

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ASPECTOS DA QUÍMICA
DE VINIL AZIDAS E 1-AZIRINAS 3-FUNCIONALIZADAS.
REATIVIDADE DE α -AZIDO-VINIL-ÉSTERES EM MEIO BÁSICO E EFEITO
DO SUBSTITUINTE NA POSIÇÃO 3 NA ABERTURA DO ANEL DE 1-AZIRINAS.**



LUCIANA CUNHA SABINO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO



ORIENTADOR: Prof. Dr. Albert James Kascheres

Campinas-1997

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Sabino, Luciana Cunha
Sa13a Aspectos da química de vinil azidas e 1-azirinas 3-fun-
cionalizadas : reatividade de α -azido-vinil-ésteres em meio
básico e efeito do substituinte na posição 3 na abertura do
anel de 1-azirinas / Luciana Cunha Sabino. -- Campinas,
[SP : s.n.], 1997.

Orientador: Albert James Kascheres.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Cam-
pinas. Instituto de Química.

1. Heterociclos. 2. Incorporação. 3. Extração por sol-
ventes. I. Kascheres, Albert James. II. Universidade Es-
tadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

UNIDADE	ICA
N.º CHAMADA:	T/Unicamp
	Sa 13a
V.	
TOMBO BC	30355
PROC.	281197
C	X
PREÇO	R\$11,00
DATA	21/05/97
N.º CPD	CM-ccc985cl-3

À lucidez dos gestos e palavras de meus pais

AGRADECIMENTOS

A orientação do Prof. Dr. Albert James Kascheres sempre realizada através de uma postura de seriedade e confiança a qual tenho muito respeito.

Ao CNPQ pelo auxílio para o desenvolvimento desta pesquisa,

Ao Instituto de Química da Unicamp pelas facilidades concedidas durante sua realização,,

Aos amigos de laboratório (Cintia, Fabiana, Márcia, Marcos, Nunes, Patricia e Silvio) pelo apoio e convívio,

À Cida, Wanda e Chico pelo auxílio sempre presente,

À Aline, Denise, Sérgio e Valéria pela amizade,

À Aline, Nunes e Marina pelas sugestões que contribuíram para tornar uma realidade e Silvio pelo auxílio na realização dos Cálculos Teóricos presentes neste trabalho,

E à todos aqueles que, de alguma forma, estiveram ao meu lado.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

COLOC- Correlation Spectroscopy Long range Coupling (J_{H-C})

d- dubleto

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

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

dd- duplo dubleto

dq- duplo quarteto

DMSO- dimetilsulfóxido

E.M- espectro de massa

eq., equiv- equivalentes

IV- infravermelho

J- contante de acoplamento

lit- literatura

m- multipleteo

Me- metila

NOE-Dif- efeito nuclear Overhause diferencial

P.F.- ponto de fusão

Ph- fenila

ppm- partes por milhão

q- quarteto

RMN¹H- ressonância magnética nuclear de próton

RMN¹³C- ressonância magnética nuclear de carbono

s- singleto

t- tripleto

T.A.- temperatura ambiente

TMS- tetrametilsilano

δ - deslocamento químico

Resumo

O presente trabalho iniciou-se com o estudo da reatividade (Z)-2-azido-2-nonenoato de metila **1f** em condições básicas e em presença de solventes carbonilados.

Observamos na reação realizada em acetona, a competição entre a formação do isômero (Z)-4-azido-3-nonenoato de metila **1g** e o composto **18b** (2,2-dimetil-3-oxazolin-5-ona) devido a menor concentração de carbânion formado a partir da abstração do próton γ .

Ressalta-se entretanto que, na reação realizada com **1f** frente a aldeído (acetaldeído e benzaldeído) não obtivemos resultados satisfatórios.

Em uma segunda etapa o trabalho envolveu o estudo da reatividade da azirina (2(1-(3-fenil-2H-2-azirinil)-(E)-succinato de metila) **12f**, cujo produto, em condições básicas, foi o 2,3-dimetil-6-fenil-piridina-dicarboxilato de metila **55a** e, frente a diazóis (imidazol), o produto foi o 2-aza-1-diazol-1,3-dieno **42b**.

As reações envolvendo a azirina **12f** foram realizadas com o objetivo de relacionar o processo de clivagem do anel à característica eletrônica do substituinte na posição 3.

Os mecanismos envolvidos nas transformações encontram-se discutidos no trabalho. A caracterização dos produtos formados foi realizada através da análise conjunta dos dados espectroscópicos (IV, RMN¹H, RMN¹³C, EM) e também por reações químicas.

Summary

In this work we studied the reactivity of methyl-(Z)-2-azide-2-nonenolate **1f** in basic conditions and carbonyl compounds.

In the reaction with acetone we observed competition between formation of methyl-(Z)-4-azide-3-nonenolate and 2,2-dimethyl-3-oxazolin-2-one **18b**. This fact could be explained by lower acidity of the γ -proton which established a lowered concentration of the carbanion to be formed.

However, the reaction between **1f** and aldehydes (acetaldehyde and benzaldehyde) gave unsatisfactory results.

Further, this work concerns the study of reactivity of 2-(1-(3-phenyl-2H-aziridinyl)-(E)-succinic acid dimethyl ester **12f** with the intention of relating ring opening process with electronic effects introduced by the substituent at 3-position.

In basic conditions, the reaction of **12f** gave 6-phenyl-2,3-pyridine dicarboxylic acid dimethyl ester **55a** which is useful as intermediate in the manufacture of herbicidal compounds. The reaction of 1-aziridine **12f** with diazole (imidazole) affords 1-diazolo-2-aza-1,3-dienes **42b**. This compound represents the contribution of fragment acrylates to reactivity rings system.

The mechanisms of these observed transformations were discussed and the structures assigned to the products were established by infrared, NMR and mass spectroscopy, in conjunction, in some cases, with chemical transformations.

INTRODUÇÃO

Parte 1 - Vinil azidas

1.1. ASPECTOS GERAIS	1
1.2. PREPARAÇÃO DE VINIL AZIDAS	1
1.2.1. A partir de dihaletos de alquila	2
1.2.2. A partir de olefinas	3
1.3. APLICAÇÃO - VINIL AZIDAS	6
1.3.1. Síntese de heterocíclis	6
1.3.1.1. Síntese de triazol	6
1.3.1.2. Síntese de isoquinolinas	6
1.3.1.3. Síntese de pirazolinas	7
1.3.1.4. Síntese de 1-azirinas	7
1.4. REATIVIDADE DE VINIL AZIDAS EM CONDIÇÕES BÁSICAS	9

Parte 2 - 1-Azirinas

2.1. ASPECTOS GERAIS	12
2.2. PREPARAÇÃO DE 1-AZIRINAS	12
2.2.1. Reação de Neber	13
2.2.2. Termólise de vinil azidas	13
2.2.3. Termólise de oxazafosfolinas	13
2.3. REATIVIDADE	14
2.3.1. Reação de 1-azirinas como nucleófilos	14
2.3.2. Reação de 1-azirinas como eletrófilos	15
2.3.3. Reações de cicloadição	16
2.3.3.1. Processos fotoquímicos	16
2.3.3.2. Processos térmicos	16
2.4. 1-AZIRINAS 3-FUNCIONALIZADAS	17
2.4.1. Reatividade frente a nucleófilos	17
2.4.2. Reatividade em condições básicas	21

<u>OBJETIVOS</u>	23
-------------------------------	----

<u>DISCUSSÃO</u>	25
-------------------------------	----

Parte 1 - Vinil azidas

1.1. ESTUDOS PRELIMINARES	25
1.2. PREPARO DOS REAGENTES	26
1.2.1. Estudos Preliminares	27
1.2.2. Caracterização da vinil azida 1f	29
1.2.3. Caracterização da vinil azida 1g	32
1.2.4. Caracterização química da vinil azida 1g	35
1.2.4.1. Caracterização da azirina 12g	36
1.3. OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES PARA A FORMAÇÃO DA VINIL AZIDA 1G	39
1.4. ESTUDO DA REATIVIDADE DO COMPOSTO 1F FRENTE A SOLVENTES CARBONILADOS	44
1.4.1. Tentativas de reação da vinil azida 1f com aldeído	44
1.4.2. Tentativa de reação da vinil azida 1f com acetona	46
1.4.2.1. Otimização das condições reacionais para formação de 18b	49

Parte 2 - 1-Azirinas

2.1. ESTUDOS PRELIMINARES	52
2.2. SÍNTESE DE 1-AZIRINAS	53
2.2.1. Tentativa de síntese de 1-azirinas 12 - Primeira metodologia	55
2.2.1.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de olefinas	57
2.2.1.2. Tentativa de síntese de vinil azidas a partir das olefinas 3g e 3h para a síntese de 1-azirina 12	59
2.2.2. Síntese de 1-azirinas 12 - Segunda metodologia	61
2.2.2.1. Caracterização da azirina 12j	62
2.2.3. Síntese de 1-azirinas 12 - Terceira metodologia	65
2.2.3.1. Síntese 1,2-bis-(carbometoxi)-etilidenotrifetilfosforana- 49b	65
2.2.3.2. Caracterização da azirina 12f	66
2.3. REATIVIDADE DA AZIRINA 12f	69
2.3.1. Reatividade em condições básicas	69
2.3.1.1. Tentativa de reação de 12f frente a acetaldeído e acetona	69
2.3.1.2. Otimização das condições de reação	71
2.3.1.1. Caracterização do produto obtido	72
2.3.2. Reatividade da azirina 12f em condições nucleofílicas	77
2.3.2.1. Reação da azirina 12f frente ao imidazol	77
2.3.2.2. Caracterização dos azadienos 42b(z) e 42(E)	79
2.3.2.3. Aspectos da reatividade da azirina 12f em condições nucleofílicas	80
2.4. SÍNTESE DE 1-AZIRINA-X-SUBSTITUIDAS APRESENTANDO UM GRUPO ALIFÁTICO NA POSIÇÃO 2	82
2.4.1. Reatividade da azirina 12g em condições básicas	82
 CONCLUSÃO	83
 PARTE EXPERIMENTAL	84
 Generalidades	84
 Parte 1 - Vinil azidas	
1.1. SÍNTESE DA VINIL AZIDA 1f	85
1.1.1. Síntese de 3e (E)-ácido nonenóico	85
1.1.2. Síntese de 3f (E)-nonenoato de metila	85
1.1.3. Síntese do 2,3-dibromo-nonanoato de metila	86
1.1.4. Síntese da vinil azida 1f (a 65°C)	86
1.1.4.1. Síntese da vinil azida 1f (a T.A.)	86
1.2. REATIVIDADE	87
1.2.1. Tentativa de reação da vinil azida 1f frente a acetaldeído-DABCO	87
1.2.1.1. Tentativa de reação da vinil azida 1f com acetaldeído-(ampola)	87
1.2.1.2. Tentativa de reação da vinil azida 1f com acetaldeído-em DBU	87
1.2.2. Tentativa de reação da vinil azida 1f com benzaldeído	87
1.2.3. Reatividade da vinil azida 1f em DMSO/ DABCO	88
1.2.4. Reatividade da vinil azida 1f em benzeno/ DABCO	88
1.2.5. Tentativa de reação da vinil azida 1f com acetona em DABCO	88
1.2.5.1. Tentativa de reação da vinil azida 1f com acetona em DBU	89
1.2.5.2. Tentativa de reação da vinil azida 1f com acetona em DABCO/DABCOHI	89
1.3. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA VINIL AZIDA 1f-SÍNTESE DA AZIRINA 12g	89

Parte 2 - 1-Azirinas

2.1.SÍNTESE DE 1-AZIRINAS	90
2.1.1. Síntese do ílideo cíclico	90
2.1.2. Abertura do ílideo cíclico -síntese de 49a	90
2.2.SÍNTESE DA OLEFINA 3H	90
2.3.SÍNTESE DA OLEFINA 3G	91
2.4.SÍNTESE DE VINIL AZIDAS	92
2.4.1. Síntese de vinil azidas a partir de iodo azida	92
2.4.2. Síntese de vinil azidas a partir de dihaletos de alquila	92
2.4.2.1. Síntese do composto 3m	92
2.4.2.2. Síntese da vinila azida a partir de 3m	92
2.5.SÍNTESE DA AZIRINA 12J	93
2.6.SÍNTESE 1,2-BIS-(CARBOMETOXI)-ETILIDENOTRIFENILFOSFORANA 49B.	93
2.6.1. Síntese do maleato de metila	93
2.6.2. Síntese do hidrobrometo de trifenilfosfina	93
2.6.3. Síntese do ílideo 49b	94
2.7.SÍNTESE DA AZIRINA 12F	94
2.8.REATIVIDADE DA AZIRINA 12F	95
2.8.1. Reatividade em solventes carbonilados	95
2.8.1.1. Tentativa de reação em acetaldeído.	95
2.8.1.2. Tentativa de reação em acetona	95
2.8.2. Sistema bifásico de solventes - meio básico	95
2.8.3. Reatividade em DMSO/base (DABCO)	95
2.8.4. Reatividade emactonitrila/base (DABCO).	96
2.9.REATIVIDADE DA AZIRINA 12F FRENTE A NUCLEÓFILO	96
2.9.1. Reação da azirina 12f frente ao imidazol	96
2.9.1. Reação de 42b Z/E frente ao detil azadicarboxilato	97

BIBLIOGRAFIA.	98
----------------------------	----

DADOS ESPECTROSCÓPICOS

Vinil azida 1f

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	101
RMN ¹ H	102

Vinil azida 1g

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	103
RMN ¹ H	104
Experimento de NOE diferencial	105

Oxazolina 18b

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	106
RMN ¹ H	107

Azirina 12f

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	108
RMN ¹ H	109
Experimento de NOE diferencial	110
Espectro de massa	111

Azirina 12g

RMN ¹ H reação realizada em tolueno	112
RMN ¹ H reação realizad em benzeno	113

Parte 2 - 1-Azirinas

2.1.SÍNTESE DE 1-AZIRINAS	90
2.1.1. Síntese do ílideo cíclico	90
2.1.2. Abertura do ílideo cíclico -síntese de 49a	90
2.2.SÍNTESE DA OLEFINA 3H	90
2.3.SÍNTESE DA OLEFINA 3G	91
2.4.SÍNTESE DE VINIL AZIDAS	92
2.4.1. Síntese de vinil azidas a partir de iodo azida	92
2.4.2. Síntese de vinil azidas a partir de dihaletos de alquila	92
2.4.2.1. Síntese do composto 3m	92
2.4.2.2. Síntese da vinila azida a partir de 3m	92
2.5.SÍNTESE DA AZIRINA 12J	93
2.6.SÍNTESE 1,2-BIS-(CARBOMETOXI)-ETILIDENOTRIFENILFOSFORANA 49B.	93
2.6.1. Síntese do maleato de metila	93
2.6.2. Síntese do hidrobrometo de trifenilfosfina	93
2.6.3. Síntese do ílideo 49b	94
2.7.SÍNTESE DA AZIRINA 12F	94
2.8.REATIVIDADE DA AZIRINA 12F	95
2.8.1.Reatividade em solventes carbonilados	95
2.8.1.1. Tentativa de reação em acetaldeído.	95
2.8.1.2. Tentativa de reação em acetona	95
2.8.2. Sistema bifásico de solventes - meio básico	95
2.8.3. Reatividade em DMSO/base (DABCO)	95
2.8.4. Reatividade emactonitrila/base (DABCO)	96
2.9.REATIVIDADE DA AZIRINA 12F FRENTE A NUCLEÓFILO	96
2.9.1. Reação da azirina 12f frente ao imidazol	96
2.9.1. Reação de 42b Z/E frente ao detil azadicarboxilato	97
BIBLIOGRAFIA.	98

DADOS ESPECTROSCÓPICOS

Vinil azida **1f**

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	101
RMN ¹ H	102

Vinil azida **1g**

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	103
RMN ¹ H	104
Experimento de NOE diferencial	105

Oxazolona **18b**

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	106
RMN ¹ H	107

Azirina **12f**

Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	108
RMN ¹ H	109
Experimento de NOE diferencial	110
Espectro de massa	111

Azirina **12g**

RMN ¹ H reação realizada em tolueno	112
RMN ¹ H reação realizad em benzeno	113

RMN ¹³ C	114
Azirina 12j	
RMN ¹ H	115
RMN ¹³ C	116
Intermediário aziridino 27e e azadieno 42b	
RMN ¹ H	117
Azadieno 42b Z e E	
RMN ¹ H	118
Piridina 55a	
Espectro de infravermelho e RMN ¹³ C	119
RMN ¹ H	120
Experimento de NOE diferencial	121
Espectro de massa	122

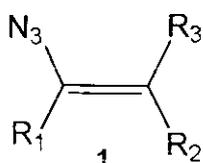
INTRODUÇÃO

1. VINIL AZIDAS

1.1. ASPECTOS GERAIS

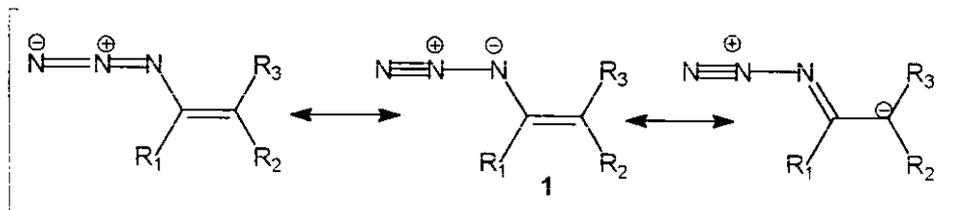
Desde a proposição de reação pela passagem de um intermediário nitreno por Tiemann^{1,2} em 1891 e a descoberta da fenil-azida por Griess^{1,3}, há quase 100 anos atrás, azidas e nitrenos tornaram-se objeto de atenção de vários pesquisadores⁴⁻⁸ que contribuíram para o esclarecimento e desenvolvimento da química destes compostos.

Dentre as azidas orgânicas, cabe ressaltar as vinil-azidas **1** cuja denominação caracteriza a ligação do grupo funcional azida (N_3) a um carbono vinílico.



O interesse nesta classe de compostos está relacionado a alta reatividade do grupo azida, o qual é susceptível a ataques tanto nucleofílico quanto eletrofílico, devido a conjugação do grupo N_3 com a olefina. Cita-se ainda sua participação em reações de cicloadição, termólise e fotólise, podendo reagir como componentes 2π envolvendo a dupla ligação ou 4π representado pela função N_3 , ou ainda podem liberar N_2 e originar vinil nitrenos (**Figura 1**).

espécies reativas frente a nucleófilos ou eletrófilos



espécies reativas em reações de cicloadição, termólise ou fotólise

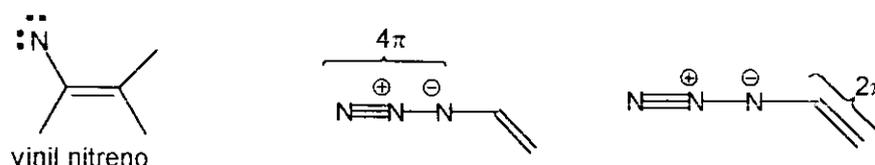


Figura 1

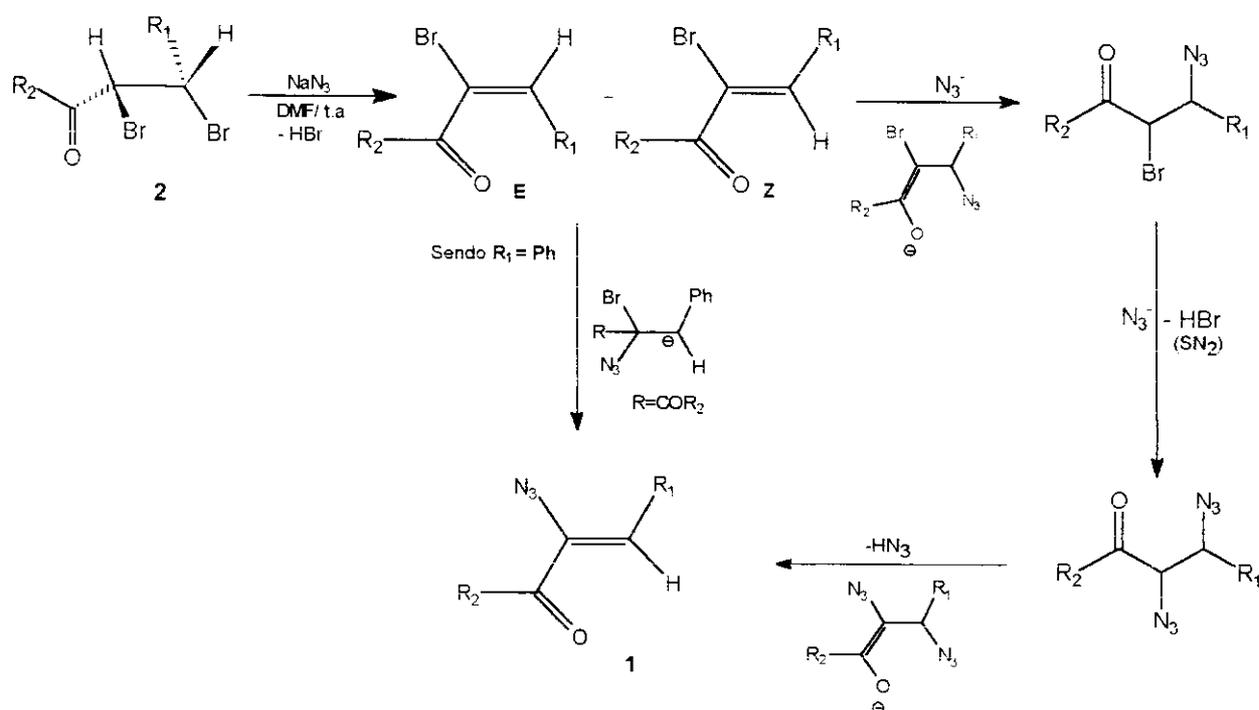
A síntese de vinil-azidas foi reportada pela primeira vez em 1910 por Foster e Newman⁹ e, segundo relatos da literatura, estes compostos são bastante versáteis para a obtenção de aminas e heterociclos nitrogenados.

1.2. PREPARAÇÃO DE VINIL AZIDAS

1.2.1 A PARTIR DE DIHALETOS DE ALQUILA

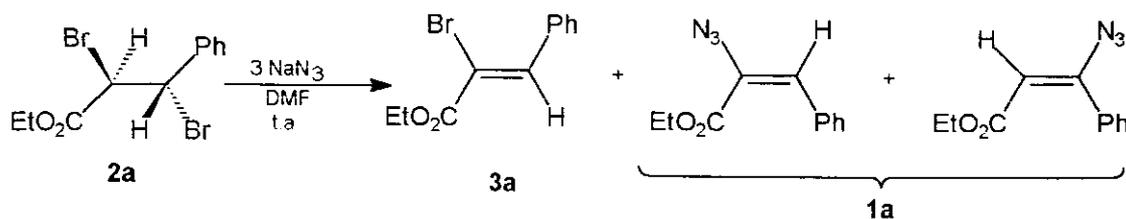
Esta metodologia tem como etapa chave a reação de substituição nucleofílica de um haleto por um íon azoteto. A síntese de α -azido-vinil-cetonas **1** foi realizada pelo tratamento de α,β - dibromo-cetonas **2** com dois equivalentes de NaN_3 em DMF a temperatura ambiente¹⁰, sendo seu mecanismo representado por etapas envolvendo reações de eliminação, adição e posterior substituição (Esquema 1).

(Esquema 1).



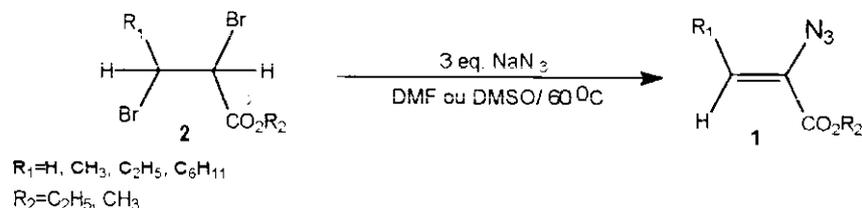
Esquema 1

Com a intenção de estender o método para a síntese de α -azido-vinil-ésteres, Hassner¹¹ utilizou como substrato o dibromo-cinamato **2a** e demonstrou que a reação segue um caminho diferenciado levando a obtenção do (*Z*)- α -bromo-vinil-éster **3a** e α e β -azido-cinamato **1a** na proporção de 1:1:1 (Esquema 2).



Esquema 2

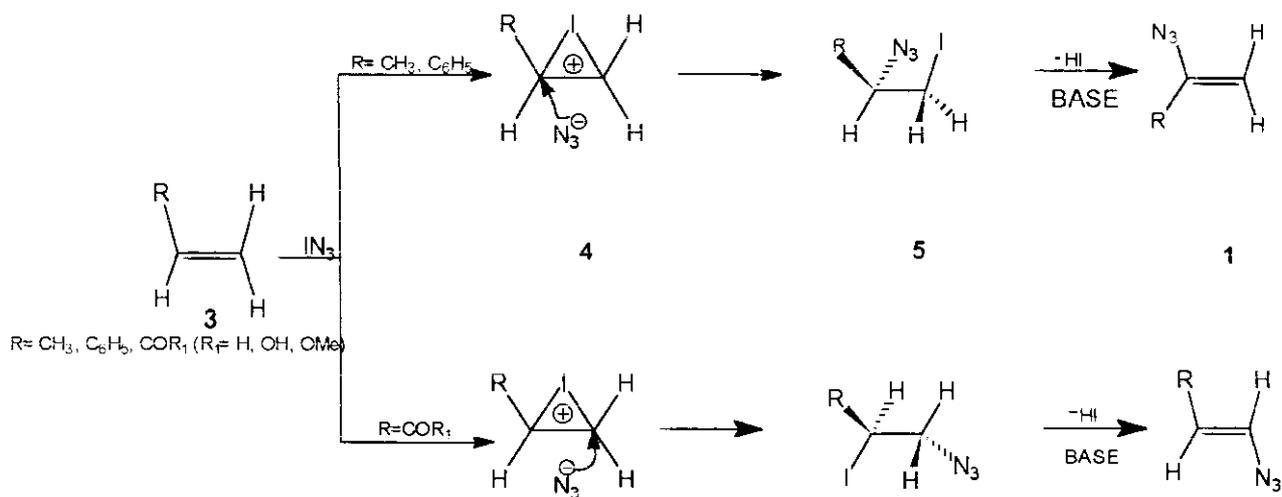
Kakimoto e colaboradores¹², no entanto, reportaram a obtenção de 2-azido-alcenoatos a partir de 2,3-dibromoalcenoatos **2** (**Esquema 3**). O interesse na obtenção de **1** é justificado pela sua utilização como intermediário na síntese de aminoácidos opticamente ativos.



Esquema 3

1.2.2. A PARTIR DE OLEFINAS

Um método geral para obtenção de vinil-azidas **1** envolvendo a adição de iodo-azida a olefinas **3** com posterior tratamento básico do aduto **5** formado, descrito no **Esquema 4**, foi proposto por Hassner e colaboradores¹³.



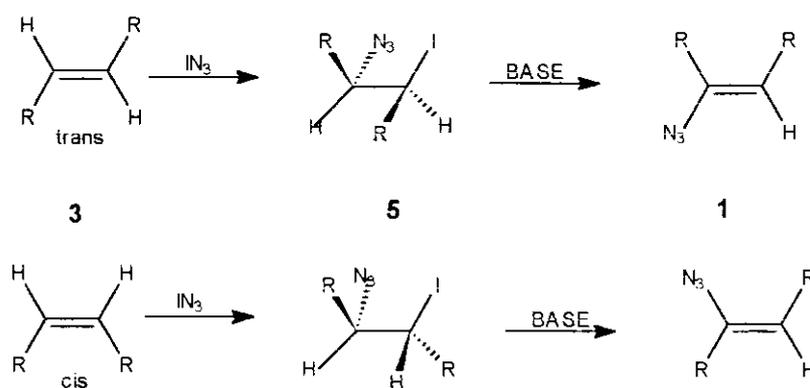
Esquema 4

A adição de iodo azida pode ocorrer via mecanismo iônico ou radicalar. O caminho iônico de adição é favorecido pela utilização de solventes polares e pela presença de oxigênio como inibidor de radicais. Já o mecanismo radicalar, ao contrário, é favorecido pela utilização de solventes de baixa polaridade e pela ausência de oxigênio.

Nestes estudos, a alta regioespecificidade na adição de IN_3 a olefinas, foi observada mas desde que as condições reacionais sejam favoráveis ao mecanismo iônico. Nesse mecanismo, sugere-se a existência de um intermediário cíclico, ion iodônio **4**, o qual sofre abertura do anel posicionando a carga positiva sobre o carbono mais substituído por razões eletrônicas.

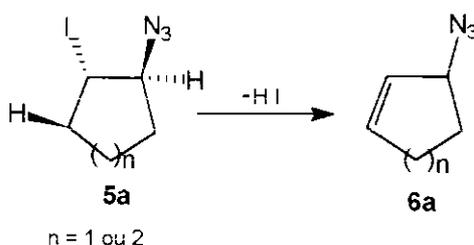
Quando R=alquil, fenil, verifica-se a estabilização da carga positiva na posição adjacente a estes grupos favorecendo o ataque do íon azoteto nesta posição. A presença de grupos retiradores, onde R=COR, promove a desestabilização da carga positiva na posição α a carbonila e, como consequência, verifica-se o ataque do íon azoteto na posição β como descrito no **Esquema 4**.

A etapa de desidroalogenação reflete o efeito dirigente do grupo azida para a formação da vinilazida **1**, sendo exigido uma relação antiperiplanar entre o hidrogênio α e o iodo no aduto **5** (mecanismo E₂) representado no **Esquema 5** abaixo.



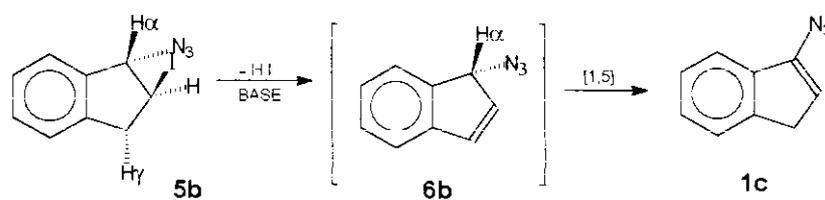
Esquema 5

Entretanto a iodo azida **5a**, obtida a partir de olefinas cíclicas (**Esquema 6**), não leva a formação de vinil-azidas, mas sim a formação de alil azida **6a**. Esta situação demonstra a preferência da eliminação anticoplanar frente ao efeito dirigente do grupo azida¹⁴.



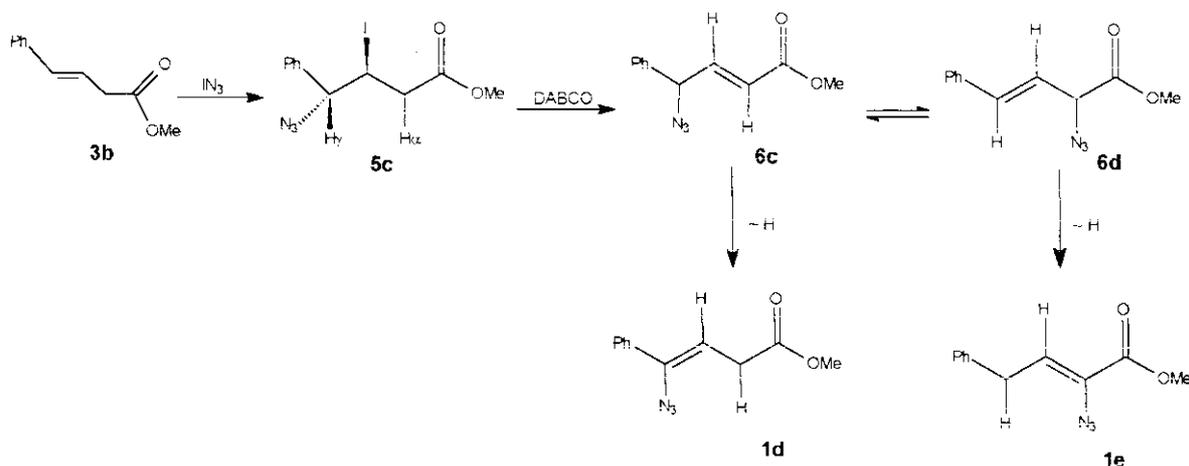
Esquema 6

Por outro lado, alil azidas podem ser convertidas em vinil azidas, como descrito no **Esquema 7**. O próton alílico H α no intermediário **6b**¹⁵, em condições básicas, sofre um rearranjo [1,5] para formar **1c** levando a uma ligação dupla trissubstituída.



Esquema 7

Estudos realizados em nosso laboratório^{16 a,b} permitiram a reavaliação do comportamento de iodo azidas no que diz respeito a obtenção de vinil-azidas. A adição de IN_3 ao 4-fenil-2-butenato de metila **3b** forneceu o aduto **5c**, o qual após tratamento com base, levou ao isolamento e caracterização das vinil-azidas **1d** e **1e** (Esquema 8).



Esquema 8

Os experimentos realizados a baixa temperatura indicavam que as formações de **6c** e **6d** ocorriam nos primeiros estágios da reação. Este fato ficou comprovado pela realização de reações de controle onde as alil azidas isoladas foram colocadas nas mesmas condições da reação de desidroalogenação ($\text{DABCO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10 min.) e verificou-se a conversão de **6c** e **6d** para as vinil-azidas **1d** e **1e** na proporção de 8:1.

Outro dado observado foi que, com o prolongamento do tempo de reação, somente **1d** permanecia no meio reacional e que **1e** era consumido levando a materiais poliméricos.

Com estes resultados foi possível sugerir que a eliminação de HI ocorre exclusivamente pela retirada do próton α a carbonila, passando pela formação de um estado de transição com caráter de carbânion. Os estudos realizados por Hassner e colaboradores diferem quanto a sugestão do mecanismo. Uma vez que nos compostos analisados existia uma única possibilidade de retirada de próton, a eliminação de HI ocorreria então por um mecanismo do tipo E_{2c} , justificando a posição antiperiplanar para saída do próton em relação ao iodo.

A alil azida **6c** (Esquema 8), gerada após a etapa de eliminação, sofre um rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3] envolvendo o grupo N_3 e a dupla ligação, levando à formação de **6d**. Os intermediários **6c** e **6d** encontram-se em equilíbrio na proporção 3:1.

A etapa final do mecanismo é representada pela tautomerização das alil azidas levando à formação de **1d** e **1e**, reforçando o efeito dirigente do grupo azida e formação de olefinas trissubstituídas.

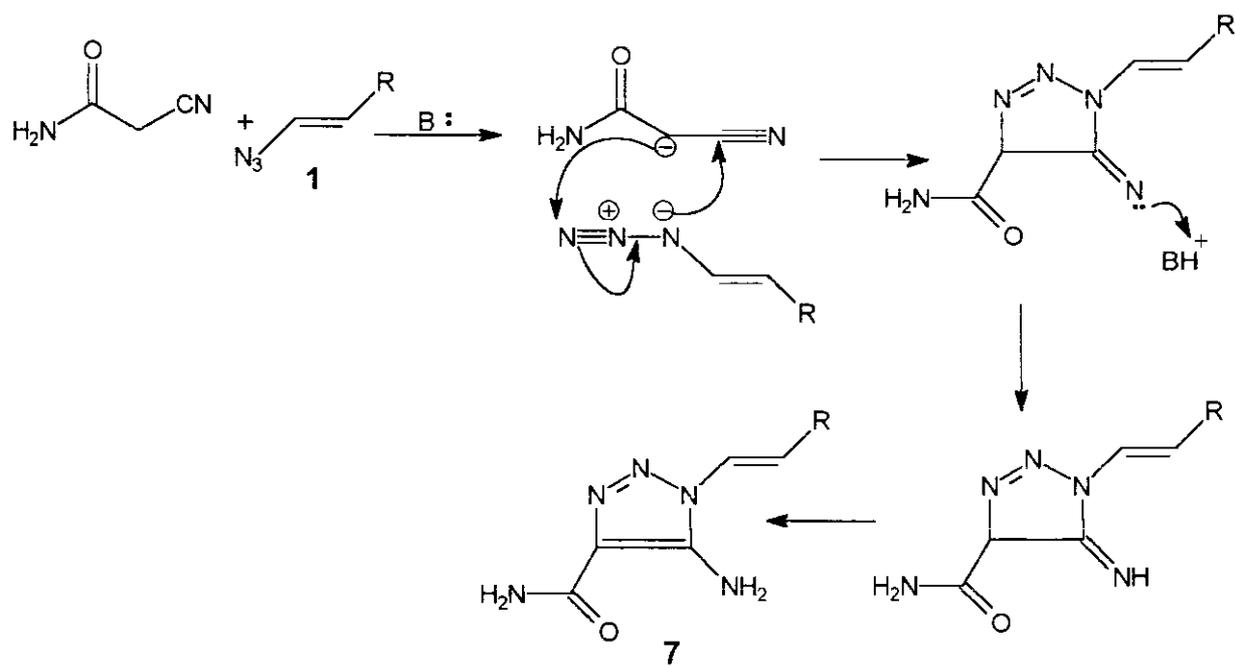
1.3. APLICAÇÃO PARA VINIL AZIDAS

1.3.1. SÍNTESE DE HETEROCÍCLOS

Segundo relatos da literatura, as vinil-azidas têm sido amplamente utilizadas como substratos na síntese de heterocíclonitrogenados, como pode ser observado nos exemplos mencionados a seguir.

1.3.1.1. SÍNTESE DE TRIAZOL

Hassner e L'abbe¹⁷ obtiveram o triazol **7** a partir da reação de vinil-azidas **1** com compostos contendo um metileno ativado. O mecanismo sugerido para tal reação envolve o ataque nucleofílico pelo carbânion, gerado a partir do composto contendo metileno ativado, ao nitrogênio terminal do grupo azida levando à ciclização regioespecífica tendo como resultado a formação do triazol **7** (Esquema 9).



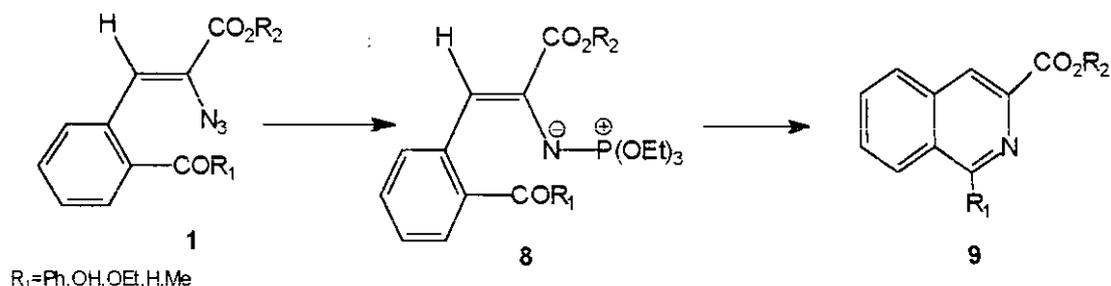
Esquema 9

1.3.1.2. SÍNTESE DE ISOQUINOLINAS

A reação desenvolvida por Staudinger^{1,18} consiste na reação de compostos de fósforo com vinil-azidas, explorando o caráter nucleofílico apresentado pelo nitrogênio terminal do grupo azoteto e levando à obtenção de aza-ilídeos **8**. Estes compostos, por sua vez, têm sido utilizados como um

método eficiente para a obtenção de ligações C-N através da reação de Aza-Wittig em processos de ciclização.

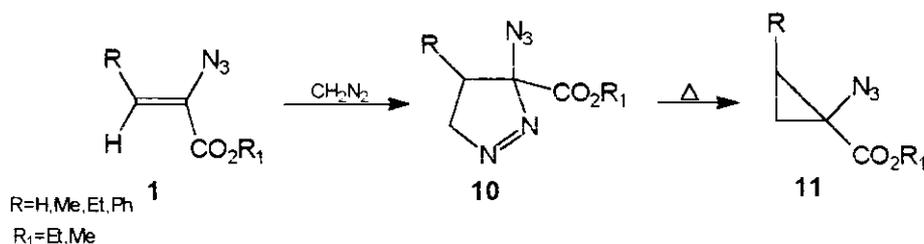
Esta reação encontra-se descrita na etapa chave da obtenção de isoquinolinas **9**, segundo a metodologia desenvolvida por Moody e Rees¹⁹, descrita no **Esquema 10**.



Esquema 10

1.3.1.3. SÍNTESE DE PIRAZOLINAS

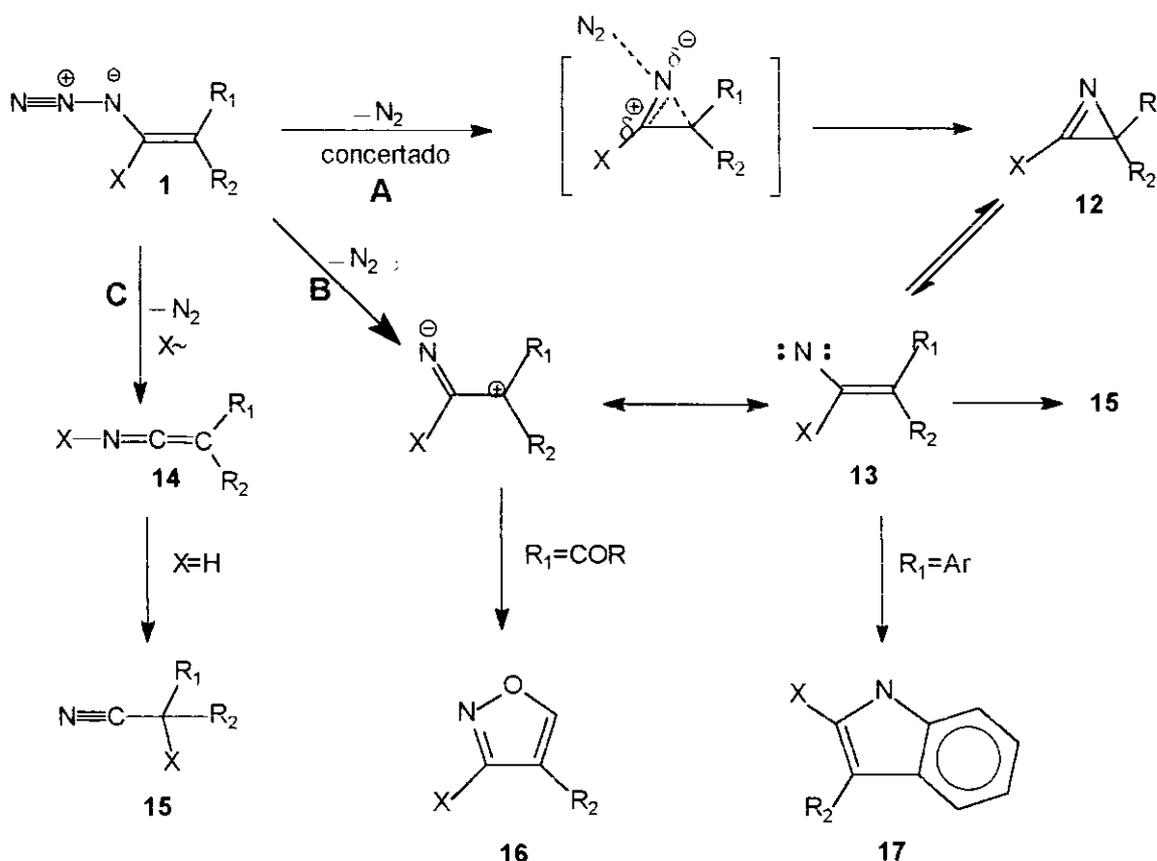
As vinil azidas **1** participam de reações de cicloadição envolvendo a dupla ligação. Um exemplo a ser mencionado é a reação de vinil azida ésteres (**Esquema 11**) que, em presença de excesso de diazometano, levam à síntese de pirazolininas **10** em excelentes rendimentos²⁰. Os anéis de pirazolininas, após termólise, originam 1-azido-1-carboxilato-ciclopropano **11** que, por sua vez, são precursores de aminoácidos ciclopropanos.



Esquema 11

1.3.1.4. SÍNTESE DE 1-AZIRINAS

É importante destacar que vinil-azidas são as principais precursoras na obtenção de anéis 1-azirinas **12** por processos de termólise²¹. Segundo dados reportados na literatura^{21d}, os substituintes presentes na dupla ligação influenciam tanto na formação de 1-azirinas quanto no tipo de mecanismo operante.



Esquema 12

Quando o substituinte X é um grupo estabilizador de carga positiva (X= alquil, aril, OR), ocorre a formação de 1-azirinas pelo caminho concertado **A** (Esquema 12).

No entanto a presença de um hidrogênio na posição α favorece a passagem pelo caminho **C** por não estabilizar a carga positiva nesta posição. Este caminho é justificado pela reação de Smith, ou seja migração e eliminação de N_2 produzindo o iminoceteno **14** com posterior rearranjo e formação da nitrila **15**.

A passagem pelo caminho **B**, envolvendo o intermediário vinil nitreno **13**, ocorre quando o substituinte na posição α não estabiliza a carga positiva adjacente. A formação do anel da 1-azirinas ocorre desde que os substituintes na posição β sejam capazes de suportar a carga positiva.

Com relação à influência dos grupos R_1 e R_2 , verifica-se que quando R_1 ou $R_2 =$ aril, vinil, ocorre a formação exclusiva de indóis **17**. Se $R_1 = C=O$, ocorre a formação de isoxazol **16** e, em caso menos frequentes, verifica-se a formação de cetenos **14** e nitrilas **15**.

1.4. REATIVIDADE DE VINIL-AZIDAS EM CONDIÇÕES BÁSICAS

Na tentativa de elucidar o comportamento observado pela iodo azida **5c**, discutido anteriormente^{16a}, realizou-se experimentos em nosso laboratório usando solventes carbonilados com intuito de interceptar possíveis intermediários da reação, o que levou ao isolamento e caracterização da oxazolona **18a** (Figura 2).

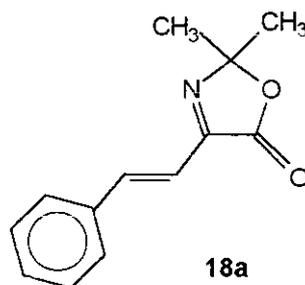
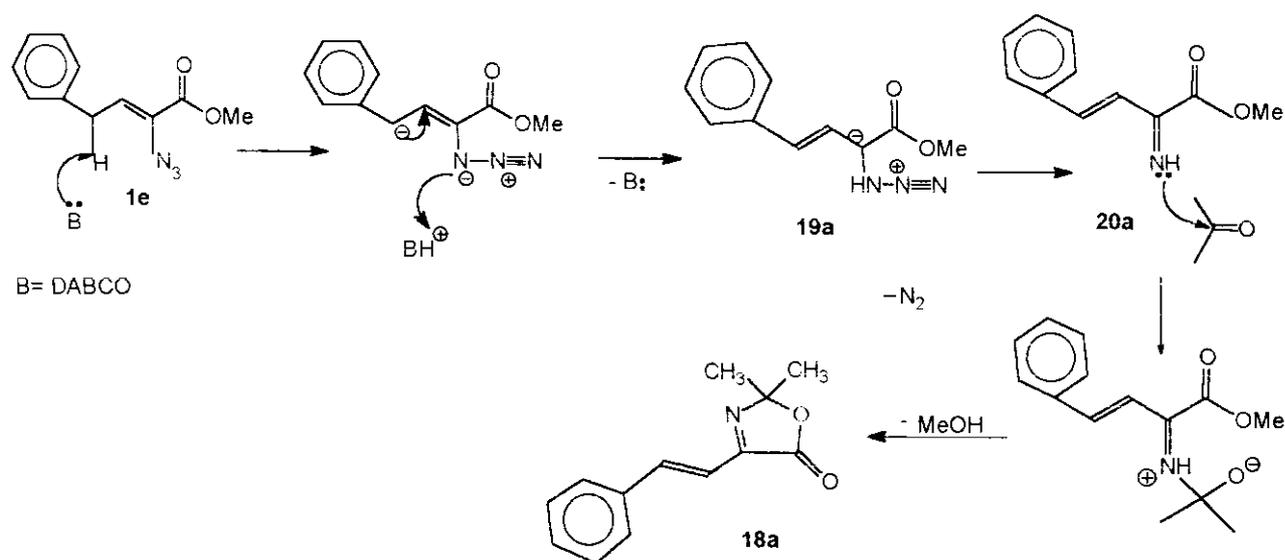


Figura 2

Ficou demonstrado que a oxazolidinona **18a** foi obtida a partir da vinil-azida **1e**, onde a presença de um CH₂ ativado (ácido) aliado às condições básicas da reação levaram à incorporação do solvente pela eliminação de nitrogênio molecular.

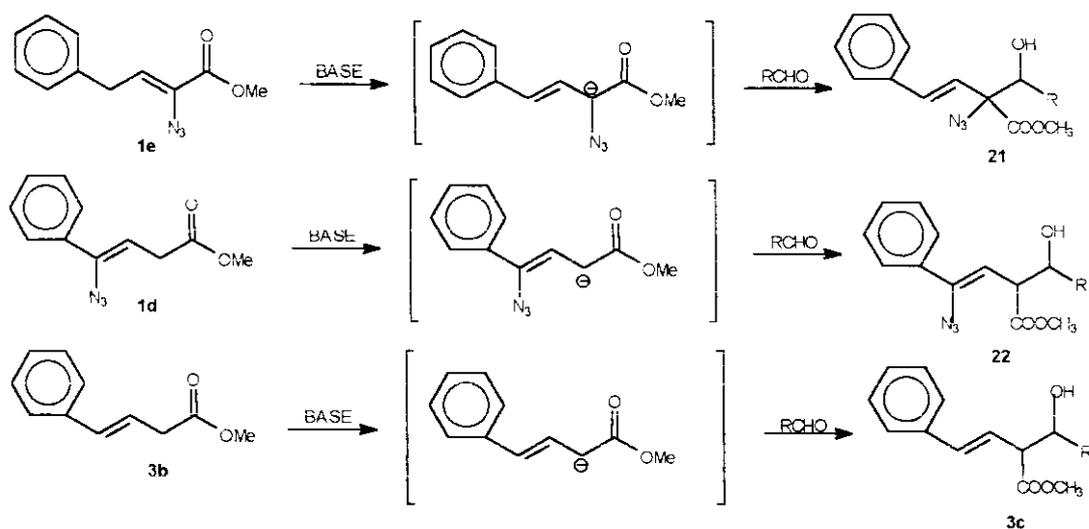
O mecanismo sugerido para a reação envolve a retirada do próton γ na etapa inicial levando à formação de um ânion alílico, o qual sofre protonação no nitrogênio do grupo azoteto pela espécie DABCOH⁺, gerando o intermediário **19a**. Este intermediário sofre eliminação de N₂ molecular gerando **20a**. A etapa final representa o ataque à carbonila da acetona e eliminação da metoxila levando à obtenção da oxazolidinona **18a** como descrito no Esquema 13.



Esquema 13

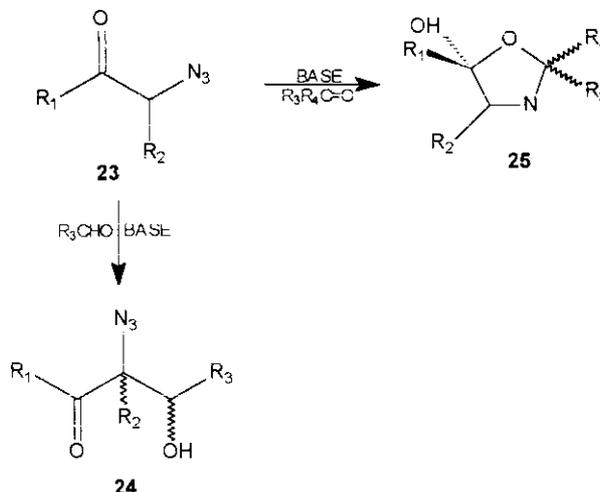
Com base nestes resultados, estendeu-se o estudo à vinil-azida **1d** e ao butenoato de metila **3b**, uma vez que ambos apresentam um metileno ácido. Estabeleceu-se, com base na observação de que a vinil-azida **1d** não reage em acetona, que a eliminação de N_2 seguido da incorporação de solvente ocorre apenas na situação em que o grupo azida se encontra α à carbonila.

A utilização de aldeídos como solvente levou à obtenção de produtos de condensação aldólica, ressaltando a não ocorrência da liberação de nitrogênio molecular nestas condições. Sugeriu-se como etapa inicial para o mecanismo, representado no **Esquema 14**, a passagem por intermediários formados a partir da abstração do próton.



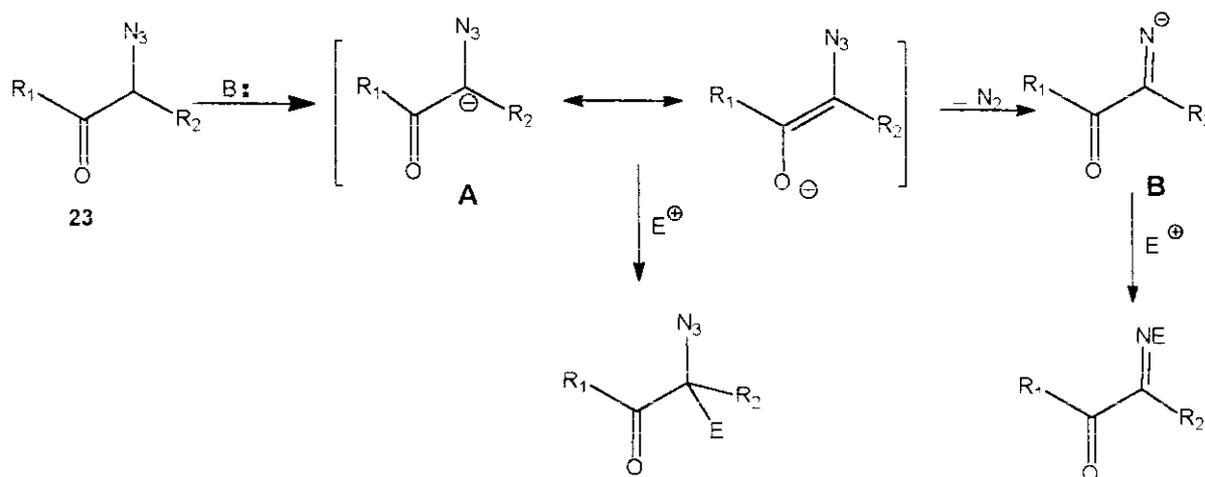
Esquema 14

Segundo relatos na literatura feitos por Patonay e Hoffman²², um comportamento análogo foi observado para α -azido-cetonas **23** que, em condições básicas, reagem com aldeídos e cetonas fornecendo uma rota simples, tanto na obtenção de α -azido- β -hidroxi-cetonas **24** e de 2,5-dihidrooxazol **25** (**Esquema 15**).



Esquema 15

Estes produtos representam o trapeamento eletrofílico de dois ânions **A** e **B** gerados na reação e representados no **Esquema 16**. Sugere-se como etapa inicial a formação do enolato **A**, que por sua vez pode reagir com aldeídos levando a produtos de condensação ou então, levando à formação do ânion imino **B** pela eliminação de nitrogênio. Ficou demonstrado que a baixa concentração de **A** em excesso de eletrófilo maximiza a condensação com aldeído enquanto a alta concentração desta espécie favorece a formação de **B**.



Esquema 16

Os estudos envolvendo α-azido-cetona **23**²² e as vinil azidas **1d** e **1e**^{16a} (em condições básicas) contribuíram no sentido de esclarecer aspectos de suas reatividade, introduzindo uma rota sintética simples para obtenção de compostos 1,2,3-funcionalizados assim como para a síntese de oxazolina.

2. 1-AZIRINAS

2.1. ASPECTOS GERAIS

1-Azirinas **12** é a designação atribuída aos heterociclos nitrogenados de três membros contendo uma insaturação na posição 1 do anel (**Figura 3**).

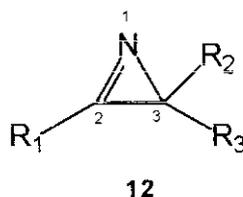


Figura 3

O primeiro relato a respeito destes compostos foi registrado por Neber em 1932²³ durante a investigação da reação de oximas em condições básicas para produzir imino cetonas. Nesta investigação, o isolamento do composto intermediário foi sugerido como sendo uma 1-azirina. Esta sugestão foi confirmada por estudos posteriores realizados por Hatch e Cram²⁴.

O potencial sintético destes compostos é justificado pela sua utilização como precursores de outros sistemas heterocíclicos.

As 1-azirinas são capazes de atuar como nucleófilos através do nitrogênio, assim como eletrófilos através do C-2 da ligação imino. Participam ainda em reações de cicloadição, em processos térmicos, como componentes 2π , e em processos fotoquímicos, como componentes 4π .

Todas as três ligações do anel são passíveis de sofrer clivagem. A quebra da ligação C_3-N leva à formação de um vinil nitreno, enquanto a quebra da ligação $C-C$ leva à formação de um ílideo nitrila.



Figura 4

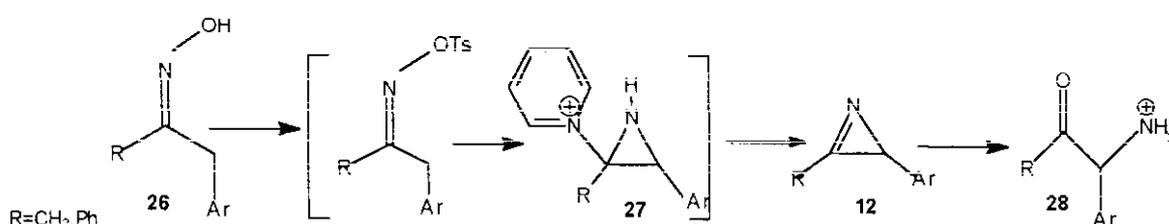
2.2. PREPARAÇÃO DE 1-AZIRINAS

A escolha do método a ser utilizado para a síntese de 1-azirinas depende das características estruturais que determinam sua estabilidade nas condições reacionais, bem como da disponibilidade dos precursores.

Os métodos para a obtenção de 1-azirinas incluem a reação de Neber, termólise de vinil-azidas, isoxazóis e oxafosfolinas.

2.2.1. REAÇÃO DE NEBER

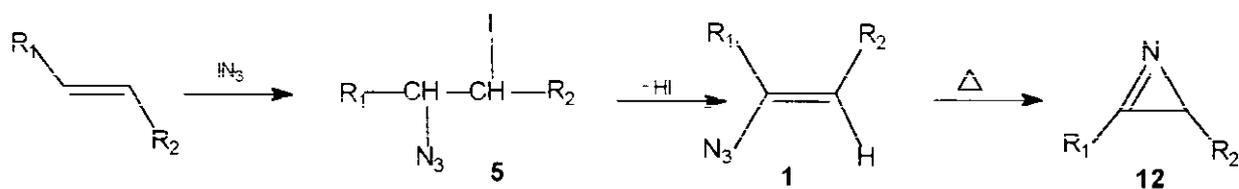
Esta metodologia²⁵ é baseada na conversão de oximas **26**, na presença de cloreto de tosila em piridina, levando à formação da aziridina **27**. O posterior tratamento de **27** com carbonato de sódio fornece a azirina **12**, que sofre hidrólise, levando a α -amino-cetonas **28** (Esquema 17).



Esquema 17

2.2.2. TERMÓLISE DE VINIL-AZIDAS

Um método mais geral para a síntese de 1-azirinas foi reportado por Hassner e Fowler^{13,21} e utiliza olefinas **3** como precursores. Este método é descrito em três etapas com alto rendimento. A primeira etapa envolve a adição de IN_3 à dupla ligação levando ao aduto **5** que, por eliminação, fornece a vinil azida (**1**), a qual sofre então termólise fornecendo a 1-azirina **12** (Esquema 18).

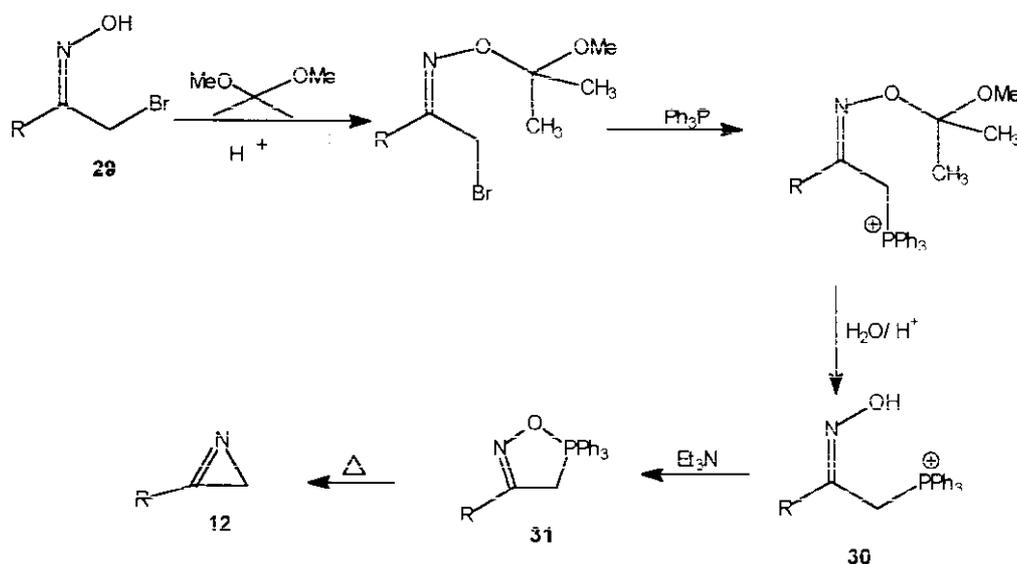


Esquema 18

2.2.3. TERMÓLISE DE OXAZAFOSFOLINAS

As 1-azirinas podem ser obtidas a partir da reação de α -bromo-cetoximas **29** com fosfinas que são convertidas em α -fosfônio-cetoximas **30**²⁶. O posterior tratamento de **30** com base leva à formação de oxazafosfolinas **31**, que por sua vez, sofre termólise fornecendo 1-azirinas. Uma vez

que podem ocorrer reações paralelas, deve ser realizada a proteção do grupo oxima, como descrito no **Esquema 19** abaixo.



Esquema 19

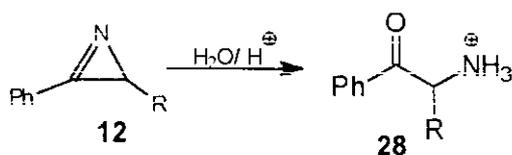
Este método representa uma alternativa à metodologia mencionada anteriormente para a síntese de 1-azirinas (página-8 **Esquema 12**)²¹, já que a termólise de vinil azidas tem como limitação o efeito dos grupos R_1 e R_2 na estabilização das cargas dos intermediários postulados para a síntese de 1-azirinas.

2.3. REATIVIDADE

2.3.1. REAÇÃO DE 1-AZIRINAS COMO NUCLEÓFIOS

1-Azirinas atuam em certo número de reações como nucleófilo através do nitrogênio. A basicidade do nitrogênio pode ser comparada à de nitrilas alifáticas.

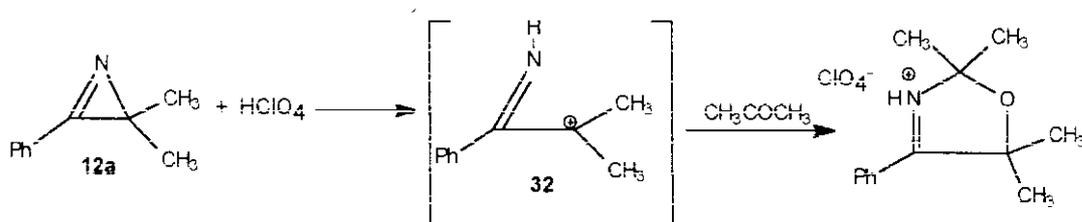
A hidrólise de 1-azirinas **12** em meio ácido representa este comportamento, fornecendo α -amino-cetonas **28**²⁵ (**Esquema 20**)



Esquema 20

A protonação de anéis de 1-azirinas **12a** também pode ser utilizada para a obtenção de

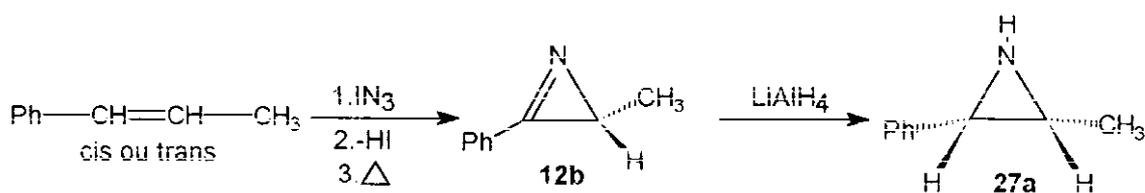
heterociclos. Um exemplo é a reação destes anéis em ácido perclórico²⁷, utilizando como solvente a acetona conforme mostra o **Esquema 21**. Sugere-se a existência do intermediário **32** no mecanismo, o qual sofre trapeamento pelo solvente, originando oxazolina **33a**.



Esquema 21

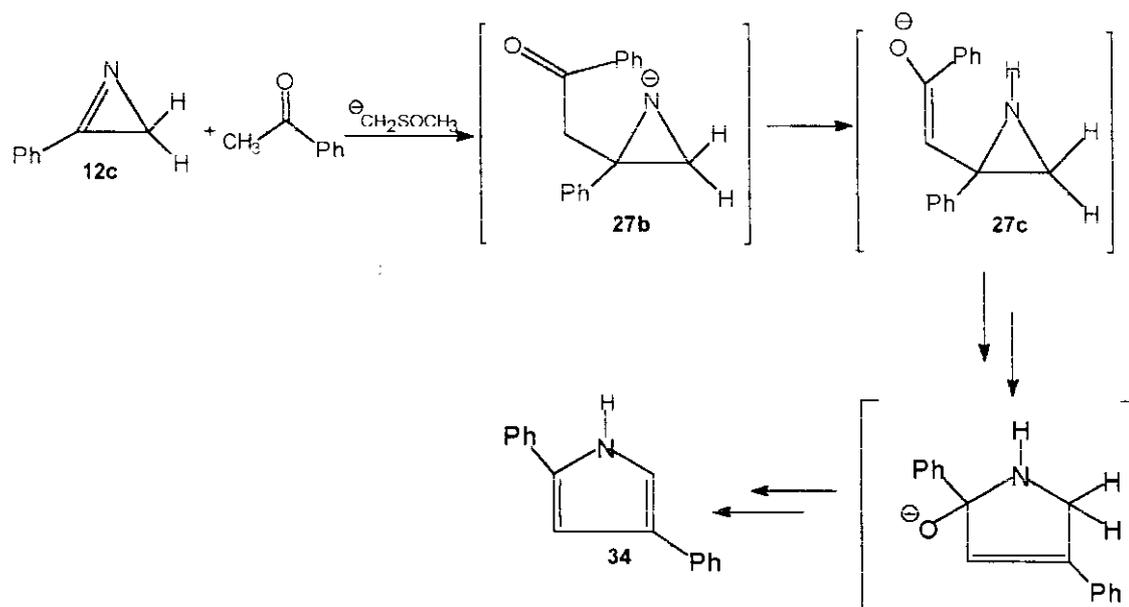
2.3.2. REAÇÃO DE 1-AZIRINAS COMO ELETRÓFILOS

O caráter eletrofílico de 1-azirinas está associado à polarização da ligação dupla C-N. Na redução de 1-azirinas com LiAlH₄^{21a,25} ficou demonstrado que a reação ocorre de forma altamente estereoespecífica para produzir cis-aziridinas, indicando que o ataque do hidreto a ligação C=N é controlada estericamente (**Esquema 22**). A adição à ligação imino, na azirina **12b**, ocorre a partir do lado menos impedido da molécula, levando à formação estereoespecífica da aziridina **27a**.



Esquema 22

Sato, Kato e Ohta^{25,28} observaram que 2-fenil-1-azirina **12c** reage com acetofenona, em de dimetilsulfenil, levando à formação de 2,4-difenilpirrol **34**. O mecanismo sugerido para a reação envolve o ataque nucleofílico do enolato da acetofenona sobre a ligação C=N levando a **27c**, através da passagem pelo intermediário **27b**. O intermediário **27c** sofre quebra da ligação 1,2, ciclização e eliminação de água sucessivamente, para levar a formação de **34** (**Esquema 23**).

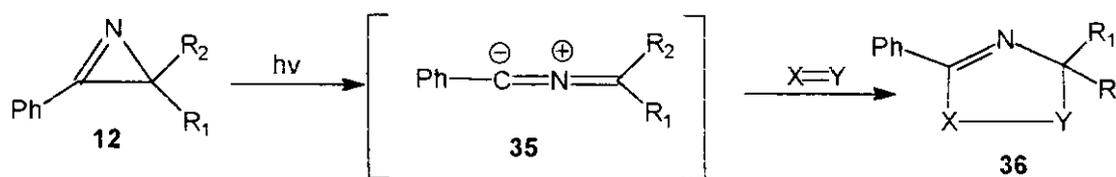


Esquema 23

2.3.3. REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO

2.3.3.1. PROCESSOS FOTOQUÍMICOS

1-Azirinas **12** sofrem abertura irreversível do anel pela excitação eletrônica levando ao ílideo nitrila **35**²⁹. Este intermediário representa uma classe de dipolos 1,3 contendo nitrogênio na posição central e uma ligação π ortogonal ao sistema 4π alil. A interceptação destes intermediários por dipolarófilos leva a formação de heterociclos de cinco membros **36** como demonstrado no **Esquema 24**.

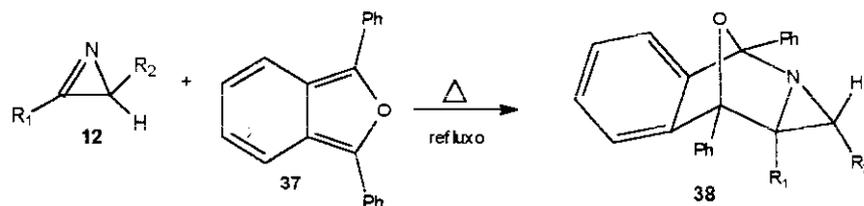


Esquema 24

2.3.3.2. PROCESSOS TÉRMICOS

Os elétrons da ligação C=N podem participar de reações de cicloadição do tipo [4+2]. Como

exemplo deste comportamento cita-se a reação do 1,3-difenil-isobenzofurano **37** com 1-azirinas **12**³⁰. O refluxo em tolueno leva ao cicloaducto **38** como descrito no **Esquema 25**.

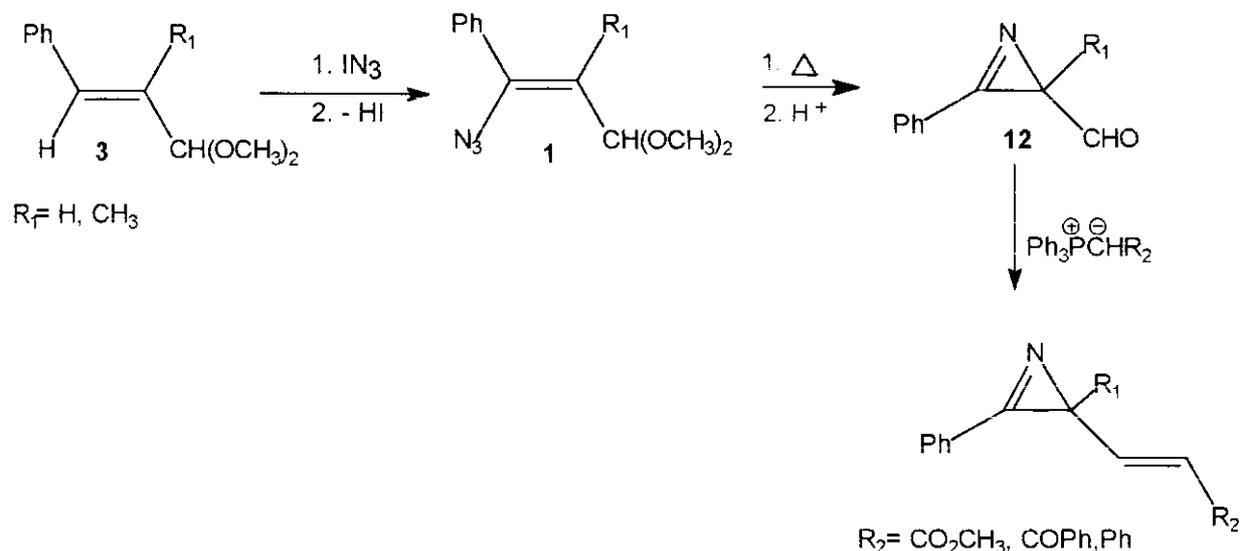


Esquema 25

2.4. 1-AZIRINAS 3-FUNCIONALIZADAS

Os estudos da reatividade de 1-azirinas **12** tiveram como objetivo relacionar aspectos dos comportamentos observados em função dos substituintes do anel. A partir disso houve um aumento no interesse da síntese de 1-azirinas buscando sua maior funcionalização.

Cita-se como exemplo a síntese da 2-fenil-3-formil-1-azirina **12**, realizada por Padwa e colaboradores³¹ (**Esquema 26**), que passou a ser utilizada como precursora para a síntese de azirinas vinil-substituídas, a partir de sua reação com íldeos de fósforo.

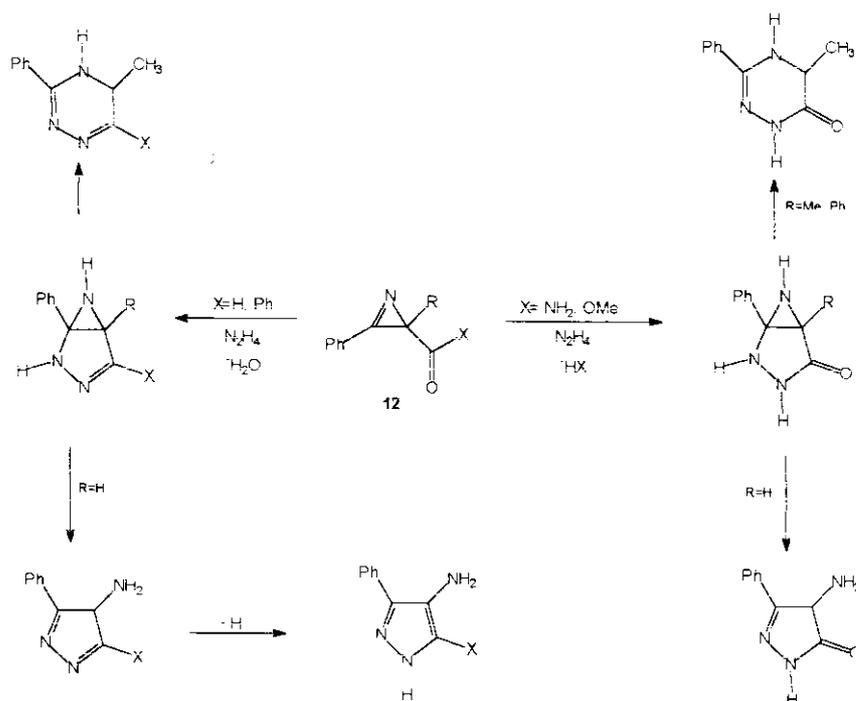


Esquema 26

2.4.1. REATIVIDADE FRENTE A NUCLEÓFILOS

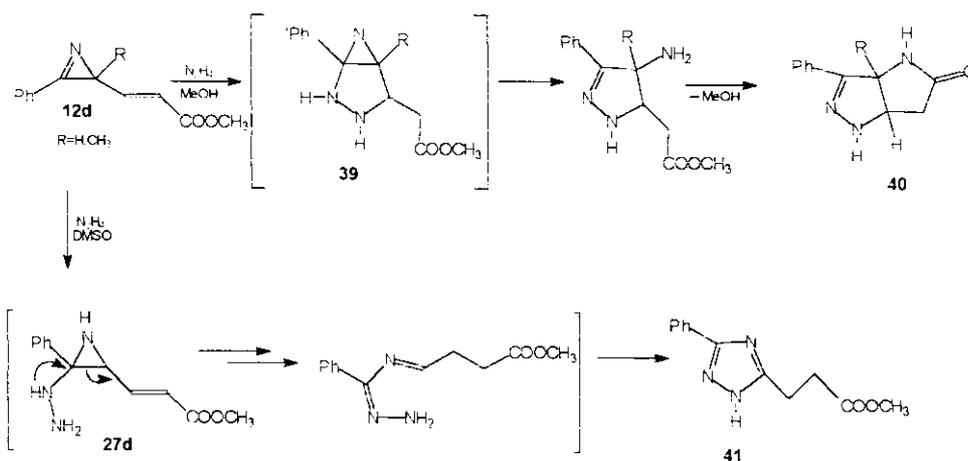
A reação realizada com azirinas 3-carboxi-funcionalizadas, em presença de hidrazina (nucleófilo bidentado)³², ocorre com a participação dos dois centros eletrofílicos presentes (C=N e C=O). No

entanto, por este estudo, ficou demonstrada a influência do substituinte na posição 3 sobre o caminho reacional (**Esquema 27**).



Esquema 27

Um estudo realizado^{33,34} com a 1-azirina-3-acrilato **12d** para avaliar a reatividade dos três centros eletrofílicos presentes (C=N, C=O e C=C-COO) frente a hidrazina demonstrou que o mecanismo operante não é influenciado pelo substituinte na posição 3 do anel. Mas, por outro lado, sofre o efeito do solvente (**Esquema 28**).



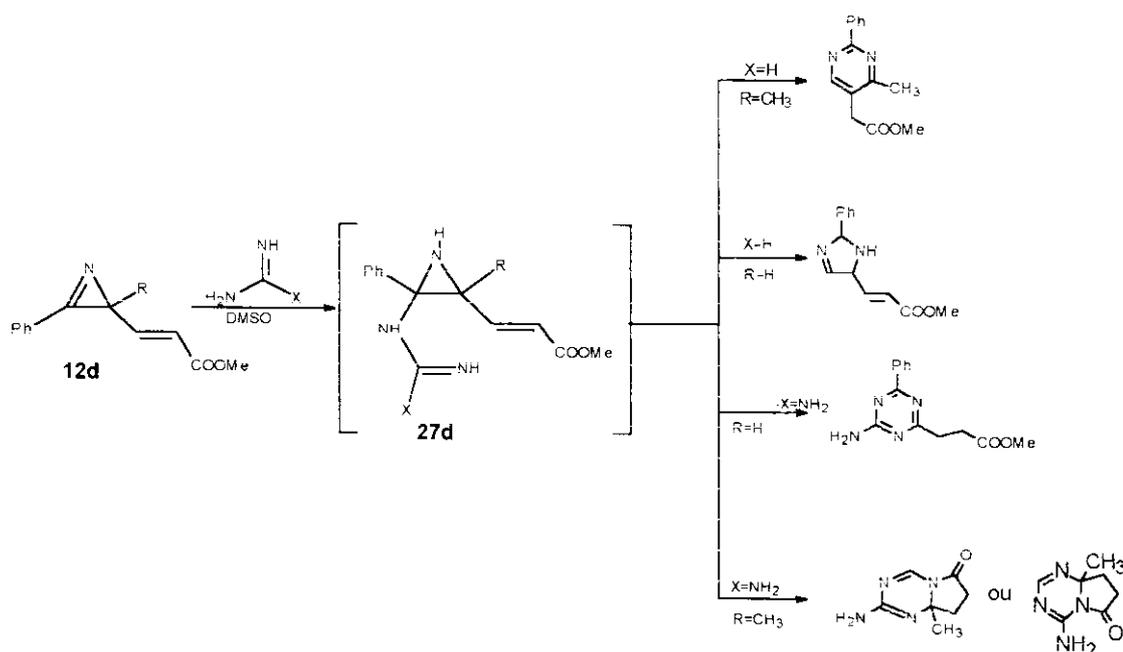
Esquema 28

A reação realizada com hidrazina em metanol levou a obtenção do composto **40**. O mecanismo sugerido envolve a passagem pelo intermediário **39** formado a partir da interceptação dos dois centros eletrofílicos presentes na 1-azirina (ligação imino e sistema exocíclico-acrilato). A etapa

seguinte envolve a abertura do anel pela clivagem da ligação C-N e posterior ciclização.

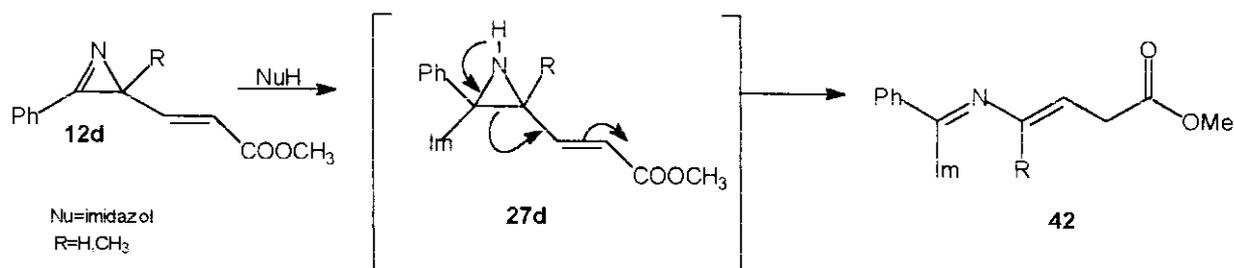
A utilização de DMSO como solvente leva à formação do triazol **41**. Este resultado sugere a passagem por um intermediário (aziridina **27d**) formado a partir do ataque nucleofílico em apenas um dos centros eletrofílicos (ligação imino). Outra diferença a ser mencionada em relação a reação realizada em MeOH reside no tipo de ligação a ser clivada no intermediário **27d** que, nesta condição, favorece a clivagem da ligação C-C.

A passagem por um intermediário análogo a **27d** também ocorre na reação de amidinas em DMSO. Esta reação, por sua vez, reflete a influência do substituinte na posição 3 do anel sobre o tipo de produto formado, como descrito no **Esquema 29**.



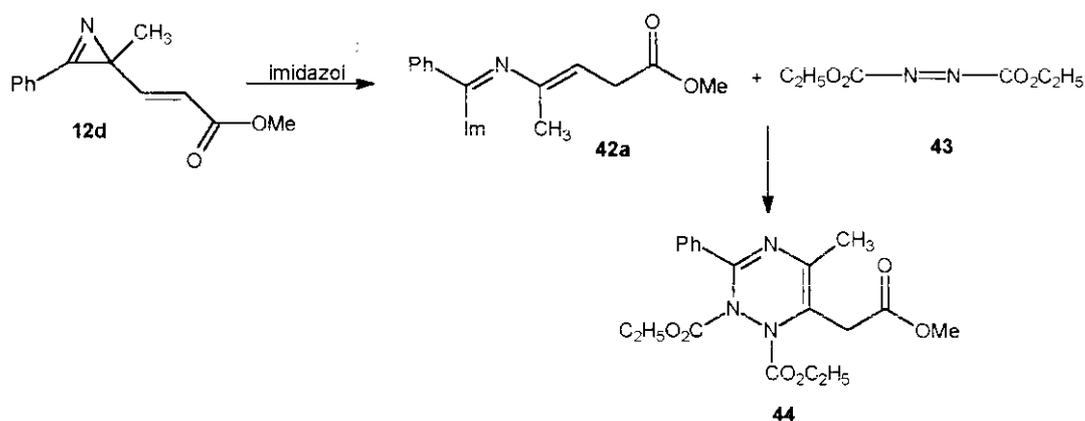
Esquema 29

A reação de **12d**³⁵ com derivados de azóis levou à síntese de 2-aza-dienos **42**. O mecanismo sugerido para a reação envolve o ataque nucleofílico sobre a ligação imino, passando pelo intermediário aziridino **27d**, que sofre clivagem da ligação C-C e posterior migração de hidrogênio (**Esquema 30**).



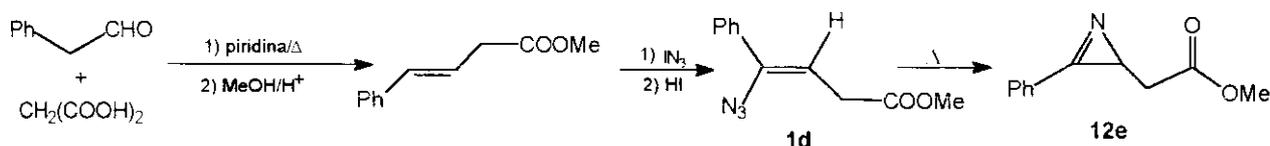
Esquema 30

A obtenção destes 2-azadienos reforçou a utilização de 1-azirinas como intermediários sintéticos na obtenção de heterociclos. A reação de **42a** com dietil-aza-dicarboxilato **43** levou à formação da dihidro-triazina **44**, que apresenta um padrão de funcionalização nos substituintes ainda inédito na literatura (**Esquema 31**).



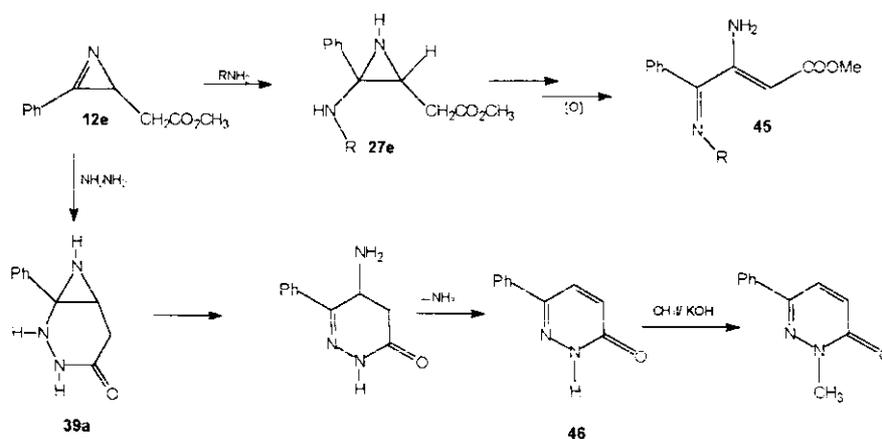
Esquema 31

A síntese da 3-acetato-2-fenil-1-azirina **12e** através de uma metodologia desenvolvida em nosso laboratório (**Esquema 32**)^{16b}, permitiu o estudo da reatividade desta 1-azirina tendo agora o centro eletrofílico afastado do anel pela presença de um grupo metileno.



Esquema 32

Na reação realizada com aminas verificou-se mais uma vez que o ataque do nucleófilo ocorre no carbono imino, passando pelo intermediário aziridina **27e** que, por sua vez, sofre clivagem da ligação C-N, levando à formação de β -imino- β -enamino éster **45**^{16b}. Já a reação com hidrazina ocorre pela interceptação dos dois centros eletrofílicos, levando à passagem pelo intermediário **39a**, e formação 3-fenil-piridazinona **46** (**Esquema 33**).

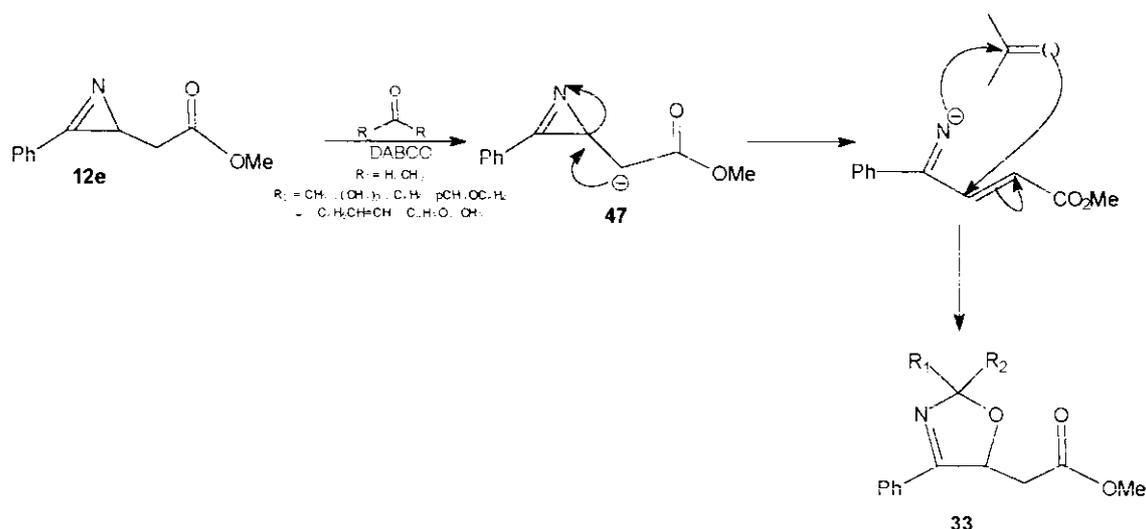


Esquema 33

Em ambas as situações, demonstra-se que a abertura do anel ocorreu pela clivagem da ligação C-N e não mais pela quebra da ligação C-C, fato este justificado pela ausência de grupos retiradores na posição 3 do anel, como nos casos discutidos anteriormente.

2.4.2. REATIVIDADE EM CONDIÇÕES BÁSICAS

O estudo realizado com a azirina **12e** em condições básicas^{16a,36} permitiu a avaliação da reatividade destes compostos tendo um grupo doador na posição 3 do anel. O enolato **47** promove a abertura seletiva do anel pela clivagem da ligação C-N, ocorrendo então a reação do ânion imino com o solvente, fornecendo a 3-oxazolina **33** como descrito no **Esquema 34**.



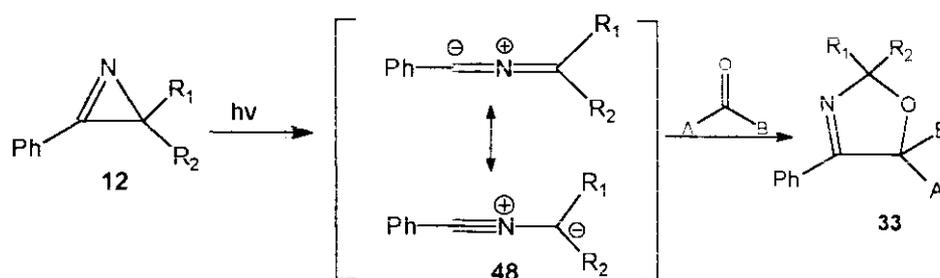
Esquema 34

O ataque nucleofílico do DABCO no anel da azirina passando por um intermediário aziridina foi descartada uma vez que a utilização de K_2CO_3 (que apresenta pouco caráter nucleofílico), levou a formação de 3-oxazolinas.

Como consequência do reduzido número de metodologias envolvendo a síntese de 3-oxazolinas, ao contrário de seu isômero 2-oxazolinas, a existência de informações a respeito desta classe de composto é escassa.

Cita-se como um desses exemplos para a obtenção de 3-oxazolinas a irradiação fotoquímica de 1-azirinas. O mecanismo sugerido para a reação envolve a clivagem da ligação C-C do anel passando

pelo intermediário **48** que por sua vez reage com aldeídos e cetonas fornecendo 3-oxazolininas **33** (Esquema 35)³⁷.



Esquema 35

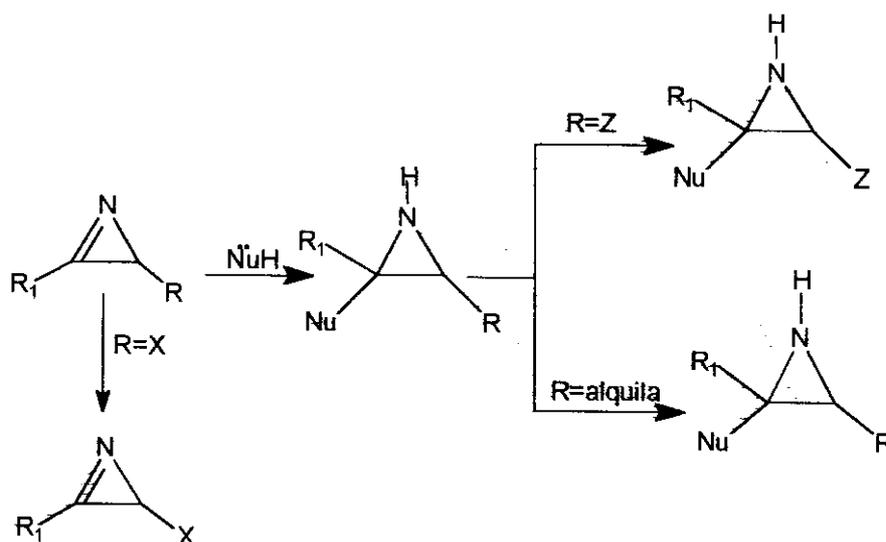
Neste caso a fração originada a partir dos reagentes carbonilados encontra-se no fragmento 1,5 do anel da oxazolinina **33** enquanto que, em condições básicas, verifica-se que este fragmento ocupa a posição 1,2. A limitação dessa metodologia reside na necessidade da utilização de compostos carbonilados contendo grupos retiradores para obter melhores rendimentos

A síntese de 3-oxazolinina **33**, utilizando a azirina **12e**, permite a introdução de grupos funcionais como estíria e furila na posição 2 do anel, uma vez que não apresenta restrição quanto ao tipo de solvente carbonilado.

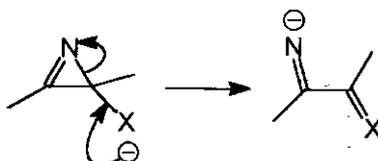
OBJETIVOS

A análise dos estudos anteriores mostra uma tendência na reatividade de 1-azirinas em relação ao tipo de substituinte encontrado na posição 3 do anel. Os substituintes influenciam no caminho reacional uma vez que determinam que tipo de ligação é quebrada para a abertura do anel dos intermediários cíclicos.

Sendo $R=Z$ (grupo retirador de elétrons) a abertura do anel ocorre pela clivagem da ligação $C-C$, em condições nucleofílicas. A presença de substituintes doadores de elétrons $R=X$ promove a clivagem da ligação $C-N$.

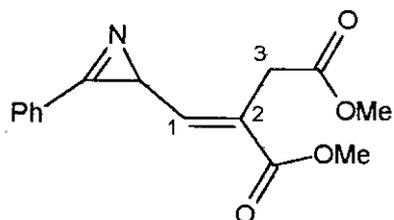


Ficou demonstrado que a presença de grupos doadores promove clivagem do anel de 1-azirinas pelo aumento da densidade eletrônica levando à formação de um ânion imino :

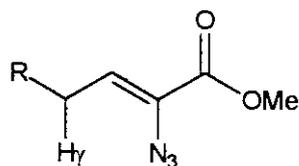


Com a síntese da azirina **12f**, pretende-se avaliar as implicações mecanísticas resultantes do fato que em uma mesma estrutura se identifica um grupo Z representado pelo fragmento acrilato e também um grupo X representado pela possibilidade de formação de um enolato na posição 3 do substituinte.

Através das condições reacionais pretende-se determinar a contribuição destes fragmentos para a reatividade da azirina.

**12f**

Em relação a química de vinil azidas **1** buscamos determinar a reatividade destes compostos, em condições básicas e na presença de compostos carbonilados em função do grupo R. Pelo estudo realizado anteriormente em nosso laboratório (Introdução páginas 9 e 10), esta posição era benzílica e o presente trabalho tem por objetivo, através da utilização de grupos alifáticos, determinar o efeito da menor ativação na posição γ para o caminho reacional.

**1f**

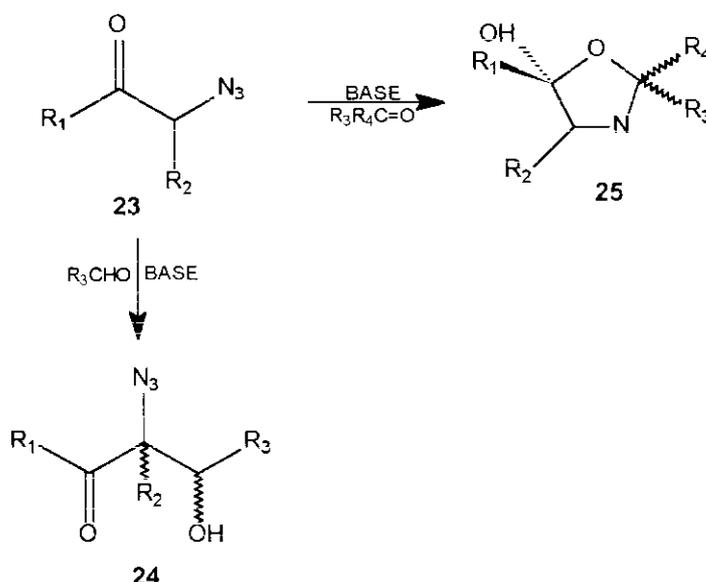
R=alquila

DISCUSSÃO

1. VINIL AZIDAS

1.1. ESTUDOS PRELIMINARES

Segundo relatos de Patonay e Hoffman²² a realização do estudo sistemático explorando o caráter ácido dos prótons na posição α -carbonila de α -azido-cetonas **23** levou, em condições básicas, à incorporação de aldeídos e cetonas. Através deste estudo foi introduzido, como descrito **Esquema 15** página 9- Introdução, uma rota sintética simples para a formação de α -azido- β -hidróxi-cetonas **24** e 2,5-dihidro-5-hidroxazol **25**.



Esquema 15

De acordo com os dados reportados na literatura, o comportamento observado para α -azido-cetonas **23** nestas condições está relacionado com a base utilizada bem como com o tipo de substituinte presente no substrato. Ficou demonstrado que a menor acidez do próton na posição α a carbonila promovida pela presença de um grupo R_2 alifático gerou resultados divergentes a partir da reação com aldeídos, levando ao baixo rendimento para o produto de condensação e também à presença de uma mistura complexa.

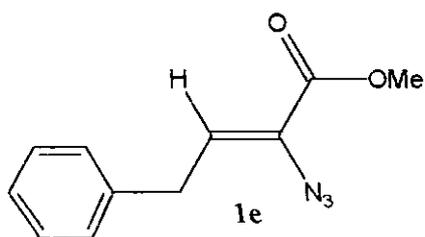


Figura 5

Pela avaliação do estudo realizado em nosso laboratório^{16a} envolvendo a reatividade da vinil azida **1e** (**Figura 5**) ficou demonstrado que a menor acidez apresentada pelo próton γ , por estar vizinho a carbonila de éster, é compensada pela presença de um grupo benzílico. Justifica-se esta afirmação uma vez que a reação de **1e**, em condições básicas utilizando como solvente

tanto aldeído como acetona, levou a produtos de condensação com bons rendimentos e fácil manipulação no que se refere ao seu isolamento.

No presente trabalho pretendemos avaliar o efeito da menor ativação do próton γ para o caminho reacional através da síntese do composto **1f** (Figura 6), onde o grupo R passa a ser representado por um grupo alifático, visando complementar as informações à respeito da reatividade de vinil azidas **1** em condições básicas.

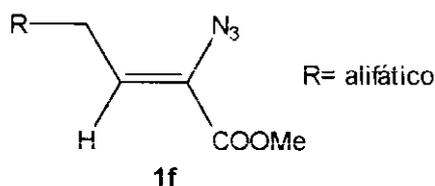
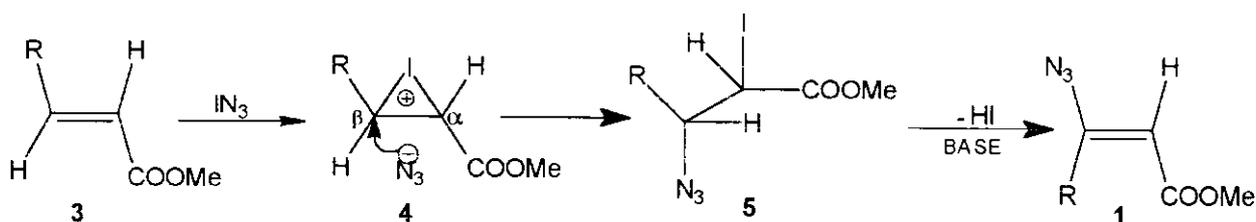


Figura 6

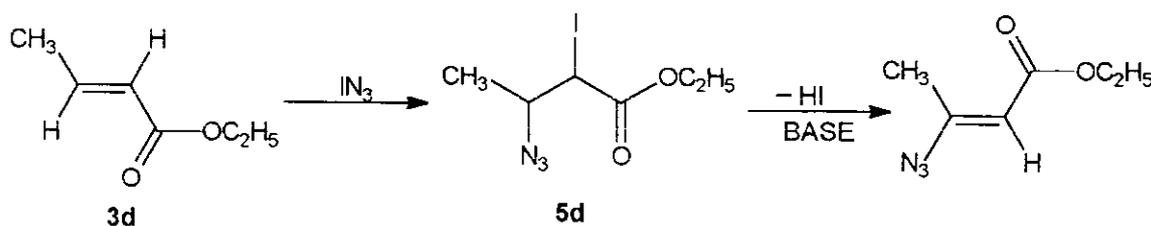
1.2. PREPARO DOS REAGENTES

A reação desenvolvida por Hassner e colaboradores^{13a,b,d,e}, descrita pela adição de IN_3 a olefinas, foi descartada pelo fato que o reagente precursor a ser utilizado, éster α,β -insaturado **3**, levaria à obtenção de β vinil azida. A presença de um grupo retirador representado pela carbonila, desfavorece a abertura do intermediário, o íon iodônio **4**, na posição α fazendo com que o ataque do íon azoteto a ocorra na posição β , como descrito no Esquema 36.



Esquema 36

De acordo com a literatura, a reação do crotonato de etila **3d** frente à iodo azida levando à formação exclusiva de 3-azido-2 iodo-propionato de etila **5d** é um exemplo do ataque regioespecífico do íon azoteto à posição β (Esquema 37).

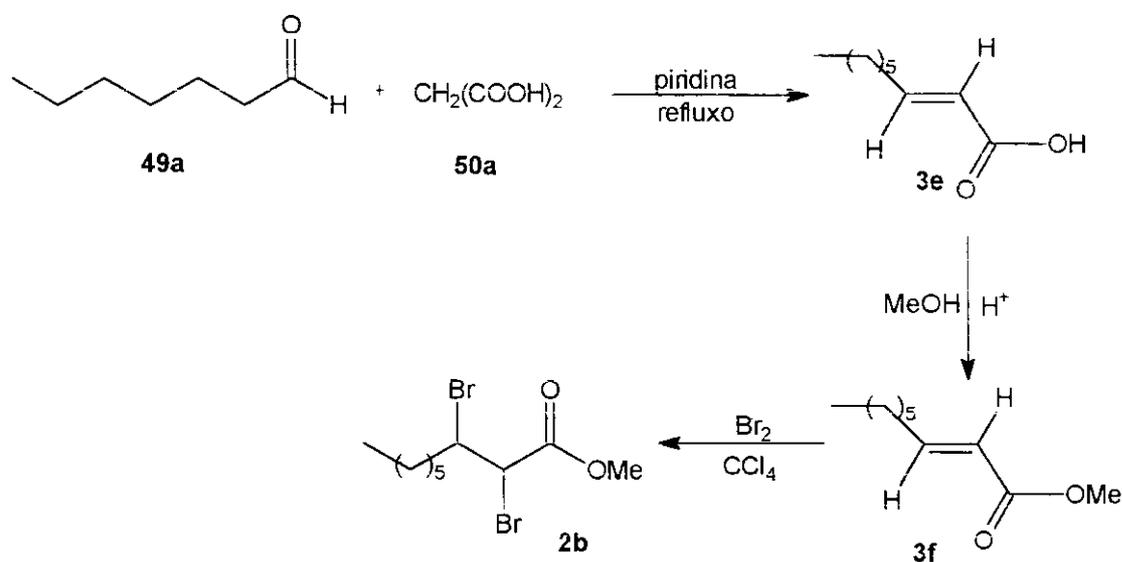


Esquema 37

Levando em consideração esta informação, o preparo da vinil-azida **1f** foi baseado na metodologia que utiliza como precursor derivados dibromados em presença de azoteto de sódio (NaN_3).

O éster α,β -insaturado, precursor para o derivado dibromado **2b**, foi sintetizado a partir da reação do heptanaldeído **49a** com ácido malônico **50a**^{38-a,b} levando à formação do ácido α,β -insaturado **3e**, o qual após esterificação em condições ácidas levou ao composto **3f**. O rendimento obtido em cada etapa ficou na faixa de 80% (**Esquema 38**).

Optou-se pela presença de uma cadeia alifática longa pela facilidade nas manipulações experimentais evitando, assim, perdas de material relacionadas ao baixo peso molecular.



Esquema 38

De acordo com a literatura³⁹, a reação de bromação para obtenção de **2b** se realiza pela adição direta de Br_2/CCl_4 levando à conversão quantitativa da olefina. Deve ser evitado no entanto a presença de radicais Br^\bullet que poderiam ocasionar a formação de subprodutos. Os cuidados a serem tomados dizem respeito às condições experimentais como: proteção de luz do meio reacional, utilização equimolar de Br_2 e utilização de solventes inertes.

1.2.1. ESTUDOS PRELIMINARES

O estudo realizado por Kakimoto¹² e colaboradores para a obtenção de vinil azidas, baseado na reação de dibromo derivados com NaN_3 , envolveu como substratos os compostos descritos na **Tabela 1**. O artigo reporta ainda a formação do isômero (*Z*) como único produto de reação.

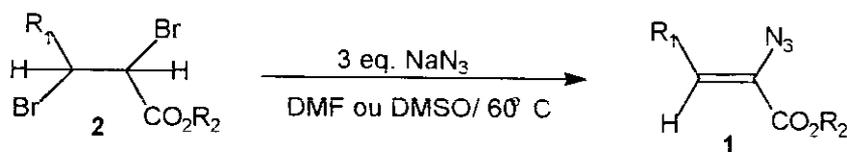
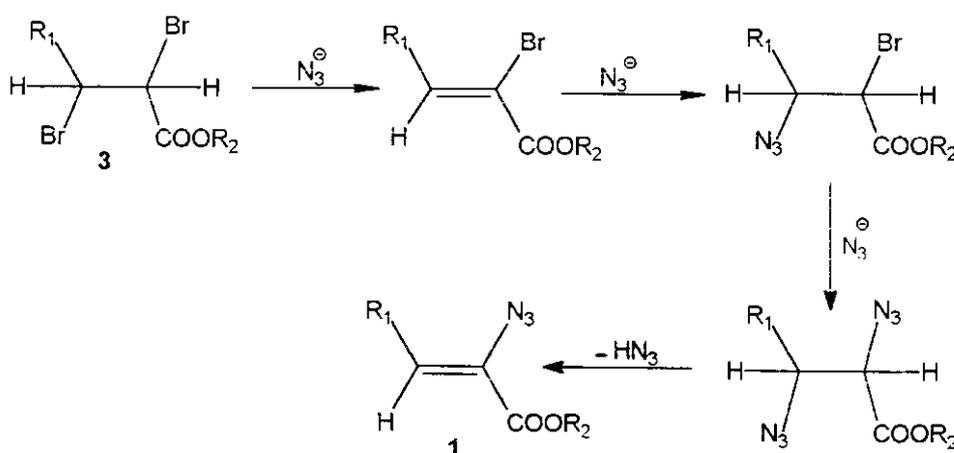


Tabela 1: SÍNTESE DE VINIL AZIDAS **1** A PARTIR DE DIHALETOS DA ALQUILA

R ₁	R ₂	Solvente	R %
H	C ₂ H ₅	DMF	71
CH ₃	C ₂ H ₅	DMF	80
C ₂ H ₅	CH ₃	DMF	86
C ₆ H ₁₁	CH ₃	DMF	86
C ₆ H ₁₁	CH ₃	DMSO	87

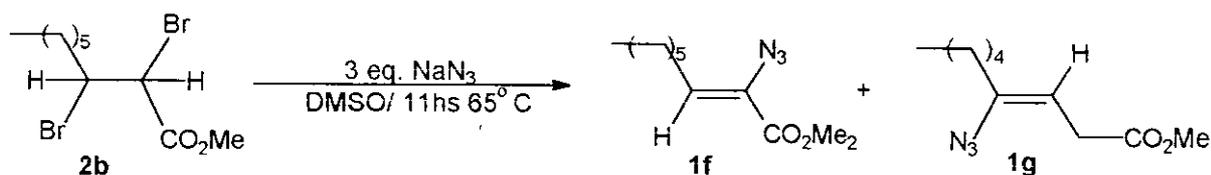
O mecanismo da reação para a conversão de **3** para a vinil azida **1**, sugerido por Kakimoto, envolve as etapas descritas no **Esquema 39**.



Esquema 39

A síntese de vinil-azida **1f** utilizando estas condições (reação de dihaletos em NaN₃), introduziu aspectos interessantes no que diz respeito à reatividade destes compostos.

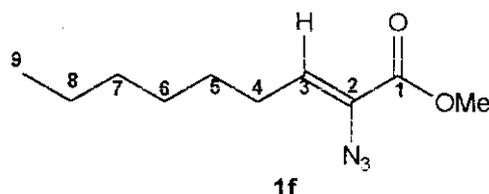
A reação do 2,3-dibromo-nonanoato de metila **2b** em presença de NaN₃, levou à formação da vinil-azida **1f** desejada e também a um subproduto. O isolamento deste subproduto e a análise dos seus dados espectroscópicos auxiliaram na atribuição da estrutura apresentada pelo composto **1g**, descartando a possibilidade de se tratar do isômero geométrico da vinil azida **1f** (**Esquema 40**).



Esquema 40

Após a purificação em coluna, o rendimento ficou na faixa de 36,5 % para o isolamento de **1f**, enquanto o rendimento para o composto **1g** foi de 12 %.

1.2.2. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 1F



Os dados físicos do composto **1f** encontram se descritos nas Tabelas (2, 3, 4) abaixo:

Tabela 2: DADOS OBTIDOS NO ESPECTRO DE I.V. PARA O COMPOSTO 1f (CH₂Cl₂, cm⁻¹).

CH ₃	N ₃	COO	C=C
2955,1/ 2927,2/ 2857,2	2124,8	1723,0	1635,5

Tabela 3: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹H PARA O COMPOSTO 1f (300 MHz, CCl₄/TMS, ppm(J=Hz))

OCH ₃	H ₃	H ₄	H ₅ /H ₆ /H ₇ /H ₈	H ₉
3,8 s	6,06 t (7,32)	2,17 m	1,3 m	0,8 m

Tabela 4: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹³C PARA O COMPOSTO 1f (300 MHz, CCl₄/TMS, ppm(Hz))

OCH ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅ / C ₆ / C ₇ / C ₈	C ₉
51,8	162,1	130,3	127,7	31,49	27,1/ 28,8/ 28,2/ 22,4	13,9

Pelo espectro de RMN¹H foi possível identificar o sinal referente a um próton olefinico (6,06 ppm) usando como parametro a faixa de deslocamento químico atribuido para prótons ligados a carbonos sp² descritos na literatura⁴⁰. A análise da multiplicidade deste sinal sugere o seu acoplamento apenas com um grupo CH₂, **triplete-J=7,3 Hz**. O valor de deslocamento observado, em campo mais baixo, poderia ser justificado pela presença de um grupo retirador de elétrons como substituinte na dupla ligação que, neste caso, seria representado pela carbonila do éster promovendo a desproteção pelo efeito da conjugação.

Esta atribuição está coerente com o espectro de I.V onde é possível identificar uma absorção em 1723 cm⁻¹ atribuido, segundo os valores reportados na literatura⁴¹, à carbonila de um éster α,β insaturado. Pela análise do I.V. foi possível ainda identificar a presença da função azida cuja

absorção característica, segundo reportado na literatura ^{13a}, ocorre próximo a 2100 cm^{-1} , coerente portanto com o valor encontrado em $2124,8\text{ cm}^{-1}$.

O conjunto destes dados nos levou a sugerir a estrutura **1f** como um dos produtos formados na reação.

Modelos na literatura reforçam a atribuição realizada principalmente no que se refere ao valor de deslocamento do próton olefínico, entre eles citamos: os α -azido-acrilatos **1** ¹⁰, onde o substituinte R é representado por um grupo alquila ¹² e a vinil azida **1e** sintetizada em nosso laboratório ^{16a} (**Figura 7**).

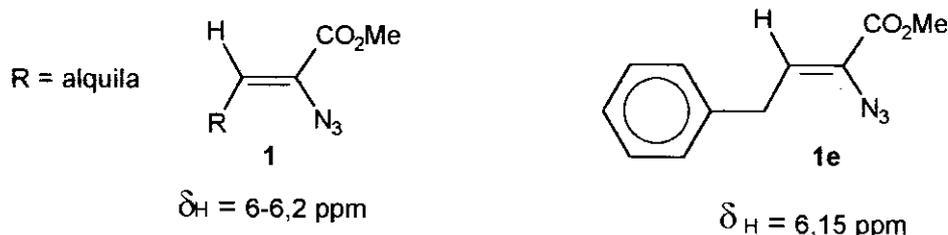


Figura 7

As atribuições feitas pelo espectro de ^{13}C foram de grande importância para a caracterização da vinil azida **1f**, uma vez que reafirmaram as sugestões anteriores e também por auxiliarem na correção das atribuições de C^{13} realizadas para vinil azida **1e** no trabalho anterior ^{16a} em nosso laboratório.

Segundo dados da caracterização de **1e** foi possível verificar uma divergência em relação às atribuições realizadas para a vinil azida **1f**, como fica demonstrado na **Figura 8**.

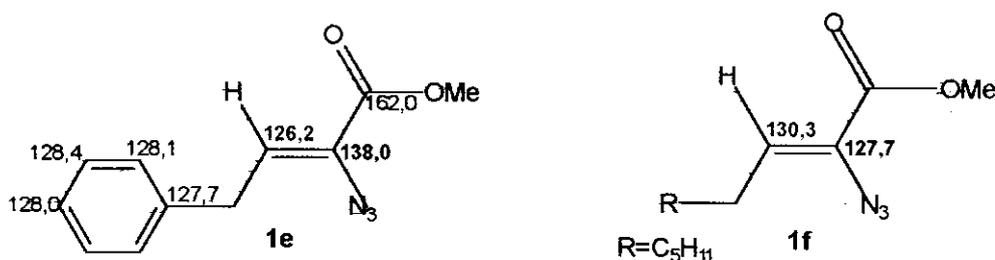


Figura 8

Levando em consideração as diferenças estruturais que influenciam os deslocamentos de carbono somados ao fato das análises terem sido realizadas no mesmo tipo de solvente (CCl_4/TMS), poderiam ser esperados valores mais próximos de deslocamentos em relação ao C_0 olefínico para as vinil azidas **1e** e **1f**, e não uma diferença de quase 10 ppm. Pelos valores descritos na **Figura 8**, podemos sugerir que no composto **1e** poderia ter ocorrido a inversão entre os valores do C_0 olefínico com C_0 aromático.

A análise do COLOC (Correlation Spectroscopy Long range Coupling - calibração sob a qual foi realizada o experimento: igual a 10 Hz) para o composto revelou uma correlação entre o sinal em 138,0 ppm e os prótons aromáticos, o que pela estrutura do composto **1e** representaria uma correlação a cinco ligações.

O COLOC ⁴² tem por objetivo definir os fragmentos através da correlação heteronuclear (carbono/hidrogênio) e desta forma levar a sugestão de uma estrutura para um determinado composto. Este experimento, no entanto, tem como limitação a definição de acoplamentos a duas ou três ligações (²J_{CH} e ³J_{CH}) ⁴¹ apenas.

Esta informação reforça o argumento que a atribuição realizada para C_o olefinico na vinil azida **1e** está incorreta, levando então a sugerir que este carbono seja caracterizado pelo sinal em 127,7 ppm.

O COLOC mostrou ainda que os sinais referentes a carbonos do tipo CH, encontrados nos deslocamentos de 126,2 128,1 e 128,4 ppm, apresentam correlação com os prótons aromáticos. No caso da atribuição feita para o sinal em 126,2 ppm, seria representada uma correlação a quatro ligações, a qual não poderia ser observada. Em relação aos demais carbonos do tipo CH, verificou-se que o sinal atribuído para o carbono ocupando a posição **para** no anel não apresenta correlação com os demais prótons aromáticos e que o sinal em 128,0 ppm mostra correlação com os prótons pertencentes ao grupo CH₂, representando, assim, uma correlação a cinco ligações que não poderia ser observada.

O conjunto dessas análises nos levou a sugerir novas atribuições para o composto **1e** como descrito na **Figura 9**:

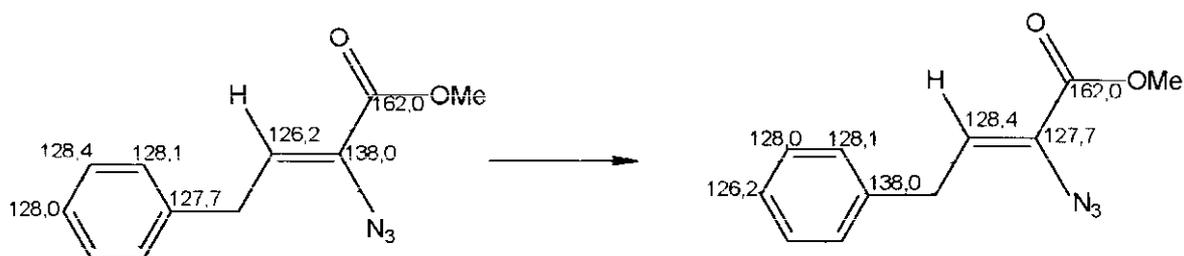


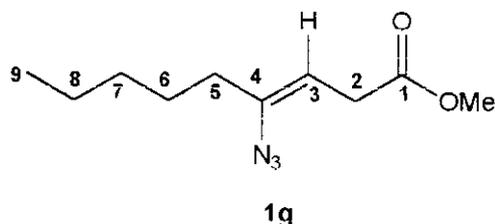
Figura 9

Utilizando ainda como modelo um anel benzeno⁴³ tendo como substituinte um grupo R=alquila, verifica-se uma coerência nos valores do anel aromático da vinil azida **1e** (Figura 10).



Figura 10

1.2.3. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 1g



Os dados físicos do composto **1g** encontram-se descritos nas Tabelas 5 e 6 :

Tabela 5: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO ESPECTRO RMN¹H PARA O COMPOSTO **1g** (300 MHz, CCl₄/ TMS, ppm (J=Hz))

OCH ₃	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₉
3,6 s	3,0 d (6,9)	4,8 t (6,9)	2,28	1,3	0,8

Tabela 6 : DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO ESPECTRO RMN¹³C PARA O COMPOSTO **1g** (300 Mhz, CCl₄/ TMS, ppm (Hz))

OCH ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
51,0	170,1	32,16	107,8	136,8

A análise do RMN¹H revela a presença de um próton olefinico cuja multiplicidade, **triplete**, sugere o acoplamento apenas com um grupo CH₂. Por esta análise seria possível imaginar que este composto representaria o isômero geométrico do composto **1f**. Entretanto, o valor de deslocamento químico do próton olefinico encontrado para a vinil azida **1g** aparece em 4,9 ppm , que, em relação ao valor observado para o próton olefinico da vinil azida **1f** (6,06ppm), representaria uma proteção de 1,2 ppm.

Outra informação importante obtida no espectro refere-se à presença de um CH₂ em 3 ppm cuja multiplicidade, **doblete**, sugere seu acoplamento com um grupo CH. O fato da constante de acoplamento deste sinal ser igual à apresentada pelo próton olefínico nos levou a sugerir a presença do fragmento apresentado na **Figura 11**, onde fica demonstrada a correlação entre estes dois sinais.

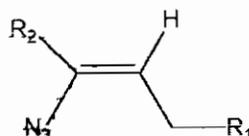


Figura 11

O valor de deslocamento reportado na literatura^{13b} para o próton olefínico da vinil azida 2-azido-2-buteno é de ordem de 4,7 ppm, sendo próximo ao valor encontrado na **Tabela 5**. Sua utilização como modelo de deslocamento para auxiliar na caracterização de **1g** nos pareceu coerente, pois os substituintes da dupla ligação, sendo grupos alquilas, introduzem o mesmo ambiente químico.

É importante ressaltar ainda que 2-azido-2-buteno evidencia a tendência do grupo N₃ em promover a proteção dos prótons olefínicos, justificada pela ressonância deste grupo no sentido de doar densidade eletrônica para a dupla ligação.

No que se refere aos dados obtidos a partir do espectro de RMN¹³C, a atribuição para o C₂ (CH₂) na vinil azida **1g** foi realizada utilizando **1d**^{16a} como modelo de deslocamento. A coerência entre os valores encontrados na **Tabela 6** com os valores descritos na **Figura 12** pode ser justificada pela presença de substituintes análogos no C₂ em relação à vinil azida **1g**.

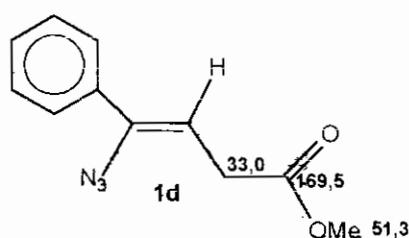


Figura 12

Com relação à atribuição para os carbonos olefínicos na vinil azida **1g**, entretanto, não foi possível utilizar **1d** como parâmetro de deslocamento, uma vez que um dos substituintes na olefina é representado por um anel benzílico.

A análise do espectro de ¹³C para a vinil azida **1g** mostrou a presença de único sinal do tipo CH. O valor de deslocamento químico observado para este sinal (107,8 ppm) apresenta maior proteção que o valor esperado para carbono do tipo sp², os quais apresentam deslocamento na faixa de 120-240 ppm⁴³.

Pelo reduzido número de dados a respeito de deslocamento de carbono para esta classe de compostos, buscamos em sistemas simples uma analogia que pudesse justificar o valor observado.

Através dos compostos descritos ⁴⁴ na **Figura 13**, verificamos que o valor de deslocamento encontrado para olefinas que apresentam grupos alifáticos como substituintes se encontram na faixa 114 a 120 ppm, ressaltando que devem ser levados em consideração os efeitos estruturais que influenciam cada uma das situações.



Figura 13

Aliado à presença de grupos alifáticos como substituintes na dupla ligação, levando a sinais do carbono olefínico a campos mais altos, devemos levar em consideração a presença do grupo N₃ que introduz um efeito de proteção de quase 10 ppm. Citamos como exemplo deste efeito o valor de deslocamento químico para o C₃ dos compostos descritos ^{16a} na **Figura 14**.



Figura 14

Estes argumentos reforçam a atribuição do sinal em 107 ppm para o CH olefínico encontrado na estrutura **1g**.

A utilização do experimento de NOE auxiliou ainda na caracterização do composto no que diz respeito à definição da geometria da dupla ligação. Através da irradiação do sinal em 2,28ppm, atribuído ao CH₂ vizinho à olefina, verificou-se o acréscimo da ordem de 2,49% no sinal em 4,8 ppm referente ao próton olefínico, como descrito na **Figura 15**, levando a atribuição do composto como sendo o isômero (**Z**).

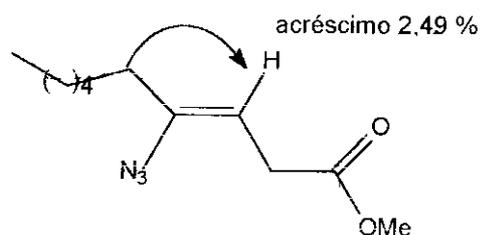
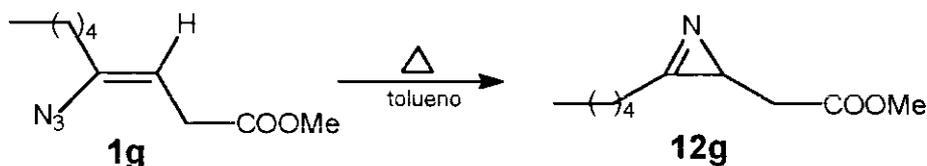


Figura 15

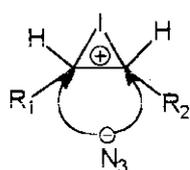
1.2.4. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA VINIL-AZIDA 1g

Segundo relatos na literatura ²¹, vinil-azidas **1** sofrem termólise levando à formação de 1-azirinas **12** (100% de conversão). A vinil azida **1g** submetida à condição de termólise levou a formação da azirina **12g**, confirmando assim os dados e as sugestões realizadas anteriormente (Esquema 41).



Esquema 41

Esta reação tem grande importância não só pelo fato de representar a caracterização química do composto **1g** mas também por introduzir um método para a obtenção de 1-azirinas tendo como substituintes na posição dois e três do anel grupos alifáticos diferentes. A síntese deste tipo de 1-azirina, utilizando a metodologia envolvendo a adição de IN_3 às olefinas para a formação da vinil azida precursora, levaria a uma mistura de isômeros como produto de reação.



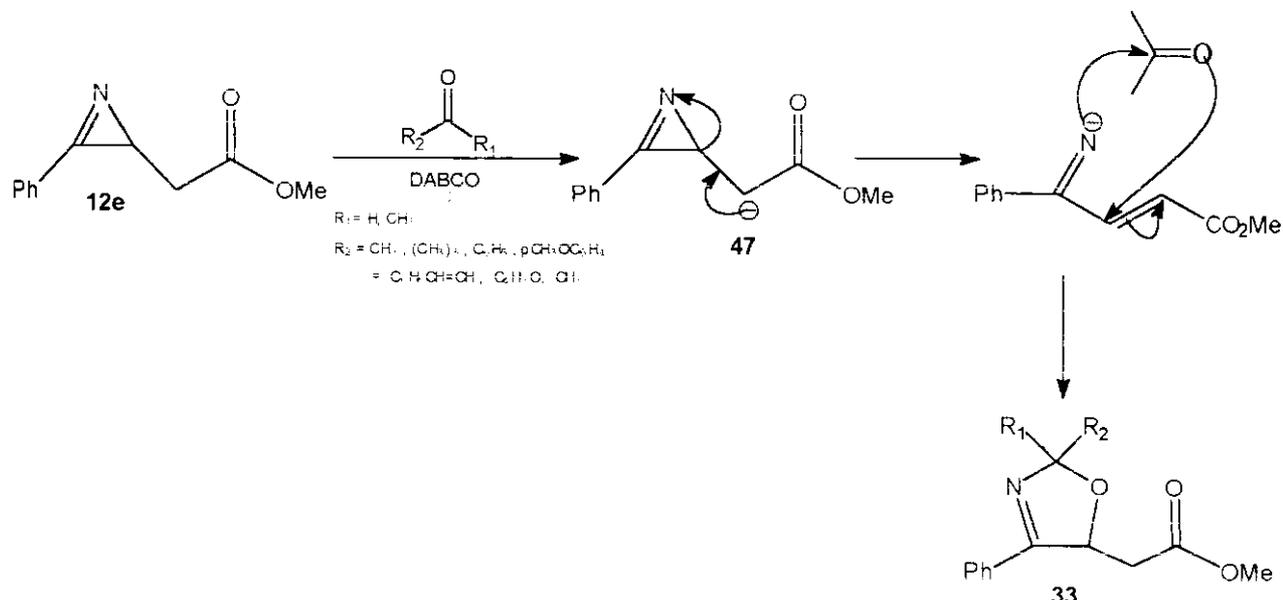
$R_1, R_2 = \text{alquila}$
ou
 $R_1 \neq R_2$

Figura 16

Este fato pode ser justificado pela não seletividade do ataque do ion azoteto ao intermediário ion iodônio **4** formado, uma vez que as posições sofrem o mesmo tipo de estabilização, ou seja, a presença de um carbono secundário, como pode ser observado na Figura 16.

É importante ressaltar que a azirina **12g** apresenta como substituinte na posição 3 do anel um metileno contendo hidrogênios ácidos sugerindo a possibilidade de formação de um carbânion análogo ao apresentado pela azirina **12e** ^{16a,36}. A presença deste grupo metileno fez com que azirina **12e** introduzisse uma rota sintética para a obtenção de 3-oxazolininas **33** a partir da formação do enolato **47**, e posterior trapeamento

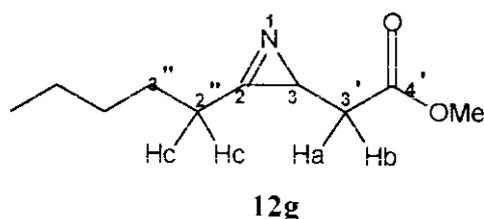
do ânion imino formado pelo solvente, como representado no **Esquema 34** da introdução ^{12a36}.



Esquema 34

Um dos tópicos a ser discutido no capítulo envolvendo 1-azirinas refere-se ao estudo realizado com a azirina **12g**, cujo objetivo foi determinar a influência do substituinte na posição 2 do anel para caminho reacional em presença de condições básicas e solventes carbonilados.

1.2.4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AZIRINA 12G



A caracterização da azirina **12g** foi realizada a partir da análise dos dados físicos obtidos nas **Tabelas 7 e 8**. Entretanto, não foi possível quantificar a sua formação pela ausência de estabilidade destes compostos pelo tratamento em coluna.

Tabela 7: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO ESPECTRO RMN¹H PARA O COMPOSTO 12g (300 MHz, CCl₄/ TMS, ppm (J=Hz))

CH	CH ₂ (H _a /H _b)	CH ₂ (H _c)	CH ₃
1,8 m	2,6-dd-(16,4/4,9) 2,1-dd-(16,4/5,1)	2,7 m	3,6 s

Tabela 8: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO ESPECTRO RMN¹³C PARA O COMPOSTO 12g
(300 Mhz, CCl₄/ TMS, ppm (Hz))

OCH ₃	C ₂	C ₃	C _{3'}	C _{2'}	COO
51	173,0	27,7	38,2	31,2	170,7

A análise do RMN¹H mostrou o consumo da vinil azida **1g** pelo desaparecimento do sinal referente ao próton olefinico (4,9 ppm) e pelo aparecimento de sinais complexos na região de 2 a 3 ppm. Foi identificado, entre estes sinais, a presença de prótons diastereotópicos de um grupo metileno baseando-se no valor observado para as constantes de acoplamento da ordem de 16 Hz para os sinais em 2,6 e 2,1 ppm. A multiplicidade apresentada por estes sinais (**dd**) indica o acoplamento com um hidrogênio metínico, levando a sugerir a presença do fragmento **R₁R₂CH-CHaHb-R₃**.

Um forte indício para o consumo da vinil azida seria a ausência do sinal em 2100 cm⁻¹ no I.V. e o aparecimento de um sinal próximo a 1770 cm⁻¹ caracterizando a presença da ligação C=N, sugerindo assim a formação da 1-azirina. Entretanto, o composto obtido nesta reação foi caracterizado apenas pelos dados de ¹³C e ¹H, uma vez que foi submetido a um estudo de reatividade sem retirar uma amostra para posterior análise de I.V. Este procedimento foi adotado por desconhecermos a estabilidade da 1-azirina **12g** formada no que se refere a sua estocagem.

A azirina **12e** apresenta em sua estrutura o mesmo tipo de fragmento. A comparação das atribuições feitas para este composto no que diz respeito ao deslocamento químico dos prótons^{16a} assim como a multiplicidade dos sinais mostrou coerência com as atribuições feitas para o composto **12g**, como descrito na **Tabela 9** abaixo:

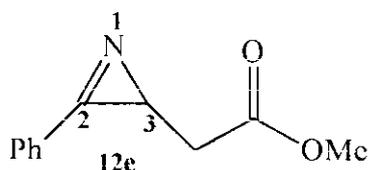


Tabela 9: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹H PARA O COMPOSTO 12E (300 MHz, CCl₄/ TMS, ppm (J=Hz))

H ₃	CH ₂	CH ₂	OCH ₃
2,4 dd (6,5/4,0)	2,1 dd (16,5/6,5)	2,9 dd (16,5/5,4)	3,66 singlete

É importante observar que o próton metínico ocupando a posição 3, apesar de estar α ao nitrogênio, encontra-se em campo alto. Este fato é justificado pelo efeito de proteção atribuído à ligação imino do anel. A presença da fenila, na azirina **12e**, promove pelo efeito da conjugação uma

diminuição na densidade eletrônica da ligação na dupla, justificando a menor proteção para o CH em relação ao valor observado para este próton na azirina **12g**.

A caracterização do próton metileno ocupando a posição α à ligação imino no composto **12g** baseou-se na atribuição realizada por Hassner e Fowler^{21b} para a azirina **12h** descrito na **Figura 17**:

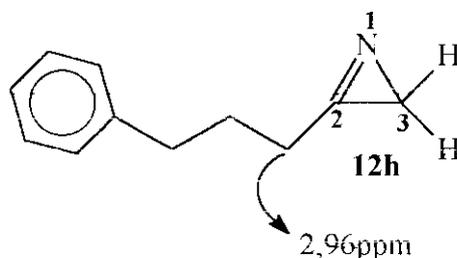
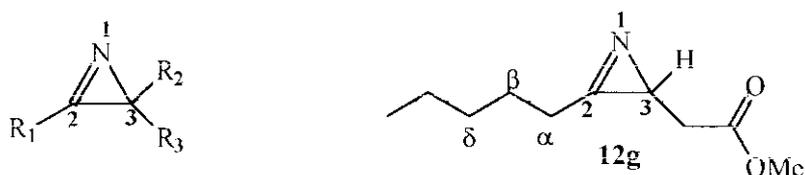


Figura 17

Em relação a atribuição para os sinais obtidos no espectro de de ^{13}C para a azirina **12g** foram utilizados como parâmetro os valores reportados na literatura²⁵ para 1-azirinas, os quais encontram-se descritos na **Figura 18**.



R_1	R_2	R_3	C_2	C_3
Ph	CH_3	H	172,4	27,5
CH_3	CH_3	Ph	169,9	35,6

Figura 18

O exemplo que descreve a presença de um grupo alquila ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$) na posição 2 do anel indica o efeito α de desproteção sobre o carbono da ligação imino. Utilizando este valor como parâmetro, e levando em consideração a presença da cadeia alifática em **12g** introduzindo ainda o efeito β de desproteção, minimizado pela proteção do efeito γ atribuímos para o carbono 2 do anel o sinal em 173,0 ppm. O valor descrito para o C_3 para 1-azirina apresentado na tabela, onde $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ e $\text{R}_3 = \text{H}$, está coerente com o valor observado para o sinal referente a um CH na azirina **12g**.

Em relação às atribuições realizadas para os carbonos presentes no substituinte na posição 3 do composto **12g** utilizou-se a azirina **12e**^{16a} como modelo, uma vez que este composto possui um fragmento análogo.

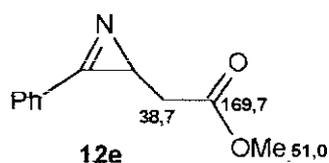


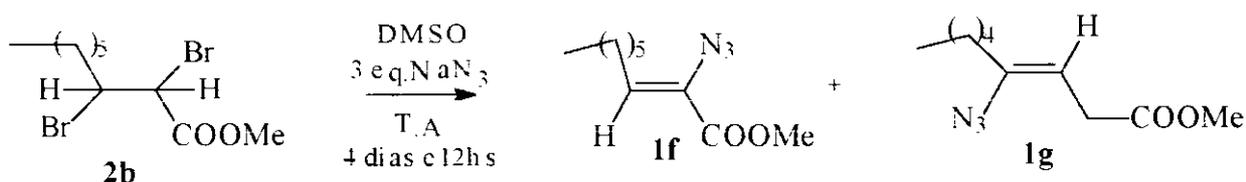
Figura 19

1.3. OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES PARA FORMAÇÃO DA VINIL AZIDA 1g

O isolamento da vinil azida **1g** introduziu um aspecto inédito no que diz respeito à obtenção de vinil azidas, utilizando como metodologia a reação de derivados dibromados em NaN_3 , uma vez que a literatura não menciona nenhum dado sobre a formação ou obtenção de ésteres γ -azido β,γ -insaturados nestas condições. Outro aspecto importante em relação a este composto reside na sua utilização como precursor da síntese de 1-azirinas dialifáticas (síntese da azirina **12g**).

A partir destas observações direcionou-se o estudo a fim de otimizar as condições para a formação do produto **1g**.

A reação de **2b** em presença de NaN_3 foi realizada a temperatura ambiente com objetivo de determinar se a formação de **1g** estaria vinculada a processos térmicos (**Esquema 42**).



Esquema 42

Verificou-se que nestas condições o isolamento de **1f**, após purificação em coluna, ficou na faixa de 52 %, enquanto o procedimento realizado utilizando condições de aquecimento levou a um rendimento de 36,5 %

No que diz respeito a vinil azida **1g** não é possível afirmar que sua formação foi favorecida nesta condições. A fração de coluna onde foi identificada esta vinil azida apresentava sinais referentes a materias de decomposição, cujo peso molecular não é determinado, impedindo quantificar a formação de **1g**. O aumento da intensidade dos sinais referentes à cadeia alifática nos levou a sugerir a decomposição da vinil azida por processos de polimerização.

A vinil azida **1f** isolada foi colocada em presença de base levando à formação de **1g**, sugerindo que estes compostos poderiam estar em equilíbrio. A proporção entre as vinil azidas **1f** e **1g** é uma função das condições reacionais utilizadas, como pode ser observado nos dados descritos na **Tabela**

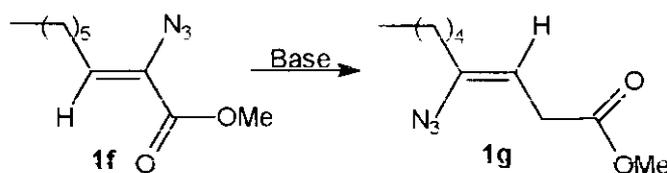


Tabela 10: RESULTADOS OBTIDOS DA REAÇÃO DA VINIL AZIDA **1f** EM MEIO BÁSICO

SOLVENTE	BASE	TEMPO (TEMPERATURA)	% de massa recuperada	RESULTADO
DMSO	2eq. DABCO	8hs (65°C)	-	decomposição ^a
DMSO	0,5 eq DABCO	11hs (65°C) + 24hs (T.A)	67	1f
DMSO	1eq. DABCO	8hs(65°C) + 3 dias (T.A)	68	1f : 1g = 7,6 : 1 ^b
DMSO	1eq. DABCO	6 dias à T.A.	69	1f : 1g = 2,4 : 1 ^b
DMSO	1eq. DABCO	24hs à 65°C	58	1f : 1g = 2,1 : 1 ^b
Benzeno	12 eq. DABCO	73hs refluxo	48,5	1f

obs: a- a análise do I.V. mostrou pouca intensidade para absorção característica para a azida.

b- proporção entre **1f** e **1g** foi calculada através das alturas referente aos picos de metoxila no espectro de próton

As modificações nas condições reacionais tiveram ainda como objetivo favorecer a formação da vinil azida **1g** e minimizar a competição por reações paralelas. Optou-se por condições básicas brandas justificando, assim, a utilização do DABCO

Através dos resultados foi possível sugerir que a quantidade de base influencia a reação, uma vez que o excesso no meio reacional promove decomposição do reagente, enquanto a utilização catalítica leva à sua recuperação.

Verifica-se que a reação é favorecida por solvente polar, sugerindo portanto que o mecanismo envolve a passagem de intermediários iônicos, os quais seriam estabilizados nestas condições.

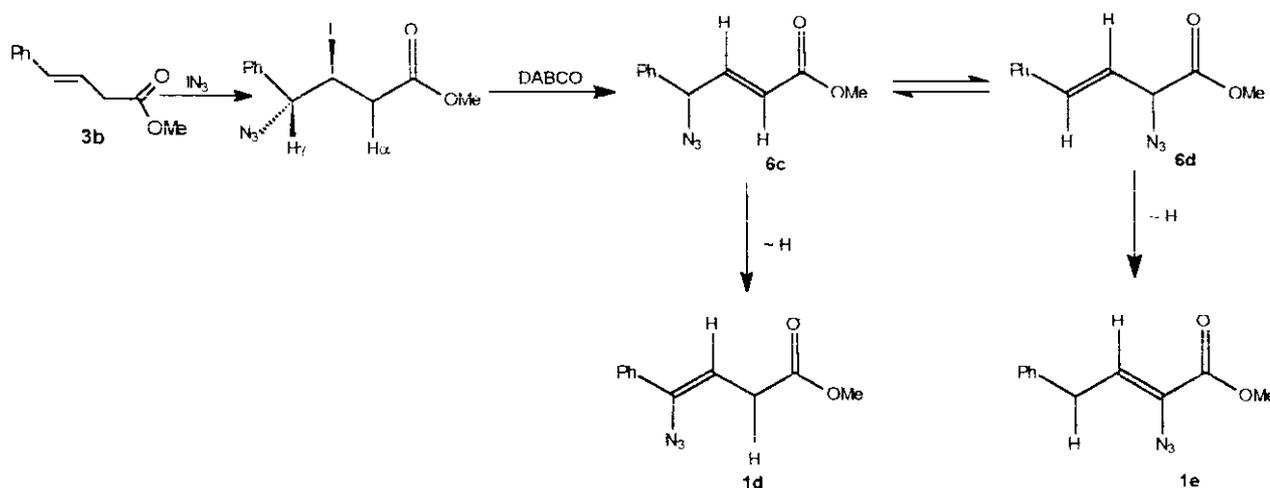
No que se refere à definição de efeitos cinéticos ou termodinâmicos controlando a formação de **1g** não nos parece correto fazer uma sugestão preliminar a partir da análise dos dados descritos na **Tabela 10**. Seria necessário a realização de experimentos submetidos a um controle rigoroso nos tempos, assim como nas temperaturas de reação, a fim de se obter algum resultado conclusivo neste aspecto.

É importante ressaltar que apenas a avaliação estrutural para a definição das estabilidades relativas dos compostos pode não ser um método correto para se determinar a contribuição dos substituintes presentes (N_3 e COOMe), uma vez que se tratam de compostos polifuncionalizados. Deve-se levar em consideração que os estudos realizados para a definição dos efeitos de estabilização de cada um desses grupos funcionais foram realizados em sistemas simples, podendo então ocorrer distorções em sistemas mais complexos.

Lançou-se mão da realização de cálculos na tentativa de sugerir um critério para solucionar a questão de estabilidade entre estes compostos. Utilizou-se como pacote de cálculos o Spartan 4.0-tipo semi empírico (Método AM1-Austin Model 1) para a determinação do calor de formação dos compostos. O calor formação para o composto **1f** foi igual a **-27,36 Kcal/mol**, enquanto o valor para o composto **1g** foi igual a **-27,07 Kcal/mol**.

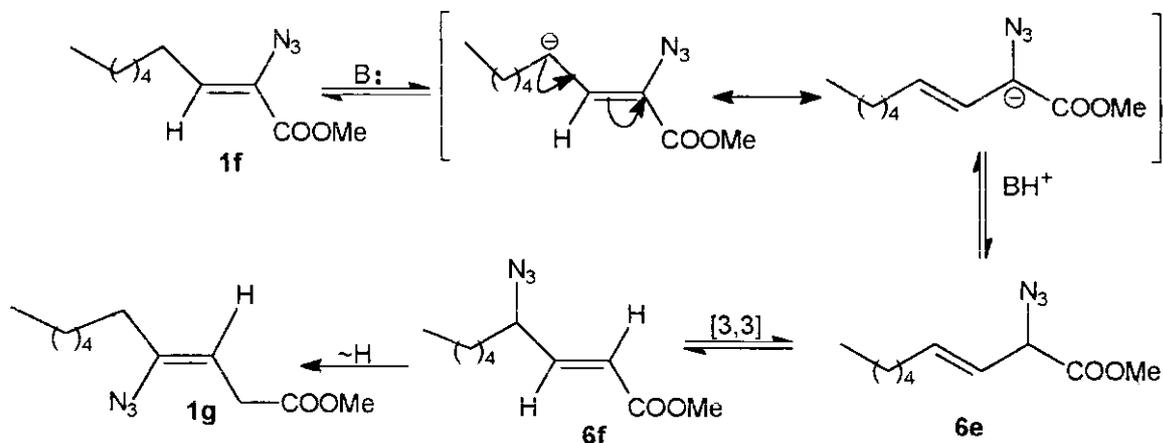
Os cálculos sugerem uma maior estabilidade para o composto **1f**, coerente com os dados experimentais observados, ressaltando a pequena diferença entre os valores. Neste caso dificilmente **1g** poderia ser obtido como produto principal.

Entretanto, a formação da vinil azida **1g** reproduz o comportamento observado para a síntese das vinil azidas **1d** e **1e** estudadas anteriormente em nosso laboratório^{16a} - **Esquema 8, Introdução**.



Esquema 8

Racionalizando-se os resultados obtidos e baseando-se no comportamento descrito no **Esquema 8**, sugerimos como mecanismo para a reação as etapas descritas no **Esquema 43**:



Esquema 43

O mecanismo envolve como etapa inicial a retirada do próton γ gerando a alil-azida **6e**, que por sua vez sofre rearranjo sigmatrópico de aza-Cope [3,3] para formar **6f**. A etapa final é representada pela tautomerização do intermediário **6f** levando à formação de **1g**. Este comportamento pode ser justificado pelo efeito dirigente introduzido pelo grupo N_3 , o qual promove a estabilização da olefina através do efeito da conjugação no sentido de doação de densidade eletrônica.

Ressalta-se que estes intermediários **6e** e **6f** não foram isolados, fato que pode estar relacionado à velocidade de consumo destas espécies. Postula-se a presença das espécies alil azidas **6e** e **6f** baseando-se no isolamento e caracterização das alil azidas **6c** e **6d** (Esquema 8- página 5), as quais representam uma prova da existência deste tipo de composto e também um forte argumento para justificar o rearranjo postulado.

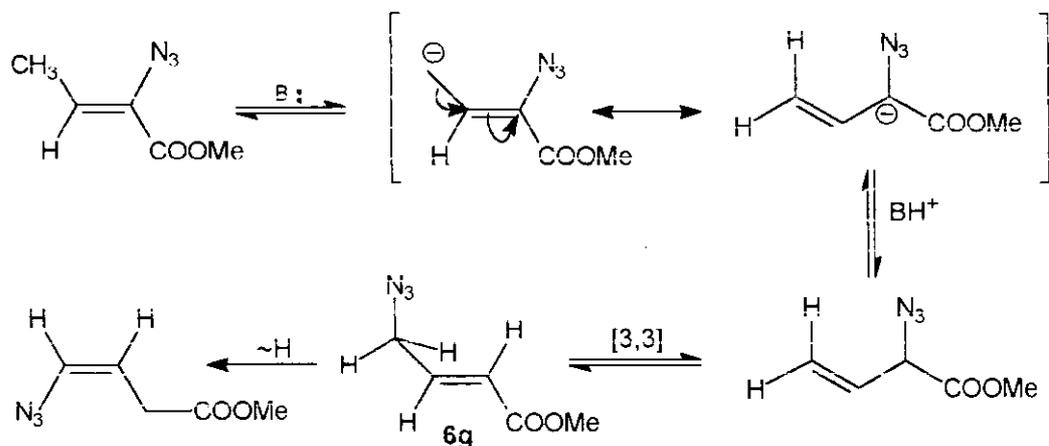
Através do presente estudo sugerimos, que apesar da menor acidez dos prótons γ , foi verificada sua contribuição para reatividade do composto **1f** em condições básicas, justificando assim a formação de **1g**.

Kakimoto¹², no entanto, não reporta em seu artigo para a síntese de vinil azidas a formação de nenhum subproduto de reação utilizando estas condições (solventes polares e meio básico).

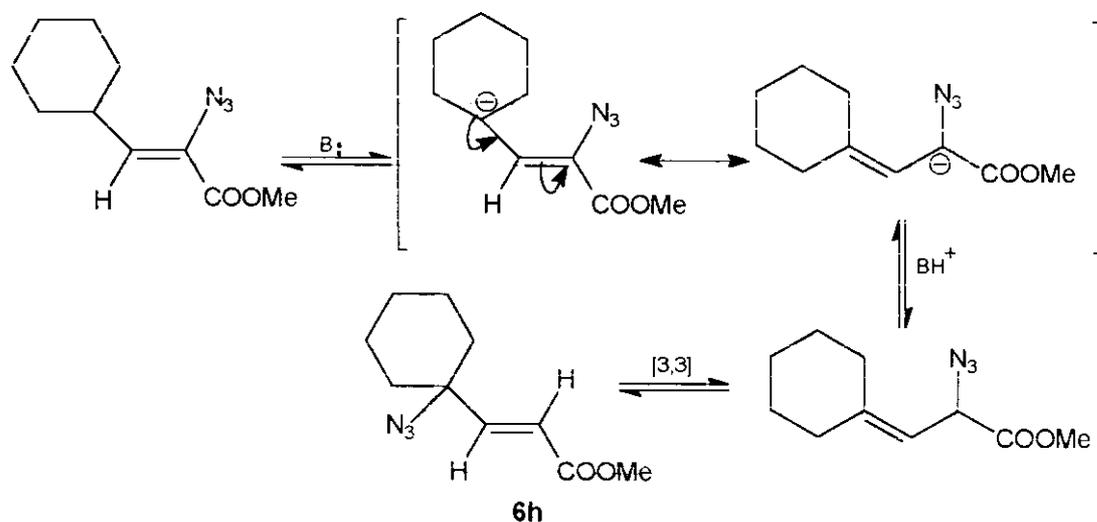
Na tentativa de comparar estes resultados, analisamos os compostos sintetizados por Kakimoto, descritos na Tabela-1 página 3, em função do grupo R_1 e verificamos pela análise das estruturas a possibilidade de se reproduzir o comportamento de **1f** a partir da abstração do próton γ .

Assim:

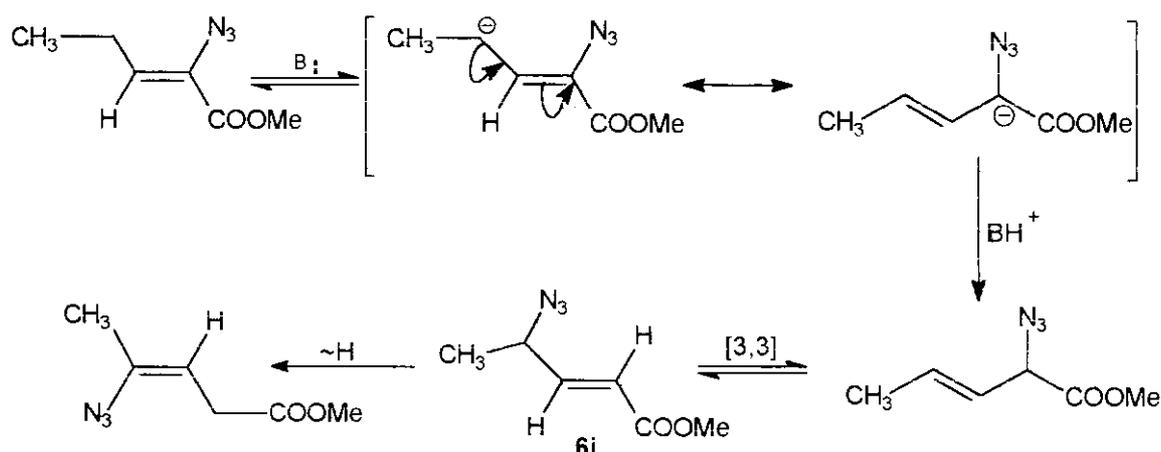
Quando $R_1 = CH_3$ verificamos que comportamento seria desfavorecido por levar a um produto termodinamicamente menos estável, ou seja, a partir de uma olefina trissubstituída seria formada uma olefina disubstituída.



Quando $R_1 = C_6H_{11}$, justifica-se a não reprodução do comportamento pelo fato da alil azida **6h** não poder sofrer tautomerização pela ausência de próton na posição γ .



Entretanto, quando $R_1 = C_2H_5$, o derivado formado não apresenta nenhum fator estrutural que impeça a obtenção do éster β,γ -insaturado.



Para confirmar a formação de um produto de rearranjo, teríamos que realizar a síntese deste derivado nas condições reacionais estabelecidas pelo artigo, assim como nas condições experimentais envolvendo a síntese da vinil azida **1f** definidas no laboratório no que se refere ao solvente.

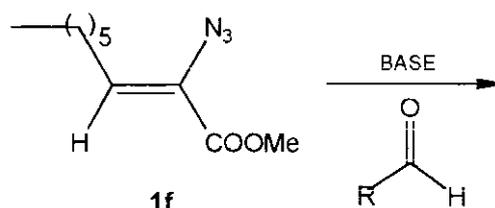
Em virtude do projeto ter como objetivo definir o comportamento da vinil azida **1f** em presença de solventes carbonilados, descartamos a possibilidade desta investigação.

A etapa seguinte consistiu, portanto, na avaliação do comportamento **1f** em reações com aldeídos na tentativa de formar produtos de condensação aldólica, e também na realização da reação com acetona, buscando uma analogia com o comportamento apresentado pelo composto **1e** descrito pela incorporação do solvente a partir da liberação de nitrogênio molecular. A realização destes

experimentos tem por objetivo reforçar a contribuição dos prótons γ para a reatividade do composto **1f**.

1.4. ESTUDO DA REATIVIDADE DA VINIL AZIDA **1f** FRENTE A SOLVENTES CARBONILADOS

1.4.1. TENTATIVAS DE REAÇÃO DA VINIL AZIDA **1f** COM ALDEÍDOS



Os resultados do estudo realizado na tentativa de definir as condições de reação da vinil azida **1f** frente a aldeídos, encontram-se descritos na **Tabela 11**:

Tabela 11: REAÇÕES ENVOLVENDO O COMPOSTO **1f FRENTE A ALDEÍDOS EM CONDIÇÕES BÁSICAS**

SOLVENTE	BASE	TEMPO	RESULTADO
acetaldeído	DABCO/15eq.	20 hs	90 % de 1f
acetaldeído ^a	DABCO/6eq.	8 dias à T.A.	1f + impurezas
acetaldeído ^a	DBU/1eq.	5 dias à T.A.	50 % de 1f ^b
benzaldeído	DBU/1eq.	5 dias à T.A.	80 % de 1f

obs: a-s reações com acetaldeído à T.A foram realizadas em ampola devido a alta volatilidade deste composto.

b- aumento considerável da mistura reacional, decomposição do solvente.

Os resultados obtidos nas reações envolvendo o acetaldeído indicam que a velocidade da reação da vinil azida **1f** em base é inferior à de condensação do próprio solvente. Esta afirmação foi baseada na observação do aumento considerável de massa esperada da reação da vinil azida **1f**.

Com o objetivo de confirmar esta suposição, foi realizada uma reação de controle, onde a adição de acetaldeído em base levou à formação de um produto cujos sinais no espectro de ressonância de hidrogênio corresponderam aos sinais predominantes na reação da vinil azida com acetaldeído. Este resultado reforça a suposição acima e descarta a possibilidade de um produto formado a partir da vinil azida **1f**.

A tentativa de utilização de uma base mais forte, como DBU, levou a uma maior complexidade no espectro de RMN¹H, sendo a identificação da vinil azida **1f** realizada somente após o tratamento em coluna do bruto da reação.

A hipótese de se introduzir um solvente inerte no meio reacional foi descartada, uma vez que o estudo da reatividade da vinil azida **1d** e **1e** nesta condição mostrou o favorecimento da competição com reações de decomposição, pela diminuição da velocidade de consumo das vinil azidas.

A utilização de condições térmicas não pareceu ser uma solução para acelerar a velocidade de reação da vinil azida **1f**, pelo fato de aldeídos serem sensíveis a processos de polimerização frente a aquecimento. Este comportamento introduziria uma maior complexidade, uma vez que nas condições de estudo o aldeído foi utilizado como solvente.

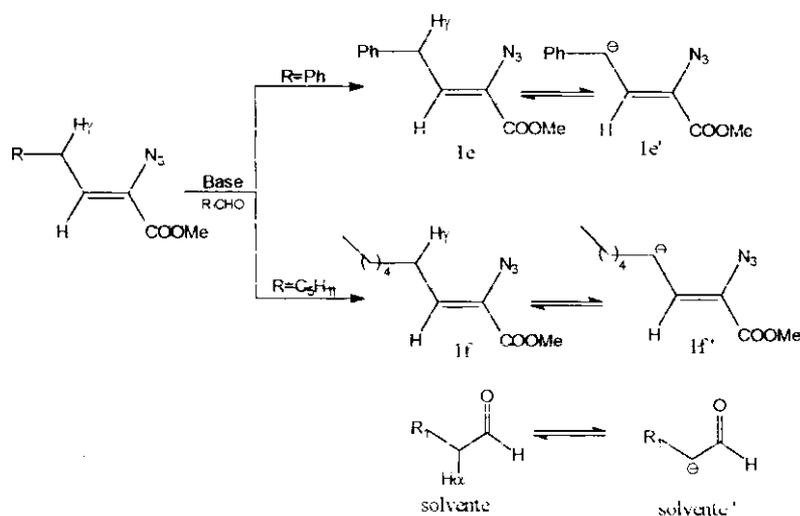
Outra alternativa foi a utilização de um aldeído onde se eliminaria possibilidade de reação de auto-condensação pela ausência do próton α , como benzaldeído. O problema de decomposição foi então eliminado, mas verificou-se a recuperação da vinil azida **1f**.

O comportamento observado para a vinil azida **1f**, nas condições descritas acima, sugere a menor reatividade do próton γ , uma vez que a reação de **1e** com acetaldeído levou à formação de um produto de condensação com o solvente.

A racionalização dos resultados experimentais obtidos nas reações envolvendo a vinil azida **1f** e **1e** sugere que a concentração do intermediário formado a partir da abstração do próton é determinante para o caminho reacional. O equilíbrio deslocado no sentido do carbânion **1e'** formado a partir da vinil azida **1e**, como descrito no **Esquema 44**, pode ser justificado pela maior acidez do hidrogênio e também pela presença de um grupo estabilizador (fenila) para a carga negativa formada. A maior concentração desta espécie favorece a reação de condensação com aldeído presente no meio reacional.

Entretanto, o fato de não ter sido isolado um produto de condensação com o solvente na reação envolvendo a vinil azida **1f**, não descarta a possibilidade de abstração do próton γ . Sugerimos que nesta situação o sentido do equilíbrio para a formação do carbânion **1f'**, em relação a concentração desta espécie seja pouco favorecido por questões estruturais, permitindo assim a competição com equilíbrio envolvendo o aldeído e o carbânion gerado a partir da abstração do próton α . A reação de condensação do solvente poderia mascarar uma possível reação condensação da vinil azida **1f**, que estaria em menor concentração, não sendo possível, portanto, sua identificação.

O resultado experimental seria um indicativo do sentido em se encontram deslocados estes dois equilíbrios possíveis.

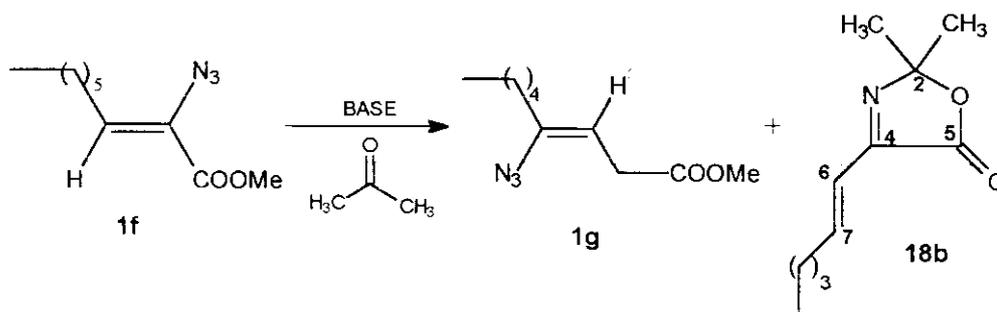


Esquema 44

1.4.2. TENTATIVA DE REAÇÃO DA VINIL AZIDA 1f COM ACETONA

Através da utilização da acetona como solvente eliminou-se o problema introduzido com aldeídos no que diz respeito à possibilidade de competição com a reação de decomposição do solvente, uma vez que nestas condições foi verificado novamente a menor reatividade de **1f** em relação a **1e**, como será discutido a seguir.

Entretanto, a acetona introduziu a possibilidade de acelerar a velocidade deste processo pela utilização de condições térmicas. Assim, a menor reatividade atribuída a acetona em relação ao acetaldeído, justificada por seu maior impedimento, foi compensada, uma vez que nestas condições foi verificada a conversão da vinil azida **1f** no sentido da formação do isômero **1g**, identificado anteriormente. Também foi obtido um produto cuja estrutura foi atribuída como sendo o composto **18b**, descrito no Esquema 45.



Esquema 45

A caracterização do composto **18b** foi realizada a partir dos dados físicos encontrados nas Tabelas 12, 13 e 14 abaixo. Os dados foram obtidos a partir dos espectros referentes a fração de coluna onde foi observada a presença de **1f**, **1g** e **18b** na proporção 1:1:3,5, respectivamente. A massa da fração de coluna correspondeu a 57 % da massa recuperada após o tratamento da reação.

Outro procedimento adotado, visando o isolamento do composto do composto **18b**, foi a tentativa de purificação utilizando cromatografia em placa preparativa. Entretanto, não foi possível o isolamento de **18b**.

Tabela 12: DADOS OBTIDOS NO ESPECTRO I.V. PARA O COMPOSTO 18b (CH₂Cl₂, cm⁻¹):

COO	C=C
1776,12	1650,7

Tabela 13: DADOS OBTIDOS NO ESPECTRO RMN¹H PARA O COMPOSTO 18b (300 MHz, CCl₄/TMS, ppm (J=Hz))

(CH ₃) ₂	H ₆	H ₇	H ₈
1,6 s 6H	6,28 d (16,1)	7,4 d.t (16,1 / 7,0)	2,3 m

Tabela 14 : DADOS OBTIDOS NO ESPECTRO RMN¹³C PARA O COMPOSTO 18b (300 Mhz, CCl₄/TMS, ppm (Hz))

C ₂	C ₄ /C ₅	C ₆	C ₇
102,5	154,0/163,0	120,5	147,3

Os dados do espectro de próton sugerem a presença de uma olefina dissustituída. Justifica-se esta afirmação pela análise da multiplicidade apresentada pelo sinal atribuído a um próton olefínico em 6,8 ppm (**d**), sendo possível ainda sugerir, em relação a geometria apresentada pela olefina, se tratar do isômero **E**, uma vez que a constante de acoplamento apresentada por este sinal é da ordem de 16 Hz

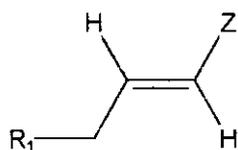
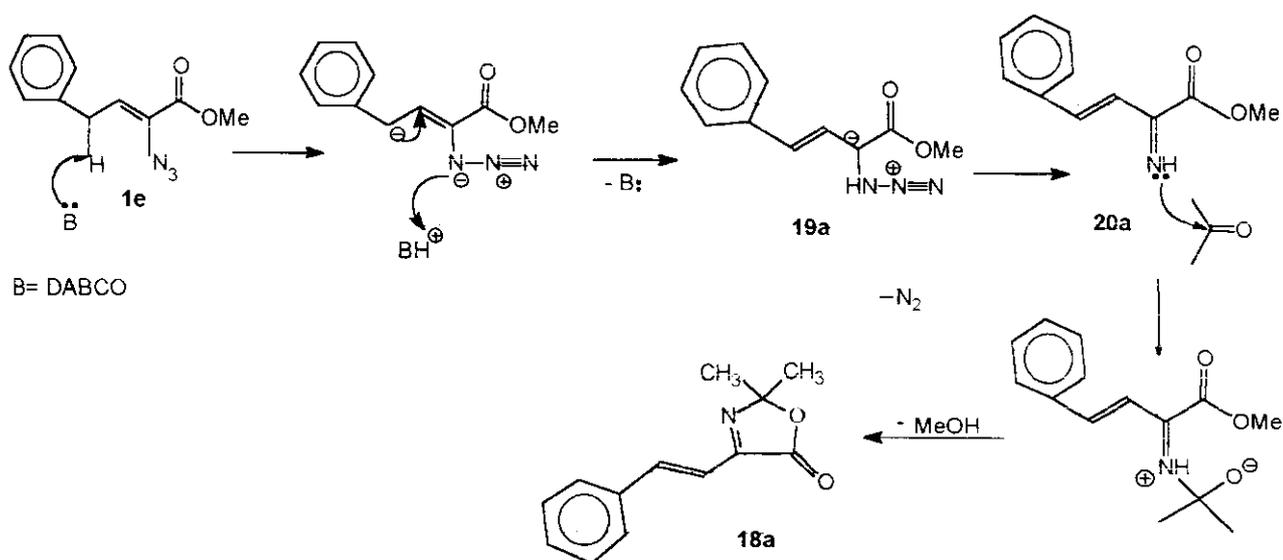


Figura 19

A multiplicidade apresentada pelo próton olefínico em 7,4 ppm (**d.t.**) sugere o acoplamento com um grupo CH₂. Com relação aos valores de deslocamentos químicos apresentados pelos prótons olefínicos, pode-se dizer que estes se apresentam desprotegidos, indicando a presença de um substituinte retirador de elétrons na dupla ligação. O conjunto destas análises nos levou então a sugerir a presença do seguinte fragmento no composto formado (**Figura 19**).

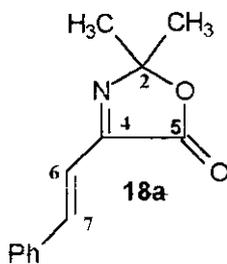
Outro dado muito importante obtido no espectro de próton refere-se à identificação de um singlete (1,8 ppm) referente a 6 prótons sugerindo a incorporação do solvente, a acetona. Este fato pode ser indicio da incorporação do solvente envolvendo a eliminação de nitrogênio molecular, reproduzindo assim o comportamento observado para o composto **1e** como descrito no **Esquema 13** pg. 8- introdução.



Esquema 13

As atribuições realizadas para identificação do composto **18a** foram utilizadas como modelo tanto no que diz respeito ao deslocamento químico dos prótons caracterizando o fragmento originado do solvente como em relação aos valores de deslocamento de carbono.

Através da comparação dos valores encontrados na **Tabela 14** e dos deslocamentos de carbono atribuídos ao composto **18a**, descritos na tabela a seguir, foi possível caracterizar o sistema cíclico **18b**. Por esta análise confirmou-se tanto a presença de um sinal referente a um C_0 do tipo sp^3 em 102,3 ppm como a presença do C_0 referente à ligação imino e também do C_0 referente à carbonila.



C_2	C_4/C_5	C_6	C_7
103,1	154,3/ 163,0	117,1	142,4

A análise do espectro de I.V para o composto **18b** confirmou a presença da lactona pela absorção em $1776,7\text{ cm}^{-1}$, análogo ao valor encontrado para o composto **18a** (1775 cm^{-1}).

1.4.2.1. OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA A FORMAÇÃO DE **18b**

Procurou-se através das condições reacionais, favorecer a formação de um único tipo de produto. Desta forma, através da abstração do próton, procurou-se determinar as condições para favorecer o produto de rearranjo **1g**, ou então para favorecer o mecanismo descrito pela eliminação de N_2 e posterior incorporação do solvente, levando à formação de **18b**.

Realizou-se um estudo sistemático procurando definir estas condições (Tabela 15)

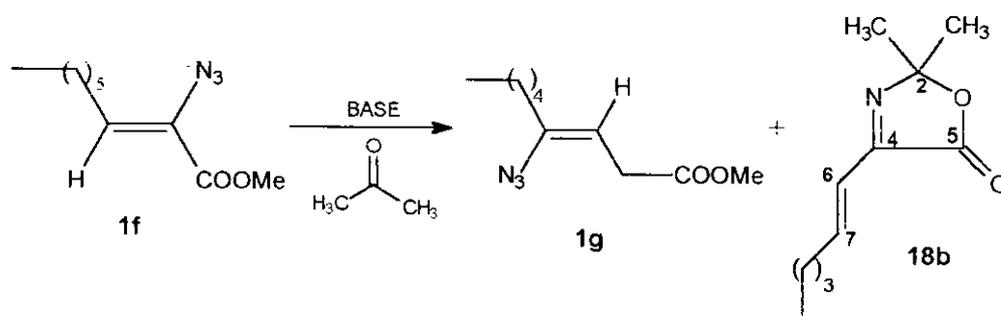


Tabela 15: REAÇÕES ENVOLVENDO O COMPOSTO **1f** FRENTE A ACETONA EM CONDIÇÕES BÁSICAS

BASE	TEMPO DE REAÇÃO	RESULTADOS 1f:1g:18b
DABCO / 12 eq.	5 dias (refluxo)	1:2:0
DABCO / 6 eq.	4 dias (refluxo) + 13 dias à T.A.	1:2:1
DABCO / 6 eq. + DABCOHI / 9 eq.	27 dias à T.A.	2:1:0
DABCO / 6 eq.	4 dias e 12hs (refluxo) + 6 dias à T.A.	1:1:2
DBU / 1 eq.	5 dias à T.A.	0:0:1 + material de decomposição

obs: o sal de DABCO foi utilizado uma vez que ficou demonstrado que ele age no sentido de evitar processos de polimerização na obtenção de **18a** a partir de **1e**.

A reação realizada à temperatura ambiente demonstra a baixa velocidade da transformação do reagente em produto, sendo o aquecimento uma das alternativas utilizadas para acelerar a velocidade de reação. É importante observar que nesta condição foi verificado apenas a formação da vinil azida **1g**, sem indício da formação do composto **18b**.

A utilização de uma base mais forte, como DBU, levou como produto de incorporação do solvente à formação da 3-oxazolin-5-ona **18b**. Entretanto, o espectro de ressonância de próton

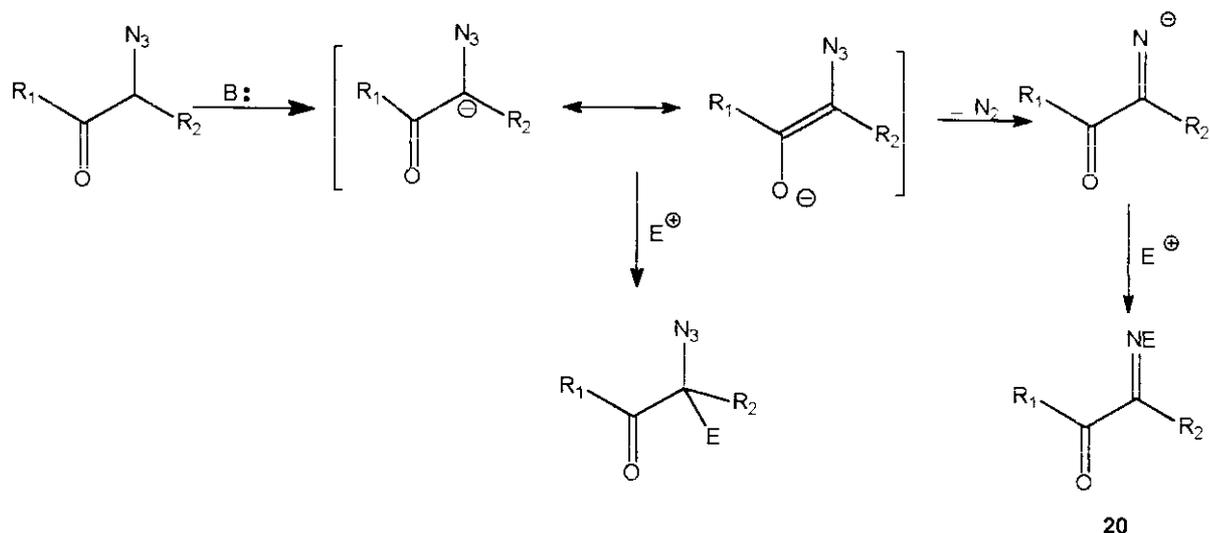
mostrou a predominância de produtos de decomposição da azida referente aos sinais de polimerização na região de alifáticos. Assim esta condição foi descartada para a obtenção de **18b**.

Conclui-se por este estudo que o caminho reacional é complexo. Pode ocorrer, utilizando como condição de reação acetona em refluxo, competição entre a vinil azida formada a partir do rearranjo

1g bem como a formação do produto resultante da incorporação do solvente **18b**, sem que haja exclusividade de um mecanismo operante.

Em comparação ao comportamento observado para a vinil azida **1e** verifica-se a formação seletiva do composto **18a**. Este fato pode ser justificado pela presença da fenila, que contribui em dois aspectos para a reatividade do composto: o primeiro representado pelo aumento da acidez do próton γ e o outro, por promover a estabilização do intermediário **19a** (Esquema 13), gerado a partir da eliminação de nitrogênio molecular.

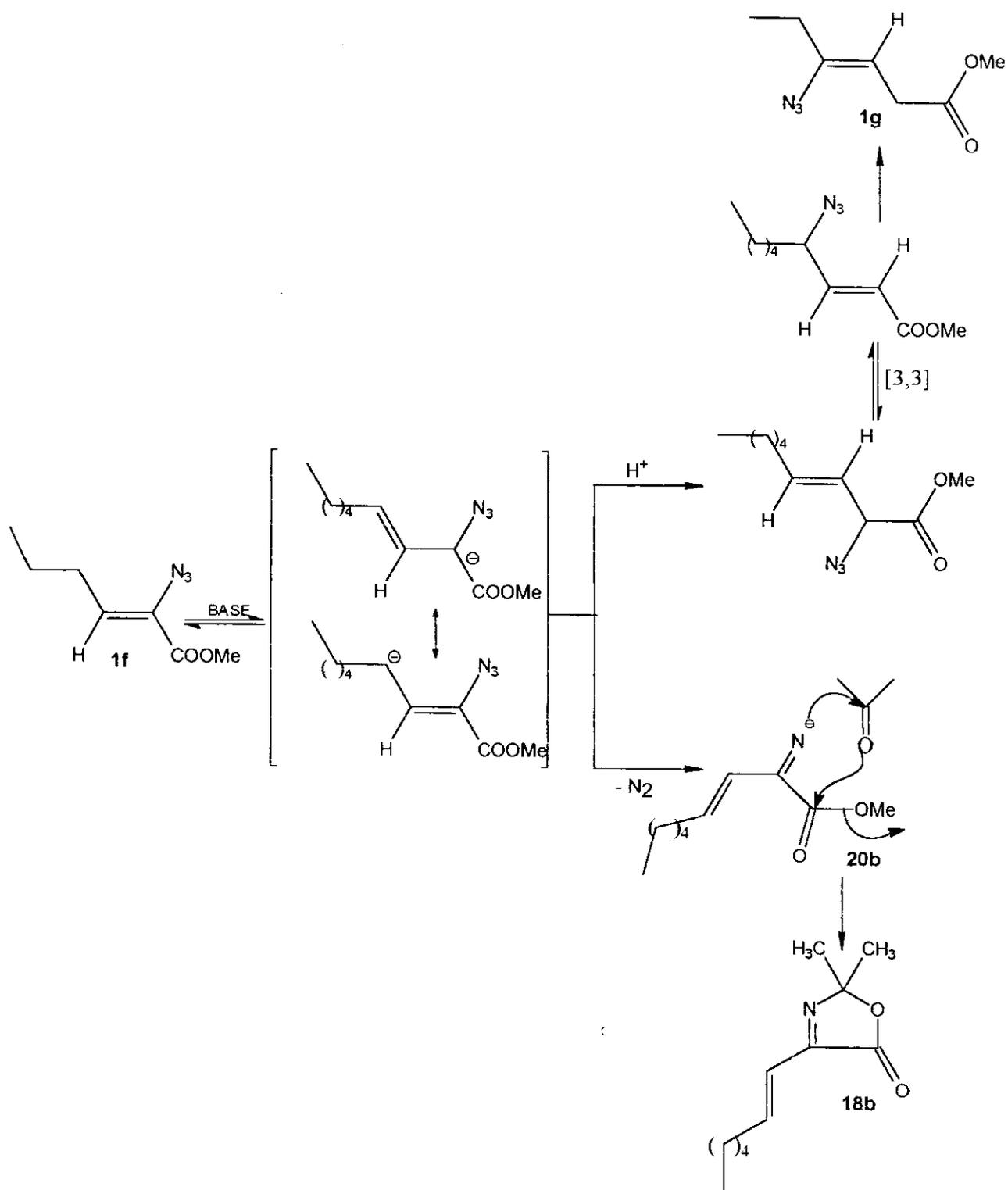
O estudo envolvendo α -azido-cetonas²² reporta que a concentração do enolato gerado na reação determina o caminho reacional. Assim, alta concentração de enolato favorece a formação do produto de decomposição pela eliminação de nitrogênio molecular. Quantidades catalíticas de base, no entanto, levam a uma baixa concentração do enolato e, na presença de excesso de eletrófilo, favorece o processo representado pela reação de condensação representado no Esquema 16.



Esquema 16

No caso de composto **1f**, a ausência de um grupo capaz de estabilizar o intermediário **19b** implica em uma menor concentração de carbânion, favorecendo a mistura de **18b** e **1g** (Esquema 46).

Pelos resultados obtidos neste trabalho demonstramos a importância de fatores estruturais nas vinil azidas que aumentam a acidez do próton γ , visando o favorecimento da saída de N_2 molecular para permitir a interceptação de solvente carbonilado.

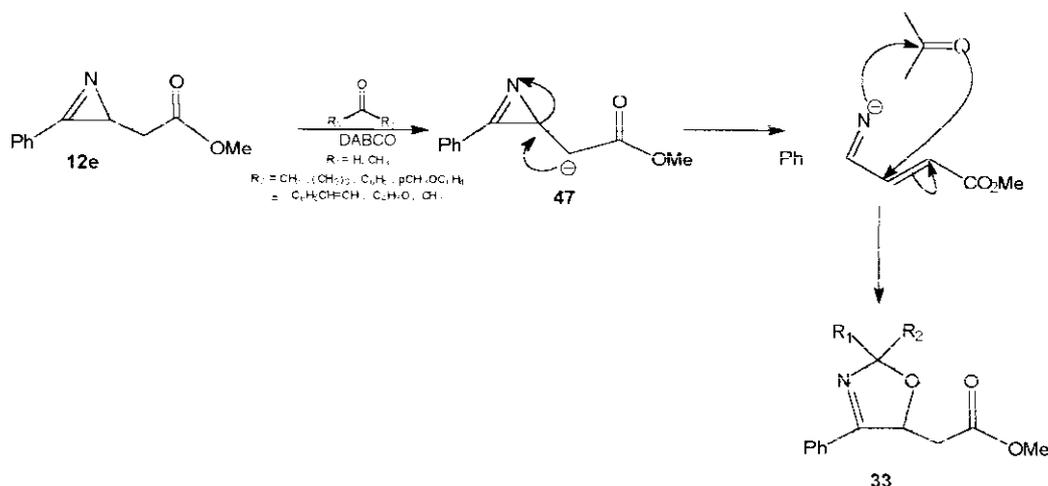


Esquema 46

2. 1-AZIRINAS

2.1. ESTUDOS PRELIMINARES

Os estudos realizados com 1-azirinas demonstraram que a reatividade observada para estes compostos pode ser relacionada a características eletrônicas dos substituintes presentes na posição 3 do anel. Cita-se como exemplo a síntese da oxazolina **33** a partir da azirina **12e** ^{16a, 36}



Esquema 34

A presença de um metileno ácido na azirina **12e**, em condições básicas, levou à formação de um enolato, como descrito na **Figura 21**, o qual determina a clivagem da ligação C-N no anel pelo aumento de densidade eletrônica.

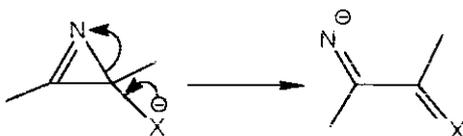


Figura 21

Em condições nucleofílicas, ficou demonstrado que há tendência à clivagem da ligação C-C no anel das 1-azirinas, desde que esteja presente um grupo retirador de densidade eletrônica. Caso contrário, ocorreria a clivagem da ligação C₂-N, como descrito na **Figura 22**.

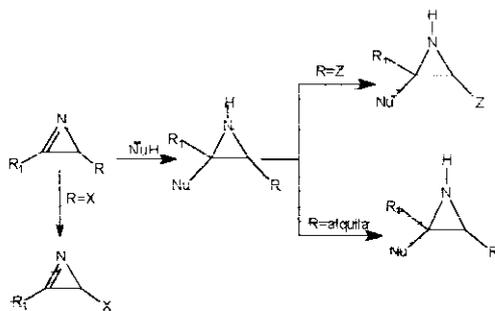
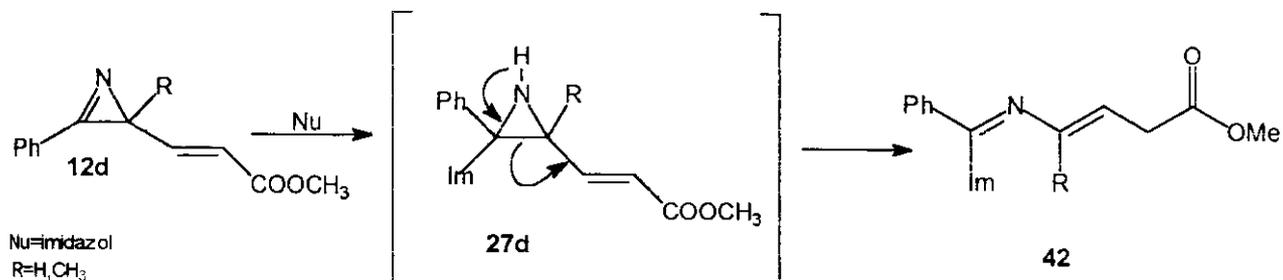


Figura 22

A reação realizada com a azirina **12d** frente a azóis representa um exemplo da influência da presença de grupos retiradores de densidade eletrônica para a reatividade do anel da 1-azirinas (**Esquema 30 p-19 introdução**)³⁵. É importante ressaltar que o produto desta reação, o azadieno **42**, é de grande interesse pela sua utilização como substrato para a reação de Diels-Alder.

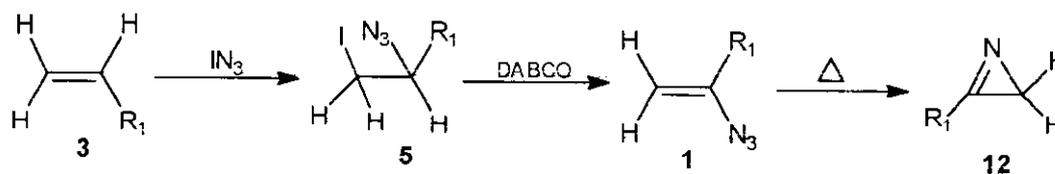


Esquema 30

Pretende-se através do presente trabalho ampliar o conhecimento e a generalidades a respeito destes comportamentos através da síntese de um sistema que apresente como substituinte do tipo **X** (doador) e **Z** (retirador) no anel da azirina, com o objetivo de definir outros parâmetros que possam influenciar na reatividade destes compostos.

2.2. SÍNTESE DE 1-AZIRINAS **12**

O método geral para síntese de 1-azirinas **12** baseia-se na reação de termólise de vinil-azidas, que por sua vez, são formadas a partir de olefinas^{13, 21}, como descrito no **Esquema 47**.



Esquema 47

Temos como objetivo sintético a obtenção de 1-azirinas **12** as quais apresentem, na sua estrutura, grupos que permitam realizar um estudo da reatividade do anel em função das características eletrônicas introduzidas por estes substituintes. A primeira etapa para esta síntese corresponde à obtenção de olefinas que apresentem grupos com caráter doador (**X**) e retirador (**Z**) de densidade eletrônica, como pode ser observado pela retróssíntese descrita na **Figura 23**.

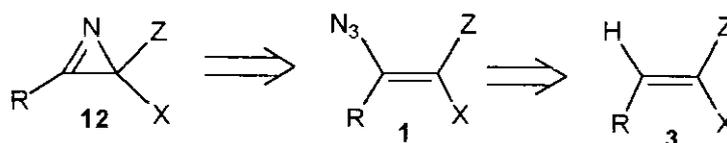


Figura 23

Entre as metodologias descritas na literatura para a obtenção de olefinas, optou-se pela reação de Wittig pelo grau de simplicidade, versatilidade e especificidade desta reação, uma vez que a ligação dupla é obtida exclusivamente na posição onde se encontrava a carbonila.

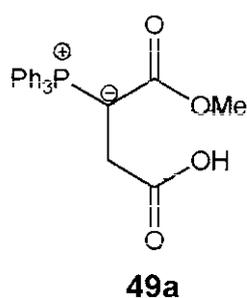
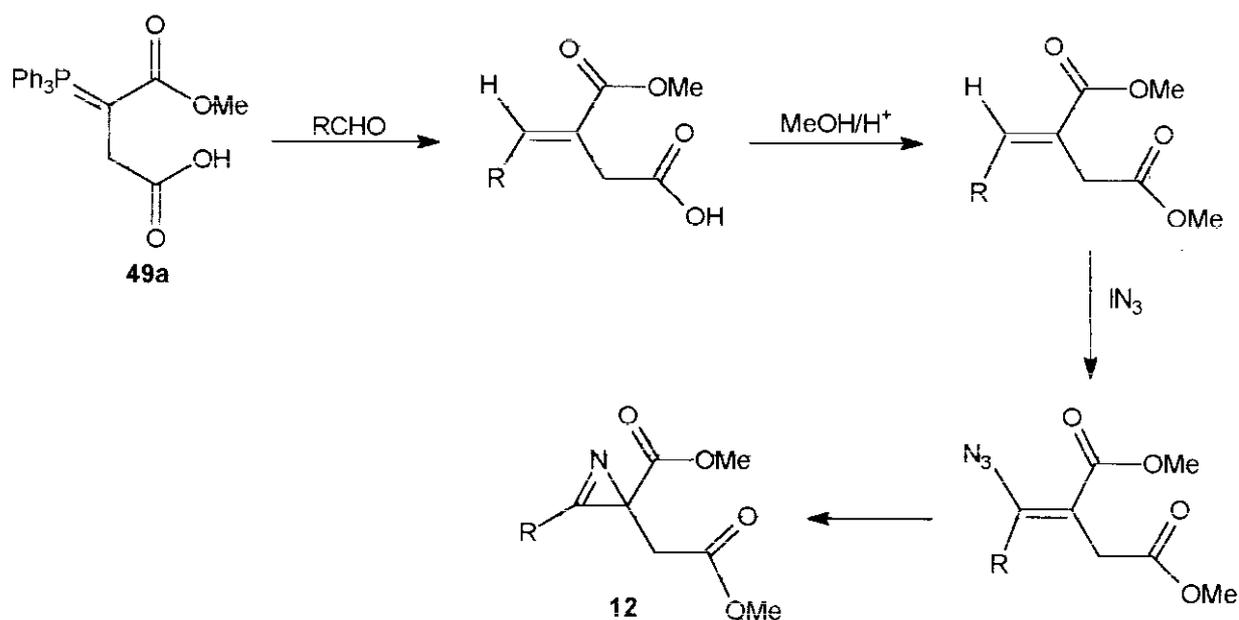


Figura 24

Outro fator determinante para tal escolha, foi ter sido reportado na literatura a síntese do ilídeo **49a**⁴⁵ o qual apresenta, em sua estrutura, grupos com efeitos eletrônicos opostos. É possível identificar um metileno ativado análogo ao de **12e**, como pode ser observado na **Figura 24**, representando o centro doador de densidade eletrônica X pela abstração de próton α -carbonila e um centro retirador Z identificado pela carbonila de éster.

A partir dessas considerações, sugerimos no **Esquema 48** um método geral para a síntese da 1-azirina **12**. É importante ressaltar que o fragmento originado a partir do ilídeo **49a** introduziria um alto grau de funcionalização na estrutura, sendo que não se encontra descrito na literatura azirinas com esta complexidade.

A obtenção da azirina **12** corresponderia, portanto, ao objetivo inicial do nosso trabalho, permitindo ainda a avaliação de aspectos da reatividade das 1-azirinas em função da complexidade introduzida pelos substituintes.

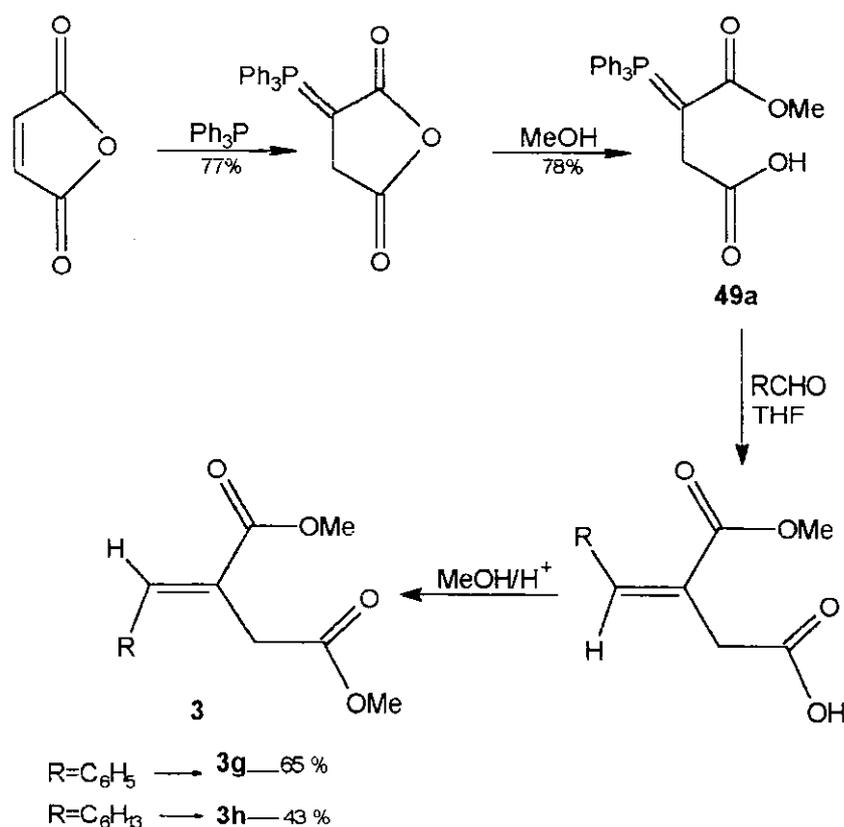


Esquema 48

2.2.1. TENTATIVA DE SÍNTESE DE 1-AZIRINAS 12 -PRIMEIRA METODOLOGIA

Baseando-se na rota sintética proposta no **Esquema 48**, iniciou-se a síntese da 1-azirina pela obtenção do ilídeo **49a** segundo metodologia reportada na literatura ⁴⁵ (**Esquema 49**).

A síntese do ilídeo **49a** utiliza condições reacionais bastante simples, envolvendo reagentes de fácil obtenção e baixo custo em bons rendimentos, reforçando assim sua aplicação como intermediário sintético.



Esquema 49

Tanto a reação realizada entre o ilídeo **49a** e o benzaldeído ou o heptanaldeído foram seguidas da etapa de esterificação, levando ao isolamento dos compostos **3g** e **3h** cuja caracterização foi realizada a partir dos dados obtidos no espectro RMN¹H (Tabelas 16 e 17).

Pela análise destes espectros, observamos a presença de um sinal em 3,2 ppm atribuído a um grupo CH₂, pelo fato da integral nesta região indicar a presença de dois prótons. A análise da multiplicidade (**singlete**) deste sinal sugere ainda a ausência de acoplamento com grupos vizinhos, levando a identificação do fragmento originado do ilídeo no produto formado nas duas reações.

Outro forte indicio da formação dos produtos de condensação refere-se à presença do próton olefínico cuja multiplicidade auxiliou na caracterização de uma olefina tri-substituída.

Através do conjunto de informações obtidos nestas análises sugerimos os alcenos **3g** e **3h** como produtos de cada uma das reações mencionadas acima.

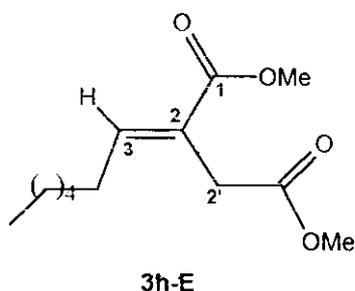


Tabela 16: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹H PARA O COMPOSTO **3h** (300 Mhz, CCl₄/TMS, (J=Hz))

OCH ₃	H ₂	H ₃
3,6 /3,7 singlete	3,2 singlete	6,8 triplete (7,6)

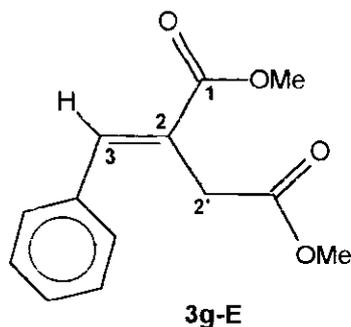
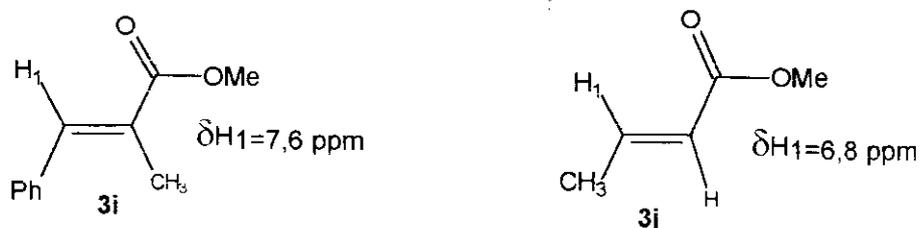


Tabela 17: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹H PARA O COMPOSTO **3g** (300 Mhz, CCl₄/TMS, (J=Hz))

OCH ₃	H ₂	H ₃
3,7/3,6 singlete	3,2 singlete	7,8 singlete

Verificou-se que nestas reações ocorreu a formação de um único isômero atribuindo a eles a geometria **E**. Esta afirmação foi baseada nos valores de deslocamentos observados para os prótons olefinicos que ocupam a posição 3 nos compostos **3i** e **3j** (**Figura 25**). Este valor reflete, levando em consideração as questões estruturais, o efeito de desproteção anisotrópico promovido pela carbonila na posição β pelo fato deste grupo se encontrar cis ao próton olefinico ⁴⁶.



2.2.1.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de olefinas

Visando otimizar as condições reacionais, iniciou-se o estudo pela síntese da olefina **3h**, utilizando benzeno como solvente. Verificou-se que nestas condições (6 dias a temperatura ambiente), a baixa velocidade de reação do ilídeo aliado ao meio reacional pouco polar permitiu a existência de uma reação paralela, ocasionando a decomposição do ilídeo e formação de um subproduto.

Este subproduto foi então isolado em 9 % de rendimento após a etapa de esterificação e através da análise do espectro de RMN¹H, foi verificada absorções referentes a dois sinais em 6,8 e 3,8 ppm. A integral mostrou a presença de 1H e 3H em cada região respectivamente.

O valor em 6,8 ppm pode caracterizar a posição β de ésteres α,β - insaturado. Esta atribuição foi baseada no valor obtido para este centro no composto **3f** (nonenoato de metila), sintetizado no capítulo envolvendo vinil azidas, e o composto **3j** (acrilato de metila)⁴⁶. Estes compostos auxiliaram na caracterização da presença de um grupo retirador como substituinte da olefina. O espectro de infra-vermelho obtido para o subproduto mostrou a presença de uma carbonila na região de 1730 cm reforçando este argumento.

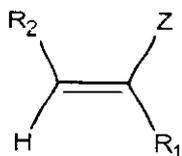


Figura 26

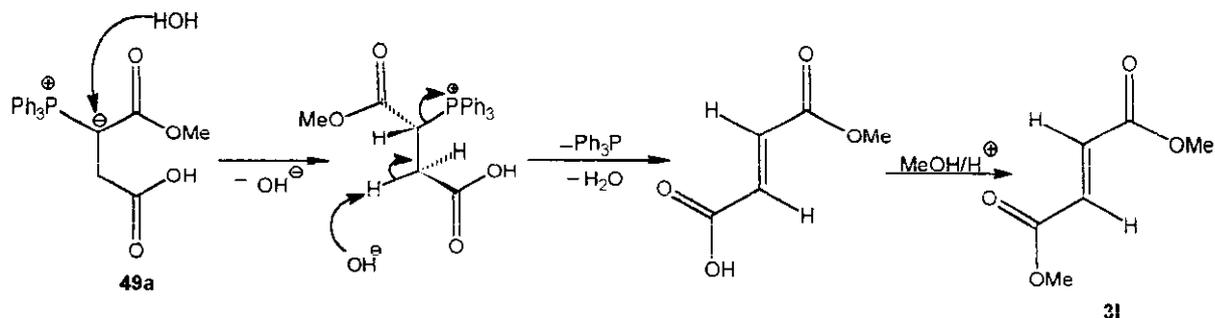
Pela análise da multiplicidade (**singlete**) apresentada não haveria acoplamento com os grupos presentes na ligação dupla, definindo assim uma olefina tri-substituída, como descrito na **Figura 26**.

Entretanto, a ausência de sinais que pudessem ser atribuídos aos demais substituintes da olefina, nos levou a sugerir a formação de um composto simétrico.

Pela comparação dos valores de deslocamento de próton encontrados na literatura⁴⁷, para o dimetil fumarato (**E**) ($\delta=6,8$ e $\delta=3,8$ ppm), sugerimos este composto como subproduto **3i** da reação por mostrar coerência com valores obtidos experimentalmente. Este conjunto de dados descartou a possibilidade da formação isômero **Z** (maleato de metila), uma vez que o sinal referente ao próton olefínico deste composto é encontrado em 6,3 ppm.

Na tentativa de justificar a formação do subproduto designado como o composto **3i**, postulou-se um mecanismo onde sugere-se a reação de decomposição do ilídeo através de um possível proces-

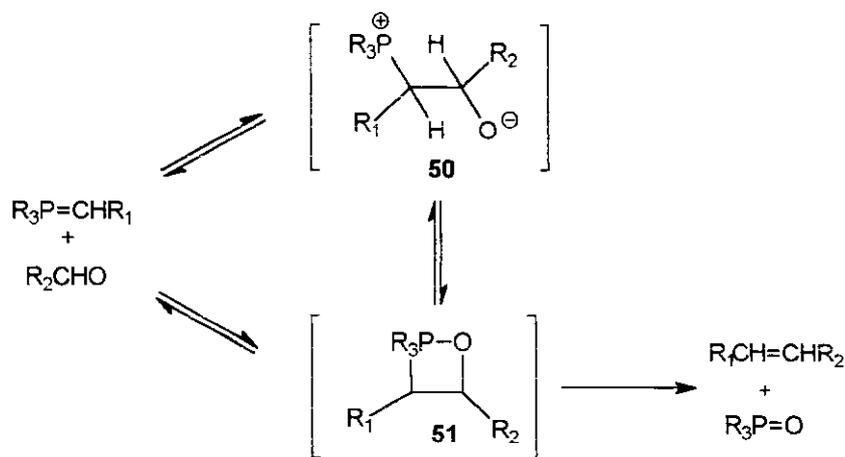
so de protonação do ílideo **49a**, como representado no **Esquema 50**.



Esquema 50

As informações descritas na literatura a respeito da reação de Wittig, sugerem a utilização de condições polares visando a estabilização das espécies intermediárias envolvidas no mecanismo proposto para esta reação.

Segundo encontra-se reportado inicialmente, postulou-se a presença de um intermediário cíclico (**1,2-oxafosfoetano 51**) que mais tarde foi considerado como estado de transição entre um intermediário cadeia aberta, que se apresenta como espécie zwitterionica, **betaina 50** e o produto final⁴⁸ (**Esquema 51**).



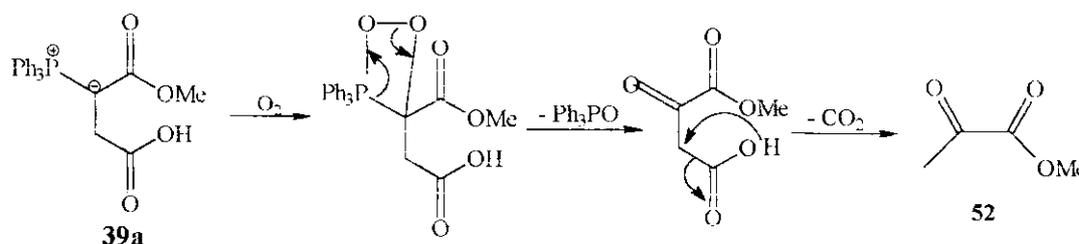
Esquema 51

Para evitar formação de **31**, visando melhorar o rendimento para a reação de Wittig, realizou-se alteração na condição reacional aumentando a polaridade do solvente. Assim a reação do ílideo **49a** com o benzaldeído foi realizado em THF / temperatura ambiente.

O espectro de RMN¹H obtido para o bruto da reação mostrou a presença de uma mistura de sinais. Identificou-se a presença alceno do **3g**, baseando-se nos valores de deslocamento químico descritos na tabela 17, e também a presença de dois sinais 2,2 ppm e 3,8 ppm que apresentavam-se como **singletes**. Sugerimos que estes sinais sejam atribuídos a um mesmo composto pelo fato da integral apresentar o mesmo número de prótons.

A utilização de modelos de deslocamento químico sugere a posição em 2,2 ppm sendo α a uma carbonila enquanto a posição em 3,8 ppm atribuí-se a ligação direta a um heteroátomo, caracterizando a região de ésteres.

Assim, sugerimos como estrutura para este subproduto o composto **52**, sendo um dos caminhos possíveis para sua formação representado pelo mecanismo descrito no **Esquema 52**.



A partir deste resultado, a reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio e após 7 dias foi verificada a formação do alceno **3g**. O rendimento obtido, após purificação, ficou na faixa de 65%. A utilização de aquecimento para acelerar a reação foi descartado uma vez que o composto **49a** não é estável em condições térmicas.

O resumo das condições reacionais utilizadas para a síntese das olefinas **3g** e **3h** encontra-se descrito na **Tabela 18**.

TABELA 18 : OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO - REAÇÃO DE WITTIG - PARA A SÍNTESE DAS OLEFINAS 3g E 3h.

RCHO	Solvente	Tempo de reação	Produtos
R=C ₆ H ₁₃	benzeno	6 dias	3h + 3l
R=C ₆ H ₅	THF	8 dias	3g + 52
R=C ₆ H ₅	THF/N ₂	7 dias	3g

2.2.1.2. TENTATIVA DE SÍNTESE DE VINIL AZIDAS A PARTIR DA OLEFINAS 3G E 3H PARA A FORMAÇÃO DAS 1-AZIRINAS **12**.

Na tentativa de síntese de vinil-azidas utilizamos as metodologias descritas na literatura. Primeiramente utilizou-se a metodologia desenvolvida por Hassner¹³, a qual consiste na adição de halo azidas a olefinas, e também a metodologia baseada na reação dihaletos de alquila com azoteto de sódio¹² (**Figura 27**).

Na adição de IN₃ foi observada a recuperação do reagente. Este fato pode ser justificado por uma menor velocidade na reação de adição, por se tratar de uma olefina tri-substituída. A literatura

não reporta a utilização deste tipo de olefina nestas condições de reação.

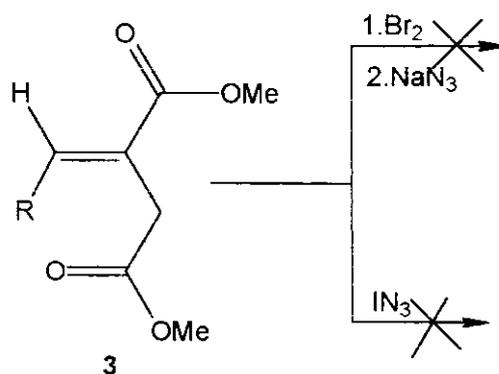
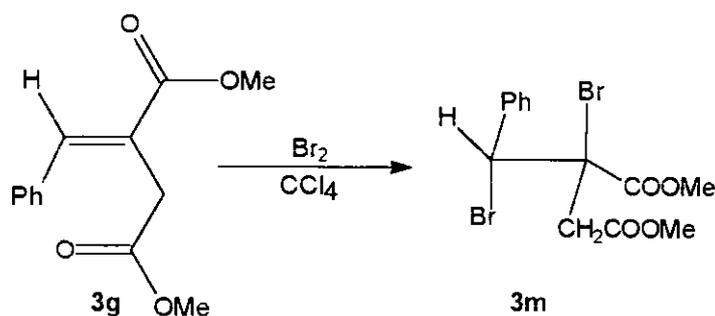


Figura 27

Sintetizou-se então o derivado dibromado **3m** a partir do composto **3g**, como descrito no Esquema 53³⁹. O derivado dibromado foi identificado pela análise do infravermelho que mostrou o consumo da olefina e também pelo aumento de massa observado no produto obtido.



Esquema 53

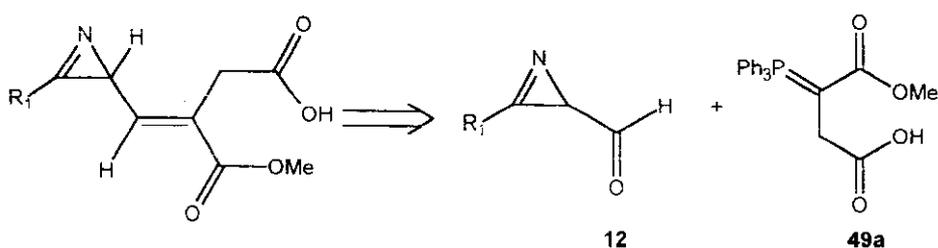
No entanto a reação de **3m** em azoteto de sódio não levou a vinil azida desejada pelo fato da análise do I.V. não mostrar sinal referente ao grupo azida. Durante as manipulações experimentais, ocorreram indícios de que o composto **3m** poderia estar em decomposição, uma vez que a adição do azoteto sódio levou ao imediato escurecimento do meio reacional. Um dos procedimentos adotados foi realizar a reação a uma temperatura mais baixa visando controlar a velocidade. Entretanto, não foi observado alteração no resultado.

Este fato pode ser relacionado à funcionalização introduzida na posição α , que por efeitos estéricos ou mesmo eletrônicos (polaridade da carbonila) poderia favorecer a outros processos que ainda não foram identificados. É importante ressaltar que a literatura não reporta a utilização destas condições em sistemas com esta complexidade.

2.2.2. SÍNTESE DE 1-AZIRINAS **12** -SEGUNDA METODOLOGIA

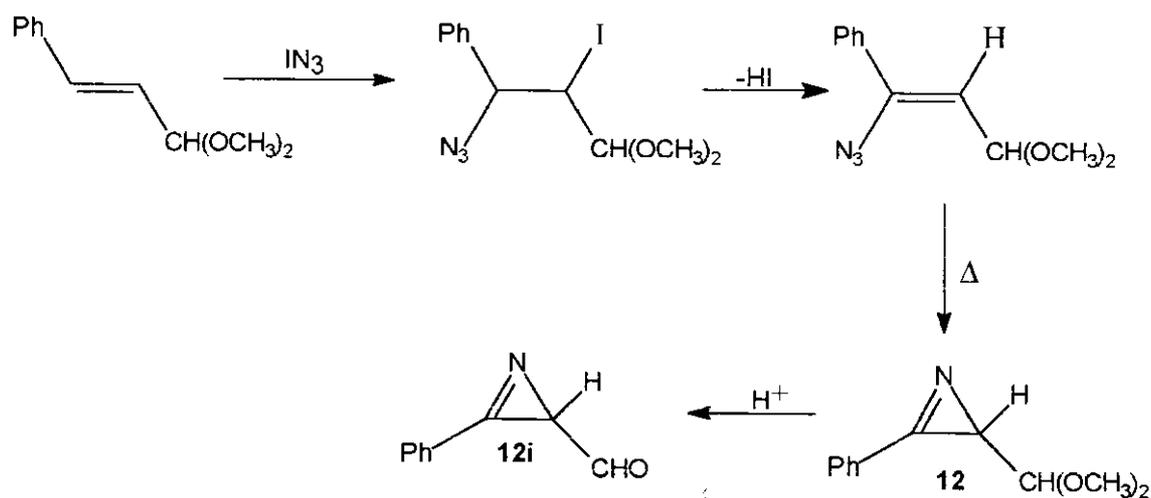
A reação entre o ílideo **49a** com um reagente carbonilado **12**, onde já estivesse presente o anel nitrogenado representou uma alternativa sintética para obtenção de 1-azirinas (**Esquema 51**). O produto a ser formado representaria um derivado vinílico do sistema inicialmente procurado.

A utilização desta metodologia é justificada pelos resultados obtidos anteriormente na reação de Wittig envolvendo o ílideo **49a**, somado a possibilidade de abstração do próton α a carbonila representando assim um grupo doador de densidade eletrônica.



Esquema 54

O composto **12** mencionado anteriormente foi sintetizado segundo metodologia desenvolvida por Padwa³¹ e colaboradores levando, como descrito no **Esquema 55**, à formação da 2-fenil-3-formil-1-azirina **12i**. Esta informação tornou viável a rota sintética proposta no **Esquema 54**.

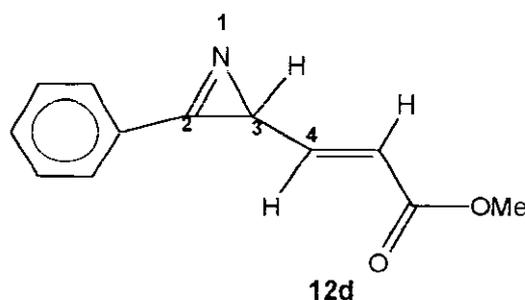


Esquema 55

A reação entre o ílideo **49a** e a 2-fenil-3-formil-1-azirina **12i** foi realizada levando em consideração as condições reacionais estabelecidas anteriormente para reação de Wittig. A formação

No entanto, descartou-se a possibilidade da presença na estrutura do produto o fragmento **II** pelo fato do espectro não apresentar outro sinal na região de deslocamento característica para prótons olefinicos.

A identificação do anel da azirina foi realizada com base no valor de deslocamento atribuído ao próton metínico ocupando a posição 3 do anel da 2-fenil-1-azirina-2-acrilato de metila **12d** (Figura 29)³¹. Outro fato que reforça a presença do fragmento **I** no composto formado é a comparação dos valores da constante de acoplamento entre o próton olefinico e o sinal em 2,9 ppm.



Dados de deslocamento de prótons para o composto **12d**

H ₃	H ₄	OCH ₃
2,8 (d J=8,0Hz)	6,65(dd J=16/8Hz)	3,65 s

Figura 29

Entretanto, não foi possível identificar no espectro de próton da azirina **12j** o sinal referente a CH₂, uma vez que este poderia estar encoberto pelo sinal atribuído à metoxila.

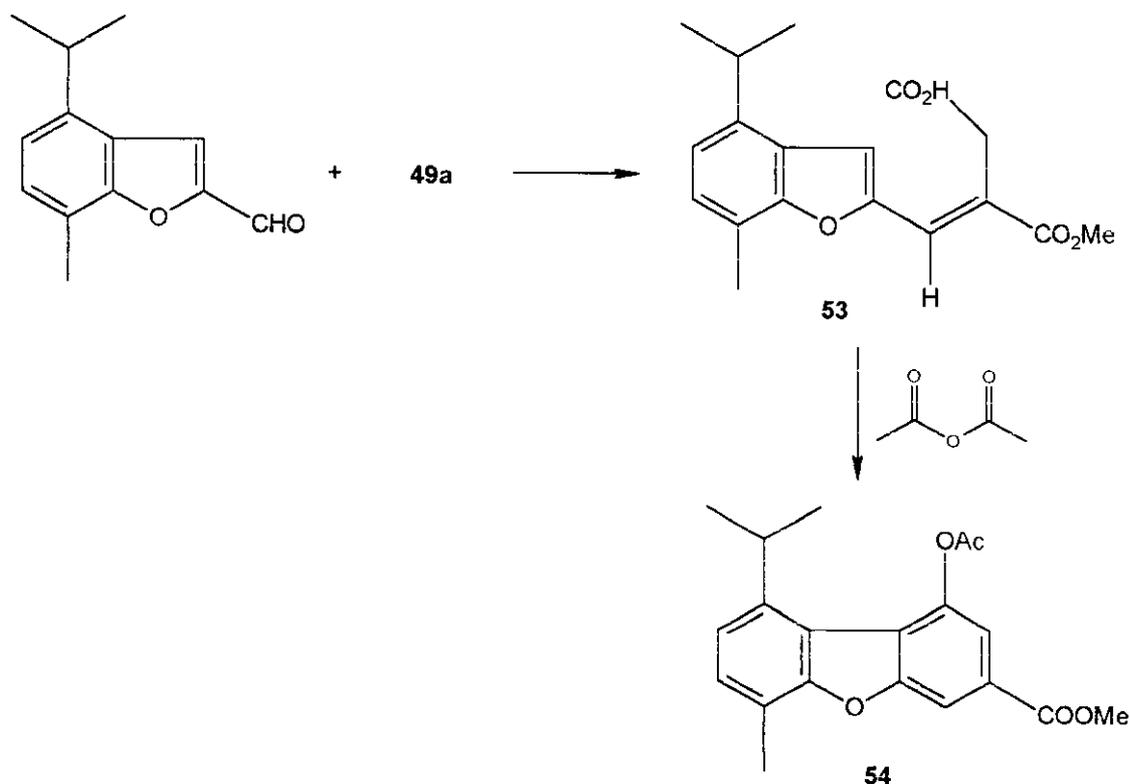
O espectro ¹³C foi de grande importância uma vez que através do DEPT auxiliou na identificação da presença do CH₂ em 32,6 ppm CH₂ (C_{1'}) caracterizando assim o fragmento originado do ilídeo no produto.

É importante ressaltar que a reação levou apenas a um único isômero e segundo relatos na literatura verifica-se que a reação de Wittig envolvendo ilídeos estabilizados de forma geral favorecem a formação de olefinas **E**. A classificação utilizada para ilídeos estabilizados refere-se à presença de substituintes conjugados ocupando a posição α ao fósforo (ex:COOMe, CN).

Comparando o valores de deslocamento nos composto **12d** e **12j** para o próton 4 verifica-se uma pequena diferença entre eles. Este dado sugere que o próton 4 no composto **12j** ocupe então a posição cis à carbonila levando a atribuir, como produto formado na reação, o isômero **E**.

Este argumento é reforçado por relatos da literatura onde a geometria da olefina gerada a partir da reação do ilídeo **49a** foi definida como **E** baseando-se na transformação química representada

pela ciclização sofrida pelo composto **53** levando ao dibenzofurano **54**, como descrito no **Esquema 57**⁴⁹.



Esquema 57

Com o desenvolvimento das técnicas de RMN¹H é importante lembrar que a geometria (E/Z) de olefinas podem ser facilmente determinadas pela realização de um experimento de NOE-Diferencial, designando, assim, os núcleos espacialmente próximos.

Entretando, para o composto **12 j**, a realização deste experimento foi descartada uma vez que não foi possível a atribuição do deslocamento químico dos prótons referentes ao fragmento CH₂ identificado como um dos substituintes da olefina.

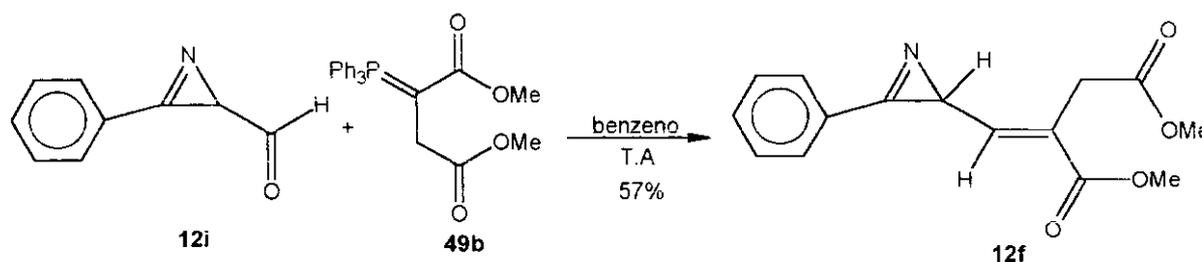
Em relação ao resultado obtido, fica demonstrada a aplicação do ilídeo **49a** na síntese de 1-azirinas. Por outro lado, questionamos a aplicação desta metodologia pelo baixo rendimento obtido, na faixa de 27 %. Um dos possíveis fatores para justificar este fato seria o tratamento realizado na reação, envolvendo a utilização de condições básicas seguida por acidificação no processo de extração, podendo assim promover a decomposição do produto.

Não realizamos um estudo sistemático a fim de otimizar a formação de **12j** e minimizar outros fatores que pudessem estar prejudicando o rendimento desta reação, uma vez que encontramos uma rota sinética alternativa para a obtenção das 1-azirinas desejadas.

2.2.3. SÍNTESE DE 1-AZIRINAS **12** -TERCEIRA METODOLOGIA

A estratégia utilizada nesta metodologia refere-se à síntese de um derivado do ílideo **49a** onde pretende-se eliminar a fração ácida da estrutura. Este procedimento visa facilitar a manipulação experimental da azirina a ser sintetizada e com isto aumentar o rendimento do processo.

A reação do **49b** com a azirina **12i** levou à formação de **12f**, apresentando neste caso um rendimento satisfatório.

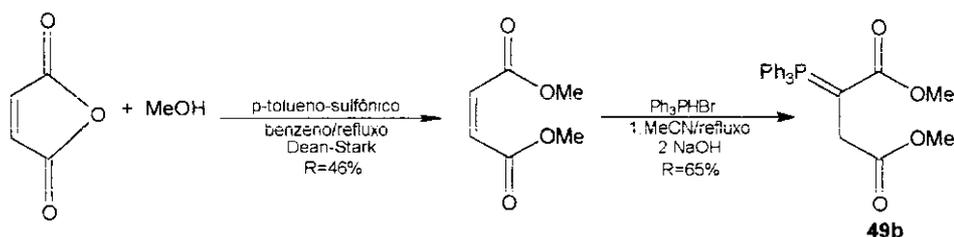


Esquema 58

A síntese do ílideo **49b** encontra-se reportada na literatura⁵⁰, e como na síntese do ílideo **49a**, utiliza condições simples e reagentes de fácil obtenção.

2.2.3.1 Síntese 1,2-bis-(carbometoxi)etilidenotrifenílfosforana-49b

O ílideo **49b** foi sintetizado⁵⁰ a partir da rota sintética descrita no Esquema 59.



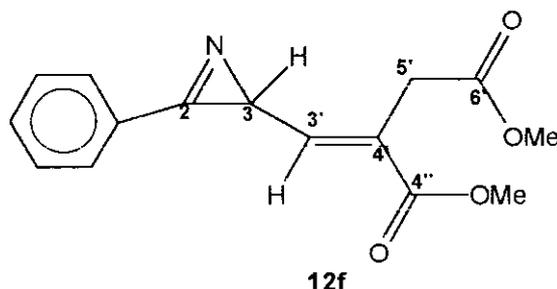
Esquema 59

O hidrobrometo de trifenílfosfina⁵¹ utilizado na reação é facilmente obtido borbulhando HBr em uma solução de trifenílfosfina em acetato de etila levando a precipitação do composto sob a forma de cristais incolores. O rendimento obtido na síntese deste composto ficou na faixa de 60%.

No que se refere às condições utilizadas na reação de Wittig, demonstrou-se que o ílideo **49b** é mais reativo do que **49a** tendo como base o tempo de reação para a formação da azirina **12f** (3 dias), utilizando as condições estabelecidas (THF/ N₂) anteriormente.

Observou-se ainda que a utilização de benzeno como solvente não levou à formação do subproduto obtido a partir de reação paralela de decomposição do ílideo. Optou-se então pela realização da reação utilizando benzeno como solvente, levando em consideração a fácil eliminação de água nos processos de secagem.

2.2.3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AZIRINA **12f**



Os dados físicos do composto **12f** encontram-se descritos na Tabelas 21, 22 e 23:

Tabela 21: DADOS OBTIDOS NO ESPECTRO I.V. PARA O COMPOSTO 12f (KBR, cm⁻¹)

C=N	COO	C=C
- 1740,0(fraca)	1723,0	1637,5

Tabela 22: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹H PARA O COMPOSTO 12f (300 Mhz, CCl₄/TMS)

OCH ₃	H _{5'}	H ₃	H _{3'}	H _{aromático}
3,71/3,76	3,7 d 16,48 Hz 3,6 d 16,48 Hz	2,9 d 9,3 Hz	6,4 d 9,3 Hz	7,6/ 7,9

Tabela 23: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS NO RMN¹³C PARA O COMPOSTO 12f (300 Mhz, CCl₄/TMS)

OCH ₃	C _{4'} / C _{6'}	C _{5'}	C ₃	C ₄	C ₅	C _i	C _{o-m}	C _p
51,32	170,0	31,7	30,9	146,0	126,0	124,8	128,8	132,8
51,39	166,0						129,8	

No espectro de próton foi possível identificar um sinal referente a um próton olefinico em 6,4 ppm, cuja multiplicidade (**duplete**) sugere ainda seu acoplamento com o sinal em 2,9 ppm, o que pode ser comprovado pelo valor da constante de acoplamento entre os dois sinais. Estes dados reforçam os argumentos utilizados para a caracterização do composto **12j** cuja as atribuições

encontram-se descritas nas **Tabelas 18 e 19**. Por se tratarem de compostos análogos, verifica-se a reprodução dos valores de deslocamento para o próton olefínico assim como para o próton ocupando a posição 3 do anel.

Através da análise dos dados obtidos no espectro I.V., é possível identificar a absorção característica para anel de 1-azirinas referente à absorção da ligação C=N (pouca intensidade) em 1740 cm^{-1} . Pelo I.V. identificou-se ainda a absorção em $1723,0\text{ cm}^{-1}$, sugerindo a presença de carbonila de éster α,β -insaturado, assim como a absorção da dupla conjugada destes sistemas em $1637,5\text{ cm}^{-1}$ ⁴¹.

Foi possível caracterizar a presença do fragmento CH₂ no espectro de prótons tanto pela multiplicidade dos sinais bem como pelo valor da constante de acoplamento ($J=16\text{ Hz}$), sugerindo a presença de prótons diastereotópicos.

No espectro de próton do composto **12j** este fragmento não foi identificado sendo sua caracterização realizada apenas pelo dado de carbono 13. O valor encontrado para este carbono no composto **12f** pode ser utilizado como parâmetro para atribuição do composto **12j** e assim reforçar o argumento utilizado para caracterizar o fragmento originado do ilídeo no produto.

A identificação no espectro no composto **12f** dos prótons grupo CH₂ permitiu a realização do experimento de NOE por ser possível a irradiação em todos os substituintes presentes na olefina.

A irradiação do CH em 2,9 ppm levou a um acréscimo de 5,5 % na região do CH olefínico e também na região de 3,6-3,8 ppm da ordem de 8,5 % que poderia ser atribuído ao grupo CH₂. Entretanto o experimento envolvendo o fragmento CH₂ não levou a um resultado conclusivo uma vez que a presença das metoxilas nesta região interferiram na irradiação deste centro.

Definiu-se o arranjo espacial dos substituintes pela irradiação do CH olefínico levando apenas a um acréscimo na região de deslocamento em 2,9 ppm referente ao CH da posição 3 do anel da ordem de 4,0 %, como descrito na **Figura 30** abaixo :

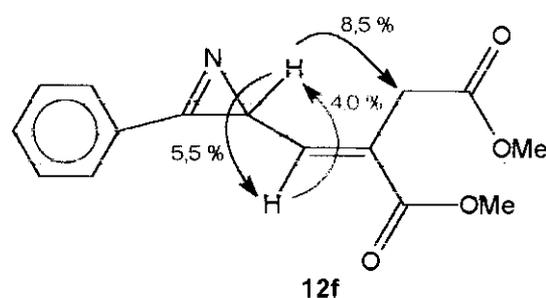


Figura 30

O resultado obtido no experimento de NOE identifica assim a azirina **12f** como isômero E. A partir desta definição, o composto **12f** pode ser utilizado como modelo de deslocamento para

identificação da geometria do composto **12j** pela comparação do deslocamento químico do próton olefínico.

A identificação da geometria *E* para a azirina **12f** confirma a tendência observada para a reação de Wittig envolvendo ilídeos estabilizados.

A síntese de **12f** corresponde assim a um dos objetivos iniciais sob o qual se baseou o presente trabalho, ou seja, a síntese de um composto que apresentasse na sua estrutura um centro capaz de gerar um carbânion, representando assim um grupo doador de densidade eletrônica para o anel.

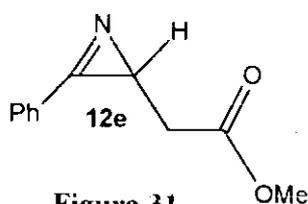


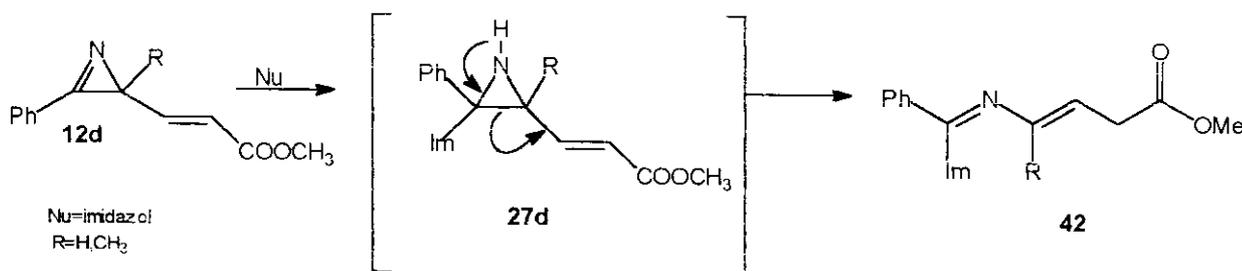
Figura 31

É importante ressaltar que este centro não se encontra mais adjacente ao anel como na azirina **12e** (Figura 31), mas sim na posição 3 do substituinte.

Um dos aspectos a ser avaliado a respeito da reatividade do composto **12f** refere-se à influência deste fato no caminho reacional.

Outro ponto a ser discutido está relacionado à presença de um grupo retirador, representado pelo fragmento acrilato, no composto **12f**. Pretendemos avaliar a contribuição deste fragmento para a reatividade da azirina no que se refere a clivagem do anel em condições nucleofílicas.

Através do estudo realizado envolvendo a azirina **12d**³⁵, a qual apresenta um grupo retirador representado pelo fragmento acrilato análogo ao encontrado em **12f**, foi observada a clivagem da ligação C-C do em condições nucleofílicas levando à formação de azadienos **42**, como descrito no Esquema 30 da introdução.



Esquema 30

É importante ressaltar que a azirina **12f** permitirá avaliar a contribuição de grupos do tipo *Z* e *X* na reatividade do anel estando estes agora presentes como substituintes no mesmo composto.

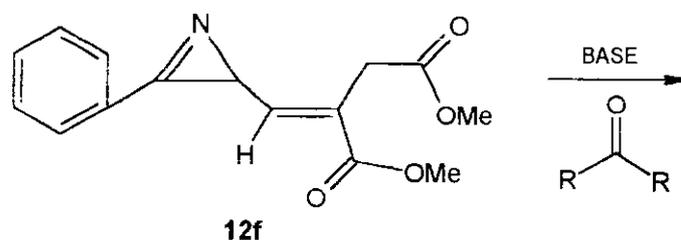
2.3. REATIVIDADE DA AZIRINA 12F

2.3.1. REATIVIDADE DA AZIRINA 12F EM CONDIÇÕES BÁSICAS

O estudo realizado nestas condições teve por objetivo avaliar aspectos da reatividade da azirina **12f** em relação ao fato do centro capaz de doar densidade eletrônica não se encontrar mais adjacente a posição 3 do anel.

Prentende-se determinar a influência desta modificação no que se refere ao processo de clivagem do anel e posterior trapeamento do intermediário formado pela utilização de solventes carbonilados.

2.3.1.1. Tentativas de reação de **12f** frente acetaldéido e acetona



Esquema 60

A reação foi realizada inicialmente com acetaldéido como solvente por apresentar maior reatividade frente a ataques a carbonila. Utilizou-se condições básicas brandas, optando assim pela utilização do DABCO como base.

Verificou-se, através da análise do espectro de próton do bruto da reação, após 5 dias à T.A., presença do reagente. Foram também observados sinais atribuídos a decomposição do solvente possivelmente por processos de polimerização baseando no aumento significativo da massa reacional.

R=H ou R=CH₃

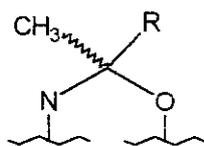


Figura 32

Descartou-se a possibilidade destes sinais serem atribuídos a um possível produto de incorporação do solvente pela ausência de sinal de uma metila com multiplicidade referente a um dublete, como demonstrado pelo fragmento descrito na **Figura 32** onde R=H.

O experimento realizado em acetona nas mesmas condições mostrou também a presença do reagente no bruto da reação. Entretanto, os produtos de decomposição foram eliminados do permitindo assim a investigação do caminho reacional.

Verificou-se que nestas condições também não foi observada a incorporação do solvente. Esta afirmação é justificada pela ausência de um sinal referente a um singlete, o qual representaria a duas metilas originadas do solvente no produto, onde $R = CH_3$.

Entretanto, foi observado a presença de duas metoxilas cujos sinais apresentavam deslocamentos químicos desprotegidos, ou seja, em campo baixo, uma em **3,9ppm** e a outra em **3,94 ppm**. Em ésteres α,β -insaturados verifica-se que este valor de deslocamento é descrito na faixa de 3,7 a 3,8 ppm.

Os valores observados a campo mais baixo poderiam indicar a presença de um composto aromático contendo um heteroátomo, como pode ser observado para o valor de deslocamento químico atribuído para a metoxila presente no derivado de piridina **55**, descrito na **Figura 33**⁵².

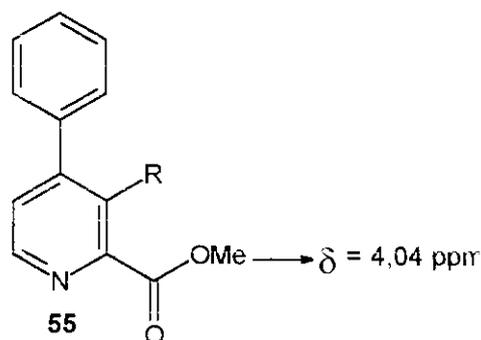
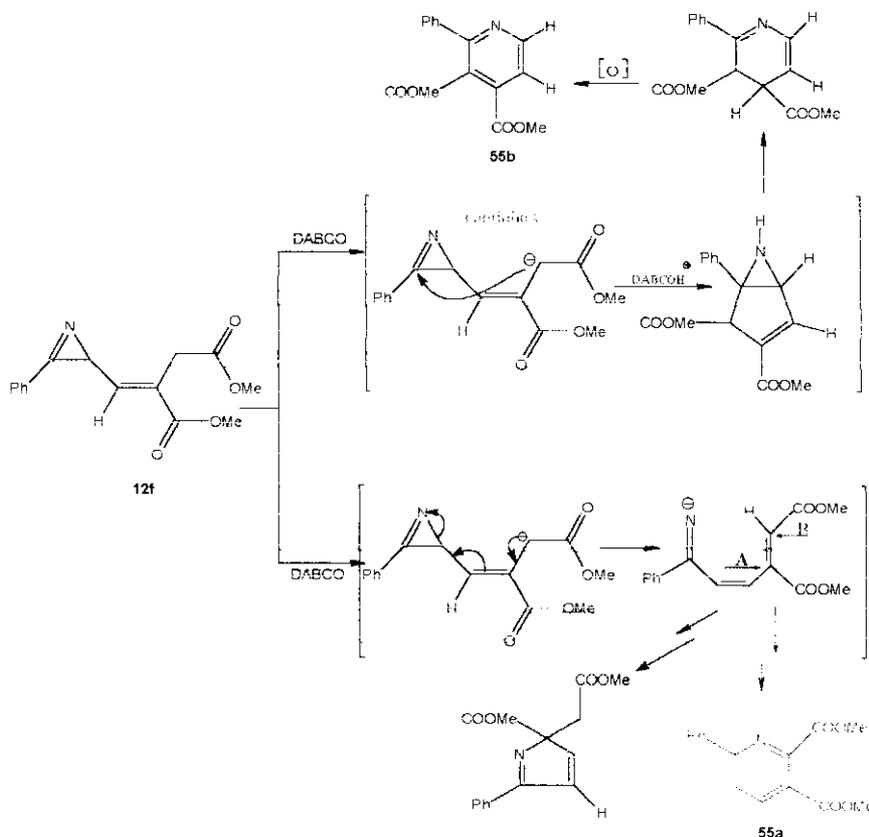


Figura 33

Pelos resultados obtidos, ficou demonstrado que a azirina **12f** é consumida no meio reacional levando a um produto sem a incorporação do solvente, uma situação não encontrada para o derivado mais simples **12e**. Considerando o meio básico, iniciamos a análise sugerindo como caminho reacional a passagem por um intermediário envolvendo a formação de um carbânion. No entanto, a análise da estrutura do composto **12f** mostra vários centros passíveis de reação frente ao ataque

deste intermediário, justificando assim a complexidade do possível caminho reacional como descrito no Esquema 61.



Esquema 61

2.3.1.2. OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO

A partir deste ponto realizou-se um estudo buscando definir através das condições reacionais informações a respeito do caminho. Esta investigação foi realizada em função do solvente não carbonilado e da base utilizada, sendo que os resultados obtidos são descritos na Tabela 24.

Tabela 24: OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO DO COMPOSTO 12F EM MEIO BÁSICO

Solvente	Base	Tempo de reação	resultados
benzeno/H ₂ O	KOH/TBAB	12 horas	43,5 % da massa adicionada foi recuperada.*
DMSO	2 eq. DABCO	21 horas	27 % da massa adicionada foi recuperada *
acetonitrila	6 eq. de DABCO	7 dias de reação	30 % de produto

* Os espectros do bruto da reação mostram sinais complexos na região de 3-4 ppm., possivelmente produtos de decomposição dos reagentes.

Optou-se pela utilização de solventes polares para promover a estabilização dos possíveis intermediários envolvidos na reação onde ocorreria a formação de carga (carbânion gerado pela abstração do próton ácido).

A utilização da catálise por transferência de fase teve por objetivo a avaliação do comportamento da azirina **12f** em presença de uma base mais forte. Pelo resultado obtido ficou demonstrado que esta condição acelera a velocidade da reação no sentido da decomposição do reagente (sinais complexos na região de 3 a 4ppm), sem que se tenha conseguido identificar um produto que fornecesse um indício a respeito do caminho reacional.

A análise do espectro de próton obtido na reação utilizando DMSO como solvente auxiliou na investigação do caminho reacional, uma vez que foi possível identificar a presença de um produto, apesar da pouca intensidade destes sinais.

A proposição da formação deste produto foi reforçada uma vez que estes sinais também foram observados na reação realizada em acetonitrila, porém, em melhor rendimento. É importante ressaltar que nestas condições minimizou-se a presença dos sinais complexos na região de 3-4 ppm permitindo assim o isolamento pelo tratamento em coluna e a caracterização do produto de reação.

2.3.1.3. CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO OBTIDO

Os dados físicos obtidos para o composto formado após seu isolamento em coluna apresentando um rendimento de 32 %, encontram-se descritos nas **Tabelas 25 e 26**.

Tabela 25- DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS A PARTIR DO ESPECTRO DE PRÓTON PARA O COMPOSTO ISOLADO A NA REAÇÃO DA AZIRINA 12f EM CONDIÇÕES BÁSICAS (300 Mhz, CCl₄/TMS, (J=Hz)

CH	CH	CH	CH	OCH ₃	OCH ₃
8,1 -2H	8,2-1H- d (8 Hz)	7,8-1H- d (8 Hz)	7,4-3H	3,94-3H	3,9-3H

Tabela 26- DESLOCAMENTOS QUÍMICOS OBTIDOS A PARTIR DO ESPECTRO DE CARBONO PARA O COMPOSTO ISOLADO NA REAÇÃO DA AZIRINA 12f EM CONDIÇÕES BÁSICAS (300 Mhz, CCl₄/TMS)

C ₀	CH	CH	C ₀	C ₀
152,0	119,0	138,0	137,0	159,0

O **Esquema 61** sugere a formação de 3 produtos possíveis. No entanto, a análise dos dados físicos nos levou a eliminar uma possibilidade. A formação do anel de cinco membros, que seria obtido se a reação seguisse o caminho A, foi descartada pelo fato de não ter sido identificado no espectro de próton sinais referentes a um grupo CH₂.

A análise dos sinais $C_{sp^2}-H$ sugere como estrutura para o composto um núcleo contendo um sistema aromático, estando presentes grupos desativadores (carbonila de ésteres) ou um heteroátomo, justificando assim os deslocamentos químicos em campo mais baixo.

De acordo com as outras duas possibilidades de estrutura apresentadas no **Esquema 61** este composto seria representado por um derivado de piridina.

A multiplicidade apresentada pelos prótons $C_{sp^2}-H$, dois dubletes, sugere um anel de piridina tri-substituído, levando a considerar as estruturas **55a** e **55b** para o composto formado.

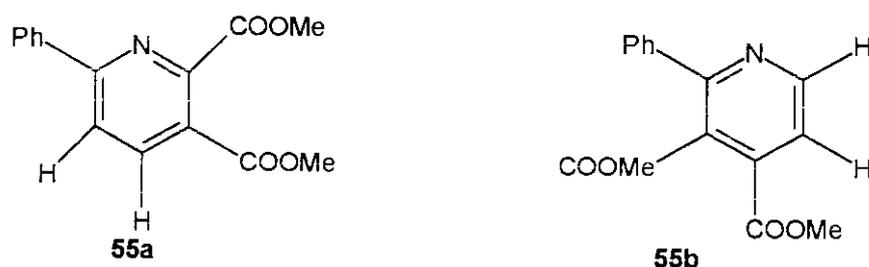


Figura 34

De acordo com dados obtidos na literatura ⁴⁰, encontra-se descrito **na figura 35**, os valores de constante de acoplamento dos prótons presentes em sistemas piridínicos.

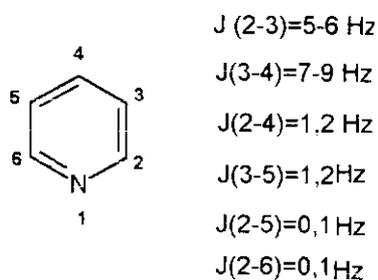


Figura 35

Com base nestes dados, verifica-se que o próton encontrado na região de 8,2 ppm ocuparia a posição 4 no anel, enquanto o próton cujo deslocamento químico foi em sinal 7,8 ppm estaria na posição 3. Portanto, esta atribuição sugere como composto formado na reação a estrutura **55a**. Entretanto a pequena diferença no valor da constante de acoplamento nos levou a procurar outros dados para confirmar esta sugestão.

Este argumento foi reforçado pela realização do experimento de NOE, onde a irradiação do próton em 7,8 ppm levou ao acréscimo dos sinais - 8,1 ppm (H_{orto} aromático) da ordem de 11,7% e 8,2 ppm ($H_{piridina}$) da ordem 12% indicando, assim, a correlação dos prótons do anel de piridina

com o sistema aromático. O experimento de NOE elimina a possibilidade da atribuição da estrutura **55b** para o produto, uma vez que a irradiação dos prótons Csp²-H não apresentaria correlação com os prótons aromáticos.

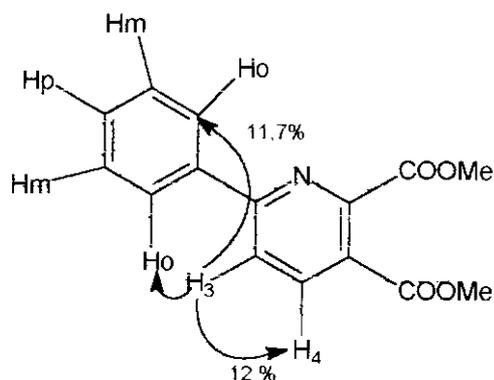


Figura 36

A caracterização do composto a partir dos dados obtidos pelo espectro de carbono foi realizada utilizando como modelo de deslocamento químico os valores reportados na literatura para anel de piridina⁴⁴ (**Figura 37**).

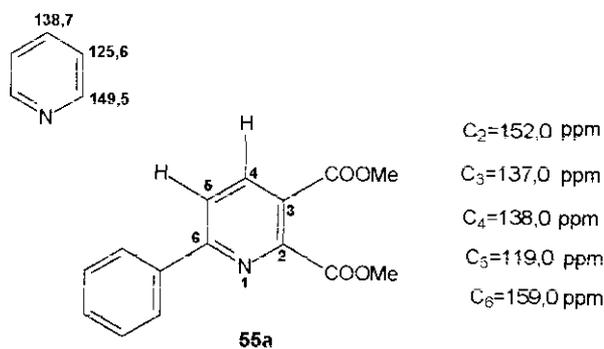


Figura 37

A diferenciação para a atribuição dos carbonos ocupando a posição 2 e 6 do anel utilizou como critério o efeito de desproteção promovida pela fenila e pela carbonila nos carbonos do composto **55c**⁵² descrito na **Figura 38**.

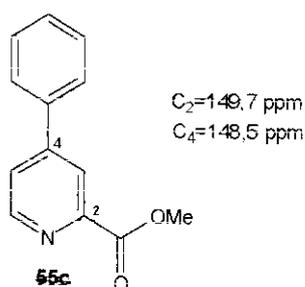
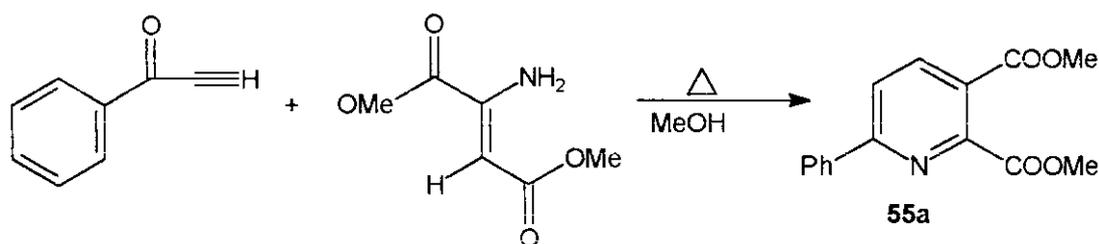


Figura 38

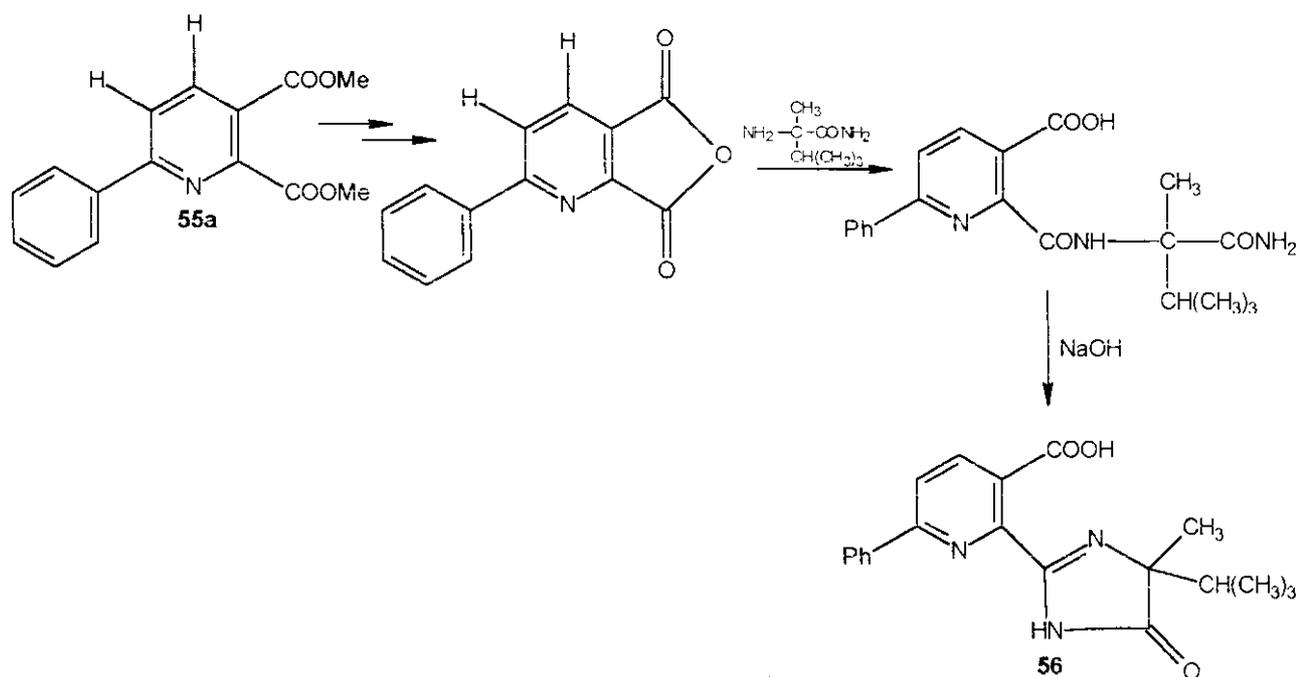
Verifica-se por este exemplo que o efeito de desproteção promovido pela fenila em relação ao carbono no anel de piridina é maior que efeito da carbonila do éster.

Encontra-se reportado na literatura ⁵³ a síntese do composto **55a** utilizando a metodologia descrita no **Esquema 62**. Segundo a literatura este derivado de piridina tem ponto de fusão de 124-127°C, coerente com o valor determinado experimentalmente - 121-124°C.



Esquema 62

O interesse na síntese do composto 2,3-dimetil-6-fenil-piridina dicarboxilato **55a** é baseado na sua aplicação como intermediário na síntese do composto **56** que por sua vez apresenta atividade herbicida. A rota sintética para obtenção de **56** utilizando como precursor o composto **55a** encontra-se descrita no **Esquema 63** ⁵³.



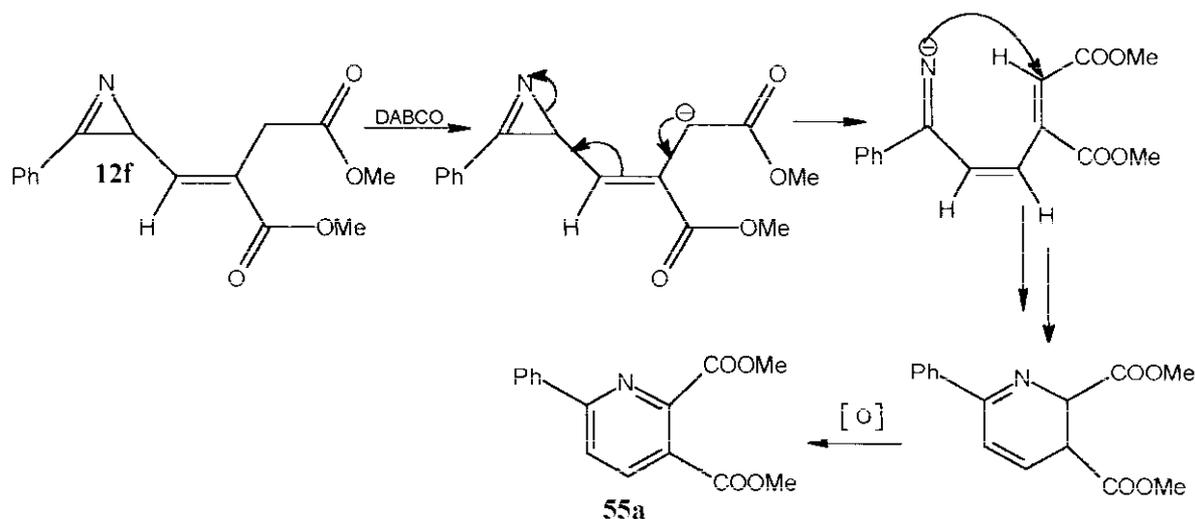
Esquema 63

A caracterização do composto **55a** não só é importante pela sua aplicação sintética mas também pelo fato de se determinar a influência de substituintes para a reatividade do anel da azirina.

Sugerimos então como mecanismo para a reação a formação de um carbânion no CH₂ presente no substituinte promovendo a clivagem do anel da azirina pela quebra da ligação C-N reproduzindo,

assim, o comportamento observado para a azirina **12e**. Entretanto, o caminho reacional difere quanto à etapa de ciclização envolvendo o intermediário formado após a clivagem do anel da azirina.

Em relação à azirina **12f**, verifica-se a passagem por um processo intramolecular favorecido termodinamicamente por levar à formação de um anel de 6 membros, apresentando uma velocidade maior que a reação com o solvente por processo intermolecular, como descrito no **Esquema 64**.



Esquema 64

2.3.2. REATIVIDADE DA AZIRINA **12f** EM CONDIÇÕES NUCLEOFÍLICAS

Como descrito na introdução, o caráter dos substituintes na posição 3 do anel define o tipo de clivagem sofrida pela azirina frente a condições nucleofílicas.

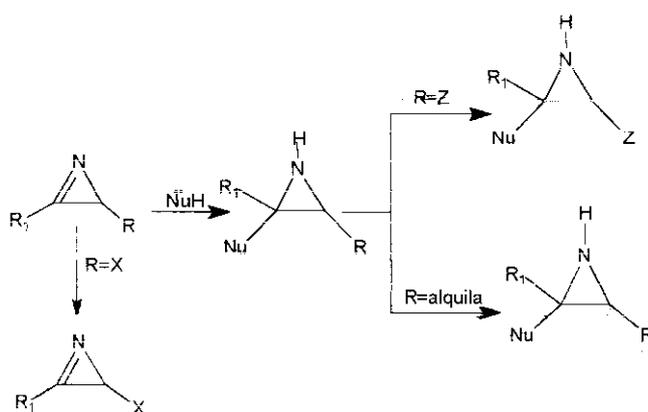
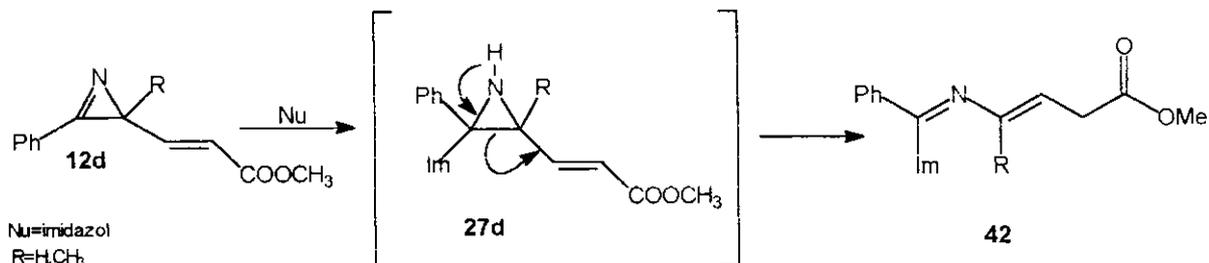


Figura 22

A reação realizada com a azirina **12d**³⁵ frente a azóis, levou à formação de azidienos **42**. Estes por sua vez apresentam grande interesse sintético para a obtenção de heterocícl. devido ao fato serem utilizados como reagentes em reações de Diels-Alder. A situação descrita por esta reação

pode ser utilizada como exemplo da influência da presença de grupos retiradores de elétrons para a reatividade do anel da azirina, determinando a clivagem da ligação C-C no intermediário envolvido no mecanismo proposto (**Esquema 30 -introdução**).

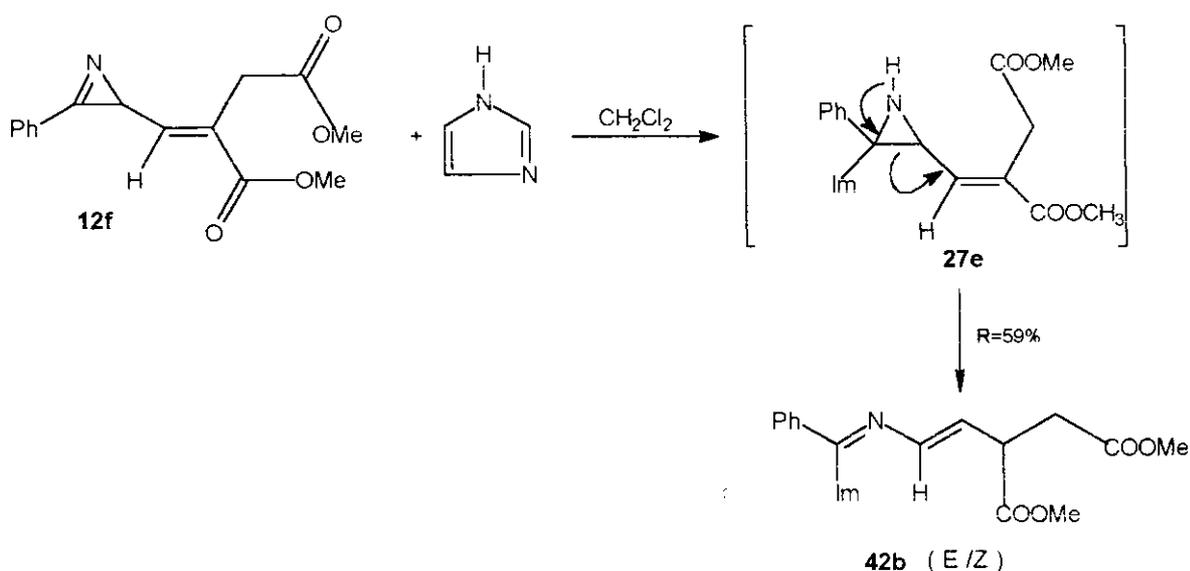


Esquema 30

Com o objetivo de se determinar a contribuição do fragmento acrilato para a reatividade da azirina **12f**, foram utilizadas as condições descritas acima, uma vez que imidazol, por apresentar maior carácter nucleofílico que básico garante que este estudo ocorrerá sem que haja a participação do centro sensível a condições básicas representado pelo CH₂ como ficou demonstrado pelo estudo anterior.

2.3.2.1. REAÇÃO DE 12F FRENTE AO IMIDAZOL

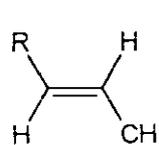
A reação de **12f** frente ao imidazol levou à formação do composto **42b** como descrito no esquema 65:



Esquema 65

A reação foi realizada a temperatura ambiente e após 8 dias de reação verificou-se que a azirina **12f** havia sido consumida pela ausência do sinal referente ao próprio metínico -2,9 ppm-da posição 3 do anel.

Através da análise do sinais obtidos no espectro de próton e com base nas suas intensidades relativas foi possível identificar uma mistura de compostos. Na região do próton olefínico foi verificada a presença de um sinal referente a um próton olefínico em 6,2 ppm (**dublete**).



Ainda na região de prótons olefínicos observou-se a presença de dois sinais 6,6 e 5,9ppm que apresentavam a mesma intensidade relativa e, portanto, estariam presentes num mesmo composto. Através das multiplicidades destes sinais **Figura 39** postulamos a presença do fragmento descrito na **Figura 39**.

Utilizando como modelo as atribuições realizadas para a identificação do intermediário **27d** e o produto **42a(E/Z)** que representam os compostos envolvidos na reação da azirina **12d** nestas condições.

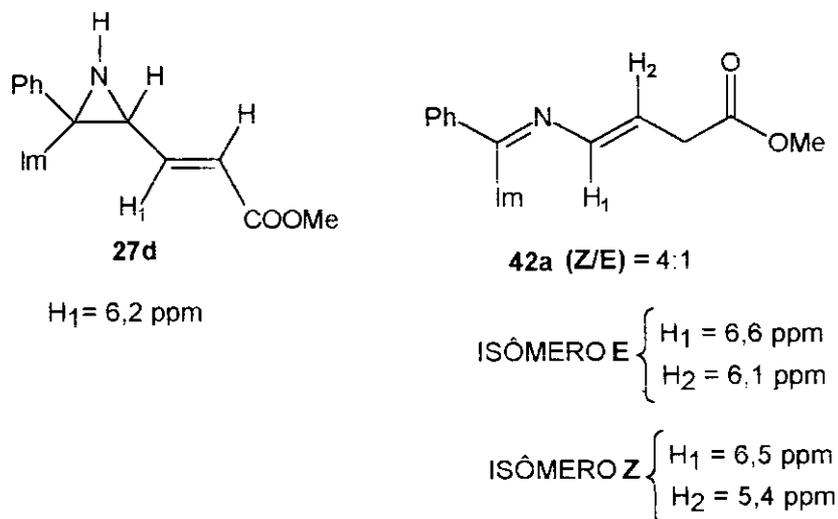


Figura 40

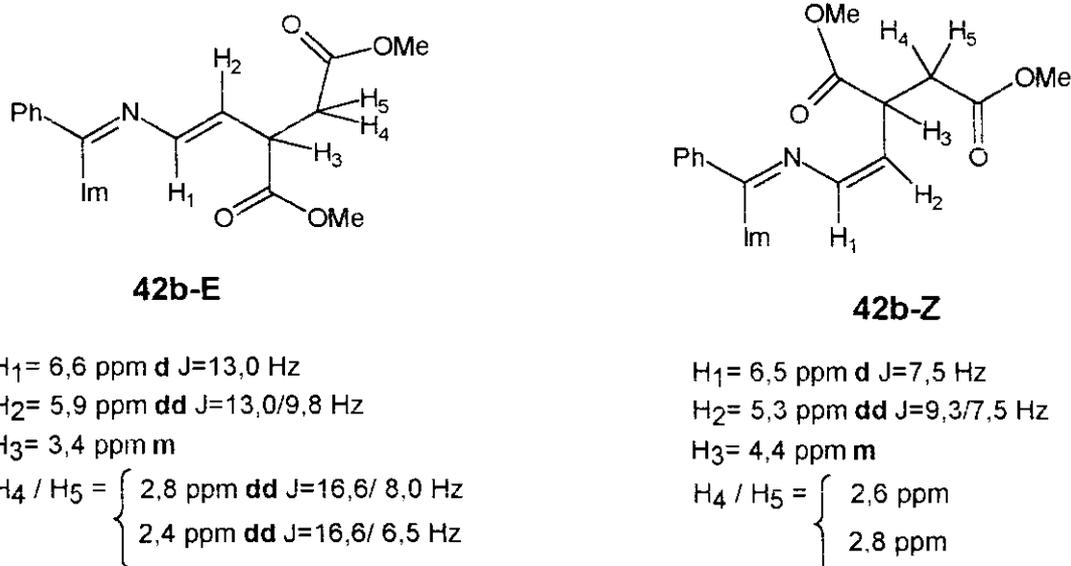
Através deste conjunto de informações obtido na reação da azirina **12f** frente ao imidazol, sugerimos a presença do intermediário **27e** identificado pelo sinal em 6,2 ppm, coerente com o valor atribuído para o intermediário **27d** e também a presença do azadieno **42b** pela identificação dos sinais em 6,6 (dublete) e 5,9 (duplo dublete) ppm. A análise das intensidades relativas deste sinais mostra que **27e** e **42b** encontram-se na proporção 1:1.

A conversão do intermediário aziridino **27e** para o azadieno **42b** foi realizada submetendo esta mistura de compostos à condição de refluxo em benzeno por 12 horas. Verificou-se ao final da reação a presença apenas dos isômeros E/Z (3:1) do composto **42b**.

A utilização do aquecimento na reação da azirina **12f** com objetivo de acelerar sua velocidade não foi utilizado, uma vez que 1-azirinas que contenham hidrogênio na posição 3 do anel não apresentam estabilidade térmica.

2.3.2.2. CARACTERIZAÇÃO DOS AZADIENOS **42b(Z)** E **42b(E)**

A caracterização dos compostos **42b(Z)** e **42b(E)** foi baseada nos dados obtidos de RMN¹H, como descrito na **Figura 41**, correspondentes a mistura destes isômeros, uma vez que não foi possível a separação por tratamento em coluna.



E/Z = 3:1

Figura 41.

Em relação à geometria da ligação imino, atribuiu-se o fato que os compostos **42b/E** e **42b/Z** se apresentem como isômero syn. Por este arranjo espacial verifica-se uma conjugação efetiva, uma vez que os sistemas π de elétrons da fenila, ligação imino e olefina encontram-se no mesmo plano justificando assim, sua maior estabilidade.

A presença do isômero anti é identificada por sinais de pouca intensidade na região de 6,6ppm (d J=13Hz) e 6,1ppm (dd J=13/9Hz) atribuídos aos compostos **42b/E** e **42b/Z** respectivamente

No isômero anti o arranjo espacial apresentado pelos substituintes levaria a fenila a assumir a posição perpendicular ao sistema conjugado, levando a uma conjugação menos efetiva.



2.3.2.3. ASPECTOS DA REATIVIDADE EM CONDIÇÕES NUCLEOFÍLICAS

A formação do azadieno **42b** sugere a contribuição da presença do grupo acrilato no substituinte da posição 3 do anel da azirina para a reatividade do composto **12f**

O mecanismo proposto para a reação leva à formação do intermediário **27e**, o qual sofre clivagem do anel pela quebra da ligação C-C e posterior migração de hidrogênio, tendo como produto majoritário o isômero **42b-E**.

Na situação anteriormente analisada para o composto **42a**, verificou-se a formação como produto majoritário da reação o isômero Z, impedindo assim a utilização desse dieno como reagente para a reação de Diels-Alder, uma vez que a conformação s-cis requerida é desestabilizada pela interação dos substituintes como descrito na **Figura 38**:

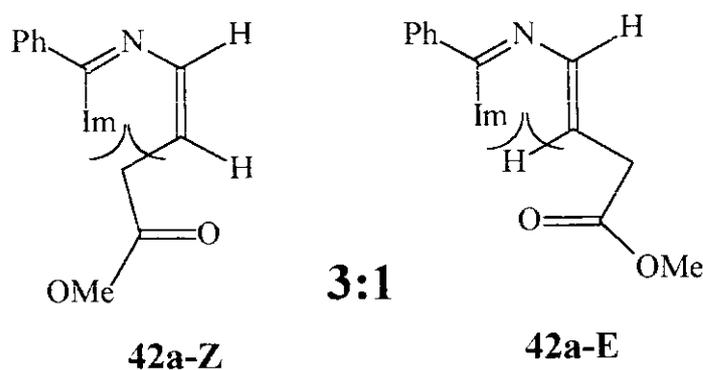
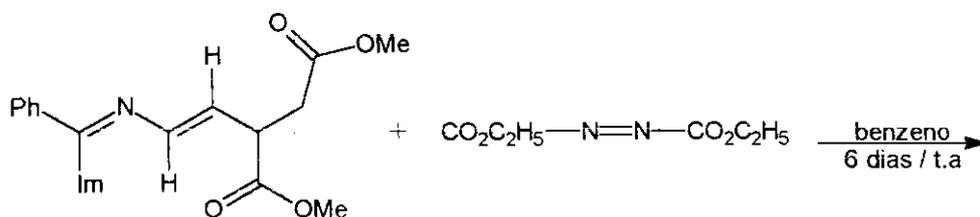


Figura 38

A partir dessas observações, a reação de **42b** com dimetila azadicarboxilato (**Esquema 66**)

foi realizada para verificar as generalidades utilizando a reação de Diels-Alder com a geometria correta para ciclização com o objetivo de obtenção de novos heterociclos.



Esquema 66

Após 6 dias de reação a análise do espectro mostrou o consumo do isômero trans. Esta afirmação tem como base o desaparecimento dos sinais em 6,6ppm (dublete) e em 5,9 ppm (duplo-dublete), e também pelo aparecimento de sinais em 6,4ppm (d J=6,3Hz) e 6,58ppm (d J=6,2Hz) na proporção 1:1. A observação destes fatos nos levou a sugerir a presença do intermediário representado pela estrutura descrita na **Figura 39**. Este sinais seriam referentes ao próton H₁, onde a proporção de 1:1 representa os diastereoisômeros, justificado pela presença de um centro quiral.

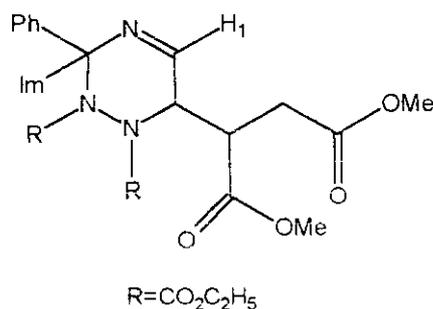
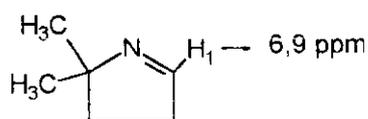


Figura 43

A atribuição do deslocamento químico para o próton H₁ foi baseada no valor reportado na literatura para o composto **57**⁵⁴ que apresenta um próton análogo.



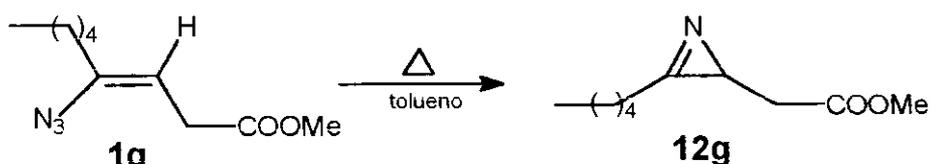
57

Colocando este material em benzeno por mais 4 dias e após análise do espectro, não se verificou a transformação deste intermediário para a triazina esperada pela saída de imidazol. O tratamento em coluna não levou ao isolamento da triazina ou de algum composto que pudesse indicar o caminho seguido pela reação.

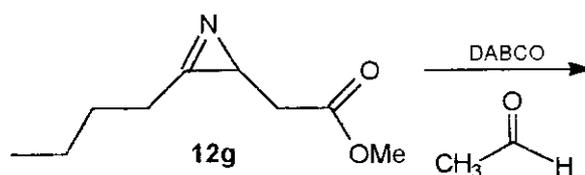
2.4. SÍNTESE DE 1-AZIRINA-3-X SUBSTITUÍDA APRESENTANDO UM GRUPO ALIFÁTICO NA POSIÇÃO 2

2

Esta metodologia envolve como etapa chave a termólise da vinil azida **1g**, sintetizada na primeira parte do trabalho, levando à síntese de **12g**. Esta reação foi de grande importância, não somente por representar a caracterização química de **1g**, e também por levar a 1-azirina que apresenta na sua estrutura o centro de reatividade análogo a azirina **12e**.



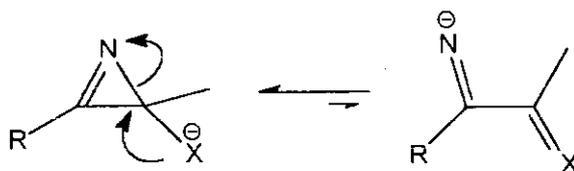
2.4.1 REATIVIDADE DA AZIRINA 12G EM CONDIÇÕES BÁSICAS



Através desta reação pretendeu-se avaliar a reatividade deste composto em função do grupo na posição 2 do anel que agora é representado por um grupo alquila.

Observamos que a azirina **12g** na presença de acetaldeído e base foi consumida no meio reacional. Entretanto não foi possível identificar um composto que caracterizasse a incorporação do aldeído, pois não se observou no espectro de próton a presença de um dublete referente a metila do aldeído.

Através da racionalização deste resultado, sugerimos então que o grupo alifático não é capaz de estabilizar o intermediário formado na reação a partir da abstração do próton e posterior clivagem do anel. O sucesso do processo de incorporação de solventes carbonilados nestes derivados aparentemente depende do anel aromático na posição 2 do anel da azirina.



CONCLUSÃO

Através da racionalização dos resultados obtidos no estudo da reatividade (Z)-2-azido-2-nonenoato de metila **1f** demonstramos a importância de fatores estruturais que aumentem a acidez do próton γ (alílico).

Observamos na reação realizada com acetaldeído, que a baixa concentração de carbânion gerado favorece uma competição entre o equilíbrio envolvendo o aldeído e o carbânion gerado a partir da abstração do próton α presente no solvente. A reação de condensação do solvente mascara uma possível reação de condensação da vinil azida **1f**.

Na reação realizada em acetona, entretanto, a baixa concentração deste intermediário favorece a competição entre a formação do isômero (Z)-4-azido-3-nonenoato de metila **1g** o qual reflete a migração do grupo azida e o produto correspondente a incorporação do solvente (acetona) a partir da eliminação de nitrogênio molecular, representado pela 2,2-dimetil-3-oxazolin-5-ona **18b**.

No que se refere a aspectos da química de 1-azirinas, a síntese 2-(1-(3-fenil-2H-azirinil)-(E)-(metilideno)-succinato de metila **12f** permitiu a avaliação das implicações mecanísticas resultantes do fato de que, em uma mesma estrutura é possível identificar um grupo (Z)-retirador de densidade eletrônica e um grupo (X)-doador de densidade pela possibilidade de formação de um enolato no substituinte do anel.

A reação da azirina **12f** em condições básicas levou a síntese 2,3-dimetil-6-fenil-piridina dicarboxilato de metila **55a**, formado a partir da clivagem da ligação C-N no anel. É importante destacar a aplicação deste composto com intermediário da síntese de compostos que apresentam atividade herbicida.

A contribuição do fragmento acrilato ficou demonstrada pela formação do 1,2-azadieno **42b** frente a reação com imidazol. A formação de **42b** é justificada pela clivagem da ligação C-C do anel da 1-azirina.

Estes resultados reforçam as observações obtidas em estudos realizados anteriormente em nosso laboratório relacionados a reatividade de 1-azirinas contendo grupos (Z) e (X) na posição 3 do anel.

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

PROCEDIMENTO EXPERIMENTALGENERALIDADES

Os Pontos de Fusão (P.F.) foram medidos em aparelhos UNIMELT-CAPILAR Thomas Hoover e METTLER FP5-FP52 e não foram corrigidos. Os espectros de massa (EM) obtidos em CG-MS 5988A-HEWLETT-PACKARD (coluna capilar), MAT 311 VARIAN e PENTAQUADRUPOlar EXTREL, 70eV; os dados fornecidos em unidades de massa /carga (m/z) (intensidade relativa dos picos em porcentagem). Os espectros de Infravermelho (IV) obtidos em espectrofotômetros PERKIN-ELMER M-80 SPECORD e FT-IR 1600 PERKIN-ELMER; as amostra líquidas e óleos em filme (CH₂Cl₂) e as amostra sólidas em pastilhas (Kbr) ; a frequência das bandas apresentada em cm⁻¹. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN¹H), obtidos em BRUKER AW-80, GEMINI-300 VARIAN E BRUKER AC 300/P. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN¹³C) foram obtidos em GEMINI-300 VARIAN E BRUKER AC 300/P. O solvente utilizado na maioria das amostras de RMN foi CCl₄ (com capilar de D₂O como padrão interno nos aparelhos de 7,05T e tetrametilsilano -TMS- como referência interna) e será omitido neste texto. Outros solventes menos utilizados em RMN (como CDCl₃ / TMS) serão indicados no texto. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Em todas as colunas cromatográficas utilizou-se como fase estacionária FLORISIL (100-200 mesh - ASTM Aldrich). Os solventes para eluição (diclorometano, benzeno, tolueno, H₂O) e tratamento da reação foram destilados. Os solventes utilizados nas reações foram de grau P.A.(diclorometano, acetonitrila, benzeno, acetona, metanol, acetato de etila, CCl₄, dimetilsulfóxido). Quando requeridos para condições anidras, os solventes (benzeno , diclorometano , DMSO) foram secos sobre CaH₂ durante longos períodos e destilados em sistemas com colunas de Vigreux e tubos de CaCl₂ e em alguns casos, sob atmosfera de N₂ imediatamente antes de cada reação.

Nos tratamentos de reação onde necessitou-se de lavagem da fase orgânica com H₂O em funil de extração, a fase orgânica foi posteriormente seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄, filtrada por gravidade e o solvente retirado em evaporador rotativo (P = 50-150 mm Hg), com o mínimo de aquecimento.

1 - VINIL AZIDAS

1.1 - Síntese da vinil azida 1f

1.1.1 - Síntese (E) - ácido noneóico 3e

Uma mistura de 1,07g de heptanaldeído (9,4 mmol), 0,89g de ácido malônico (0,89 , 8,5 mmol) e 0,95ml de pídina (11,0mmol) é refluxada por 3 horas. Após resfriar em banho de gelo, acidifica-se o meio reacional com H₂SO₄ 40 % até ph 3. A mistura é extraída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O e seca com MgSO₄. Obteve-se 1,1g (82,0%) de um óleo amarelo.

I.V.: 3200,0 -2800; 1698,0; 1653,8.

RMN¹H: 12,2 s (OH); 7,2 d.t. (16,0 / 7,0, CH); 5,8 d (16,0, CH); 2,3 m (CH₂); 1,4-0.8 m (C₅H₁₁).

1.1.2 - Síntese (E) -nonenoato de metila 3f

A uma solução de 3e (1,1 g, 7,11 mmol) em 25ml de metanol são adicionados 0,2ml de H₂SO₄ 96 % , deixando em seguida à T.A. por 20 horas. Após a retirada do MeOH (vácuo), a mistura é diluída em CH₂Cl₂, lavada com H₂O e seca com MgSO₄. Obteve-se 1,04g (85,0 %) de um óleo amarelo.

I.V.: 3000,0 ; 1721,0 ; 1654,0.

RMN¹H: 6,8 d.t. (15,6 / 7,0, CH); 5,7 d (15,6, CH); 3,6 s (OCH₃); 2,2 m (CH₂); 1,3 m (C₄H₈); 0,8 t (CH₃).

1.1.3 - Síntese 2,3-dibromo-nonanoato de metila 2b

A uma solução de 3f (1,0g, 5,9mmol) em 4ml de CCl₄, resfriada em banho de gelo, é adicionada uma solução de Br₂ (0,95g , 5,9mmol) em 0,8ml de CCl₄. A mistura é deixada por 2 horas e 30 minutos a temperatura ambiente sob agitação magnética. Após a retirada do solvente à vácuo foi obtido um óleo de coloração alaranjada (2,4,g). Todas as etapas deste procedimento foram realizadas sob proteção de luz.

I.V.: 2956,0 ; 2923,0 ; 2858,5 , 1752,0.

RMN¹H: 4,3 m (2 CH); 3,8 s (OCH₃); 2,3 m (CH₂); 1,9 m (CH₂); 1,3 m (C₄H₈); 0,8 t (CH₃).

1.1.4 - Síntese da vinil azida **1f** à 65° C

A uma solução de **2b** (0,41g , 1,24mmol) em 4,3ml de DMSO são adicionados, de uma só vez, 0,26g (3,72 mmol) de NaN₃, levando a uma solução amarelada. A seguir, a mistura é colocada em um banho de óleo estabilizado a temperatura de 62° C por 24 horas.

A reação é finalizada pela adição de 2ml de H₂O levando a uma solução de coloração amarronzada. É realizada a extração com CH₂Cl₂ sendo os extratos orgânicos combinados e lavados com H₂O e seco com MgSO₄, obtendo-se no final 0,201g (77 %) de um óleo amarelado.

Cromatografia em coluna, utilizando florisil como fase estacionária (éter de petróleo 100 %) forneceu pela ordem de eluição: **1f** = 0,089g (34 %), **1g** = 0,031g (11,8 %).

1f I.V.: 2955,1 ; 2927,2; 2857,2; 2124,8; 1723,0; 1635,5

RMN¹H: 6,06 t (7,32 / H₃); 3,8 s (OCH₃); 2,17 m (H₄); 1,3 m (H₅₋₈); 0,8 m (H₉).

RMN¹³C: 162,1 (COO); 130,3 (C₂); 127,7 (C₃); 51,8 (OCH₃); 31,5 (C₄); 27,1/ 28,8/28,2/22,4 (C₅₋₈); 13,9 (C₉).

1g: I.V.:2112,2; 1741,9; 1668,9.

RMN¹H: 4,8 t (6,9 / H₃); 3,6 s (OCH₃); 3,0 d (6,9 / H₂); 2,28 m (H₅); 1,3 m (H₆₋₈); 0,8 m (H₉).

RMN¹³C: 170,0 (COO); 136,8 (C₄); 107,8 (C₃);51,0 (OCH₃); 32,2 (C₂); 27,1/ 28,8/28,2/22,4 (C₅₋₈); 13,9 (C₉).

1.1.4.1. - Síntese da vinil azida **1f** à temperatura ambiente

A uma solução de **2b** (0,48g , 1,46mmol) em 5,0ml de DMSO são adicionados, de uma só vez, 0,28g (4,2mmol) de NaN₃, levando a uma solução alaranjada. A mistura reacional é deixada a temperatura ambiente por 24 horas. A seguir a reação é finalizada pela adição de 2ml de H₂O levando a uma solução de coloração amarronzada. É realizada a extração com CH₂Cl₂ sendo os extratos orgânicos combinados e lavados com H₂O e seca com MgSO₄, obtendo-se no final 0,268g (87 %) de um óleo amarelado.

Cromatografia em coluna, utilizando florisil como fase estacionária (éter de petróleo 100 %) forneceu o composto **1f** = 0,140g (52 %).

Foi verificada a presença do composto **1g** na fração em éter de petróleo/ éter etílico (6 %), não sendo possível quantificar o rendimento pela presença de impurezas.

1.2.- Reatividade da vinil azida

1.2.1. - Tentativa de reação da vinil azida **1f** frente a acetaldeído - DABCO

A uma solução da vinil azida **1f** 9 mg (0,04 mmol) em 2ml de acetaldeído, previamente destilado, é adicionado 70mg (0,6 mmol) de DABCO sendo deixada a temperatura ambiente por 20 horas.

O acetaldeído é evaporado (vácuo) e a mistura é extraída com CH_2Cl_2 , lavada com H_2O e seca com MgSO_4 . Obteve 7mg de um óleo amarelo. Pela análise do espectro de ressonância de hidrogênio verificou-se que o composto obtido era representado pela vinil azida **1f**.

1.2.1.1- Tentativa de reação da vinil azida **1f** frente a acetaldeído (Ampola)

A uma solução da vinil azida **1f** 9mg (0,04 mmol) em 2ml de acetaldeído, previamente destilado, é adicionado 27mg (0,24 mmol) de DABCO. A mistura é transferida para uma ampola que por sua vez é lacrada e deixada a temperatura ambiente por 9 dias.

O acetaldeído é evaporado (vácuo) e a mistura é extraída com CH_2Cl_2 , lavada com H_2O e seca com MgSO_4 . O óleo amarelo obtido (73,0 mg) é analisado no espectro de ressonância de hidrogênio 300 MHz e verificou-se sinais de decomposição possivelmente do solvente, baseando-se no aumento de massa considerável.

1.2.1.2.- Tentativa de reação da vinil azida **1f** em acetaldeído - DBU

A uma solução da vinil azida **1f** (0,025 g , 0,12 mmol) em acetaldeído foi adicionado, de uma só vez, 0,024g de DBU (0,16 mmol). A mistura é transferida para uma ampola e deixada por 5 dias a temperatura ambiente. Ao final da reação obtêm-se uma solução de coloração amarronzada. O solvente é evaporado (vácuo) sendo então um óleo escuro e viscoso (0,804 g).

O tratamento em coluna cromatográfica, após a eluição de um gradiente de polaridade de solvente (éter de petróleo- éter etílico), levou a obtenção de 0,013g da vinil azida **1f** (benzeno), ou seja 50% da massa inicialmente utilizada deste reagente.

1.2.2- Tentativa de reação da vinil azida **1f** em benzaldeído - DBU

A uma solução da vinil azida **1f** (0,010g , 0,05mmol) em 0,1ml de benzaldeído, mantida em banho de gelo, é adicionado, de uma só vez, 0,006g de DBU (0,04 mmol). A mistura é deixada por 5 dias a temperatura ambiente e protegida da luz.

A reação é finalizada pela adição de CH_2Cl_2 , o extrato orgânico é lavado com uma solução de NaHCO_3 e obtém-se um óleo amarelo (8 mg), identificado como a vinil azida **1f**.

1.2.3- Reatividade da vinil azida **1f** em DMSO - DABCO

Procedimento Geral: A solução da vinil azida **1f** em DMSO é adicionado DABCO de uma só vez sendo mantida sob agitação. O tempo de reação assim como a concentração da base utilizada encontra-se estabelecido na **Tabela 10 - Discussão / Parte 1**.

A mistura é diluída em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos são combinados e lavados com H_2O e secos com Na_2SO_4 .

1.2.4-Reatividade da vinil azida **1f** em benzeno - DABCO

A uma solução da vinil azida **1f** (0,016g , 0, 75mmol) em 2ml de benzeno é adicionado 0.120g de DABCO (1,12 mmol). A mistura é deixada em refluxo por 73 horas. O solvente é evaporado a vácuo, diluí-se com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico é lavado com H_2O e seco com Na_2SO_4 levando a obtenção da vinil azida **1f**.

1.2.5- Tentativa de reação da vinil azida **1f** em acetona - DABCO

0,22g (1,9 mmol) de DABCO é adicionado a uma solução da vinil azida **1f** (0,07g , 0,34mmol) em 5ml de acetona. O tempo de reação corresponde a soma de 4 dias e 12 horas de refluxo mais 6 dias deixado a temperatura ambiente durante períodos em que não era possível realizar a reposição do nível de solvente no meio reacional. No final da reação o solvente é evaporado à vácuo e a mistura é diluída com CH_2Cl_2 . O extrato orgânico é lavado com H_2O e seco com Na_2SO_4 . Obteve-se um óleo amarelo (0,04g 56,6 %) verificando pelo RMN^1H a presença de uma mistura onde os composto **1f**, **1g** e **18b** encontravam-se na proporção 1: 1 : 2 respectivamente.

O tratamento em coluna cromatográfica (éter etílico) levou a uma fração (0,021g) que se apresentava como mistura, entretanto, enriquecida com o composto **18b**. Assim estimou-se o rendimento da reação através desta fração.

18b (23 %) : I.V.: 1776,1 ; 1650,7.

RMN¹H: 7,4 d.t. (16,1/ 7,0 / H_7); 6,28 d (16,1/ H_6); 2,3 m (H_8); 1,6 s (CH_3)₂; 1,3 m (H_9 - H_{10}); 0,8 m (H_{11}).

RMN¹³C: 162,8 (C_1);154,0 e 163,0 (C_4/C_5); 147,3 (C_7); 120,5 (C_6).

1.2.5.1. - Tentativa de reação da vinil azida **1f** em a acetona - DBU

A uma solução de **1f** (0,030g , 0,14mmol) em 2ml de acetona é adicionado 0,019g de DBU (0,012mmol). A reação foi deixada a temperatura ambiente por 5 dias. A seguir o solvente é (vácuo) e o meio diluído com CH₂Cl₂. O extrato orgânico é lavado com H₂O e seco com Na₂SO₄.

Obteve-se 0,03g de um óleo escuro contendo (RMN¹H) o composto **18b** em pequena concentração, uma vez que os sinais na região de 1 a 2 ppm se apresentavam intensos indicando processos de decomposição.

1.2.5.2. - Tentativa de reação da vinil azida **1f** em a acetona - DABCO/DABCOHI

89mg de DABCO (0,8mmol) são solubilizados em 2,6ml de acetona, adiciona-se 54mg (1,31mmol) de DABCO/HI, deixando a suspensão em repouso. Em seguida, adiciona-se 30mg da vinil azida **1f** (0,14mmol) em 0,1ml de acetona. A reação é deixada por 27 dias a temperatura ambiente. Após a diluição em CH₂Cl₂, o extrato orgânico é lavado com H₂O, o solvente evaporado. O espectro de RMN¹H mostrou a presença das vinil azidas **1f** e **1g** na proporção 1:2.

1.3 - Caracterização química da vinil azida **1g** - Síntese da azirina **12g**

A vinil azida **1g** (0,030g, 0,14mmol) é adicionado 30ml de tolueno previamente destilado sob CaH₂. A solução é deixada em refluxo por 20 horas. O solvente é evaporado (vácuo) sendo obtido um óleo amarelo (0,034g).

RMN¹H: 3,6 s (OCH₃); 2,7 q (H₂); 2,6 dd (16,4/4,9) e 2,1 dd (16,4/5,1) (H₃).

RMN¹³C: 173,0 (C₂); 170,7 (COO); 51 (OCH₃); 38,2 (C₃); 31,2 (C₂); 27,7 (C₃)

Nesta reação verificou-se a presença de uma impureza, possivelmente presente no solvente, que mesmo através dos procedimentos de tratamento (secagem e destilação) não foi eliminada.

Esta afirmação é reforçada uma vez que a utilização do benzeno com solvente não é observado os sinais no espectro de prótons (7,2ppm e 4,6ppm), permitindo descartar a possibilidade de um composto formado a partir da decomposição da azirina **12g**.

1.3.1 - Síntese da azirina **12g** utilizando benzeno

A vinil azida **1g** (0,024g, 0,11mmol) é adicionado 30ml de benzeno previamente destilado sob CaH₂. A solução é deixada em refluxo brando por 8 dias. O solvente é evaporado (vácuo) sendo a massa recuperada. A análise do espectro de prótons mostrou presença da azirina **12g**.

1-AZIRINAS

2.1. - Síntese de 1-azirinas

2.1.1. - Síntese do ílideo cíclico

A uma solução de trifenilfosfina 6,5g (0,025mmol) em 25ml de acetona é adicionada gota a gota uma solução de anidrido maleico (2,45g , 0,025mmol) em 12ml de acetona. Durante a adição é observada alteração na coloração da solução de trifenilfosfina passando de incolor para alaranjada ocorrendo então a formação de um precipitado.

A mistura é deixada sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. A seguir o precipitado formado é lavado com acetona gelada. A solução de lavagem é deixada no freezer para obtenção de mais precipitado.

No final do procedimento é obtido um sólido branco (6,8 g , 77 %).

P.F.= 164-165° C (literatura = 174° C).

I.V = 1793,0; 1766,7; 1703,6; 1585,8; 1436,6; 1108,6.

RMN¹H (CH₂Cl₂) = 7,8 m (3 Ph); 3 s (CH₂).

2.1.2. - Abertura do ílideo cíclico - Síntese de 49a

A uma solução do ílideo cíclico (5,4g 15mmol) em 50ml de metanol é deixada sob agitação e após 5 horas a solução turva passa a ser totalmente homogênea com uma coloração levemente amarelada. O metanol é evaporado (vácuo) levando a obtenção de um óleo viscoso que é recristalizado com acetato de etila / hexano e deixado no freezer, fornecendo 4,6g (78 %) de um sólido branco.

P.F.= 110° C (literatura = 144° C).

I.V = 1720,0; 1615,3; 1583,3; 1566,7 ; 1108,9.

RMN¹H (CH₂Cl₂) = 7,8 m (3 Ph); 2,8 d (CH₂).

2.2. - Síntese da olefina 3h

A uma solução de heptanaldeído (1,37g , 0,012mmol) em 150ml de benzeno, previamente destilado sob CaH₂, são adicionados 4,8g (0,012 mmol) do ílideo 49a. Após 6 dias de reação a mistura reacional torna-se homogênea. O solvente é evaporado (vácuo), a mistura diluída em CH₂Cl₂ e lavada com solução saturada de NaHCO₃ até ph 9. A seguir a fase aquosa é neutralizada com HCl

(conc.), onde é verificada a formação de um óleo durante a adição do ácido. Realiza-se a extração com CH_2Cl_2 , sendo os extratos orgânicos combinados e secos com Na_2SO_4 .

O óleo viscoso obtido (3,20g) é tratado com éter de petróleo, visando a eliminação do óxido de trifenilfosfina (sólido) formado na reação.

A massa restante (óleo) 1,12g é adicionado 20ml de MeOH 0,165ml (0,310g, 3,16mmol) de H_2SO_4 . A mistura é deixada sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente.

A seguir é adicionado 0,530g de NaHCO_3 , sendo a neutralização do meio monitorada pelo uso de papel indicador. O solvente é evaporado (vácuo), adiciona-se H_2O e realiza-se a extração com CH_2Cl_2 , sendo os extratos orgânicos combinados e secos com MgSO_4 .

O óleo obtido é recristalizado em benzeno / éter de petróleo e obtêm-se 0,458g (42 %) de **3h** e 0,066g de **3l** (8%).

3h: RMN^1H = 6,8 t. (7,6/ CH); 3,2 s, 3,7 e 3,6 s (OCH_3); 2,1 m (CH_2), 1,3 m (4 CH_2); 0,8 m (CH_3).

3l: I.V = 1743, 176,3, 1655,6.

RMN^1H = 6,8 s (CH), 3,8 s (OCH_3).

2.3. - Síntese da olefina 3g

Em balão de três bocas de 50ml contendo uma solução de benzaldeído (1,08g , 0,01mmol) em 6 ml de THF, previamente destilado sob CaH_2 , é adicionado o ilideo **49a** (3,53g , 0,009mmol) sob a forma de um sólido branco. A suspensão é mantida sob agitação magnética, atmosfera de N_2 e proteção de luz por 7 dias levando a uma solução homogênea e de coloração avermelhada. O solvente é evaporado (vácuo), a mistura diluída em CH_2Cl_2 e lavada com solução saturada de NaHCO_3 até ph 9. A seguir a fase aquosa é neutralizada com HCl (conc.), onde é verificada a formação de um óleo durante a adição do ácido. Realiza-se a extração com CH_2Cl_2 , sendo os extratos orgânicos combinados e secos com Na_2SO_4 .

O óleo viscoso obtido (3,98g) é tratado com éter de petróleo, visando a eliminação do óxido de trifenilfosfina (sólido) formado na reação.

A massa restante (óleo) 1,25g é adicionado 20ml de MeOH 0,165ml (0,310g, 3,16mmol) de H_2SO_4 . A mistura é deixada sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente.

A seguir é adicionado 0,530g de NaHCO_3 , sendo a neutralização do meio monitorada pelo uso de papel indicador. O solvente é evaporado (vácuo), adiciona-se H_2O e realiza-se a extração com CH_2Cl_2 , sendo os extratos orgânicos combinados e secos com MgSO_4 .

O óleo obtido é recristalizado em CH_2Cl_2 / éter de petróleo e obtêm-se 0,940g (65 %) de **3g**.

$\text{RMN}^1\text{H} = 7,8 \text{ s (CH)}, 7,2 \text{ s (H}_{\text{aromático}}), 3,6 \text{ e } 3,7 \text{ s (OCH}_3), 3,2 \text{ s (CH}_2)$.

2.4. - Síntese vinil azidas **1**

2.4.1 - Síntese vinil azidas **1** a partir de iodo azidas **5**

Procedimento geral para os compostos 3h e 3g : ICl (44mmol) é adicionado à uma suspensão de NaN_3 (78mmol) em 38ml de CH_3CN , sob forte agitação magnética à -15°C . Após 15 minutos e mantendo a agitação, são adicionados de uma só vez a olefina (38mmol) pré-resfriada em banho de gelo e sal. A temperatura é mantida abaixo de -10°C por mais 6 horas e a temperatura ambiente por mais 12 horas. Em seguida a suspensão é diluída em H_2O , extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos são tratados com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5 %, posteriormente lavados com H_2O e secos.

2.4.2. Tentativa de síntese vinil azidas **1** a partir de dihaletos de alquila **2**

2.4.2.1 - Síntese do composto **3m**

A uma solução de **3g** (0,27g, 1,15mmol) em 1ml de CCl_4 resfriada em banho de gelo, é adicionado uma solução de Br_2 (0,18g, 1,15mmol) em 0,1ml de CCl_4 . A mistura é deixada a temperatura ambiente sob agitação magnética e protegida da luz por 2 horas e 30 minutos.

Após a retirada do solvente a vácuo é obtido um óleo alaranjado (0,45g), a análise do I.V mostrou o consumo da olefina.

2.4.2.2 - Tentativa de Síntese da vinil azida a partir de **3m**

A uma solução de **3m** (0,054g , 0,14mmol) em 1ml de DMF, mantida em banho de gelo é adicionado de uma só vez NaN_3 (0,023g, 3,53mmol). Após 1 hora é verificado alteração na coloração da reação que inicialmente alaranjada torna-se amarronzada entretanto, a mistura é deixada por mais 14 horas a temperatura ambiente.

A seguir é mistura é diluída em H_2O , extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos são lavados como solução de NaCl e secos com Na_2SO_4 . Um óleo escuro é obtido (0,015g), através da análise do ressonância não foi possível identificar a formação de um possível produto para esta reação.

2.5 - Síntese da 1-azirina 12j

Em balão de três bocas de 50ml contendo uma solução da azirina **12i** (0,037g , 0,26mmol) em 5ml de THF, previamente destilado sob CaH_2 é adicionado o ílideo **49a** (0,110g , 0,25mmol) sob a forma de um sólido branco. A suspensão é mantida sob agitação magnética, atmosfera de N_2 e proteção de luz por 7 dias levando a uma solução homogênea e de coloração avermelhada. O solvente é evaporado (vácuo), a mistura diluída em CH_2Cl_2 e lavada com solução saturada de NaHCO_3 até pH 9. A seguir a fase aquosa é neutralizada com $\text{HCl}(\text{conc.})$, onde é verificada a formação de um óleo durante a adição do ácido. Realiza-se a extração com CH_2Cl_2 , sendo os extratos orgânicos combinados e secos com Na_2SO_4 .

O óleo viscoso obtido (0,017 , 27 %) é tratado com éter de petróleo, visando a eliminação do óxido de trifenilfosfina (sólido) formado na reação.

I.V = 3056,9, 1740,0, 1717,9, 1637,1.

RMN¹H = 7,8 m (2 CH), 7,4 m (3 CH), 6,4 d (9,3 / CH), 3,7 s (OCH_3), 2,9 d (9,3 / CH_2).

RMN¹³C: 176 (COOH), 168 (COO), 146 (C_3); 52,3 (OCH_3); 31,3 (C_3); 32,6 (C_5).

2.6 - Síntese 1,2-bis(carbometóxi)etilidenotrifenilfosforana 49b

2.6.1 - Síntese do maleato de metila

A uma solução de anidrido maleico (4,25g, 0,043mol) em 25ml de benzeno é adicionado, em quantidade catalítico ácido para-tolueno sulfônico (ponta de espátula). A mistura é deixada em um sistema Dean-Stark sob refluxo por 3 dias.

A mistura reacional é resfriada e lavada com uma solução de NaHCO_3 e H_2O , seca com Na_2SO_4 sendo o solvente evaporado em seguida levando a um óleo amarelado (2,87g).

RMN¹H = 6,2 s (2 CH), 3,6 s (2 OCH_3).

2.6.2 - Síntese do hidrobrometo de trifenil fosfina

A uma solução contendo 1,49g (5,7mmol) de trifenil fosfina em acetato de etila é borbulhado HBr , levando a formação de um precipitado branco. O ácido é borbulhado até que não seja mais verificado a formação do precipitado (aproximadamente 1 hora). O sólido branco é obtido na reação em 60 % de rendimento (1,18g).

P.F. = 188-192° C (literatura = 195° C).

I.V = 2132,2, 1433,4, 115,4.

2.6.3 - Síntese do ilídeo 49b

Em um balão de 25ml contendo uma solução de maleato de metila (1,31g , 9,14mmol) em 5,7ml de acetonitrila são adicionados de uma só vez 3,13g (9,14mmol) de Ph_3PHBr levando a formação de uma suspensão.

A mistura é colocada em uma banho de óleo estabilizado a temperatura de 90° C. A solubilização do sal de trifetil fosfina ocorre em 5 minutos levando a uma solução de coloração amarelada. Após 15 minutos a reação é resfriada com banho de gelo e finalizada pela adição de H_2O e posterior extração com éter etílico.

Ao extrato orgânico, transferido para um balão de fundo redondo sob agitação magnética, é adicionado uma solução de NaOH 2N (6,8ml). A seguir é realizada novamente a extração com éter etílico, sendo os extratos orgânicos obtidos combinados e secos com Na_2SO_4 . O solvente é evaporado levando a um sólido branco 2,4g (65 %) que é então recristalizado em benzeno /éter de petróleo.

P.F.= 139° C (literatura = 150° C)

I.V.= 1734,0, 1617,7, 1437,0, 1151,0.

2.7 - Síntese azirina 12f

A uma solução da azirina **12i** (0,24g , 1,64mmol) em 15ml de benzeno previamente destilado sob hidreto de cálcio, é adicionado o ilídeo **49b** (0,653g, 1,60mmol). A mistura é mantida sob agitação magnética, protegida da luz e a temperatura ambiente por 3 dias e 12 horas, levando a uma solução alaranjada e um depósito insolúvel no fundo do balão.

Cromatografia em coluna utilizando com fase estacionário florisil (benzeno/éter etílico 1-10 %) fornece 0,46g (57 %) de **12f** sob a forma de um óleo amarelado que solidifica-se a baixa temperatura.

P.F.=35 ° C

I.V.: 1740,0, 1723,0, 1637,5

RMN¹H: 7,6-7,0 m ($\text{H}_{\text{aromático}}$), 6,4 d (9,3 / C_3), 3,7 d e 3,6 (16,48 / C_5), 3,71 e 3,76 s (OCH_3), 2,9 d (9,3 / C_3).

RMN¹³C: 170,0 e 166,0 (C_4 / C_6), 146,0 (C_3), 128,8 e 129,8 ($\text{C}_{\text{o-m}}$), 132,8 (C_p), 126,0 (C_4), 125,8 (C_2), 124,8 (C_1), 51,3 e 51,4 (OCH_3), 31,7 (C_5), 30,9 (C_3).

Fragmentos de massa : 273, 214, 170, 111(100%), 51.

2.8. - Reatividade de 12f

2.8.1 - Reatividade frente a solventes carbonilados

2.8.1.1 - Tentativa de reação em acetaldeído

A uma solução de 12f (0,013g, 0,05mmol) em 5ml de acetaldeído é adicionado 0,02g (0,18mmol) de DABCO. A mistura é transferida para uma ampola e deixada a temperatura ambiente por 8 dias. O acetaldeído é evaporado (vácuo) verificando-se um aumento considerável da massa da mistura reacional entretanto pelos dados no espectro de hidrogênio não foi possível encontrar um sinal que indicasse a incorporação do solvente.

2.8.1.2 - Tentativa de reação em Acetona

0,135g (1,20mmol) de DABCO é adicionado a uma solução contendo a azirina 12f (0,022g, 0,08mmol) em 2ml de acetona. A mistura é deixada a temperatura ambiente por 8 dias. A acetona é evaporada (vácuo), a mistura é diluída em CH_2Cl_2 e lavada com H_2O .

O extrato orgânico é seco com Na_2SO_4 , o solvente é evaporado e pela ressonância de hidrogênio foi possível verificar a presença da azirina 12f.

2.8.2 - Sistema bifásico de solventes- meio básico

0,005g de KOH (0,09mmol) é colocado em 0,015ml de H_2O , sendo adicionado a mistura o TBAB (0,01g, 0,09mmol). A seguir é adicionado 2ml de benzeno sendo a mistura colocada sob agitação magnética por 30 minutos para garantir uma maior homogeneização entre as fases. A adição da azirina 12f (0,024g, 0,09mmol) é realizada em uma só vez, levando a uma solução amarelada.

Após 1 hora, a mistura assumiu uma coloração amarronzada, sendo deixada por mais 17 horas a temperatura ambiente. A solução é diluída em 10ml de benzeno, lavada com H_2O destilada e seca com Na_2SO_4 .

O solvente é evaporado levando a um óleo escuro (0,096g), a através da análise deste material não foi possível identificar um possível produto de reação.

2.8.3 - Reatividade em DMSO / base (DABCO)

A uma solução de azirina 12f (0,013g, 0,05mmol) em 0,15ml de DMSO é adicionado 0,010g (0,09mmol) de DABCO. A mistura alaranjada é deixada a temperatura ambiente por 21 horas. No final da reação é verificada alteração na coloração da solução passando a amarronzada. A finalização

é realizada pela adição de 2ml H₂O, diluição com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos são combinados e secos com Na₂SO₄.

É obtido um óleo escuro (0,0026g), sendo o baixo rendimento justificado pela etapa de extração onde são necessárias algumas lavagens para retirada do DMSO.

2.8.4 -Reatividade em CH₃CN /base (DABCO)

0,086 (0,087mmol) de DABCO é adicionado a uma solução da azirina **12f** (0,035g , 0,013mmol) em 2,5ml CH₃CN. A mistura inicialmente alaranjada torna-se castanha após 6 dias e 12 horas de reação. O solvente é evaporado (vácuo) e o óleo obtido é purificado em coluna cromatográfica que utiliza como fase estacionária florisil e a eluição em benzeno/éter etílico (5%) fornece 0,011g da azirina **12f** :

I.V.: 1730,0, 1586,5, 1080,3, 769,21.

RMN¹H: 8,1 e 7,4 (Ph), 8,2 **d** (8, H₄), 7,8 **d** (H₃), 3,94 e 3,9 **s** (OCH₃).

RMN¹³C: 159 (C₆), 152,0(C₂), 138,0 (C₄), 137,0 (C₃), 119,0(C₅), 129,7 (C_p), 128,8 e 127,2 (C_o), 122,0 (C_i).

Fragmentos de massa : 272, 212, 183, 155(100%), 127, 51.

2.9 -Reatividade frente a nucleófilos

2.9.1.Reação da azirina **12f** frente ao imidazol

15mg (0,2mmol) de imidazol é adicionado a uma solução da azirina **12f** (49mg,0,18mmol) em 2ml de CH₂Cl₂. A solução é deixada a temperatura ambiente por 8 dias. A análise do RMN¹H demonstrou a presença do intermediário **27e** e azadieno **42b** na proporção 1:1. O procedimento adotado para a conversão do intermediário **27e** no azadieno a mistura é colocada em refluxo, utilizando benzeno como solvente, por 6 horas. O solvente é evaporado e análise do espectro de prótons mostrou a presença de uma mistura correspondente ao isômeros **Z** e **E** do azadieno **42b**.

A cromatografia em coluna utilizando florisil como fase estacionária (benz./ éter etílico 20 %) não levou a separação dos isômeros, levando a recuperação de 58 % da massa adicionada.

27e:RMN¹H: 6,2 **d** (9,2).

42b Z: 6,5 **d** (7,5), 5,3 **dd** (9,3/7,5), 4,4 **m**.

42b E: 6,6 **d** (13,0), 5,9 **dd** (13,0/9,8), 3,4 **m** (CH), 2,76 **dd** (16,6/8,0), 16,6 **dd** (6,5).

2.9.2. Reação 42b Z/E frente dietil azadicarboxilato

A 15mg do azadieno **42b Z/E** (0,04mmol) em 0,5ml de benzeno é adicionado 7,5 mg de dietil azadicarboxilato. A mistura é deixada a temperatura ambiente e protegida da luz. Após 6 dias de reação a análise do RMN¹H mostrou o consumo do azadieno e uma mistura de sinais que sugerem a presença de um possível intermediário de reação de ciclo adição. É realizada a adição de 1 ml de benzeno, deixando a mistura por mais 3 dias a temperatura ambiente. O solvente é evaporado e através do tratamento em coluna cromatografica (benz/ éter etílico) não foi possível isolar e caracterizar um possível produto de reação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

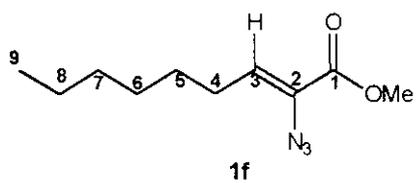
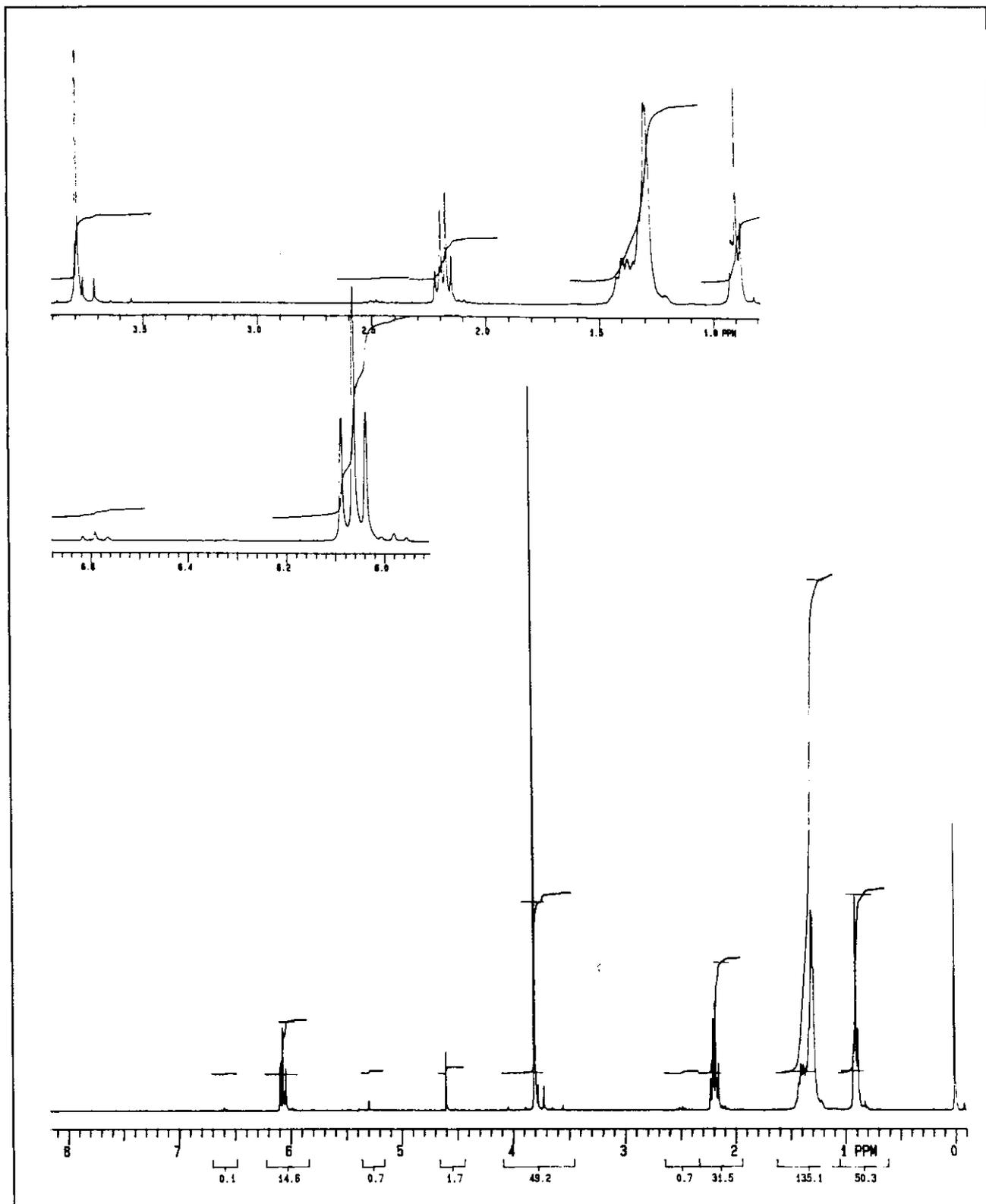
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

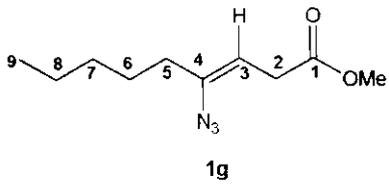
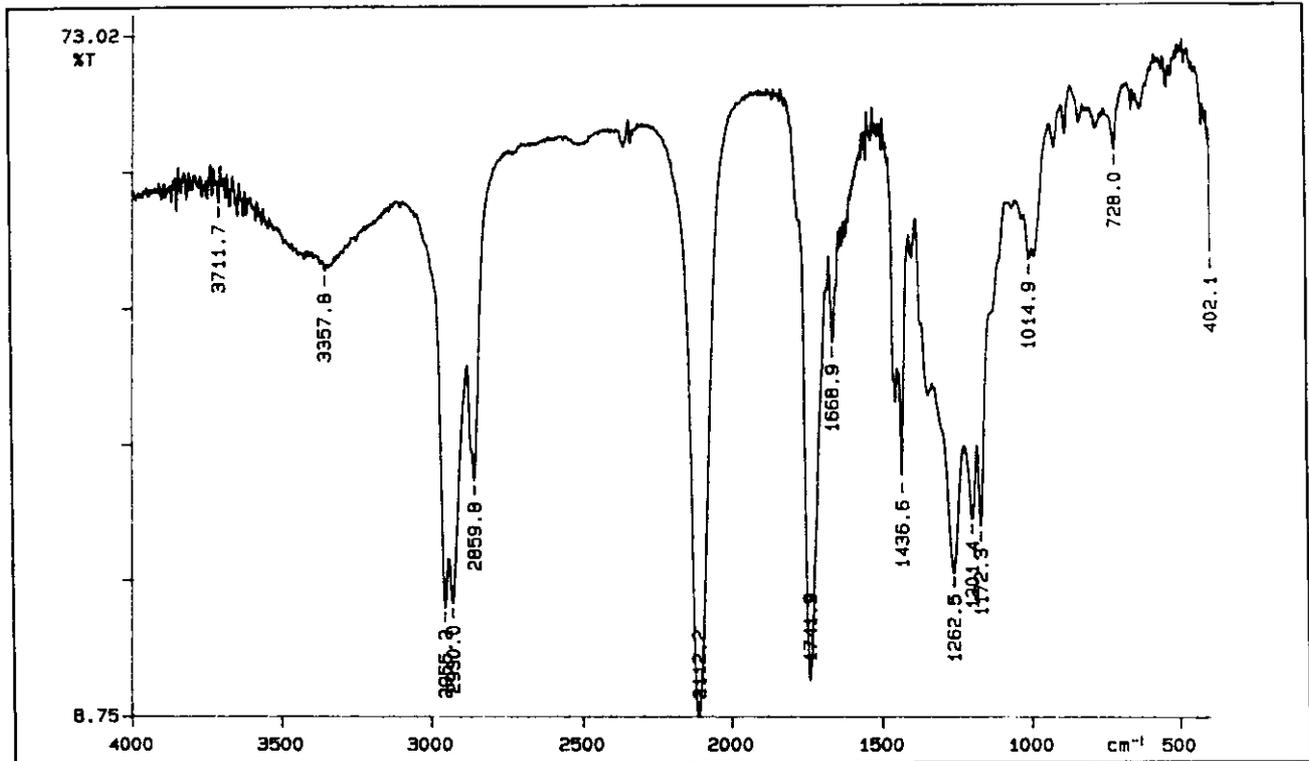
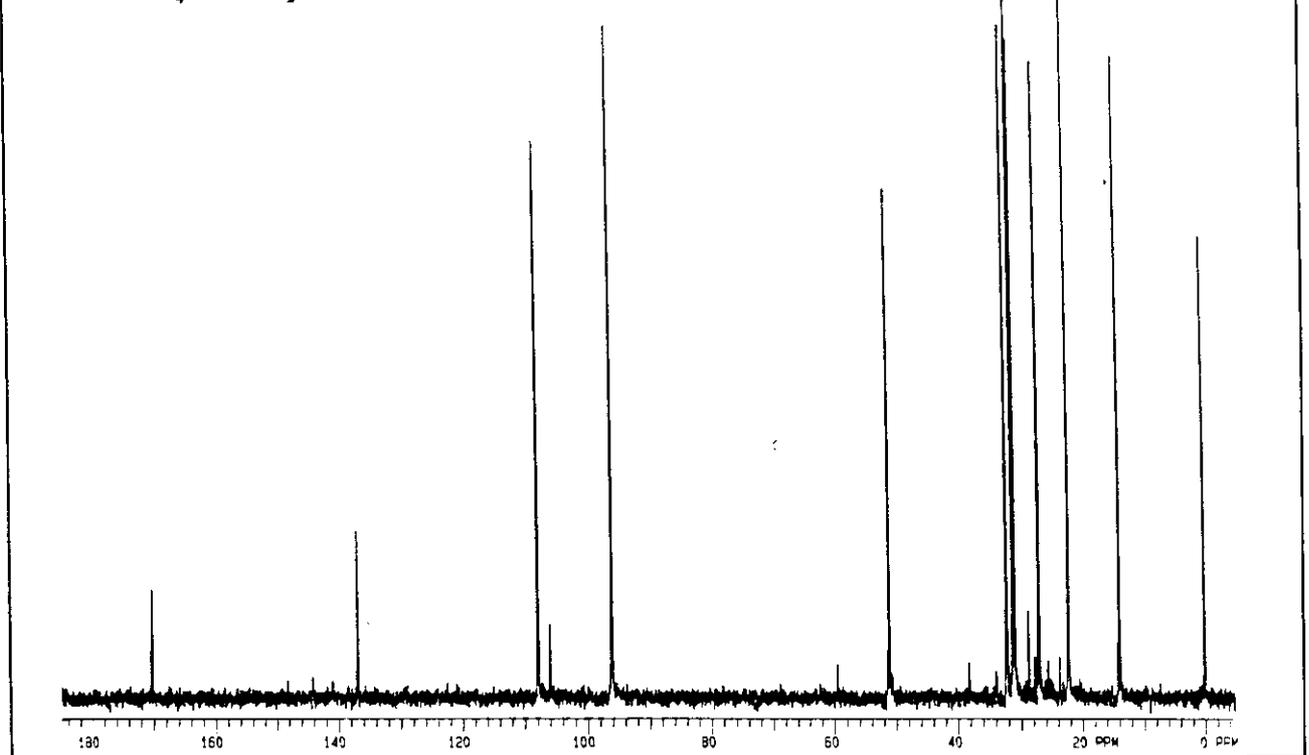
- 1) Scriven, E.F.V., Turnbull K., *Chem Reviews*, (1988), 88, 297.
- 2) Tiemann, F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1891), 24, 4162.
- 3) Griess, P.; *Trans. R. Soc. London.*, (1864), 13, 277.
- 4) Smith, P.A.S., *Org. React.N.Y.*, (1946), 3, 337.
- 5) Boyer, J.H., Canter, F.C., *Chem Reviews*, (1954), 54, 1.
- 6) Abramovitch, R.A., Davis, B.A., *Chem Reviews*, (1964), 64, 149.
- 7) L'abbé, G., *Chem Reviews*, (1969), 69, 345.
- 8a) Hassner, A., *Azides and Nitrenes*, E.F.V.Scriven ed., (1984) Academic Press Orlando.
- 8b) Patai S. ed., *The Chemistry of the Azido Group*, Wiley, (1971) N.Y.
- 9) Forster, M.O., Newman, S.H., *J. Chem. Soc*, (1910), 97, 2570.
- 10) L'abbé, G., Hassner, A., *Angew. Chem. internat. edit*, (1971), 10(2), 103.
- 11) L'abbé, G., Miller, M.J., Hassner, A., *Chemistry and Industry*, (1970), 1321.
- 12) Kakimoto, M., Kai, M., Kondo, K., *Chemistry Letters*, (1982), 525.
- 13a) Fowler, F.W., Hassner, A., Levy, L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, (1967), 2077.
- 13b) Fowler, F.W., Hassner, A., *The Journal of Organic Chemistry*, (1968), 33(7), 2686.
- 13c) Hassner, A., Boerwinkle F., *Tetrahedron Letters*, (1969), 38, 3309.
- 13d) Hassner, A., *Accounts. Chem. Res.*, (1971), 41(1), 9.
- 13e) Hassner, A., Boerwinkle, F., Levy, A.B., *J. Am. Chem. Soc.*, (1970), 92(16), 4879.
- 14) Fowler, F.W., Hassner, A., *The Journal of Organic Chemistry*, (1968), 33(7), 2688.
- 15) Fowler, F.W., Hassner, A., *The Journal of Organic Chemistry*, (1968), 33(7), 2689-2690.
- 16a) Sá, M.C.M., *Tese de Doutorado*, (1995), UNICAMP.
- 16b) Kanazwa, A.; *Dissertação de Mestrado*, (1989), UNICAMP.
- 17) L'abbé, G., Hassner A., *J Heterocycle Chem.*, (1970), 2, 361.
- 18a) E Scriven, F.V., Turnbull, K.; *Chem Reviews*, (1988), 88, 325.
- 18b) Staudinger, H., Meyer, J., *Helv. Chim. Acta*, (1919), 2, 635.
- 19) Hichey, D.M.B., Mackenzie, A.R., Moody, C.I., Rees, W. C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I*, (1987), 921.
- 20) Ogawa, H., Kumemura, M., Imoto, I., Miyamoto, I., *J.Chem.Soc.Chem.Commun.*, (1984), 243.
- 21a) Hassner, A., Fowler, F.W., *Tetrahedron Letters*, (1967), 16, 1545.
- 21b) Hassner, A., Fowler, F.W., *J.Am. Chem. Soc*, (1968), 90, 2869.

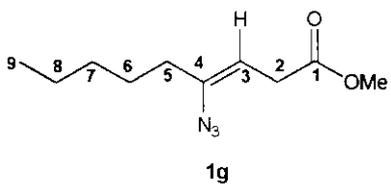
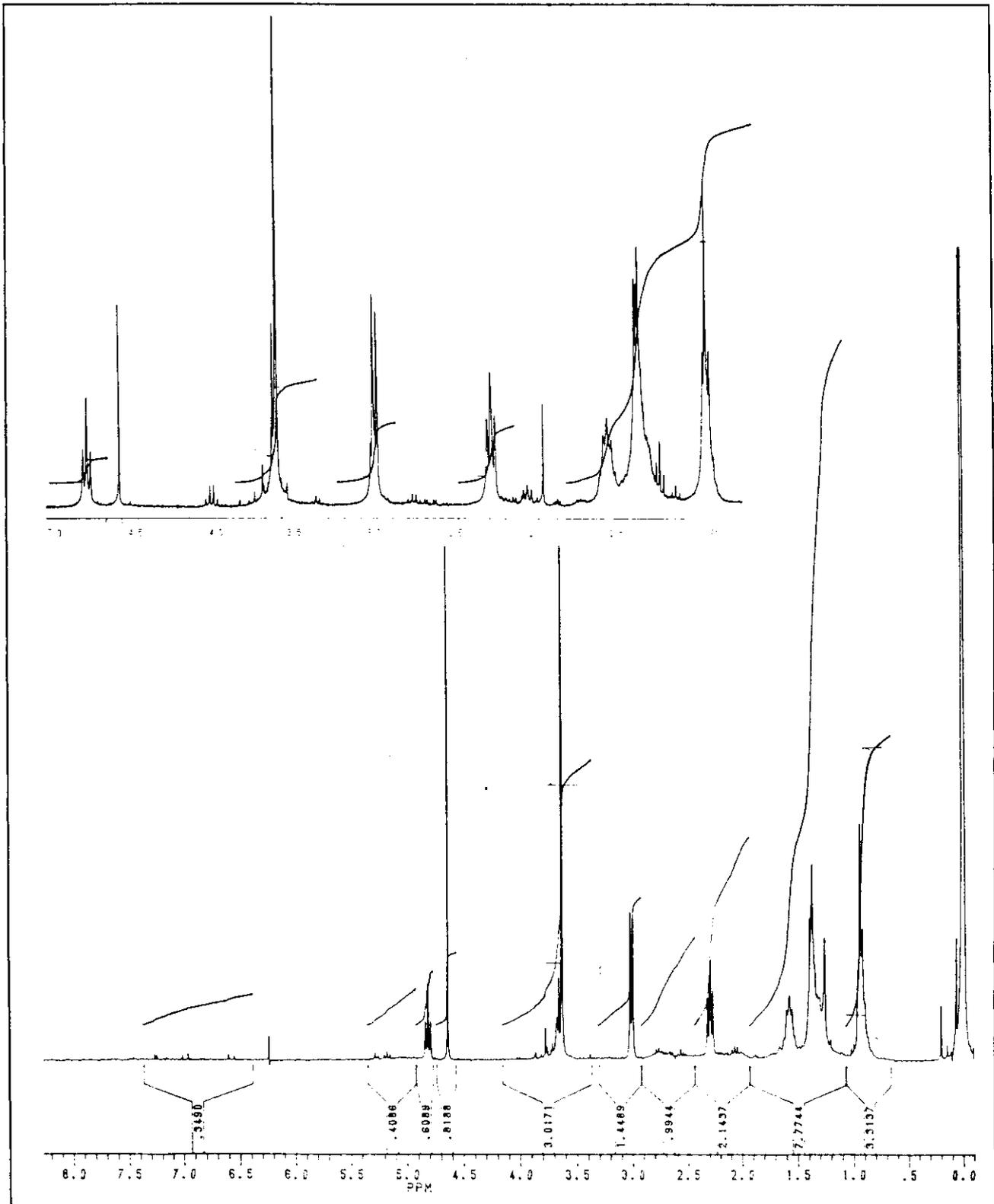
- 21c) Isomura, K., Okada, M., Taniguchi, H., *Tetrahedron Letters*, (1969), 46, 4073.
- 21d) Hassner, A., Wiegand, N.H., Cottlieb, H.E., *J. Org. Chem.*, (1986), 51, 3176.
- 22) Patonay, T., Hoffman, R.V., *J. Org. Chem.*, (1995), 60, 2368.
- 23a) Neber, P.W., Bugard, A., *Liebigs. Ann. Chem.*, (1932), 493, 281.
- 23b) Neber, P.W., Huh, G., *Liebigs. Ann. Chem.*, (1935), 515, 283.
- 24) Cram, D.J., Hatch, M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, (1953), 75, 33.
- 25) Nair, V., *Small Ring Heterocycles*, A.Hassner ed., (1983), 42, 215, Wiley, N.Y.
- 26) Hassner, A., Alexanian, V., *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 3861.
- 27a) Hassner, A., Fowler, F.W., *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), 90(11), 2875.
- 27b) Leonard, N.J., Zwanenburg B., *J. Am. Chem. Soc.*, (1967), 89, 4456.
- 28) Padwa A., Woolhouse A.D., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry-The structure, reactions, synthesis and uses of Heterocyclic compounds*, Kattritzky, A.R. and Rees C.W. ed, vol. 7, 47.
- 29) Anderson, D.J., Hassner, A., *Synthesis*, (1975), 483.
- 30a) Nair, V., *J. Org. Chem.*, (1972), 37, 2508.
- 30b) Anderson, D.J., Hassner, A., *J. Org. Chem.*, (1974), 39, 2031.
- 31) Padwa, A., Smolonoff, J.S., Tremper, A., *J. Am. Chem. Soc.*, (1973), 95, 4682.
- 32) Oliveira, C.M.A., *Dissertação de Mestrado*, (1987), UNICAMP.
- 33) Nobre, C.M.R.S., *Dissertação de Mestrado*, (1987), UNICAMP.
- 34) Kascheres, A., Oliveira, C.M.A., Azevedo, M.A.M., Nobre, C.M.S., *J. Org. Chem.*, (1991), 57, 7.
- 35) Barroso, M.T., *Tese de Doutorado*, em andamento.
- 36) Sá, M.C.M., Kascheres, A., *J. Org. Chem.*, (1996), 61, 3749.
- 37a) Giezendanner, H., Märky, M., Jackson, B., Hansen, H.J., Schmid, H., *Hev. Chim. Acta.*, (1972), 55, 745.
- 37b) Giezendanner, H., Heimgarther, H., Jackson, B., Winkler, T., Hansen, H.J., Schmid, H.; *Hev. Chim. Acta.*, (1973), 56(7), 2611.
- 37c) Heimgarther, H., Gilgen, P., Hansen, H.J., Sieber, W., Vebelhart, P., Schmid, H., *Hev. Chim. Acta.*, (1975), 58(6), 1739.
- 38a) Rajagopalan, S., Raman, P.V.A., *Org. Sym. Collective*, vol. III, 425.
- 38b) Allem, C.F.H., Vanallan, J., *Org. Sym. Collective*, vol. III, 483.
- 39) Norman, H., Cromwell, R., *Org. Sym. Collective*, (1955), vol. III, 105.
- 40) Silverstin, R.N., Bassler, G.C., Morrill, P.C.; *Identificação Espectrométrica de compostos orgânicos*, 3ed., Guanabara 2.

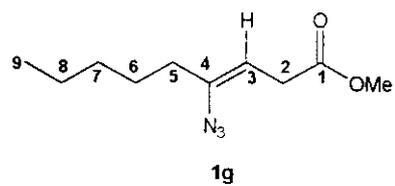
- 41) Nakanishi, K., Solomo, P.H., *Infraed Absorption Spectroscopy*, 2ed., Holden-Day Inc., San Francisco.
- 42) Breitmaier, E., *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry*, Jonh Wiley,(1993), England.
- 43) Kalinowski, H.O., Berger, S., Brain, S.; *Carbon 13 NMR Spectroscopy*, Jonh Willey, (1981).
- 44) Breitmaier, E., Volter, W., *13C NMR Spectroscopy*, 2ed., Verlog Chemie, (1978), N.Y.
- 45) Hudson, R.F., Chopard, P.A., *Helvetica Chimica Acta*, (1973), 2178.
- 46) Pouchert,C.J., *The Aldrich Library of NMR Spectra*, 2 ed., Adrich Chemical Company,inc. (1983).
- 47a) Pouchert,C.J., *The Aldrich Library of NMR Spectra*, vol 1, 543(D), 2 ed., Adrich Chemical Company,inc., (1983).
- 47b) Pouchert,C.J., *The Aldrich Library of NMR Spectra*, vol 1, 543(C), 2 ed., Adrich Chemical Company,inc., (1983).
- 48) Maryanoff, B., Reitz, A.; *Chemical Reviews*, (1989), 89(4), 863.
- 49) M Sargent.,V., Stronsky, P.O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* , (1982), 1605.
- 50) Eyjólfsson, R.; *Acta Chemie. Scand.*, (1970), 24, 3075.
- 51) Surmatis, J.D., Ofner, A., *Fieser*, 15, 353, Jonh Willey.
- 52) Molina, P., Pastor, A., Vilaplana, M.S.; *Tetrahedro Letters*, (1993), 34(23), 3733.
- 53) Wepplo, P.J.; *Process for the preparation of 6-substituted-2,3-pyridinedicarboxylic acid diesteris*, Patente, American Cynamid Company (1984).
- 54) Jackman, L.M., Sternhell, S.; *Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry*, 169, 2ed. Pregamon Press, (1969).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS

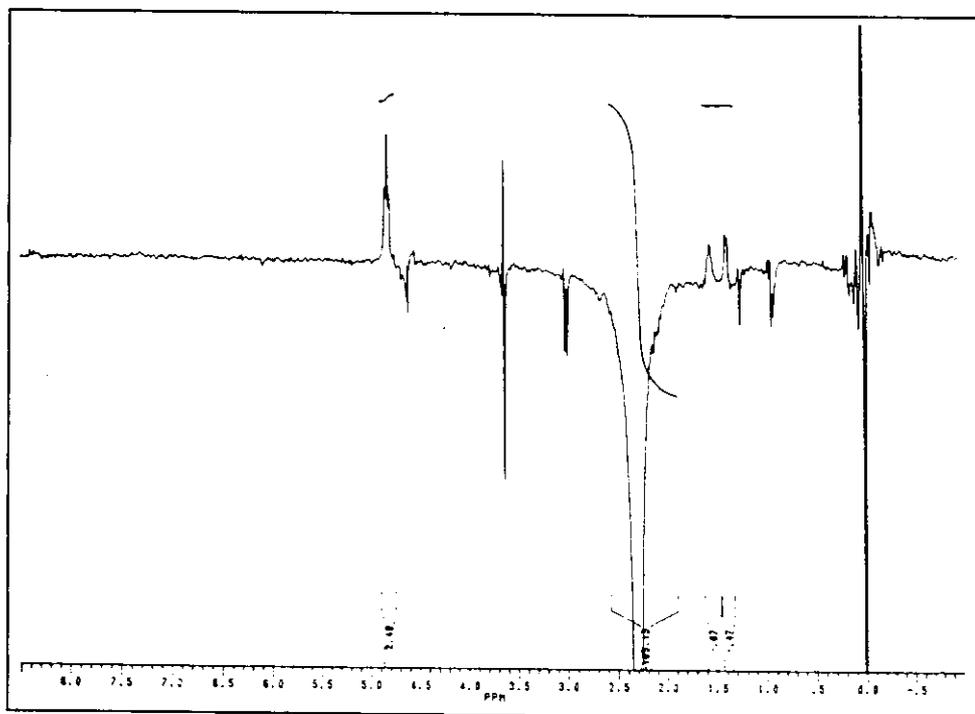
RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O)

Infravermelho (Filme de CH_2Cl_2)RMN ^{13}C ($\text{CCl}_4/\text{TMS}/\text{D}_2\text{O}$)

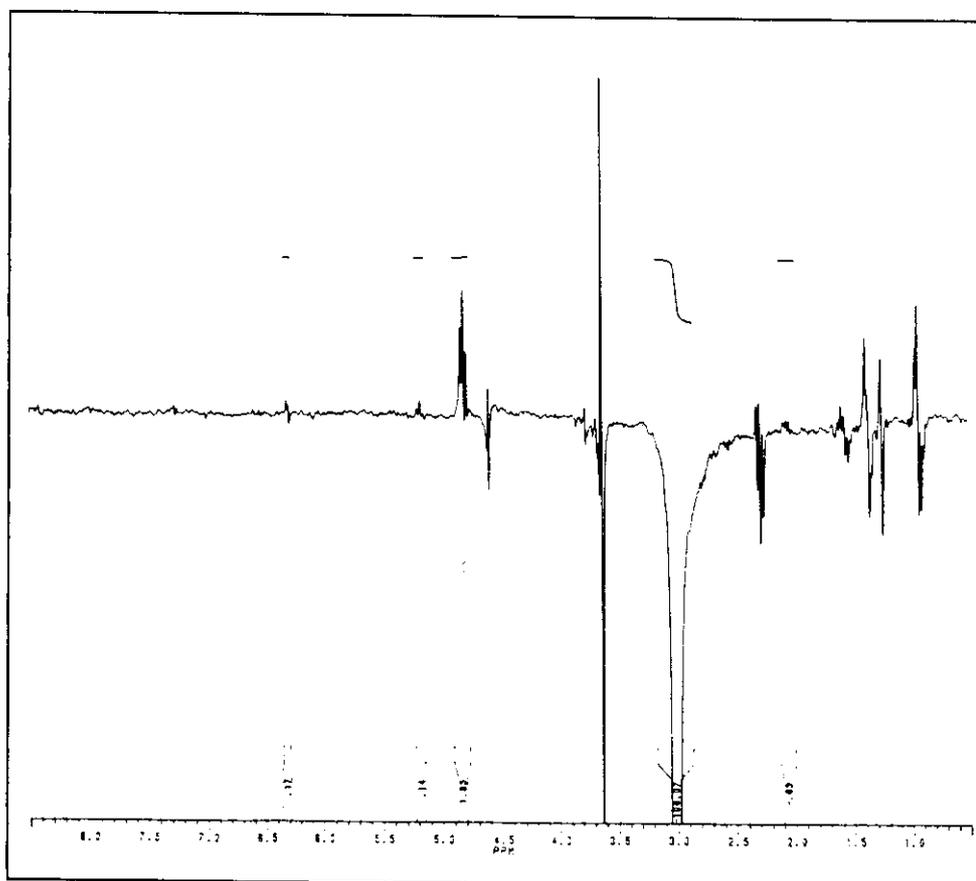
RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O)

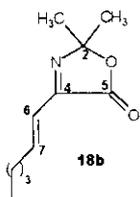
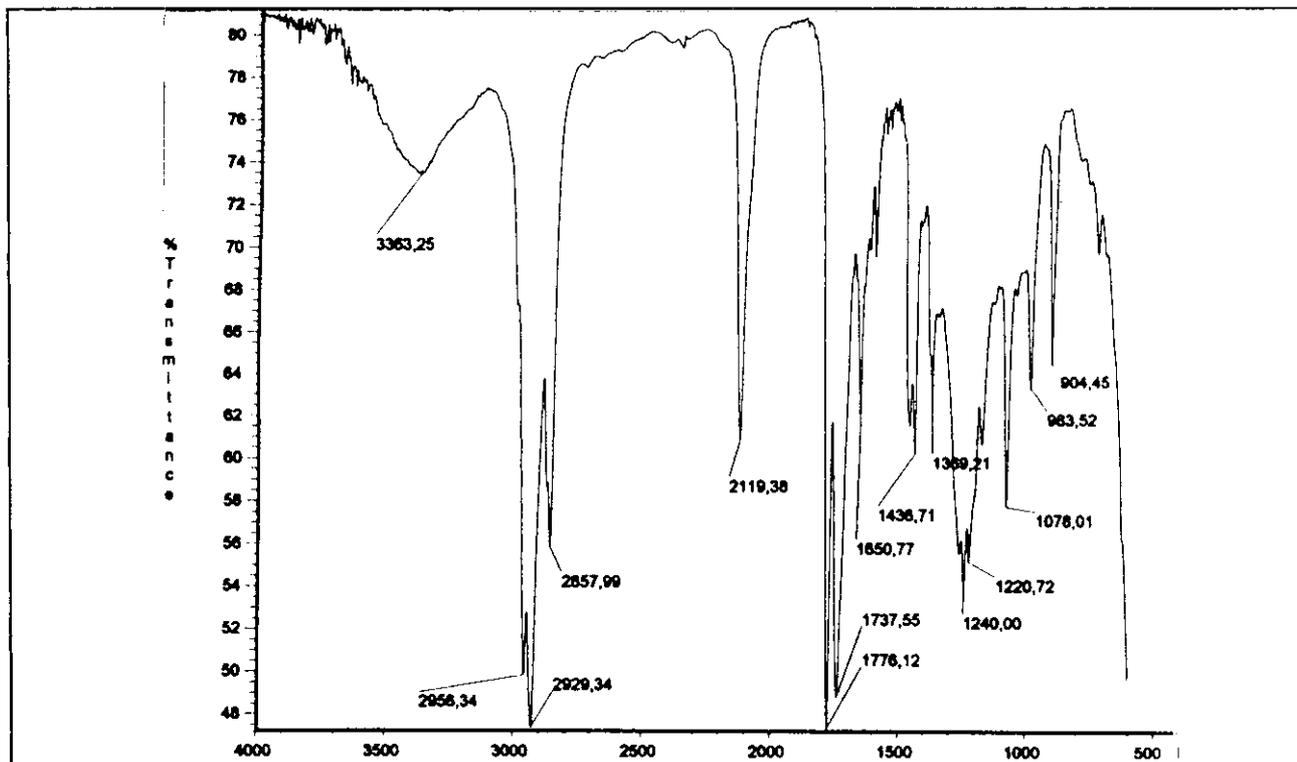
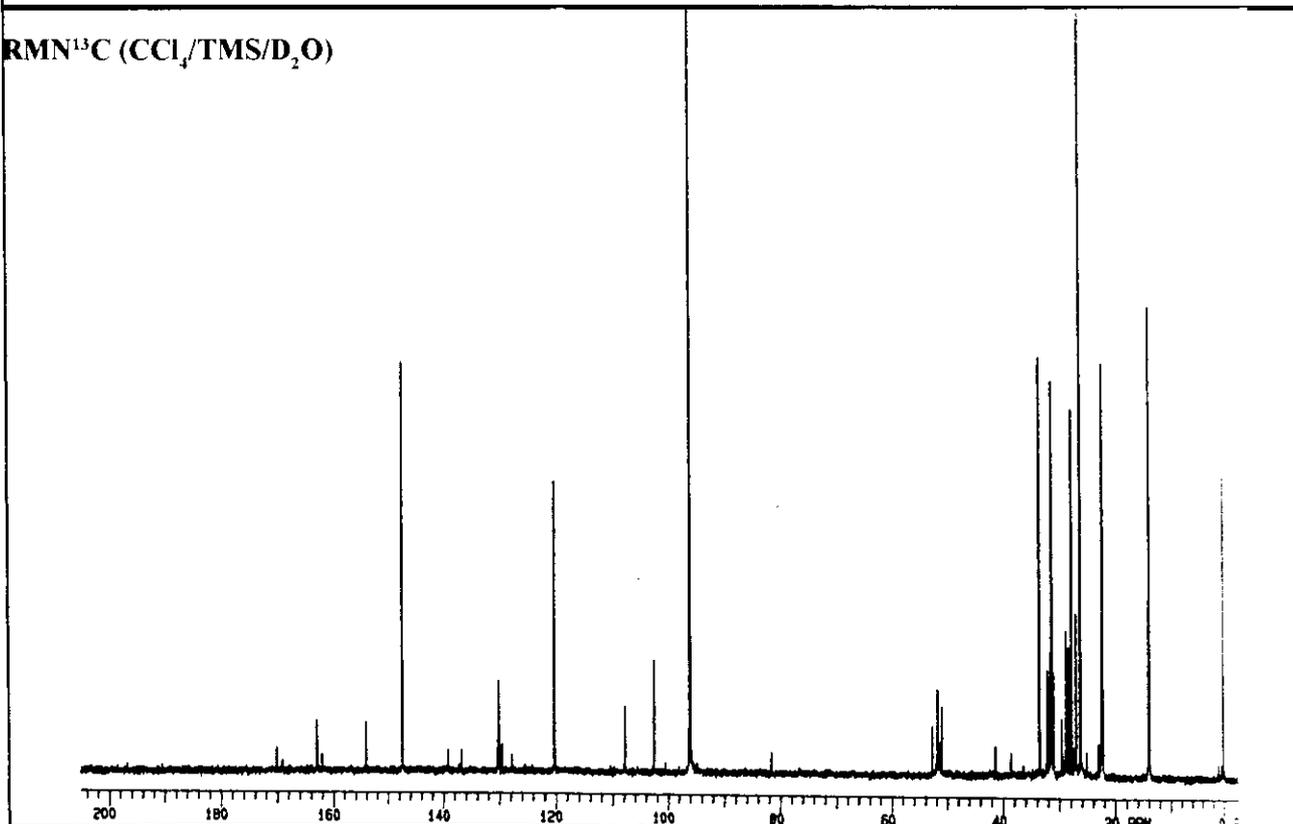


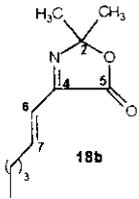
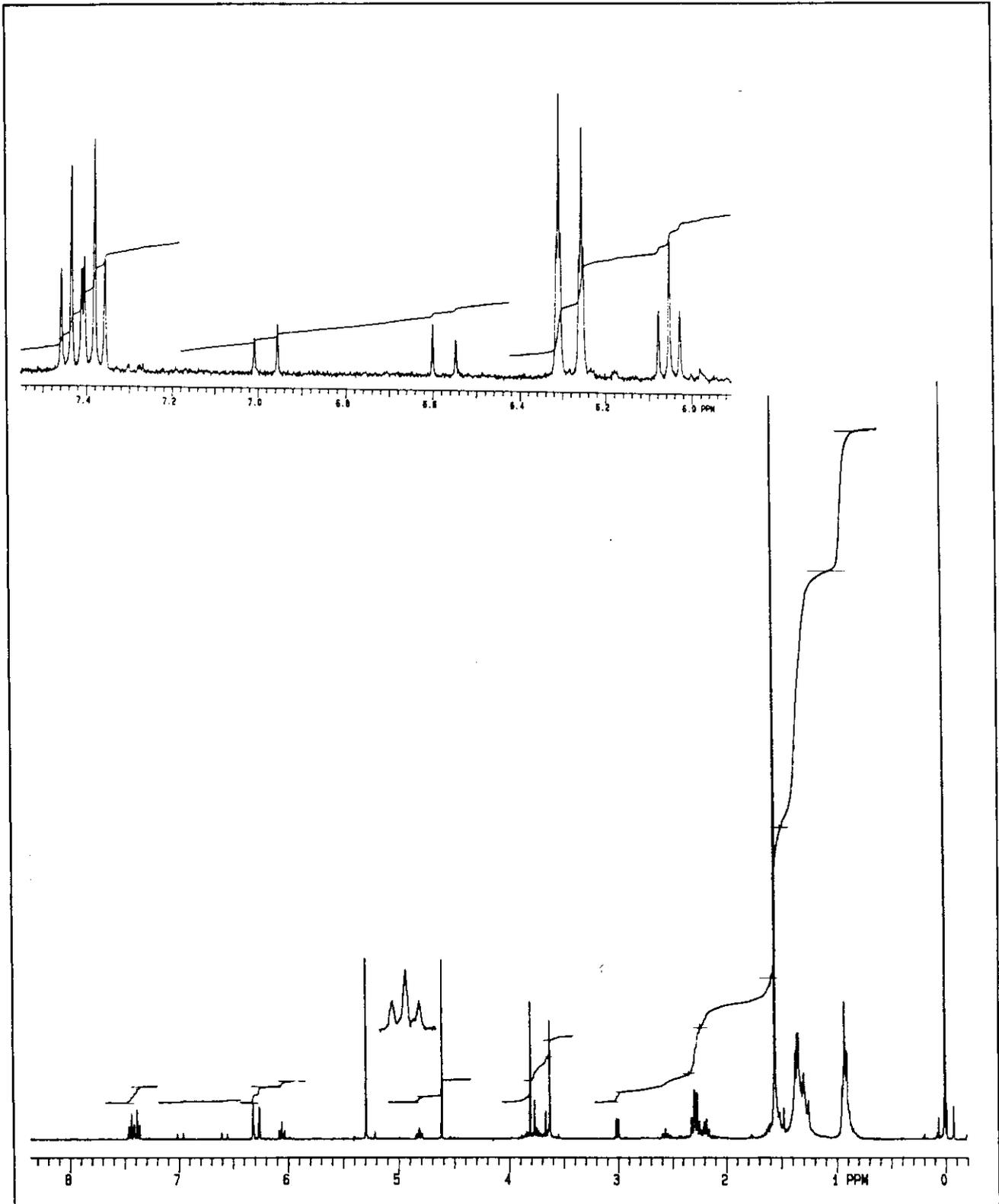
NOE - Diferencial
Irradiação em 2,3ppm

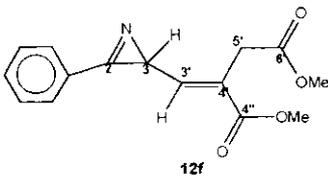


Irradiação em 3,0ppm

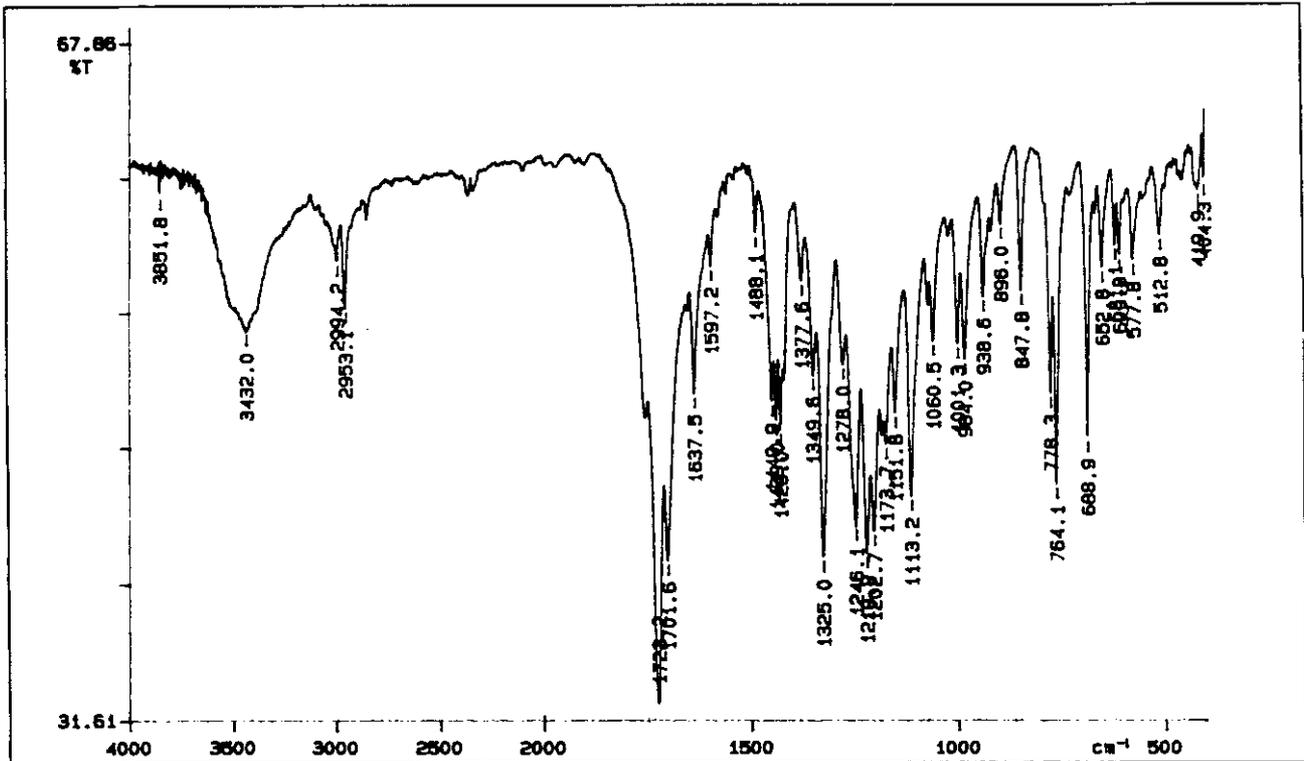
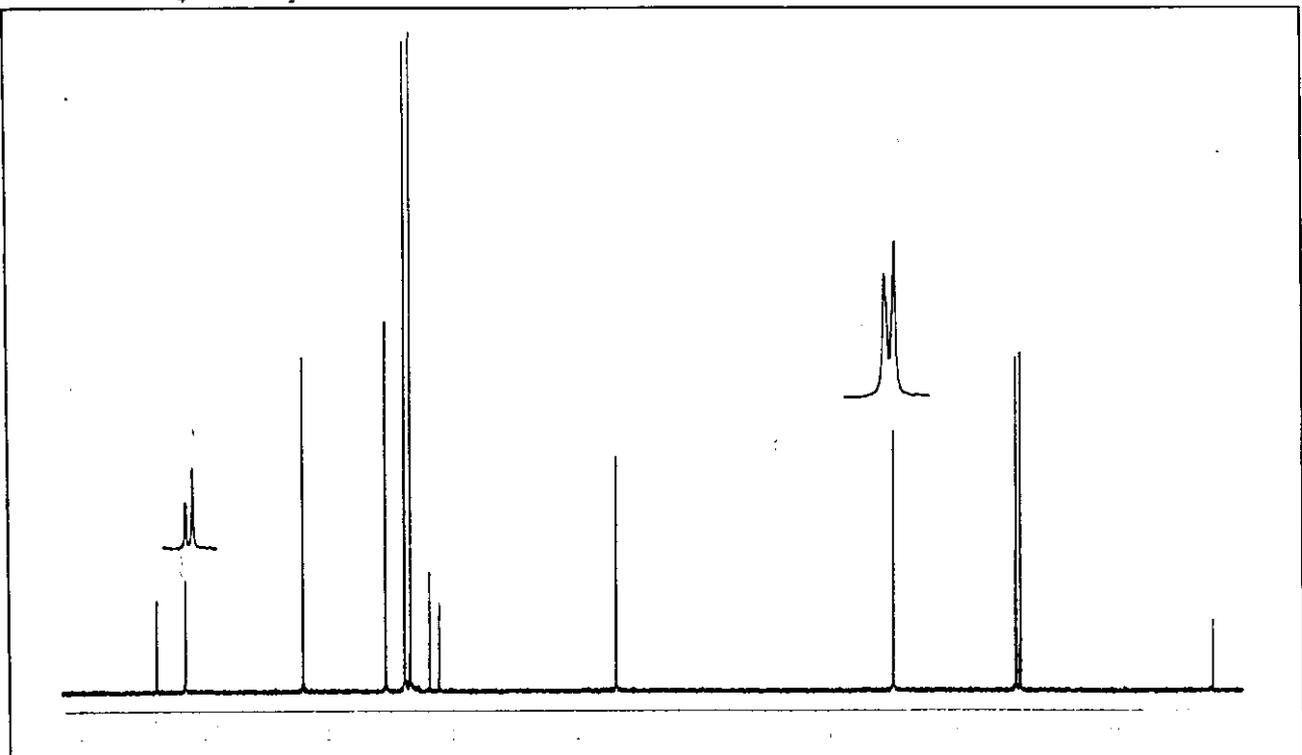


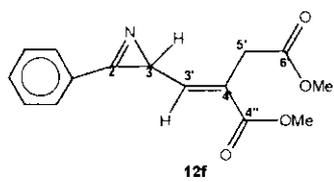
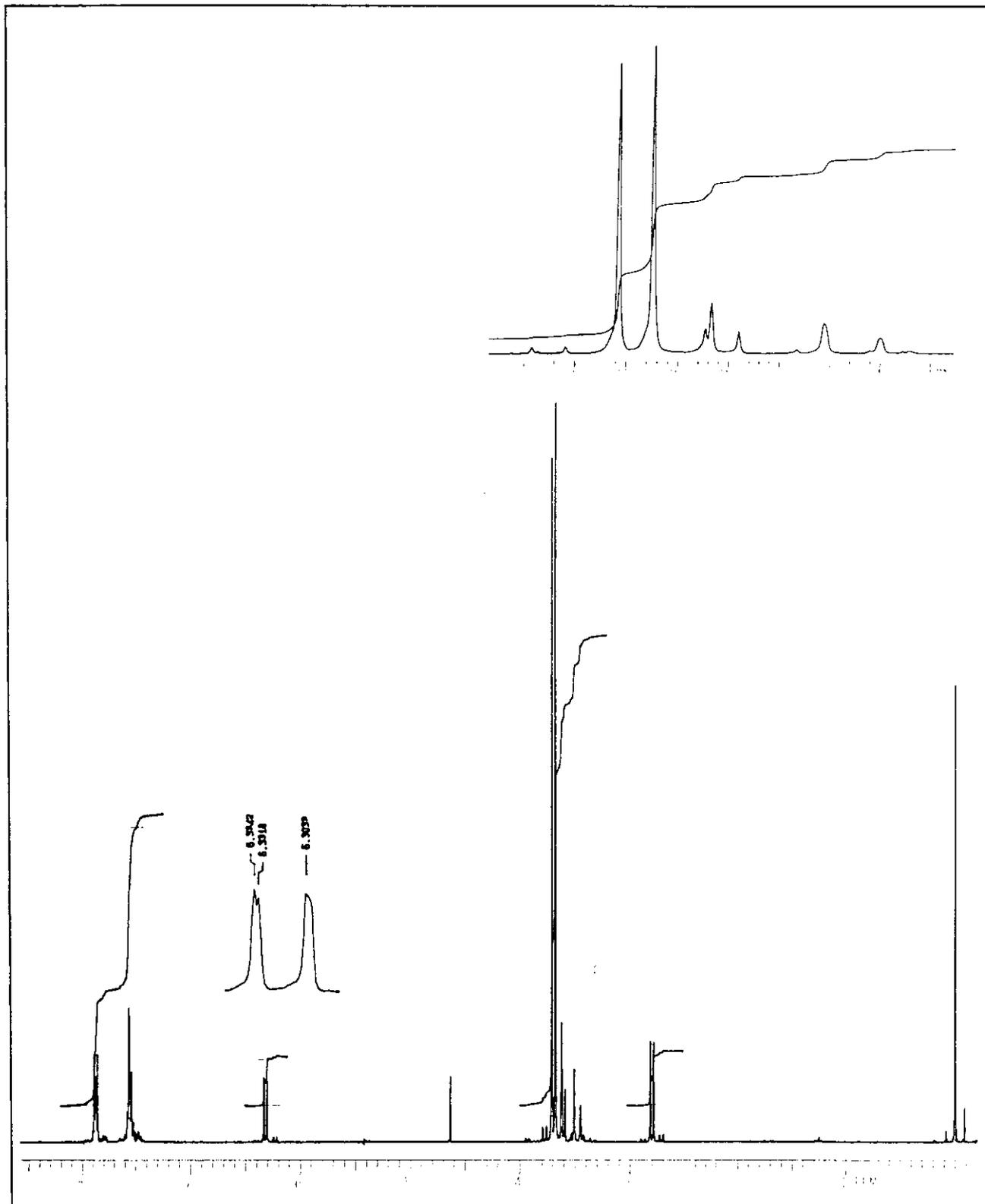
Infravermelho (Filme de CH_2Cl_2)RMN¹³C ($\text{CCl}_4/\text{TMS}/\text{D}_2\text{O}$)

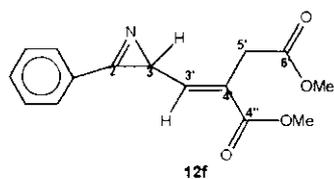
RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O)



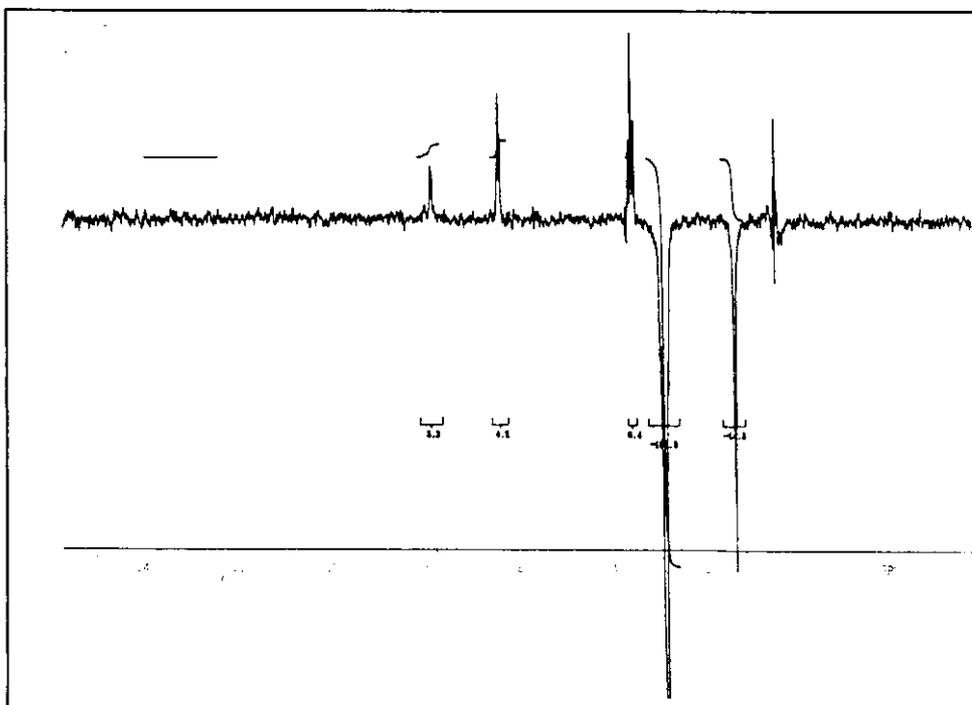
Infravermelho (Pastilha de KBr)

RMN¹³C (CCl₄/TMS/D₂O)

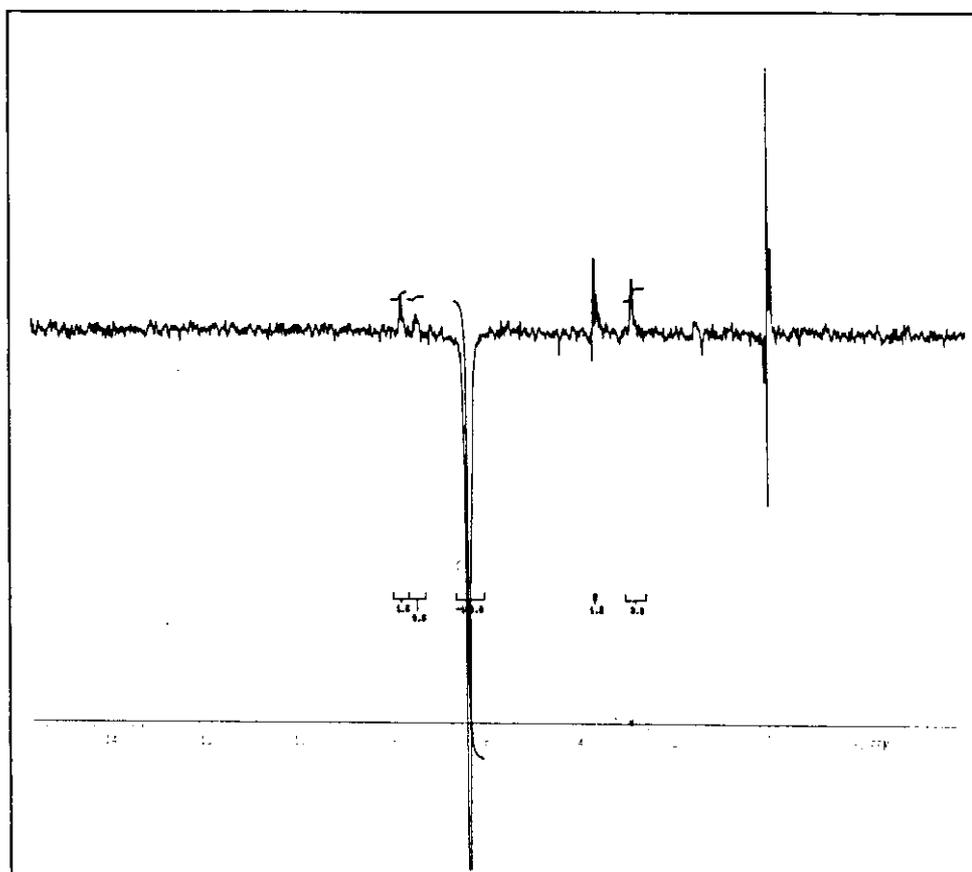
RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O)

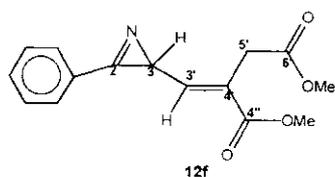


NOE - Diferencial
Irradiação em 2,9ppm

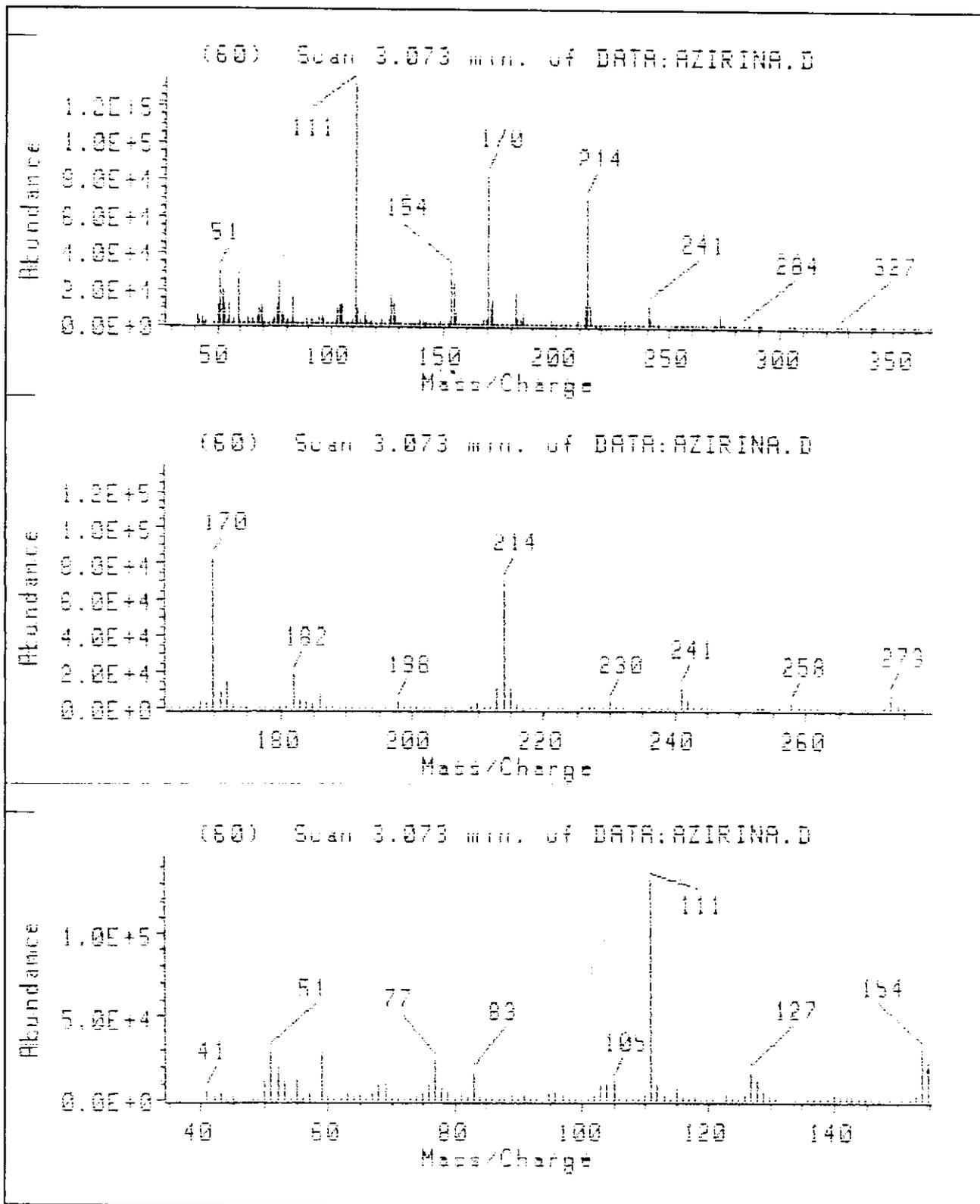


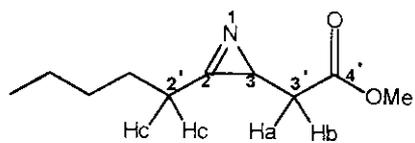
Irradiação em 6,4ppm



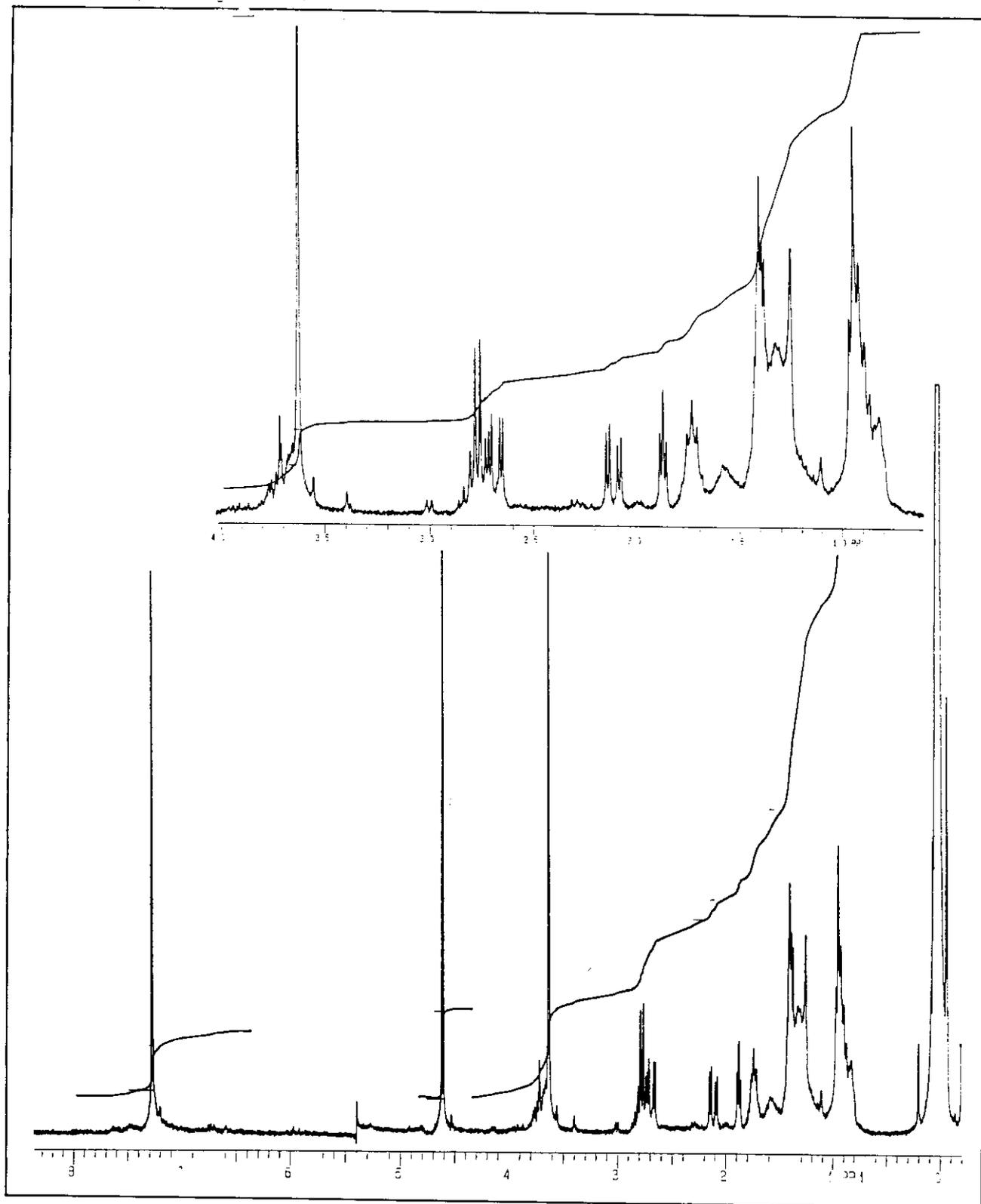


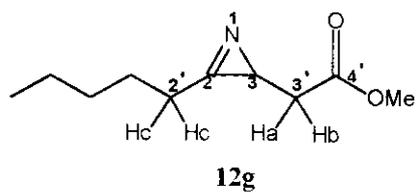
Espectro de massa



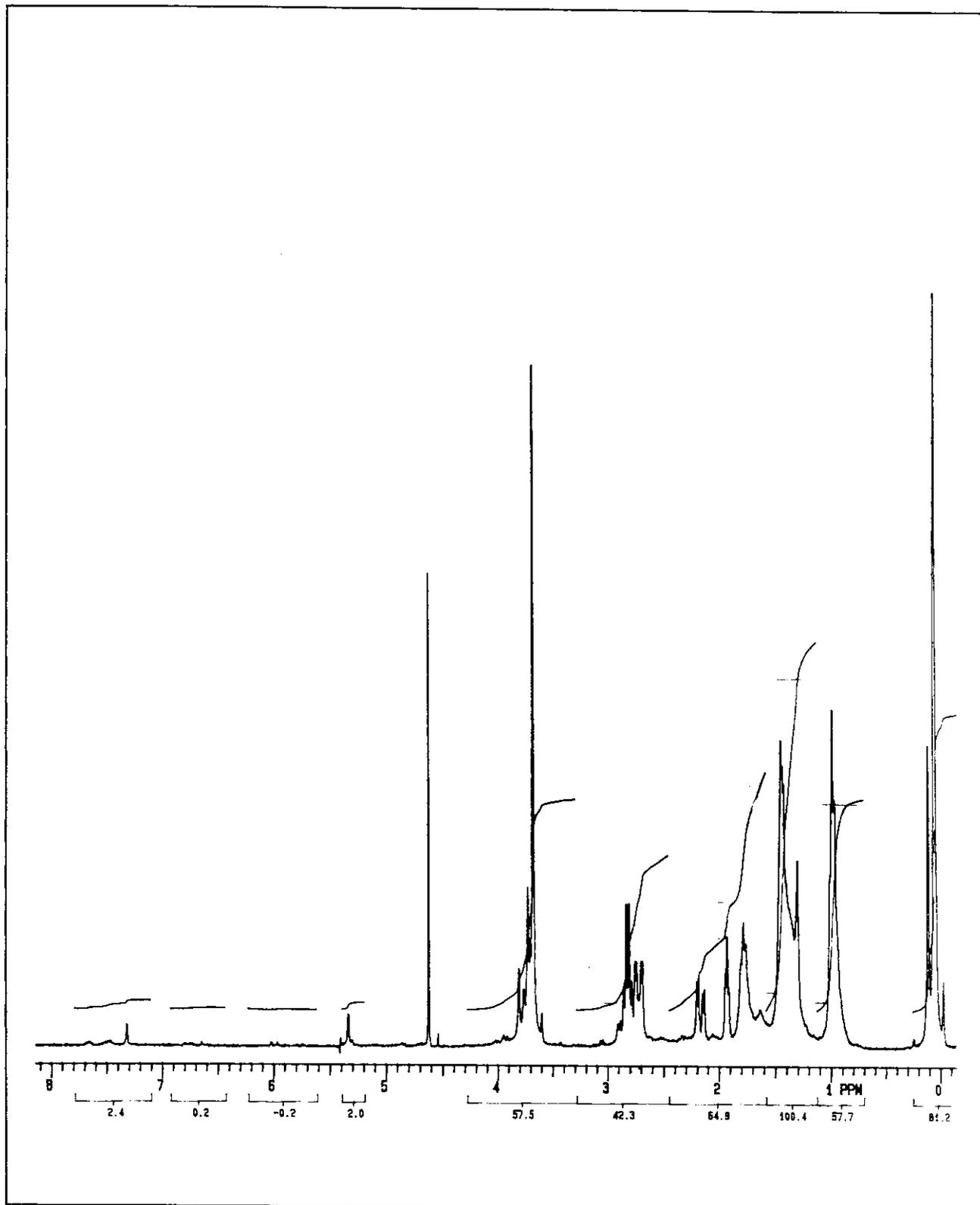


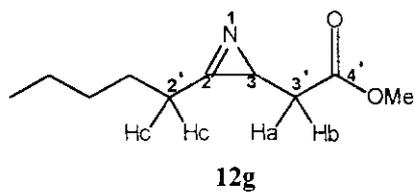
12g

RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O) - Reação realizada em Tolueno

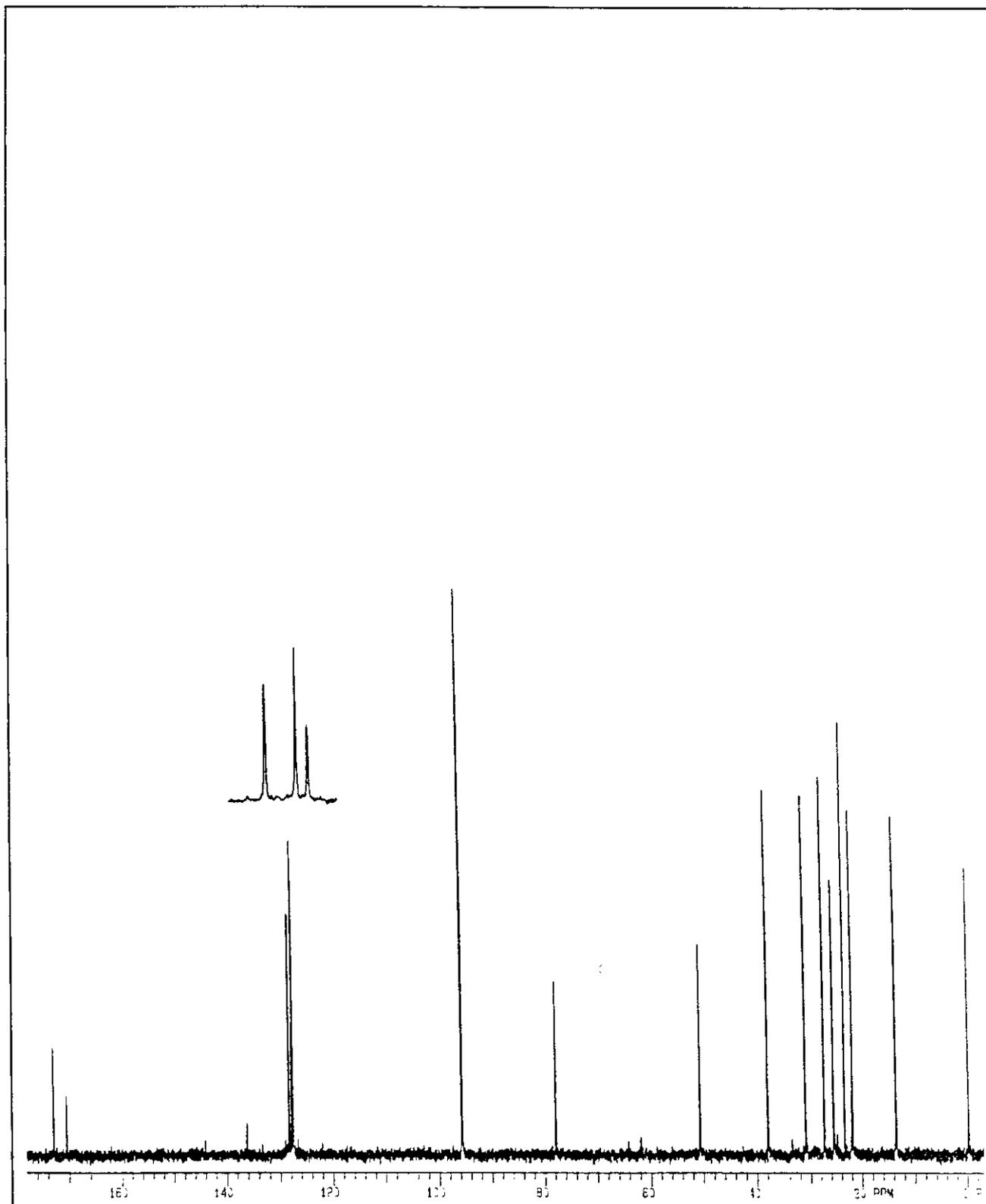


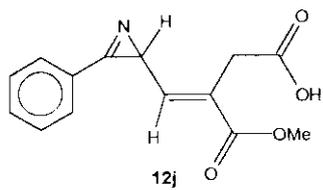
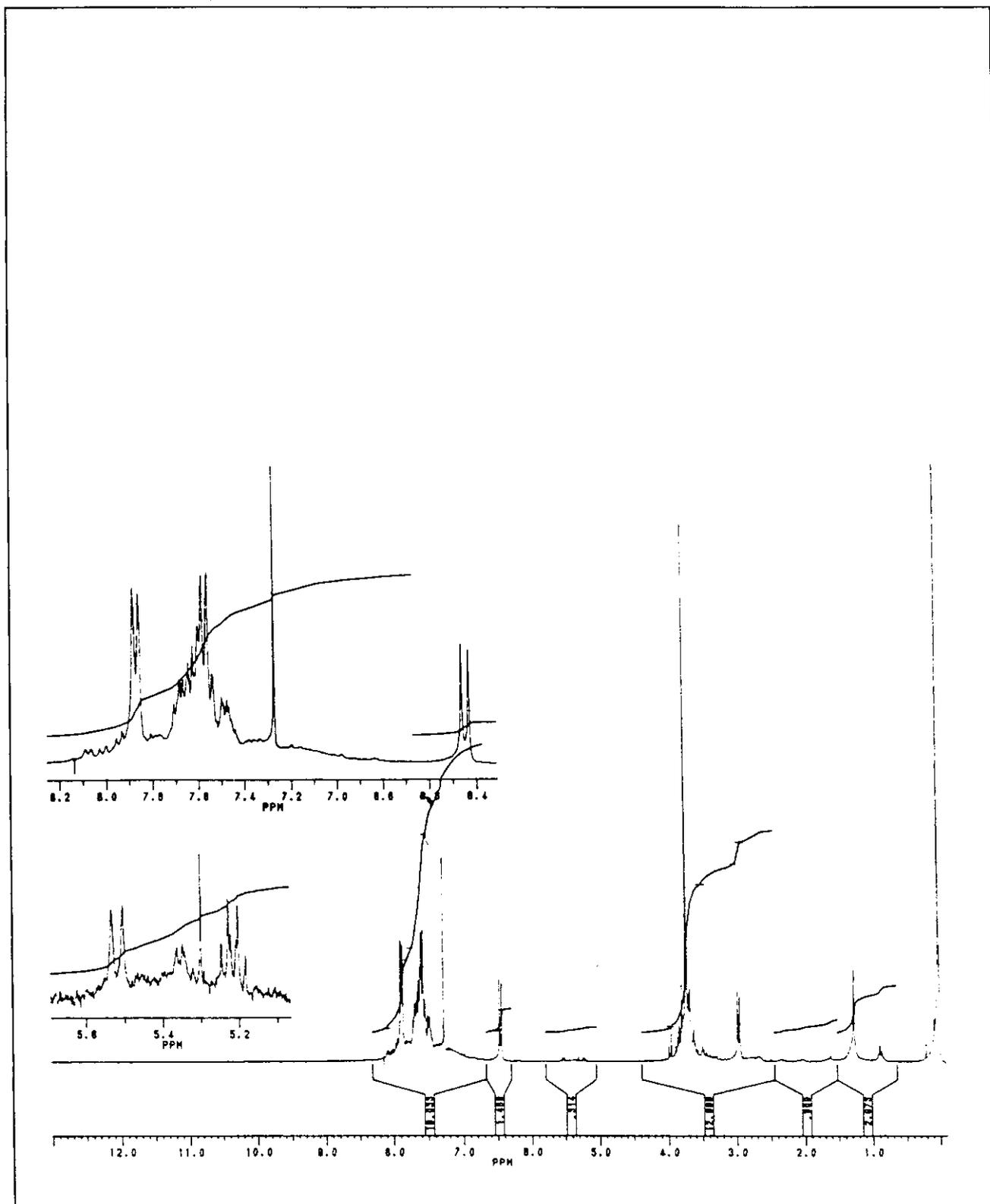
RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O) - Reação realizada em Benzeno

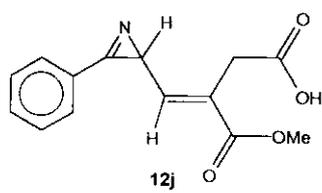
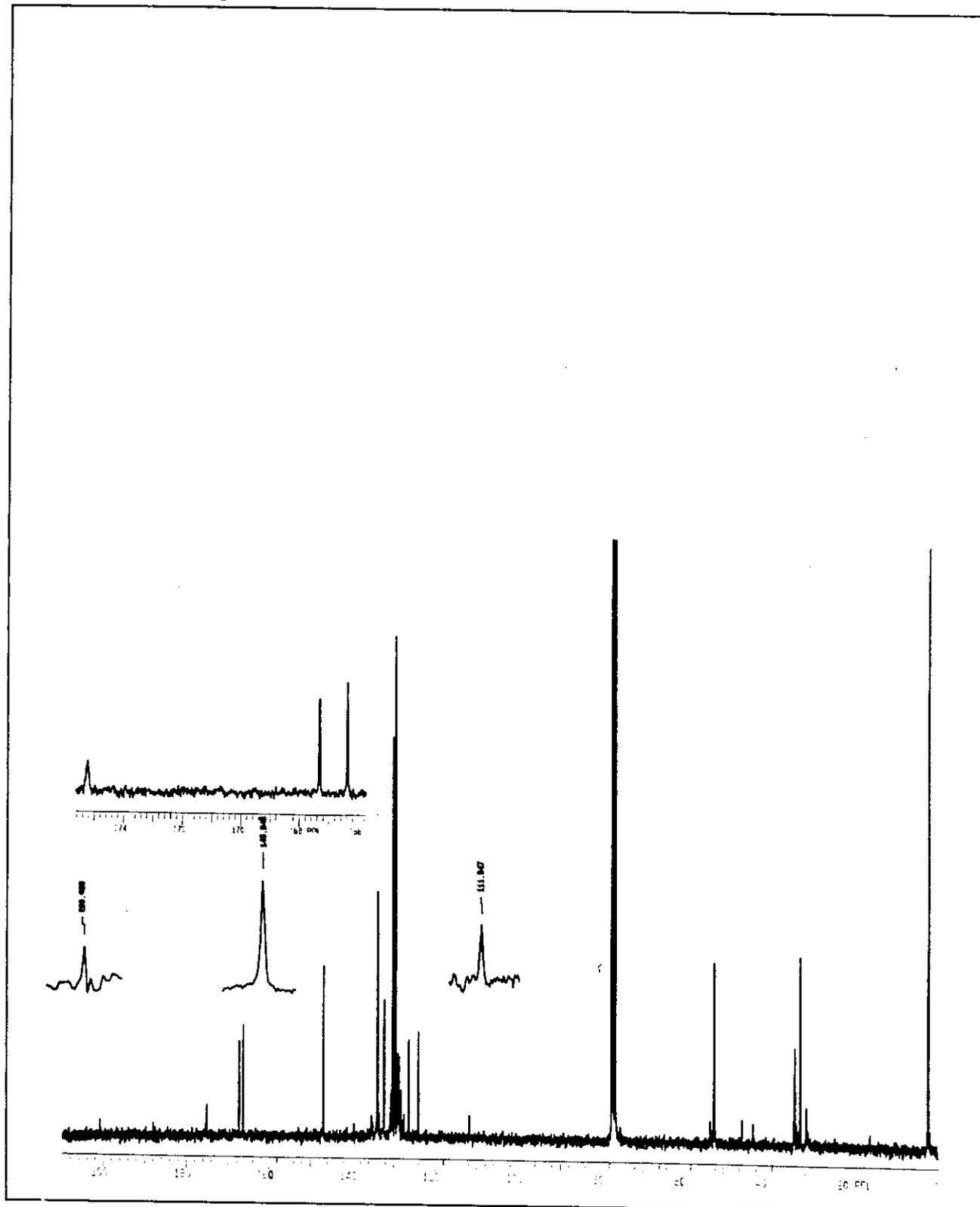


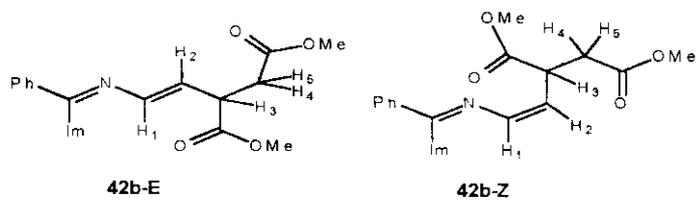


RMN¹³C (CCl₄/TMS/D₂O) - Reação realizada em Tolueno

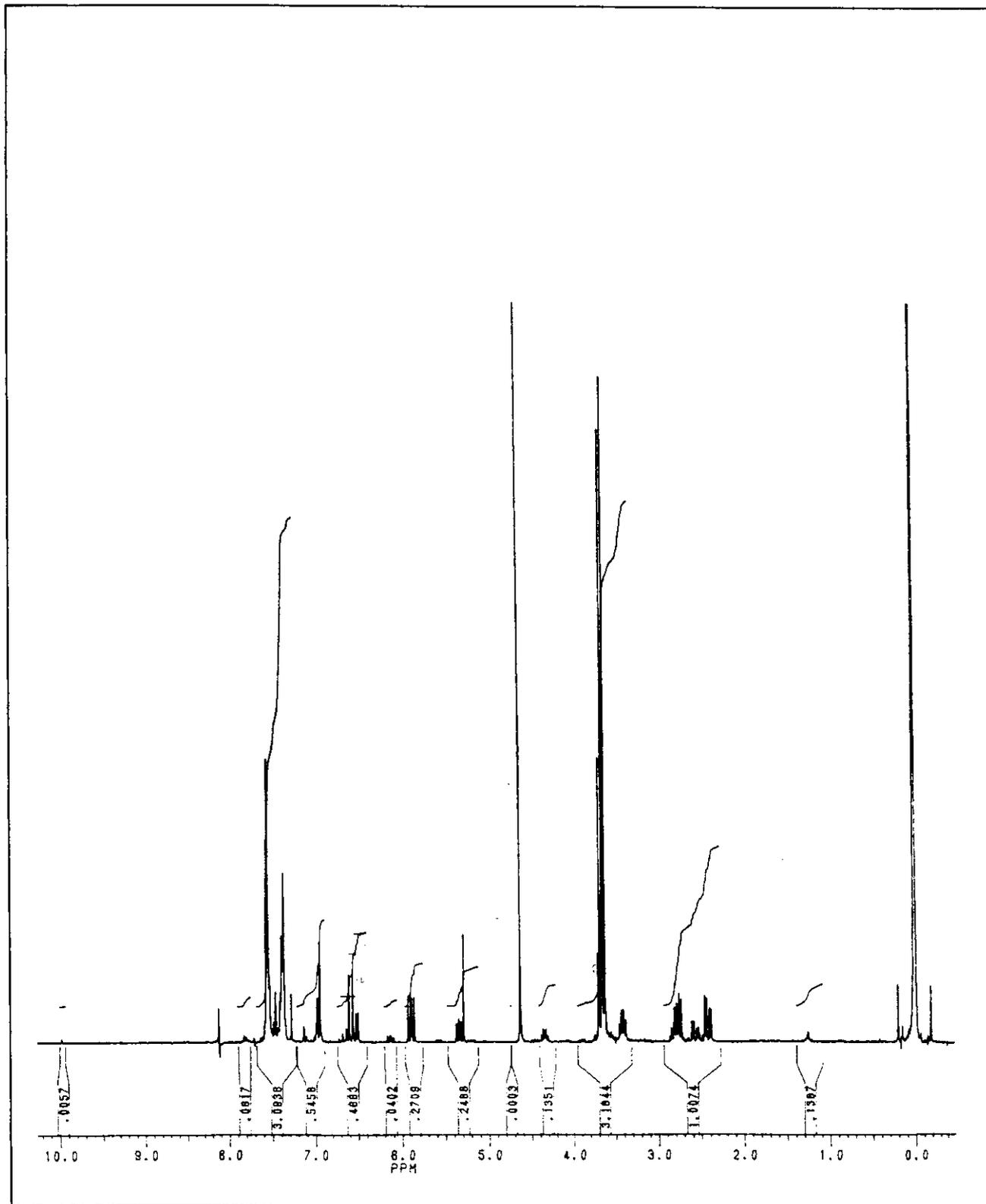


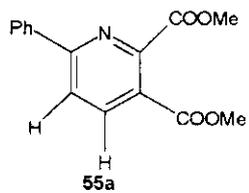
RMN¹ H(CCl₄/TMS/D₂O)

RMN¹³C(CCl₄/TMS/D₂O)

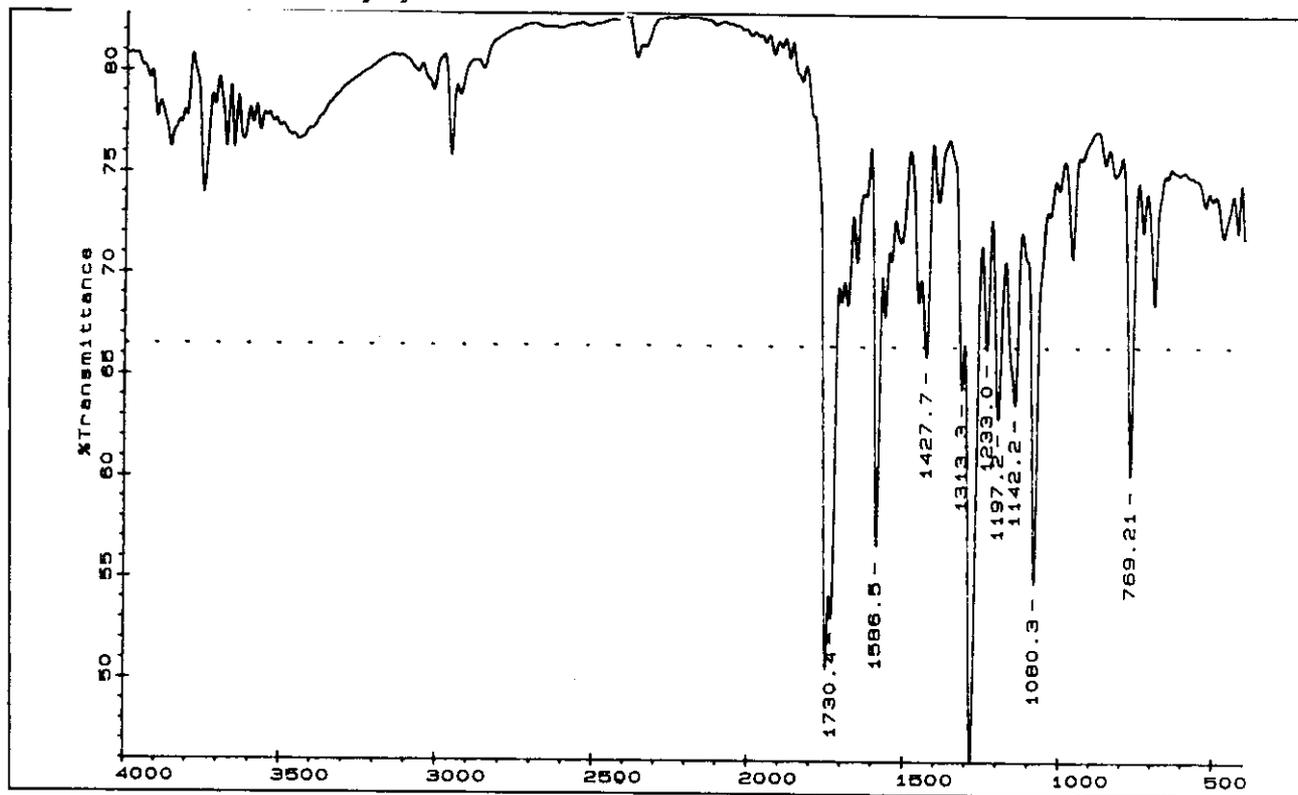


RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O)

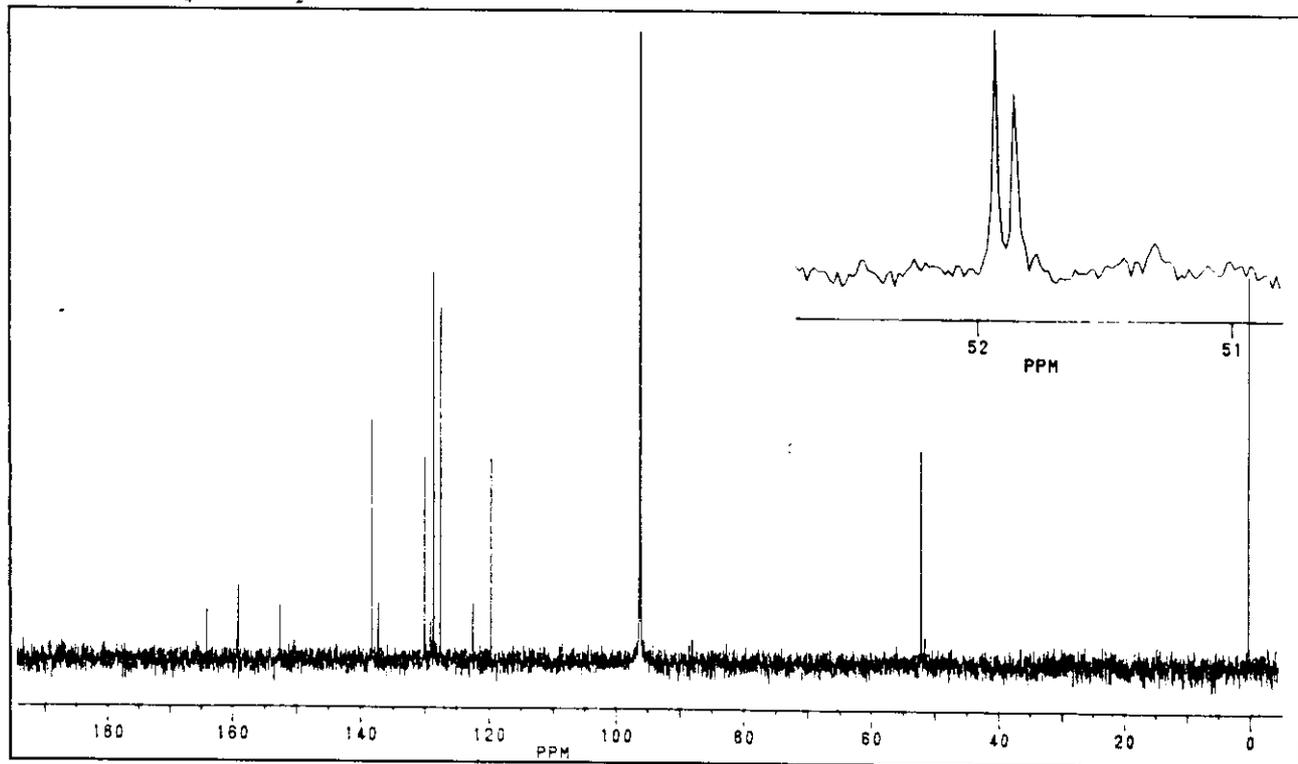


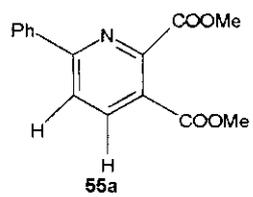
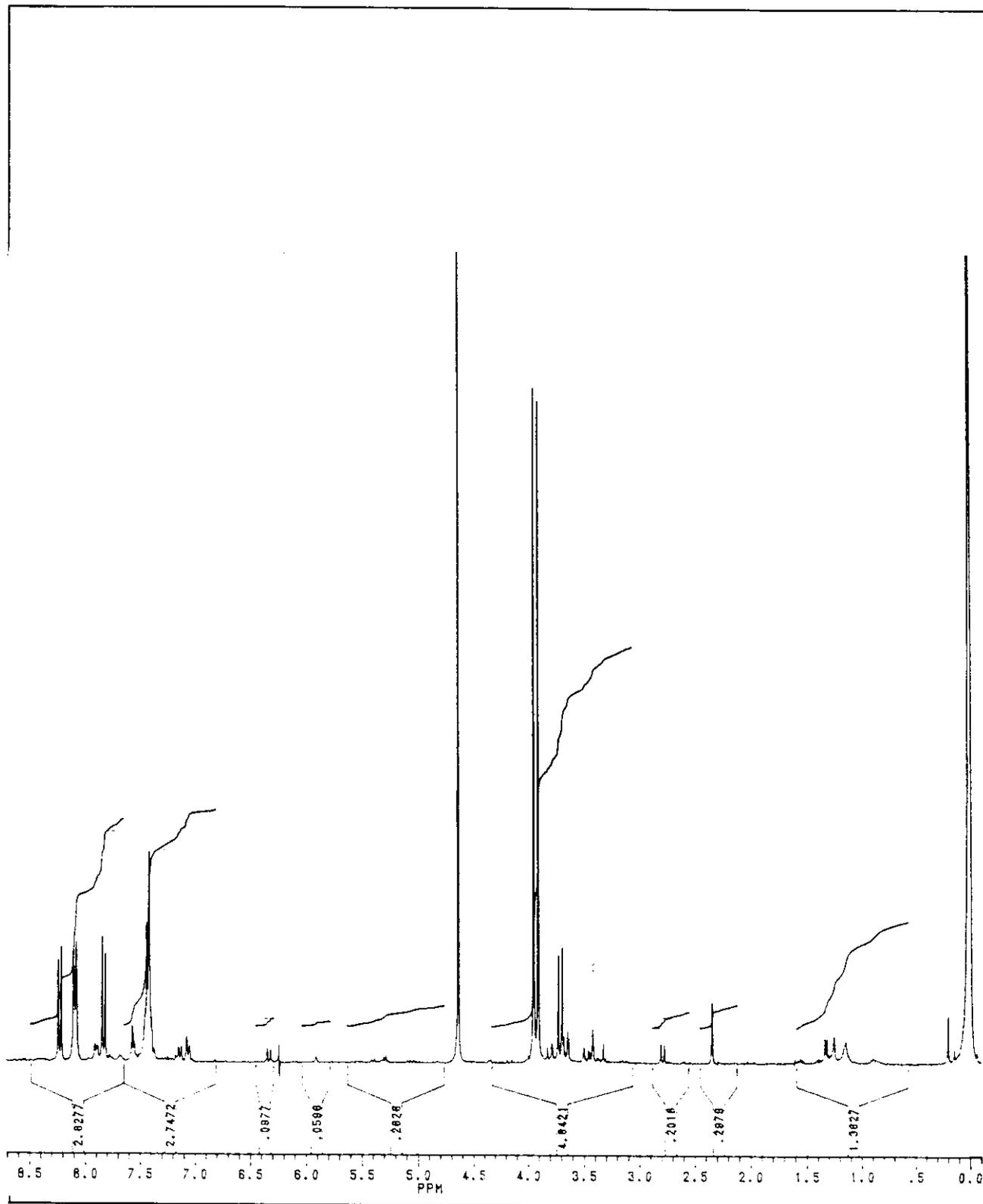


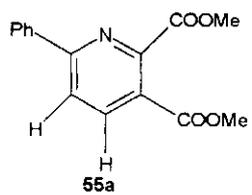
Infravermelho (Filme de CH₂Cl₂)



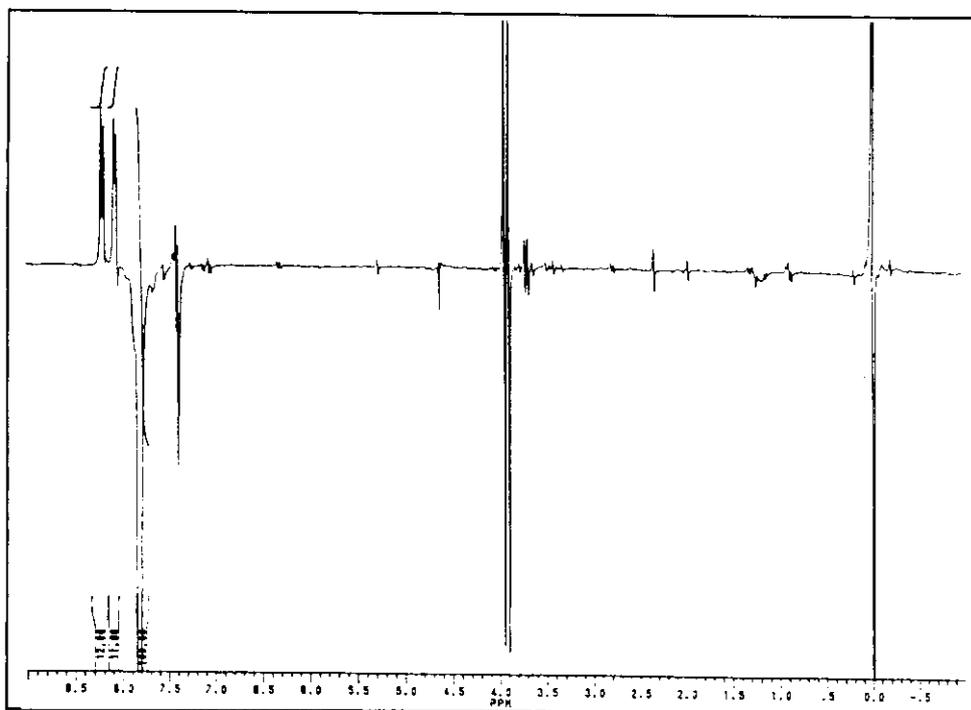
RMN¹³C (CCl₄/TMS/D₂O)



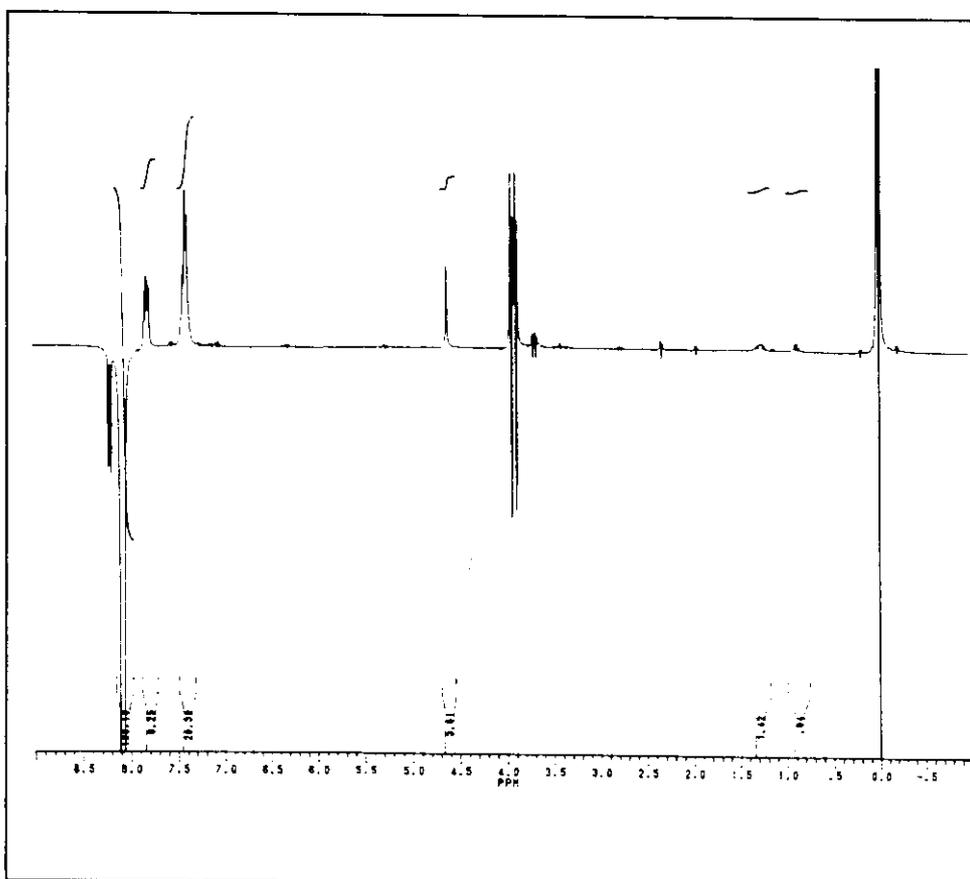
RMN¹H (CCl₄/TMS/D₂O)

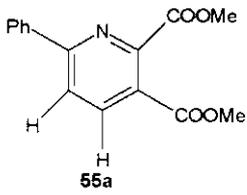


NOE - Diferencial
Irradiação em 7,8ppm



Irradiação em 8,1ppm





Espectro de massa

