UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUIMICA

"Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Alice Misa Kanazawa e aprovado pela Comissão Julgadora."

Campinas, de novembro de 1989

Prof. Dr. Albert J. Kascheres

PREPARAÇÃO e REATIVIDADE DA 2-FENIL-1-AZIRINA-3-ACETATO DE METILA COM NUCLEÓFILOS NITROGENADOS

ALICE MISA KANAZAWA

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Albert James Kascheres.

Campinas - 1989

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

"Amanhã,

está toda a esperança

por menor que pareça

que existe é pra vicejar

Amanhã,

apesar de hoje

será a estrada que surge

pra se trilhar

Amanhã,

mesmo que uns não queiram

será de outros que esperam

ver o dia raiar"

Aos meus pais

e às minhas irmãs...

AGRADECIMENTOS

- Em especial ao Prof. Dr. Albert James Kascheres, pela orientação segura e pelo estímulo;

- Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), pelas condições fornecidas para a realização deste trabalho;

- À CAPES, CNPq, FAPESP e à UNICAMP pelo auxílio financeiro;

- Ao Corpo Técnico do Instituto de Química responsável pela obtenção dos espectros;

- À todos os funcionários e professores do Instituto de Química que, de alguma forma, ajudaram na realização deste trabalho;

- À todos os amigos e colegas pelo apoio, discussões e convivência.

INDICE

Pagina

Resumo

Summary

Abreviações e Símbolos utilizados

Capítulo I.....1

1. Introdução.....1

1.1. 1-azirinas (Aspectos Gerais e Reatividade).....1

1.2. Métodos de obtenção de 1-azirinas.....5

1.3. 1-azirinas 3-funcionalizadas.....10

Objetivos.....17

Capítulo II.....18

2. Resultados e Discussão.....18

2.1. Preparação da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila.....18

2.2. Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com aminas.....46

2.2.1. Reação com benzilamina.....46

2.2.2. Reação com t-butilamina.....49

2.2.3. Reação com ciclohexilamina.....53

2.2.4. Reação com anilina.....53

2.2.5. Hidrólise dos β-imino-β-enamino ésteres (150), (151) e (152).....55

2.2.6. Sobre a geometria da ligação C=C e C=N nos β-enamino ésteres obtidos.....58

2.2.7. Reatividade dos β-enamino ésteres obtidos.....61

2.2.7.1. Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila e difenilciclopropenona.....62
2.2.7.2. Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila e ciclopentadienona.....64
2.2.7.3. Ciclização da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila na presença de $NaBH_4$.....66
2.2.7.4. Tentativa de ciclização da 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila.....69
2.2.7.5. Tentativa de ciclização da 3-amino-4-benzilimino-4-fenil-2-butenoato de metila.....70
2.3. Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com hidrazinas.....72
2.3.1. Reação com hidrazina.....72
2.3.2. Reação com 1,1-dimetilhidrazina.....75
2.3.3. Reação com fenilhidrazina.....82
2.3.4. Tentativa de reação com a 1,1-difenilhidrazina.....86
2.4. Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com amidinas.....88
2.4.1. Reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com formamidina.....90
2.4.2. Tentativa de reação com guanidina.....93
2.4.3. Reação com a S-metil-isotiouréia.....94
2.4.4. Tentativa de reação com a S-benzil-isotiouréia.....97
2.5. Tentativa de obtenção da 2-fenil-1-azirina-3-propenoato de metila.....99

Conclusões.....102
Capítulo III.....104
3. Parte Experimental.....104
3.1. Generalidades.....104
3.2 Procedimentos Experimentais.....106
3.2.1. Preparação da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89).....106
3.2.1.1. Reação de oxidação do feniletanol com PCC.....106
3.2.1.2. Oxidação do feniletanol com dicromato de sódio.....106
3.2.1.3. Obtenção do fenilacetaldeído (90) a partir do alil benzeno (98).....107
3.2.1.4. Obtenção do ácido 4-fenil-3-butenóico (92).....108
3.2.1.5. Esterificação do ácido 4-fenil-3-butanóico (92).....109
3.2.1.6. Obtenção da 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94).....109
3.2.1.7. Obtenção da 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila (95).....110
3.2.1.8. Obtenção da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89).....111
3.2.1.9. Tentativa de hidrólise da oxazepinona (110).....112
3.2.2. Reações da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com aminas e hidrólise dos β-imino-β-enamino ésteres formados.....112
3.2.2.1. Reação com benzilamina.....112
3.2.2.2. Reação com t-butilamina.....114

3.2.2.3. Reação com ciclohexilamina.....115
3.2.2.4. Reação com anilina.....115
3.2.2.5. Isolamento da 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151).....116
3.2.3 - Reatividade dos β-enamino ésteres obtidos.....116
3.2.3.1. Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158) com tetrafenilciclopentadienona.(168).....116
3.2.3.2. Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158) com difenilciclopropenona (10).....117
3.2.3.3. Obtenção da 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173).....117
3.2.3.4. Tentativa de ciclização da 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151).....118
3.2.3.5. Tentativa de ciclização da 3-amino-4-benzilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (150).....118
3.2.4. Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com hidrazinas.....119
3.2.4.1. Reação com hidrazina.....119
3.2.4.2. Metilação da 6-fenil-3(2H)piridazinona (187).....119
3.2.4.3. Reação com 1,1-dimetilhidrazina.....120
3.2.4.4. Tentativa de obtenção de derivado sólido da 3-amino-4-dimetilhidrazono-4-fenil-butanoato de metila (192)..121
3.2.4.4.1. Acetilação 121
3.2.4.4.2. Tosilação 122

3.2.4.4.3. Reação com isotiocianato de fenila.....122
3.2.4.5. Reação com fenilhidrazina.....122
3.2.4.6. Reação de ciclização da 3-amino-4-fenil-4-fenilhidrazono-butanoato de metila (202).....123
3.2.4.7. Acetilação da 3-amino-4-fenil-4-fenilhidrazono-butanoato de metila (202).....124
3.2.4.8. Tentativa de reação com a 1,1-difenilhidrazina.....124
3.2.5. Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com amidinas.....125
3.2.5.1. Reação com formamidina.....125
3.2.5.2. Tentativa de reação com guanidina.....126
3.2.5.3. Tentativa de acetilação do produto obtido na reação anterior.....126
3.2.5.4. Reação com a S-metil-isotiouréia.....126
3.2.5.5. Preparação do cloreto de S-benzil-isotiouréia.....127
3.2.5.6. Tentativa de reação de (89) com a S-benzilisotiouréia.....128
3.2.6. Tentativa de obtenção da 2-fenil-1-azirina-3-propanoato de metila (227).....129
3.2.6.1. Preparação do álcool cinamila (237).....129
3.2.6.2. Preparação do cloreto de cinamila (232).....129
3.2.6.3. Tentativa de obtenção do cinamil malonato de etila (234).....130
Referências bibliográficas.....131
Espectros.....137

INDICE DE ESPECTROS

página

E 1 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94).....138

E 2 - IV (KBr): 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94).....139

E 3 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila (95).....140

E 4 - IV (filme): 4-azido-4-fenil-3-butanoato de metila (95)...141

E 5 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89).....142

E 6 - IV (filme): 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89)...143

E 7 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110).....144

E 8 - IV (KBr): 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110)...145

E 9 - RMN^{13}C (CCl_4): 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110).....146

E 10- RMN^{1}H ($CDCl_3$, 80 MHz): 3,6-difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146).....147

E11- IV (KBr): 3,6-difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146).....148

E12- RMN^{1}H (CCl_4, 100 MHz): 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151).....149

E13- IV (KBr): 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151).....150

E14- RMN^{1}H (CCl_4, 100 MHz): 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158).....151

E15- IV (KBr): 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158)..152

E16- RMN^{1}H ($CDCl_3$, 80 MHz): 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173).....153

E17- IV (KBr): 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173).....154

E18- 6-fenil-3(2H)-piridazinona (187).....155

E19- 2,6-difenil-3-piridazinona (206).....156

E20- RMN^{1}H ($CDCl_3$, 80 MHz): 4-fenil-1H-imidazol-5-acetato de metila (216).....157

E21- IV (KBr): 4-fenil-1H-imidazol-5-acetato de metila (216)...158

E22- RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): Enamino éster (222).....159

RESUMO

Neste trabalho avaliou-se a reatividade frente a aminas, hidrazinas e amidinas da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89), (sistema contendo funcionalização éster afastado da posição C-3 da azirina por apenas um carbono). Este foi preparado através da adição de IN_3 a 4-fenil-3-butenoato de metila (93), desidrohalogenação da iodo azida resultante com DABCO e acetona, e ciclização da 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila (95) com refluxo em benzeno. Na etapa de desidrohalogenação obtivemos além da vinil azida desejada, a 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110), resultante da reação de (95) com acetona.

Na reação de (89) com benzilamina observou-se a formação da 3-amino-4-benzilimino 4-fenil-2-butenoato de metila (150). Na presença de t-butilamina e ciclohexilamina obteve-se o respectivos iminos (151) e (152), análogos ao anterior. Traços da 3,6-difenil pirazina- 2,5-diacetato de metila (146) também foram isolados na reação com benzilamina.

Os β-imino-β-enamino ésteres acima obtidos foram submetidos à hidrólise neutra, fornecendo a 3-amino-3-benzoil 2-propenoato de metila (158). Investigamos um pouco da reatividade destes β-enamino ésteres obtidos. Verificou-se que o produto (158) na presença de borohidreto de sódio leva à 4-amino-5 fenil-2(5H)furanona (173). Já na presença de difenilciclopropenona ou tetrafenilciclopentadienona não houve reação.

Na reação de (89) com a 1,1-dimetilhidrazina ocorreu a formação da 3-amino-4-dimetilhidrazono-4-fenil-butanoato de metila (192) e também a pirazina (146).

Hidrazina e fenilhidrazina reagiram com (89) levando respectivamente à 6-fenil 3(2H)-piridazinona (186) e à 3-amino-4 fenil 4-fenilhidrazono-butanoato de metila (202). Esta última, na presença de base, foi convertida à 2,6-difenil-3-piridazinona (206).

A reação de (89) com a formamidina forneceu a 4-fenil-1H-imidazol 5-acetato de metila (216). Não obtivemos resultados satisfatórios com guanidina e pseudotiouréias.

A caracterização dos produtos formados foi feita através da análise conjunta de dados espectroscópicos (RMN^{1}H, RMN^{13}C, IV, EM) e também por reações químicas. Possíveis mecanismos foram propostos em cada reação.

SUMMARY

In this work we studied the reactivity of methyl-2-phenyl 1-azirine-3-acetate (89), (a system having an ester group distant one carbon from the three membered ring), with amines, hidrazines and amidines. The general method for obtaining 1-azirines was applied to prepare (89): addition of IN_3 to the appropriate olefin, dehydrohalogenation (in DABCO and acetone) and intramolecular cyclization. In the dehydrohalogenation step we observed the formation of the methyl-4-azido-4-phenyl-3-butenoate (95) and also traces of 2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-oxazepin-7-one (110), resulting from the reaction of (95) with acetone.

The reaction of (89) with benzylamine gave the methyl-3-amino-4-benzylimino-4-phenyl-2-butenoate (150). In the presence of t-butylamine and cyclohexylamine, we observed the formation of the analogous systems, (151) and (152). Small quantities of methyl 3,6-diphenylpyrazine-2,5-diacetate (146) were also isolated from the reaction with benzylamine.

The β-imino-β-enamino esters above were transformed to the methyl-3-amino-3-benzoyl-2-propenoate (158) under neutral hydrolysis conditions. Some reactions with this product (148) were studied. In the presence of $NaBH_4$ we obtained the 4-amino-5-phenyl 2(5H)-furanone (173). Attempts to react (158) with diphenylcyclopropenone (10) or tetraphenylcyclopentadienone (168) were unsatisfactory.

The reaction of (89) with 1,1-dimethylhydrazine afforded the methyl-3-amino-4-dimethylhydrazono-4-phenyl butanoate (192) and also the pyrazine (146).

Hydrazine and phenylhydrazine reacted with (89) giving the 6-phenyl-3(2H)-pyridazinone (186) and methyl 3-amino-4 phenyl-4 phenylhydrazono-butanoate (202), respectively. The latter produced the 2,6-diphenyl-3-pyridazinone (206) in the basic conditions.

In the presence of formamidine, the azirine (89) led to the methyl-4-phenyl-1H-imidazol-5-acetate (216). The reactions with guanidine and pseudotioureas gave unsatisfactory results.

The structures assigned to the products were established by infrared, n.m r and mass spectroscopy, in conjunction with chemical transformations. Possible mechanisms for the reactions are proposed.

ABREVIAÇÕES E SIMBOLOS UTILIZADOS

d - duplete

DABCO - 1,4-diazabiciclo [2.2.2]-octano

DBU - 1,8-diazabiciclo [5.4.0]-undec-7-eno

dd - duplo duplete

DMSO - dimetilsulfóxido

E.E - etóxi-etil

E.M - espectro de massa

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento

lit. - literatura

m - multiplete

m/e - razão massa/carga

P.f. - ponto de fusão

ppm - partes por milhão

q - quarteto

RMN^{1}H - ressonância magnética nuclear de próton

RMN^{13}C - ressonância magnética nuclear de carbono-13

s - singlete

t - triplete

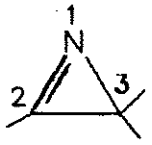
δ - deslocamento químico em ppm

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

1.1 - 1-azirinas (Aspectos gerais e reatividade)

As 1-azirinas* (1) são heterociclos de três membros contendo insaturação no anel. Foram descritos pela primeira vez na literatura por Neber e Burgard[1] em 1932 num estudo sobre a obtenção de α-amino cetonas a partir de tosilatos de oxima, onde os autores sugeriram a formação destes sistemas como intermediários da reação.



(1)

Devido às características estruturais, as 1-azirinas apresentam uma grande tensão anelar (Energia tensional de cerca de 170 KJ/mol)[2] conferindo uma alta reatividade a esses sistemas. São suscetíveis tanto a ataque nucleofílico (sobre o carbono imino)

---

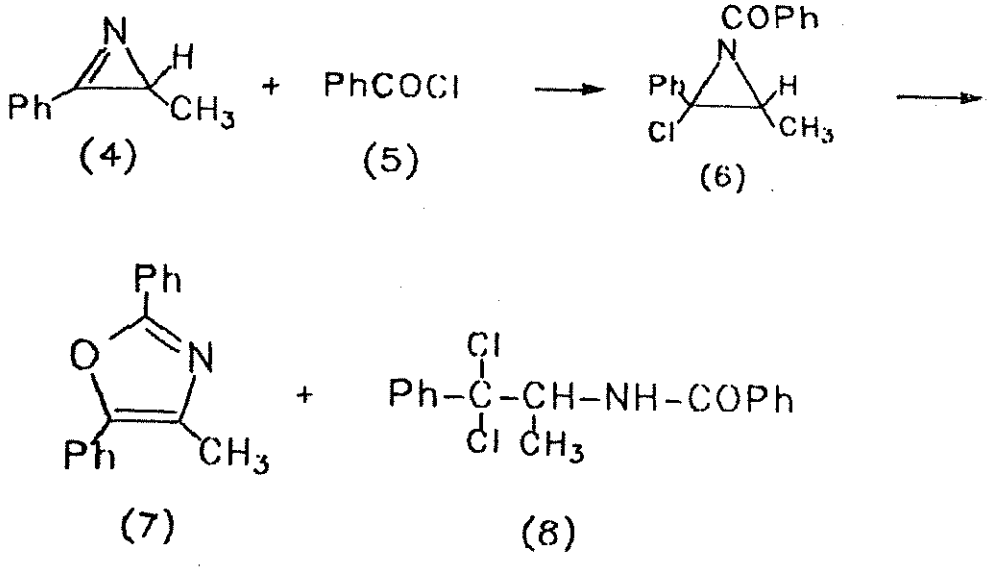
* São também conhecidos como 2H-azirinas. Nesse trabalho será adotado a nomenclatura de 1-azirina.

como também a ataque eletrofílico (através do nitrogênio), além de reagirem na forma de vinil nitreno (2) e ilida de nitrila (3).

(2) (3)

O comportamento nucleofílico destes compostos pode ser ilustrado na reação da 2-fenil-3-metil-1-azirina (4) com cloreto de benzoila (5), onde ocorre a formação do oxazol (7) via aziridina (6)[3].

Esquema 1

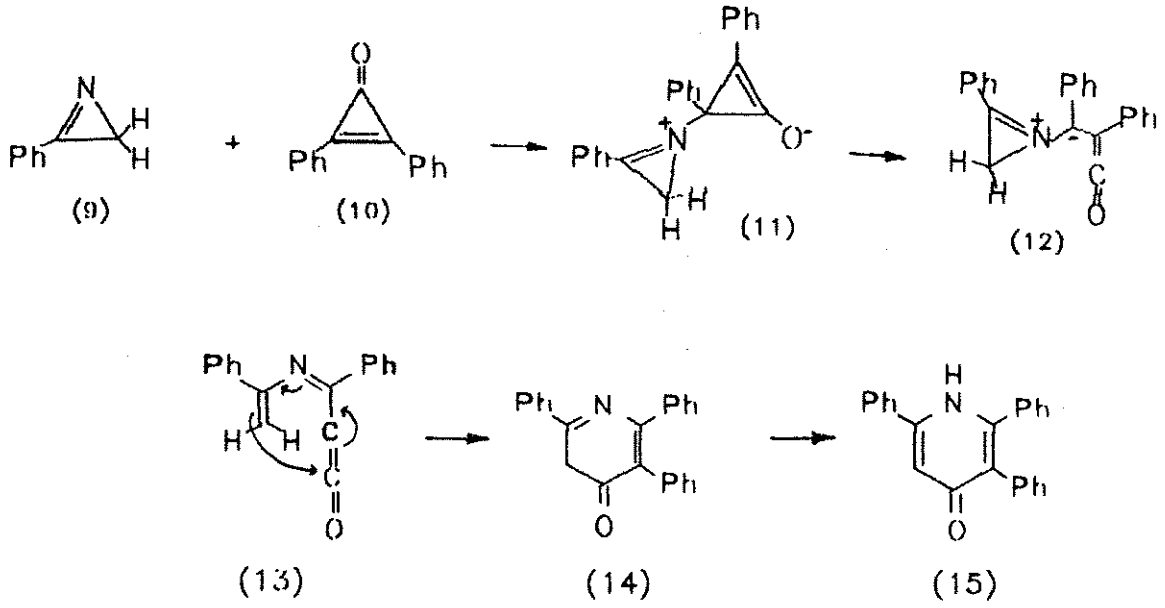


(4) (5) (6) (7) (8)

Na presença de difenilciclopropenona (10), (Esquema 2) também é observado o ataque nucleofílico do nitrogênio, resultando

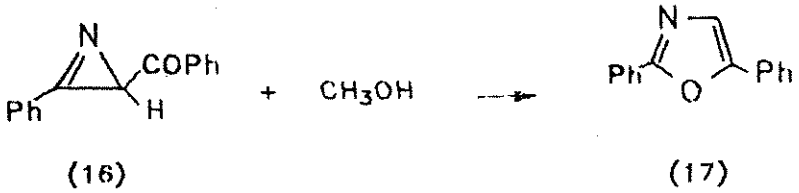
na 4-piridona (15)[4].

Esquema 2

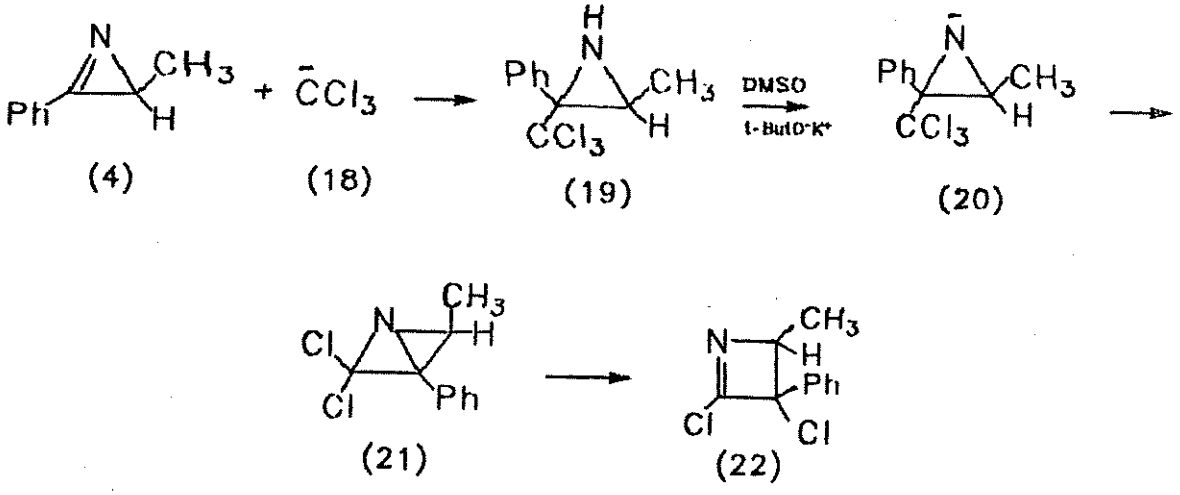


O caráter eletrofílico do carbono imino das 1-azirinas entretanto é bem mais explorado. Inúmeras reações destes anéis com vários tipos de nucleófilos podem ser encontrados na literatura[5], como por exemplo com álcoois (Esquema 3)[6], com carbânions (Esquema 4)[7],com compostos nitrogenados (Esquema 5)[8] além de outras.

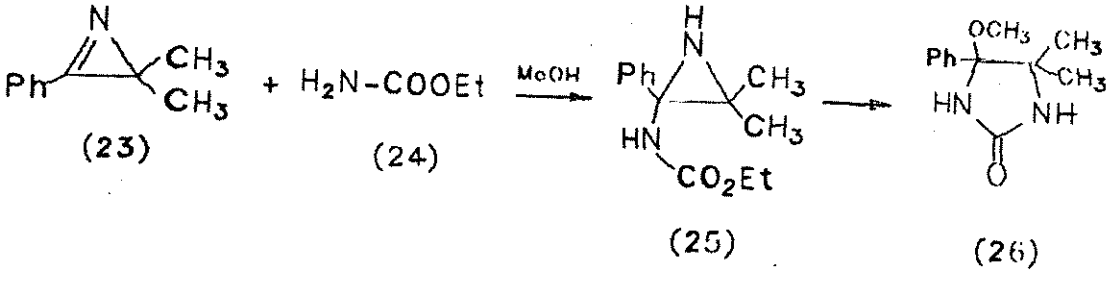
Esquema 3



Esquema 4



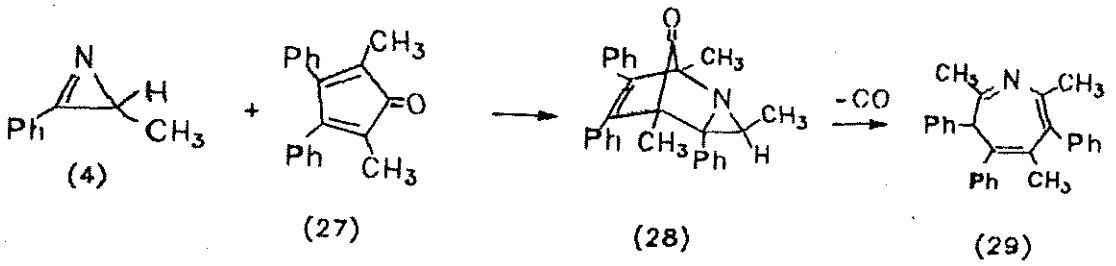
Esquema 5



As 1-azirinas participam também de várias reações de cicloadições intermoleculares (Esquema 6)[9] ou intramoleculares (Esquema 7)[10].

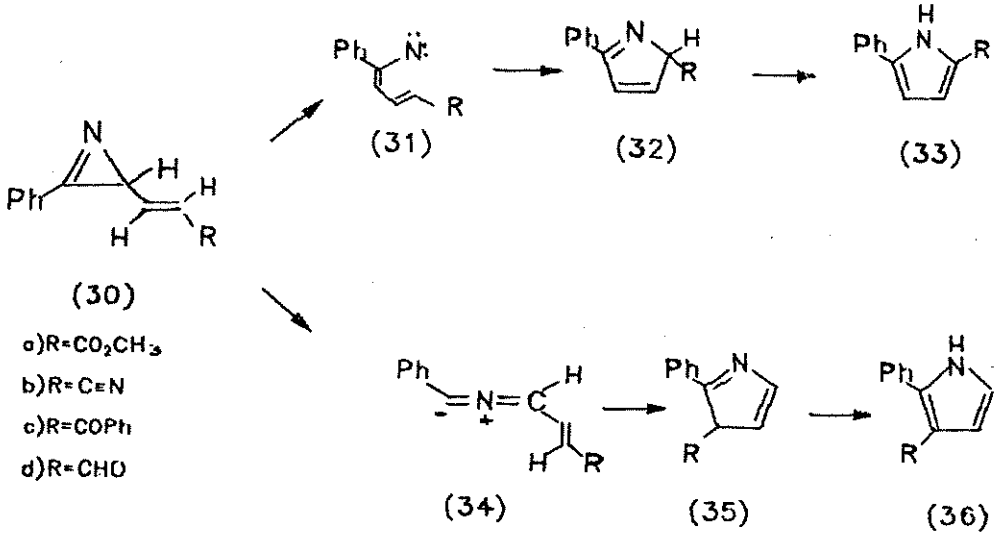
Diversos heterocíclicos podem então ser obtidos a partir de 1-azirinas, demonstrando a grande aplicabilidade sintética desses reagentes[5,11-15].

Esquema 6



(4) (27) (28) (29)

Esquema 7



(30)

a)R=CO_2CH_3
b)R=C≡N
c)R=COPh
d)R=CHO

(31) (32) (33) (34) (35) (36)

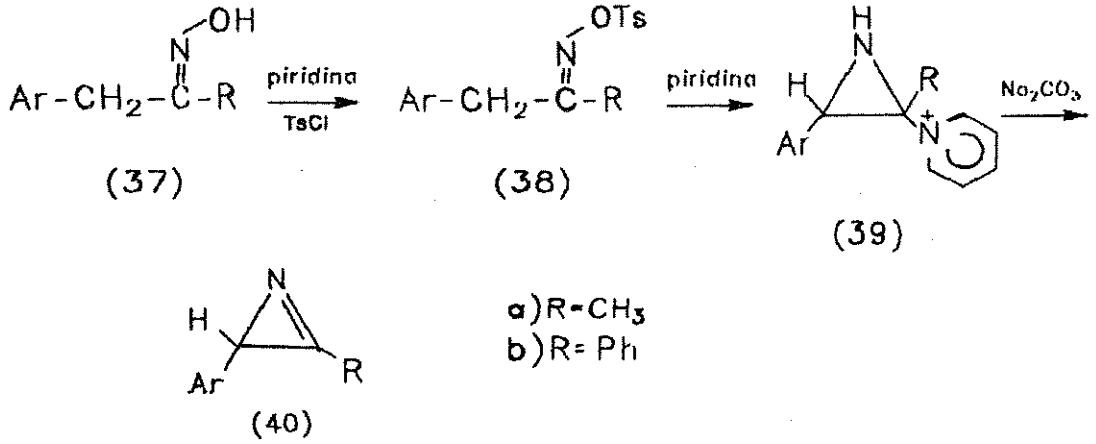
1.2.- Métodos de obtenção de 1-azirinas

Como mencionado anteriormente, a formação de 1-azirinas foi sugerida primeiramente por Neber e Burgard em 1932[1] quando estudavam a obtenção de α-amino cetonas a partir de oximas. Esses

autores propuseram que o tosilato de oxima (38) em meio básico (piridina) leva ao intermediário aziridina (39) que após tratamento com carbonato de sódio transforma-se na azirina (40), (Esquema 8).

A formação do anel 1-azirina na reação acima foi comprovada posteriormente por Hatch e Cram em 1953[16].

Esquema 8



A partir disso surgiram métodos denominados modificações do método de Neber[17-20] com a utilização de hidrazonas quaternárias (41) em presença de base, (Esquema 9). Embora essa metodologia seja eficiente na síntese de algumas azirinas, existem várias limitações[20] quanto à estrutura dos reagentes e produtos, condições reacionais, tipos de base ou solvente, que a torna pouco interessante.

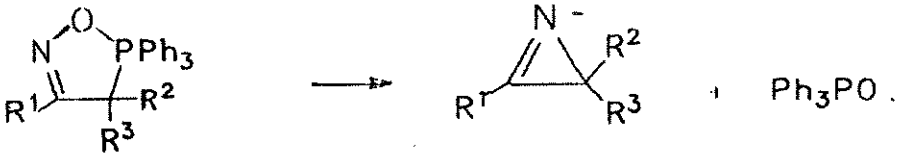
Esquema 9

(41)

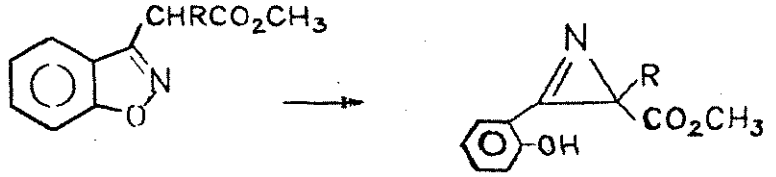
As 1-azirinas podem ser obtidas também por rearranjos de isooxazóis[21], benzisoxazóis[22] ou oxazafosfolinas[23] (Esquema 10), mas estes também apresentam limitações principalmente em relação à preparação desses próprios reagentes.

Esquema 10

(42) (43)



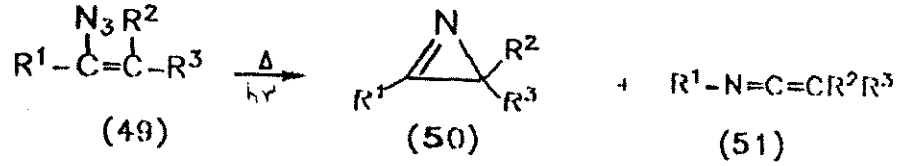
(44) (45) (46)



(47) (48)

Entre todos os métodos descritos até hoje, o mais geral consiste na na fotólise ou termólise de vinil azidas. A termólise de vinil azidas levando a 1-azirinas (Esquema 11) foi desenvolvida por Smolinsky em 1961[24], enquanto que a fotólise (Esquema 12) foi descrita por Harvey e Ratts[25]. Em ambos os processos os autores observaram a formação de traços de cetoiminas.

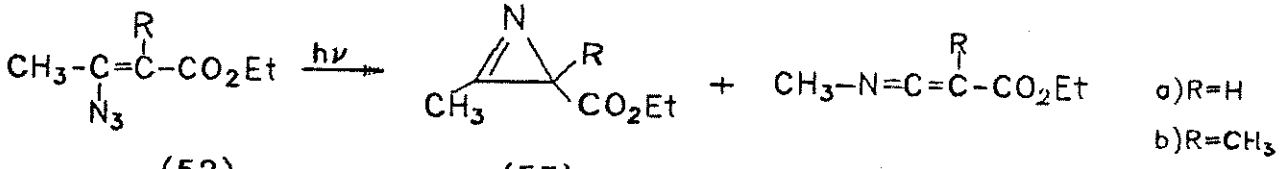
Esquema 11



(49) (50) (51)

a) $R^1=(CH_2)_3CH_3$ $R^2=R^3=H$ b) R=Ph

Esquema 12



(52) (53) (54)

a) R=H b) $R=CH_3$

Quanto ao mecanismo envolvido na transformação de vinil azidas a 1-azirinas são propostos três caminhos[26]:

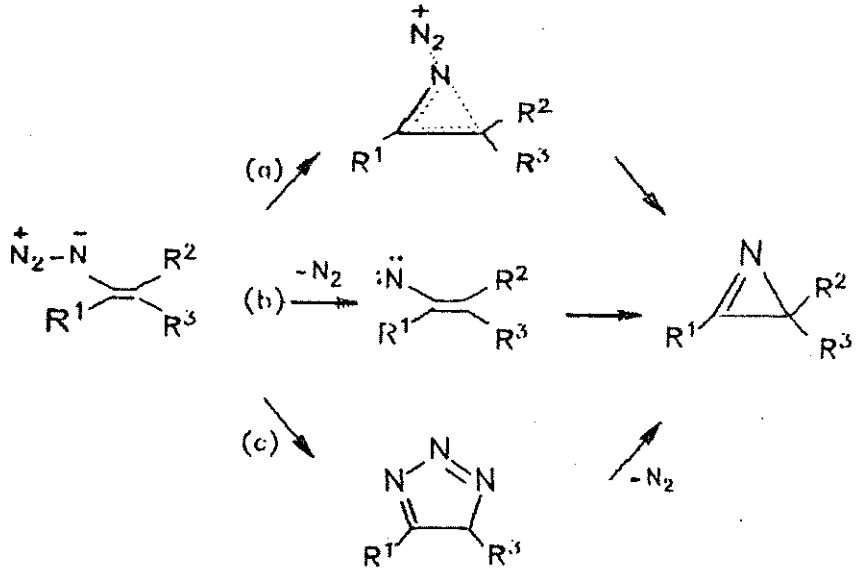
a) saída de nitrogênio e formação do anel ocorrendo

simultaneamente;

b) perda de nitrogênio inicial, formação de vinil nitreno e ciclização;

c) cicloadição intramolecular formando o intermediário triazol, seguida de perda de nitrogênio.

Esquema 13

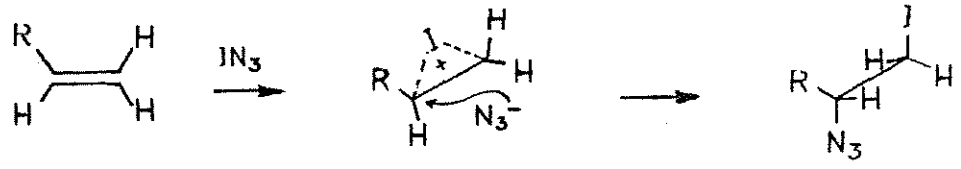


A generalidade do método em questão se deve principalmente à relativa facilidade na preparação de vinil azidas. Inúmeros procedimentos são conhecidos para a obtenção destas espécies[26], sendo um dos mais utilizados o que consiste na adição de IN_3 a olefinas, seguido de tratamento com base, desenvolvido por Hassner e colaboradores[27].

A reação acima é altamente estereoespecífica e

regioseletiva. O mecanismo proposto envolve a formação inicial do intermediário cíclico iodônio que em seguida sofre o ataque de N_3^- sobre o carbono que mais estabiliza uma carga positiva no estado de transição, ou seja, entre um carbono primário e secundário este ataque ocorre sobre o secundário, (Esquema 14).

Esquema 14



As etapas envolvidas na formação de 1-azirinas desde a adição de IN_3 a olefinas, geralmente fornecem altos rendimentos.

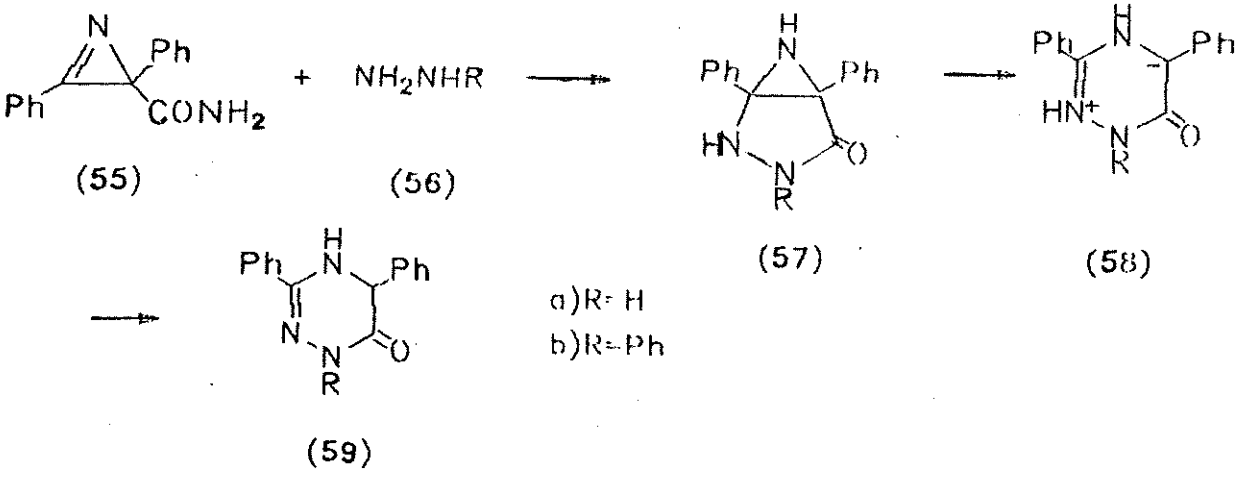
1.3 - 1-azirinas 3-funcionalizadas

Embora as pesquisas sobre a reatividade de 1-azirinas tenham crescido notavelmente nos últimos 20 anos[5,11-15], verifica-se que na maioria dos trabalhos os sistemas utilizados são desprovidos de funcionalização, contendo substituintes alquil, aril ou hidrogênio. Mas uma química bastante atraente tem sido observado nos estudos de reatividade de 1-azirinas-3-funcionaliza das com nucleófilos.

Um estudo significativo neste aspecto é o relatado por Nishiwaki e colaboradores[28,29] que investigaram o comportamento de algumas 1-azirinas-3-carbóxi-funcionalizadas com hidrazinas e observaram diferenças no caminho reacional em função da 1-azirina ser mono ou dissubstituída na posição C-3 do anel.

Na reação entre a 2,3-difenil-3-carbóxi-amida-1-azirina (55) com hidrazinas por exemplo, obtiveram as respectivas triazinonas (59). A formação desses produtos foi explicada pelos autores pela quebra C-C do intermediário biciclo aziridina (57), (Esquema 15),resultante dos ataques nucleofílicos sobre o carbono imino e sobre a carbonila do reagente (55).

Esquema 15

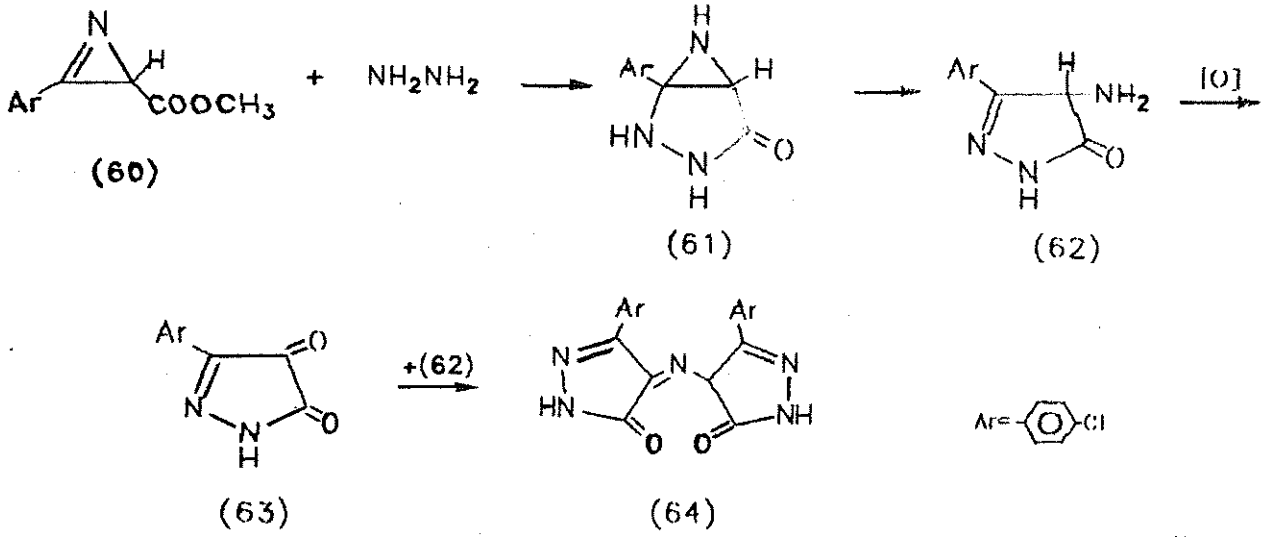


(55) (56) (57) (58) (59)

Quando reagiram a 2-p-cloro-fenil-1-azirina 3-carboxilato de metila (60) (sistema contendo hidrogênio sobre C-3) com a hidrazina já observaram um resultado diferente. Verificou-se

neste caso a formação do ácido rubazônico (64) e, analogamente ao mecanismo anterior foi proposto um intermediário biciclo aziridina, (61), mas seguido de clivagem C-N. A 4-amino-pirazolinona (62) segundo os autores, sofre oxidação e reage com uma segunda molécula de (62) resultando no dímero (64), (Esquema 16).

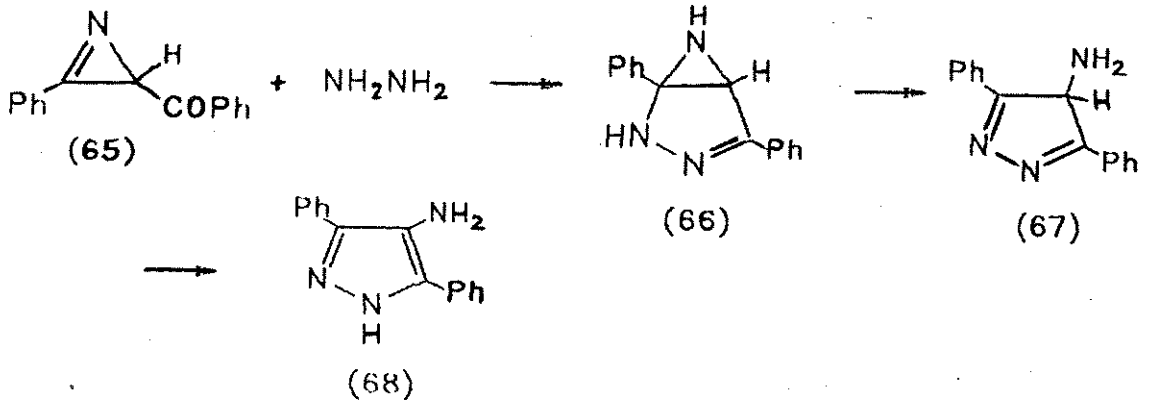
Esquema 16



A formação de anel de 5 membros foi observado também na reação entre a 2-fenil-3-benzoil-1-azirina (65) com hidrazina reportado por Singh e Ulman[7]. Nishiwaki e colaboradores explicaram a obtenção do amino pirazol (68) igualmente via clivagem C-N do intermediário biciclo aziridina (66), (Esquema 17).

Baseando-se nos resultados anteriormente mostrados, estudou-se recentemente em nosso laboratório[30-32], a reatividade

Esquema 17



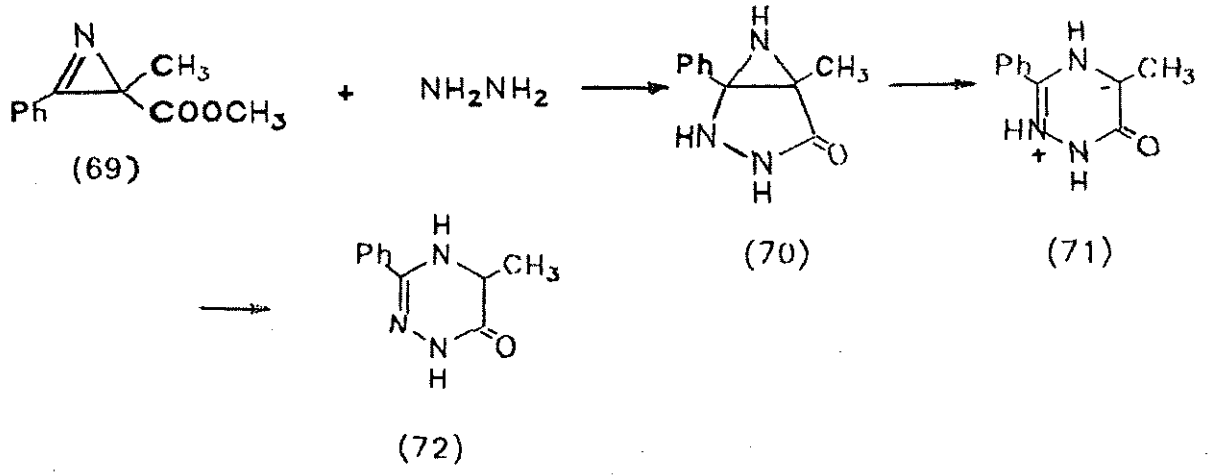
de outras azirinas 3-carbóxi-funcionalizadas frente a nucleófilos nitrogenados.

Reagiu-se a 2-fenil-3-metil-1-azirina-3-carboxilato de metila (69) (sistema que em comparação com a azirina (55) apresenta substituinte alquila sobre C-3 ao invés de arila), com hidrazina. Analogamente à reação com (55), houve a formação de uma triazinona, (72), (Esquema 18)[32]. Este resultado foi importante para mostrar que a clivagem C-C do intermediário biciclo aziridina independe da natureza alquil ou arila do substituinte em C-3.

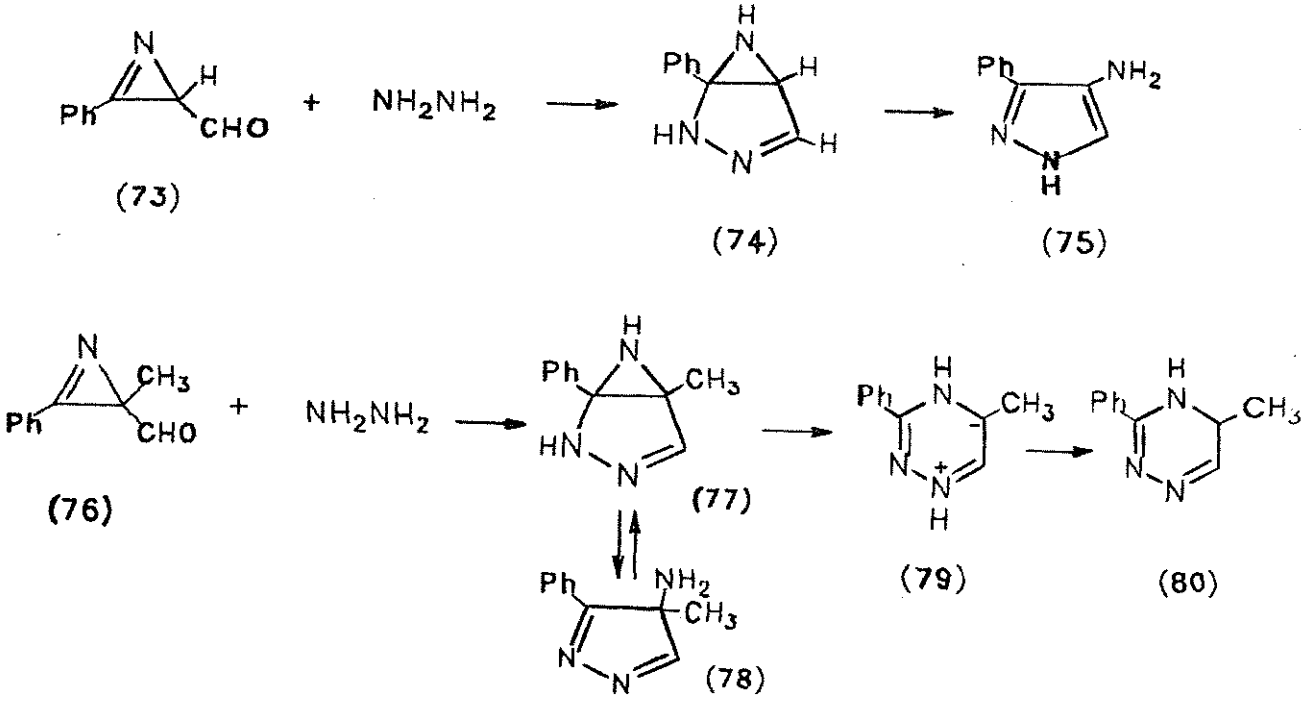
A reatividade frente à hidrazina de 1-azirinas-3-formil-substituídas (73) e (76) também foi investigada[30], obtendo-se respectivamente o amino pirazol (75) e a triazina (80), (Esquema 19).

No mecanismo de formação de (80) ao invés de propor diretamente a clivagem C-C do intermediário (77) fornecendo (79), considerou-se também a possibilidade de ocorrer a quebra da ligação C-N levando primeiramente a (78) e sugeriu-se a

Esquema 18



Esquema 19



reversibilidade entre (78) e (77).

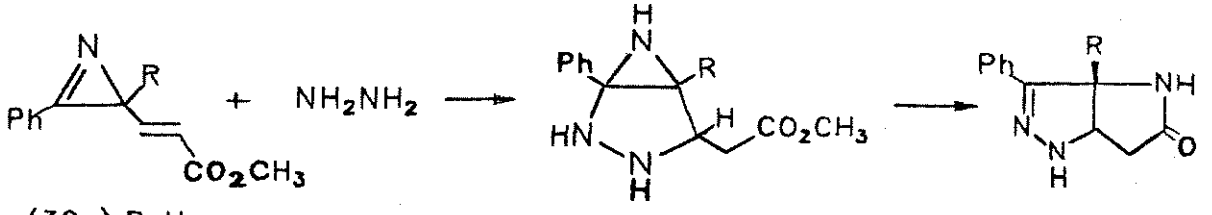
Em suma, o que se tem observado nas reações entre 1-azirinas-3-carbóxi funcionalizadas com hidrazinas é que a

a presença de hidrogênio no carbono C-3 do anel favorece a formação do anel de 5 membros, devido a possibilidade de aromatização no sistema final. Em contrapartida quando se tem substituinte alquil ou aril sobre C-3 ocorre a cisão C-C dos respectivos biciclo aziridinas levando ao anel de 6 membros, termodinamicamente mais estável.

Dentro deste estudo sobre a reatividade de 1-azirinas 3-funcionalizadas com nucleófilos foram obtidos resultados animadores também nas reações de 1-azirinas-3-vinil-substituídas com hidrazinas e amidinas[30,31].

As azirinas (30a) e (81) na presença de hidrazina por exemplo forneceram os respectivos biciclos (83). Propôs-se a formação do intermediário (82), clivagem C-N e posterior ataque nucleofílico intramolecular do grupamento amina resultante desta clivagem sobre o éster.

Esquema 20



(30a), R=H
(81), R=CH_3

(82)

(83)

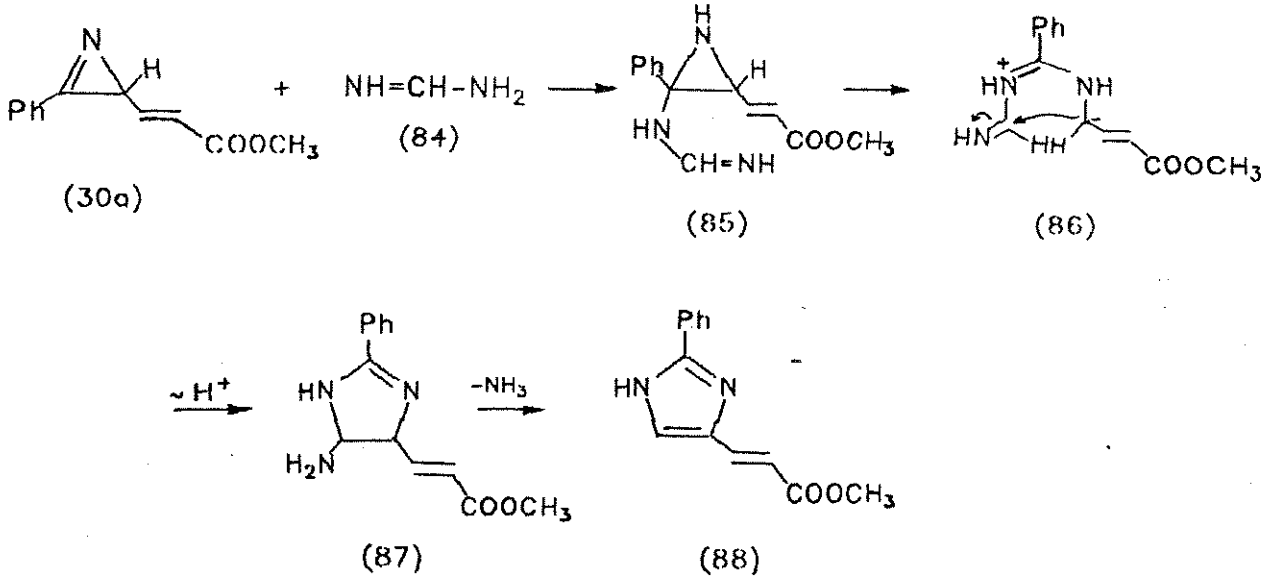
Na reação com formamidina (84), (30a) forneceu o imidazol

funcionalizado (88), (Esquema 21). Neste caso foi proposto a quebra C-C em (85), levando ao intermediário (86), onde a carga negativa é estabilizado pelo grupo acrilato.

É possível obter então, a partir de 1-azirinas-3 funcionalizadas e nucleófilos nitrogenados, uma variedade no caminho reacional de acordo com a estrutura do reagente, formando-se assim uma diversidade de compostos heterocíclicos.

Todos os resultados citados aqui nos incentivaram a continuar o estudo de reatividade desses anéis pequenos funcionalizados.

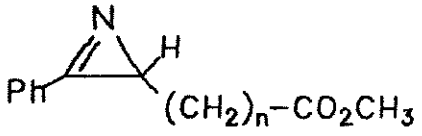
Esquema 21



OBJETIVOS

Os estudos feitos sobre a reatividade de 1-azirinas-3-funcionalizadas frente a nucleófilos, têm mostrado resultados interessantes tanto a nível mecanístico como a nível sintético, levando a uma variedade de compostos heterocíclicos. Isso nos estimulou a continuar e ampliar a compreensão sobre a química desses anéis pequenos funcionalizados.

Considerando-se que as 1-azirinas estudadas em trabalhos anteriores[30-32] continham funcionalização diretamente ligado ao C-3 do anel, pretendeu-se neste trabalho, dar início ao estudo do comportamento de 1-azirinas contendo funcionalização afastado do C-3 (sistemas tipo A), frente a nucleófilos nitrogenados, visando principalmente a obtenção de novos heterocíclos e avaliar as implicações mecanísticas decorrentes do tipo de sistema escolhido.



(A) n≠0

CAPÍTULO II

2-RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1-Preparação da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila

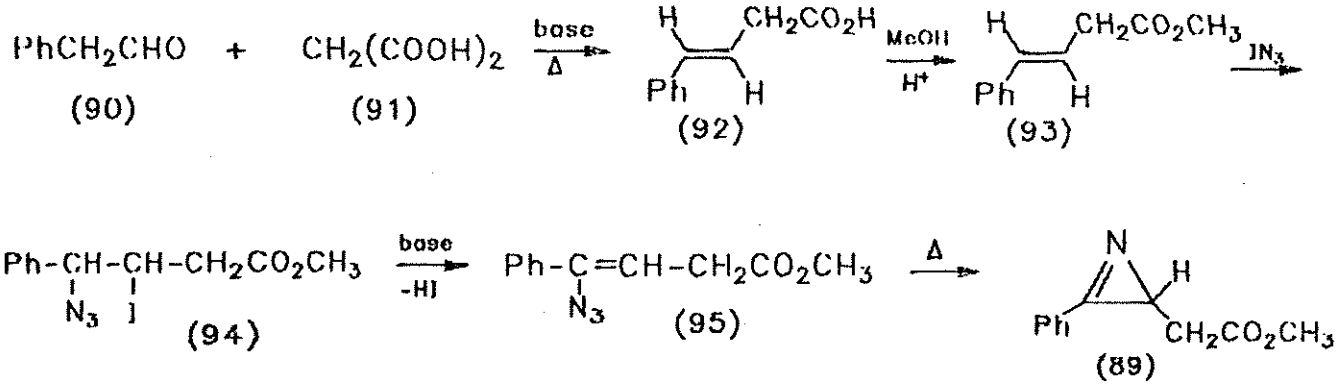
Como mencionado, o interesse principal deste trabalho foi dar início ao estudo de reatividade frente a nucleófilos de 1-azirinas contendo funcionalização afastado do C-3 do anel. Nesse sentido, o composto base escolhido para o desenvolvimento desta tese foi a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89), (sistema A,n=1), cuja funcionalização está distante de apenas um carbono a partir do anel. Este composto ainda não se encontra relatado na literatura.

A preparação da azirina (89) foi feita primeiramente a partir do fenilacetaldeído (90), seguindo-se a metodologia mais geral de síntese de 1-azirinas que inclue tres etapas principais: adição de IN_3 à olefina adequada, eliminação de HI e ciclização intramolecular da vinil azida resultante, (Esquema 22).

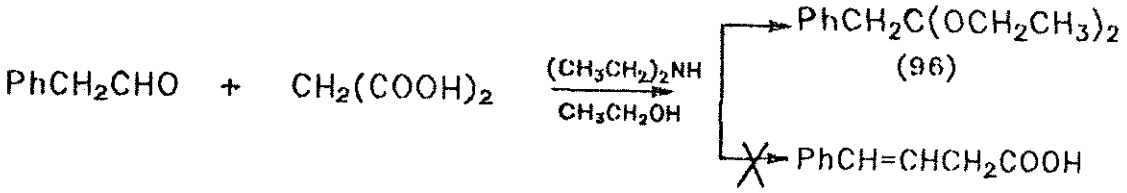
A etapa de condensação entre o fenilacetaldeído (90) e ácido malônico (91) foi tentada inicialmente utilizando-se quantidade catalítica de dietilamina e etanol como solvente, tal como descrito por Miller e Nord[33]. Nestas condições entretanto,

obteve-se somente o fenilacetaldeído diacetal (96), (Esquema 23).

Esquema 22



Esquema 23



A reação foi testada então sob refluxo em piridina, baseando-se em condensações de outros compostos carbonilados com ácido malônico[34,35]. Dessa maneira conseguiu-se obter o ácido 4-fenil-3-butenóico em 37% de rendimento.

O fenilacetaldeído (90), foi utilizado na obtenção de (89) enquanto disponível no laboratório, mas, no decorrer do trabalho foi necessário encontrar métodos de preparação do mesmo a partir de outros reagentes, devido ao custo relativamente alto

deste aldeído.

Primeiramente tentou-se a oxidação do fenil etanol com PCC (clorocromato de piridíneo), reagente bastante conhecido pela eficiência em oxidar álcoois primários a aldeídos[36].

O espectro de RMN^{1}H do óleo bruto, apresentou evidências da formação do fenilacetaldeído (triplete em 9,7 ppm do CHO e duplete em 3,5 ppm do CH_2), mas apresentou várias outras absorções indicando produtos colaterais, inclusive um singlete em 10 ppm que corresponde ao próton do benzaldeído, numa proporção maior em relação ao triplete em 9,7 ppm (2:1).

Testou-se então um procedimento específico para a obtenção de (90) descrito por Shumeiko[37] que consiste na oxidação do fenil etanol (97) com dicromato de sódio em solução bifásica de água e benzeno.

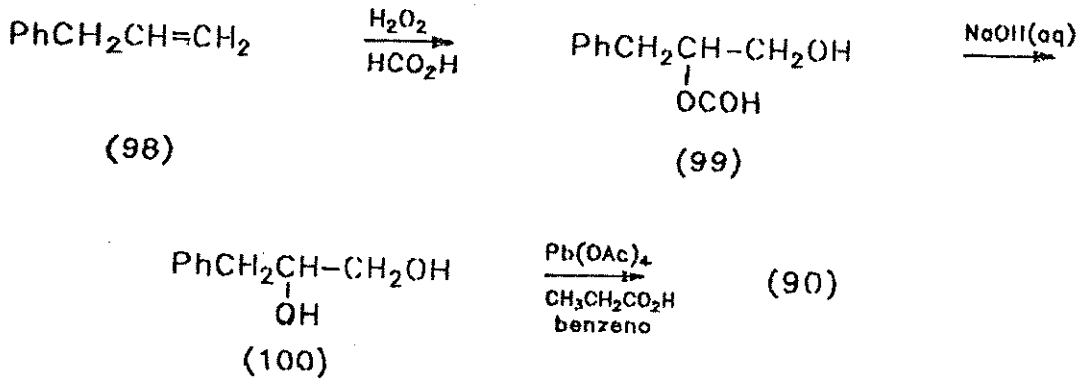
O espectro de RMN^{1}H do óleo resultante da reação acima apresentou essencialmente os mesmos sinais já apresentados no espectro da reação anterior, porém indicou uma proporção maior do fenilacetaldeído em relação ao benzaldeído (2:1). Na tabela 1 estão resumidas as condições utilizadas em cada oxidação.

Tabela 1: Oxidação do $PhCH_2CH_2OH$ (97)

Método	Oxidante	solvente	tempo	$PhCH_2CHO$/PhCHO na mistura bruta
1	PCC	CH_2Cl_2	15'	1:2
2	$Na_2Cr_2O_7$	benzeno, H_2O	1h,30'	2:1

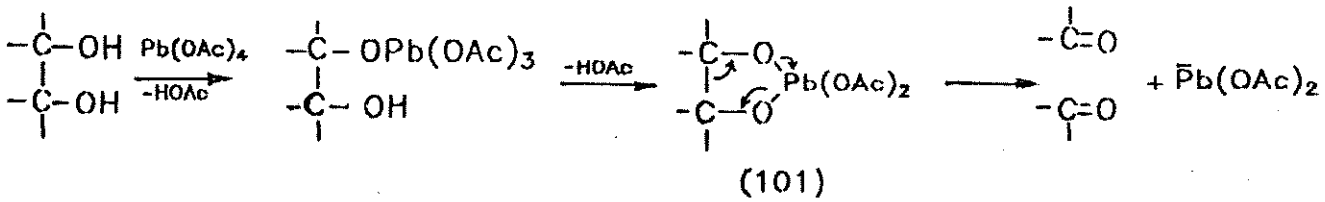
Observou-se a formação do fenilacetaldeído também a partir do alil benzeno (98) em 36 % de rendimento (Esquema 24). Inicialmente sintetizou-se o monoformato (99), hidrolisou-se em meio básico e obteve-se diol (100), que por clivagem oxidativa em $Pb(OAc)_4$ levou ao aldeído (90).

Esquema 24



O mecanismo proposto[38a] para a oxidação de dióis na presença de tetraacetato de chumbo envolve a passagem pelo intermediário cíclico (101), (Esquema 25).

Esquema 25



(101)

A síntese de (90) a partir de (98), embora contendo várias etapas, mostrou vantagens em relação aos anteriores pelo fato de fornecer o fenilacetaldeído praticamente puro.

Dentre os três métodos testados para a obtenção de (90), apesar deste último ter se mostrado o mais eficiente, adotou-se na sequência do trabalho, o segundo método (oxidação com dicromato), pois verificou-se que mesmo utilizando-se a mistura bruta dessa oxidação na condensação com ácido malônico, é possível separar o ácido (92) através de cristalização.

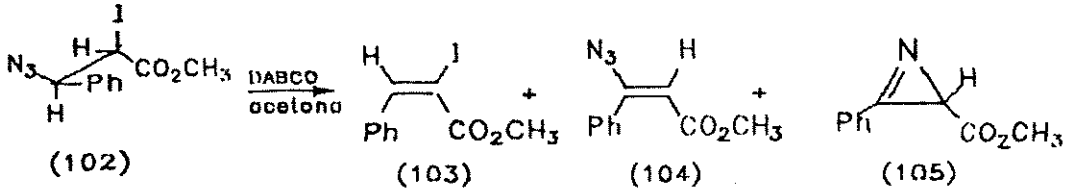
A esterificação do ácido 4-fenil-3-butanóico foi feita em metanol contendo quantidade catalítica de ácido sulfúrico obtendo-se o éster (93) em 100 % de rendimento.

Este último foi então submetido às condições de adição de IN_3. O reagente foi gerado *in situ* na reação de ICl e NaN_3 em acetonitrila a baixa temperatura (-10°C). Tal procedimento é necessário pois IN_3 é altamente instável e explosiva[39].

A 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94) foi obtida também em rendimento satisfatório (R=92%).

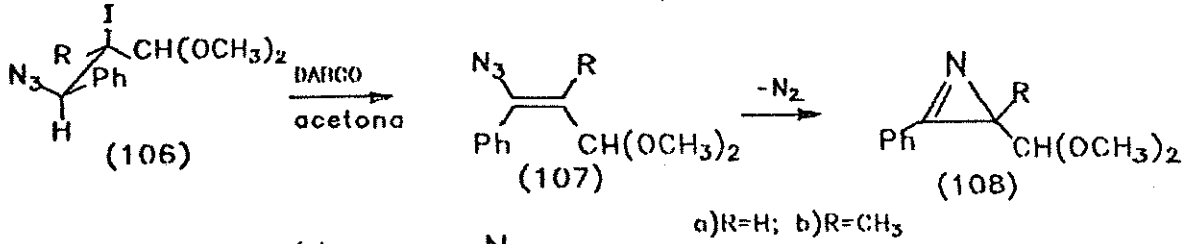
A desidrohalogenação de (94) foi efetuado com DABCO e em acetona. Este método foi utilizado por Hassner e Fowler[27,40] na síntese da 2-fenil-1-azirina-3-carboxilato de metila (105), (Esquema 26) e recentemente foi aplicada em nosso laboratório[31-32] na preparação das azirinas 3-formil substituídas (73) e (76), (Esquema 27).

Esquema 26



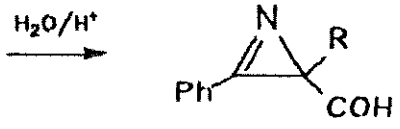
(102) (103) (104) (105)

Esquema 27



(106) (107) (108)

a)R=H; b)R=CH_3



(73),R=H

(76),R=CH_3

A obtenção de (107a) a partir de (106a) tinha sido inicialmente descrito por Padwa e colaboradores[10], mas com uso de t-butóxido de potássio, que exige condições anidras e temperatura baixa, o que não é necessário na reação com DABCO. Além dessa vantagem inclui-se ainda a facilidade na remoção da mesma (excesso) e também a facilidade na recuperação a partir do seu sal formado na eliminação de HI.

A reação entre (94) e DABCO em acetona, (t=4 horas),

forneceu um material oleoso castanho avermelhado que apresentou no espectro de RMN^{1}H absorções condizentes com a estrutura da vinil azida (95), ou seja, sinal em 7,35 ppm de prótons aromáticos, triplete em 5,2 ppm (1H) do próton olefínico, singlete em 3,6 ppm (3H) da metoxila do éster e duplete em 3,2 ppm (2H) referente aos prótons metilênicos.

Juntamente com estes sinais acima, observou-se também um singlete em 1,55 ppm, indicando a formação de um produto colateral.

A mistura obtida foi então cromatografado em coluna de florisil e por eluição de hexano, isolou-se a 4-azido-4 fenil-3-butenoato de metila (95) pura (R=66%) e em seguida uma pequena quantidade de um produto sólido (m=8% peso do óleo bruto).

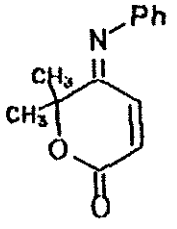
A vinil azida (95) foi refluxada em benzeno (20 horas) fornecendo quantitativamente a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89). No espectro de RMN^{1}H desta azirina observa-se absorções complexas para os prótons metilênicos, o que está coerente com o sistema ABX presente, além do desdobramento dos sinais dos prótons aromáticos devido ao efeito de anisotropia magnética[41a] do grupo C=N.

O produto sólido isolado anteriormente, apresentou ponto de fusão de 76-7°C e os seguintes sinais no espectro de RMN^{1}H: dupletes em 8,15 ppm (1H, J=16Hz) e 6,19 ppm (1H, J=16Hz), multipletes em 7,5 ppm (2H) e 7,3 ppm (3H) de prótons aromáticos e um singlete em 1,55 ppm (6H) detectado no espectro do óleo bruto.

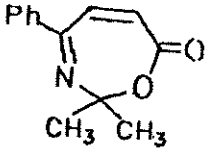
No espectro de infravermelho observou-se absorções em 1775 cm^{-1}, característico de carbonila de lactonas e em 1640 cm^{-1}característico de C=N e C=C.

O espectro de massa apresentou o íon molecular de 215, coerente com a junção de (95) e acetona, com perda de nitrogênio molecular (N_2) e metanol.

Em função destes dados, sugerimos inicialmente duas estuturas cíclicas, (109) e (110), ambas decorrentes da incorporação da acetona, apresentando carbonila de lactona, ligações C=N e C=C onde esta última está adjacente a grupos eletrofílicos, justificando os dupletes no espectro de RMN^{1}H que se encontram em campo relativamente baixo. Cabe citar que o produto (109) foi pensado a partir de um intermediário cetoimino proveniente do rearranjo da vinil azida (95).



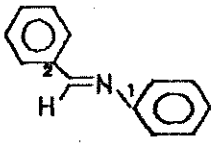
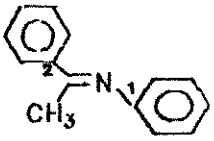
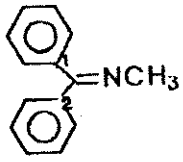
(109)



(110)

Para decidirmos entre as duas estruturas utilizamos dados de RMN^{13}C, pois verificou-se na literatura[42] que os deslocamentos químicos do carbono ipso diretamente ligado ao nitrogênio ou ao carbono imino são bem distintos, como pode ser visto pelos exemplos da tabela 2.

Tabela 2: Deslocamentos químicos δ ($RMN^{13}C$) de compostos imino aromáticos.

Composto	C-1	C-2
	152,2	136,5
	151,7	139,5
	139,8	136,5

Os deslocamentos químicos,as respectivas multiplicidades apresentadas pelo produto sólido e as atribuições feitas estão indicadas na tabela seguinte.

O sinal em 135,2 ppm atribuído ao carbono ipso está bem próximo de deslocamentos químicos de carbono ipso ligado diretamente ao -C=N e não ao -N=C (ver tabela 2). Optamos portanto

Tabela 3: Dados de RMN^{13}C (CCl_4) do produto sólido

δ (ppm)	multiplicidade	atribuição
26,32	q	2 CH_3
103,13	s	C-quaternário sp^3
117,15	d	Csp^2-H (dupla ligação)
127,53	d	Csp^2-H (aromático)
128,52	d	
129,67	d	
135,2	s	C-ipso
142,42	d	Csp^2-H (dupla ligação)
154,29	s	C=N; C=O
163,03	s	

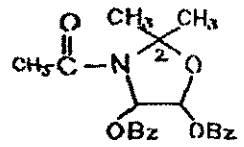
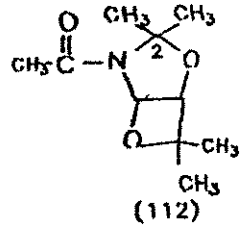
pela estrutura (110).

Como na oxazepinona (110), o carbono quaternário sp^3, está ligado simultaneamente a duas metilas, ao oxigênio e ao nitrogênio, procurou-se na literatura dados de RMN^{13}C de compostos contendo esse tipo de carbono, para confirmarmos se o valor de 103,13 ppm (tabela 3) estaria dentro da região esperada.

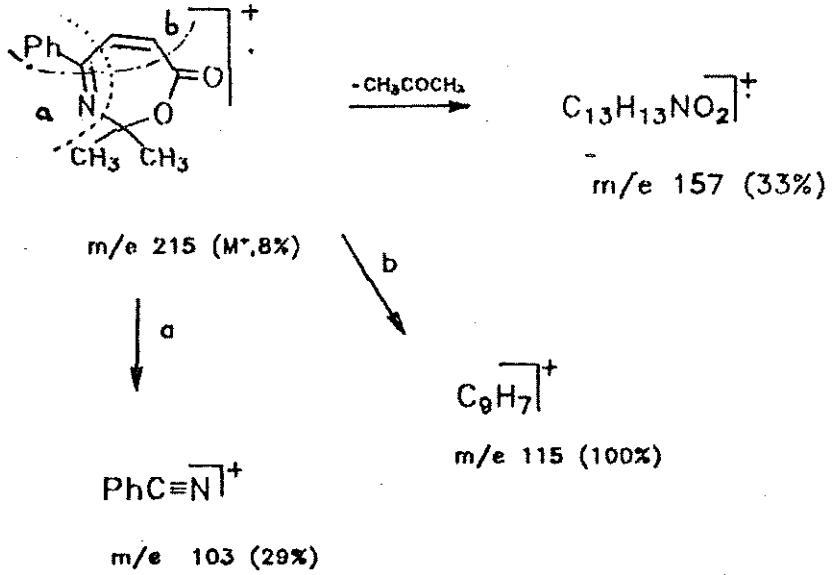
Verificamos por exemplo que, nas oxazolidinas 2,2-dimetil substituídas, (111) e (112);[43] o carbono 2 apresenta deslocamento próximo do obtido (ver tabela 4), podendo-se assim, considerarmos este fato, como um dado adicional coerente com a estrutura (110).

O esquema 28 mostra as fragmentações sugeridas a partir dos dados fornecidos pelo espectro de massa.

Tabela 4: Deslocamento químico do carbono C-2 no espectro de RMN^{13}C dos compostos (111) e (112)

Composto	δ (ppm)
 (111)	100,24
 (112)	101.06

Esquema 28



Tentamos também comprovar quimicamente a estrutura (110).

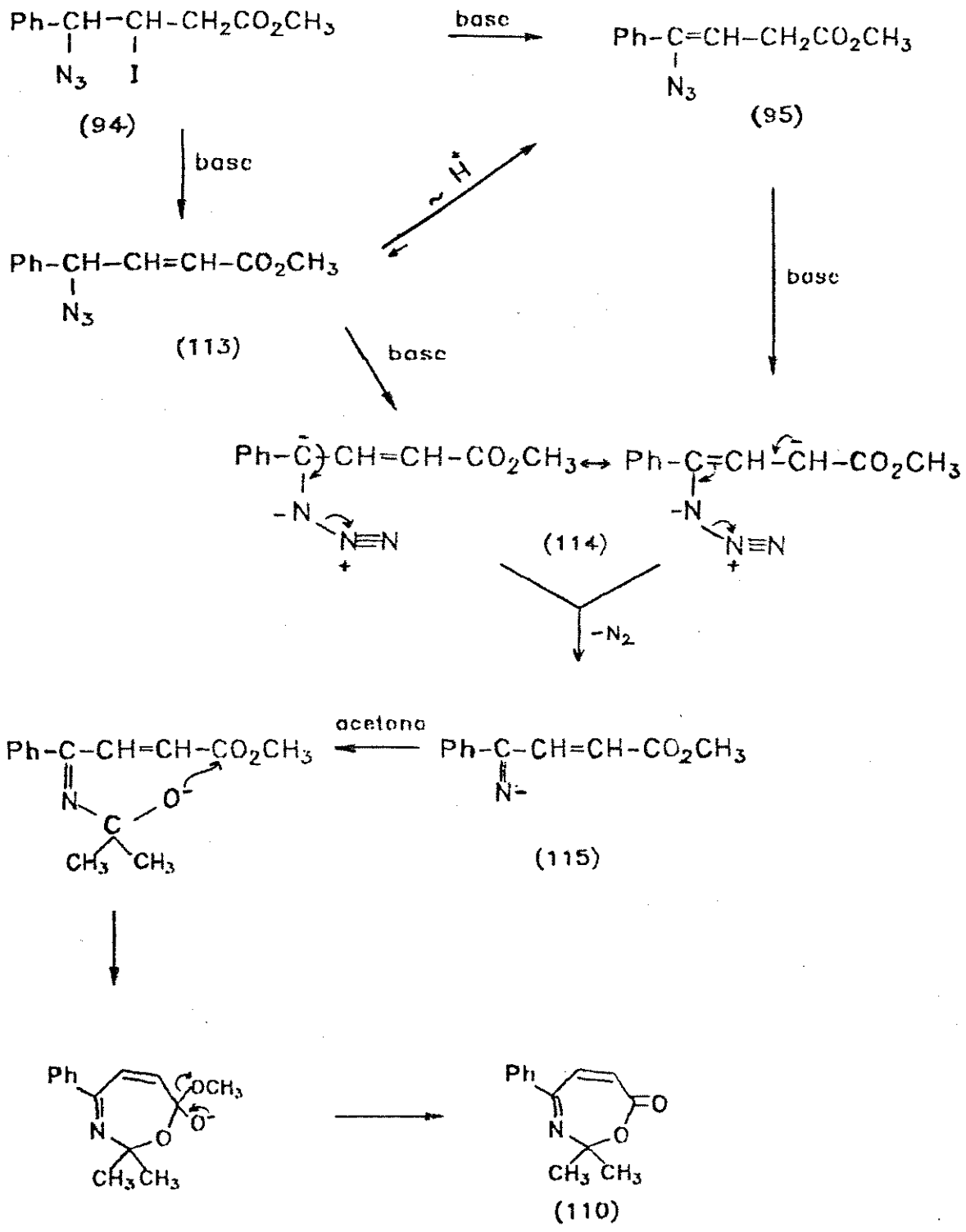
Inicialmente, deixou-se o sólido na presença de HCl 10% e dioxano durante 18 horas, esperando-se hidrolisar a ligação imino (C=N). Não houve, entretanto, nenhuma modificação, recuperando-se o material inicial. Este resultado foi útil no sentido de comprovar a presença de um grupamento imino estável, que é a situação encontrada em (110) (α,β-insaturado).

Tentamos em seguida a mesma hidrólise em condição mais drástica, ou seja, em refluxo durante 5 horas. Obtivemos neste caso uma mistura de produtos.

Em relação ao mecanismo de formação da oxazepinona (110) sugerimos dois caminhos. Um deles seria a partir da vinil (95), que teria o próton do CH_2 α ao éster abstraído pela base (DABCO), deslocalização da carga negativa resultante, promovendo a saída de N_2; ataque do intermediário (115) sobre a carbonila da acetona e em seguida a ciclização intramolecular sobre o grupamento éster levando ao anel de 7 membros (110).

Outro caminho possível seria através da formação inicial da alil azida (113), decorrente da eliminação de HI pela abstração do próton do CH_2 α ao éster na iodo azida (94). A alil azida (113) teria então o próton benzílico (que neste caso também é alílico) abstraído, levando ao mesmo sistema (114) já proposto a partir de (95), e continuaria pela mesma sequência até (110).

Esquema 29

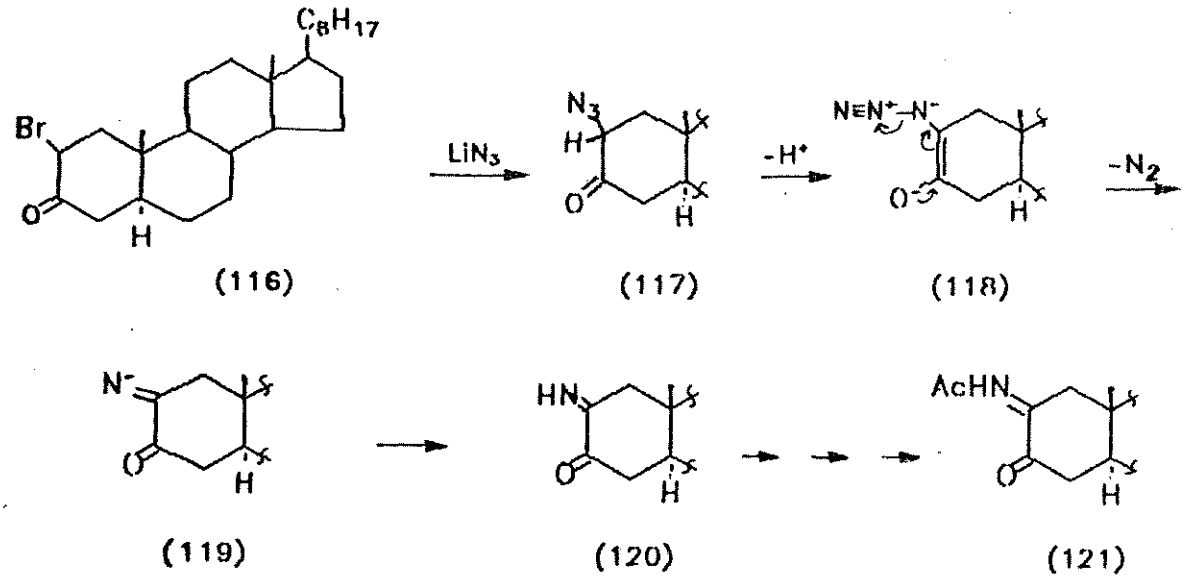

Ph-CH-CH-CH2CO2CH3
N3 I
(94)
base
Ph-C=CH-CH2CO2CH3
N3
(95)
base
~ H+
Ph-CH-CH=CH-CO2CH3
N3
(113)
base
base
Ph-C-CH=CH-CO2CH3 ↔ Ph-C=CH-CH-CO2CH3
-N N≡N + -N N≡N +
(114)
-N2
acetona
Ph-C-CH=CH-CO2CH3
N
C
O
CH3 CH3
Ph-C-CH=CH-CO2CH3
N-
(115)
Ph
OCH3
O-
N
O
CH3 CH3
Ph
O
N
O
CH3 CH3
(110)

Cabe ressaltar neste ponto que nenhuma evidência da da alil azida (113) foi observada no espectro de RMN^{1}H do material bruto da desidrohalogenação. Mas a passagem por esse intermediário não poderia, a princípio, ser descartada, uma vez que existe a possibilidade da vinil azida (95) ser resultante da tautomerização de (113).

A perda de N_2 em azidas orgânicas, na presença de base foi proposto também por Edwards e Purusuotaman[44] no mecanismo de obtenção de (121) a partir de (116), (Esquema 30).

Mais recentemente, Van-Sant e Sout[45] propuseram um mecanismo análogo na obtenção de α-enamino cetonas (126) a partir de α-azido cetonas (123), (Esquema 31).

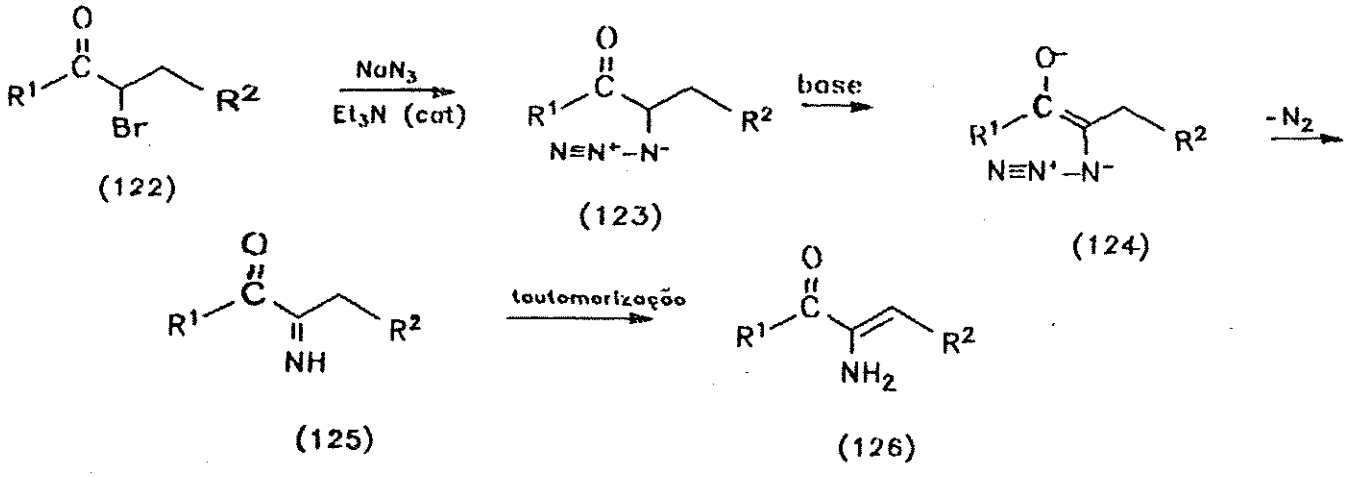
Esquema 30



(116) (117) (118)

(119) (120) (121)

Esquema 31



É importante salientar que não é descrito na literatura nenhum exemplo de participação da acetona na desidrohalogenação de iodo azidas com DABCO.

Chama-se atenção para o fato de que a iodo azida (94) em específico, apresenta um CH_2 α a uma carbonila que portanto é ativada e possibilita à molécula uma variação na reatividade tal como proposta.

Com o objetivo de se obter somente a vinil azida (95) e com isso aumentar o rendimento total da azirina (89), testou-se a reação de (94) e DABCO na presença de outros solventes como cloreto de metileno e benzeno. A utilização deste último já é relatado por Hassner e Fowler[27] mas não se tem exemplo na literatura da utilização de cloreto de metileno neste tipo de reação em questão.

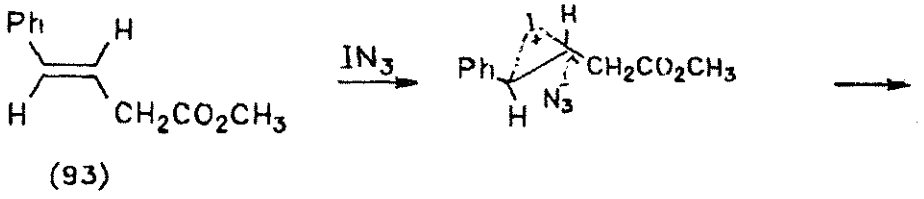
No espectro de RMN^{1}H do óleo bruto de cada reação

observou-se principalmente os sinais da vinil azida já obtida na reação feita com acetona, ou seja, multiplete em 7,35 ppm (5H), triplete em 5,2 ppm (1H), singlete em 3,6 ppm (3H) e um duplete em 3,2 ppm (2H). Mas juntamente com estas absorções verificou-se (em baixa intensidade) um outro triplete em 6,2 ppm e um singlete em 3,7 ppm, o que nos levou inicialmente a supor na presença do diastereoisômero da vinil azida principal.

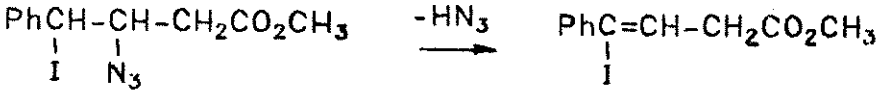
Tal suposição acima, entretanto, foi abandonada pois verificamos na literatura que os prótons olefínicos de vinil azidas aparecem em campo mais alto (em torno de 5,0 ppm), como podemos ver nos exemplos da tabela 5[27].

Uma possível estrutura que justificaria um triplete em 6,2 ppm seria a da 4- iodo-4-fenil-3-butenoato de metila (132), cuja formação seria decorrente da adição inversa de IN_3 à (93) seguida de eliminação de HN_3, (Esquema 32).

Esquema 32

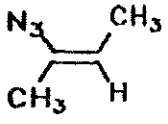
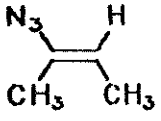
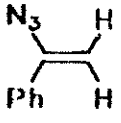
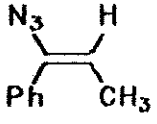


(93)



(131) (132)

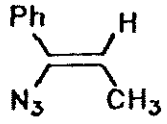
Tabela 5: Deslocamento químico de H olefínico em vinil azidas (RMN^{1}H-CCl_4).

Composto	δ (ppm)
 (127)	4,7
 (128)	5,13
 (129)	5,28 4,81
 (130)	5,33 -

Não encontramos dados de RMN^{1}H na literatura do composto (132) para confirmarmos se os valores obtidos pertencem realmente ao produto sugerido. Utilizando-se, porém, uma fórmula para

cálculos de deslocamento químico em etilenos substituídos* , verificamos que um próton olefínico numa situação semelhante ao de (132), apresenta um δ próximo de 6,0 ppm, indicando que o valor de 6,2 ppm está coerente com a estrutura proposta.

Quanto à vinil azida obtida, encontramos dificuldade na determinação de sua geometria (Z ou E) Por comparação com os dados da tabela 5, podemos ver que o valor obtido de 5,2 ppm está na região de deslocamento químico de próton cis ao grupo azido (ver δ de (128) e (130)). Achamos porém, bastante arriscado definir a geometria da vinil azida (95) pela simples comparação anterior, uma vez que não temos o dado referente à (133), isômero Z de (130), sistemas estes que podem ser tomados como modêlos adequados de (95).



(133)

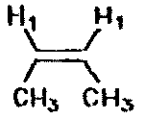
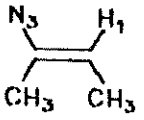
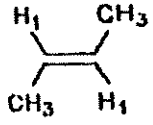
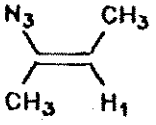
Tentamos através de cálculos, estimar o deslocamento químico do próton olefínico de (133): a partir dos deslocamentos químicos de prótons olefínicos de (134) e (135) e das respectivas vinil azidas (128) e (127), obtivemos as diferenças Δ_1

---

* δ Holefínico = 5,28 + $\sum Z_i$ [41b] ; utilizou-se parâmetros referentes ao bromo e ao grupo alquila, no lugar de iodo e acetato.

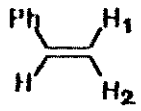
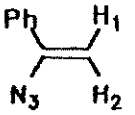
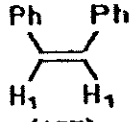
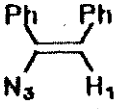
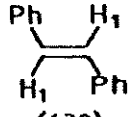
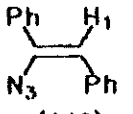
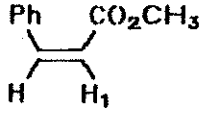
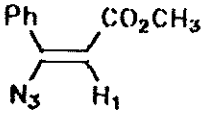
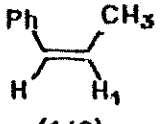
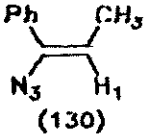
e Δ_2 (Tabela 6) e estes foram utilizados para calcular os deslocamentos químicos de algumas vinil azidas, através dos dados das correspondentes olefinas. O objetivo era verificar se os valores calculados concordavam com os descritos na literatura e assim avaliar se seria viável prever o deslocamento químico do próton desejado. Os resultados estão mostrados na tabela 7.

Tabela 6: Cálculo de Δ_1 e Δ_2

 (134)	 (128)	Δ_1 = 5,13 - 5,43 Δ_2 = - 0,30 ppm
δ_{H_1} = 5,43 ppm	δ_{H_1} = 5,13 ppm	
 (135)	 (127)	Δ_1 = 4,7 - 5,46 Δ_2 = - 0,76 ppm
δ_{H_1}= 5,46 ppm	δ_{H_1}= 4,7 ppm	

Notamos que os cálculos fornecem valores bastante próximos do experimental para prótons em situação cis ao azido mas não para os prótons em trans, mostrando que este método não é muito confiável para prever os deslocamentos químicos de prótons olefínicos de vinil azidas quando estes estão numa relação trans ao azido.

Tabela 7: Deslocamentos químicos (δ) calculados de prótons olefínicos de algumas vinil azidas, utilizando-se os parâmetros Δ_1 e Δ_2 (em ppm).

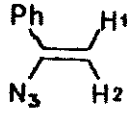
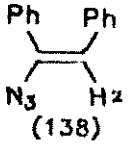
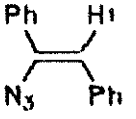
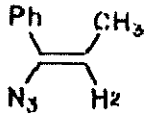
 (136)	δ_{H_1} = 5,65 δ_{H_2} = 5,18	 (129)	δ_{H_1} = 5,65 - Δ_2 = 4,89 δ_{H_2} = 5,18 - Δ_1 = 4,88 (lit: δ_{H_1}, δ_{H_2} =5,28 e 4,81; indistinguíveis)
 (137)	δ_{H_1} = 6,53	 (138)	δ_{H_1} = 6,53 - Δ_1 = 6,23 (lit.: 6,26)[46]
 (139)	δ_{H_1} = 7,00	 (140)	δ_{H_1} = 7,00 - Δ_2 = 6,24 (lit.: 6,01)[46]
 (141)	δ_{H_1} = 6.02	 (104)	δ_{H_1} = 6,02 - Δ_1 = 5,73 (lit.: 5,67)[40]
 (142)	δ_{H_1} = 5,62	 (130)	δ_{H_1} = 5,62 - Δ_1 = 5,32 (literatura: 5,33)

Verificamos em seguida se através dos dados da 1-azido-1-fenil-propeno (129) chegaríamos nos valores referentes a (138), (140) e (130), adicionando-se aos deslocamentos químicos de

(129) os parâmetros tabelados[41b] de grupo fenila ou metila na posição geminal. Para isso tivemos que definir os deslocamentos para cada um dos prótons terminais de (129).

Pelos cálculos anteriores verificou-se que os valores obtidos para os prótons cis ao grupo azido são bem concordantes com os experimentais. Atribuiu-se, então, o valor de δ=4,81 ppm ao próton cis ao azido de (129), visto que o mesmo está mais próximo do δ_{H_2} calculado (ver tabela 7). A tabela seguinte mostra os δ de H olefínico calculados das vinil azidas (138), (140) e (130) a partir dos dados de (129).

Tabela 8: Cálculo de $\delta_{H\ olefínico}$ de (138), (140) e (130) a partir de (129)

 (129) δ_{H_1}= 5,28 ppm; δ_{H_2}= 4,81 ppm	 (138)	δ_{H_2}= 4,81 + 1,35* δ_{H_2}= 6,16 ppm (lit.: 6,26ppm)
* valores tabelados[41b] referentes à contribuição do grupo fenila e metila sobre o deslocamento químico de Holefínico geminal	 (140)	δ_{H_1}= 5,28 + 1,35* δ_{H_1}= 6,63 ppm (lit.: 6.01 ppm)
	 (130)	δ_{H_2}= 4,81 + 0,44* δ_{H_2}= 5,25 ppm (lit.: 5,53 ppm)

Novamente observamos que somente os δ calculados para H cis ao azido apresentam-se próximos do experimental.

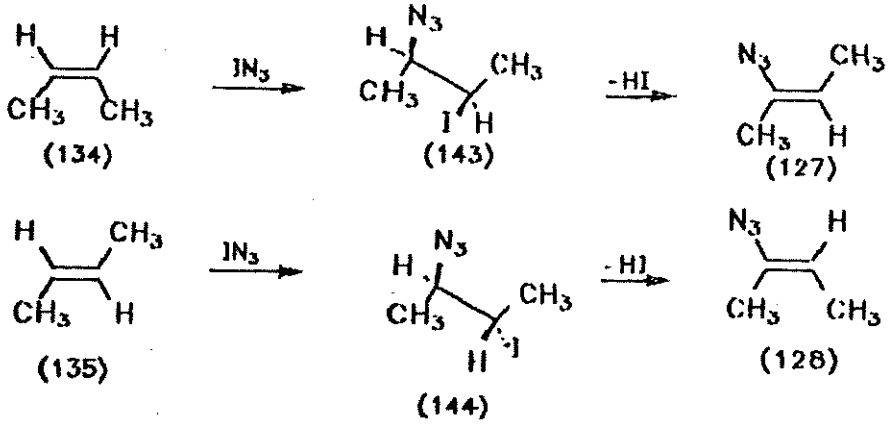
Não foi possível então, pelos cálculos, estimar o valor de δ para o próton olefínico de (133).

Comparando-se (127) e (133), entretanto,devemos esperar um deslocamento químico em campo mais baixo para o próton olefínico deste último, devido ao efeito de desproteção do grupo fenila sobre o próton em cis. Sendo assim, não podemos descartar a possibilidade do próton olefínico de (133) apresentar um deslocamento químico coincidente ou pelo menos bem próximo de (130), impedindo a diferenciação entre estes dois isomeros pelo espectro de RMN^{1}H.

Descobrir a geometria de (95), na verdade, não era o objetivo inicial do trabalho, já que estávamos mais interessados na síntese da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89), cuja obtenção seria viável a partir de ambos os isômeros de (95). Entretanto, cabe mencionar que isso seria bastante valioso pois estabeleceria o mecanismo de formação de (95) a partir de (94).

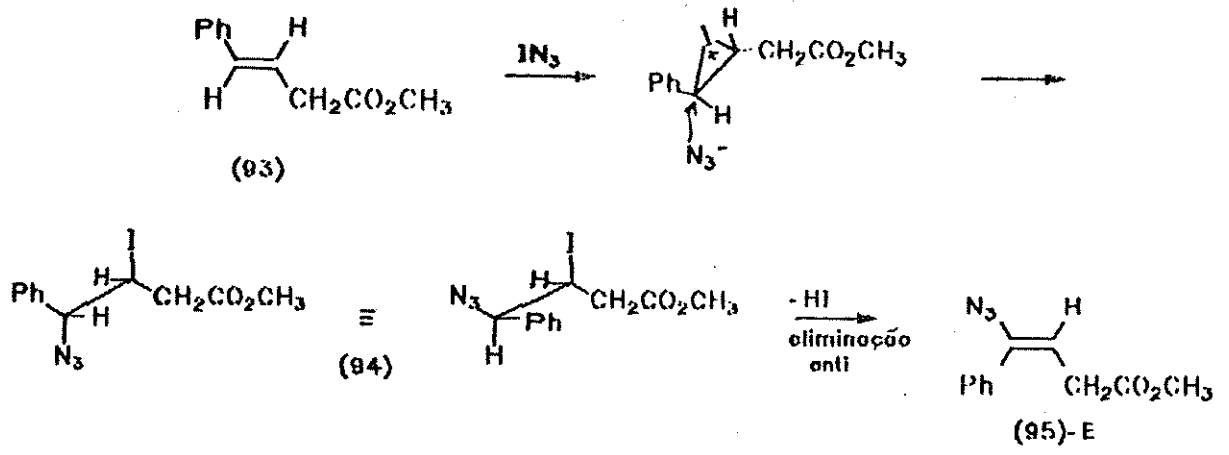
Sabe-se que a obtenção de vinil azidas a partir da adição de IN_3 a olefinas, seguido de eliminação anti de HI da iodo azida formada, ocorre de maneira estereoespecífica, como exemplificado pelas reações da Z e E 2-buteno[46], (Esquema 33).

Esquema 33



Baseando-se no fato anterior, se a vinil azida formada, a partir de (94), correspondesse à (E)-4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila poderíamos então afirmar que a reação ocorreu segundo o mecanismo que envolve a eliminação de HI pela abstração do próton benzílico de (94), pois adicionamos IN_3 à (E)-4-fenil-3-butenoato de metila (93).

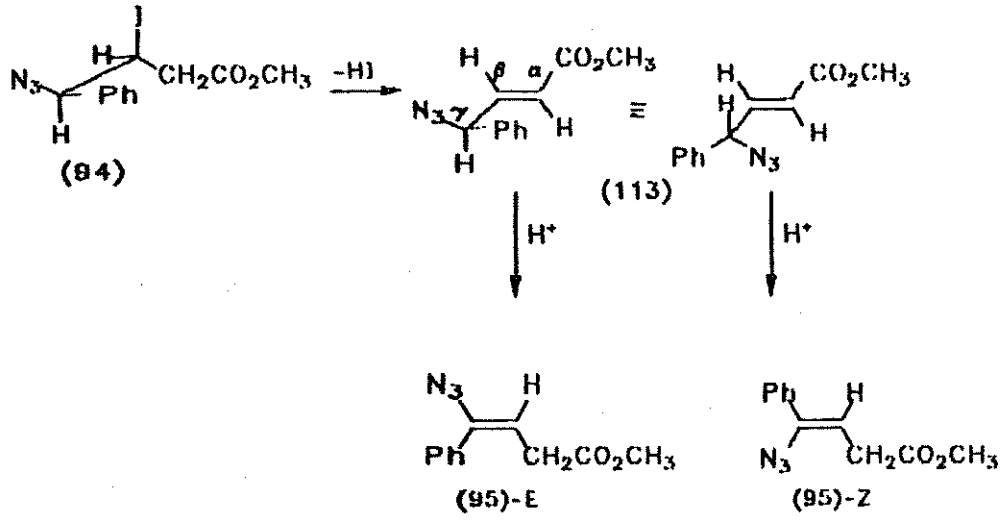
Esquema 34



Em contrapartida, se a vinil azida final apresentasse a geometria Z, significaria que a reação ocorreu via intermediário alil azida (113), cuja formação já tinha sido especulado anteriormente (ver esquema 29).

Pela participação de (113), teoricamente, haveria a possibilidade de formar os dois isômeros de (95) devido à rotação livre da ligação C_β-C_γ, (Esquema 35), mas seria esperado uma proporção maior do isômero Z, por ser o termodinamicamente mais favorecido.

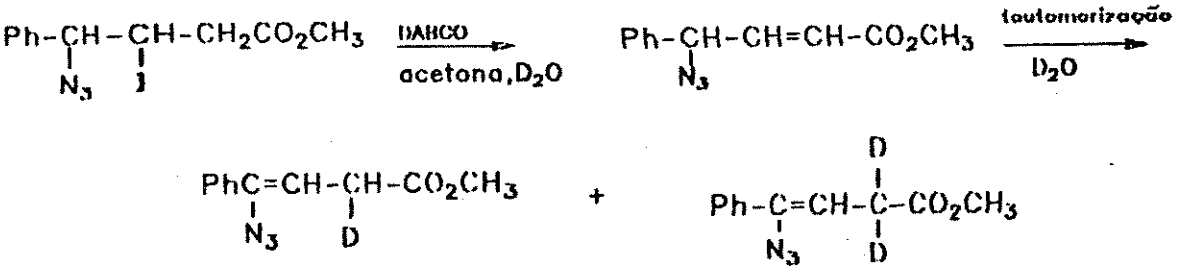
Esquema 35



Um recurso utilizado em química orgânica para comprovar a ocorrência de rearranjo de próton na formação de um determinado produto é o de marcação com deutério[47]. Baseando-se nisso, tentamos por este método descobrir se (113) participa ou não do processo de formação de (95).

Considerou-se inicialmente que efetuando-se a reação de desidrohalogenação na presença de D_2O, no processo de tautomerização [(113) → (95)] ocorreria a incorporação de deutério na posição α à carbonila, (Esquema 36), e isso seria detectado pela ausência ou diminuição do sinal referente aos prótons metilênicos (CH_2) no espectro de RMN^{1}H da vinil azida final. Se não houvesse nenhuma variação no espectro final, poderíamos tomar o fato como uma evidência da não ocorrência desta tautomerização.

Esquema 36



A reação de obtenção de (95) foi então realizada na presença de DABCO, acetona e D_2O (1,3% (V) em relação à acetona). O produto foi extraído com éter de petróleo após 5 minutos de reação, logo após a precipitação do sal de DABCO.

O espectro de RMN^{1}H do óleo resultante, apresentou somente os sinais da vinil azida (95) com uma diminuição de 50% no sinal (duplete) referente ao CH_2, indicando portanto, que houve a incorporação de deutério no produto.

Esta observação, porém, seria uma evidência comprobatória da participação de (113), unicamente se não ocorresse a troca de deutério na própria vinil azida (95). Deixamos então o produto (95) na presença de DABCO, acetona e D_2O (12% (V) em relação à acetona) durante 5 minutos. Após a evaporação do solvente registramos o seu espectro de RMN^{1}H e observamos o desaparecimento do duplete correspondente ao CH_2, indicando a troca de ambos os prótons metilênicos pelo deutério.

Como houve incorporação de deutério na própria vinil azida (95) nas condições anteriores, nada pudemos concluir acerca

do mecanismo de formação da mesma através do experimento com D_2O.

Embora não tenha sido útil para o propósito inicial a experiência anterior forneceu informações adicionais importantes sobre a etapa de desidrohalogenação. Constatamos que a reação de obtenção de (95) é bastante rápida (5 minutos já são suficientes para a conversão total de (94) a (95)). Além disso, verificamos que neste tempo reduzido, não houve evidência do subproduto (110), indicando que este se forma a partir da vinil azida (95).

Sobre o produto (110), cabe citar que se por um lado sua formação é indesejada durante a preparação de (89), pois diminue rendimento da azirina final, por outro lado, achamos interessante testar outras condições para verificar a viabilidade de melhorar o seu rendimento, já que se trata de um composto inédito e de um sistema anelar de 7 membros cuja obtenção é relativamente difícil em síntese orgânica.

Algumas experiências foram assim testadas, esperando-se aumentar a formação de (110). Convém mencionar desde o início que esses resultados foram analisados apenas qualitativamente, por comparação dos espectros de RMN^{1}H, mais especificamente comparando-se a intensidade do singlete em 1,55 ppm referente a (110).

Cabe lembrar que o produto (110) tinha sido detectado inicialmente quando se fez a desidrohalogenação de (94) em DABCO e acetona durante 4 horas. O espectro de RMN^{1}H do óleo bruto da reação tinha indicado uma proporção de 8% da oxazepinona em

relação à vinil azida (95).

A reação foi repetida, mas deixando-se a mistura reagindo durante 18 horas. A proporção de (110) em relação a (95) aumentou para 15%.

A mistura anterior foi deixada novamente com DABCO e acetona até completar 44 horas. O espectro de RMN^{1}H não apresentou mais os sinais referentes a (95), mas não houve aumento significativo na intensidade do singlete em 1,55 ppm. Apareceram outras absorções não presentes anteriormente, indicando a formação de outros produtos colaterais, supostamente resultantes da decomposição da vinil azida inicial.

Testou-se também o comportamento da vinil azida (95) em acetona na presença de outras bases como DBU e carbonato de potássio. Em ambos os casos, após 16 horas de reação, verificou-se o consumo total da vinil azida (95) ao contrário do que foi observado na reação com DABCO feita em 18 horas.

O espectro de RMN^{1}H do óleo bruto da reação com DBU, forneceu várias absorções, mas o singlete em 1,55 ppm referente a (110), apresentou-se como um dos mais intensos do espectro, indicando a presença significativa deste produto na mistura. Observou-se também um singlete intenso em 3,6 ppm, sugerindo-nos a presença de um produto ainda contendo a metoxila de éster.

A reação com carbonato de potássio não resultou na formação representativa de (110). No espectro de RMN^{1}H, observou-se o singlete em 1,55 ppm, mas de intensidade

relativamente baixa. Entre outros sinais, destacou-se no espectro, um singlete intenso, também na região de metoxila de éster, em 3,72 ppm.

Estas reações acima mereceriam um estudo à parte bem mais detalhado. Neste trabalho em específico não nos preocupamos em separar ou caracterizar os outros produtos formados juntamente com (110). Eventualmente isso poderá ser feito em estudos posteriores do nosso laboratório.

É importante ressaltar que a obtenção de (110) a partir da reação de (95) com acetona em base, foi válido no sentido de abrir perspectivas na utilização deste método para sintetizar outros heterocíclicos. Isso poderia ser feito através da utilização de outros solventes diferentes da acetona, mas que contenham centros eletrofílicos, como por exemplo acetonitrila, ou mesmo utilizando-se outras vinil azidas que apresentem prótons alílicos ácidos tal como em (95).

Dando continuidade ao trabalho, discutiremos a seguir sobre as reações feitas entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com nucleófilos nitrogenados (aminas, hidrazinas e amidinas).

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

2.2 - Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com aminas

2.2.1 - Reação com benzilamina

A reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89) e benzilamina (145) foi feita em benzeno durante 22 horas. Do óleo bruto separou-se um produto sólido (m=14% em peso da azirina), com ponto de fusão de 139°C e com as seguintes absorções no espectro de RMN^{1}H: multiplete centrado em 7,35 ppm (5H) de prótons aromáticos, singlete em 3,8 ppm (2H) sugerindo a presença de prótons metilénicos sem nenhum acoplamento, e outro singlete em 3,6 ppm (3H) atribuído à metoxila de éster.

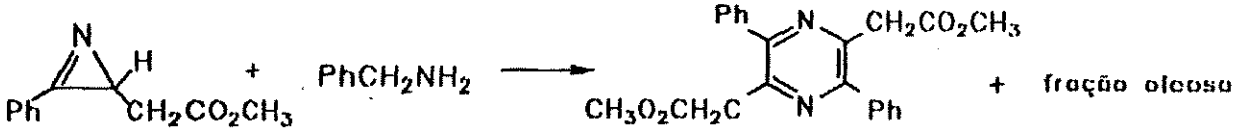
O espectro de infravermelho apresentou uma absorção em 1740 cm^{-1} característico de carbonila de éster. O espectro de massa indicou o íon molecular de 376 (34%), coerente com a junção de duas moléculas da azirina (PM=189) com perda de H_2.

A partir destes dados, propomos a obtenção da 3,6-difenil pirazina-2,5-diacetato de metila (146) (R=7%), resultante da dimerização da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89).

As fragmentações obtidas no espectro de massa (Esquema 38) apresentaram-se coerentes com a estrutura proposta.

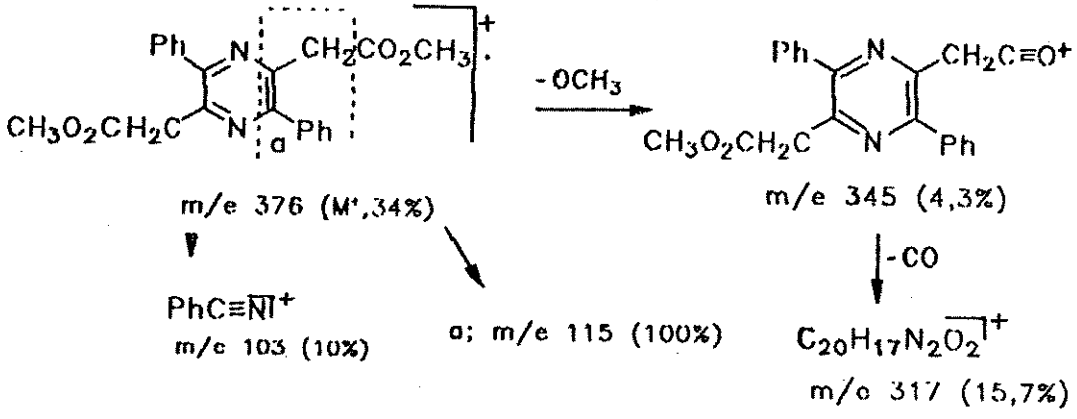
A dimerização de 1-azirinas na presença de aminas já é conhecido na literatura. Smolinsky e Feuer[48] obtiveram a

Esquema 37



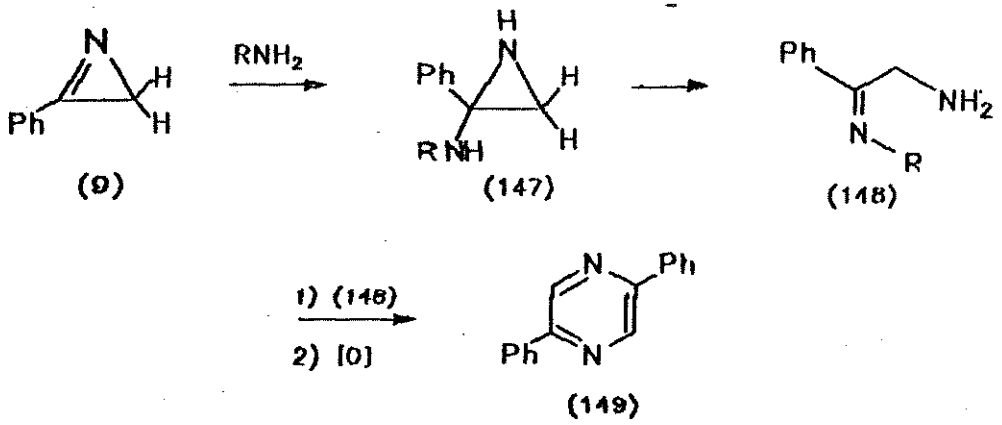
(89) (145) (146)

Esquema 38



2,5-difenilpirazina (149) como um dos produtos das reações entre a 2-fenil-1-azirina (9) e várias aminas (anilina, metil anilina, ciclohexilamina), (Esquema 39).

Esquema 39



(9) (147) (148) (149)

A formação da pirazina (146) pode ser explicada pelo mesmo caminho anterior.

O material oleoso remanescente da separação de (146), apresentou no espectro de RMN^{1}H, entre outras absorções menores, sinais na região de prótons aromáticos e singletes em 4,4 (2H), 4,25 ppm (1H) e 3,55 ppm, sendo este último correspondente à metoxila de éster.

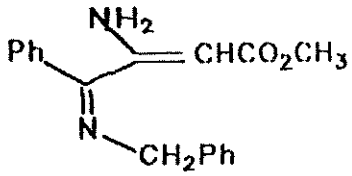
Tentativas de cristalização do produto em vários solventes, ou purificação em coluna cromatográfica (florisil, hexano), não foram satisfatórias. Tentou-se a cristalização das frações menos impuras resultantes da coluna, mas também não se obteve sucesso.

Como o espectro de infravermelho da fração oleosa indicou absorções referentes ao NH_2 (3470 cm^{-1} e 3350 cm^{-1}), tentamos obter o derivado N-acetilado, deixando-se a mistura na presença de anidrido acético e piridina durante uma noite.

Não houve entretanto, nenhum indício de acetilação, o que nos levou a pensar na presença de um grupamento amina pouco reativo.

A absorção referente à carbonila do éster foi observada em 1675 cm^{-1} indicando um grupamento éster α,β-insaturado .

Os dados nos pareceram coerentes com a estrutura da β-benzilimino-β-enamino éster (150), mas devido a dificuldade na purificação, não foi possível confirmá-la pelos dados de espectro de massa.



(150)

Efetuou-se então, reações com outras aminas a fim de verificar se ocorria a formação do mesmo tipo de sistema e se em algum caso conseguia-se purificar o produto final para facilitar a sua caracterização.

2.2.2 - Reação com t-butilamina

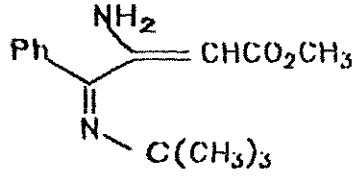
A 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila foi deixada reagindo em benzeno durante 5 dias. Notou-se um escurecimento acentuado dessa solução reacional e também a formação de um material sólido escuro na parede do balão.

Não se conseguiu identificar o sólido isolado (m=36% peso da azirina). Este se apresentou insolúvel em CCl_4 ou $CDCl_3$, solventes comumente utilizados na obtenção dos espectros de RMN^{1}H. Além disso mostrou-se infundível até a temperatura de 300^oC e seu espectro de infravermelho apresentou bandas largas na região de 3500 a 2900 cm^{-1} e entre 1750 a 1640 cm^{-1}.

O espectro de RMN^{1}H da fração oleosa remanescente, apresentou como absorções principais, multiplete entre 7,5 a 6,9

ppm de prótons aromáticos, singletes em 4,0 ppm (1H), 3,5 ppm (3H) da metoxila de éster e em 1,1 ppm (9H) referentes aos prótons do grupo t-butil.

Sugeriu-se aqui a obtenção de um sistema análogo ao proposto na reação anterior, ou seja, a 3-amino-4-t-butilimino-4 fenil-3-butenoato de metila (151).



(151)

Tentou-se purificar este produto por cromatografia em coluna (florisil), com eluição inicial de hexano e aumento da polaridade com éter etílico. As frações contendo o composto desejado foram recolhidas na eluição de hexano e éter 98:2, mas estas ainda apresentaram-se impuras. As mesmas foram combinadas (m=50% peso do óleo inicial) e deixadas em hexano no freezer.

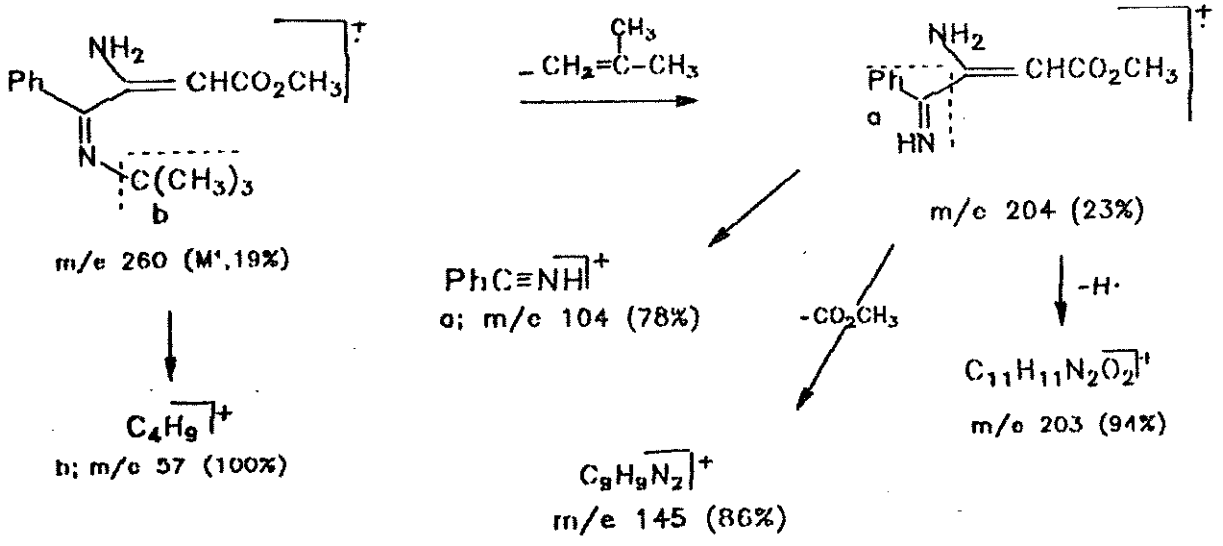
Pelo tratamento acima, conseguiu-se isolar somente uma pequena quantidade de sólido puro (m=18,7% peso do óleo inicial), mas suficiente para a obtenção de dados espectroscópicos, que estão indicados na tabela 9, os quais foram importantes na caracterização e confirmação final da estrutura (151) e consequentemente da (150).

Tabela 9: Dados espectroscópicos referentes ao produto (151)

RMN^{1}H (CCl_4) δ(ppm)	7,4 (m,3H,aromático); 7,2 (m,2H,aromático); 6,4 (absorção larga,NH); 4,0 (s,1H,olefínico); 3,5 (s,3H,metoxila); 1,1 (s,9H,t-butil)
IV(KBr) cm^{-1}	3460; 3340 (NH_2) 1670 (C=O, conjugado)
EM m/e	260 (M^+)

Os seguintes fragmentos foram sugeridos a partir dos sinais observados no espectro de massa:

Esquema 40



Em relação às absorções no espectro de RMN^{1}H, chamou-nos

a atenção o fato de dois prótons do anel aromático aparecerem em campo mais alto, em relação aos outros três.

O que ocorre normalmente quando o fenila está ligado coplanarmente a grupamento imino (C=N), é uma desproteção dos prótons orto em relação aos meta e para, devido ao efeito de anisotropia magnética causada pelo C=N, similarmente ao que acontece quando se tem fenila ligado diretamente a uma carbonila[41a]. Nestes casos as absorções referentes aos prótons orto encontram-se em torno de 7,8 ppm e os outros em torno de 7,4 ppm.

O fato de não ter sido observado sinal na região de 7,8 ppm no espectro do produto (151), indica a ausência do efeito de desproteção anisotrópica causada pelo C=N sobre os prótons orto do anel. Isto sugere a não coplanaridade entre o fenila e a ligação imino no composto (151).

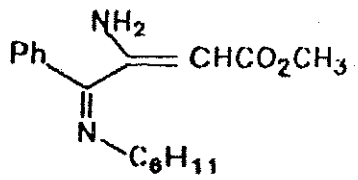
Considerar apenas este argumento, no entanto, não nos pareceu suficiente para justificar a acentuada proteção dos dois prótons fenílicos. É provável que esta blindagem seja decorrente do efeito de anisotropia magnética exercido por um outro grupo presente na molécula.

Para avaliarmos o fato acima, seria importante saber qual a posição espacial relativa do grupo fenila na molécula (151). Neste sentido, estamos atualmente elaborando cálculos teóricos de otimização de geometria pelo método semi-empírico AM-1 (Austin Model 1)[49], para determinarmos a geometria preferencial de (151).

2.2.3 - Reação com ciclohexilamina

O material bruto resultante da reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila e ciclohexilamina (feita em benzeno), apresentou no espectro de RMN^{1}H, sinais condizentes com o produto 3-amino-4-ciclohexilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (152). Observou-se uma absorção larga em 6,4 ppm tal como no espectro do produto (151), singletes em 4,2 ppm correspondente ao próton olefínico e em 3,5 ppm da metoxila, e ainda as absorções referentes ao ciclohexil entre 2,0 a 0,9 ppm.

Tentativas de purificação deste produto, pelos mesmos métodos utilizados anteriormente foram realizadas, mas não foram eficientes.

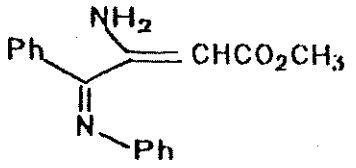


(152)

2.2.4 - Reação com anilina

A reação com anilina feita em benzeno e por 22 horas, resultou numa mistura de produtos bem mais complexa. Porém, entre

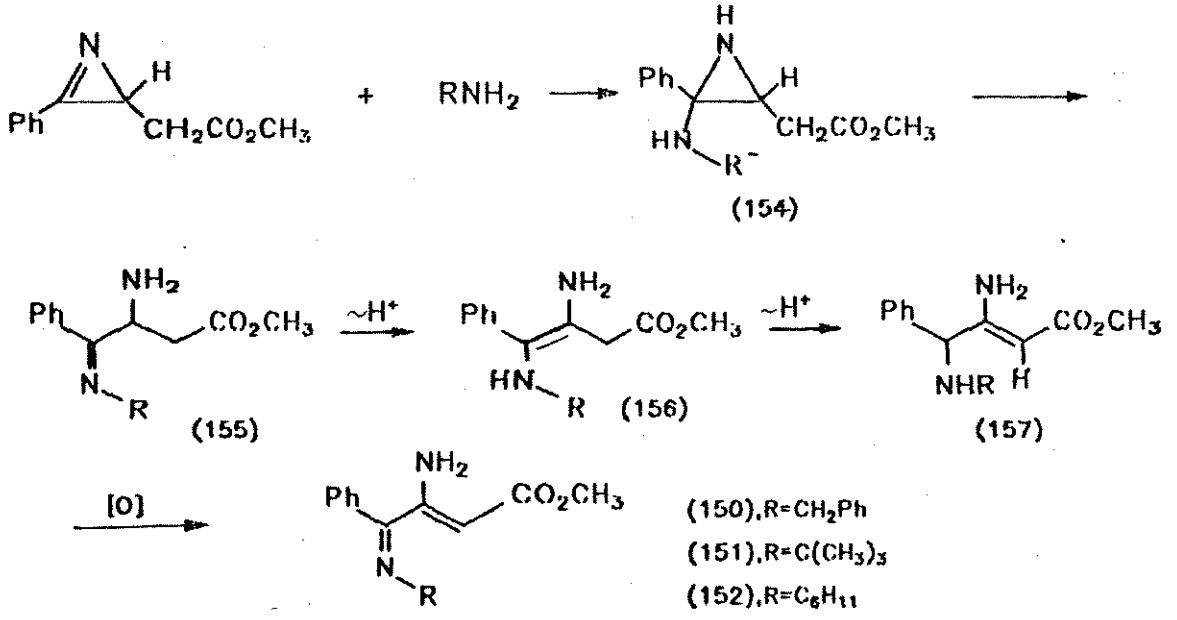
as várias absorções presentes no espectro de RMN^{1}H verificou-se um singlete em 4,5 ppm que poderia ser atribuído ao próton olefínico do produto (153).



(153)

A formação desses sistemas β-imino-β-enamino ésteres a partir das reações de (89) com aminas foi explicada pelo seguinte mecanismo: ataque da amina sobre o carbono imino, clivagem da ligação C-N da aziridina (154), tautomerização de (155) e em seguida de (156), e finalmente a oxidação do intermediário (157), (Esquema 41).

Esquema 41

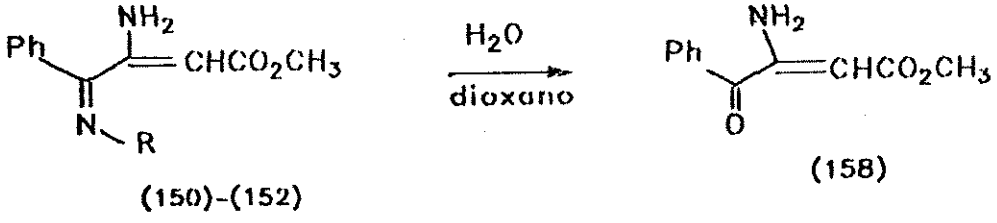


2.2.5 - Hidrólise dos β-imino-β-enamino ésteres (150, 151, 152)

Considerando-se que a ligação imino é facilmente convertível em carbonila, nas condições de hidrólise[38b], submetemos os materiais brutos contendo os produtos (150), (151) e (152), à hidrólise branda na presença de água e dioxano.

O produto resultante foi separado por cromatografia em coluna (florisil) ou em placa preparativa. Os dados espectroscópicos, relacionados na tabela 10, mostraram-se concordantes com a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158). Juntamente com (158), separou-se também a pirazina (146).

Esquema 42



(150)-(152) (158)

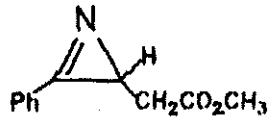
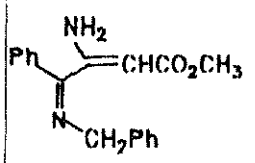
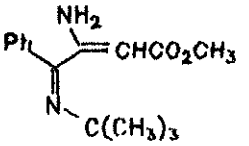
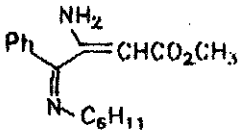
Tabela 10: Dados referentes a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158)

RMN^{1}H (CCl_4) δ(ppm)	7,8 (m,2H,H-orto), (7,45,m,3H,H-meta e para); 5,0 (s,1H,H-olefínico); 3,65 (s,3H,H-metoxila)
IV (KBr) cm^{-1}	3340, 3340 (NH_2); 1680 (C=O)

A sequência de reações efetuadas até a obtenção de (158), bem como os rendimentos em cada caso, estão indicadas na tabela 11.

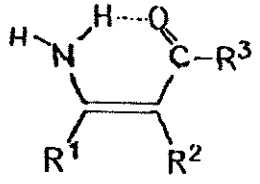
Vale citar que, pela comparação do espectro de RMN^{1}H do produto hidrolisado (158) com os espectros dos β-imino-β-enamino ésteres impuros, constatou-se que um dos compostos sempre presentes juntamente com os imino derivados, referia-se ao composto (158). Isto indica uma certa instabilidade desses iminos, o que justifica a dificuldade encontrada na purificação dos mesmos.

Tabela 11: Sequência de obtenção da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158)

Reagente	Aminas	Solvente (tempo)	Intermediário	Condições de hidrólise	Tempo	% de (158)	% de (146)
	$PhCH_2NH_2$	benzeno (22h)		H_2O / Dioxano (1/1.5)	4dias	20%	7%
	$(CH_3)_3CNH_2$	benzeno (5dias)			4dias	22%	4%
	$C_6H_{11}NH_2$	benzeno (22h)			4dias	19%	4%

2.2.6 - Sobre a geometria da ligação C=C e C=N nos enamino ésteres obtidos

É sabido que as enaminonas (enamino ésteres ou cetonas) primárias, apresentam preferencialmente uma geometria cis (ou Z), devido a formação da ponte de hidrogênio entre o oxigênio da carbonila e um dos prótons do NH_2 [50].



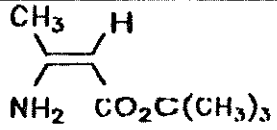
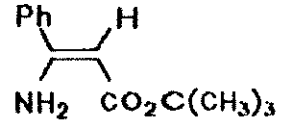
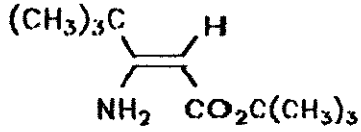
(159)

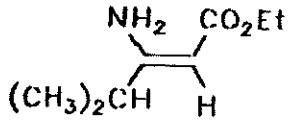
A quelação, acima ilustrada, pode ser evidenciada pelo aparecimento de absorções distintas para cada próton do NH_2, no espectro de RMN^1H.

Esta diferenciação, entretanto, nem sempre é visível, observando-se apenas uma única absorção larga para os dois prótons. Isso foi verificado, por exemplo, nos espectro dos enamino-ésteres da tabela 12 descritos por Hiyama e colaboradores [51].

Mas dependendo do solvente utilizado na obtenção do espectro de RMN^1H, pode-se realmente, verificar duas absorções distintas para cada próton do NH_2. Aberhart e Lin [52] observaram uma única absorção em 6,43 ppm para os prótons da amina no espectro de RMN^1H do produto (163), tirado em $CDCl_3$, semelhantemente aos exemplos da tabela 12 Mas em dimetilsulfóxido deuterado $(CH_3)_2SO$-

Tabela 12: Dados de RMN^{1}H ($CDCl_3$) de alguns β-enamino ésteres primários

Composto	δ (ppm)
 (160)	1,46 (s,9H); 1,84 (s,3H); 4,42 (s,1H); 5,0-6,7 (sinal largo, 2H,NH_2)
 (161)	1,49 (s,9H); 4,86 (s,1H); 5,8-6,8 (sinal largo, 2H,NH_2); 7,3-7,6 (m,5H)
 (162)	1,14 (s,9H); 1,45 (s,9H); 4,52 (s,1H); 5,9-7,0 (sinal largo, 2H,NH_2)



(163)

d_6, os autores observaram dois sinais, um em δ=6,9 ppm e outro em δ=7,6 ppm, sendo este último correspondente ao próton quelado intramolecularmente.

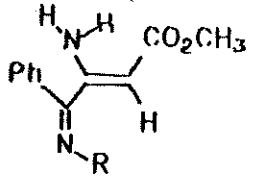
No espectro de RMN^{1}H (CCl_4) do produto (151), a priori, as absorções referentes ao NH_2 não se mostraram visíveis. Somente com o aumento da intensidade dos sinais próximos aos dos aromáticos, foi possível detectar dois conjuntos de absorções largas, uma em 7,5 ppm (referente ao NH quelado) e outra em 6,4

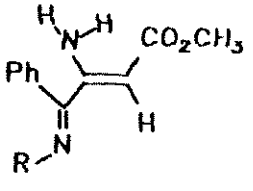
ppm, evidenciando assim a existência da ponte de hidrogênio intramolecular.

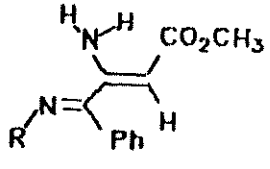
Quanto aos enamino ésteres (150) e (152), não foi possível obter a mesma evidência acima, pois não se conseguiu espectros destes produtos puros.

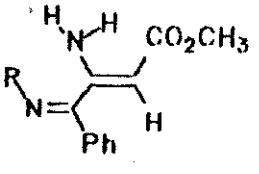
No espectro de RMN^{1}H do β-ceto-β-enamino éster (158) (em CCl_4), não foi observado nenhuma absorção definida referente aos prótons do NH_2 (mesmo com o aumento na intensidade dos sinais). O que se verificou foi uma ligeira ascendência na linha de integração desde 9,0 ppm até a região de prótons aromáticos, indicando que os prótons NH_2 encontram-se espalhados neste intervalo.

Nos β-imino-β-enamino ésteres obtidos, devido a presença de C=N, temos que levar em conta a isomeria desta ligação e também a conformação de C=N em relação à ligação C=C. Fixando-se a geometria da dupla C=C devido à ponte de hidrogênio já mencionada, temos que considerar ainda a existência de mais quatro isômeros, os quais estão indicados abaixo:







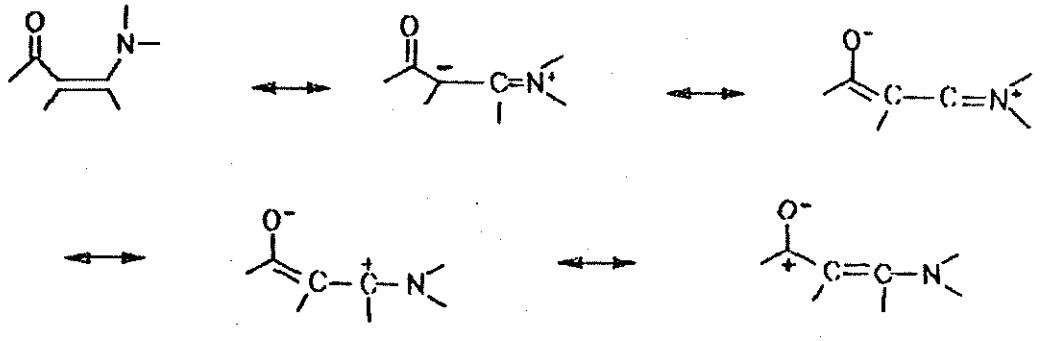


Especificamente para o produto (151), [R=C(CH$_3$)$_3$], como já citado, cálculos teóricos utilizando-se o método semi-empírico AM-1 estão em fase de elaboração, a fim de descobrir qual das geometrias acima é a mais estável. A partir disso, espera-se encontrar uma explicação para o fato de dois prótons do anel aromático estarem mais protegidos em relação aos outros três, no espectro de RMN^{1}H deste composto.

2.2.7 - Reatividade dos β-enamino ésteres obtidos

As enaminonas (enamino ésteres ou enamino cetonas), assim como as 1-azirinas, são importantes precursores na obtenção de diferentes compostos heterocíclicos[59].

São sistemas sinteticamente versáteis, pois apresentam vários centros ativados suscetíveis a ataque nucleofílico (carbonila e C-β) e eletrofílico (oxigênio, nitrogênio, C-α), como podemos visualizar nas estruturas de ressonância abaixo indicadas:



Na maioria dos estudos relatados na literatura, sobre a reatividade de β-enamino ésteres ou cetonas, estes compostos quando substituídos na posição β, contem grupos alquil ou aril, não sendo muito explorado a reatividade de enaminonas β-funcionalizados, tais como os β-ceto e β-imino derivados (158), (150), (151) e (152), obtidos neste trabalho.

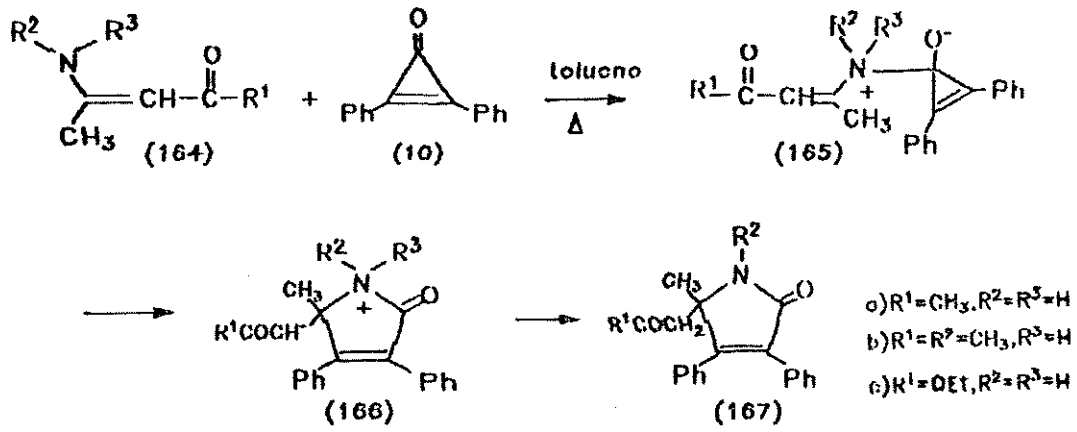
Recentemente Van Sant e South[45] descreveram a síntese de algumas β-enaminonas β-funcionalizadas (segundo o esquema 31), incluindo o correspondente etil éster do produto (158), ou seja, composto (126, R^1=Ph; R^2=CO_2Et).

Embora os autores mencionem no trabalho, a importancia deste tipo de sistemas como intermediários na síntese de novos heterocíclicos, não relataram ainda,nenhuma aplicação sintética dos mesmos. Resolvemos então, investigar um pouco sobre a reatividade dos sistemas β-enamino ésteres β-funcionalizados aqui obtidos.

2.2.7.1 - Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil 2-propenoato de metila e difenilciclopropenona

É sabido que as enaminonas β-metil substituídas (164), reagem com a difenilciclopropenona (10) sob condições de refluxo em tolueno durante 5 dias, fornecendo as 1,5-dihidro-2H pirrol-2-onas (167) [54], (Esquema 43).

Esquema 43



Baseando-se nestes resultados, testamos o comportamento da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158) frente à difenil ciclopropenona (10), nas mesmas condições citadas acima.

Em contraste com a observação anterior, não houve neste caso, nenhuma reação química, recuperando-se ambos os reagentes.

A baixa reatividade do nitrogênio no composto (158) foi atribuída à presença do grupo benzoíla sobre o carbono β. Consideramos que o caráter retirador de elétrons deste grupo, estaria diminuindo a densidade eletrônica sobre a dupla C=C, e em consequência, os pares de elétrons livres do nitrogênio, estariam mais comprometidos, na conjugação -N-C=C-CO-, explicando a baixa nucleofilicidade deste nitrogênio.

A reação entre (158) e difenilciclopropenona, foi tentada em seguida sob refluxo em xileno (1 noite), mas nestas condições obteve-se uma mistura complexa de produtos.

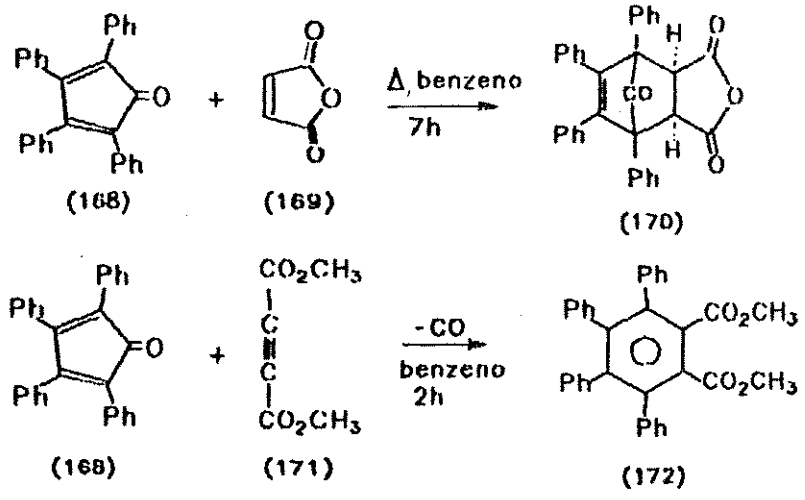
2.2.7.2 - Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil 2-propenoato de metila e tetrafenilciclopentadienona

A tetrafenilciclopentadienona[55,56], também conhecido como tetraciclona, é um reagente bastante utilizado nas reações de Diels-Alder devido à sua alta reatividade.

O uso deste dieno é bastante vantajoso, pois o seu consumo na reação pode ser visualizado pelo desaparecimento da sua cor púrpura inicial[56].

Uma variedade de dienófilos reagem com a tetrafenil ciclopropenona (168), sendo que os dienófilos com substituintes retiradores de elétrons apresentam uma reatividade maior frente a (168). Podemos citar como exemplo, as reações com anidrido maleico (169) e com acetileno dicarboxilato de metila (171), que levam respectivamente aos produtos (170) e (172), (Esquema 44).

Esquema 44



Como o produto (158) também apresenta uma dupla ligação (C=C) contendo substituintes retiradores de elétrons (benzoil e éster), testamos a reatividade deste sistema frente a tetrafenil ciclopentadienona (168).

Inicialmente deixamos a mistura acima sob refluxo em benzeno durante 20 horas, mas nenhuma transformação foi observada, recuperando-se os reagentes.

A mesma mistura foi então refluxada em tolueno durante 24 horas. Novamente recuperou-se os reagentes.

Este resultado nos mostra que a dupla C=C do composto (158), embora contendo grupos retiradores de elétrons, não está suficientemente ativada para reagir com (168).

Atribuiu-se esta baixa reatividade à presença do substituinte amina sobre a dupla. Pelo seu caráter doador de elétrons, este grupo poderia estar compensando o efeito retirador dos substituintes benzoil e éster.

Este raciocínio está paralelamente ligado ao argumento utilizado para explicar a baixa reatividade do nitrogênio na reação de (158) com a difenilciclopropenona.

2.2.7.3 - Ciclização da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila na presença de borohidreto de sódio

Sabendo-se que borohidreto de sódio, reduz seletivamente um grupamento cetona, na presença de C=C e COOEt[38b], testamos o comportamento da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158) diante deste redutor, deixando-se a mistura em etanol durante 17 horas.

A reação forneceu um produto sólido [m=84,4% peso de (158)], apresentando ponto de fusão de 99°C e os seguintes sinais no espectro de RMN^{1}H: multiplete em 7,25 ppm de prótons aromáticos, singlete em 5,55 ppm referente a um próton e um singlete largo em 4,8 ppm proporcional a três prótons. Em água deuterada, observou-se um singlete correspondente a um próton neste último deslocamento, coerente a presença de prótons NH_2.

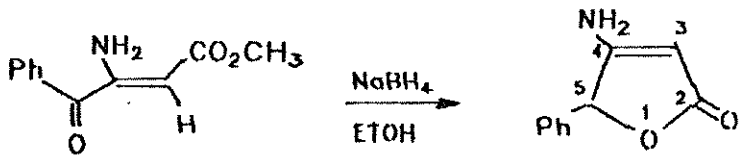
O espectro de infravermemlho apresentou absorções em 3410 e 3200 cm^{-1} de NH_2, em 1725 cm^{-1} de carbonila de éster e em 1650 cm^{-1} de C=C.

Em função destes dados, sugerimos a obtenção da 4-amino 5-fenil-2 (5H) furanona (173), (R=98%).

O deslocamento químico de 4,8 ppm foi atribuído ao H olefínico e ao NH_2, e o de 5,55 ppm ao próton benzílico (em C-5).

Embora já citado na literatura, não encontramos dados espectroscópicos ou de ponto de fusão do composto (173) para

Esquema 45



(158) (173)

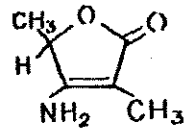
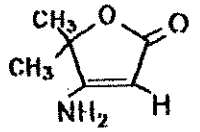
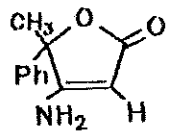
compararmos com os obtidos, pois os trabalhos descritos citando a sua preparação estão patenteadas[57]. Vale mencionar, entretanto, que o deslocamento químico atribuído ao H olefínico, e também as absorções presentes no espectro de infravermelho (referentes a NH_2, C=O e C=C), estão bem concordantes com os apresentados pelas amino furanonas exemplificadas na tabela 13[58].

O interesse na síntese de derivados de 4-amino-2(5H) furanonas, é bastante grande pois estes são importantes intermediários na obtenção de antibactericidas, anti-hipertensivos e anticancerígenos.

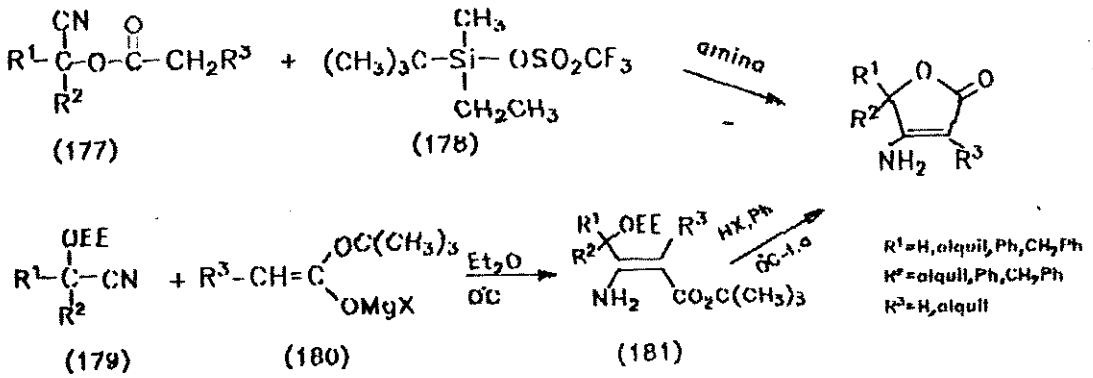
A maioria dos procedimentos descritos sobre a preparação destes sistemas encontram-se patenteadas e envolvem além disso, a utilização de reagentes relativamente complexos e condições reacionais cuidadosas, como podemos ver nos métodos exemplificados no esquema 46.

A obtenção de (173) a partir da ciclização da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158) em $NaBH_4$ pode ser considerado um método bem mais simples, em comparação com os descritos na literatura.

Tabela 13: Dados espectroscópicos de algumas 4-amino-2 (5H) furanonas

Composto	RMN^{1}H (CDCl$_3$, DMSO-d$_6$) δ(ppm)[a]	IV (KBr) cm^{-1}
 (174)	1,48(d,J=6Hz,3H); 1,66(s,3H); 4,73(q,J=6Hz); 4,83(sinal largo,2H,NH_2)	3480, 3370; 1720; 1670
 (175)	1,48(s,6H); 4,48(s,1H); 6,4-6,7(sinal largo,2H,NH_2)	3400, 3350; 1720; 1660
 (176)	1,90(s,3H); 4,68(s,1H); 6,31(sinal largo,2H,NH_2); 7,3-7,6(m,5H)	3400, 3205; 1700; 1665

Esquema 46



(177) (178) (179) (180) (181)

2.2.7.4 - Tentativa de ciclização da 3-amino-4-t butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila

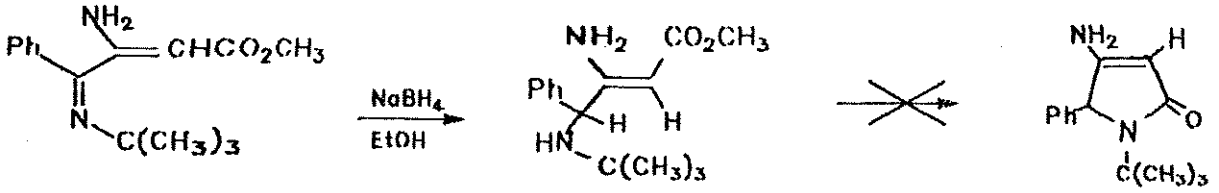
Baseando-se na reação anterior (ciclização de (158), interessou-nos avaliar também,o comportamento da 3-amino-4 t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151) na presença de borohidreto de sódio, para verificarmos se num processo análogo ao da obtenção de (163), obteríamos o correspondente derivado 4-amino-pirrolona.

A reação foi testada igualmente em etanol e durante 20 horas.

No espectro de RMN^{1}H do óleo resultante, observou-se um singlete largo na região de prótons aromáticos em 7,2 ppm, coerente com fenila ligado a carbono sp^{3}; singletes em 4,3 e 4,2 ppm, atribuíveis ao próton olefínico α à carbonila e ao metínico, resultante da redução da ligação C=N; singletes em 3,49 e 1,1 ppm referentes à metoxila e ao t-butil do reagente (151) e singletes em 3,5 e 1,13 ppm (com o dobro da intensidade em relação aos anteriores), atribuídos à metoxila e ao t-butil do produto reduzido.

Sugerimos aqui, a obtenção de uma mistura contendo o composto (151) e o produto reduzido (182), não tendo ocorrido neste caso, a ciclização de (151)levando ao derivado 4-amino-pirrolona (183), (Esquema 47).

Esquema 47



(151) (182) (183)

A não formação do produto (183) poderia ser explicado pelo efeito estérico do grupamento t-butil, que deve estar impedindo o ataque do nitrogênio diretamente ligado a este grupo, sobre a carbonila do éster.

A velocidade lenta da redução, pode ser atribuída analogamente ao mesmo efeito estérico.

2.2.7.5 - Tentativa de ciclização da 3-amino-4 benzilimino-4-fenil-2-butenoato de metila

Como a ciclização não foi satisfatória a partir do produto (151), tentamos a mesma reação, utilizando-se a 3-amino-4 benzilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (150), que não apresenta substituinte volumoso sobre o nitrogênio do imino.

As mesmas condições reacionais anteriores foram aplicadas. Neste caso, porém, uma mistura complexa de vários produtos foi obtida. Entre as várias absorções no espectro de RMN^{1}H, observou-se um triplete em 1,2 ppm, sugerindo a incorporação do etanol (solvente utilizado) em um dos compostos

formados.

Tentou-se a separação de algum produto analisável por cromatografia em placa preparativa, mas todas as frações forneceram, igualmente, espectros bastante complexos.

Neste caso, o menor impedimento estérico do grupo benzil deve estar permitindo a ocorrência de várias reações colaterais, o que não se observou na reação com (151), justamente porque o substituinte bastante volumoso (t-butil) presente na molécula, deve estar conferindo uma reatividade bem mais seletiva.

2.3 - Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com hidrazinas

2.3.1 - Reação com hidrazina

A reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com hidrazina foi realizada em metanol, durante 15 horas.

Cabe explicar que escolhemos como solvente o metanol, pois nas reações feitas entre 1-azirinas 3-vinil substituídas e hidrazina num estudo anterior a este[30], metanol forneceu resultados melhores entre outros solventes testados.

Da reação acima isolou-se um produto sólido com ponto de fusão de 199°C e apresentando no espectro de infravermelho, uma absorção larga entre 3260 a 2860 cm^{-1} característico de NH, e uma absorção em 1650 cm^{-1} indicando a presença de carbonila de amida.

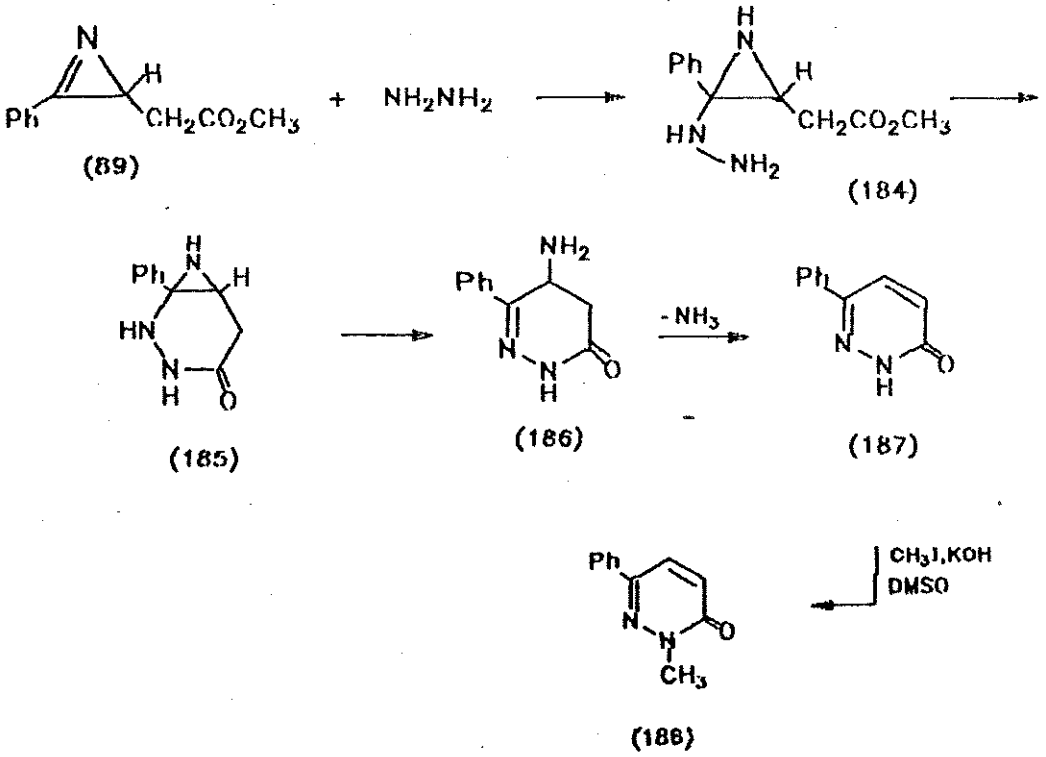
O produto apresentou insolubilidade em CCl_4 e $CDCl_3$, de maneira que seu espectro de RMN^{1}H foi obtido em ácido trifluoroacético. Observou-se no espectro sinais somente na região de prótons aromáticos (8,1-7,3 ppm), indicando assim a perda da metoxila do éster.

Para comprovar a presença de NH, efetuou-se uma reação de metilação utilizando-se iodeto de metila, hidróxido de potássio e dimetilsulfóxido como solvente. O produto resultante (ponto de fusão 106-8°C), apresentou no espectro de RMN^{1}H um singlete em 3,7

ppm referente à metila sobre nitrogênio, e no seu espectro de infravermelho não verificamos mais a absorção relativo ao NH.

Pelas observações anteriores, propomos a obtenção da 6-fenil-3(2H)-piridazinona (187), (R=98%). Explicou-se a sua formação pelo ataque inicial da hidrazina sobre o carbono imino levando ao intermediário aziridina (184); ataque do segundo nitrogênio da hidrazina sobre a carbonila do éster, levando ao biciclo (185); clivagem da ligação C-N do anel aziridina, seguida de perda de amonia resultando em (187), (Esquema 48).

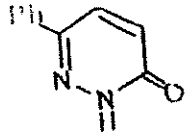
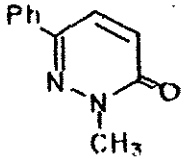
Esquema 48



Sugerimos aqui, a passagem por um intermediário bicilo aziridina baseando-se nos mecanismos já propostos em várias reações de 1-azirinas 3-funcionalizadas com hidrazinas (vide capítulo I, ítem 1.3). No entanto, podemos considerar a formação de (187) também a partir da ruptura inicial da ligação C-N da aziridina (184) e posterior ataque nucleofílico sobre o grupamento éster.

Quanto aos produtos (187) e (188), ambos já são conhecidos e os dados de ponto de fusão e de infravermelho descritos na literatura[59], relacionados na tabela 14, estão bem consistentes com os obtidos aqui.

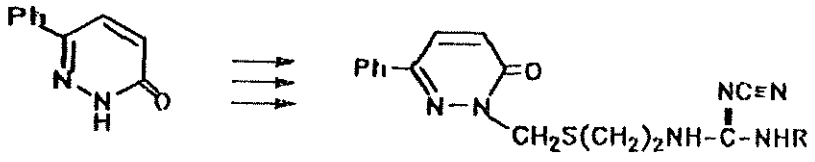
Tabela 14: Dados da literatura referentes à 6-fenil-3(2H)-piridazinona e ao seu derivado N-metilado

Composto	Ponto de fusão	IV (KBr), cm^{-1}
	199°C	3125-2860 (NH) 1650 (C=O)
	105-6°C	1666 (C=O)

É interessante citar que as 3(2H)-piridazinonas são

importantes intermediários para a obtenção de compostos com atividades inseticidas ou farmacológicas[60]. Os derivados contendo grupamento 2-ciano-guanidina como (189) por exemplo, apresentam alta atividade anti-secretória e anti-úlcera[61].

Esquema 49



(187) (189)

Os métodos sintéticos descritos para a preparação da 6-fenil-3(2H)-piridazinona envolvem reações de hidrazinas com compostos dicarbonilados como os ácidos β-benzoil-propanóico, β-benzoil-α-hidróxi-propanóico e β-benzoil acrílico[62]. Detalhes sobre as condições experimentais nestes métodos, geralmente estão patenteadas.

A reação entre a azirina (89) e hidrazina pode ser considerado como um método alternativo para a obtenção da piridazinona (187).

2.3.2 - Reação com 1,1-dimetilhidrazina

A reação com a 1,1-dimetilhidrazina foi feita inicialmente em metanol durante 22 horas.

Do material bruto, separamos um produto sólido e uma fração oleosa. O primeiro foi identificado como sendo a pirazina (146), formada em 18% de rendimento..

A fração oleosa apresentou no espectro de RMN^{1}H, os seguintes sinais principais: multiplete entre 7,5 a 7.0 ppm de prótons aromáticos; singlete em 3,5 ppm referente à metoxila do éster e outro singlete em 2,3 ppm com o dobro da intensidade do primeiro, referente às duas metilas sobre o nitrogênio. Observamos ainda multipletes entre 4,1 a 3,8 ppm e entre 3,0 a 2,5 ppm, além de uma absorção larga em 1,6 ppm, sugerindo a presença de NH_2.

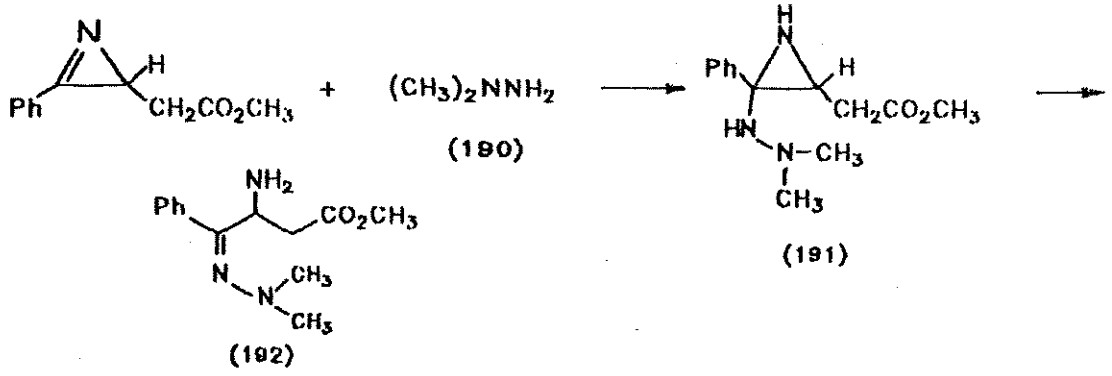
O espectro de infravermelho apresentou absorções em 3460 cm^{-1}, 3340 cm^{-1} e em 1740 cm^{-1}, confirmando a existência de grupamento amina e da carbonila de éster.

Levando-se em conta que o deslocamento químico de próton de CH ligado diretamente a NH_2 situa-se na região próxima de 4,0 ppm e de CH_2 α à carbonila próximo de 3,0 ppm[68], propomos nesta reação, a obtenção da 3-amino-4-N,N-dimetilhidrazono-4-fenil 3-butanoato de metila (192), (Esquema 50), decorrente da clivagem C-N do intermediário (191).

A obtenção de sinais complexos para os prótons CH e CH_2, está coerente com o sistema ABX[41c] presente em (192), resultado da não equivalência dos prótons metilênicos, em consequência do carbono vizinho ser assimétrico.

Como o produto não estava completamente puro, impossibilitando a confirmação da estrutura (192) pelo espectro

Esquema 50



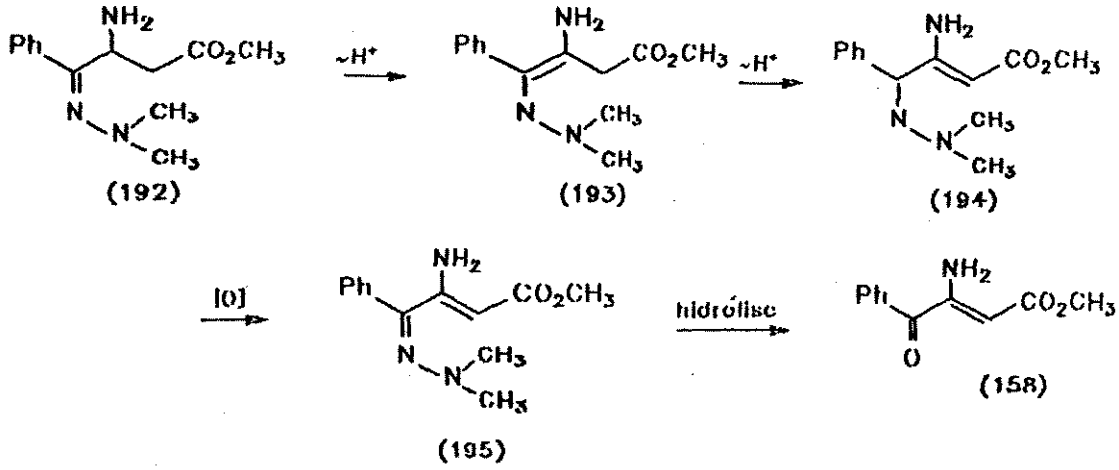
de massa, várias tentativas de purificação deste material foram feitas.

Inicialmente tentamos a cristalização do produto utilizando-se hexano, benzeno, ou combinações de hexano e CH_2Cl_2, hexano e metanol ou hexano e benzeno. Em todos os casos não se verificou qualquer indício de cristalização.

Em seguida tratamos o material em coluna cromatográfica de florisil com eluição de hexano. Novamente não se conseguiu purificar o produto. A maioria das frações recolhidas,forneceram espectros de RMN^{1}H bastante complexos, contendo inclusive, sinais não verificados inicialmente, sugerindo-nos a decomposição do produto dentro da coluna. No espectro de algumas frações menos impuras observou-se singletes em 5,0 ppm e 3,6 ppm correspondentes à 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158).

Considerando-se que a formação de (158) é possível a partir de (192) conforme o mecanismo indicado no esquema 51, podemos tomar este fato como uma confirmação da presença inicial

Esquema 51

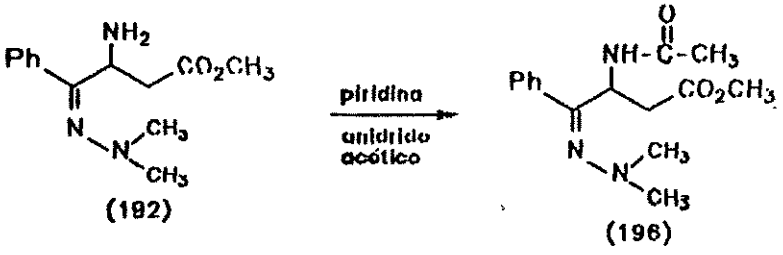


de (192).

Devido a dificuldade encontrada na purificação de (192), partimos em seguida para as tentativas de obtenção de derivados sólidos.

Primeiramente deixamos o material oleoso na presença de anidrido acético e piridina durante uma noite. O espectro de RMN^{1}H do óleo bruto apresentou entre outros sinais um singlete em 1,8 ppm referente a $CH_3C{=}O$, evidenciando a obtenção do derivado N-acetilado.

Esquema 52



Tentamos isolar o composto (196) por cristalização em hexano ou benzeno. Não conseguimos uma separação efetiva deste produto. Houve a precipitação de traços de material sólido mas este se apresentou impuro.

Cromatografamos então a mistura bruta em coluna de florisil com eluição de hexano. A separação neste caso também não foi muito efetiva, mas pelo espectro de algumas frações menos impuras, conseguimos detectar sinais coerentes com o produto (196), ou seja, um multiplete em 5,0 ppm atribuído ao próton metínico; singletes em 3,55 ppm e 1,8 ppm respectivos à metoxila e à metila do acetil e um duplete em 2,6 ppm atribuído ao CH_2 α ao éster.

Juntamente com os sinais acima, verificamos também singletes em 3,8 e 3,6 ppm referentes à pirazina (146). Esta observação, também confirma em parte, a estrutura de (192), já que a dimerização é possível a partir deste último.

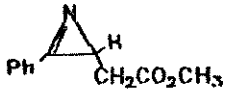
Apesar de não terem sido bem sucedidas todas as tentativas de purificação, tanto de (192) como do seu derivado N-acetilado (196), conseguimos obter evidências indiretas que favorecem a estrutura (192), tais como a formação de (158) e (146).

Além da acetilação foram efetuadas reações com cloreto de tosila e com isotiocianato de fenila, reagentes igualmente utilizados na obtenção de derivados sólidos a partir de compostos contendo grupamento amina[64,65]. Ambas, porém, levaram a misturas

relativamente complexas.

Para explorar um pouco sobre a influência do solvente no processo de dimerização da azirina (89) na presença de 1,1-dimetilhidrazina, testamos a reação em outros solventes tais como acetonitrila e benzeno. Os resultados, em comparação com o obtido em metanol, estão indicados na tabela 15.

Tabela 15: Formação da pirazina (146) a partir da azirina (89) na na presença de 1,1-dimetilhidrazina em diferentes solventes

Reagentes	solvente	tempo de reação	observações
 + $(CH_3)_2NNH_2$	metanol	22 h	obtenção de 18% de (146); espectro de RMN^{1}H da fração oleosa contendo absorções referentes ao produto (192)
	acetonitrila	22 h	obtenção de 8% de (146); espectro de RMN^{1}H da fração oleosa idem ao anterior
	benzeno	16 h	nenhuma fração de (146) foi isolada; espectro de RMN^{1}H do óleo bruto indicou principalmente, sinais referentes a (89)

Constatamos que a dimerização de (89) levando à pirazina (146) é favorecida em metanol (solvente polar prótico).

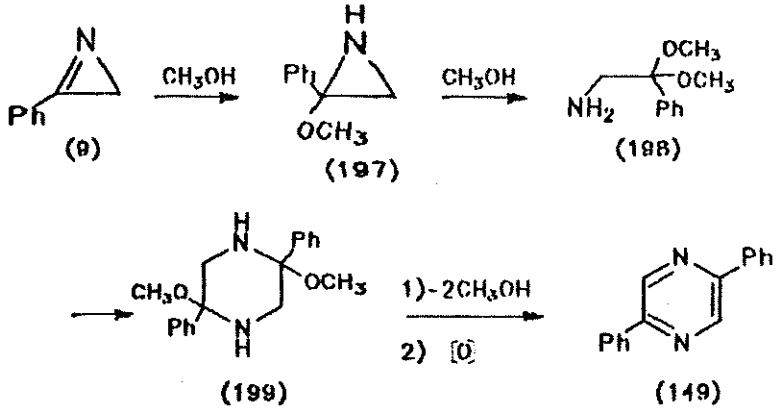
A formação de (146) nos solventes utilizados pode ser explicada pelo mesmo mecanismo representado no esquema 39. Como em

metanol houve a formação de uma quantidade maior do dímero, consideramos possível que neste caso a dimerização estivesse ocorrendo também por um outro caminho, com a participação deste solvente.

Cabe mencionar que já são conhecidos vários exemplos[20,24,40,66] de reações de 1-azirinas com metanol levando aos respectivos dímeros.

Baseando-se na reação entre a 2-fenil-1-azirina (9) e metanol que resulta na 2,5-difenilpirazina (149), cujo mecanismo proposto[66] está mostrado no esquema 53, suspeitamos inicialmente que (146) estivesse se formando a partir de (89) de maneira análoga.

Esquema 53

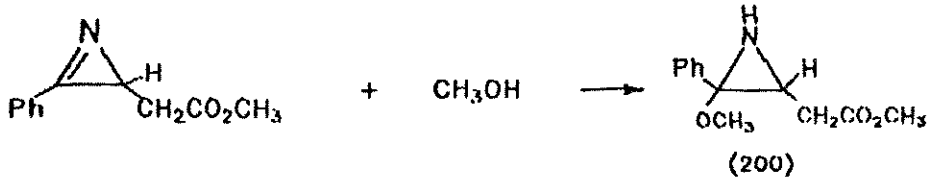


Mas ao deixarmos a azirina (89) em metanol durante 24 horas sem a presença da base 1,1-dimetilhidrazina, nenhum indício de (146) foi verificado, indicando que neste caso a

presença da base é necessária para a dimerização de (89).

Sugerimos então, um mecanismo no qual, inicialmente o metanol reagiria com a azirina (89) formando o intermediário aziridina (200), similarmente ao proposto no esquema anterior, e este atacaria uma segunda molécula de (200) levando no final ao dímero (146). Consideramos que a base poderia estar catalisando a dimerização, pela abstração do próton sobre o nitrogênio na aziridina (200), tornando-a mais nucleofílica.

Esquema 54



(200)

1)base
2)(200)
3) [O]

(146)

2.3.3 - Reação com fenilhidrazina

A reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila e fenilhidrazina foi testada inicialmente em metanol (24 horas). Tentativas de separar algum produto analisável, por cristalização

ou por cromatografia em coluna, foram infrutíferas. Em algumas frações detectamos juntamente com outras absorções, singletes em 3,8 e 3,6 ppm correspondentes à pirazina (146).

Modificando o solvente para benzeno, obtivemos a partir do tratamento do óleo bruto com cloreto de metileno e hexano, um material sólido esbranquiçado (m=40% peso da azirina) com ponto de fusão de 103-7° C. Verificou-se variação na cor deste sólido em contato com o ar, demonstrando uma certa instabilidade deste produto.

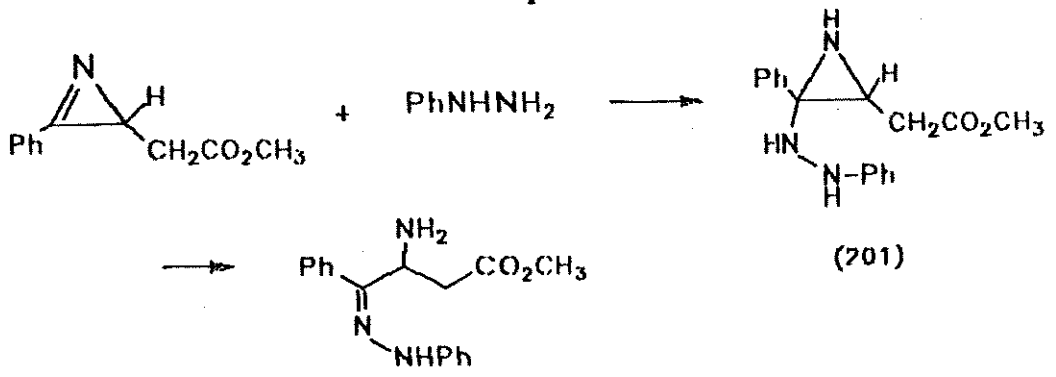
Em seu espectro de RMN^{1}H, entre outros sinais, destacamos as seguintes absorções: sinal largo em 11,5 ppm correspondente a um próton; multiplete em 7,8-6,5 ppm de prótons aromáticos; duplo duplete em 4,90 ppm (1H), sugerindo a presença de próton metínico adjacente a heteroátomo e acoplado a prótons metilênicos diastereotópicos; singlete em 3,64 ppm (3H) da metoxila de éster e multipletes de 3,4 a 2,2 ppm, região de CH_2 α à carbonila.

No espectro de infravermelho observamos bandas em 3370 e 3280 cm^{-1} característico de NH_2 e banda de carbonila de éster em 1730 cm^{-1}.

Sugerimos a obtenção da 3-amino-4-fenil-4-fenilhidrazono butanoato de metila (202). Analogamente ao produto (192), proposto na reação com 1,1-dimetilhidrazina, este também apresenta prótons do tipo ABX.

A absorção em 11,5 ppm no espectro de RMN^{1}H foi atribuída ao próton do NH secundário, o qual deve estar formando

Esquema 55



(201)

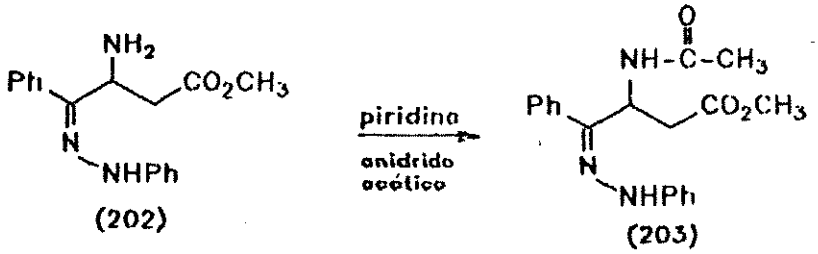
(202)

uma ponte de hidrogênio intramolecular com o grupamento amina primário.

Não conseguimos purificar o produto por recristalização. A mistura bruta foi então tratada em coluna cromatográfica de florisil (eluição de benzeno:éter etílico). A purificação entretanto não foi eficiente. O melhor resultado foi obtido na cristalização inicial.

Tal como feito na caracterização do produto (192), submetemos o sólido obtido à acetilação (anidrido acético e piridina) para a obtenção do derivado (203), (Esquema 56).

Esquema 56



(202)

(203)

No espectro de RMN^{1}H do material bruto, observou-se entre outros sinais, um multiplete em 5,7 ppm atribuído ao CH metínico do produto acetilado, indicando portanto uma desproteção de 0,8 ppm em comparação com o valor obtido no produto não acetilado. Vale lembrar que na transformação de (192) a (196), verificamos uma desproteção semelhante, de 1,0 ppm. Os deslocamentos químicos referentes ao CH_2 (2.7 ppm) e à metila do acetil (1.9 ppm) apareceram também próximos dos apresentados pelo produto (196), (2.6 ppm e 1.8 ppm) evidenciando assim a obtenção de sistemas análogos.

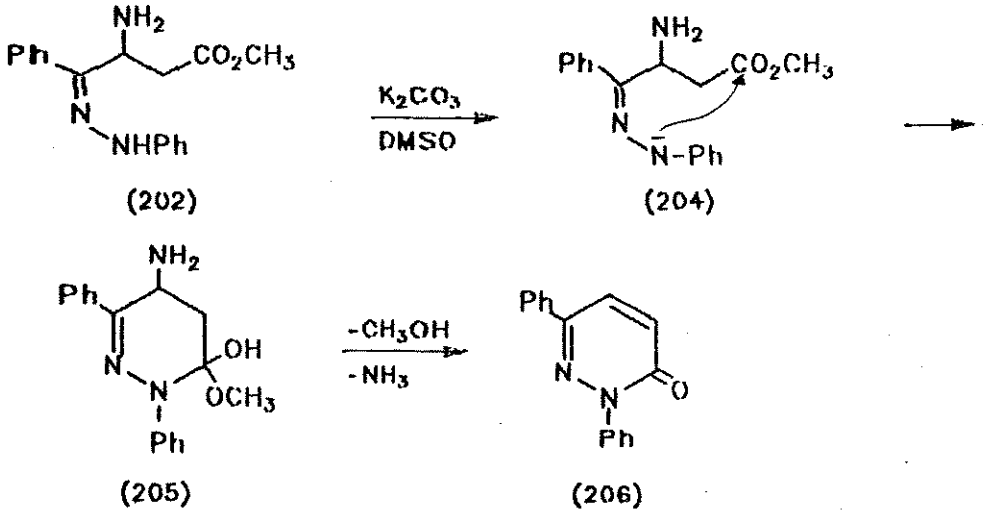
Não foram observados as absorções referentes ao NH no espectro de RMN^{1}H, mas como a integração na região de prótons aromáticos indicou um número maior de prótons do que o esperado, consideramos possível a presença dos sinais de NH juntamente com os aromáticos.

É importante destacar que no espectro do produto acetilado, não mais se verificou a absorção em 11.5 ppm atribuído inicialmente ao NH quelado, o que indica a quebra da ponte de hidrogênio anteriomente proposto no composto (202). Isto está de pleno acordo com o derivado N-acetilado (203), pois o nitrogênio (β ao éster) neste caso está em conjugação com o grupo acetil, tornando-o menos básico e portanto desfavorecendo a formação de ponte de hidrogênio.

Uma outra reação que foi válida no sentido de comprovar a estrutura (202) foi a de ciclização intramolecular na presença de

K_2CO_3 e DMSO, que forneceu a 2.6-difenil-3(2H)-piridazinona (206)[67], (Esquema 57). O produto apresentou no espectro de RMN^{1}H, absorções somente na região de prótons aromáticos (7.8-6.8 ppm) e no infravermelho, absorção em 1670 cm^{-1} correspondente à carbonila de amida.

Esquema 57



2.3.4 - Tentativa de reação com a 1,1-difenilhidrazina

A reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila e a 1,1-difenilhidrazina foi tentada inicialmente em benzeno durante 17 horas à temperatura ambiente. Como não ocorreu nenhuma reação, tentamos em condições de refluxo no mesmo solvente (t=17h). Novamente recuperamos os reagentes. Deixamos então a mesma mistura sob refluxo em tolueno por 20 horas, mas igualmente retornamos ao

naterial de partida.

Este resultado pode ser atribuído à baixa nucleofilicidade da 1,1-difenilhidrazina que apresenta dois grupamentos fenila na molécula.

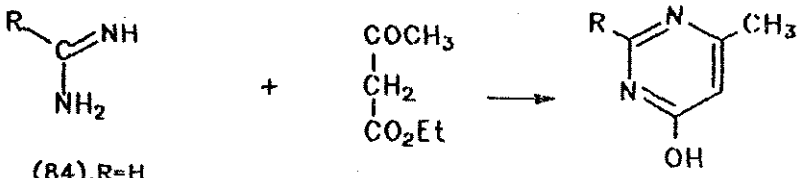
Não testamos esta reação em solventes polares como por exemplo em metanol, pois verificamos que, nas reações anteriores com outras aminas, este solvente favorece a dimerização da azirina (89).

2.4 - Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com amidinas

Amidinas são intermediários nucleofílicos importantes na química de heterocíclicos. A utilização das mesmas, permite a incorporação de grupamento N-C-N no produto final.

Estes nucleófilos reagem por exemplo com compostos dicarbonilados do tipo (208), fornecendo as pirimidinas (209)[68], (Esquema 58).

Esquema 58



(84),R=H
(207) a)R=NH_2
b)R=SR^1

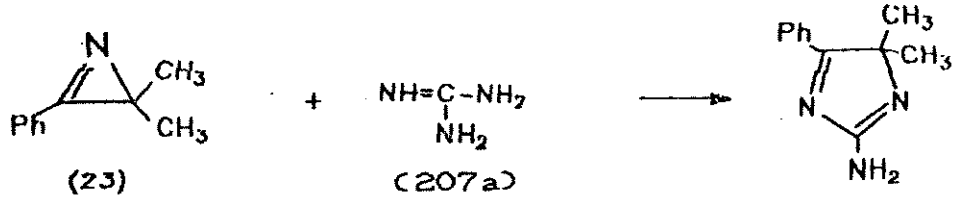
(208)

(209)

Reações entre amidinas e 1-azirinas também são conhecidos. Eremeev e colaboradores[8] observaram a formação do produto (210), na reação da 3,3-dimetil-2-fenil-1-azirina (23) com guanidina (207a), (Esquema 59).

Num estudo recente feito em nosso laboratório[21], verificou-se a formação de variados heterocíclicos nas reações de 1-azirinas-3-vinil substituídas com amidinas. Como já exemplificado no esquema 21 (Capítulo I,pg 16), a 2-fenil-1

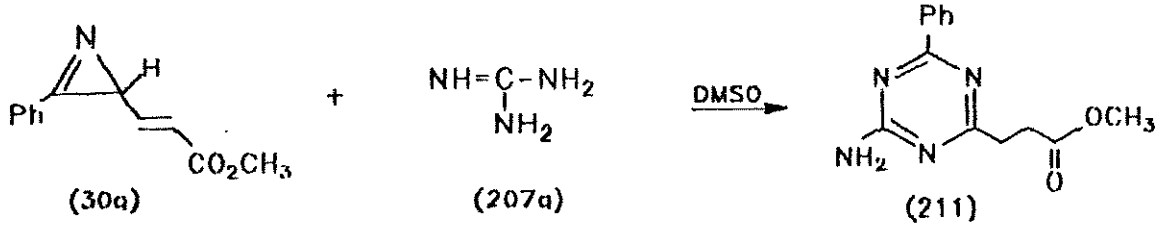
Esquema 59



(23) (207a) (210)

azirina-3-acrilato de metila (30a) reagiu com formamidina levando ao imidazol funcionalizado (88). A mesma azirina (30a) reagiu com guanidina (207a), fornecendo a amino triazina funcionalizada (211), (Esquema 60)

Esquema 60



(30a) (207a) (211)

As pseudotiouréias, amidinas ativadas por um átomo de enxofre, (207b), são analogamente intermediários importantes na obtenção de heterocíclicos[60]. Foram também utilizadas nas reacões com 1-azirinas-3-vinil substituídas[31].

Neste trabalho, testamos também reações entre a 2-fenil-1 azirina-3-acetato de metila com as amidinas anteriormente citadas.

2.4.1 - Reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com formamidina

Formamidina foi gerada *in situ* a partir do seu sal acetato de formamidíneo com carbonato de potássio. A reação com a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila foi realizada em DMSO, durante uma hora. É importante o uso de solvente altamente polar nesta reação para permitir a máxima solubilidade dos sais envolvidos.

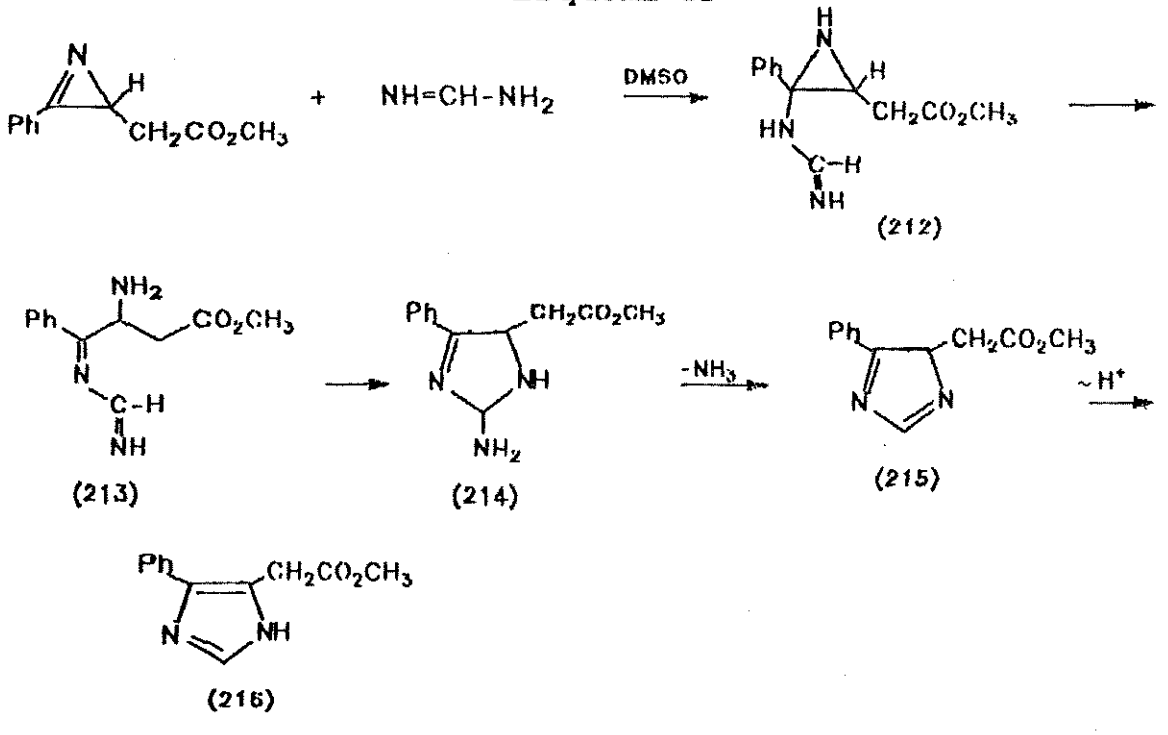
Ao final da reação obteve-se um material oleoso escuro que foi cromatografado em coluna de florizil com eluição inicial de benzeno, aumentando-se gradativamente a polaridade com metanol. Separou-se um produto sólido (m=38% peso da azirina) apresentando ponto de fusão de 111-112°C e as seguintes absorções no espectro de RMN^{1}H: multiplete entre 7,65 a 7,20 ppm com integração referente a 6 prótons; absorção larga em 5,5 ppm (que desapareceu em D_2O), indicando próton do tipo NH; singletes em 3,75 ppm e em 3,67 ppm respectivamente proporcionais a 2 e 3 prótons, coerente com a presença de CH_2 não acoplado e com a metoxila de éster.

O espectro de infravermelho apresentou uma absorção larga na região de 3100 a 2640 cm^{-1} confirmando a presença de NH, e banda de carbonila de éster em 1740 cm^{-1}. O espectro de massa forneceu o íon molecular de 216, referente à junção da azirina (89) com a formamidina (84), com perda de uma molécula de amônia.

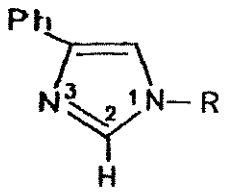
Sugerimos a obtenção da 4-fenil-1H-imidazol-5-acetato de

metila (216), (R=34%). Tal como nas reações com aminas e hidrazinas propomos novamente o ataque inicial do nucleófilo sobre o carbono imino da azirina (89) e formação do intermediário β-amino éster (213) decorrente da quebra C-N da aziridina (212). Em seguida, propomos o ataque do NH_2 sobre o carbono imino proveniente da formamidina, perda de amônia e tautomerização do intermediário (215) levando ao produto (216), (Esquema 61).

Esquema 61



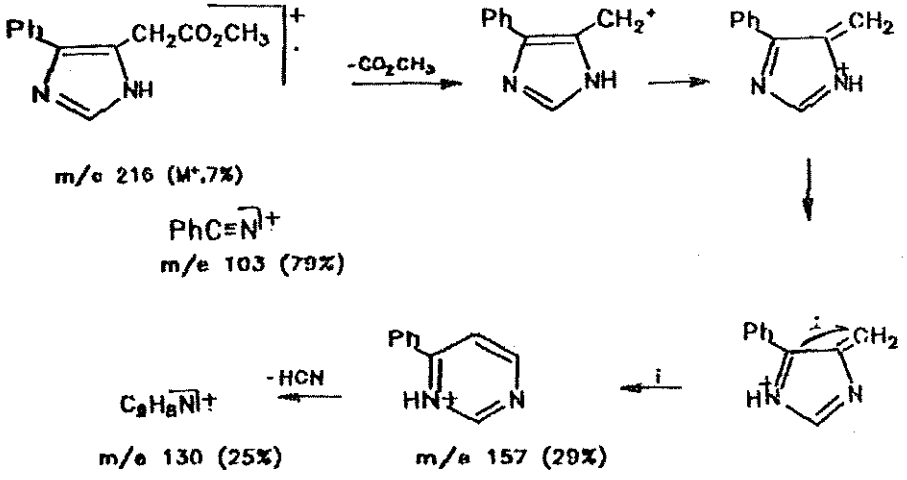
Verificamos na literatura que prótons ligados a C-2 em sistemas 4 (ou 5)-fenil imidazóis (217), apresentam deslocamentos químicos na região de prótons aromáticos[70], o que justifica a integração de 6 prótons sobre os sinais entre 7,65 e 7,2 ppm no espectro de RMN^{1}H do produto sugerido.



(217)

As fragmentações fornecidas pelo espectro de massa, também se mostraram consistentes com a estrutura proposta.

Esquema 62



A sequência anterior, de expansão do anel de 5 para o de 6 membros, foi sugerida, baseando-se numa transformação análoga ao proposto na literatura para 4 (5)-metil imidazóis[71].

O baixo rendimento do produto (216) obtido, poderia ser atribuído, em parte, à utilização de DMSO como solvente, já que, para sua remoção são necessárias várias lavagens com água. Neste processo poderia estar ocorrendo uma perda considerável de material orgânico.

Como tentativa de contornar este problema, testamos a a mesma reação utilizando-se acetonitrila, um solvente também polar e aprótico, mas cuja remoção é possível através de evaporação a pressão reduzida. Porém mesmo após 16 horas reacionais, não se verificou nenhuma reação, recuperando-se totalmente a azirina inicial.

Atribuímos este resultado à baixa solubilidade dos sais utilizados, em acetonitrila.

2.4.2 - Tentativa de reação entre a 2-fenil-1-azirina-3 acetato de metila com guanidina

Uma mistura contendo clorohidrato de guanidina, carbonato de potássio, 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila e DMSO, foi deixada durante uma noite em agitação. Desde o início, observou-se um escurecimento acentuado da mistura reacional.

Ao material escuro resultante, adicionou-se gotas de cloreto de metileno até dissolver e acrescentou-se em seguida hexano. Ocorreu a precipitação de um sólido arroxeado que apresentou decomposicão a partir de 110°C e forneceu um espectro de RMN^{1}H complexo contendo absorções espalhadas na região de prótons aromáticos (6,6-8,2 ppm) e também uma absorção larga entre 4,0 a 2,0 ppm sugerindo a presença de prótons tipo NH_2.

No espectro de infravermelho foi observado uma banda

larga entre 3500 a 3000 cm^{-1} e também entre 1750 a 1650 cm^{-1}.

Tentamos purificar o sólido obtido por recristalização, utilizando-se várias combinações de solventes tais como éter etílico/hexano, CH_2Cl_2/hexano, benzeno/hexano, CH_2Cl_2/benzeno ou EtOH/hexano, porém não se conseguiu resultados satisfatórios.

Deixamos então o material sólido na presença de anidrido acético e piridina esperando-se obter um derivado N-acetilado. A reação, entretanto, levou a uma mistura de produtos bem mais complexa.

Devido a dificuldade na caracterização do material obtido, repetimos a reação entre (89) e guanidina em tempo reduzido (2 horas), na tentativa de se obter uma mistura menos complexa. Novamente obtivemos um óleo escuro, mas cujo espectro de RMN^1H apresentou principalmente as absorções referentes à azirina de partida.

2.4.3 - Reação com a S-metil isotiouréia

A reação entre a 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com a S-metil-isotiouréia (gerada *in situ* a partir do seu sal sulfato de S-metil-isotiouréia e carbonato de potássio), foi testada inicialmente em acetonitrila. Obteve-se ao final, uma mistura de vários produtos.

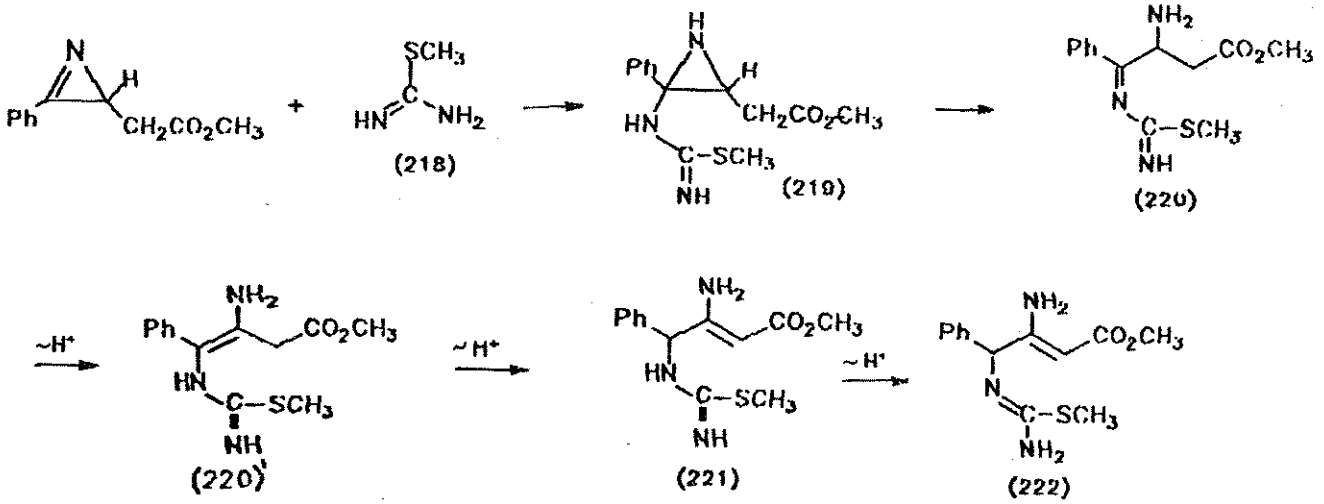
Após tratamento em coluna cromatográfica de florizil

conseguimos isolar uma pequena quantidade (m=5,7% peso da azirina) de produto puro, que apresentou os seguintes sinais no espectro de RMN^{1}H: multiplete em 7,2 ppm (5H) referente aos prótons aromáticos; absorção larga em 6,8 ppm, sugerindo a presença de grupamento amina; singletes em 4,6 (1H) e 4,35 ppm (1H); singletes em 3,5 ppm (3H) e em 2,0 ppm (3H) correspondentes à metoxila e à metila sobre enxofre respectivamente.

O espectro de infravermelho apresentou bandas de NH_2 em 3440 e em 3330 cm^{-1} e também uma absorção de carbonila conjugada em 1670 cm^{-1}.

Por comparação com os dados referentes aos β-imino-β enamino-ésteres obtidos nas reações com aminas, sugerimos aqui a obtenção do sistema (222), cuja formação foi explicada pelo mecanismo indicado no esquema 63.

Esquema 63



O deslocamento químico em 4,35 ppm foi atribuído ao próton olefínico, baseando-se nos valores apresentados pelos β-imino-β-enamino ésteres acima citados, e o de 4.6 ppm ao próton benzílico.

Convém mencionar que o espectro de massa do produto foi obtido, mas como encontramos dificuldade na contagem dos picos e consequentemente na definição dos fragmentos registrados, resolvemos não utilizá-lo na análise da estrutura (222). Consideramos, portanto, somente os dados de RMN^{1}H e IV, os quais estão bem consistentes com o produto sugerido.

Testamos a reação com a S-metil-isotiouréia também em DMSO (t=18 horas) para verificar se formaria o mesmo produto (222). O óleo bruto foi cromatografado em coluna de florizil (eluição de benzeno). As frações iniciais (m=9% peso da azirina) embora não completamente puras, mostraram no espectro de RMN^{1}H os mesmos sinais atribuídos ao composto (222), indicando o mesmo curso reacional nos dois solventes utilizados.

Devido ao baixo rendimento e à dificuldade na purificação deste produto, resolvemos testar a reação entre a azirina (89) com uma pseudotiouréia de peso molecular maior do que (218), ou seja, a S-benzil-isotiouréia, que poderia levar a um produto sólido, o que facilitaria o processo de purificação.

2.4.4 - Tentativa de reação com a S-benzil-isotiouréia

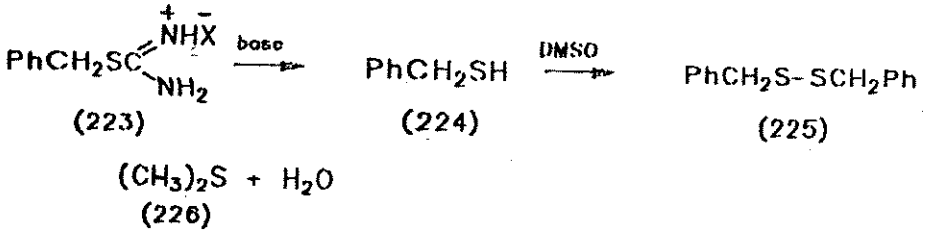
A S-benzil-isotiouréia foi gerada *in situ* a partir do cloreto de S-benzil-isotiouréia. Este sal de cloreto foi previamente preparado reagindo-se tiouréia e cloreto de benzila em etanol (refluxo de 1h e 30')[72]. O produto resultante foi adicionado a uma mistura contendo carbonato de potássio, azirina (89) e DMSO. Deixou-se reagindo durante 19 horas.

O óleo bruto apresentou no espectro de RMN^{1}H, entre outros sinais, multiplete entre 7,6 a 7.0 ppm e um singlete em 3,5 ppm de alta intensidade. Tratou-se a mistura em coluna cromatográfica de florizil com eluição inicial de hexano e aumento de polaridade com éter etílico. A maioria das frações apresentaram-se impuras, mas em algumas delas detectamos os singletes em 3,8 e 3,6 ppm referentes à pirazina (146).

O único produto puro separado nas frações iniciais, foi identificado como sendo o dissulfeto de benzila (225), (R=3,4%).

A formação deste dissulfeto é possível a partir da decomposição do cloreto de S-benzil-isotiouréia[73] tal como esquematizado a seguir.

Esquema 64



Nenhuma evidência da obtenção de um sistema análogo a (222) foi verificado nasta reação de (89) com a S-benzil isotiouréia.

A dificuldade na purificação ou obtenção de produtos em baixo rendimento já tinham sido observados também nas reações entre as 1-azirinas-3-vinil-substituídas e uma série de pseudotiouréias (S-metil-isotiouréia, S-t-butil-isotiouréia, S-benzil-isotiouréia)[31].

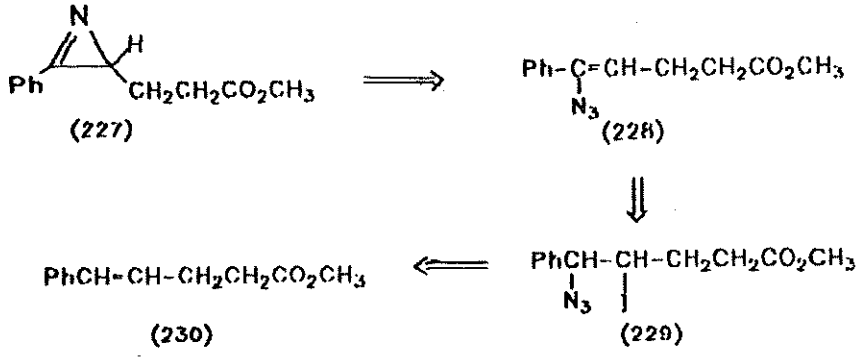
Consideramos que, um dos fatores que poderiam estar causando estes resultados negativos, seria a decomposição dos sais de pseudotiouréias[73].

2.5 - Tentativas de obtenção da 2-fenil-1-azirina-3 propanoato de metila

Paralelamente ao estudo de reatividade da 2-fenil-1 azirina-3-acetato de metila descrito anteriormente, pensamos também em realizar o mesmo tipo de estudo com a 2-fenil-1-azirina 3-propanoato de metila (227), sistema cuja funcionalização (éster) se encontra afastado de dois carbonos a partir do anel de tres membros.

Planejou-se efetuar a mesma sequência utilizada na síntese da azirina (89), ou seja, adição de IN_3 à 5-fenil-4 pentenoato de metila (230), desidrohalogenação de (229) e ciclização intramolecular, sendo que o éster (230) seria obtido a partir da esterificação do ácido carboxílico correspondente.

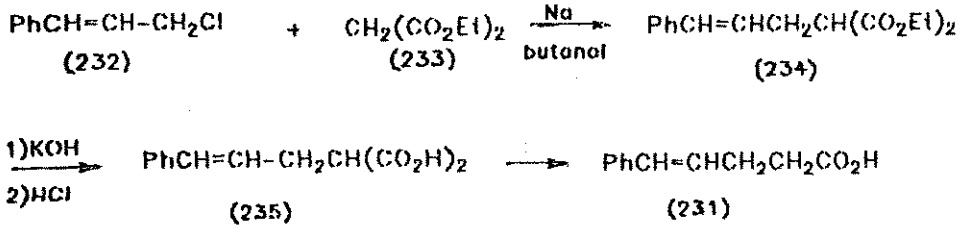
Esquema 65



Partimos então para a obtenção do ácido 5-fenil-4 pentenóico (231). Um dos procedimentos descritos na

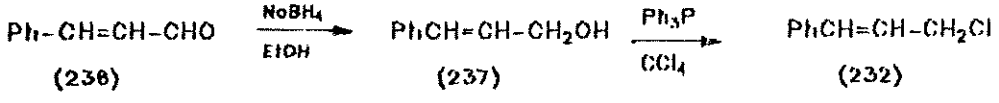
literatura[74] sobre a preparação deste ácido, consiste na reação entre cloreto de cinamila (232) com éster malônico, seguida de saponificação do diéster (234) e descarboxilação do correspondente diácido (235) levando ao produto (231).

Esquema 66



Primeiramente preparamos o cloreto de cinamila (232) através das seguintes etapas abaixo.

Esquema 67



A cloração de alcoois utilizando-se trifenil fosfina e tetracloreto de carbono constitue um método brando de halogenação[75].

Sintetizado o cloreto de cinamila, testamos a reação com éster malônico tal como descrito na literatura, na presença de butanol e sódio metálico. Repetimos inúmeras vezes esta reação,

utilizando-se condições reacionais anidras, mas não conseguimos obter o diéster (234). Pela análise do espectro de RMN^{1}H concluímos a obtenção do produto dialquilado contendo grupamento butoxila sobre o éster decorrente de uma transesterificação do éster malônico.

Não chegamos a testar outros métodos de preparação do diéster (234).

O interesse na obtenção e estudo de reatividade da azirina (227) ainda continua, mas, como estávamos, no decorrer desta pesquisa, obtendo vários resultados desde a preparação da azirina (89) até as reações desta com nucleófilos, resolvemos não prosseguir com esta segunda parte do projeto neste trabalho.

CONCLUSÕES

Dentro deste estudo de reatividade da 2-fenil-1-azirina 3-acetato de metila (89) com nucleófilos nitrogenados, obtivemos tanto compostos heterocíclicos como também interessantes sistemas acíclicos funcionalizados.

Observamos que embora existindo um segundo centro eletrofílico (CO_2CH_3), além do carbono imino, na azirina (89), na maioria das reações, o grupo éster permaneceu intacto. Somente na reação com hidrazina verificou-se o ataque sobre ambos os centros eletrofílicos de (89), conduzindo à piridazinona (187).

Nas reações com fenilhidrazina e 1,1-dimetilhidrazina, sistemas acíclicos β-amino-ésteres (202) e (192) foram obtidos. Juntamente com este último, isolamos a pirazina (146), cuja formação mostrou ser favorecida em metanol (polar e prótico).

A reação com formamidina levou à formação de um sistema imidazol, como tinha ocorrido também na reação da azirina (30a) com o mesmo nucleófilo (Esquema 21), efetuado num trabalho anterior[31]. No primeiro caso, porém, verificamos a quebra C-N do intermediário aziridina envolvido, ao contrário da reação com (30a) onde ocorreu a clivagem C-C, favorecida pela presença do grupo acrilato.

A formação de sistemas acíclicos altamente funcionalizados, a partir das reações com aminas, foi importante no sentido de abrir caminho para a utilização destes sistemas como intermediá-

rios para a síntese de outros compostos, aproveitando-se a polifuncionalidade dos mesmos.

A obtenção de (158) permitiu-nos estudar e conhecer um pouco da reatividade de um sistema β-enamino éster ß-funcionalizado. A redução de (158) com $NaBH_4$ mostrou ser uma boa rota alternativa na síntese da 4-amino furanona (173), importante intermediário na obtenção de derivados com atividade biológica.

Em contraste com a reatividade de β-enaminonas β-alquil substituídas, (158) não reagiu com a difenilciclopropenona (10), mostrando a influência do grupo benzoil na diminuição da nucleofilicidade do nitrogênio presente em (158). Não houve reação também entre (158) e tetraciclona (168), indicando que (158) não é um bom dienófilo, embora contendo uma dupla C=C ativada por dois grupos retiradores de elétrons.

Além das observações acima, cabe citar outro fato importante, verificado durante a preparação da azirina (89), que foi a obtenção de (110) a partir de (95) com acetona , em decorrência da existência de um CH_2 ativado (alílico e α à carbonila) na vinil azida (95). Tal fato abre perpectivas para o desenvolvimento de uma metodologia bastante atraente para a obtenção de novos heterocíclicos, a partir das reações de (95) com outros solventes (diferentes da acetona) apresentando centros eletrofílicos, ou pela utilização de outras vinil azidas que contenham prótons alílicos ativados tal com em (95).

CAPITULO III

3 - PARTE EXPERIMENTAL

3.1 - Generalidades

Os espectros de RMN^{1}H foram obtidos em aparelhos Varian T-60, Bruker Aw-80 ou Varian XL-100 (100 MHz). Utilizou-se como solventes clorofórmio deuterado, tetracloreto de carbono ou ácido trifluoroacético e TMS como referência interna.

O espectro de RMN^{13}C foi obtido em aparelho Varian XL-100 (25,2 MHz).

Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em unidades ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro Varian MAT-311, 70ev.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelhos Perkin-Elmer 337 ou 399B.

Os pontos de fusão foram medidos em aparelho Unimelt, Thomas Hoover, e não foram corrigidos.

Nas cromatografias em coluna utilizou-se Florisil (100-200 Mesh ASTM-Merck) ou Sílica gel (0,05-0,2 Carlo Erba). Nas cromatografias preparativas foram utilizadas suspensões de gel de

sílica 60 GF 254 distribuídas sobre placa de vidro 20x20 e reveladas com lâmpada ultravioleta.

Solventes como o metanol, acetonitrila, acetona e etanol da Merck, foram utilizadas nas reações sem tratamento prévio. Hexano, cloreto de metileno, benzeno e éter etílico foram previamente destilados.

As soluções orgânicas foram sêcas com $MgSO_4$ anidro ou Na_2SO_4 anidro e os solventes removidos em evaporador rotativo.

3.2 - Procedimentos Experimentais

3.2.1 - Preparação da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89)

3.2.1.1 - Reação de oxidação do fenil etanol com PCC

O reagente PCC foi previamente preparado segundo o método descrito por Corey e Suggs[76] e em seguida, 2,77 g (0,012 mol) do mesmo foram adicionados a um balão adapatado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de N_2. Acrescentou-se 11 ml de CH_2Cl_2 sêco (sob refluxo em P_2O_5). Sobre esta solução em agitação adicionou-se 1g (0,008 mol) de fenil etanol dissolvido em 1,0 ml de CH_2Cl_2 sêco e deixou-se reagindo durante 1 hora e meia. Filtrou-se a mistura final em coluna de Florisil (m=5 g), eluindo-se hexano. Evaporou-se o solvente e obteve-se 0,9 g de óleo amarelado contendo mistura de produtos, incluindo benzaldeído e fenilacetaldeído (2:1).

3.2.1.2 - Oxidação do fenil etanol com dicromato de sódio

Em um balão adaptado a um condensador de refluxo, adicionou-se 22 g (0,07 mol) de $Na_2Cr_2O_7 . 2H_2O$, 116 ml de H_2O, 22 ml de H_2SO_4 concentrado e 330 ml de benzeno. A esta mistura, sob forte agitação, acrescentou-se 20 g (0,16 mol) de fenil etanol. Houve escurecimento rápido da solução. Após 20 minutos tranferiu-se a solução para um funil de separação e descartou-se a

fase aquosa. Lavou-se a fase orgânica com água e em seguida com solução de NaCl. Obteve-se 18,5 g de óleo contendo a mesma mistura da reação anterior, porém com uma proporção maior de fenilacetaldeído em relação ao benzaldeído (2:1).

3.2.1.3 - Obtenção do fenilacetaldeído (90) a partir do alil benzeno (98)[77]

A 7,1 g (0,06 mol) de alil benzeno, adicionou-se 23 ml de H_2O_2 (31,5%) e 250 ml de ácido fórmico. Deixou-se esta mistura em agitação durante uma noite e extraiu-se o produto com cloreto de metileno. A fração contendo ácido fórmico foi reextraída, combinou-se as fases orgânicas, secou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se no total 7,0 g de óleo amarelado correspondente ao monoformato (99).

Rendimento: 65%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,9 (sinal largo,1H); 7,1 (s,5H); 4,0 (m,3H); 3,6-2,5 (m,2H)

Ao óleo anterior adicionou-se 160 ml de NaOH 0,9 M e deixou-se em refluxo por 3 horas. Resfriou-se, neutralizou-se com solução de HCl e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavou-se a solução orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se 4,4 g da 3-fenil propileno glicol (100)

Rendimento: 74%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,1 (s,5H); 4,3 (sinal largo,2H); 3,8-3,2 (m,3H); 2,5 (m,2H)

A 1,1 g (0,007 mol) do diol obtido anteriormente, adicionou-se 3,5 ml de ácido acético glacial, 12 ml de benzeno e 4,07 g (0,009 mol) de $Pb(OAc)_4$. Deixou-se agitando durante 2 horas à t.a. e em seguida por mais uma hora e meia à 40°C. Adicionou-se solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se a fase orgânica com éter etílico. A fase etérea foi lavada com solução de saturada de NaCl e depois com água; secou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se 658 mg de óleo referente ao fenilacetaldeído (90).

Rendimento: 75%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 9,5 (t,1H,J=2Hz); 7,2 (m,5H); 3,5 (d,2H,J=2Hz)

3.2.1.4 - Obtenção do ácido 4-fenil-3-butenóico (92)

À mistura obtida na reação (3.2.1.2) adicionou-se 6,5 g (0,063 mol) de ácido malônico e 7,0 ml de piridina e deixou-se em refluxo durante 2 horas e meia. Resfriou-se a solução e acrescentou-se lentamente solução de ácido sulfúrico 30%. Extraiu-se com cloreto de metileno, lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente. O óleo resultante (m=26g) foi deixado no freezer em hexano. Separou-se 5,6 g de sólido esbranquiçado correspondente ao ácido 4-fenil-3-butenóico (92).

Rendimento: 51% (em relação ao ácido malônico)

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 11,6 (sinal largo,1H); 7,3 (m,5H); 6,60-6,0 (m,2H); 3,2 (d,2H,J=5Hz)

IV (KBr) cm^{-1}: 3200-2800; 1700

P.f.(após recristalizado em H_2O): 87°C P.f.(literatura): 87°C[78]

A obtenção do ácido 4-fenil-3-butenóico tinha sido tentada primeiramente, utilizando-se quantidade catalítica de dietilamina, método utilizado por Miller e Nord, porém obtivemos somente o fenilacetaldeído diacetal. O fenilacetaldeído foi recuperado, deixando-se o diacetal sob refluxo em mistura de ácido acético 20% e 1,4-dioxano (2:3).

3.2.1.5 - Esterificação do ácido 4-fenil-3-butanóico (92)

À 5,6 g (0,034 mol) do ácido 4-fenil-3-butenóico, adicionou-se 120 ml de metanol e 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado. Deixou-se a solução em repouso durante 10 horas, evaporou-se o metanol e diluiu-se o óleo resultante com cloreto de metileno. Lavou-se a solução orgânica sucessivamente com bicarbonato de sódio 10% e água destilada. Secou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 5,9 g do 4-fenil-3-butenoato de metila (93).

Rendimento: 100%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,4-7,0 (m,5H); 6,5-6,0 (m,2H); 3,6 (s,3H); 3,1 (d,2H;J=6Hz).

IV (filme) cm^{-1}: 1740

3.2.1.6 - Obtenção da 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94)

Em um balão adicionou-se 1,63g (0,025 mol) de azida de sódio e 22,0 ml de acetonitrila. Mantendo-se esta suspensão em

agitação e a temperatura de $-10^{o}C$, adicionou-se lentamente 1,3 ml de cloreto de iodo. Após vinte minutos de reação, acrescentou-se sobre a solução alaranjada, 4,4g (0,025 mol) de 4-fenil 3-butenoato de metila. Deixou-se a mistura reacional em agitação durante 16 horas Adicionou-se água destilada e extraiu-se com cloreto de metileno A fase orgânica foi lavada com solução de tiossulfato de sódio 5% e em seguida com água destilada (2X). Secou-se, evaporou-se o solvente, e obteve-se 7,9 g de óleo acastanhado referente ao 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94).

Rendimento: 92%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,35 (s,5H); 4,8 (d,1H, J=10 Hz); 4,6-4,4 (m,1H); 3,6 (s,3H); 3,1-2,9 (m,2H).

IV (KBr) cm^{-1}: 2100; 1745

P.f.(após recristalizado em hexano): $46^{o}C$

3.2.1.7 - Obtenção da 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila (95)

Dissolveu-se 2,47g (0,022 mol) de DABCO em 9,0 ml de acetona e adicionou-se à uma solução contendo 5,0g (0,014 mol) de 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila em 9,0 ml de acetona. Rapidamente verificou-se a formação de precipitado branco (sal de DABCO). Após 4 horas de reação, filtrou-se o sólido, diluiu-se a solução resultante com cloreto de metileno e lavou-se várias vezes com água destilada. Secou-se e evaporou-se o solvente. O óleo

castanho avermelhado resultante foi cromatografado em coluna de florisil (m=60g) com eluição de hexano, separando-se 1,9 g de 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila puro e 0,244g de um subproduto sólido caracterizado como sendo a 2,2-dimetil-4 fenil 1,3-oxazepin-7-ona (110).

Rendimento da vinil azida (95): 66%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,35 (s,5H); 5,2 (t,1H;J=8Hz); 3,6 (s,3H); 3,2 (d,2H,J=8Hz).

IV (filme) cm^{-1}: 2120; 1740

Rendimento de (110): 8,1%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 8,2 (d,1H,J=16Hz); 7,5 (m,2H); 7,3 (m,3H); 6,9 (d,1H;J=16Hz); 1,55 (s,6H).

RMN^{13}C (CCl_4) δ: 163,03(s); 154,29(s); 142,42 (d); 135,2(s); 129,67(d); 128,52(d); 127,53(d); 117,15(d);103,13(s);26,32 (q)

IV (KBr) cm^{-1}: 1775; 1640

EM m/z: 215 (M^+,8%); 170 (16%), 157 (33%); 129 (41%); 115 (100%); 103 (29%), 77 (62%)

P.f.(após recristalizado em hexano): 76-7°C.

3.2.1.8 - Obtenção da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89)

A 1,7g (0,008 mol) de 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila adicionou-se 250 ml de benzeno e a solução foi deixada em refluxo durante 20 horas. Evaporou-se o solvente e obteve-se 1,5g de óleo amarelado correspondente à 2-fenil-1-azirina-3-acetato de

metila (89).

Rendimento: 100%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,9 (m,2H); 7,4 (m,3H); 3,6 (s,3H); 2,8 (dd,1H,J=6Hz); 2,4-2,0 (m,2H).

IV (filme) cm^{-1}: 1740

Esta reação ocorreu satisfatoriamente também em refluxo com tolueno (t=13 horas).

3.2.1.9 - Tentativa de hidrólise da oxazepinona (110)

A 20 mg (0,09 mol) da oxazepinona (110) adicionou-se 1,0 ml de HCl 10% e 2,0 ml de 1,4-dioxano. Deixou-se agitando durante 18 horas. Diluiu-se com cloreto de metileno e lavou-se a solução repetidas vezes com água até a remoção de dioxano. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se o solvente. O espectro de RMN^{1}H do óleo resultante apresentou absorções referentes a (110).

A mesma reação foi tentada em refluxo durante 5 horas, mas levou a uma mistura de produtos.

3.2.2 - Reações da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89) com aminas e hidrólise dos β-imino-β-enamino ésteres formados

3.2.2.1 - Reação com benzilamina

Uma mistura contendo 94 mg (0,5 mmol) da 2-fenil-1 azirina, 53 mg (0,5 mmol) de benzilamina e 1,5 ml de benzeno, foi deixada reagindo durante 22 horas. Notou-se a formação de um

produto sólido durante este tempo. Após a evaporação do benzeno, adicionou-se gotas de cloreto de metileno e em seguida hexano. A fração solúvel foi removida e isolou-se 13 mg de sólido que foi caracterizado como sendo a 3,6-difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146).

Rendimento: 7%

RMN^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,35 (m,5H); 3,80 (s,2H); 3,60 (s,3H)

IV (KBr) cm^{-1}: 1740

EM m/e: 376 (M^+,34%); 345 (4%); 317 (16%); 285 (6%); 257 (44%); 115 (100%); 103 (9%)

P.f. (após recristalizado em MeOH): 139°C

A fração solúvel foi evaporada e o óleo resultante apresentou no espectro de RMN^{1}H, entre outros sinais, absorções referentes à 3-amino-4-benzilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (150).

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,5-6,8 (m); 6,4 (sinal largo); 4,4 (s,2H); 4,25 (s,1H); 3,5 (s,3H)

IV (filme): 3470; 3350; 1675

Este material foi deixado em agitação na presença de 1,5 ml de 1,4-dioxano e 1,0 ml de H_2O durante 4 dias. Adicionou-se cloreto de metileno e lavou-se a solução com água várias vezes. Secou-se e evaporou-se o solvente. O óleo amarelado obtido foi cromatografado em coluna de florizil (m=5,7 g) com eluição de benzeno. Separou-se 21 mg de sólido correspondente à 3-amino-3 benzoil-2-propenoato de metila (158).

Rendimento: 20% (a partir da azirina)

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,7 (m,2H); 7,4 (m,3H); 5,0 (s,1H); 3,65 (s,3H)

IV (KBr) cm^{-1}: 3440; 3340; 1680

P.f.: 62-4°C

3.2.2.2 - Reação com t-butilamina

A 346 mg (1,8 mmol) da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila adicionou-se 5,0 ml de benzeno e 0,17 ml de t-butilamina. Deixou-se reagindo durante 5 dias. Observou-se um escurecimento acentuado da solução reacional e formação de uma pasta sólida escura na parede do balão. Evaporou-se o solvente e à mistura final adicionou-se cloreto de metileno e em seguida hexano. Separou-se 125 mg de um material sólido escuro que não foi caracterizado. Apresentou-se infundível até 300°C, insolúvel em CCl_4 ou $CDCl_3$ e forneceu bandas largas no espectro de infravermelho na região de 3500 a 2900 e entre 1750 a 1600 cm^{-1}.

A fração oleosa remanescente indicou no espectro de RMN^{1}H absorções referentes a 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151) (os dados serão descritos no ítem 3.2.2.5). As mesmas condições de hidrólise da reação anterior foram utilizadas, obtendo-se ao final 199 mg de óleo amarelado que foi cromatografado em placa preparativa com eluição de hexano:éter etílico (6:4). A fração superior extraída com metanol, forneceu 80 mg do produto (158), (R=22%,a partir da azirina). Separou-se também 4% da 3,6 difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146).

3.2.2.3 - Reação com ciclohexilamina

A 573 mg (3,03 mmol) de 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila adicionou-se 8,0 ml de benzeno e 0,35 ml de ciclohexilamina. A mistura foi deixada reagindo durante 22 horas O espectro de RMN^{1}H do óleo obtido após a evaporação do benzeno apresentou os seguintes sinais referentes à 3-amino-4-ciclohexilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (152).

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,6-6,9 (m); 6,4 (sl); 4,2 (s,1H); 3,5 (s,3H); 2,0-0,9 (m, 11H)

O material bruto foi deixado nas mesmas condições anteriores de hidrólise, obtendo-se ao final um óleo amarelado que foi tratado em coluna cromatográfica (florisil,m=10g) com eluição de benzeno. As frações contendo o produto hidrolisado foram combinadas e o sólido resultante foi recristalizado em mistura de CH_2Cl_2 e hexano, fornecendo 119 mg de 3-amino-3-benzoil 2-propenoato de metila (158).

Rendimento (a partir da azirina): 19%

3.2.2.4 - Reação com anilina

Dissolveu-se 62 mg (0,33 mmol) da 2-fenil-1-azirina 3-acetato de metila em 1,0 ml de benzeno e adicionou-se 31 mg (0,33 mmol) de anilina. Após 22 horas de reação evaporou-se o solvente e tirou-se espectro de RMN^{1}H, que indicou uma mistura de vários produtos.

3.2.2.5 - Isolamento da 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil 2-butenoato de metila (151)

Uma quantidade de 95 mg da fração oleosa resultante da reação entre (89) e t-butilamina, foi cromatografado em coluna de florizil (m=5,2 g) com eluição inicial de hexano e aumento de polaridade com éter etílico. As frações separadas na eluição de hexano:éter etílico (98:2) contendo o imino derivado (151) foram combinadas (m=48mg) e deixadas no freezer em hexano. Isolou-se 18 mg de produto sólido puro que apresentou os seguintes dados referentes ao produto (151):

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,41 (m,3H); 7,22 (m,2H); 6,4 (sinal largo, troca com D_2O); 4,04 (s,1H); 3,51 (s,3H); 1,09 (s,9H)

IV (KBr) cm^{-1}: 3460; 3340; 1670

EM m/e: 260 (M^+,19%); 203 (94%); 145 (86%); 104 (78%); 57(100%)

P.f.: 68-70°C

3.2.3 - Reatividade dos β-enamino ésteres obtidos

3.2.3.1 - Tentativa de reação entre a 3-amino-3 benzoil-2-propenoato de metila (158) com tetrafenilciclo pentadienona (168)

Uma mistura contendo 36 mg (0,17 mmol) da 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila, 65 mg (0,17 mmol) de tetrafenilciclopentadienona e 5,0 ml de benzeno foi deixada

reagindo durante 16 horas inicialmente a temperatura ambiente. Não houve reação. A mesma mistura foi deixada sob refluxo em benzeno (t=20 horas). Novamente recuperou-se os reagentes. Refluxou-se então em tolueno durante 24 horas, mas também não houve reação.

3.2.3.2 - Tentativa de reação entre a 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158) com difenilciclopropenona (10)

Uma solução contendo 33 mg (0,16 mmol) da 3-amino-3-benzoil 2-propenoato de metila, 33 m (0,16 mmol) de difenil ciclopropenona em 2,0 ml de tolueno foi deixada em refluxo durante 5 dias. Evaporou-se o solvente e tirou-se espectro de RMN^{1}H onde se verificou sinais correspondentes aos reagentes.

A mesma mistura foi deixada sob refluxo em xileno durante uma noite. O espectro de RMN^{1}H do óleo resultante apresentou várias absorções indicando uma mistura complexa de produtos.

3.2.3.3 - Obtenção da 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173)

Dissolveu-se 77 mg (0,38 mmol) da 3-amino-3-benzoil 2-propenoato de metila em 2,5 ml de etanol e adicionou-se 14 mg (0,38 mmol) de borohidreto de sódio. Deixou-se agitando durante 17 horas, evaporou-se o etanol, adicionou-se cloreto de metileno e a fase organica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônia e em seguida com água. Secou-se e evaporou-se o solvente. O óleo obtido foi deixado no freezer numa mistura de benzeno e

hexano. Separou-se 65 mg de sólido branco correspondente a 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173).

Rendimento: 98%

RMN^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,25 (m,5H); 5,55 (s,1H); 4,8 (sl,3H; em D_2O,1H)

IV (KBr) cm^{-1}: 3410; 3200; 1725; 1650

P.f.: 99°C

3.2.3.4 - Tentativa de ciclização da 3-amino-4-t butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151)

A uma suspensão de 18 mg (0,48 mmol) de $NaBH_4$ em 1,0 ml de etanol, adicionou-se 63 mg (0,24 mmol) da 3-amino-4-t-butil imino-4-fenil-2-butenoato de metila (151) dissolvido em 0,5 ml de etanol. Deixou-se reagindo durante 17 horas, evaporou-se o solvente e diluiu-se o óleo bruto com cloreto de metileno. Lavou-se a solução com NH_4Cl saturado e em seguida com água. Secou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 62 mg de óleo com as seguintes absorções principais no espectro de RMN^{1}H:

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,2 (singlete largo); 4,3 (s), 4,25 (s); 3,49 (s); 3,50 (s); 1,13 (s); 1,09 (s)

3.2.3.5 - Tentativa de ciclização da 3-amino-4-benzilimi no-4-fenil-2-butenoato de metila (150)

A um balão contendo 15 mg (0,40 mmol) de $NaBH_4$ em 1,0 ml de etanol, adicionou-se 56 mg de 3-amino-4-benzilimino-4-fenil -2

butenoato de metila (impuro) dissolvido em 1,0 ml de etanol. Deixou-se a mistura em agitação durante 20 horas. O mesmo tratamento da reação anterior foi feito. Obteve-se 40 mg de óleo amarelado que apresentou várias absorções no espectro de RMN^{1}H.

3.2.4 - Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com hidrazinas

3.2.4.1 -. Reação com hidrazina

Dissolveu-se 95mg (0,50 mmol) de 2-fenil-1-azirina 3-acetato de metila em 2,0 ml de metanol e adicionou-se 0,04 ml de hidrazina (95%). Deixou-se reagindo durante 15 horas e evaporou-se o solvente. O sólido resultante foi lavado com pequenas porções de etanol, obtendo-se ao final 84 mg de sólido esbranquiçado referente a 6-fenil-3(2H)-piridazinona (187).

Rendimento: 98%

RMN^{1}H (CF_3COOH,CCl_4) δ: 8,1-7,3 (m).

IV (KBr) cm^{-1}: 3260-2860; 1680; 1650

P.f.(Após recristalizado em EtOH): 199°C P.f.(lit.)[59]:199-200°C

3.2.4.2 - Metilação da 6-fenil-3(2H)-piridazinona (187)

Dissolveu-se 26 mg (0,15 mmol) da 6-fenil-3(2H) piridazinona (187) em 0,7 ml de DMSO e adicionou-se 17 mg (0,3 mmol) de KOH e em seguida 0,05 ml (0,75 mmol) de iodeto de metila.

A mistura foi deixada em agitação durante 30 minutos. Diluiu-se com cloreto de metileno e lavou-se a solução várias vezes com água para remoção de DMSO. Secou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 21 mg de sólido referente à 6-fenil-2-metil-3-piridazinona (188).

Rendimento: 75%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,8-7,2 (m,6H); 6,8 (d,1H,J=9Hz); 3,8 (s,3H)

IV (KBr) cm^{-1}: 1665

P.f.: 106-8°C P.f.(lit.)[59]: 105-6°C

3.2.4.3 - Reação com 1,1-dimetilhidrazina

Uma mistura contendo 57 mg (0,30 mmol) da 2-fenil-1 azirina-3-acetato de metila, 18 mg (0,30 mmol) de 1,1-dimetil hidrazina em 2,0 ml de metanol foi deixada reagindo durante 22 horas. Evaporou-se a maior parte do solvente, acrescentou-se hexano e deixou-se em repouso no freezer. Separou-se 21 mg de sólido branco referente à 3,6-difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146) (R=18%). A fração oleosa remanescente apresentou no espectro de RMN^{1}H as seguintes absorções principais, atribuídas à 3-amino-4-di metilhidrazono-4-fenil-butanoato de metila (192):

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,5-7,0 (m); 4,1-3,8 (m); 3,5 (s,3H); 3,0-2,5 (m); 2,3 (s,6H)

IV (KBr) cm^{-1}: 3460; 3340; 1740

Tentativas de cristalização do produto formado foram efetuados com hexano, benzeno, ou misturas de hexano/cloreto de

metileno, hexano/metanol e hexano/benzeno, mas foram insatisfatórias. Tentou-se também a purificação em coluna cromatográfica de florizil (m=3,9 g) eluindo-se hexano. Todas as frações apresentaram-se impuras.

A reação com a 1,1-dimetilhidrazina foi feita também em acetonitrila durante 22 horas. Isolou-se 18% da pirazina (146) e a fração oleosa apresentou no espectro de RMN^{1}H os mesmos sinais já citados. Utilizando-se benzeno como solvente e durante 16 horas, o espectro indicou basicamente as absorções referente à azirina (89).

3.2.4.4 - Tentativa de obtenção de derivado sólido da 3 amino-4-dimetilhidrazono-4-fenil-butanoato de metila (192)

3.2.4.4.1 - Acetilação

A 55 mg da fração oleosa contendo a 3-amino-4 dimetilhidrazono-4-fenil-butanoato de metila adicionou-se 0,1 ml e 0,15 ml de piridina e deixou-se reagindo por 22 horas. Acrescentou-se água e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se 60 mg de óleo castanho escuro Tentou-se cristalização do produto utilizando-se hexano ou benzeno, mas não foi bem sucedida. A mistura bruta foi então cromatografada em coluna de florizil (m=3,4 g), com eluição inicial de hexano e aumento gradativo da

polaridade com benzeno. Não se obteve frações puras, mas o espectro de RMN^{1}H das menos impuras indicou absorções coerentes com o derivado N-acetilado de (196) juntamente com os sinais referentes à pirazina (146).

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,7-7,2 (m); 6,4 (sinal largo); 5,0 (m); 3,8 (s); 3,6 (s); 3,5 (s); 2,6 (d); 2,3 (s); 1,75 (s).

3.2.4.4.2 - Tosilação

Dissolveu-se 41 mg da fração oleosa contendo o produto (180) em 0,2 ml de piridina e adicionou-se 38 mg (0,2 mmol) de cloreto de tosila. Deixou-se agitando durante 14 horas. O mesmo tratamento da reação anterior foi feito. O óleo bruto apresentou no espectro de RMN^{1}H várias absorções.

3.2.4.4.3 - Reação com isotiocianato de fenila

Dissolveu-se 68 mg do óleo contendo o produto (192) em 1,0 ml de etanol e acrescentou-se 0,03 ml de isotiocianato de fenila. Após 16 horas evaporou-se o solvente. O óleo bruto alaranjado apresentou um espectro de RMN^{1}H complexo.

3.2.4.5 - Reação com fenilhidrazina

A 40 mg (0,21 mmol) de 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila adicionou-se 23 mg (0,21 mmol) de fenilhidrazina e 2,0 ml de benzeno. A mistura foi deixada em repouso durante 20 horas.

Evaporou-se o solvente e o óleo resultante (m=76 mg) foi deixado no freezer com hexano e éter etílico. Separou-se 16 mg de sólido que forneceu as seguintes absorções principais no espectro de RMN^{1}H correspondentes à 3-amino-4-fenil-4-fenilhidrazono-butanoato de metila (202).

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 11,5 (sinal largo,1H); 7,8-6,5 (m,10H); 4,9 (dd,1H;J=2Hz e 8Hz); 3,6 (s,3H); 3,4-2,2 (m,4H).

IV (KBr) cm^{-1}: 3370; 3280; 1730

P.f.: 103-7°C

3.2.4.6 - Reação de ciclização da 3-amino-4-fenil-4 fenilhidrazono-butanoato de metila (202)

A 30 mg (0,10 mmol) de material sólido contendo a 3-amino 4-fenil-4-fenilhidrazono-butanoato de metila adicionou-se 0,5 ml de DMSO e 31 mg de carbonato de potássio anidro. A mistura foi deixada em agitação durante 19 horas ao final do qual adicionou-se 15 ml de água destilada e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 15 mg de sólido correspondente à 2,6-difenil-3-piridazinona (206)

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,8-6,8 (m)

IV (KBr) cm^{-1}: 1670

P.f. (Após recristalizado em CH_2Cl_2/hexano): 146°C

P.f. (lit.)[67]: 150-1°C

Rendimento (a partir da azirina): 15%

3.2.4.7 - Acetilação da 3-amino-4-fenil-4-fenilhidrazono-butanoato de metila (202)

A 20 mg (0,07 mmol) de material sólido contendo a 3-amino 4-fenil-4-fenilhidrazno-butanoato de metila adicionou-se 7 μl de anidrido acético e 0,5 ml de piridina. Após 24 horas de reação adicionou-se água destilada e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 19 mg de óleo acastanhado contendo o derivado N-acetilado (203).

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 8,1-6,7 (m); 5,8-5,5 (m,1H); 3,6 (s,3H); 2,7 (d,2H); 1,9 (s,3H)

3.2.4.8 - Tentativa de reação com a 1,1-difenilhidrazina

Dissolveu-se 53 mg (0,28 mmol) da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila em 2,0 ml de benzeno e adicionou-se 52 mg (0,28 mmol) de 1,1-difenilhidrazina. A mistura foi deixada em agitação durante 17 horas, não ocorrendo nenhuma reação. Tentou-se então em refluxo em benzeno durante 17 horas. Nenhuma modificação foi observada. Refluxou-se então em tolueno durante 20 horas, mas novamente recuperou-se os reagentes.

3.2.5 - Reatividade da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila com amidinas

3.2.5.1 - Reação com formamidina

Uma mistura contendo 86 mg (0,45 mmol) da 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila, 49 mg (0,47 mmol) de acetato de formamidineo, 124 mg (0,9 mmol) de carbonato de potássio anidro em 0,5 ml de dimetilsulfóxido foi deixada em agitação durante uma hora. À solução escura resultante adicionou-se 20 ml de água destilada e extraiu-se com cloreto de metileno. A solução orgânica foi lavada 4 vezes com água para remoção do DMSO. Secou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se 74 mg de óleo escuro. Este material foi tratado em coluna cromatográfica (florisil, m=3,0g), eluindo-se inicialmente benzeno e aumentando-se gradativamente a polaridade com metanol. As frações sólidas obtidas foram combinadas, fornecendo 33 mg de produto identificado como sendo a 4-fenil-1H-imidazol-5-acetato de metila (216).

Rendimento: 34%

RMN^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,6-7,2 (m,6H); 5,5 (sinal largo,1H, desaparece em D_2O); 3,75 (s,2H); 3,67 (s,3H)

IV (KBr) cm^{-1}: 3100-2640; 1740

EM m/e: 216 (M^+,7%); 157 (29%); 130 (25%); 103 (79%); 77 (100%)

P.f. 111-2°C

3.2.5.2 - Tentativa de reação com guanidina

Uma mistura contendo 100 mg (0,53 mmol) de 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila, 54 mg (0,56 mmol) de clorohidrato de guanidina, 184 mg (1,33 mmol) de carbonato de potássio e 2,5 ml de DMSO foi deixada em agitação durante 20 horas. O mesmo procedimento de extração da reação anterior foi repetido,obtendo-se ao final um óleo escuro e viscoso que em mistura de cloreto de metileno e hexano forneceu um produto sólido arroxeado. Tentativas de recristalização em varios solventes foram efetuadas mas todas foram insatisfatórias. O sólido apresentou decomposição a partir de 110 °C.

RMN^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,0-6,8 (m); 4,0-3,0 (absorção larga)

IV (KBr) cm^{-1}: 3500-3200; 1750-1650 (bandas largas)

3.2.5.3 - Tentativa de acetilação do produto obtido na reação anterior

Ao sólido obtido na reação anterior, adicionou-se 0,1 ml de anidrido acético e 0,15 ml de piridina. Deixou-se reagindo durante 22 horas, acrescentou-se água e extraiu-se com cloreto de metileno, Secou-se a fase orgânica e evaporou-se o solvente. Obteve-se novamente um material sólido cujo espectro de RMN^{1}H mostrou-se bastante complexo.

3.2.5.4 - Reação com a S-metil-isotiouréia

Dissolveu-se 122 mg (0,67 mmol) de 2-fenil-1-azirina

3-acetato de metila em 5,0 ml de acetonitrila, adicionou-se 93 mg (0,33 mmol) de sulfato de S-metil isotiouréia e 185 mg (1,34 mmol) de carbonato de potássio. Deixou-se esta mistura em agitação durante 20 horas, filtrou-se o sal inorgânico, evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo escuro e viscoso. O espectro de RMN^{1}H apresentou-se complexo. Filtrou-se em coluna de florisil eluindo-se cloreto de metileno na tentativa de melhorar o aspecto do material. Não houve modificação. Novamente foi eluido em coluna cromatográfica de florizil (m=3,3 g) utilizando-se benzeno:hexano 70:30. Não houve separação de nenhum produto puro. A fração principal (m=25 mg) desta última coluna foi então novamente cromatografada iniciando-se a eluição com hexano e aumentando-se a polaridade com benzeno. Separou-se 7 mg de um produto puro atribuído ao enamino éster (222)

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,2 (m,5H); 6,8 (absorção larga); 4,60 (s,1H); 4,35 (s,1H); 3,50 (s,3H); 2,0 (s, 3H)

IV (KBr) cm^{-1}: 3440; 3330; 1670

3.2.5.5 - Preparação do cloreto de S-benzil isotiouréia

Uma mistura contendo 0,186 g (0,0024 mol) de tiouréia; 0,28 ml (0,0024 mol) de cloreto de benzila e 3,0 ml de etanol foi deixada em refluxo durante uma hora e meia. Evaporou-se o solvente, resfriou-se em banho de gelo cristalizando-se 0,254 g de cloreto de S-benzil-isotiouréia.

Rendimento: 98%

IV (KBr) cm^{-1}: 3280; 3070; 1640

P.f.: 167-8°C

3.2.5.6 - Tentativa de reação de (89) com a S-benzil-isotiouréia

Uma mistura contendo 108 mg (0,57 mmol) de 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila, 115 mg (0,57 mmol) de cloreto de S-benzil-isotiouréia, 158 mg (1,14 mmol) de carbonato de potássio e 1,5 ml de DMSO foi deixada em agitação durante 19 horas. Houve escurecimento acentuado da solução reacional. Adicionou-se água e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica várias vezes com água. Obteve-se 146 mg de óleo avermelhado de cheiro forte e irritante. Cromatografou-se o material em coluna de florizil (m=5,5 g) com eluição inicial de hexano e aumento gradativo de polaridade com éter etílico. O único produto puro separado (m=5mg) foi o dissulfeto de benzila (225). No espectro de algumas frações impuras detectou-se singletes em 3,8 e 3,6 ppm correspondentes à pirazina (146).

Rendimento: 3,4%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,15 (s,5H); 3,5 (s,2H)

3.2.6 - Tentativa de obtenção da 2-fenil-1-azirina-3-propanoato de metila (227)

3.2.6.1 - Preparação do álcool cinamila (237)

Dissolveu-se 4 g (0,03 mol) do trans-cinamaldeído (236) em 30 ml de etanol e adicionou-se 0,438 g de borohidreto de sódio. Deixou-se agitando durante 4 horas e meia e evaporou-se o solvente. Diluiu-se o óleo com éter etílico, lavou-se a solução com NH_4Cl saturado e em seguida com água. Secou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se 3,9 g de óleo amarelado referente ao álcool cinamila (237).

Rendimento: 97%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,2 (s,5H); 6,6-6,2 (m,2H); 4,2 (m,3H)

IV (filme): 3340

3.2.6.2 - Preparação do cloreto de cinamila (232)

A 3,9 g (0,029 mol) do álcool cinamila adicionou-se 7,6 g (0,029 mol) de trifenil fosfina e 4,6 ml de tetracloreto de carbono. Deixou-se agitando durante alguns minutos até ocorrer uma reação vigorosa e em seguida refluxou-se durante 15 minutos. Esfriou-se a solução, adicionou-se éter de petróleo, triturou-se a parede do balão até a precipitação do óxido de trifenil fosfina. Separou-se a fração solúvel e deixou-se no freezer até a cristalização do óxido de trifenil fosfina remanescente. Obteve-se ao final 3,1 g de cloreto de cinamila (232).

Rendimento: 70%

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,5-7,0 (m,5H); 6,7-6,0 (m,2H); 4,1 (d,2H,J=6 Hz)

IV (filme): 1653

3.2.6.3 - Tentativa de obtenção do cinamil malonato de etila (234)

Em um balão adaptado a um condensador de refluxo, sob atmosfera de N_2, contendo 1,0 ml de butanol sêco (refluxo em CaH_2), adicionou-se 45 mg (1,96 mmol) de sódio metálico. Após reagir todo o sódio, manteve-se a temperatura entre 70 a 80°C e adicionou-se 312 mg (1,95 mmol) de malonato de etila (recém destilado). Após 15 minutos de agitação aumentou-se a temperatura para 80-90°C e acrescentou-se lentamente 253 mg (1,65 mmol) de cloreto de cinamila. Deixou-se refluxando durante 2 horas. Adicionou-se água e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se o solvente. O butanol foi removido por destilação simples e obteve-se 221 mg de óleo que apresentou os seguintes sinais no espectro de RMN^{1}H coerentes com o produto dialquilado.

RMN^{1}H (CCl_4) δ: 7,2 (m); 6,7-6,0 (m); 4,1 (t); 2,8 (d); 1,8-0,6 (m)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - P. W. Neber e E. Burgard; Ann. Chem., 493, 282 (1932)

2 - R. M. Acheson; "An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds" Jonh Willey e Sons, (1976), pg 6

3 - F. W. Fowler e A. Hassner; J. Am. Chem. Soc., 90, 2875 (1968)

4 - A. Hassner e A. Kascheres; J. Org. Chem., 37, 2328 (1972)

5 - A. Hassner; "Small Ring Heterocycles, Part 1, Jonh Willey and Sons, New York (1983)

6 - B. Singh e E. F. Ullman; J. Am. Chem, 89, 6911 (1967)

7 - A. Hassner; J. O. Currie,Jr; A. S. Steinfeld e R. F. Atkinson J. Am. Chem. Soc. 95, 2982 (1973)

8 - A. V. Eremeev, R. S. El'kinson; É. É. Lienpin'sh e V. A. Imuns Khim. Geterotsikl. Soedin, 12, 1624 (1980)

9 - A. Hassner e D. J. Anderson; J. Org. Chem. 39, 3070 (1974)

10- A. Padwa; J. S. Smolanoff e A. Tremper; J. Am Chem. Soc., 97, 4682 (1975)

11- B. A. Trofimov e A. I. Mikhaleva; Khim. Geterotsikl. Soedin., 10, 1299 (1987)

12- A. V. Eremeev e R. S. El'kinson; Khim. Geterotsikl. Soedin., 6, 723 (1984)

13- A. Hassner; Heterocycles 10, 1517 (1980)

14- V. Nair e K. H. Khim, Heterocycles, 7, 353 (1977)

15- D. J. Anderson e A. Hassner; Synthesis, 91, 483 (1975)

16- D. J. Cram e M. J. Hatch; J. Am. Chem. Soc., 75, 313 (1953)

17- P. A. S. Smith e E. E. Most, J. Org. Chem., 22, 358 (1957)

18- P. F. Parcell; Chem. Ind. (London) 1396 (1963)

19- D. F. Morrow; M. E. Butter e E. C. Y. Huang; J. Org. Chem. 30, 579 (1965)

20- S. Sato; Bull. Chem. Soc. Jpn., **41**, 1440 (1963)

21- T. Nishiwaki; T. Kitamura e A. Nakano; Tetrahedron, 453 (1970)

22- S. Ueda; S. Naruto; T. Yoshida; T. Sawayama e H. Uno, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 218 (1985)

23- R. Huigen e I. Wulf; Tetrahedron Lett., 917 (1962)

24- G. Smolinsky; J. Org. Chem., 27, 3557 (1962)

25- G. R. Harvey e K. W. Ratts; J. Am. Chem. Soc., 31, 3907 (1966)

26- E. F. V. Scriven; "Azides and Nitrenes" (Reactivity and Utility), Academic Press Inc., (1984)

27- A. Hassner e F. W. Fowler; J. Org. Chem., 33, 2686 (1968)

28- T. Nishiwaki, T. Saito; S. Onomura e K. Kondo; J. Chem. Soc (C), 2644 (1971)

29- T. Nishiwaki e T. Saito; J. Chem. Soc. (C), 2648 (1971)

30- C. M. A. Oliveira; Tese de Mestrado, "Reatividade de 2H-azirinas funcionalizadas com hidrazinas", UNICAMP (1987)

31- M. B. M. Azevedo; Tese de Mestrado "Reatividade de 3-fenil-2H-azirinas-2-acrilatos com amidinas", UNICAMP (1987)

32- C. M. R. S. Nobre; Tese de Mestrado "Adição de IN_3 a derivados de ácidos α-alquil cinâmicos; obtenção de 2-alquil 3-fenil-1-azirinas e 3-azido-2-azetidinonas", UNICAMP (1987)

33- R. E. Miller e F. F. Nord; J. Org. Chem., 16, 1380 (1951)

34- S. Rajagopalan e P. V. A. Raman; Org. Syn. Collective Vol III pg 425

35- C. F. H. Allen e J. Vanallan; *ibid*, pag 783

36- G. Piancatelli; A. Scetri; M. D'Auria; Synthesis, 245 (1982)

37- A. K. Shumeiko; Applied. Chem. **14**, 93 (1941); C.A. 36:436^{6}

38- J. March; "Advanced Organic Chemistry", Reactions, Mechanisms and Structure, 3a. edição, John Willey e Sons, 1985.

a) pg. 1064 b) pg. 783

39- A. Hantsh; Ber.,**33**, 524 (1900)

40- A. Hassner e F. W. Fowler; J. Am. Chem. Soc., **90**, 2869,(1968)

41- R. M. Silverstein; G. C. Bassler e T. C. Morril; "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", 3a. edição, Guanabara Dois

a) pg. 148 b) pg. 196 c) pag. 165

42- a) G. A. Olah; D. J. Donovan, J. Org. Chem; **43**, 860 (1978)

b) W. B. Jennings; V. E. Wilson; D. R. Boyd e P. B. Couter; Org. Magnetic Resson., **21**, 279 (1983)

c) J. M. Ruxer; A. Solladié-Cavallo; G. Solladié e D.Olliero.; *ibid.* **10**, 105 (1977)

43- M. Weuthen; H. Scharf e J. Runsink; Chem. Ber. **120**, 1023 (1987)

44- O. E. Edwards e K. K. Purushothaman; Canadian J. Chem.; **42**, 712 (1964)

45- K. Van Sant e M. S. South; Tetrahedron Lett., **48**, 6019 (1987)

46- F. W. Fowler; A. Hassner e L. A. Levy; J. Am. Chem. Soc., **89**,

2077 (1967)

47- A. F.Thomas "Deuterium-labeling in Organic, Appeton-Century Crofts, New York (1971)

48- G. Smolinsky e B. I. Feuer; J. Org. Chem., 1423 (1966)

49- M. J. S. Dewar; E. G. Zoebisch; E.F. Healy e J. J. P. Stewart; J. Am. Chem. Soc., 107, 3902 (1985)

50- A. G. Sanchez e A. M. Valle; J. Chem. Soc. Perkin II, 15 (1973)

51- T. Hiyama; K. Kobayashi; K. Nishide; Bull. Chem. Soc. Jpn, 60, 2127 (1987)

52- D. J. Aberhart e Hoing-Jau Lin; J. Org. Chem, 46, 3749 (1981)

53- J. V. Greenhil; Chem. Soc. Review, 6, 277 (1977)

54- C. Kasheres; A. Kasheres e P. S. H. Pilli; J. Org. Chem., 45, 5340 (1980)

55- C. F. H. Allen; Chem. Reviews, 62, 653 (1962)

56- Fieser and Fieser "Reagents for Organic Synthesis" John Willey e Sons, Inc (1967), pg 1149

57- a) T. Nakai e K. Masumoto; Patente: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 93, 775; C.A. 109: 92761u

b) T. Nakai e K. Masumoto; Patente: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63, 93, 774; C.A. 109: 110244j

c) T. Nakai e K. Masumoto; Patente: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 164, 678; C.A. 108: 21706y

58- T. Hiyama; H. Oishi; Y. Suetsugu; K. Nishide e H. Saimoto; Bull. Chem. Soc. Jpn. 60, 2139 (1987)

59- F. G. Baddar, A. El-Habashi e A. K. Fatten; J. Chem. Soc., 3342 (1965)

60- P. Reich-Rohrwig; R. Woerther; R. Shoenbeck e E. Kloimstein; Patente: Ger. Offen. 2,445,681; C.A 85: 21420

61- T. Yamada; H. Shimamura, Y. Tsukamoto e A. Yamagushi e M. Ohki; J. Med. Chem. 26, 1144 (1983)

62- a) F. Raninger e E. Kloimstein; Patente: Austrian 357,547; C.A. 94: 4034c

b) Y. Christidis; Patente: Ger. Offen. 2,841,421, C.A.91:20531f

c) W.H. Mueller; Patente: Ger. Offen. 2,757,923, C.A. 91:107992

d) R. C. Moreau e P. Loiseau, Ann. Pharm. Fr. 36 (1-2), 67 (1978), C.A. 89: 129447t

63- C. J. Pouchert e J. R. Campbell; The Aldrich Library of NMR Spectra Vol III, Espectros 4B, 4C, 121C, 121D

64- B. K. Paul, S. Banerjee-Chaudhury; M. R. Ray, S. S. Chakravorti; A. N. Bose e U. P. Basu; Indian J. Chem. Sect B, 887 (1976)

65- L. E. Weller; C. D. Ball e H. M. Sell; J. Am. Chem. Soc.,74, 1104 (1952)

66- P. F. Santos Filho; Tese de Doutoramento "Reatividade de 2H-azirinas com compostos do grupo do níquel, em solventes apróticos e próticos", UNICAMP (1981)

67- N. H. Cromwell, K. E. Cook e P. L. Creger; J. Am. Chem. Soc, 78, 4416 (1956)

68- R. C. Elderfield; "Heterocyclic Compounds" Vol. 6; John Willey

e Sons, Inc., (1957), pg 243

69- Y. Yuki e K. Inoue; Nippon Kaga Kaishi, 11, 2140 (1974); C.A.: 82: 140061p

70- R. A. Olofson e R. V. Kendall; J. Org. Chem., 35, 2246 (1970)

71- Q. N. Porter e R. V. Baldas; "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, John Wiley e Sons, Inc (1971), pg 453

72- E. Chambers e G. W. Watt, J. Org. Chem., 6, 377 (1941)

73- S. Patai; "The Chemistry of the thiol group", John Willey e Sons (1974); Part 1-pg 186; Part 2-pg 795

74- R. C. Lamb; F. F. Rogers,Jr.; G. D. Dean,Jr; F. W. Voight, Jr.; J. Am. Chem. Soc. 84, 2635 (1962)

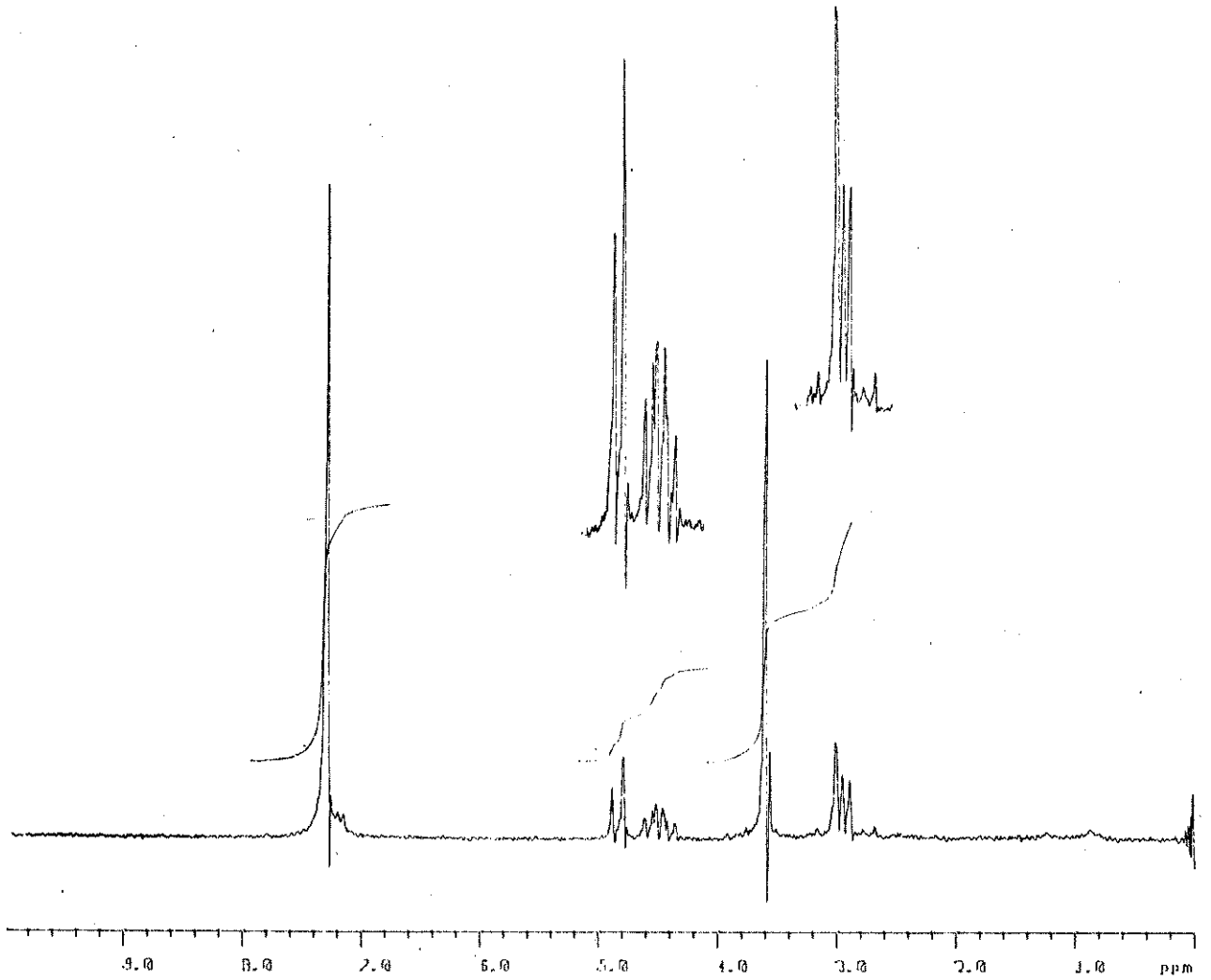
75- J. Hooz e S. S. H. Gilani; Can. J. Chem, 46, 86 (1966)

76- E. J. Corey e J. W. Suggs; Tetrahedron Lett.; 2647 (1975)

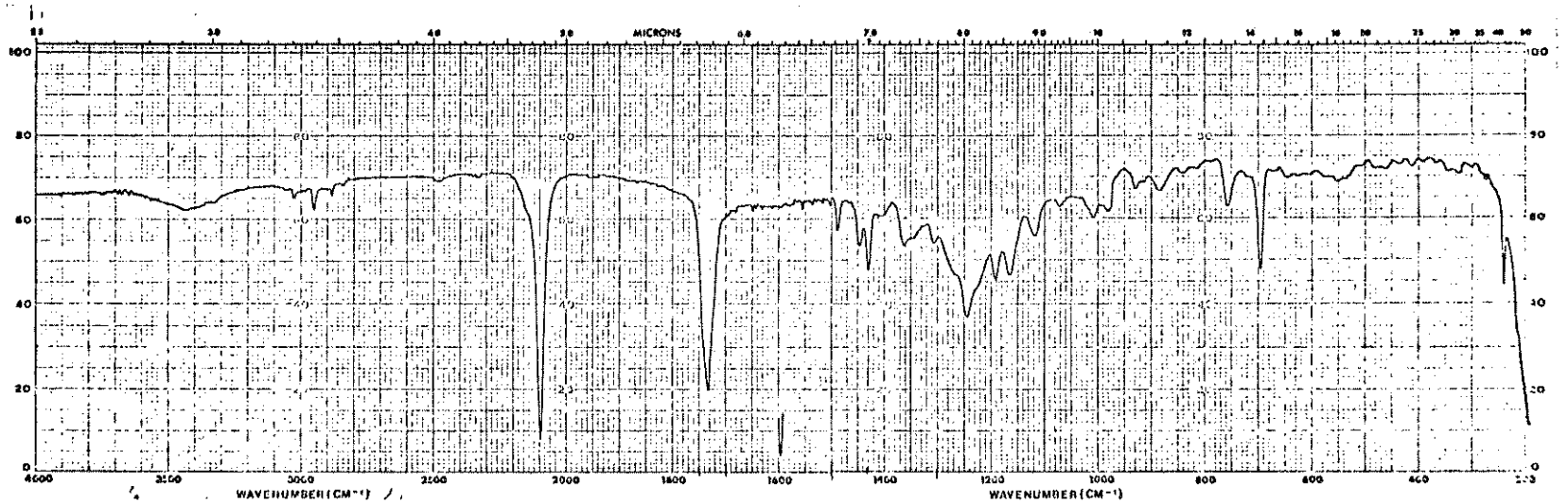
77- As duas primeiras etapas foram baseados no procedimento descrito por T. R. Kelly; J. Org. Chem., 37, 3393 (1972) e a última por E. B. Hershberg; Helv. Chim. Acta., 17, 351 (1934); C.A. 28: 3381

78- R. P. Linstead e L. T. D. Willians; J. Chem. Soc.,2735 (1926)

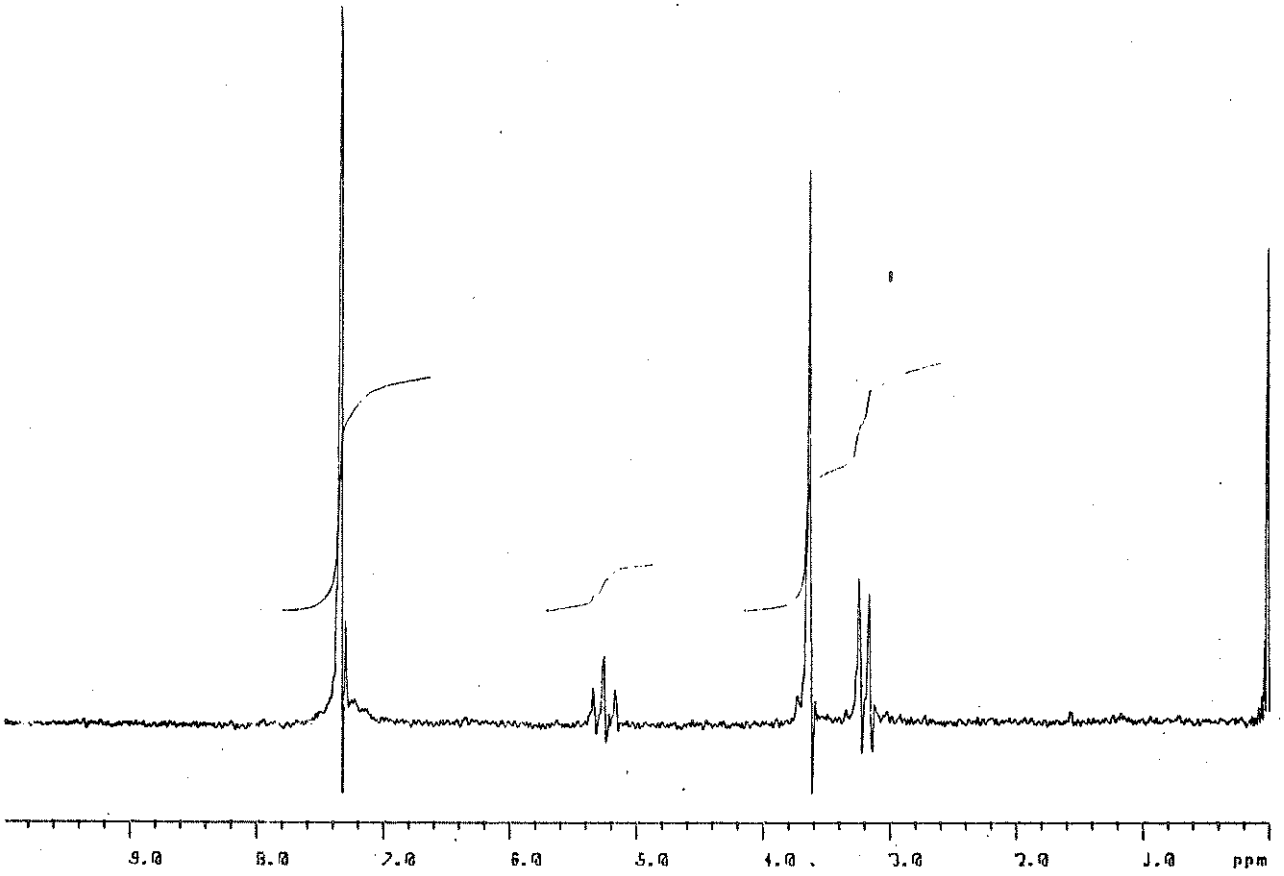
ESPECTROS



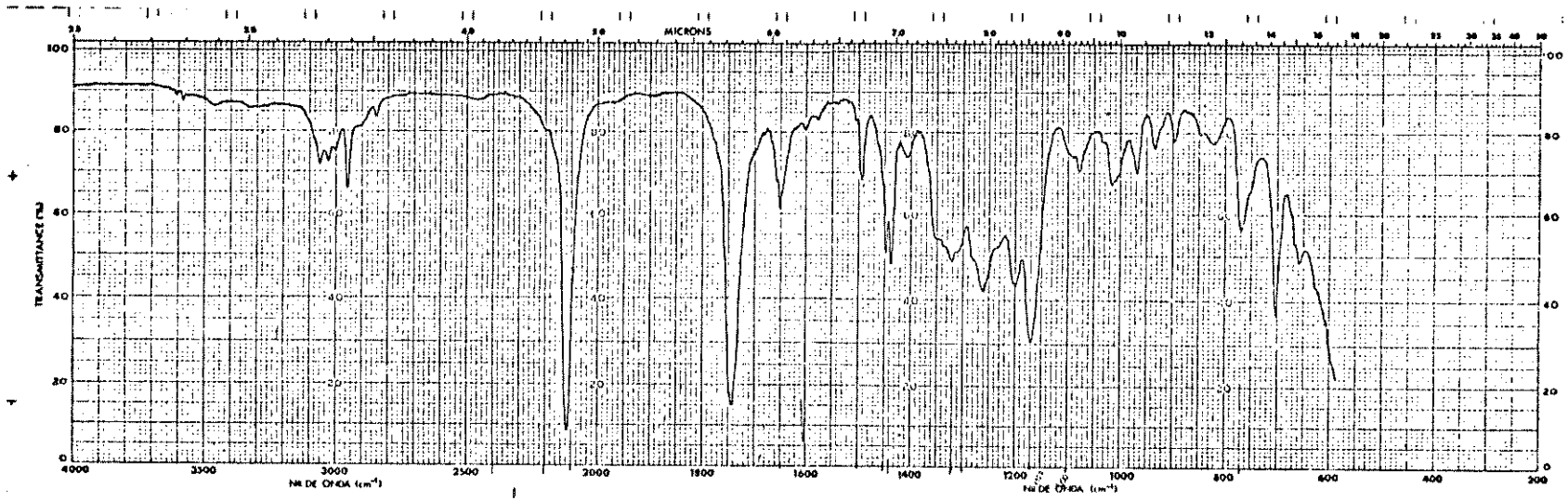
E 1 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz) : 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94)



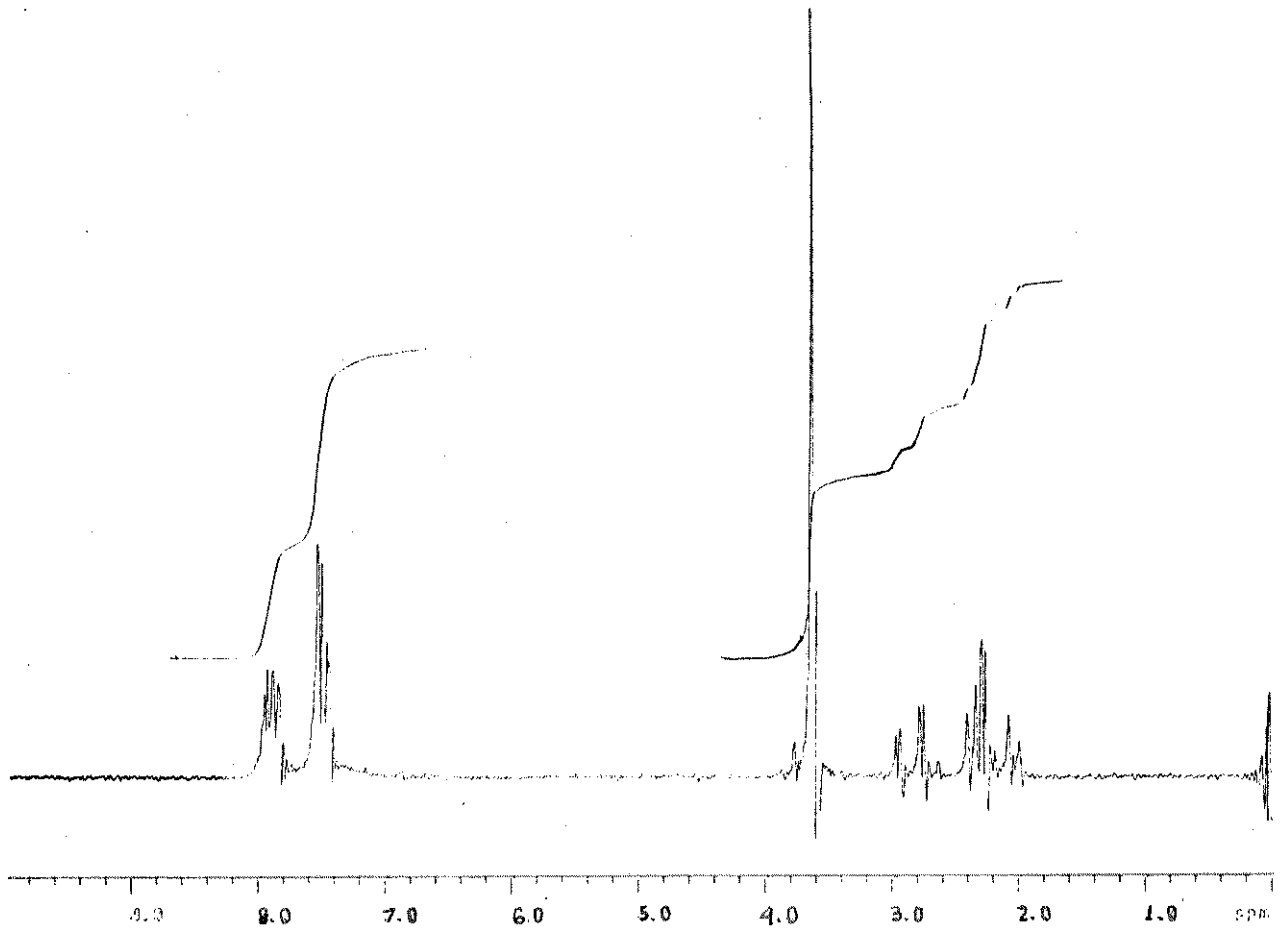
E 2 - IV (KBr): 4-azido-4-fenil-3-iodo-butanoato de metila (94)



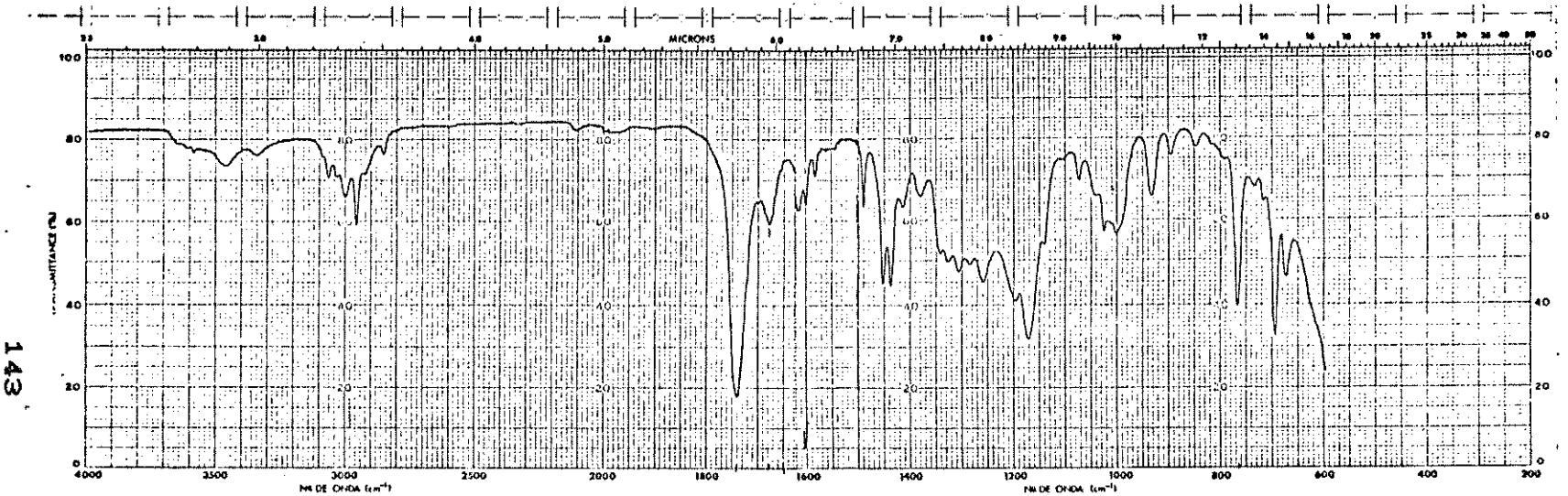
E 3 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz) : 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila (05)



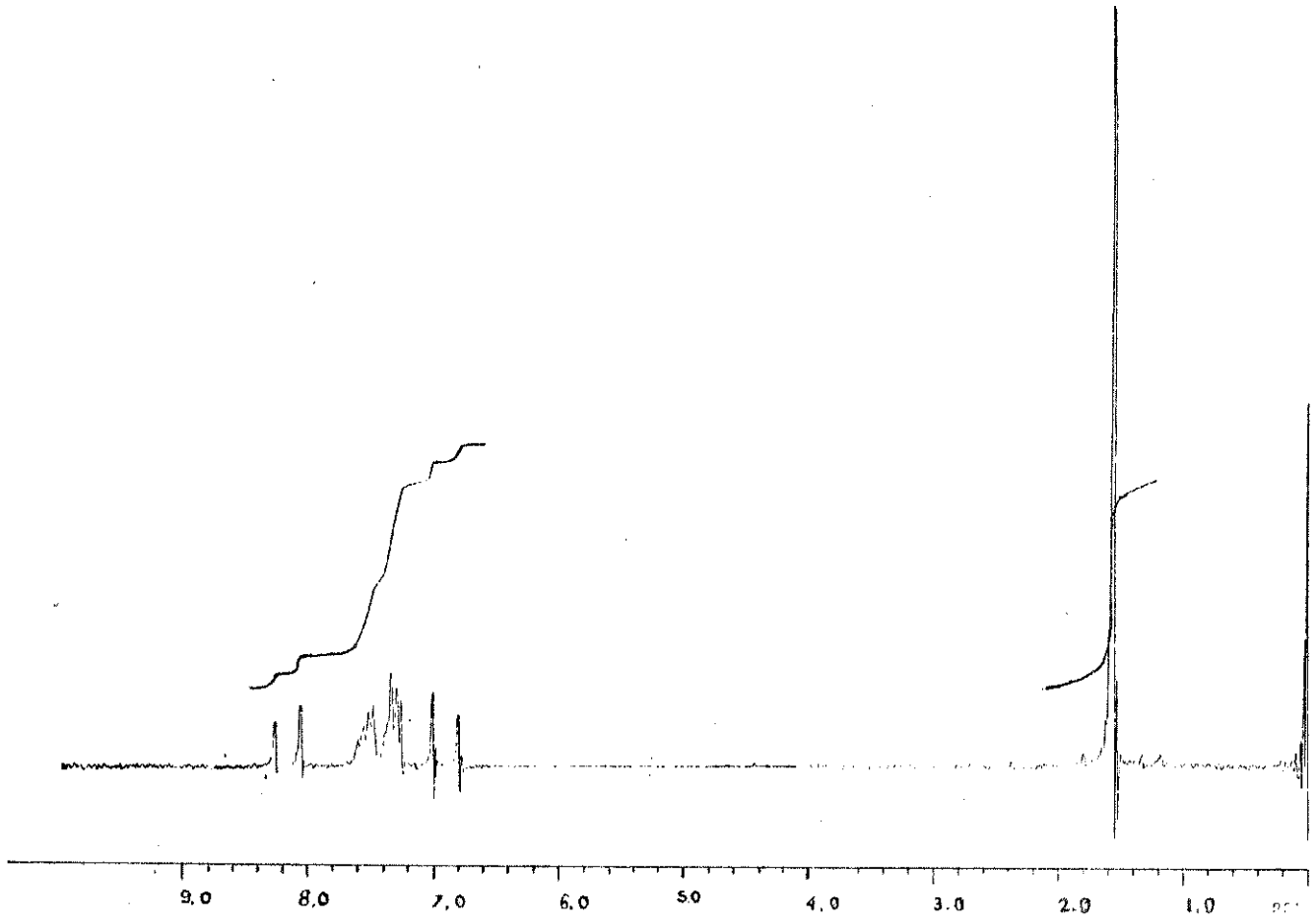
E 4 - IV (filme) - 4-azido-4-fenil-3-butenoato de metila (95)



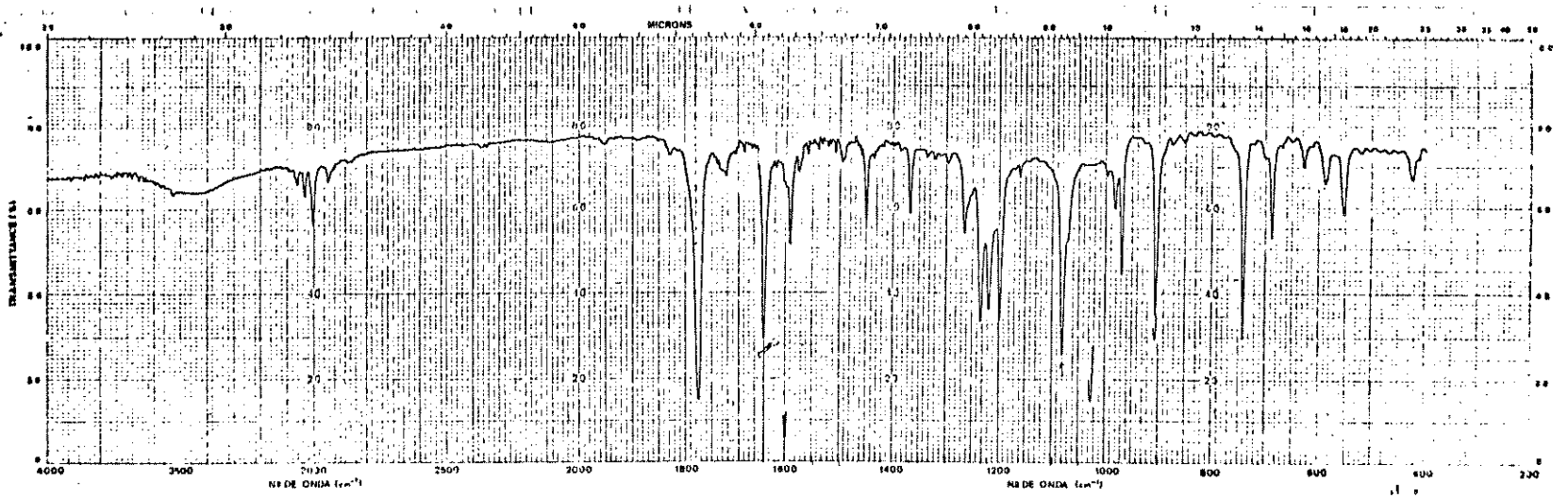
E 5 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89)



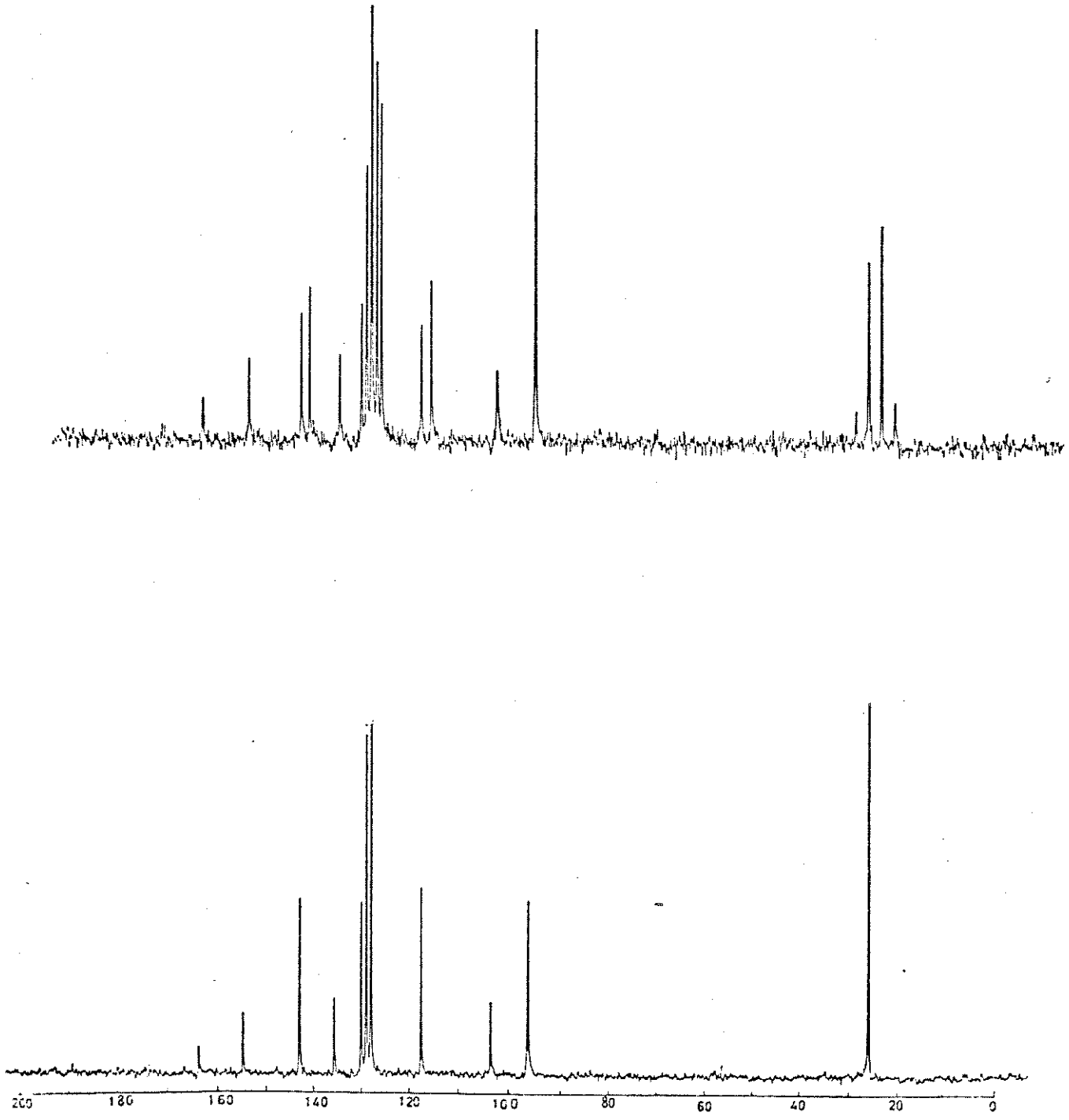
E 6 - IV (filme): 2-fenil-1-azirina-3-acetato de metila (89)



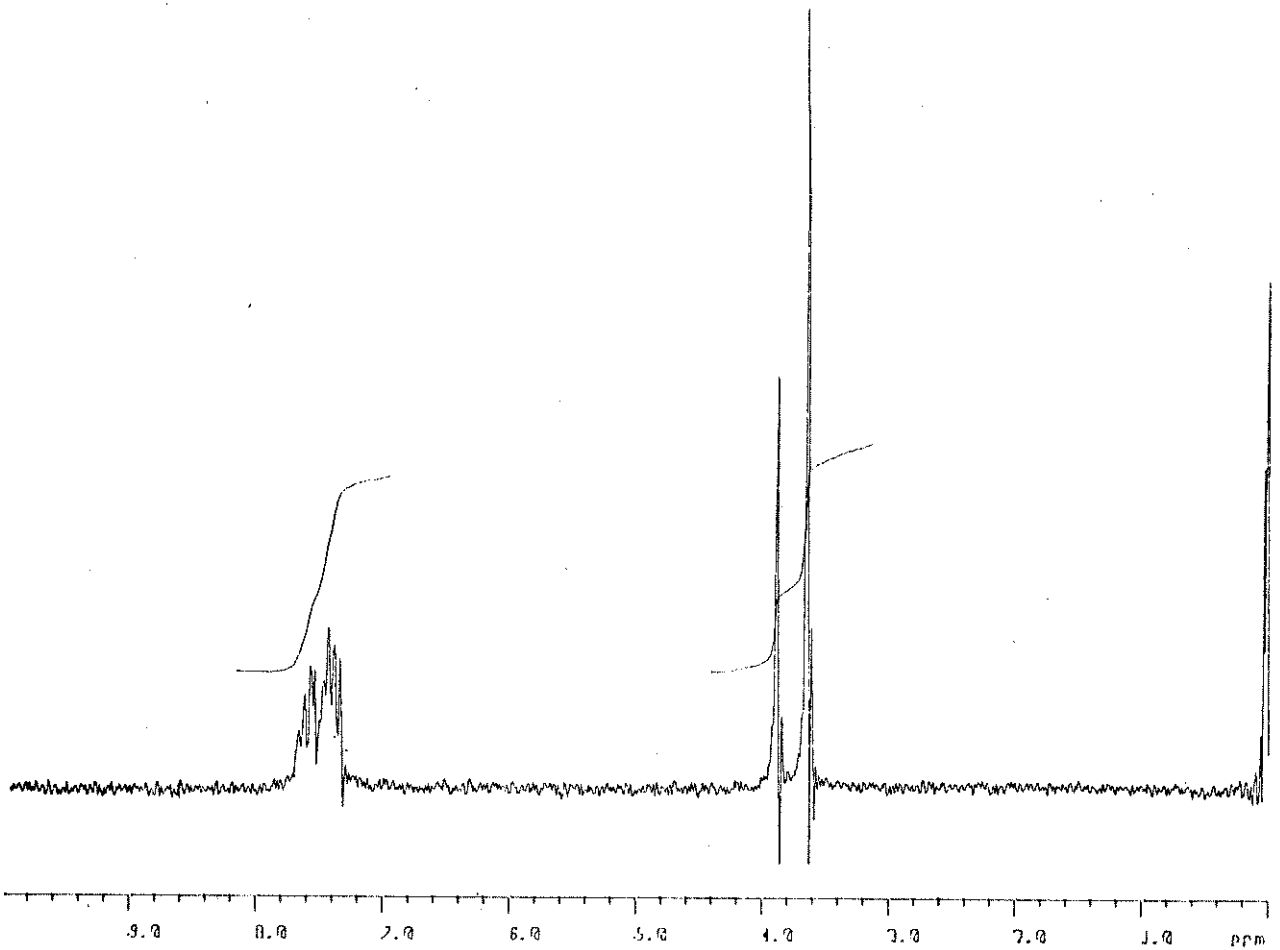
E 7 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110)



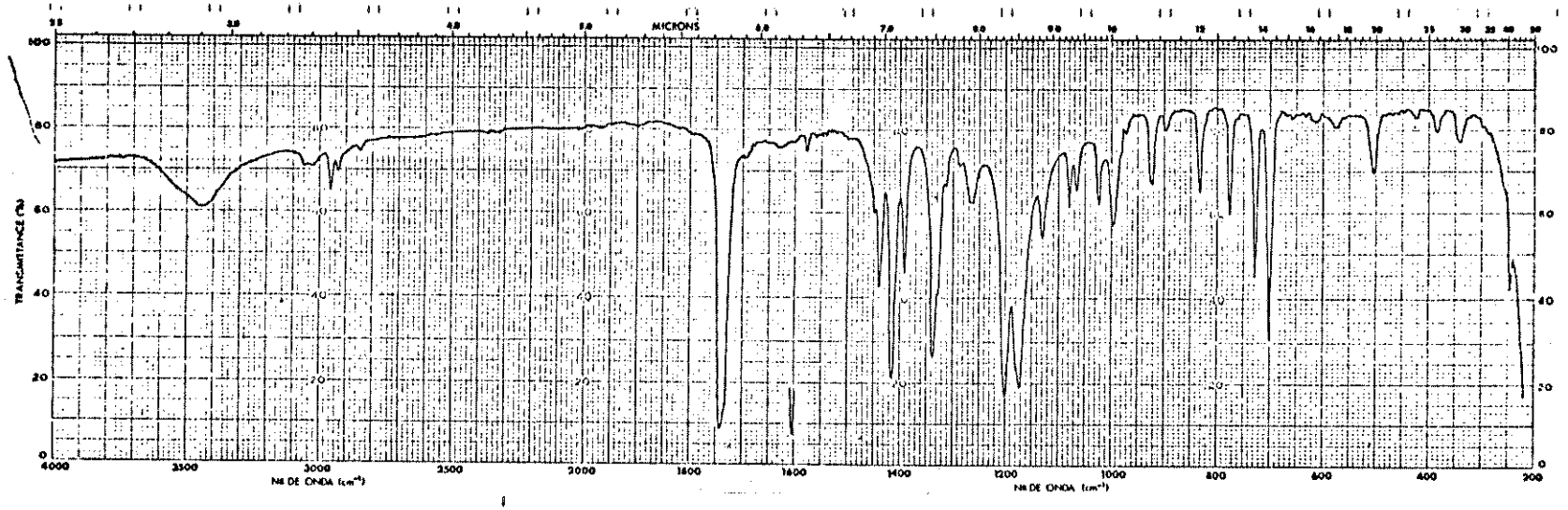
E 8 - IV (KBr): 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110)



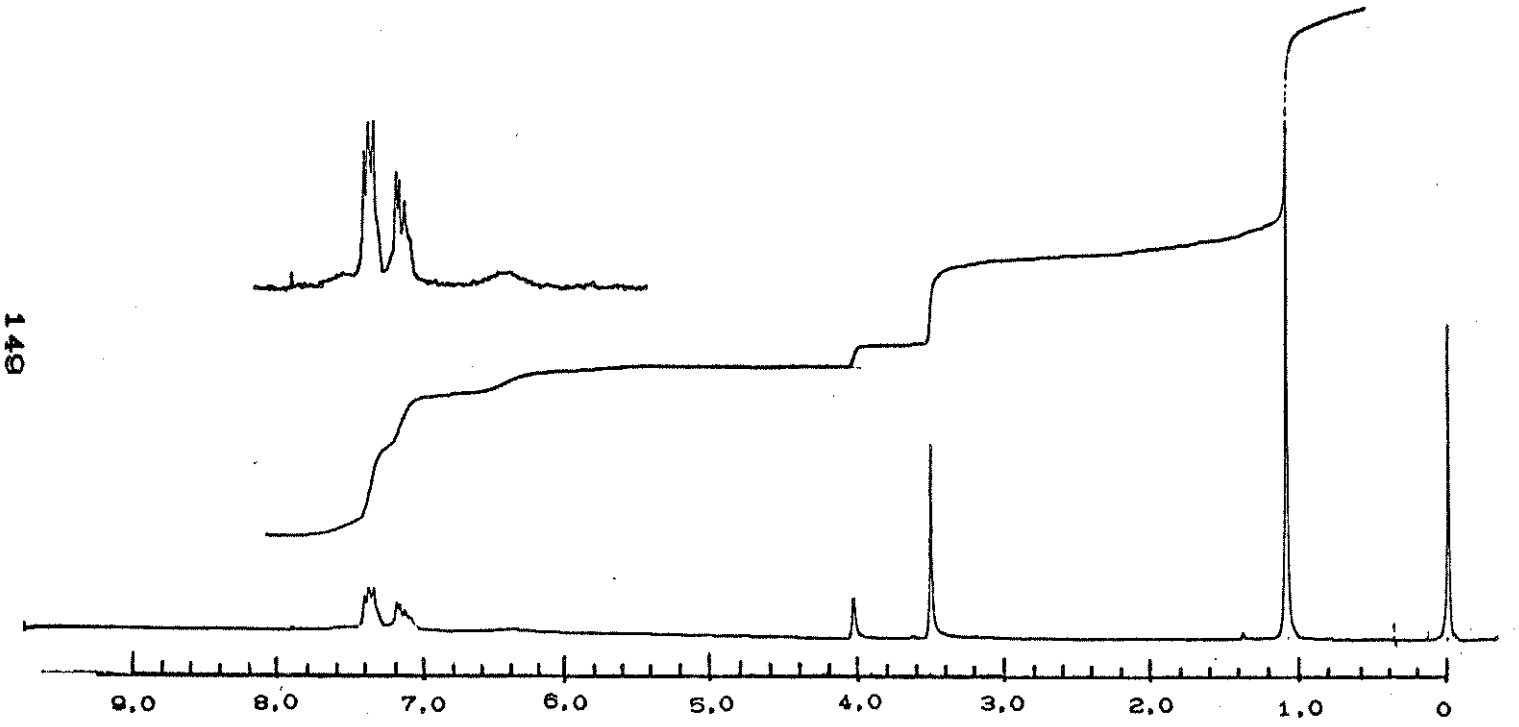
E9- RMN^{13}C (CCl_4): 2,2-dimetil-4-fenil-1,3-oxazepin-7-ona (110)



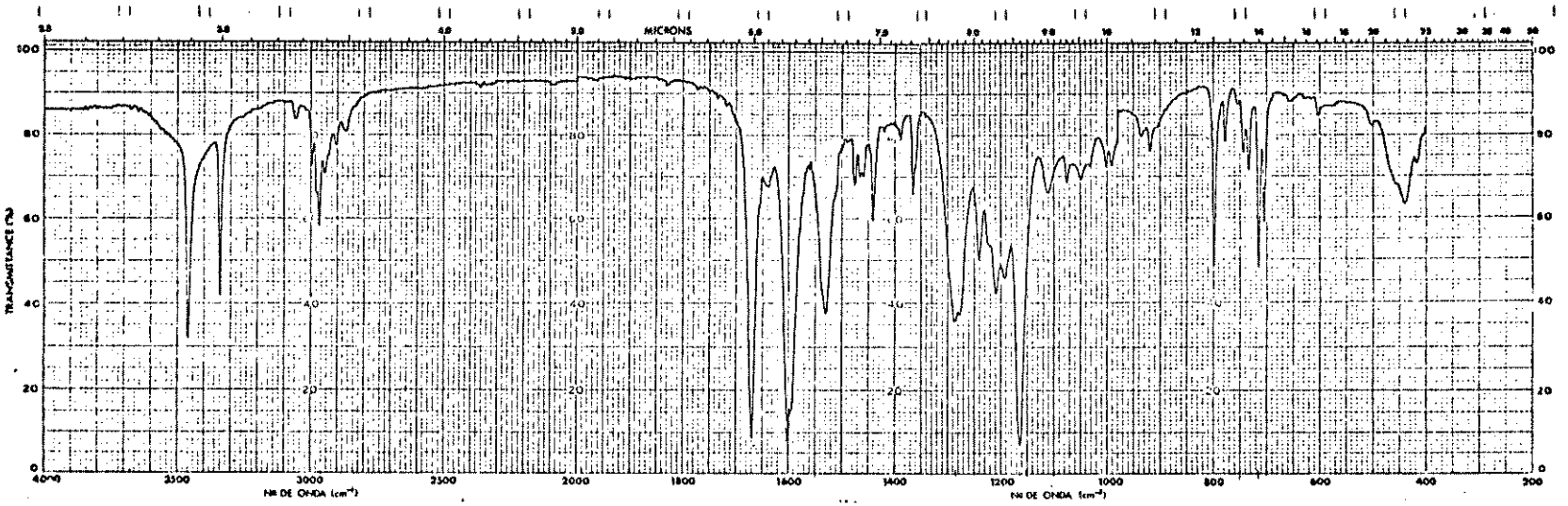
E 10 - RMN^{1}H ($CDCl_3$, 80 MHz): 3,6-difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146)



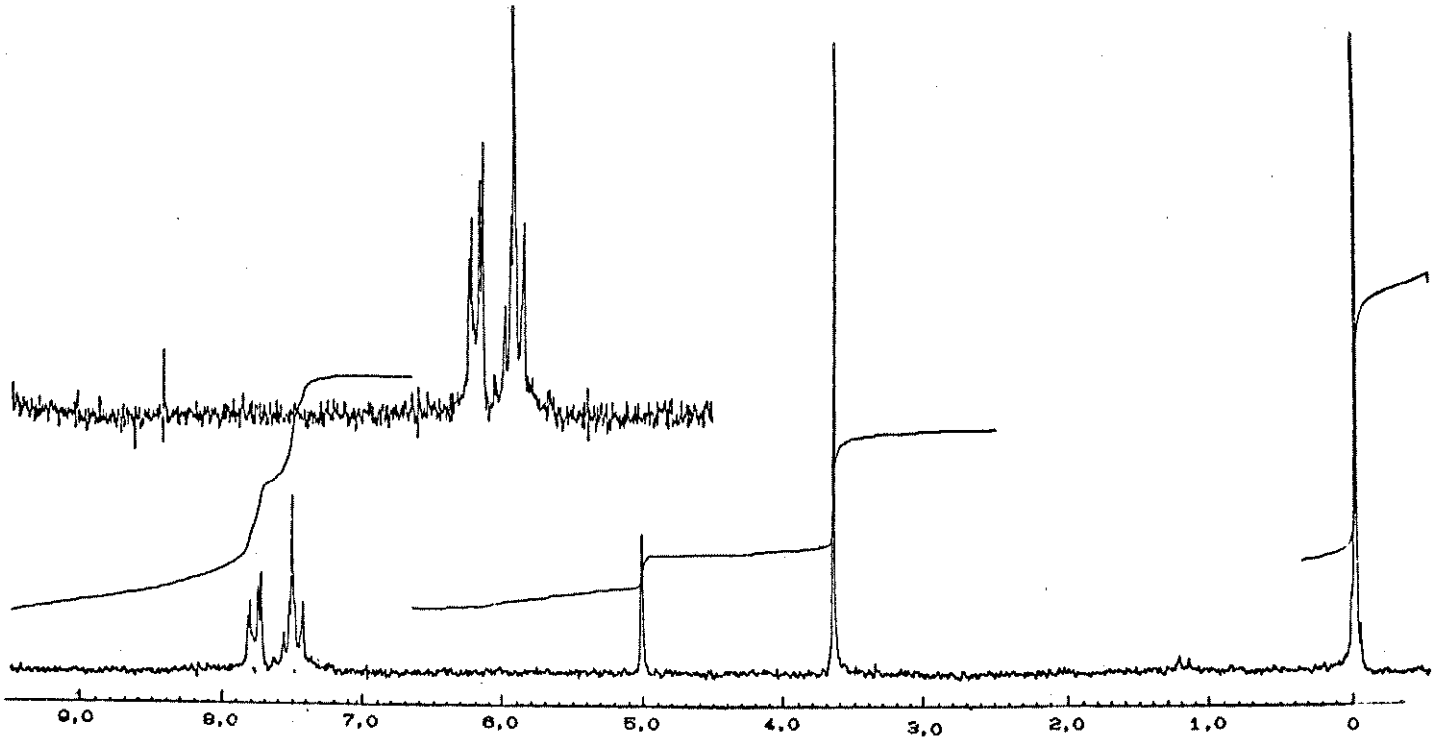
E 11 - IV (KBr): 3,6-difenilpirazina-2,5-diacetato de metila (146)



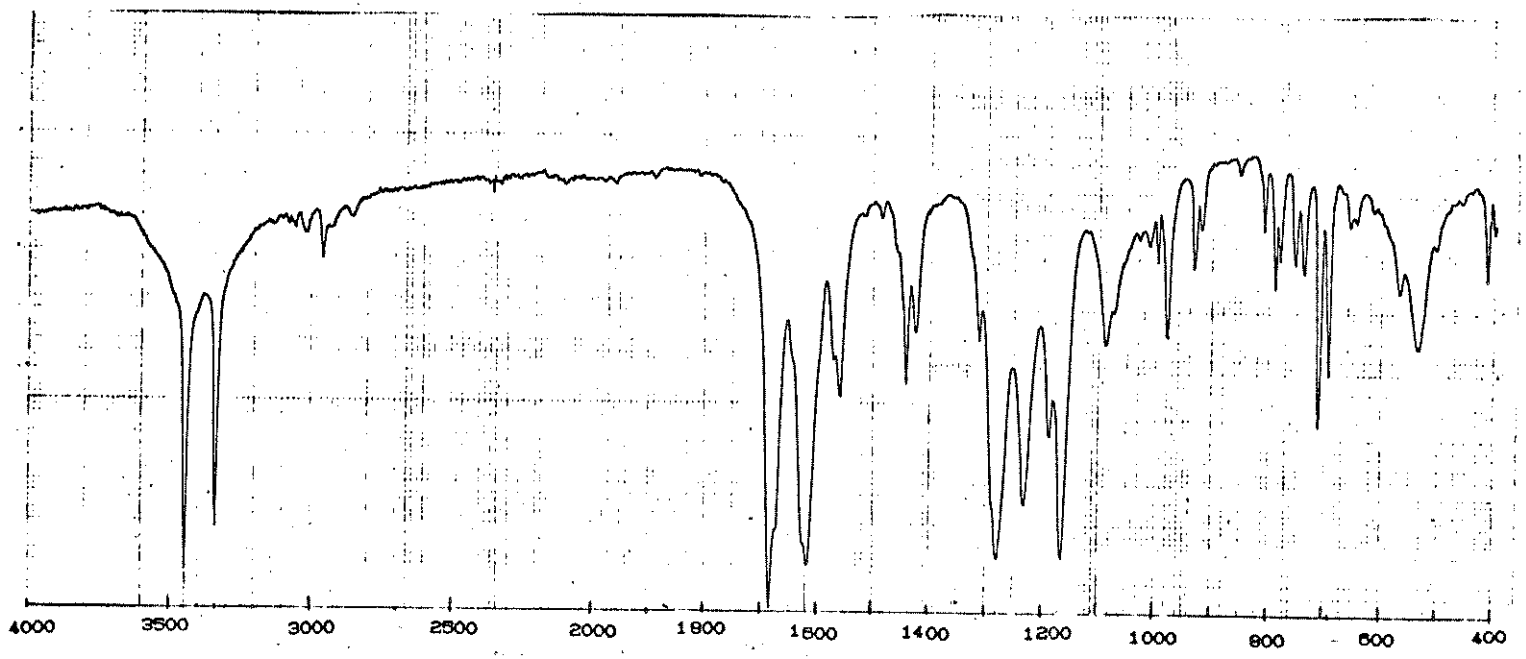
E 12 - RMN^{1}H (CCl_4, 100Mhz): 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151)



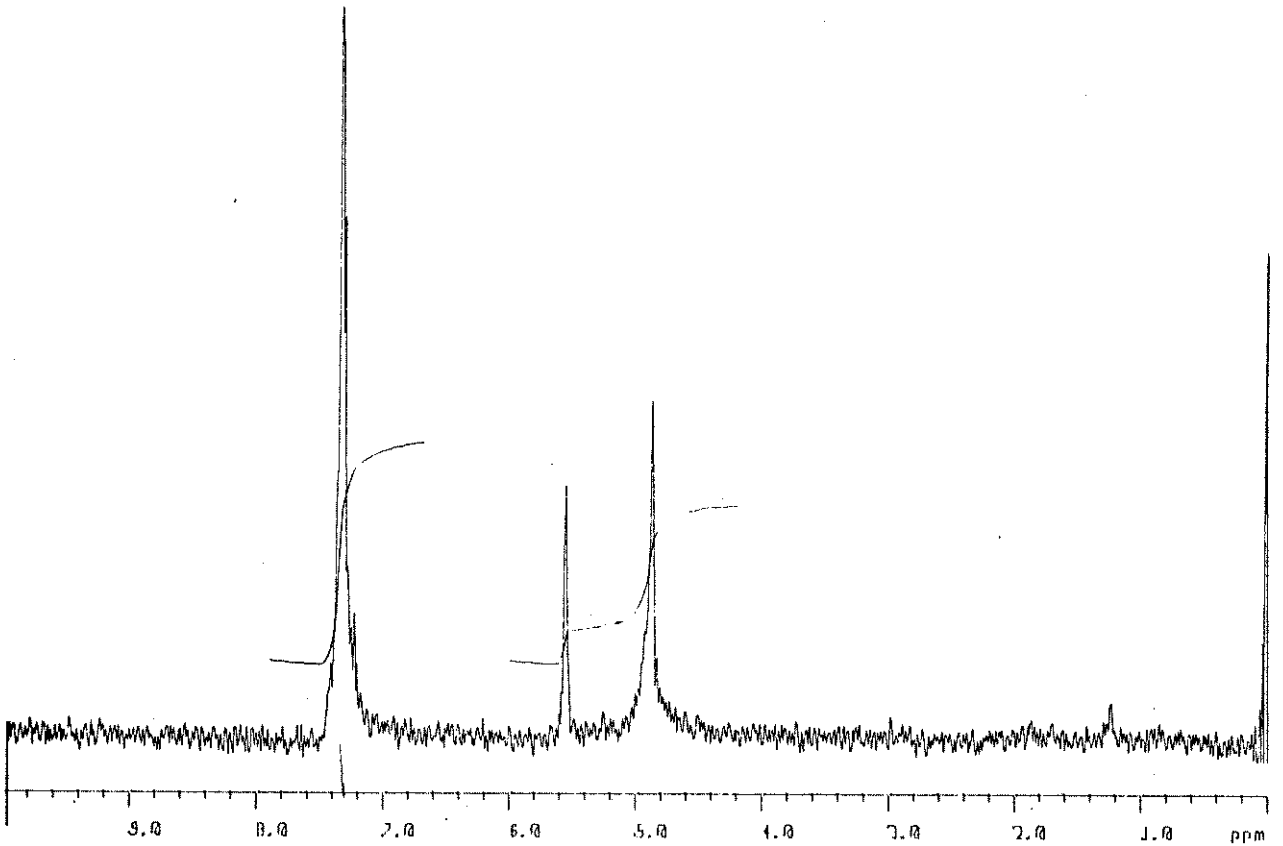
E 13 - IV (KBr): 3-amino-4-t-butilimino-4-fenil-2-butenoato de metila (151)



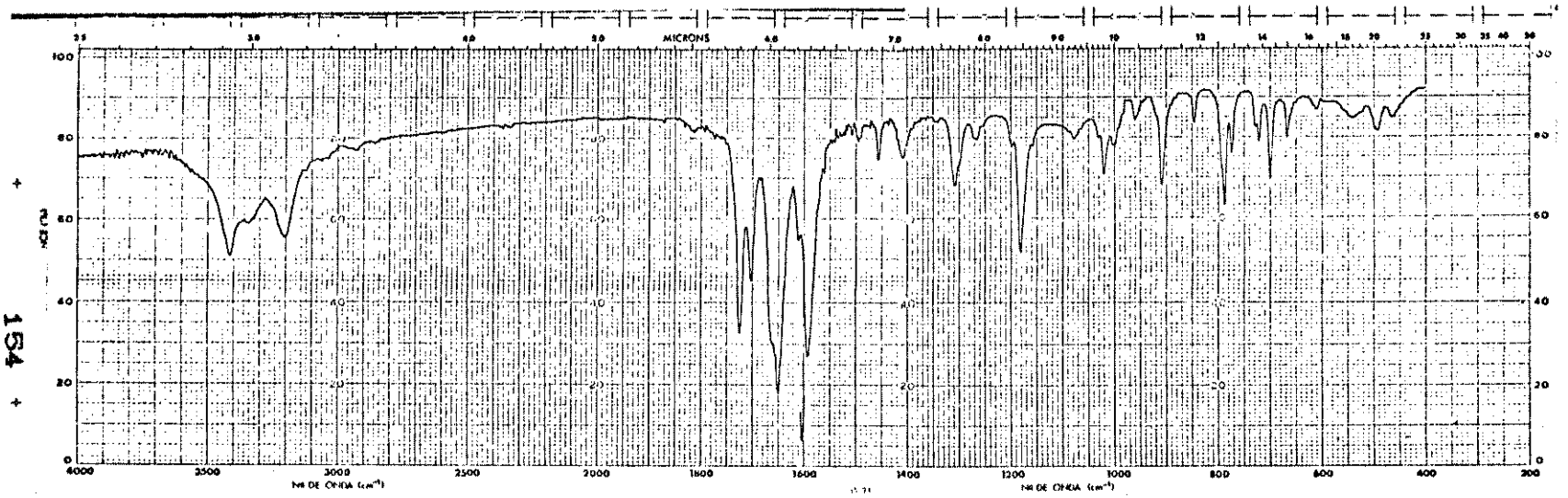
E 14 - RMN^{1}H (CCl_4, 100 MHz): 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158)



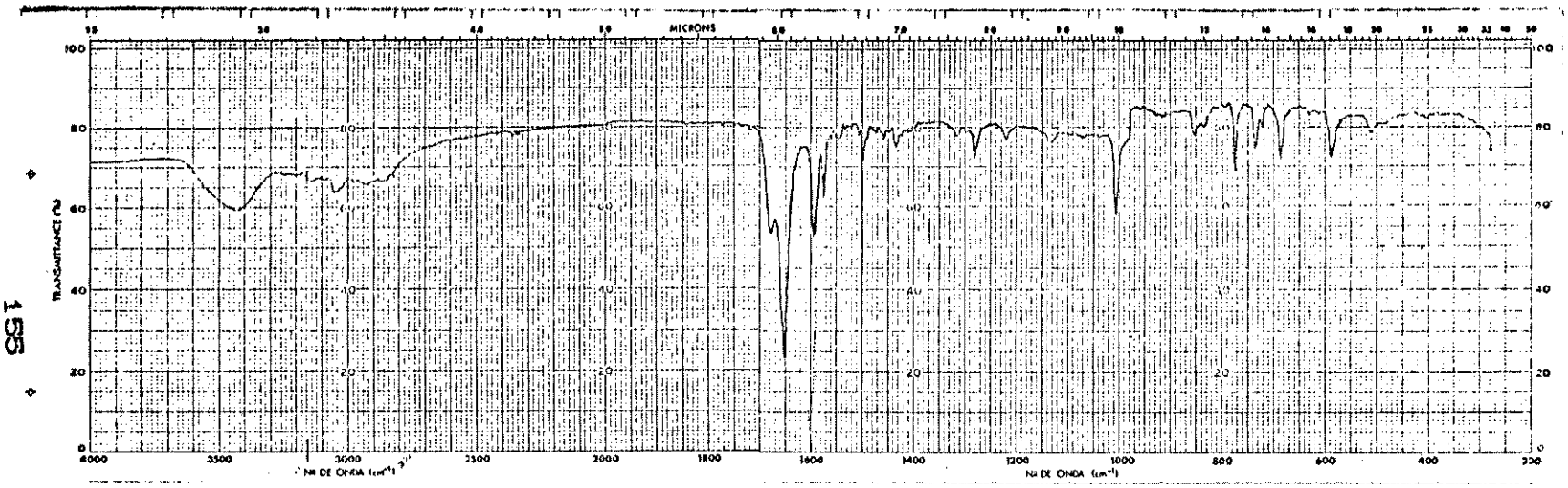
E 15 - IV (KBr): 3-amino-3-benzoil-2-propenoato de metila (158)



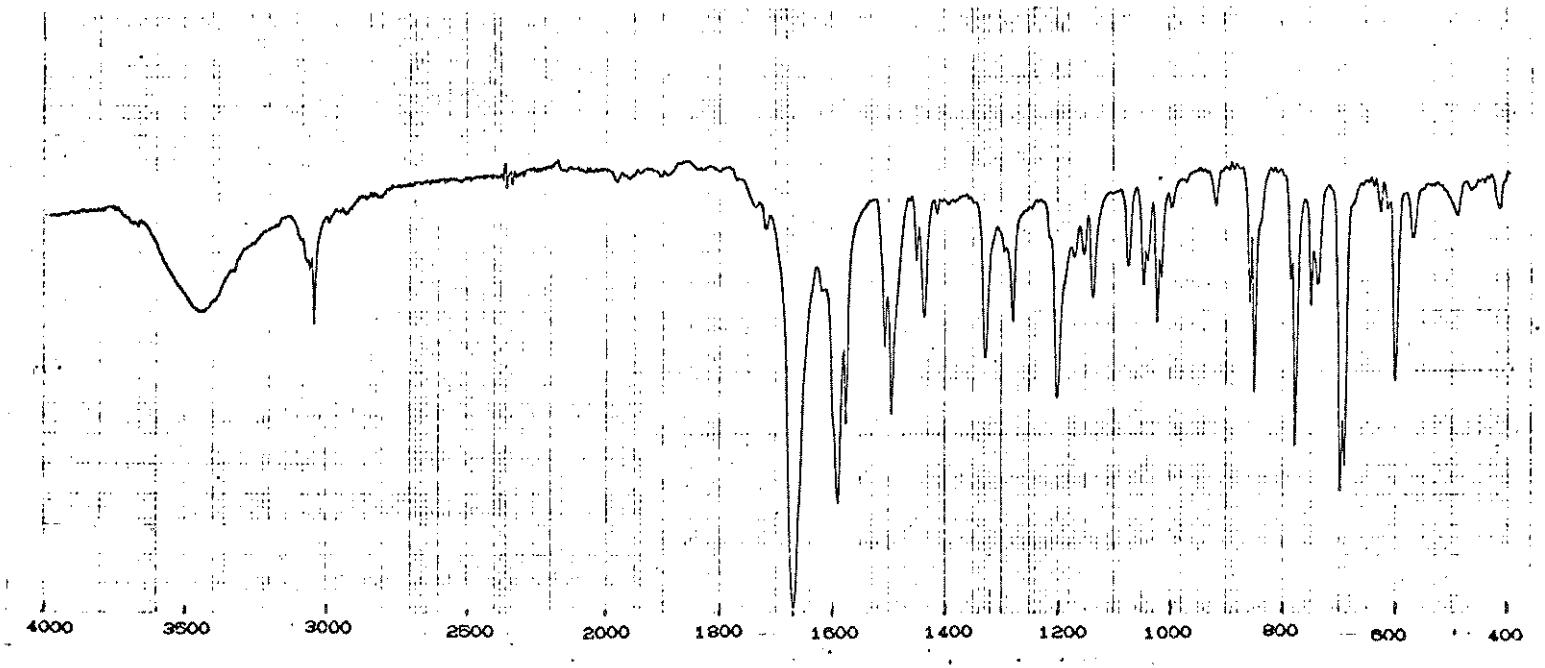
E 16 - RMN^{1}H ($CDCl_3$, 80 MHz): 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173)



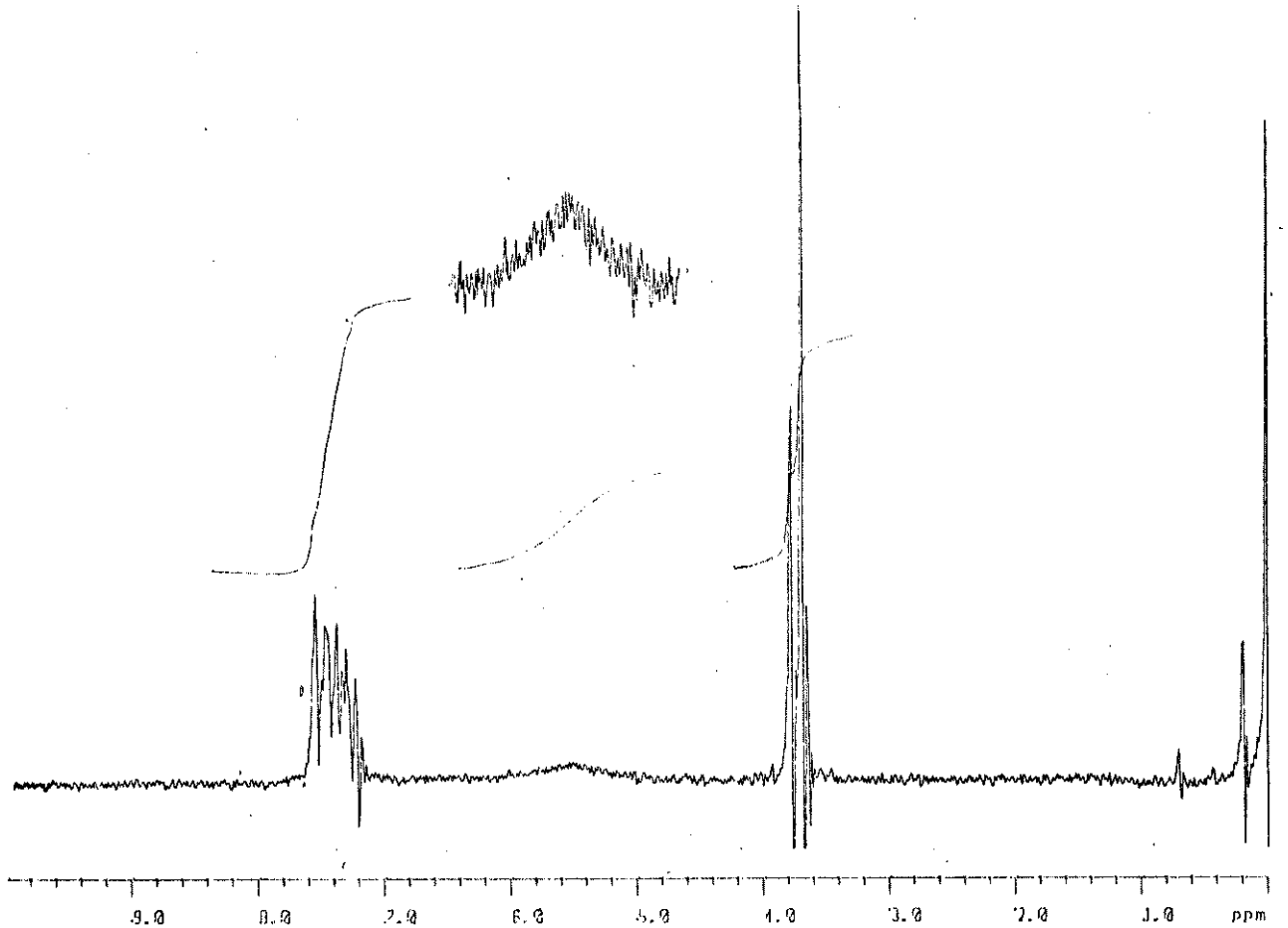
E 17 - IV (KBr): 4-amino-5-fenil-2(5H)-furanona (173)



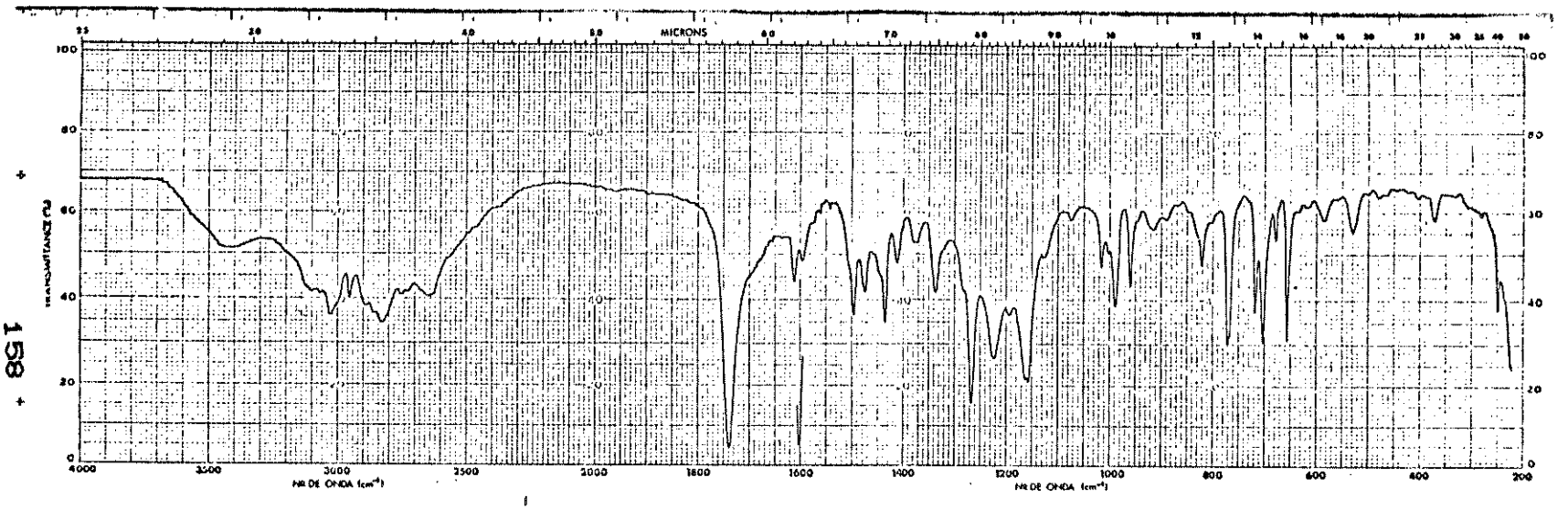
E 18 - IV (KBr): 6-fenil-3(2H)-piridazinona (187)



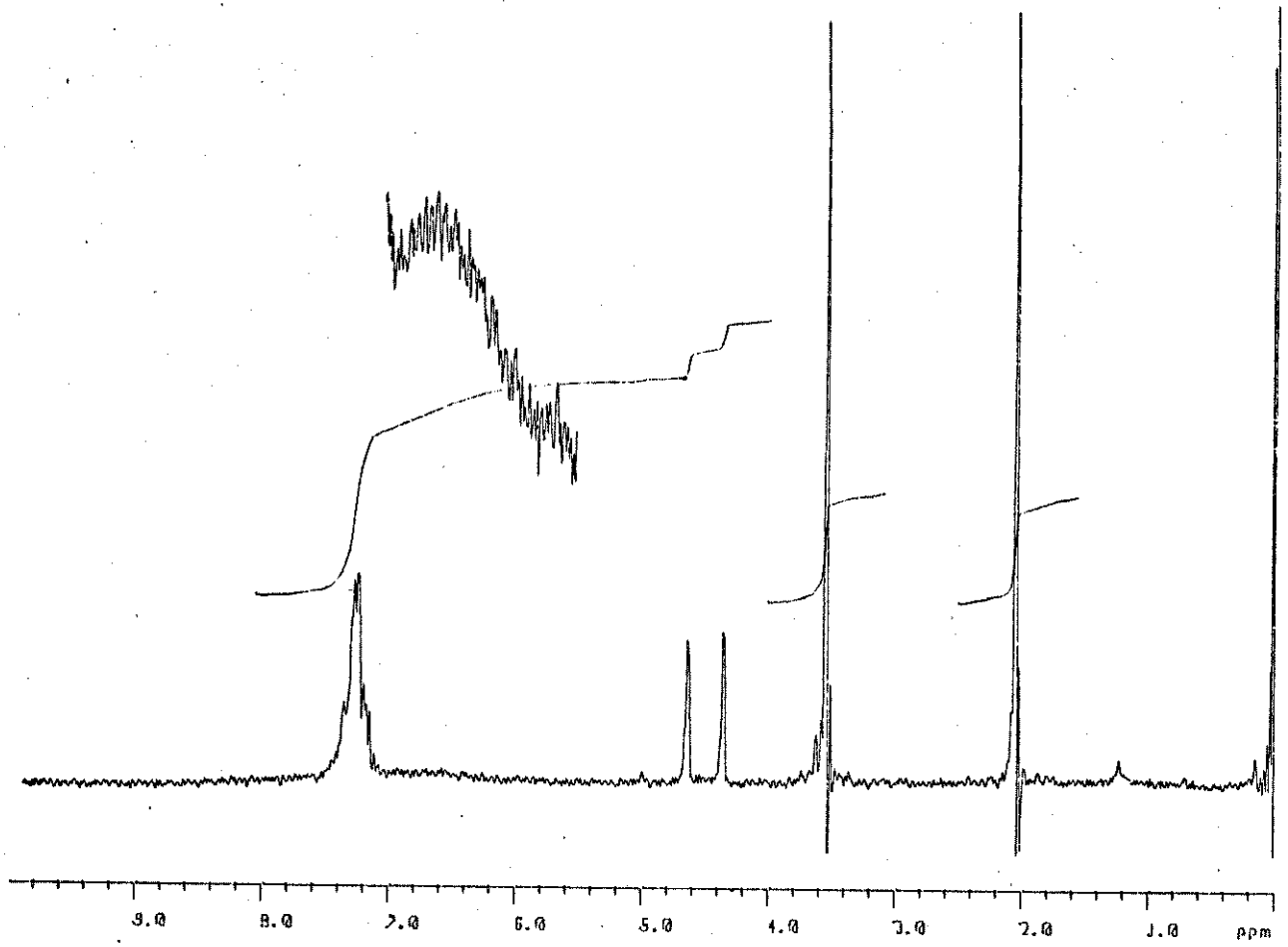
E 19 - IV (KBr): 2,6-difenil-3-piridazinona (206)



E 20 - RMN^{1}H ($CDCl_3$, 80 MHz): 4-fenil-1H-imidazol-5-acetato de metila (216)



E 21 - IV (KBr): 4-fenil-1H-imidazol-5-acetato de metila (216)



E 22 - RMN^{1}H (CCl_4, 80 MHz): Enamino éster (222)