; J Am Chem Soc, **82**, 5956 (1960)
- 56) S.Murahashi, Y.Taniguchi, Y.Imada, Y.Tanigawa; J Org Chem, **54**, 3292 (1989)
- 57) J.E.Baldwin, M.G.Moloney, M.North; Tetrahedron, **45**, 6319 (1989)
- 58) K.Burgess, J.Cassidy, I.Henderson; J Org Chem, **56**, 2050 (1991)
- 59) M.Pinza, G.Pifferi, F.Nasi; Synthesis, **55** (1980)
- 60a) R.J.Stoodley, R.B.Wilkins; J Chem Soc, Chem Commun, 796 (1974)
- 60b) W.Steglich, V.Austel; Chem Ber, **100**, 547 (1967)

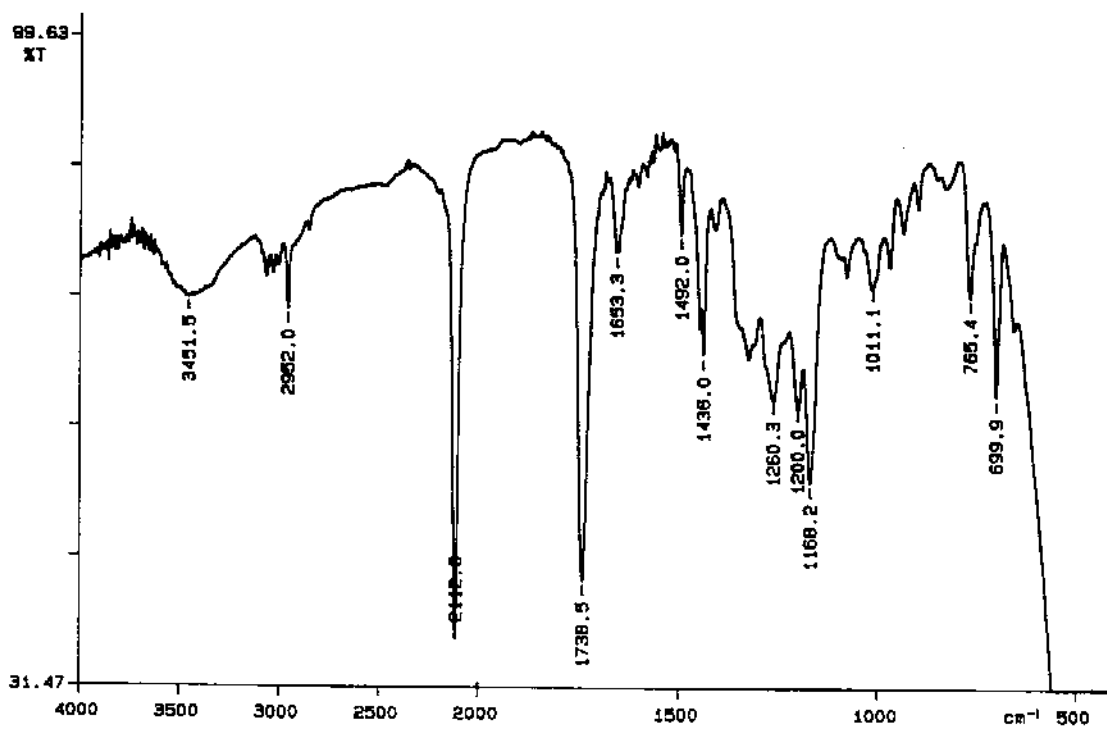
- 61) K.Van Sant, M.S.South,; Tetrahedron Letters, **28**, 6019 (1987)
- 62) A.I.Vogel; Química Orgânica - Anal Quim Qualitat, Ao Livro Técnico S.A, 3ª ed, Rio de Janeiro, pg.357 (1977)
- 63) J-J.Basselier, J.Jacques, J.Canceill; Bull Soc Chim France, 1024 (1967)
- 64a) R.P.Linstead, L.T.D.Williams; J Chem Soc, 2735 (1926)
- 64b) H.Wieland, H.Stenzl; Ber, **40**, 4825 (1907)
- 65) R.H.Bible Jr, N.W.Atwater; J Org Chem, **26**, 1336 (1961)
- 66) T.Hudlicky, J.O.Frazier, L.D.Kwart; Tetrahedron Letters, **26**, 3523 (1985)
- 67a) Sadtler Standard Spectra, Sadtler Res.Lab.Inc, USA (1975)
- 67b) C.J.Pouchert; The Aldrich Library of InfraRed Spectra, 3ª ed, Aldrich Chem.Comp, Wisconsin (1981)
- 68a) R.Ballini, M.Petrini, G.Rosini; Synthesis, 711 (1987)
- 68b) L.F.Somerville, C.F.H.Allen; Org Synthesis, **13**, 12 (1933)
- 69a) R.G.Child, A.C.Osterberg, A.E.Esloboda, A.S.Tomcufcik; J Pharm Sci, **66**, 466 (1977)
- 69b) K.Tomisawa, K.Kameo, T.Matsunaga, S.Saito, K.Hosoda, Y.Asami, K.Sota; Chem Pharm Bull, **33**, 2386 (1985)
- 69c) T.Moriya, M.Seki, S.Takabe, K.Matsumoto, K.Takashima, T.Mori, A.Odawara, S.Takeyama; J Med Chem, **31**, 1197 (1988)
- 70a) K.S.Bhat, A.S.Rao; Ind J Chem, **20B**, 355 (1981)
- 70b) M.Seki, T.Moriya, K.Matsumoto; Agricol Biol Chem, **51**, 3033 (1987)
- 71) P.A.Bartlett; J Am Chem Soc, **98**, 3305 (1976)
- 72) R.D.Miller; J Org Chem, **50**, 2375 (1985)
- 73) T.A.Nour, F.G.Baddar, A.Fateen; J Chem Soc, 5302 (1964)
- 74) M.C.Kloetzel; J Am Chem Soc, **62**, 1708 (1940)
- 75) S.N.Sawhney, G.S.Dhindsa, S.P.Singh; Ind J Chem, **22B**, 1044 (1983)
- 76) A.L.Gutman, K.Zoubi, T.Bravdo; J Org Chem, **55**, 3546 (1990)
- 77) W.S.Murphy, S Wattanasin; J Chem Soc, Perkin 1, **4**, 1029

- (1982)
- 78) E.Fluck; Topics in Phosphorus Chemistry, John Wiley, New York, vol 4, pg.291 (1967)
- 79) P.Pochlauer, E.P.Müller, P.Peringer; Helv Chim Acta, 67, 1238 (1984)
- 80) Y.Iino, E.Hara, M.Nitta; Bull Chem Soc Japan, 62, 1913 (1989)
- 81) J.Garcia, F.Urpi, J.Vilarrasa; Tetrahedron Letters, 4841 (1984)
- 82a) J.G.Verkaide, L.D.Quin; Phosphorus-31 NMR Spectroscopy in Stereochemical Analysis, VCH, Florida, vol 8 (1987)
- 82b) M.M.Crutchfield, C.H.Dungan, J.H.Letcher, V.Mark, J.R. Van Wazer; Topics in Phosphorus Chemistry, vol 5, Interscience Publ, Willey, USA (1967)
- 83a) Tarakeshwar, J.Iqbal, S.Manogaran; Tetrahedron, 47, 297 (1991)
- 83b) J.Hiebl, E.Zbiral; L Ann Chem, 765 (1988)
- 84) F.W.McLafferty, F.Tureček; Interpretation of Mass Spectra, University Sci.Books, EUA, 4^a ed. (1993)
- 85) R.Huisgen, R.Raab, K.Bunge, H.Stangl; Chem Ber, 105, 1279 (1972)
- 86) T.J.Batterham, N.V.Riggs, A.V.Robertson, W.R.J.Simpson; Austral J Chem, 22, 725 (1969)
- 87a) A.Hassner, R.Fibiger, A.S.Amarasekara; J Org Chem, 53, 22 (1988)
- 87b) A.Hassner, B.Fischer; Tetrahedron, 45, 6249 (1989)
- 88) A.I.Meyers, M.A.Hanagan, L.M.Trefonas, R.J.Baker; Tetrahedron, 39, 1991 (1983)
- 89) S.E.Drewes, G.H.P.Ross; Tetrahedron, 44, 4653 (1988)
- 90) J.A.Maga; J Agric Food Chem, 26 1049 (1978)
- 91a) J.R.Gaines, D.D.Lidel; J Org Chem, 28, 1032 (1963)

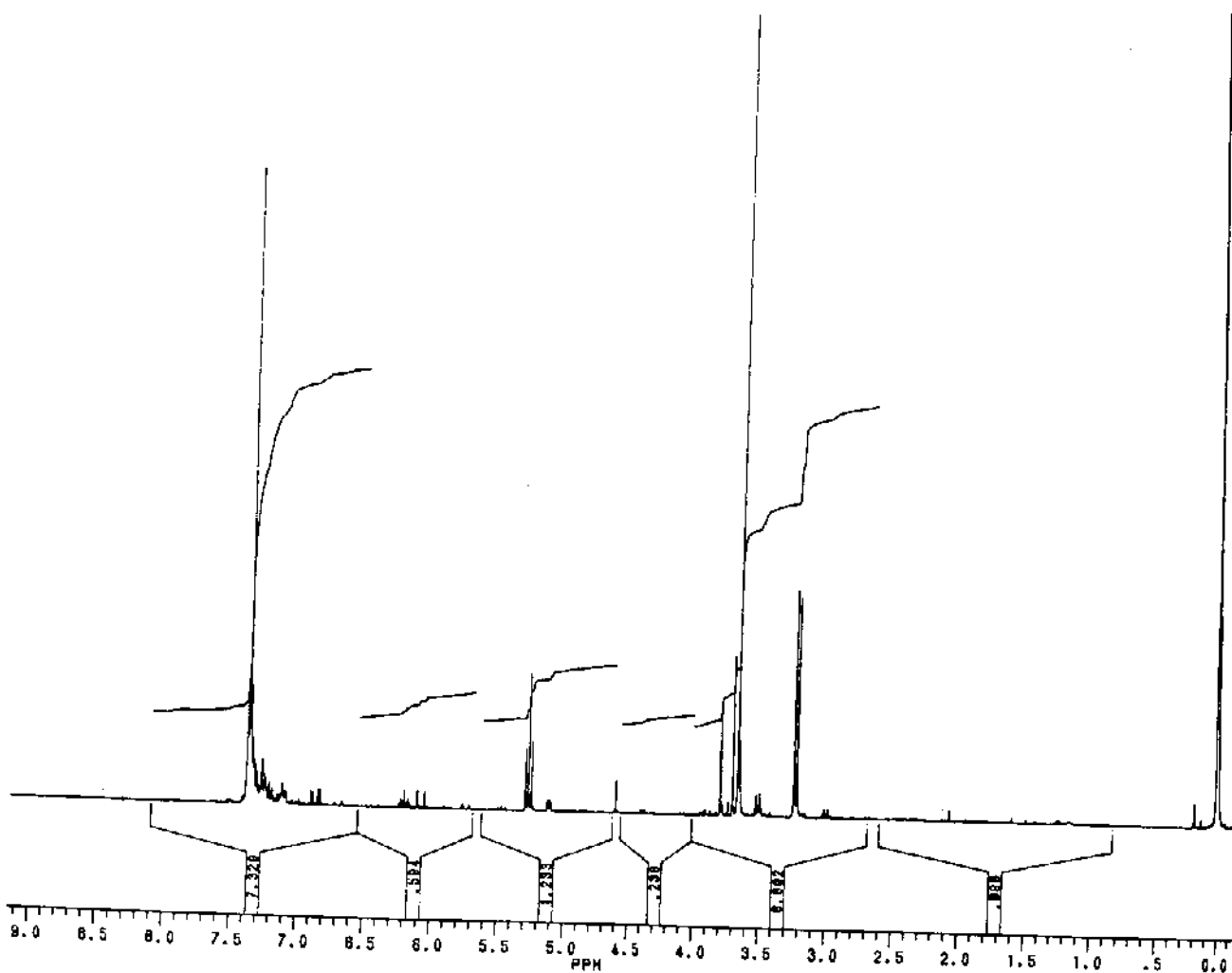
- 91b) J.R.Gaines, G.R.Hansen, J Heterocycl Chem, **1**, 96 (1964)
- 92) M.Miocque, C.Combet-Farnoux, J.F.Girardeau, H.Galons; C R Acad Sci Paris, Ser C, 469 (1976)
- 93) E.Jassmann, H.Schulz; Pharmazie, **18**, 527 (1963)
- 94a) K.H.Pfoertner, K.Bernauer, F.Kaufmann, E.Lorch; Helv Chim Acta, **68**, 584 (1985)
- 94b) K.H.Pfoertner, K.Bernauer, F.Montavon; Helv Chim Acta, **68**, 600 (1985)
- 95) D.H.Hua, N.Khiar, F.Zhang, L.Lambs, Tetrahedron Letters, **33**, 7751 (1992)
- 96) J.Martens, J.Jakob, M.Weber; J L Ann Chem, **1**, 1 (1992)
- 97) G.R.Hansen, R.L.Boyd; J Heterocycl Chem, **7**, 911 (1970)
- 98) H.Schmid, H.J.Hansen, H.Giezendanner, H.J.Rosenkantz; Helv Chim Acta, **56**, 2588 (1973)
- 99) H.C.Brown, A.Tsukamoto; J Org Chem, **83**, 2016 (1961)
- 100) S.Wattanasin, F.G.Kathawala; Tetrahedron Letters, **25**, 811 (1984)
- 101) G.S.Bates, M.A.Varelas; Can J Chem, **58**, 2562 (1980)
- 102) K.B.Sharpless, Z-M.Wang, X.L.Zhang, S.C.Sinha, E.Keinan, A.Sinha-Bagchi; Tetrahedron Letters, **33**, 6407 (1992)
- 103) A.Hassner, B.Fischer; Heterocycles, **35**, 1441 (1993)
- 104) R.L.Dow; J Org Chem, **55**, 386 (1990)
- 105a) K.Brown, J.F.Cavalla (Wieth, John, and Brother LTD.); S African **6706,327**, 23 Apr.1969, C:A:71:124422z
- 105b) K.Meguro, T.Fujita (Takeda Chem.Ind.Ltd.); Eur Pat Appl Ep **92, 230**, 26 oct.1983, C:A:100:121045k
- 106) M.Viscontini; Helv Chim Acta, **44**, 631 (1961)
- 107) A.Dornow, H.Hell; Chem Ber, **94**, 1248 (1961)
- 108) H.Hiemstra, H.A.Houwing, D.Possel, A.M. Van Leusen; Can J Chem, **57**, 3168 (1979)
- 109a) M.N.Rao, A.G.Holkar; Tetrahedron Letters, **31**, 3343 (1990)

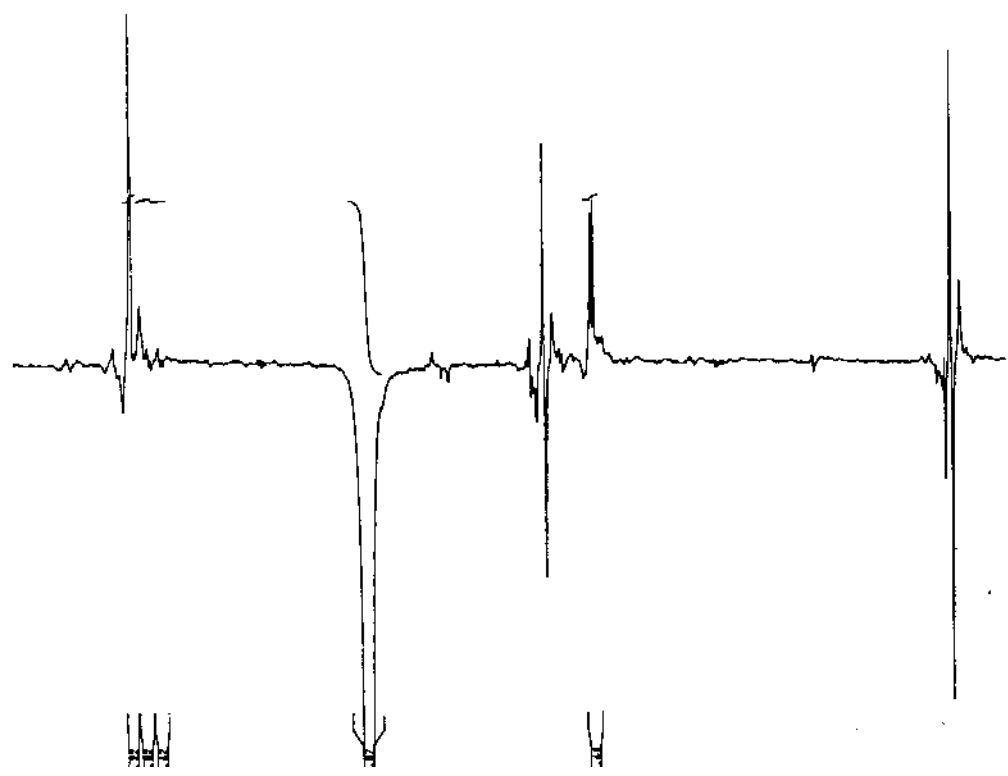
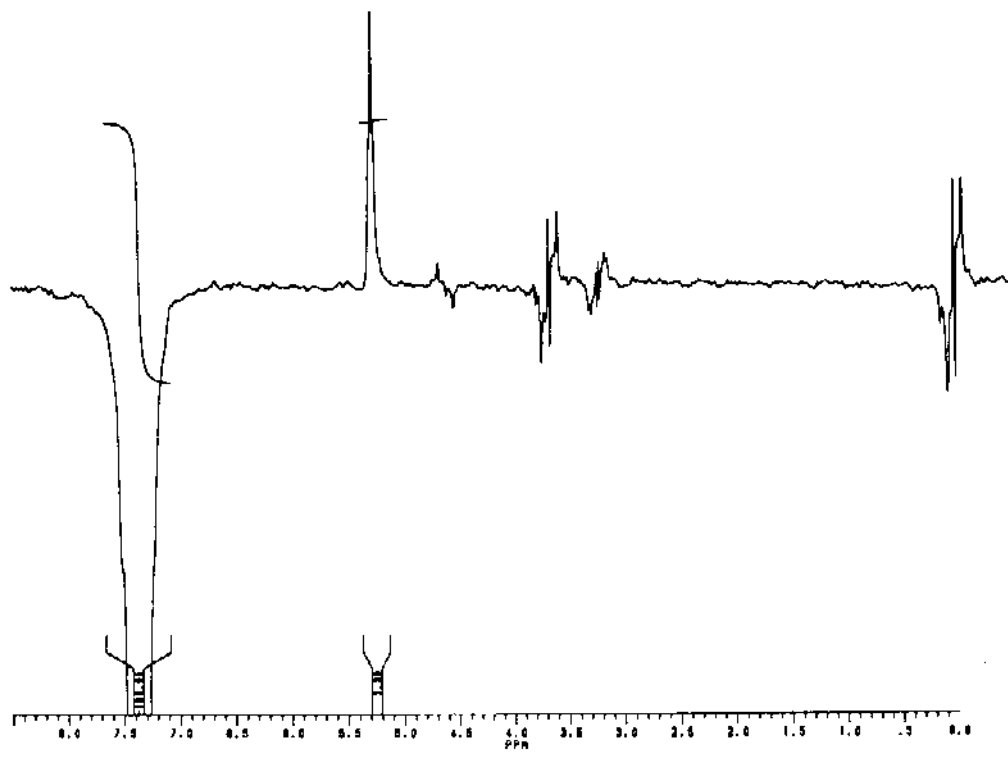
- 109b) H.Heimgartner, P.Gilgen, U.Schmid, H.J.Hansen, H.Schmid, K.Pfoertner, K.Bernauer; Chimia, **26**, 424 (1972)
- 110a) J.A.Frump; Chem Reviews, **71**, 483 (1971)
- 110b) A.I.Meyers, K.A.Lutomski; Asymetric Synth, ed.D.Morrison, Acad.Press, Florida, **vol III**, cap.3, pg.213 (1983)
- 111a) S.Shiraishi, S.Ikeuchi, M.Seno, T.Asahara; Bull Chem Soc Jp, **50**, 910 (1977)
- 111b) S.Shiraishi, T.Hayakawa, K.Araki; Bull Chem Soc Jp, **57**, 1643 (1984)
- 112) H.Heimgartner, P.Uebelhart, W.Stegmann, Helv Chim Acta, **66**, 2252 (1983)
- 113a) L.F.Fieser, J.B.Conant; J Am Chem Soc, **45**, 2194 (1923)
- 113b) G.A.Reynolds, J.A.VanAllan; Org Synth, Coll vol IV, Wiley, New York, pg.15 (1963)

ESPECTROS

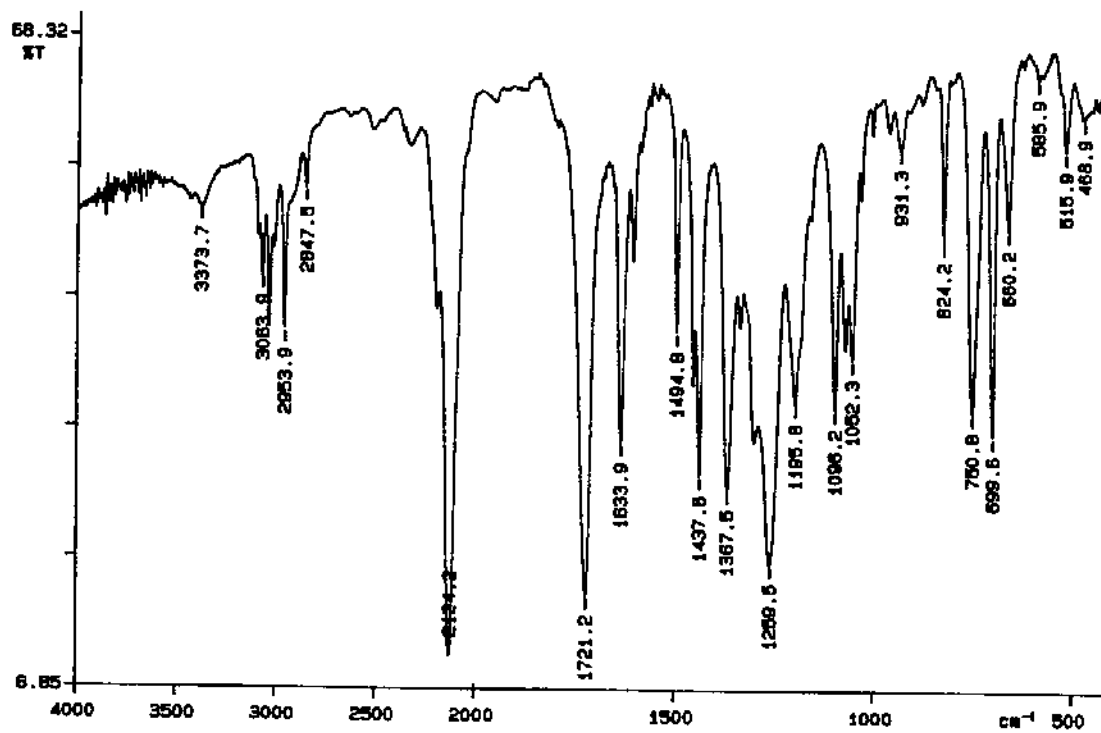


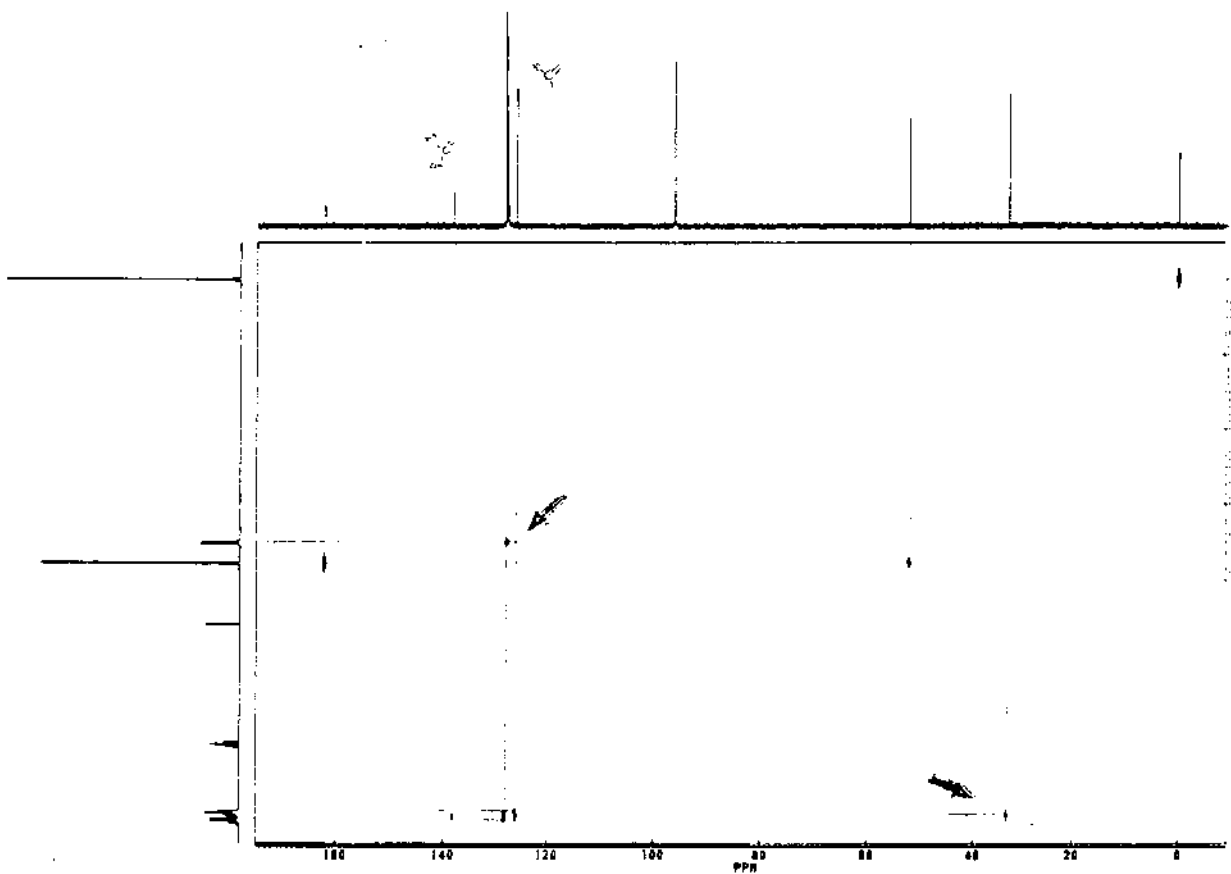
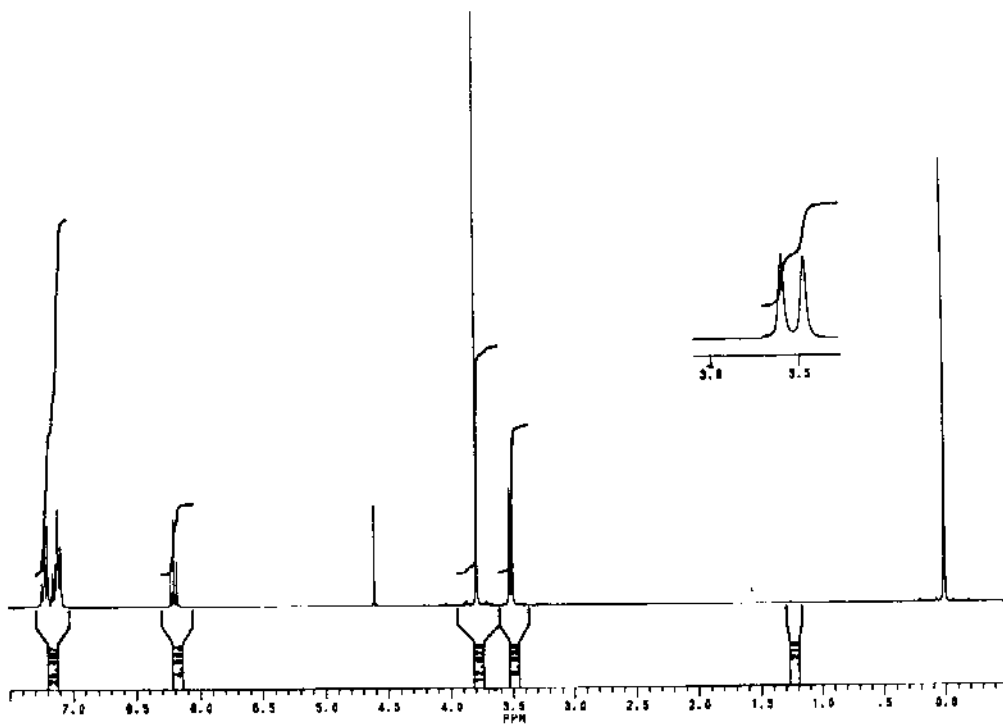
100

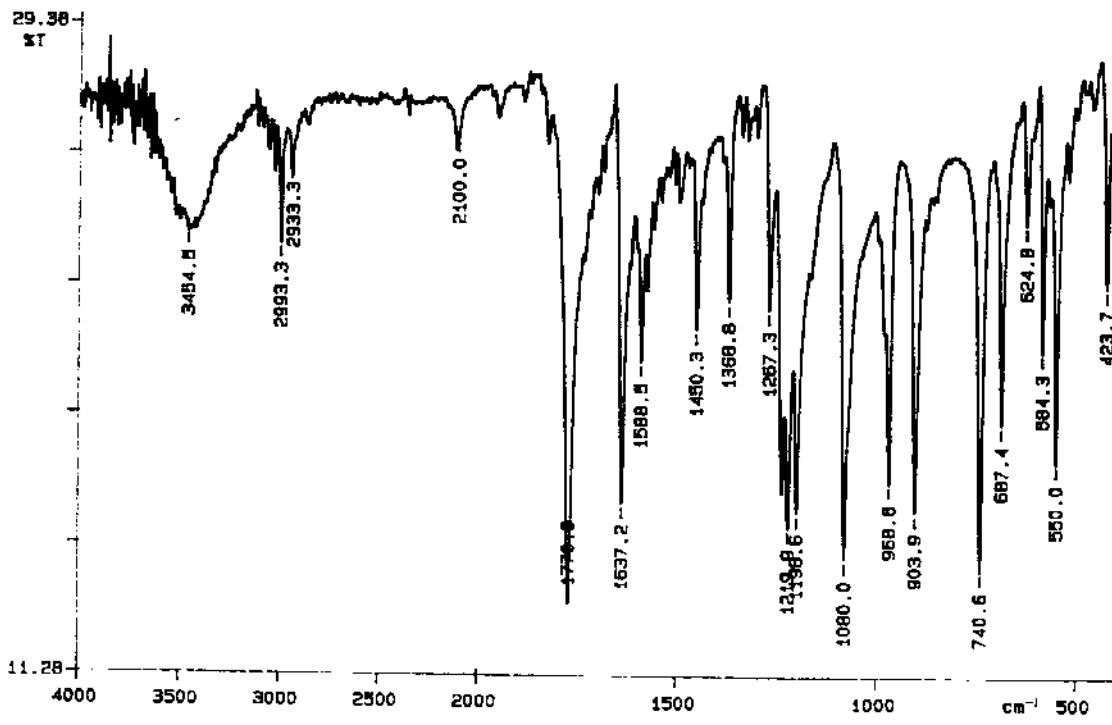




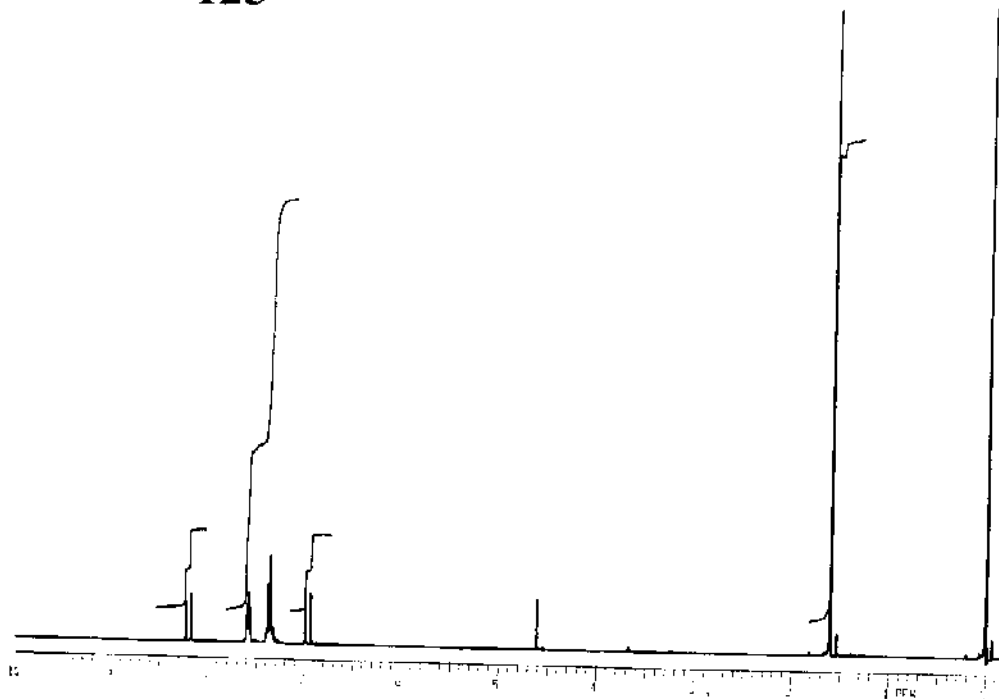
PERKIN ELMER

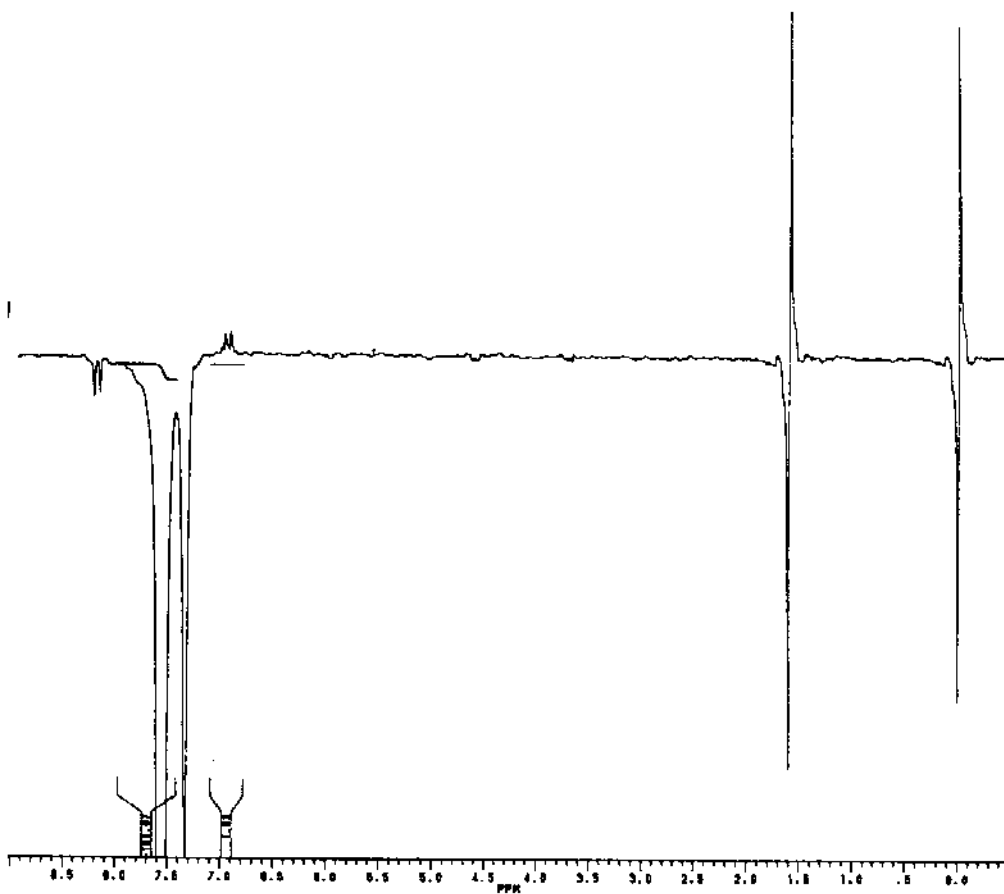
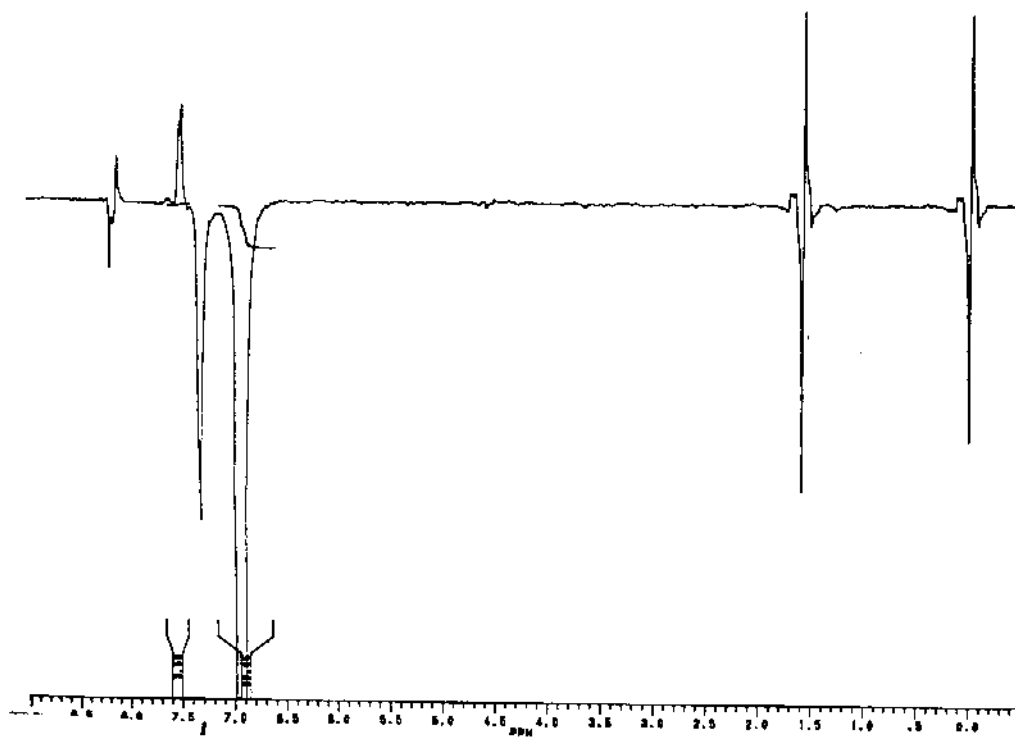


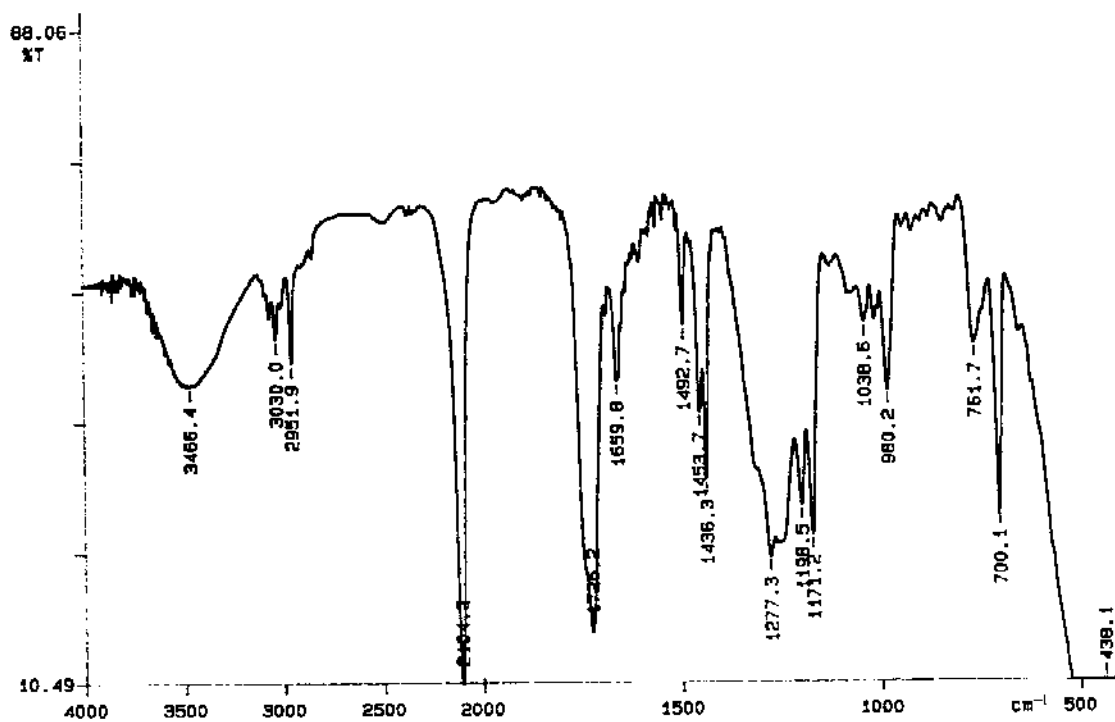




125

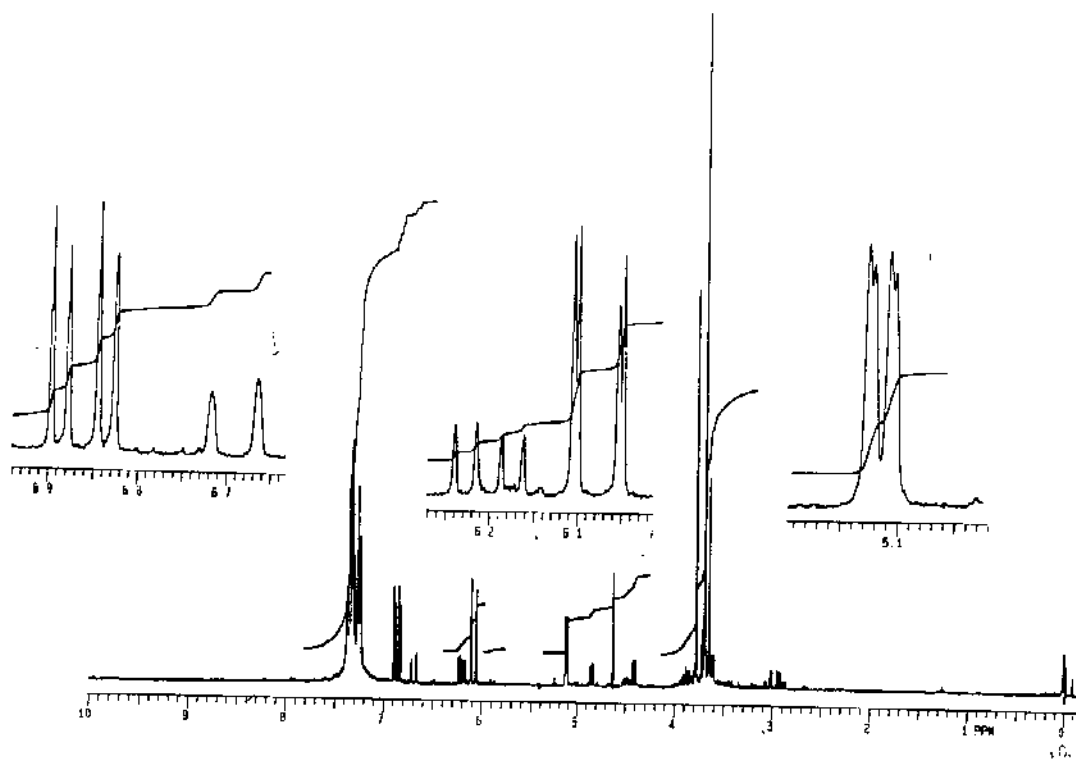


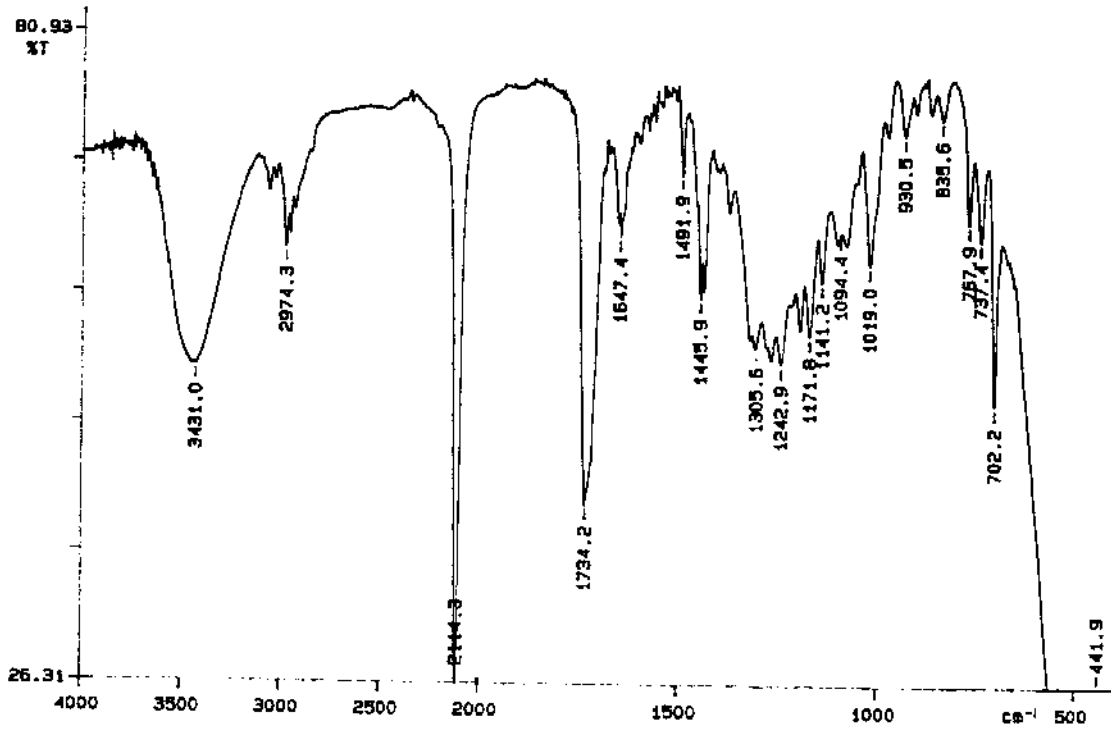




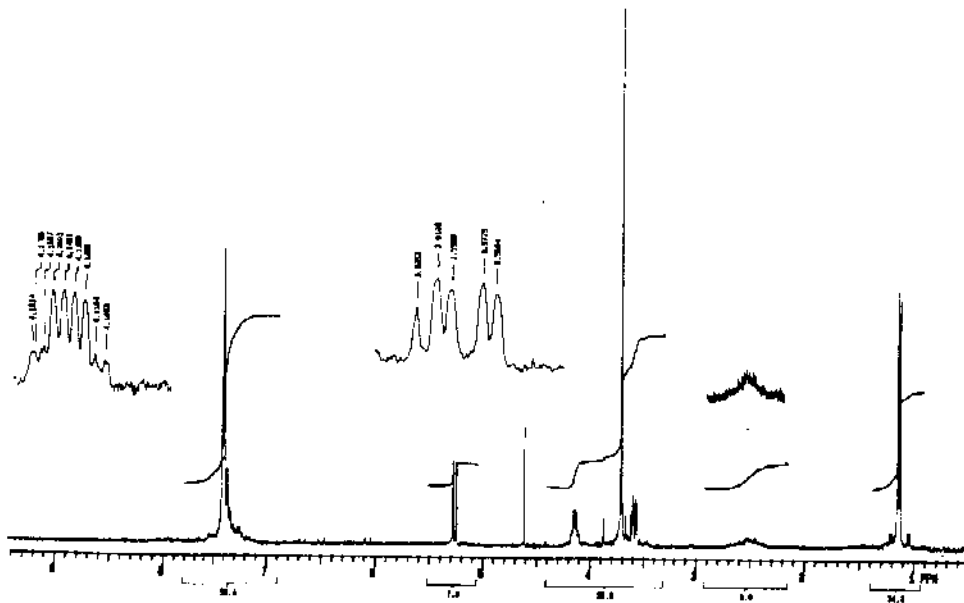
115 α

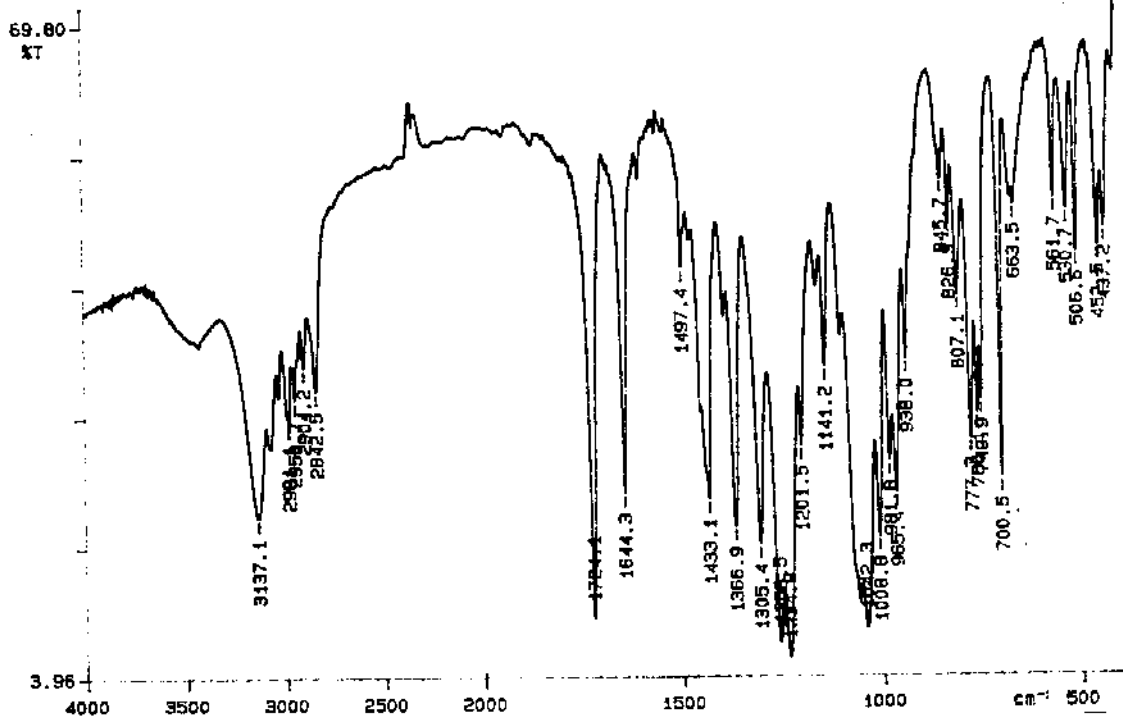
115 γ



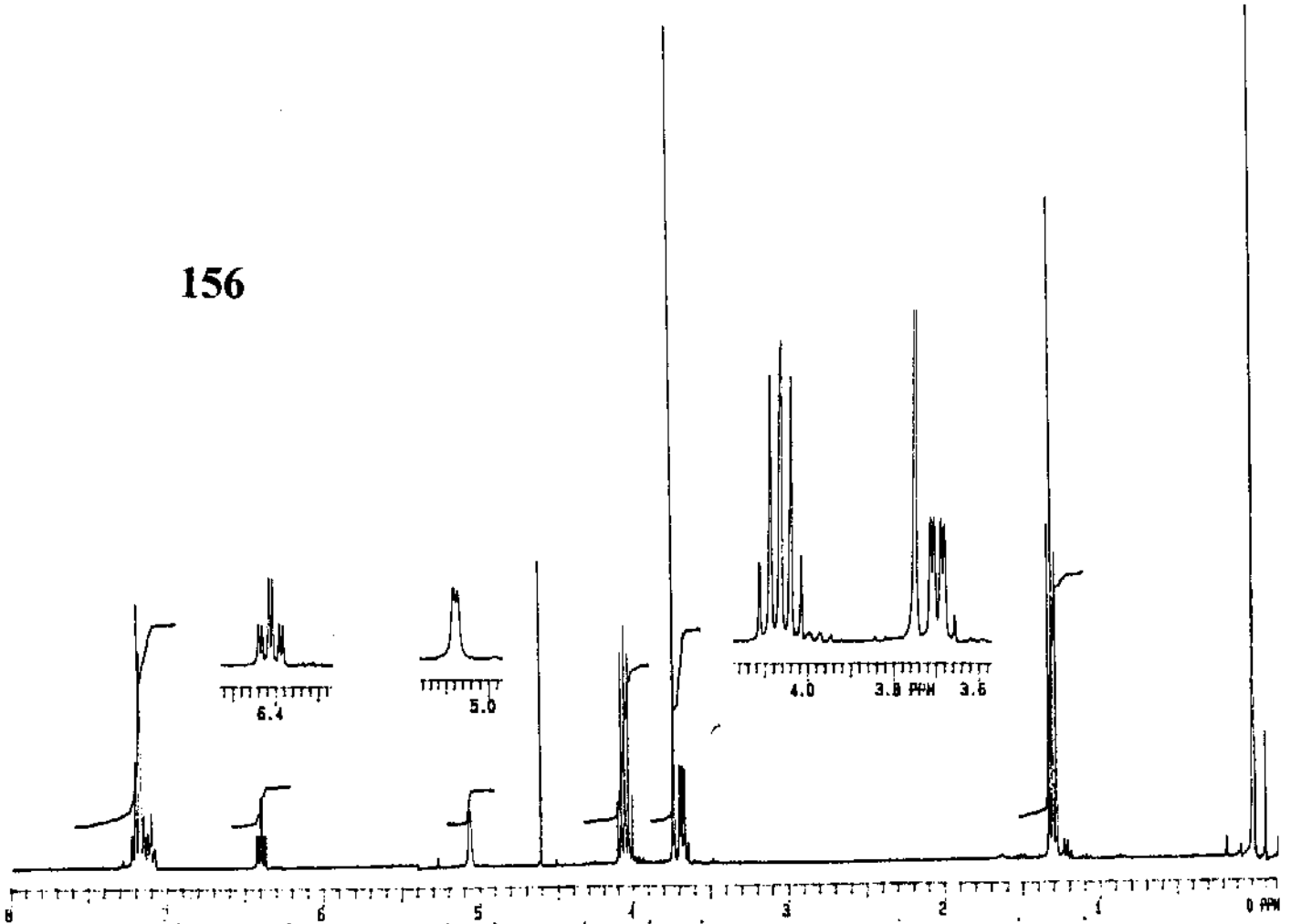


134



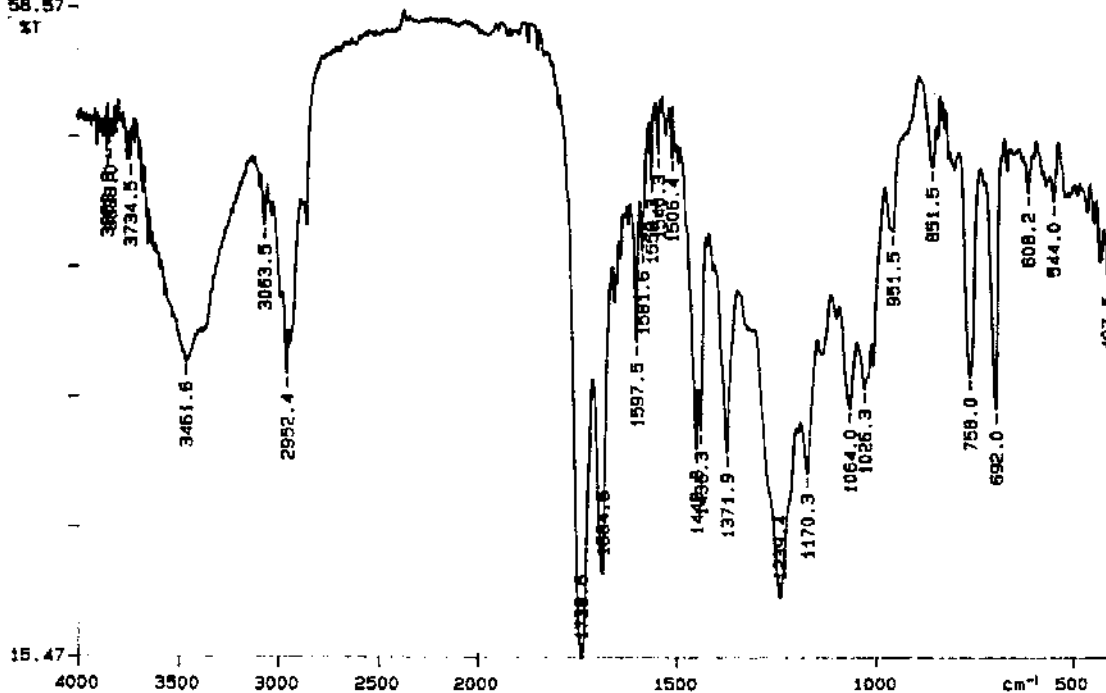


156

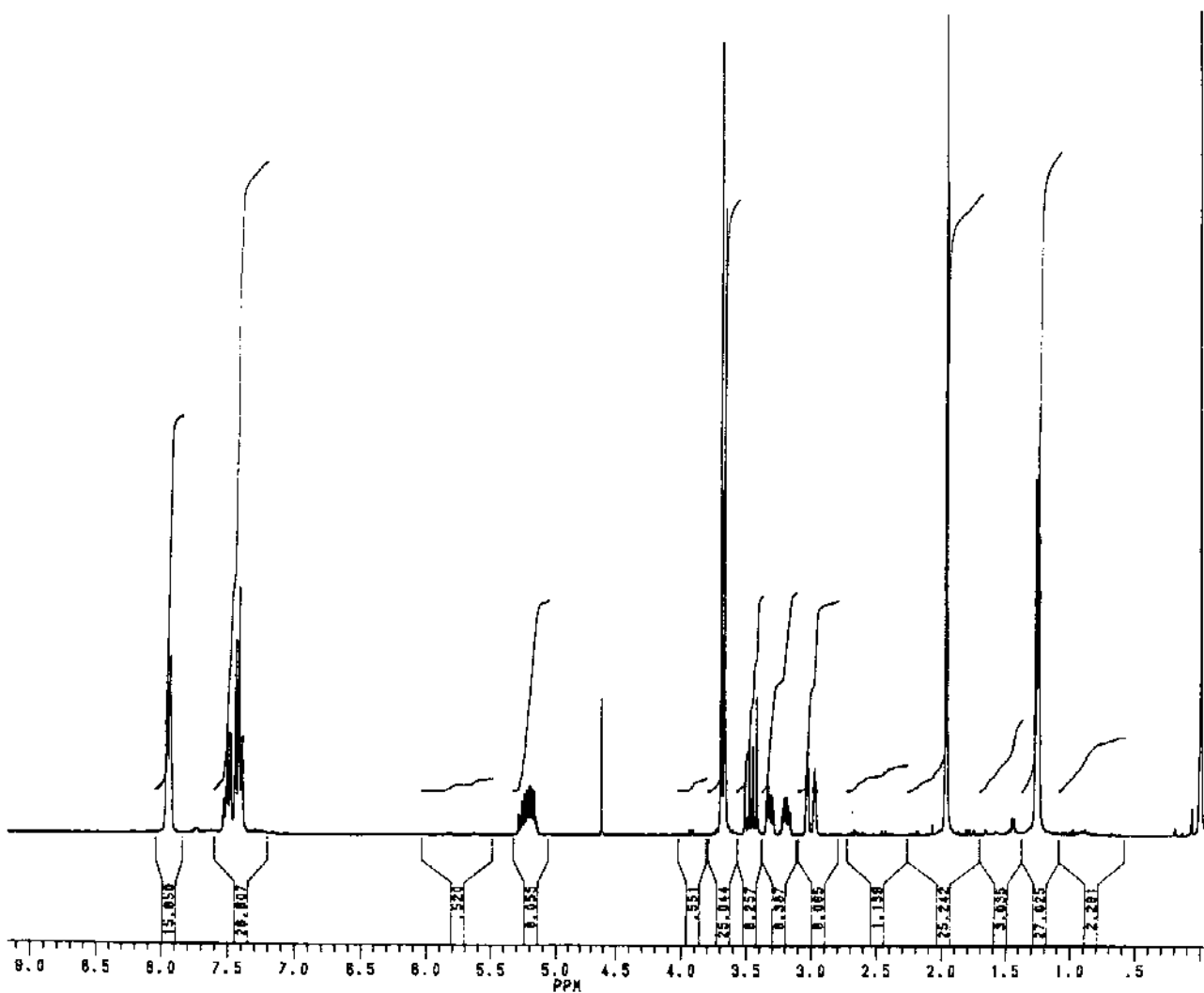


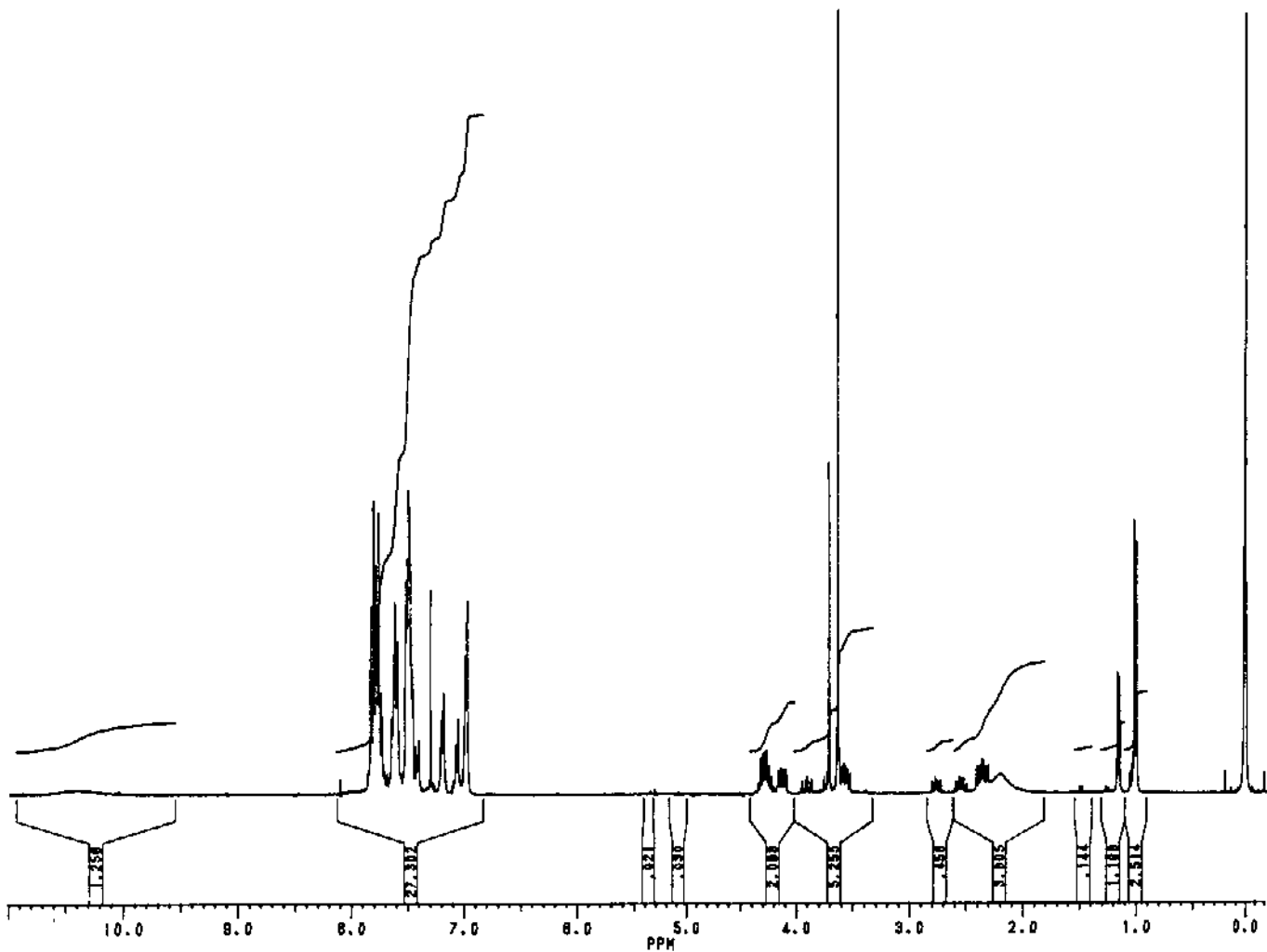
PERKIN ELMER

58.57
%T

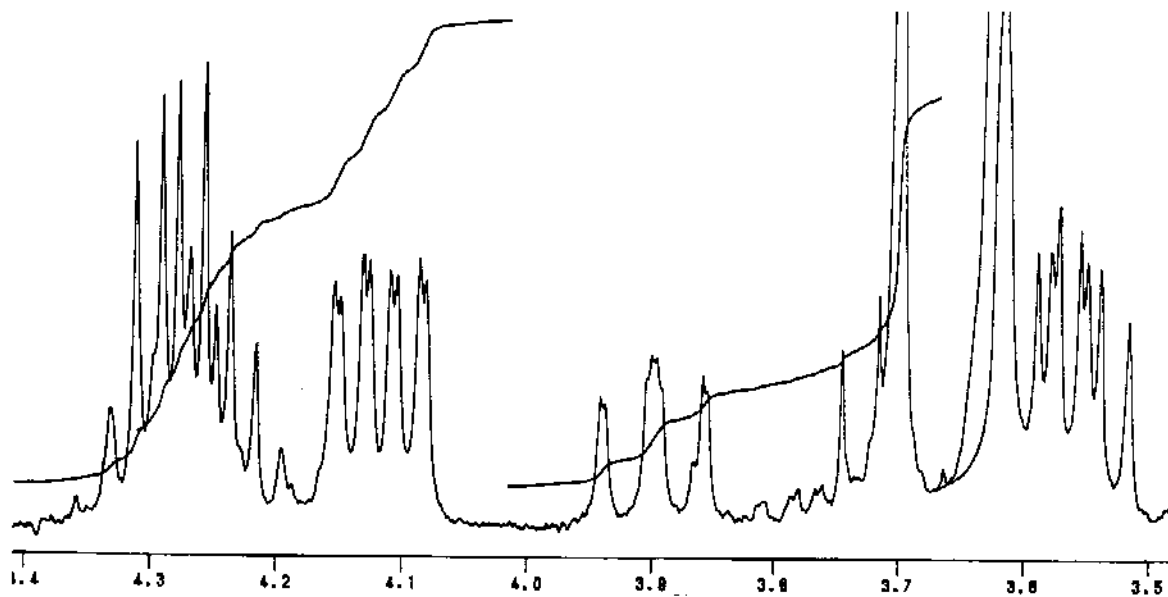
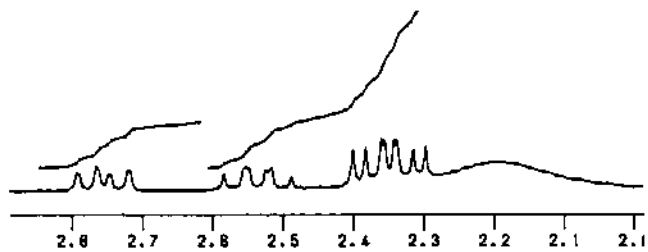


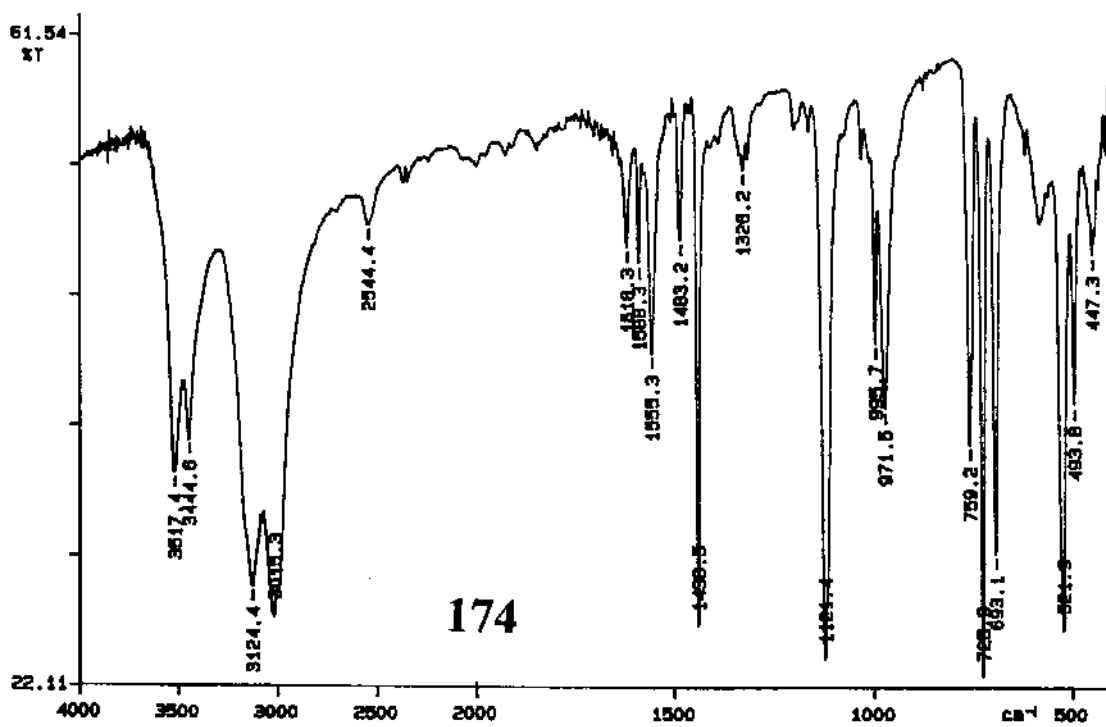
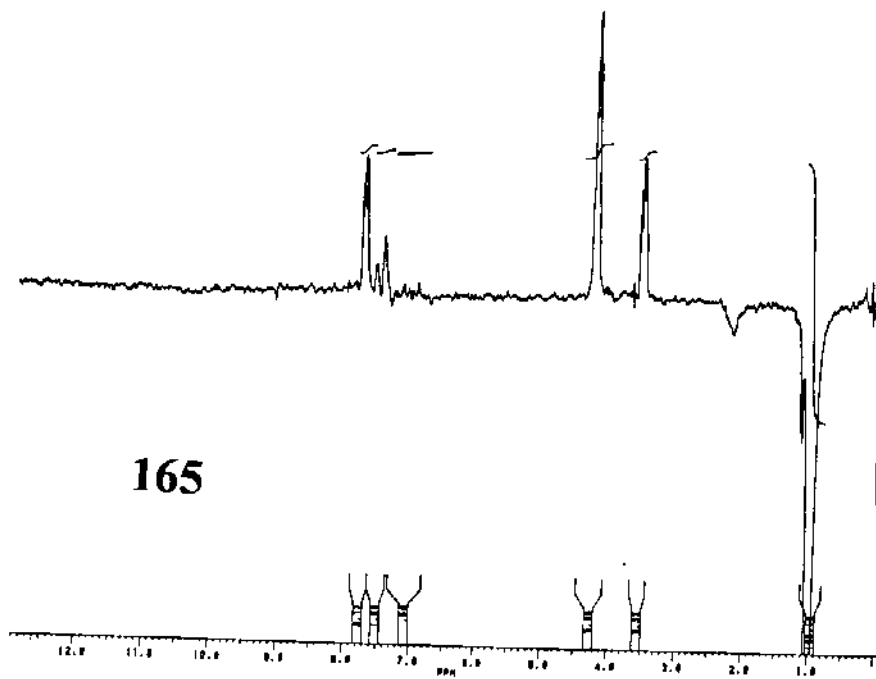
160

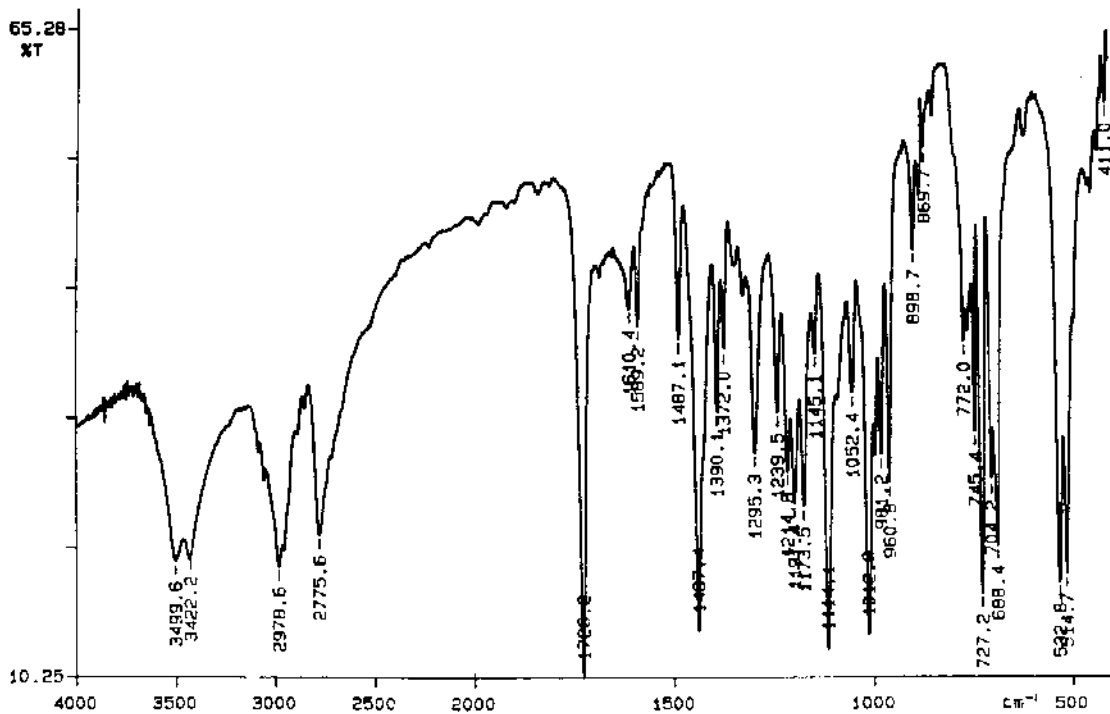




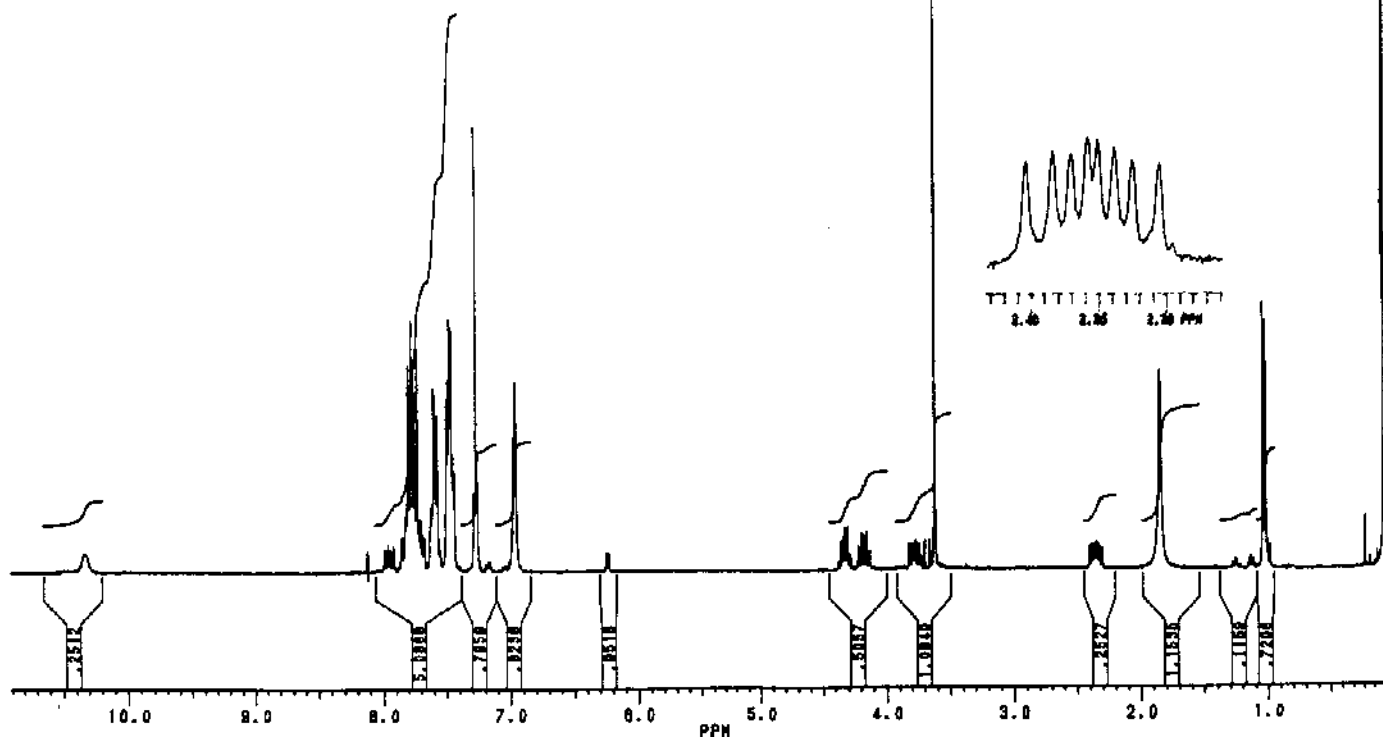
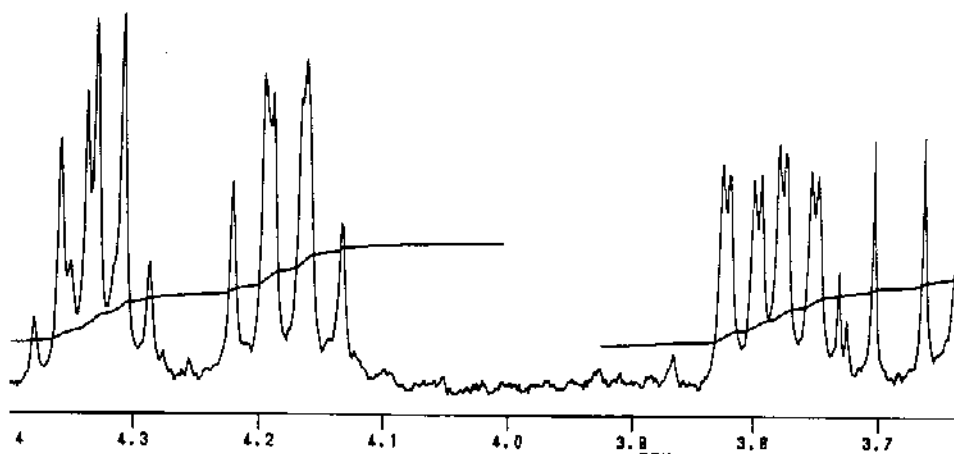
165A

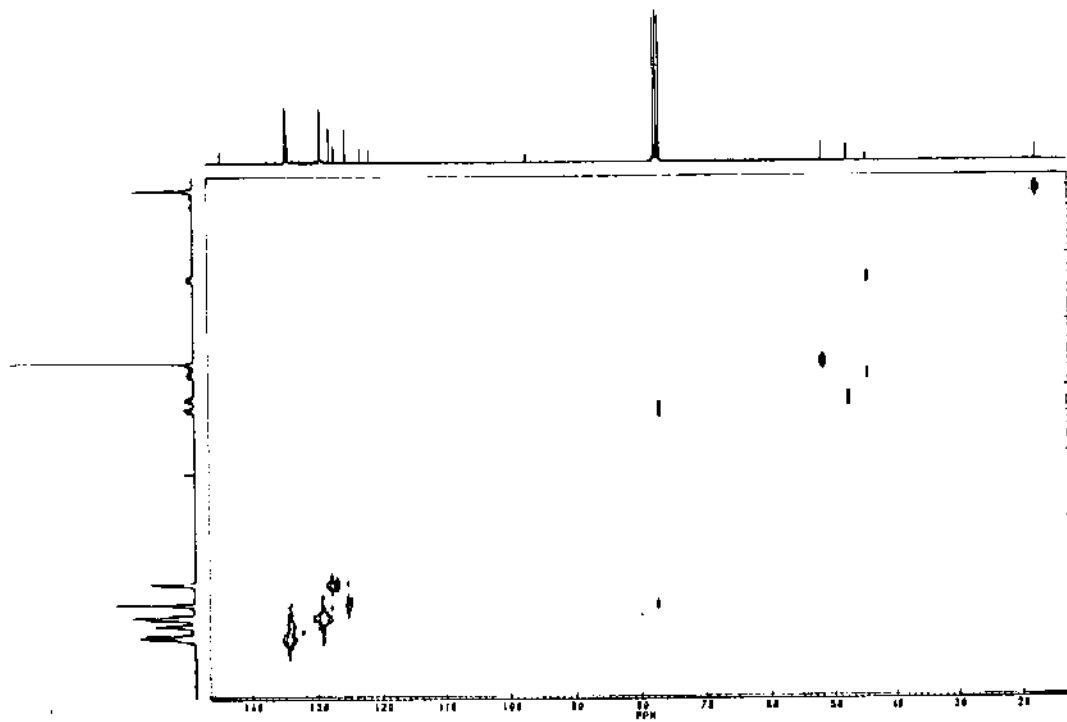
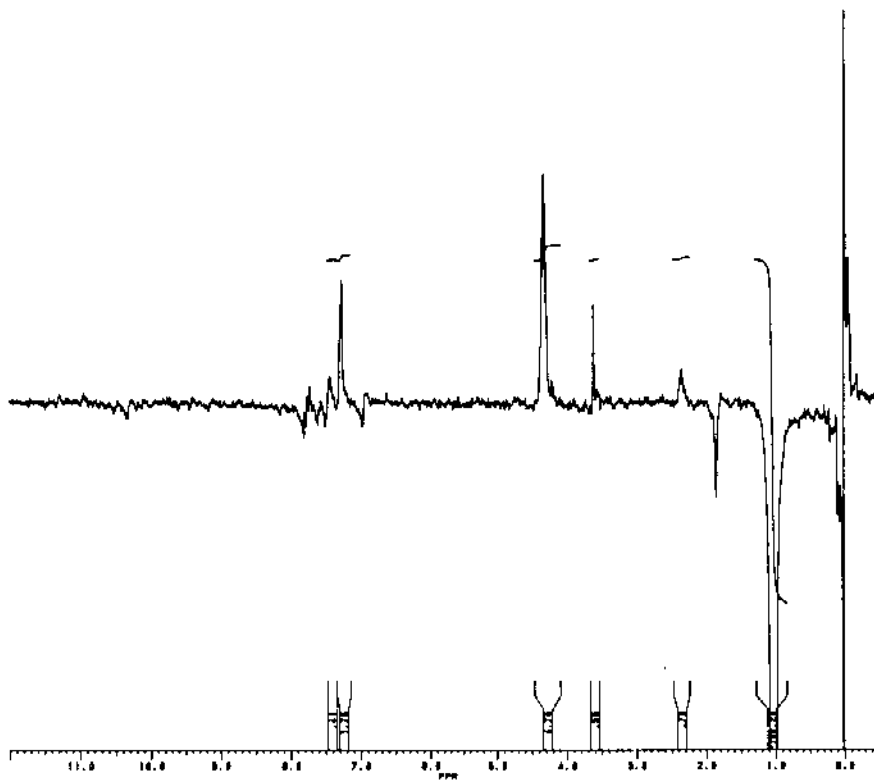


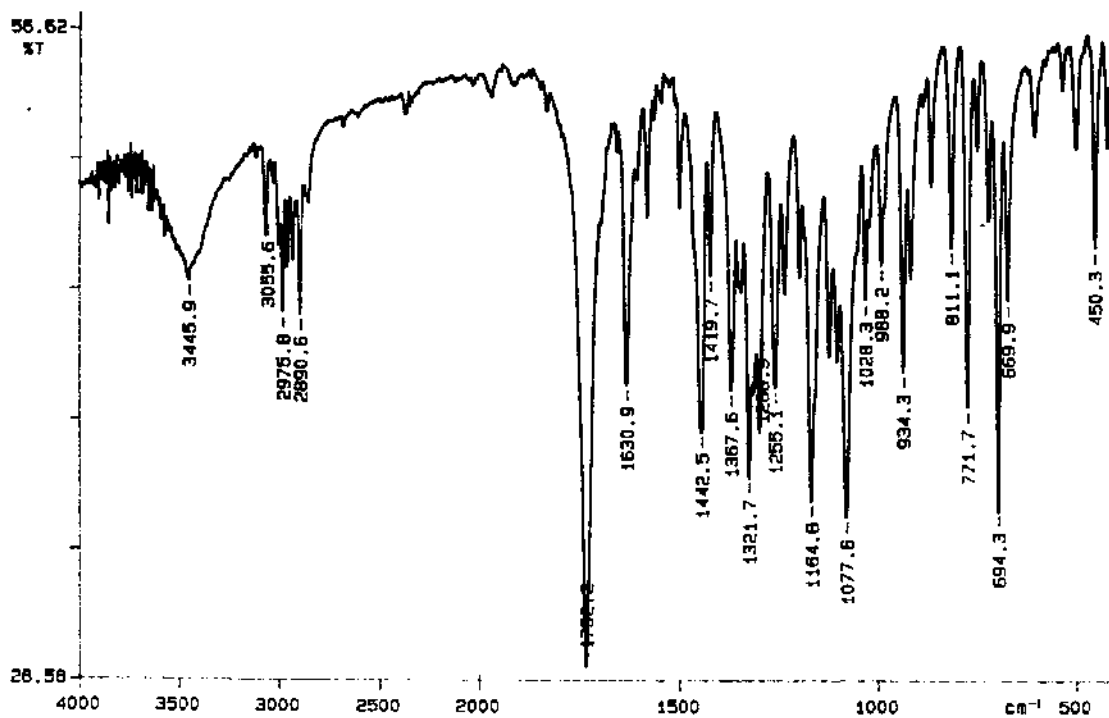




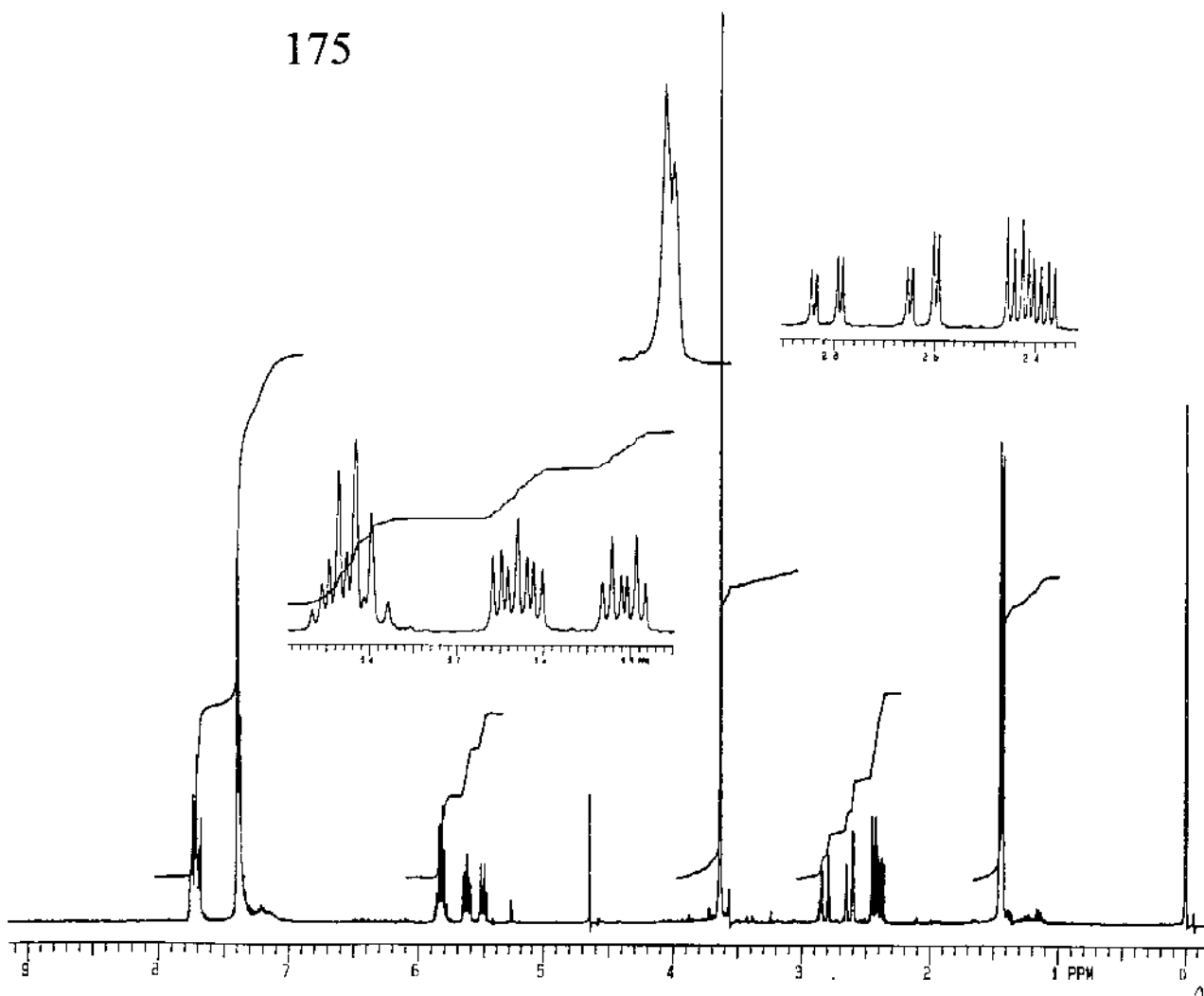
165B

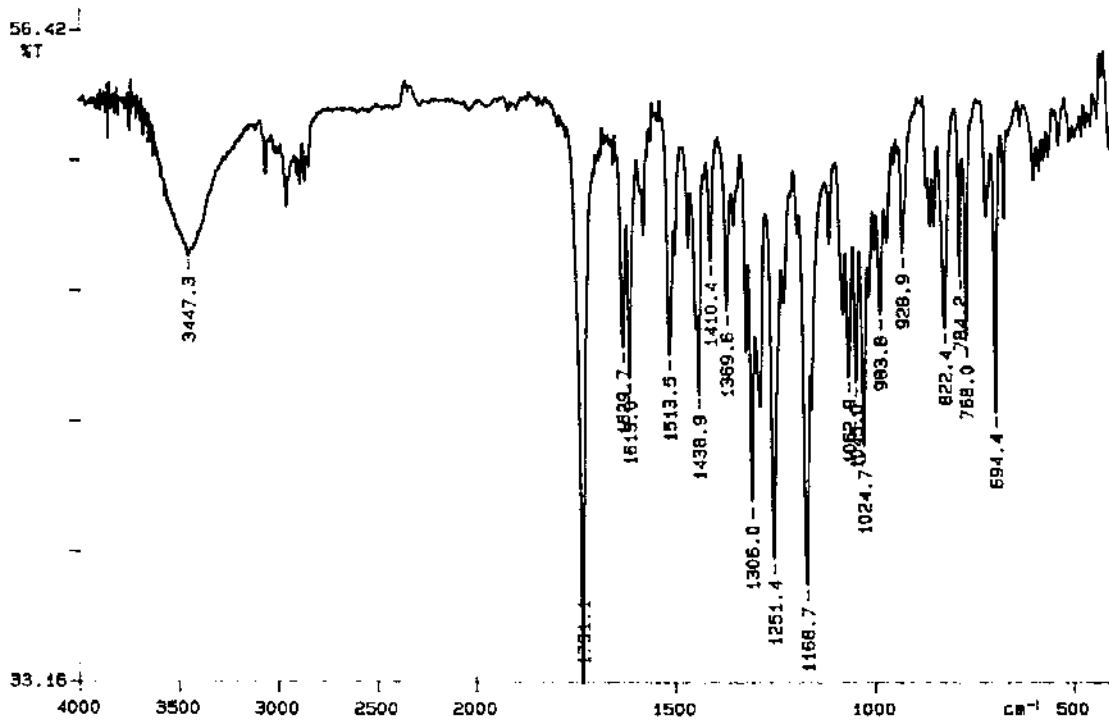




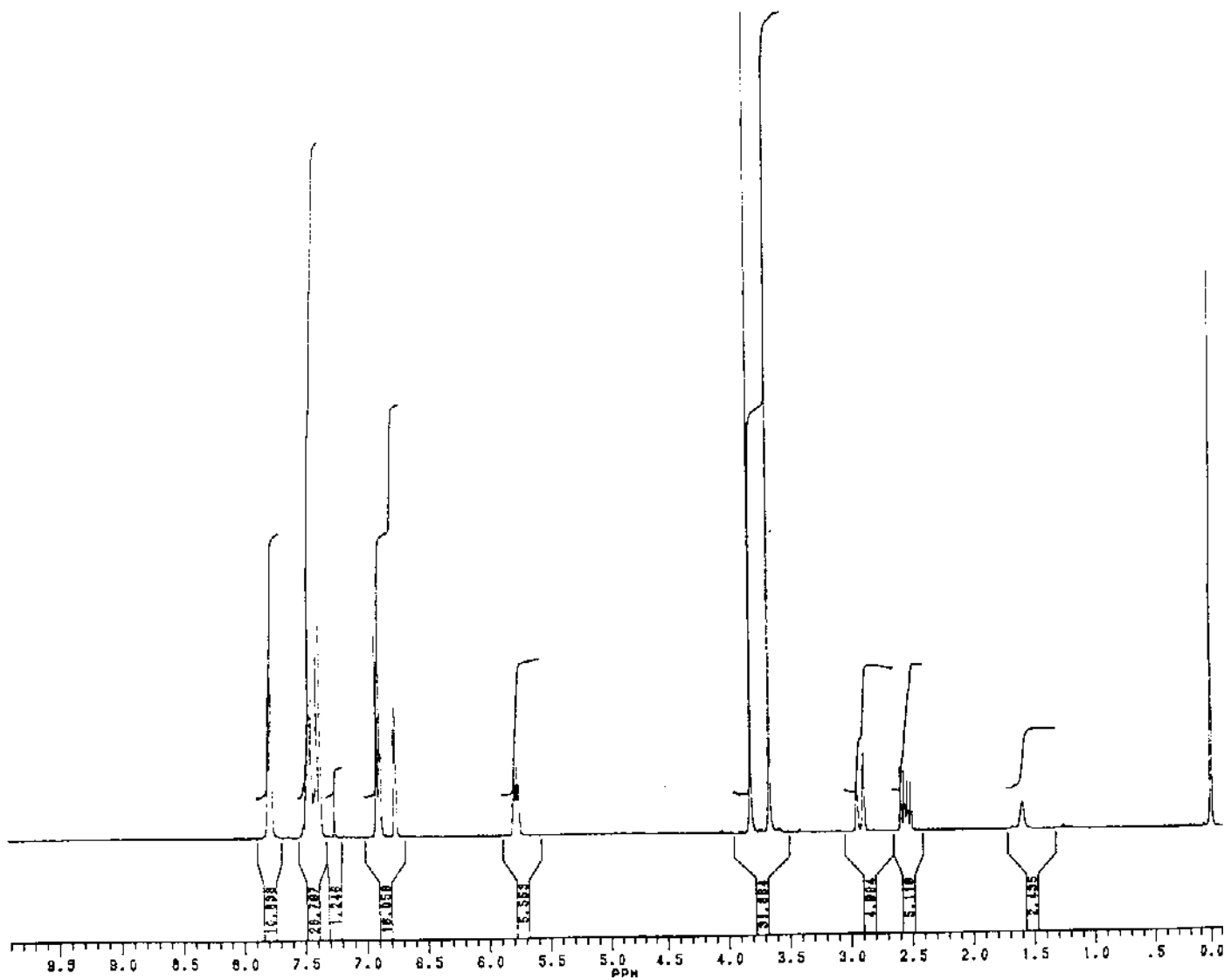


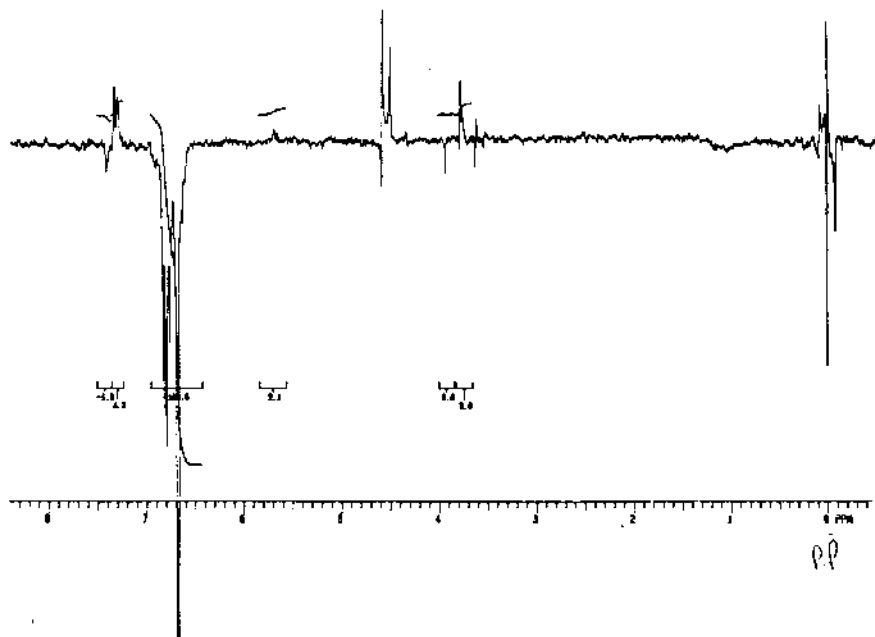
175

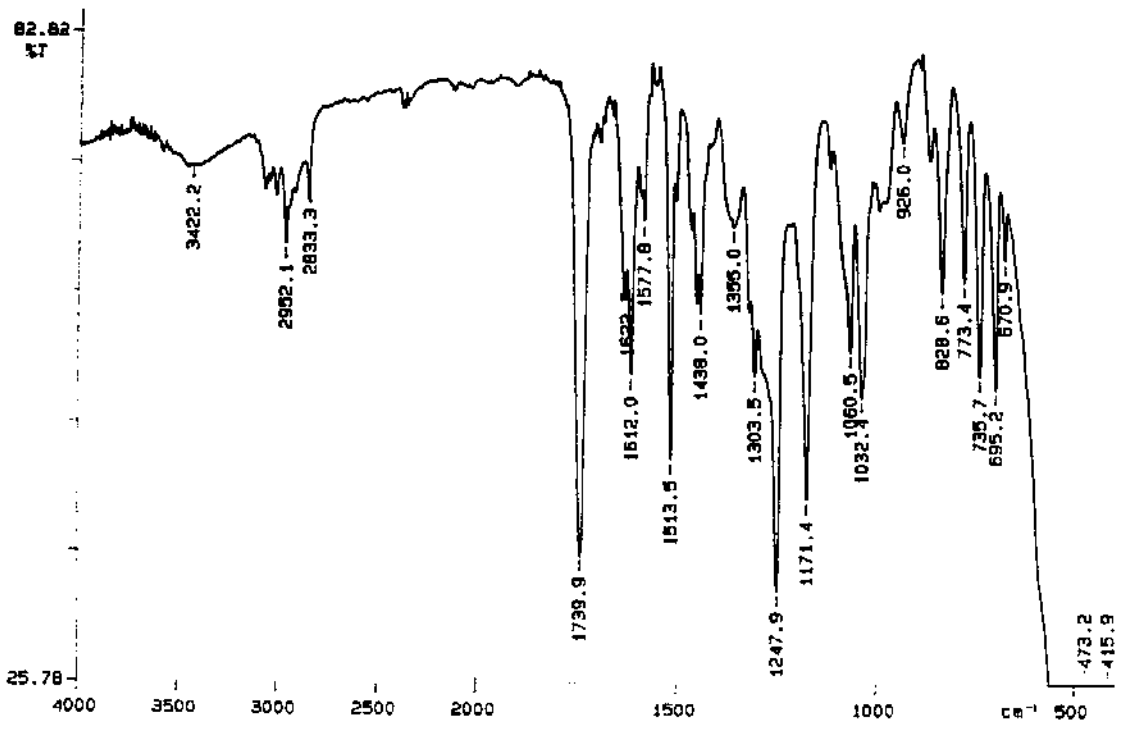




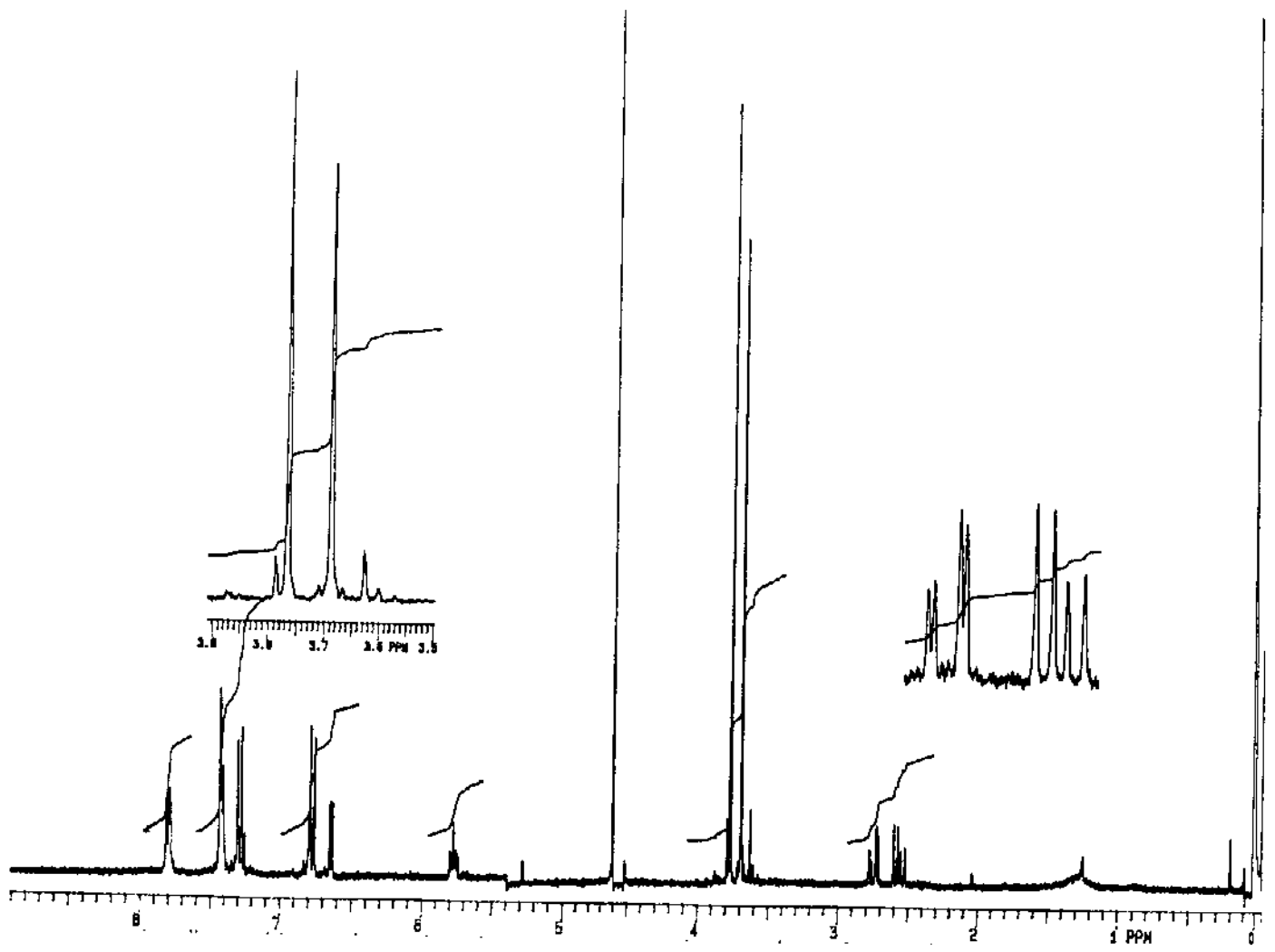
200C

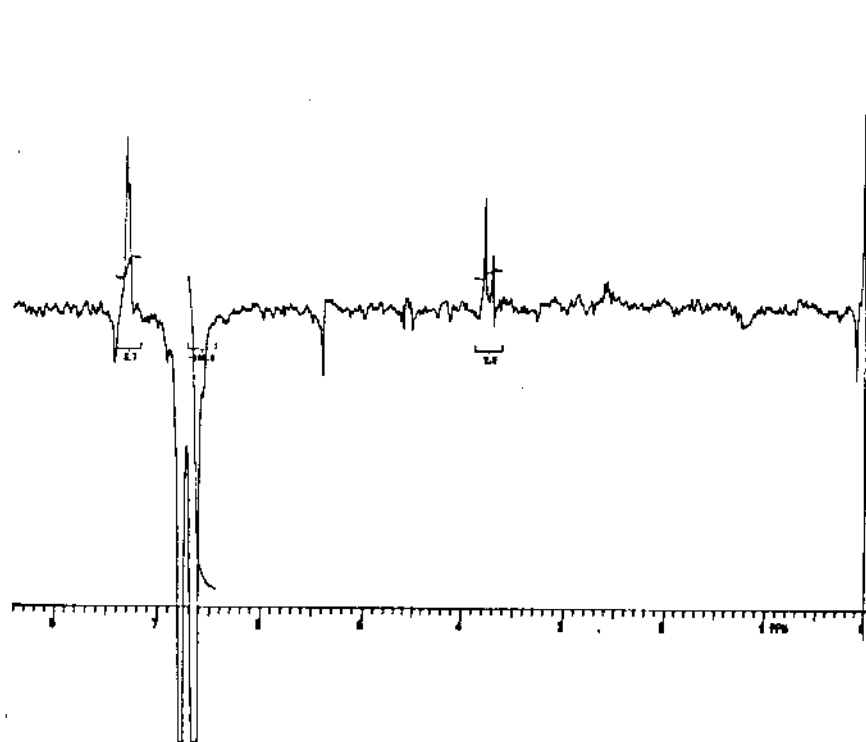
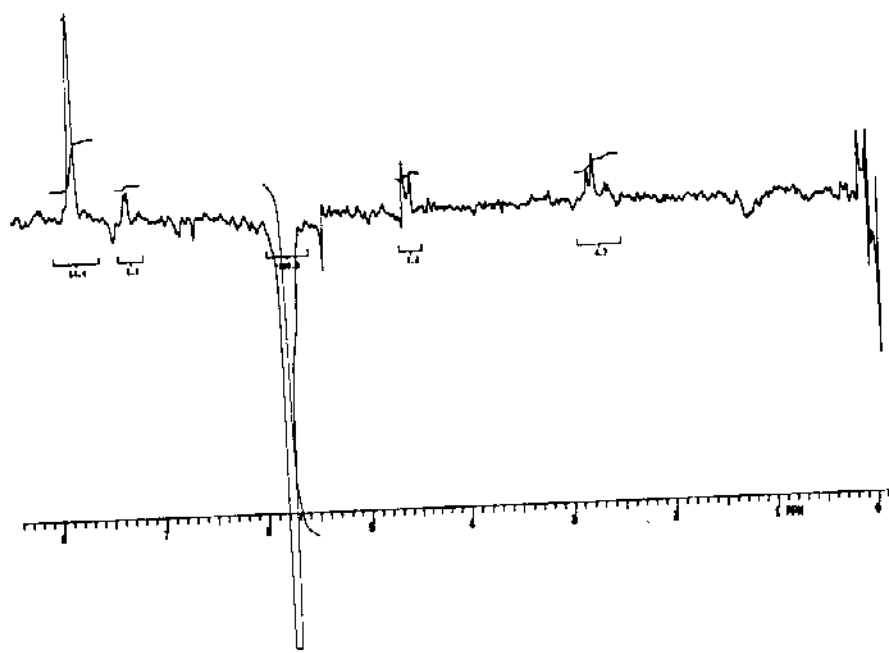




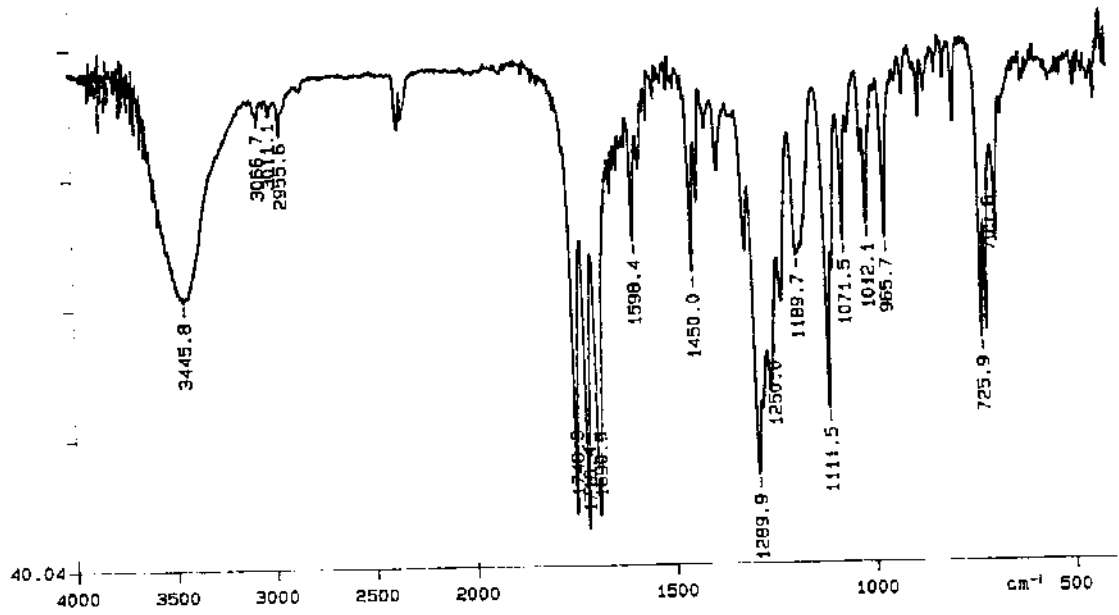


200t

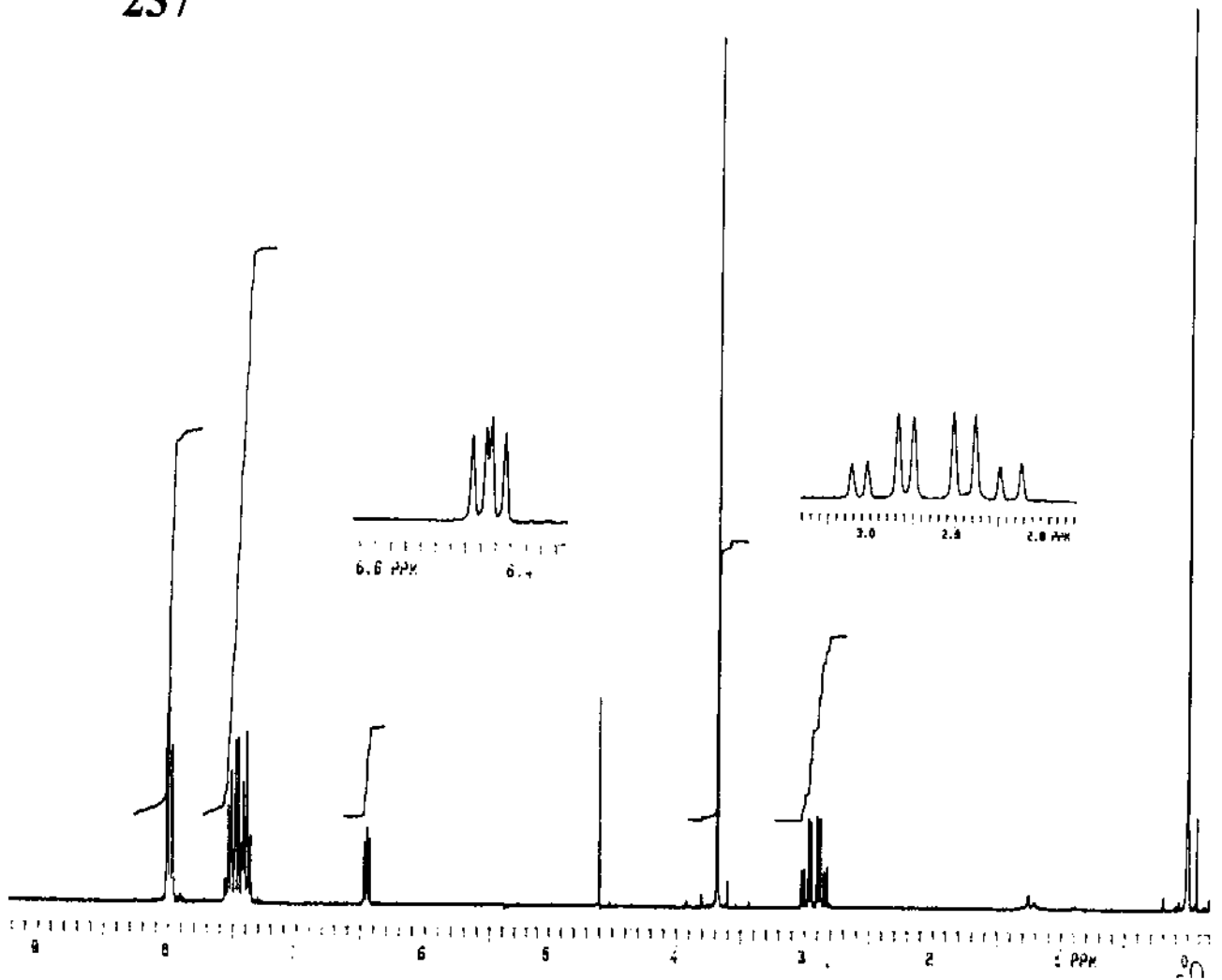


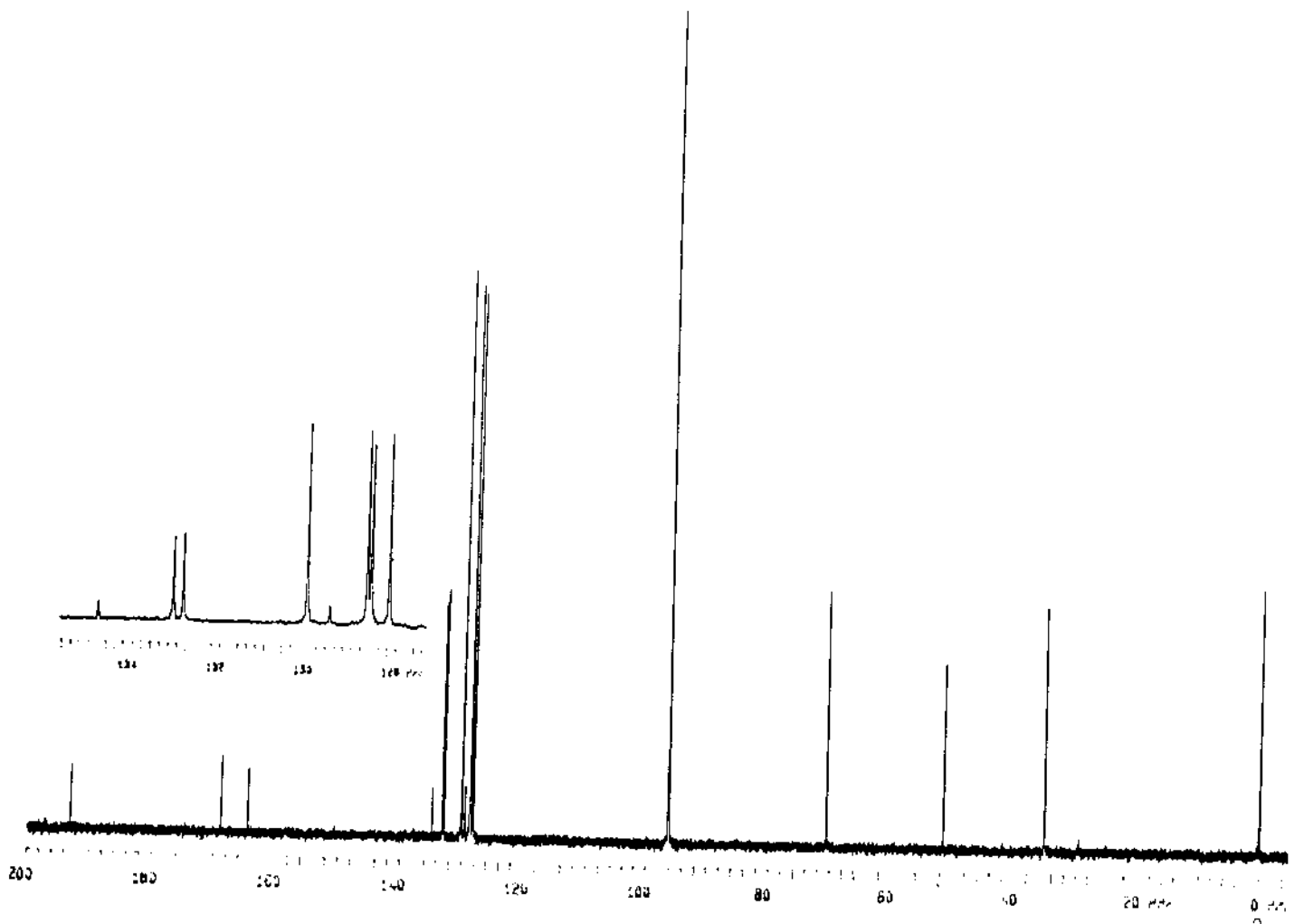


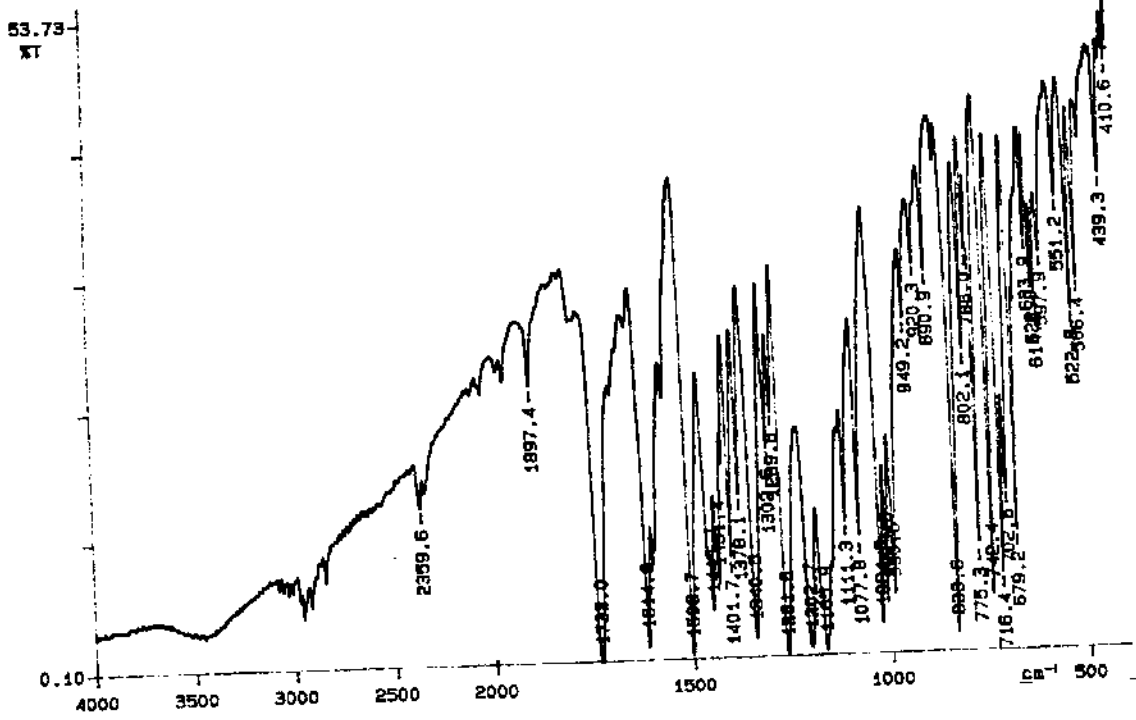
65.11
%T



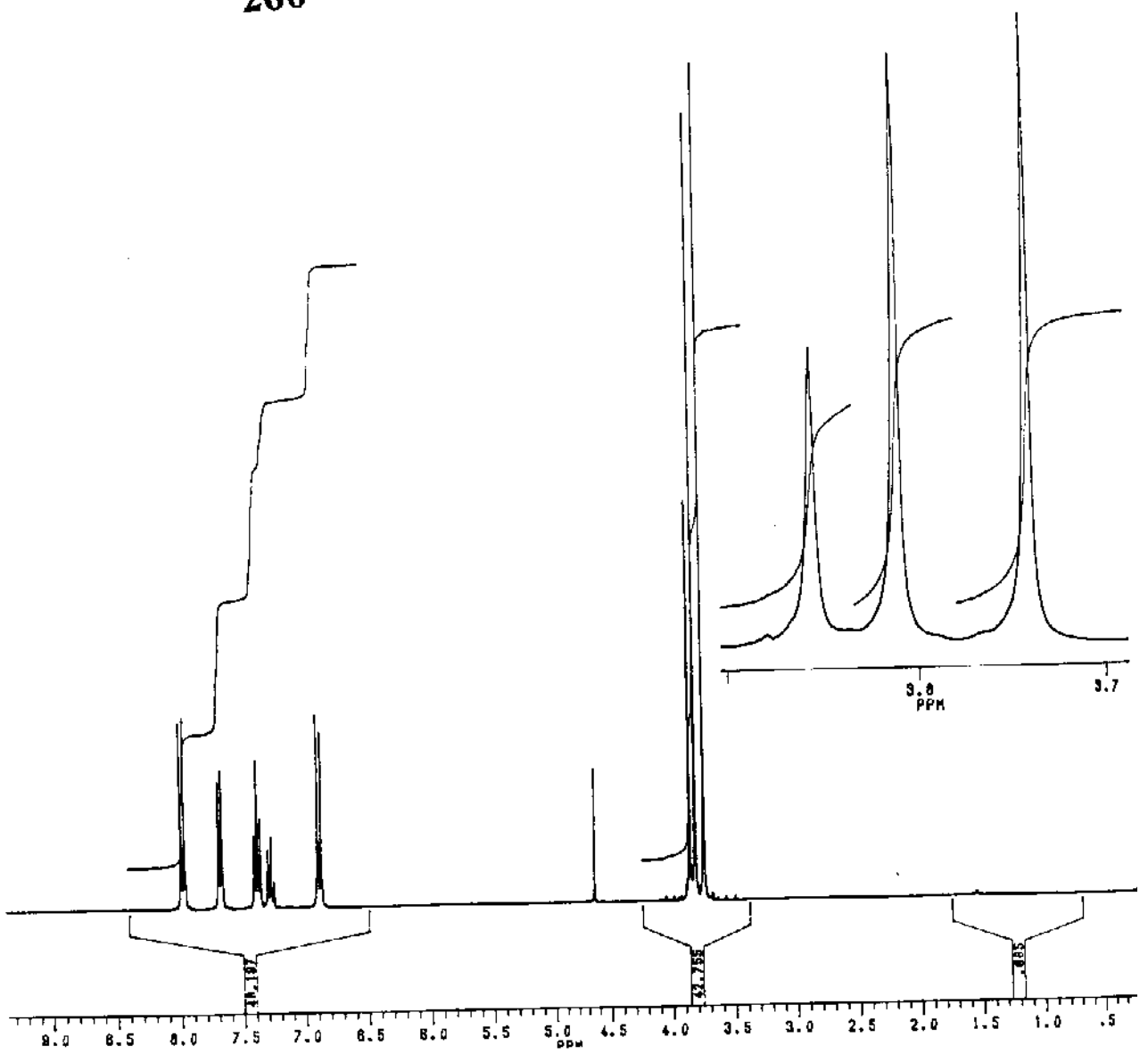
237

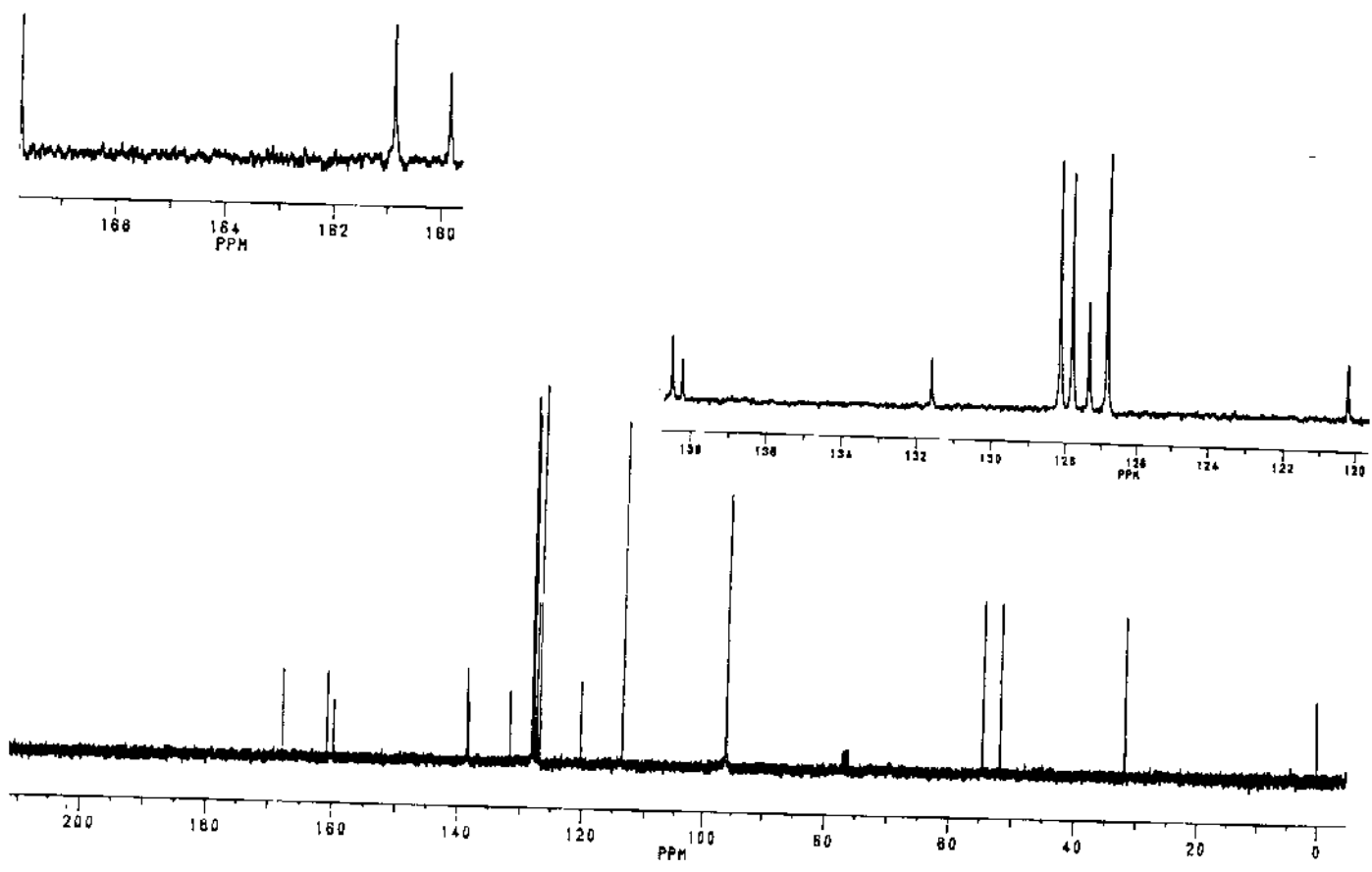


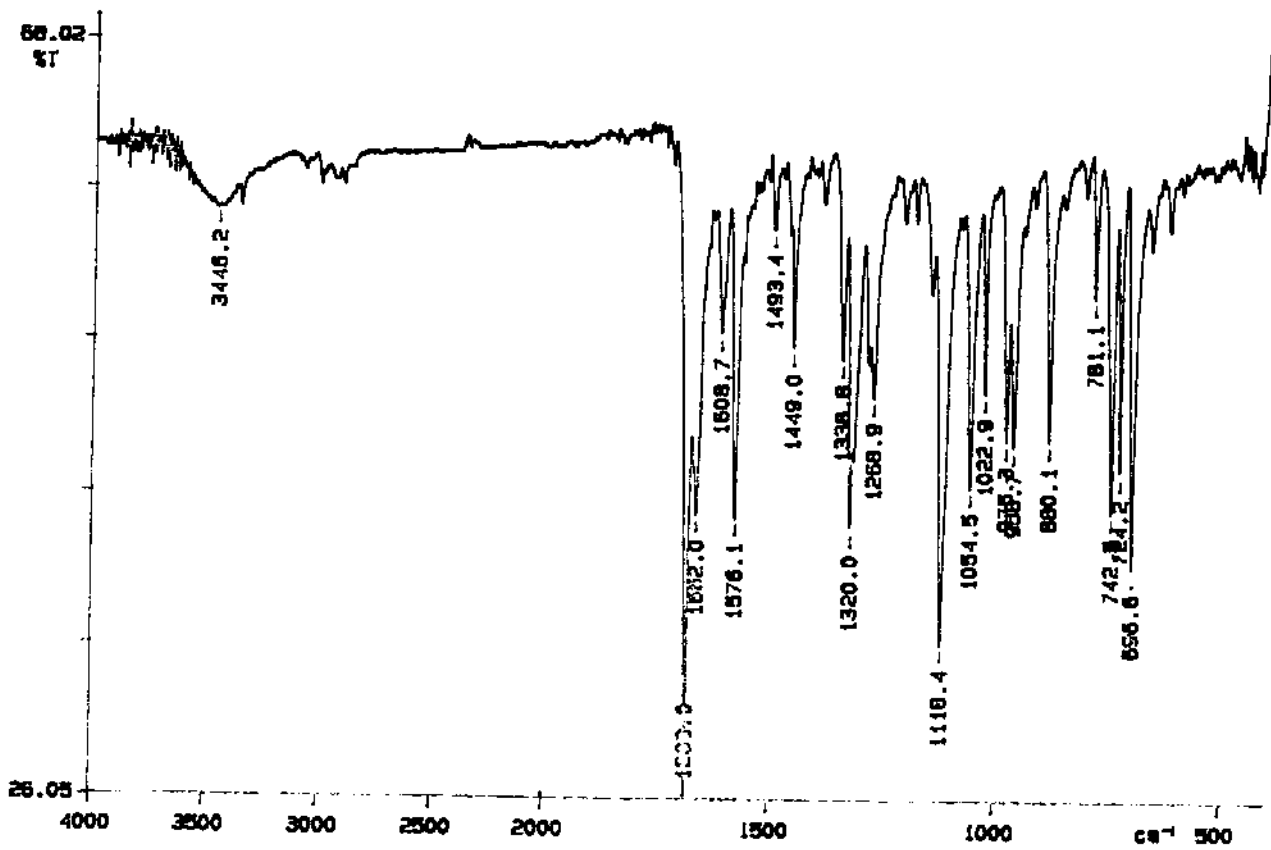




260







244

