

Universidade Estadual de Campinas



Instituto de Química

Tese de Doutorado

Estudo da Reatividade de 1-Azirinas-3-Funcionalizadas Frente a Difenilceteno - Síntese de Novas 2-Pirrolonas e 2-Azetidinonas Derivadas.

Aluno: José Nunes da Silva Júnior

Orientador: Prof. Dr. Albert James Kascheres

Campinas-1996

**Aos meus pais,  
pelo carinho e amor inefáveis**

# AGRADECIMENTOS

Em especial ao prof. Albert James Kascheres pela dedicada orientação e por todos os ensinamentos transmitidos no convívio diário;

Ao CNPq e a FAPESP pelos auxílios financeiros;

Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pela ótima infra-estrutura a mim oferecida para a realização deste trabalho;

Ao corpo técnico do Instituto de Química e, em especial, aos técnicos Cida, Vandinha e Chicão;

Aos profs. Drs. Anita Marsaioli, Fred Fujiwara e Ronaldo Pilli, pela manutenção eficiente do aparato de RMN;

Ao prof. Dr. Luís Carlos Dias pela cessão da referência 64.

Aos amigos do grupo (Cíntia, Fernando, Jair, Luciana, Marcia, Marcus, Patrícia e Sílvio, por terem transformado nosso grupo de pesquisa em uma extensão de minha família;

Aos colegas do andar (Daniela, Marcos, Elias, Luis, Mary, Rafael, Adrian, Paulo, Rodolfo, Cláudia, e demais); pelo convívio super-amigável e pelas valiosas discussões e ensinamentos;

As amigas Nádia e Roseli; pela amizade e apoio recebido desde a graduação;

Aos amigos Mário, Seu Anísio (in memmorian) e Dona Dora, pelo carinho familiar que sempre me dedicaram;

À minha super-amiguinha Maria Eugênia Garcia Porto; pela infável amizade compartilhada durante todos estes anos;

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## Abreviaturas e Símbolos

- AE - análise elementar
- atm. - atmosfera
- °C - graus Celsius ou centígrado
- cm<sup>-1</sup> - 1/centímetro
- COLOC - correlação heteronuclear <sup>2-3</sup> J<sub>H-C</sub>
- d - dubleto
- DABCO - 1,4-diazobiciclo [2.2.2]-octano
- dd - duplo dubleto
- ddd - duplo duplo dubleto
- E.M. - espectro de massa
- eq. - equivalente
- eV - elétron-Volt
- F - formamidina
- G - guanidina
- h - hora
- HETCOR - correlação heteronuclear <sup>1</sup>J<sub>H-C</sub>
- HOMO - orbital molecular ocupado de mais alta energia
- IV - infravermelho
- J - constante de acoplamento
- lit. - literatura
- LUMO - orbital molecular vazio de mais baixa energia
- m - múltiplo
- min. - minuto
- M<sup>+</sup> - íon molecular
- m/z - razão massa/carga
- NOE - efeito nuclear Overhauser
- Nu - nucleófilo

Pd-C - paládio sobre carbono

Prod. - produto

P.F. - ponto de fusão

ppm - partes por milhão

Reag. - reagente

RMN  $^1\text{H}$  - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

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

s - singleto

t - tripleto

t.a. - temperatura ambiente

$\delta$  - deslocamento químico

$\nu$  - número de onda

$\Delta$  - aquecimento

[1,3] - rearranjo sigmatrópico 1,3

## Sumário

Neste trabalho estudamos a reatividade de diferentes 1-azirinas-3-substituídas frente ao difenilceteno visando estabelecer a influência de ligantes, na posição 3 das 1-azirinas, sobre a formação de 5-pirrolin-2-onas. Através deste estudo, tivemos acesso a diferentes 5-pirrolin-2-onas e 2-azetidionas, permitindo-nos sugerir mecanismos pelos quais as reações poderiam ter ocorrido.

Em posse das 5-pirrolin-2-onas, realizamos várias reações com as mesmas, com o intuito de verificarmos sua versatilidade sintética das mesmas. A reação das 5-pirrolin-2-onas com metanol, levou à formação de 5-metoxi-2-pirrolidinonas que, por sua vez, sofreram hidrogenólise sob condições de hidrogenação catalítica, originando perhidrocicloprop[b]pirrol-4-ils.

No entanto, a 5-metoxi-4-metil-4-(3-oxo-(E)-1-butenil)-3,3,5-trifenilperhidro-2-pirrolidinona além de originar a formação do biciclo anterior, também levou à formação de 5-metoxi-4-metil-4-(3-oxo-butil)-3,3,5-trifenilperhidro-2-pirrolidinona quando submetida às condições de hidrogenação catalítica utilizando-se acetato de amônio como inibidor de hidrogenólise.

As 5-pirrolin-2-onas também se mostraram bastante reativas quando submetidas a meio básico, sofrendo um rearranjo e originando 2-pirrolidinonas e 1-benzoil-2-pirrolidinona, dependendo do substituinte inicial na posição 3 da 1-azirina.

A presença de dois centros altamente eletrofilicos nas 5-pirrolin-2-onas, nos permitiu utilizá-los os mesmos na construção de biciclos através da reação com nucleófilos bidentados como hidrazina e hidroxilamina. A reação com hidrazina em excesso levou à formação de derivados hexahidropirrol[2,3-c]pirazol-5-ona. Porém, quando a hidrazina foi utilizada em quantidade equimolar e a reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, obtivemos derivados perhidropirrol[2,3-c]pirazol-5-ona.

A reação das 5-pirrolin-2-onas com hidroxilamina levou à formação de derivados de perhidropirrol[2,3-c]isoxazol-5-ona. Tais compostos foram obtidos como produtos únicos ou pares de epímeros dependendo dos substituintes da posição 3 das 1-azirinas de partida.

# 1-Introdução

1.1 - Nomenclatura de azirinas.....	01
1.2 - Propriedades.....	01
1.3 - Síntese de 1-Azirinas.....	02
1.3.1 - Reação de Neber.....	02
1.3.2 - Termólise e Fotólise de Vinilazidas.....	03
1.3.3 - Fotólise de Oxazóis.....	04
1.3.4 - Termólise de oxazafosfolinas.....	05
1.3.5 - Adição de Metileno a Nitrilas.....	05
1.4 - Reações de 1-Azirinas.....	05
1.4.1 - Decomposição Térmica e Rearranjo de 1-Azirinas.....	06
1.4.2 - Reações de 1-Azirinas como Eletrófilos e como Nucleófilos.....	07

2-Objetivos .....	15
-------------------	----

# 3-Resultados e Discussão

3.1 - Reações de 1-azirinas-3-funcionalizadas com difenilceteno.....	16
3.1.1 - Reação da 1-azirina <b>28</b> com difenilceteno <b>19</b> .....	16
3.1.2 - Definição da estrutura do <b>aduto 1:1 (29a)</b> .....	20
3.2 - Reação das 1-azirinas <b>45,49,50,51</b> .....	23
3.3 - Estudo Mecânico.....	25
3.4 - Tentativa da reação da 1-azirina <b>28</b> com dicloroceteno.....	36
3.5 - Reação das 1-azirinas-3-N-ariliminas <b>33</b> com difenilceteno <b>19</b> - Obtenção de 2-azetidionas derivadas <b>54</b> .....	38
3.5.1 - Caracterização das 2-azetidionas <b>54</b> .....	41
3.6 - Reações das 5-pirrolin-2-onas ( <b>29</b> )	
3.6.1 - Adição de Nucleófilos	
3.6.1.a - Adição de H <sub>2</sub> O - Obtenção de uma 5-hidroxi-2-Pirrolidinona ( <b>57</b> ).....	42
3.6.1.b - Adição de Metanol - Obtenção de 5-metoxi-2-pirrolidinonas ( <b>60,61</b> ).....	44

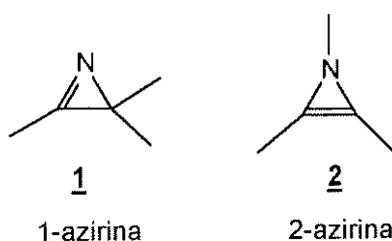
3.6.1.c - Adição de H <sub>2</sub> O e diferentes alcoois - Estudo sobre a influência do volume do nucleófilo na escolha da face de incorporação.....	50
3.7 - Hidrogenação da 5-Metoxi-2-Pirrolidinona ( <b>60a</b> + <b>61a</b> ).....	52
3.8 - Hidrogenação da 5-metoxi-2-pirrolidinona ( <b>60a</b> ) usando AcNH <sub>4</sub> como inibidor de hidrogenólise.....	62
3.9 - Tentativas de ciclização de <b>68</b> .....	67
3.10 - Reação das 5-pirrolin-2-onas ( <b>29</b> ) com K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> - Obtenção de 2-pirrolidinonas ( <b>71</b> ) e 1-benzoil-2-pirrolidinonas ( <b>72</b> ).....	74
3.10 - Reação das 5-pirrolin-2-onas ( <b>29</b> ) com dinucleófilos	
3.10.1 - Reação com hidrazina.....	86
3-10.2 - Reação com hidroxilamina.....	98
3-10.2.1 - Análise do espectro de massa de <b>81a</b> , <b>b</b> , <b>c</b> .....	104
3-10.2.2 - Análise dos Dados Espectrométricos dos compostos <b>73</b> e <b>81</b> .....	106
<b>4- Conclusão</b> .....	112
<b>5 - Parte Experimental</b> .....	113
5-1 - Preparação do $\alpha$ -metil-cinamaldeído dimetilacetal.....	114
5-2 - Preparação do 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxipropano.....	115
5-3 - Preparação do 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxipropeno.....	116
5-4 - Preparação de <b>53</b> .....	117
5-4 - Preparação de <b>52</b> .....	118
5-5 - Preparação de <b>28,45,49,50,51</b> .....	119
5-6 - Preparação da benzilhidrazona <sup>(83)</sup> .....	120
5-7 - Preparação da 2-díazo-1,2-difenil-etanona (diazocetona) <sup>(82)</sup> .....	120
5-8 - Preparação do brometo de carboximetila trifenil fosfônio <sup>(79)</sup> .....	121
5.9 - Preparação do carboximetileno trifenilfosforano <sup>(79)</sup> .....	122
5-10 - Preparação do cloreto de benzoiltrifenilfosfônio <sup>(80)</sup> .....	122
5-11 - Preparação do benzoilmetileno-trifenilfosforano <sup>(80)</sup> .....	122

5-12 - Preparação formilmetilenotriifenilfosforano <sup>(81,82)</sup> .....	123
5-13 - Preparação de <b>29a</b> .....	124
5-14 - Preparação de <b>29b</b> .....	125
5-15 -Preparação de <b>29c</b> .....	126
5-16- Preparação de <b>29d</b> .....	127
5-17 - Preparação de <b>29e</b> .....	128
5-18 - Preparação de <b>73a</b> .....	129
5-19 - Preparação de <b>73b</b> .....	130
5-20 - Preparação de <b>81a</b> .....	131
5-21 - Preparação de <b>81b</b> .....	132
5-22 - Preparação de <b>81c</b> .....	133
5-23 - Preparação de <b>81d</b> .....	134
5-24 - Preparação de <b>71a</b> .....	135
5-25 - Preparação de <b>71b</b> .....	136
5-26 - Preparação de <b>60a</b> .....	137
5-27 - Preparação de <b>61</b> .....	138
5-28 - Preparação de <b>60b</b> .....	139
5-29 - Preparação de <b>61b</b> .....	140
5-30 - Preparação de <b>60c</b> .....	141
5-31 - Preparação de <b>61c</b> .....	142
5-32 - Preparação de <b>72</b> .....	143
5-33 - Preparação de <b>64a</b> .....	144
5-34 - Preparação de <b>64b</b> .....	145
5-35 - Preparação de <b>68</b> .....	146
5-36 - Preparação de <b>75</b> .....	147
5-37 - Preparação de <b>54 e 55</b> -Procedimento Geral.....	148
5-37.1 - Obtenção de <b>54a e 55a</b> .....	148
5-37.2 - Obtenção de <b>54b e 55b</b> .....	149
5-37.3 - Obtenção de <b>54c e 55c</b> .....	150
<b>6- Bibliografia</b> .....	<b>151</b>
<b>7- Espectros</b> .....	<b>155</b>

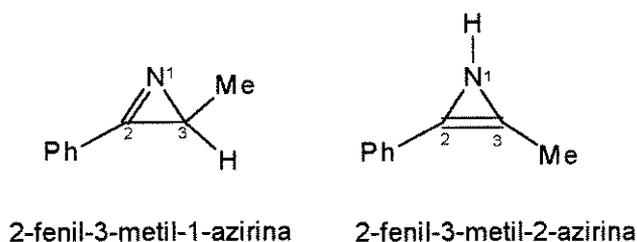
# 1-Introdução

## 1.1 - Nomenclatura de azirinas

Azirina é um termo usado para descrever um heterociclo de três membros contendo um nitrogênio e uma dupla ligação. Há duas formas isoméricas (1 e 2) as quais têm sido designadas pelo Chemical Abstracts e “The Ring Index” <sup>(1)</sup>, como 2H- e 1H-azirina, respectivamente.



Entretanto, em um sistema de nomenclatura que tem sido usado mais frequentemente, no qual a posição da dupla ligação é designada, 1 e 2 são referidas como 1-azirinas e 2-azirinas respectivamente. Abaixo encontram-se dois exemplos da utilização desta nomenclatura.



## 1.2 - Propriedades

A química das azirinas tem sido explorada intensamente nas últimas décadas por causa de suas aplicações teóricas, mecanísticas e sintéticas. Os interesses teóricos e mecanísticos estão associados com a estrutura, estabilidade e energia tensional inerente às azirinas, além da habilidade do sistema em participar de vários caminhos distintos e cursos de muitas reações mecanisticamente significantes. O potencial sintético para suas transformações em outros sistemas heterocíclicos também é muito interessante.

Embora as 1-azirinas sejam bem conhecidas, não há exemplos de 2-azirinas que tenham sido obtidas nas diversas tentativas de suas sínteses<sup>(2-6)</sup>. As 2-azirinas são de interesse teórico, pois elas representam um sistema conjugado com  $4\epsilon\pi$  e, de acordo com as regras de Huckel, não seriam estabilizadas por deslocalização de elétrons. De fato, a teoria dos orbitais moleculares prediz que a deslocalização de elétrons no anel resulta em um sistema  $\pi$  menos estável que o análogo com a cadeia aberta<sup>(6)</sup>.

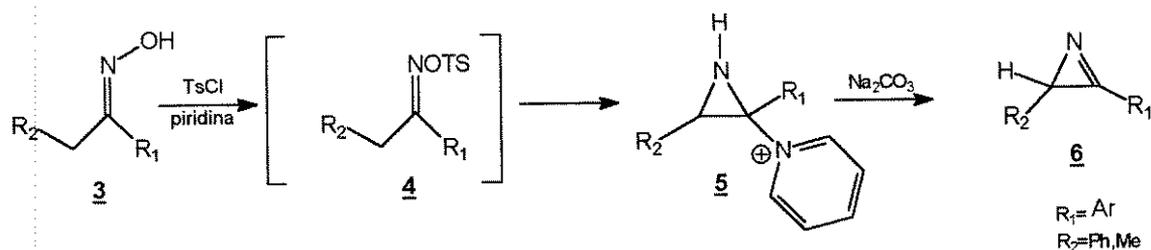
Tais sistemas são relativamente instáveis e são designados como anti-aromáticos<sup>(7-8)</sup>. As 1-azirinas são mais estáveis, como mostrou Pople e seus colaboradores<sup>(9)</sup> que calcularam que a energia do estado fundamental de 1-azirinas é cerca de 40,5 Kcal/mol menor que de 2-azirinas. Clark<sup>(10)</sup> obteve 27 Kcal/mol para esta mesma diferença.

### 1.3 - Síntese de 1-Azirinas

Vários métodos para a síntese de 1-azirinas são disponíveis. Dentre eles a reação de Neber, as termólise e fotólise de vinilazidas e isoxazóis, e a termólise de oxazafosfolinas, são os mais conhecidos:

#### 1.3.1 - Reação de Neber

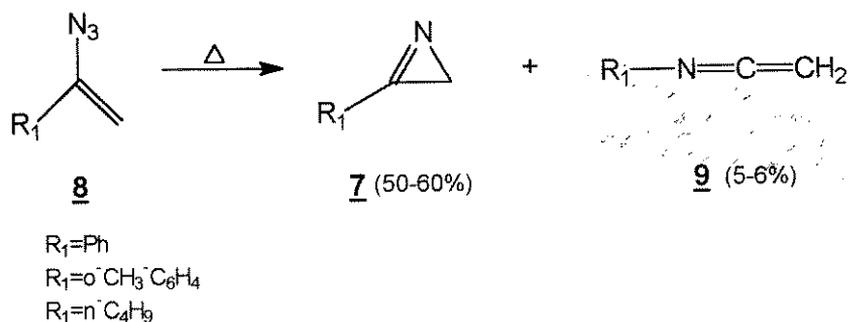
Em 1932, Neber e colaboradores sugeriram pela primeira vez a formação de 1-azirinas (**6**) na conversão das oximas **3** em iminotosilatos **4** com base<sup>(11,12)</sup>.



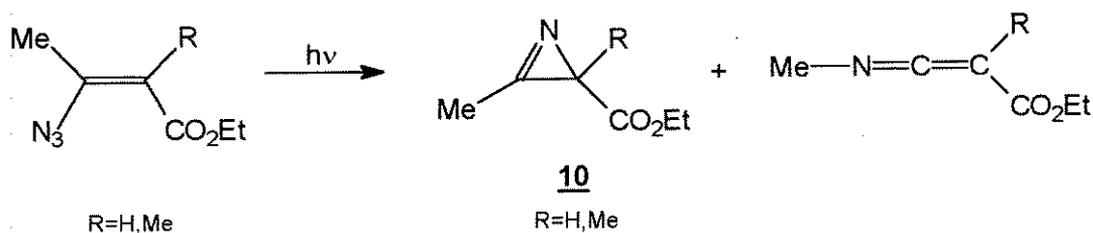
As estruturas das 1-azirinas **6** foram confirmadas por Cram e colaboradores em 1953<sup>(13)</sup>. Eles encontraram que na presença de cloreto de tosilato e piridina, as oximas **3** são convertidas, via **4**, nas aziridinas **5**, e 1-azirinas poderiam, então, serem preparadas pelo tratamento de **5** com carbonato de sódio.

### 1.3.2 - Termólise e Fotólise de Vinilazidas

Em 1961, Smolinsky reportou a primeira síntese geral de 1-azirinas (**7**) pela termólise em fase vapor de vinilazidas<sup>(14,15)</sup> **8**. Rendimentos moderados (50-60%) das 1-azirinas (**7**) foram obtidos junto com pequenas quantidades (5%) de aldocetenoiminas **9**.

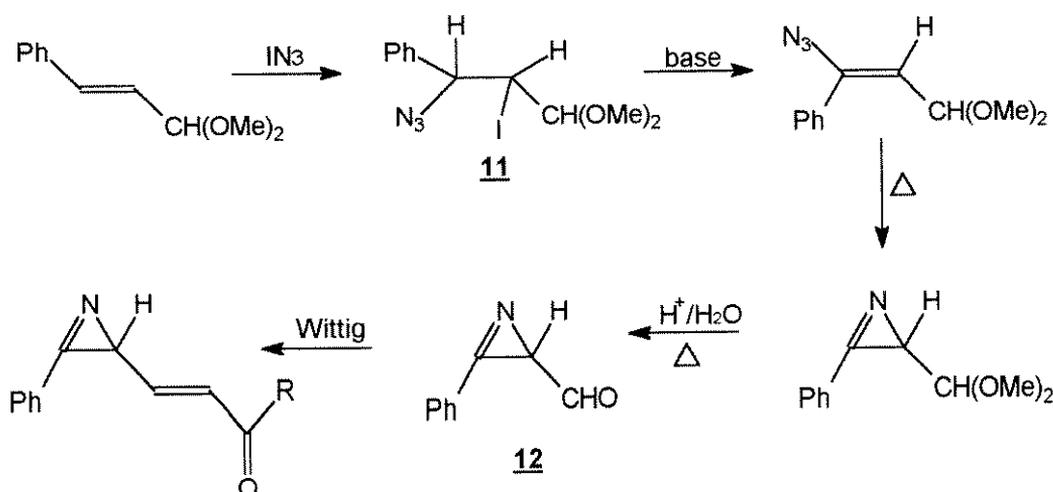


A fotólise de vinilazidas também produz 1-azirinas. Harvey e Ratts<sup>(16)</sup> reportaram a síntese de 1-azirinas **10** através de fotólise de  $\beta$ -azido crotonatos.



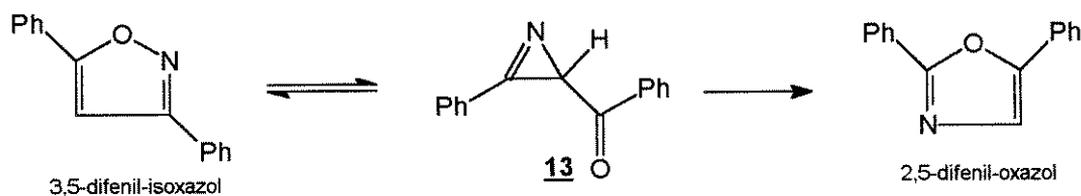
Avanços na preparação de vinilazidas<sup>(17-19)</sup> têm feito a termólise ou fotólise de vinilazidas os métodos gerais preferidos para a síntese de 1-azirinas. Hassner e seus colaboradores descobriram que  $\text{IN}_3$ , gerado a partir de  $\text{ICl}$  e  $\text{NaN}_3$ , adiciona-se regioespecificamente<sup>(20)</sup> a olefinas (Reação de Hassner). Em meio básico, ocorre eliminação de  $\text{HI}$  gerando vinilazidas em bons rendimentos.

Padwa e colaboradores sintetizaram a 2-fenil-3-formil-1-azirina **12** que permitiu o acesso a 1-azirinas mais funcionalizadas através da reação com ilídeos de fósforo (Reação de Wittig), aumentando a potencialidade das 1-azirinas<sup>(21-23)</sup>.



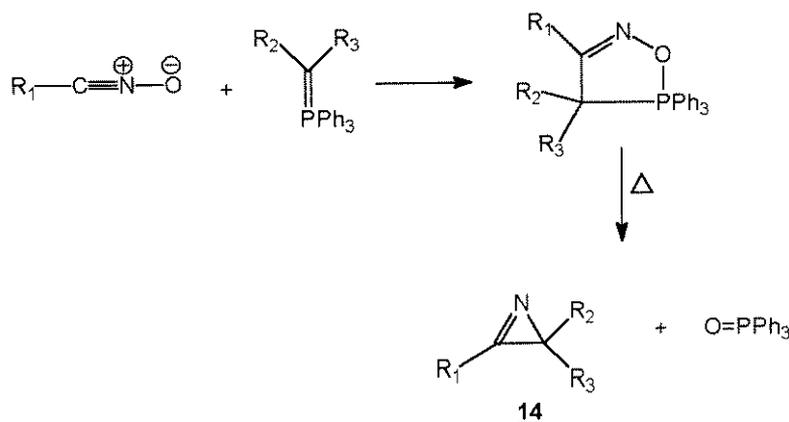
### 1.3.3 - Fotólise de Oxazóis

Em um trabalho muito elegante, Ullman e Singh reportaram que a 1-azirina **13** poderia ser gerada a partir de isoxazol<sup>(24-26)</sup>. Irradiação de 3,5-difenil-isoxazol em solução de éter levou à formação de 2,5-difenil-oxazol. Entretanto, quando a reação foi interrompida antes do final, foi isolado um intermediário cuja estrutura foi confirmada como sendo da 1-azirina **13**.



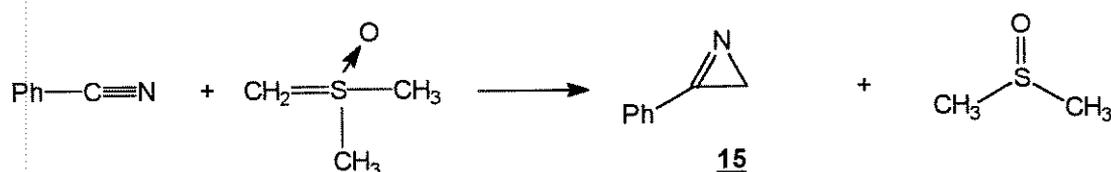
### 1.3.4 - Termólise de oxazafosfolinas

Em outros trabalhos, Huisgen e Wulff<sup>(27,28)</sup>, Bestmann e Kunstmann<sup>(29,30)</sup> descobriram que óxidos de nitrila adicionam-se à ilídeos de fósforo para dar oxazafosfolinas que podem sofrer termólise, resultando na eliminação de óxido de trifenilfosfina e formação de 1-azirinas **14**.



### 1.3.5 - Adição de Metileno a Nitrilas

A reação de reagentes transferidores de metileno com nitrilas oferece uma rota simples e direta para a síntese de 1-azirinas<sup>(31)</sup> **15**.

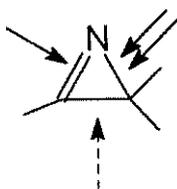


## 1.4 - Reações de 1-Azirinas

1-Azirinas são substratos reativos e versáteis por causa de certos fatores inerentes à sua estrutura. Estes incluem alta tensão anelar, uma ligação  $\pi$  reativa, um par de elétrons livres no nitrogênio, e a habilidade de sofrer clivagens térmicas e fotoquímicas no anel para originar espécies como vinil nitrenos (quebra da ligação C-N), e ilídeo nitrila (quebra da ligação C-C).



1-Azirinas são capazes de atuar como nucleófilos e eletrófilos, como um componente  $2\pi$  em cicloadições térmicas, como precursores de vinil nitrenos e iminocarbenos em reações térmicas intramoleculares, como precursores de ílideos nitrila, como um componente  $4\pi$  em cicloadições fotoquímicas e como um substrato em transformações induzidas por metal<sup>(32,33,34)</sup>. Estas reações podem ser vistas em termos gerais como envolvendo a participação das ligações C=N, C-C ou C-N.

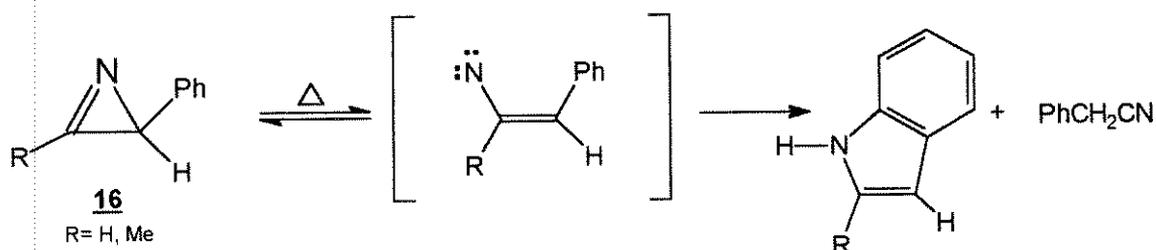


#### 1.4.1 - Decomposição Térmica e Rearranjo de 1-Azirinas

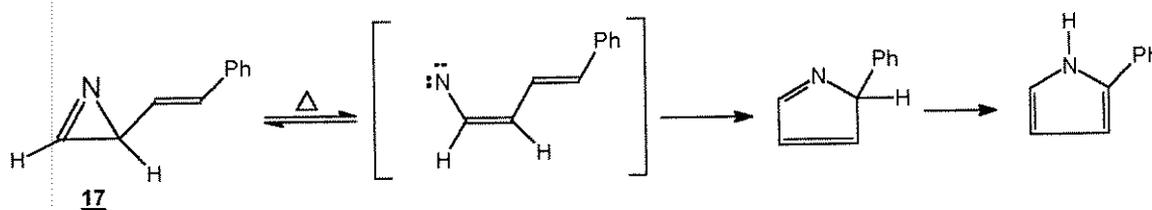
Termólise de 1-azirinas pode envolver clivagem da ligação C-N ou C-C<sup>(33)</sup>. A abertura do anel envolvendo a ligação fraca C-N para dar o vinil nitreno é o reverso do fechamento eletrocíclico.



A possibilidade de tal abertura eletrocíclica estar ocorrendo durante a pirólise de 1-azirinas **16** foi sugerida no trabalho de Isomura<sup>(36)</sup>.

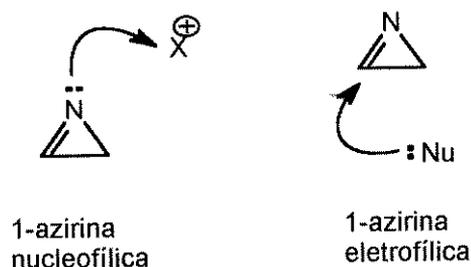


Em um estudo posterior, Isomura examinou o rearranjo da 3-vinil-1-azirina<sup>(37)</sup> **17**. Os resultados deste trabalho também podem ser explicados pela quebra da ligação C-N e formação do vinilnitreno transiente.



#### 1.4.2 - Reações de 1-Azirinas como Eletrófilos e como Nucleófilos

1-Azirinas podem reagir como nucleófilos ou eletrófilos como é ilustrado abaixo:

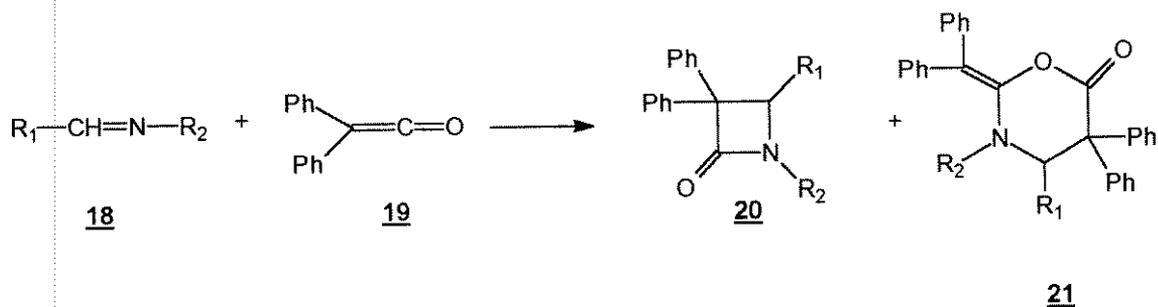


1-Azirinas sofrem reações quando participam como eletrófilos, sendo que a eletrofilicidade de 1-azirinas é associada com a natureza polarizada da ligação C=N.

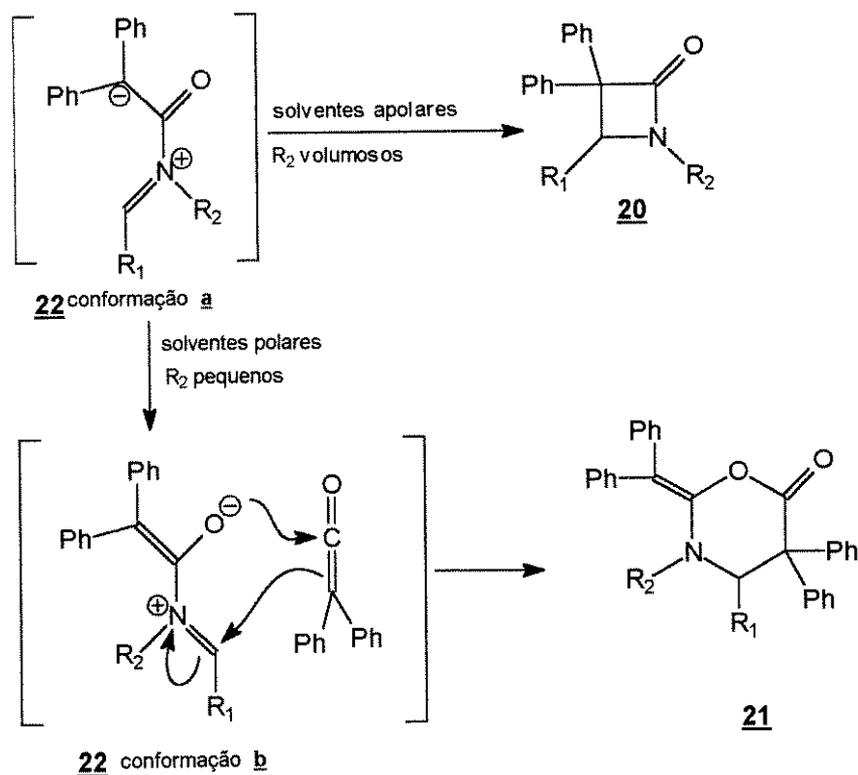
1-Azirinas também sofrem um número de reações nas quais o anel age como nucleófilo devido a presença do par de elétrons livres do nitrogênio heterocíclico. A basicidade do nitrogênio em azirinas é muito menor que em aminas simples alifáticas. Cálculos baseados nas constantes de acoplamento  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ <sup>(38,39,40)</sup> sugerem o alto caráter para as ligações exocíclicas neste anel. A basicidade e nucleofilicidade de 1-azirinas são comparáveis às nitrilas alifáticas simples<sup>(38)</sup>.

Dentre os vários substratos que foram relatados em reações com 1-azirinas agindo como nucleófilos, os cetenos são de particular interesse.

A literatura nos mostra que iminos simples **18** reagem com difenilceteno **19** para formar adutos 1:1 **20** ( $\beta$ -lactamas) como produto majoritário, bem como adutos 2:1 possuindo estrutura de dihidrooxazinona **21**<sup>(41-42)</sup>.



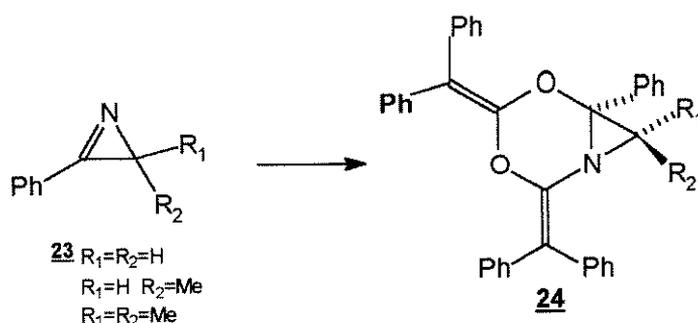
Nesta reação, solventes apolares e ligantes  $R_2$  volumosos favorecem a obtenção de  $\beta$ -lactamas **20**. Isto se deve a duas possíveis conformações do intermediário proposto **22**<sup>(42)</sup>.



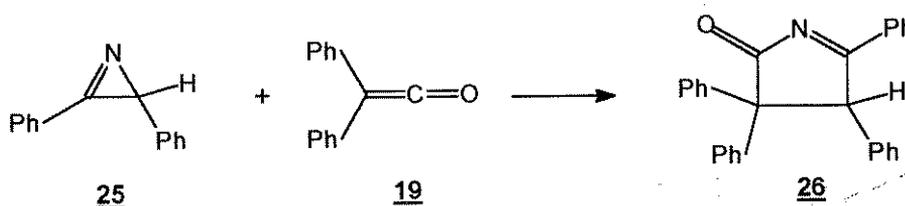
Solventes polares estabilizam o intermediário **22** (conformação **a**), formado após o ataque do nitrogênio sobre o ceteno, fazendo com que aumente o tempo de vida do mesmo e permitindo que o mesmo possa adotar a conformação **b**, que reagirá com outra molécula de ceteno com posterior ciclização. Grupos  $R_2$  pequenos favorecem a mudança de conformação e, conseqüentemente, a formação de **21**.

Em solventes apolares, a não existência da estabilidade proporcionada pelo solvente faz com que a conformação **a** do intermediário **22** ciclize intramolecularmente, originando a 2-azetidiona **20** antes de haver o ataque à outra molécula de ceteno.

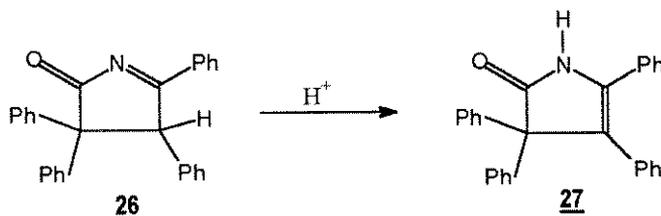
Na reação de 1-azirinas **23** (iminos cíclicos) com difenilceteno **19**, somente adutos 2:1 **24**, aziridinas bicyclicas<sup>(41,43)</sup>, são formadas sem ruptura do anel.



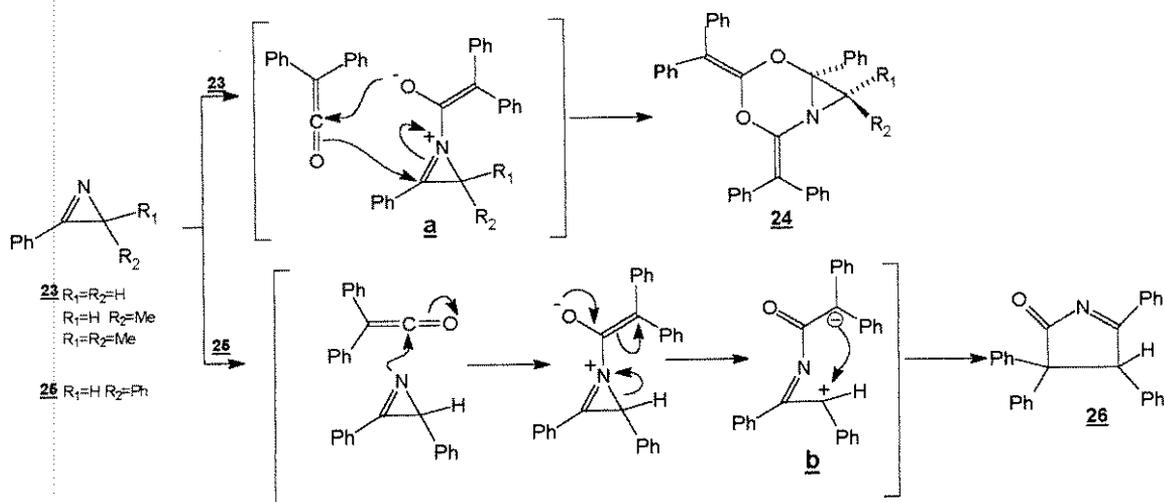
Por outro lado, a reação da 1-azirina **25** com ceteno **19** leva à formação de adutos 1:1 **26**<sup>(44)</sup> em rendimento tão baixo que nem sequer é citado pelos autores.



O tratamento de **26** com ácido causa a tautomerização para **27**.

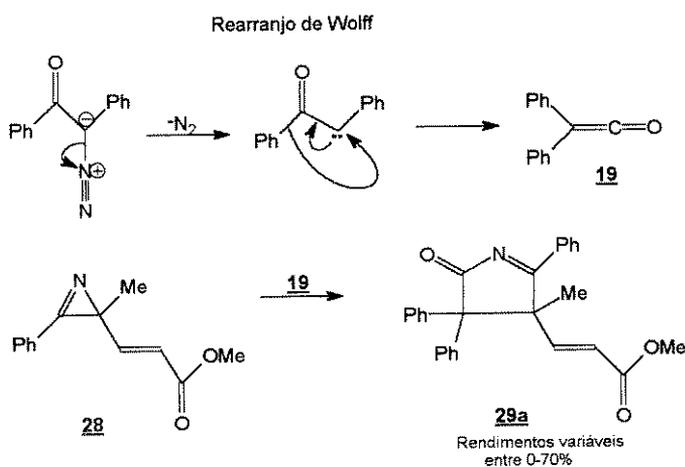


Hassner propõe os seguintes mecanismos<sup>(44)</sup> para tentar justificar a formação desses diferentes produtos:

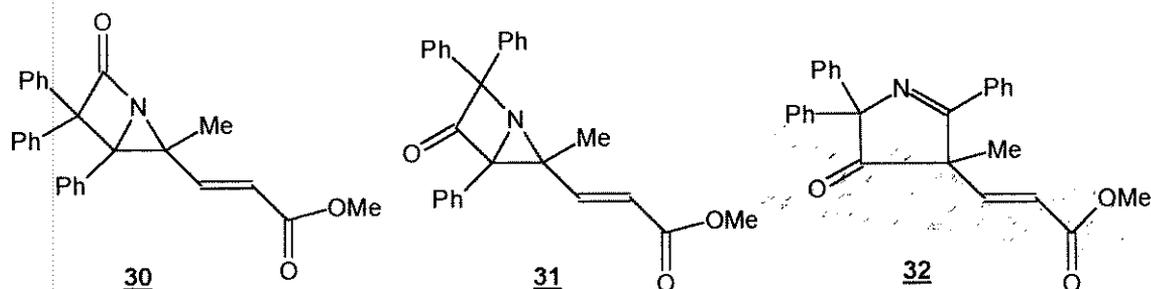


Neste mecanismo, Hassner destacou a importância da presença da fenila ligada na posição 3 da 1-azirina 25 como o grupo que estabilizaria o intermediário b o qual levaria à formação de 26.

Entretanto, reações preliminares, realizadas em nosso laboratório<sup>(45)</sup>, da 1-azirina 28 com difenilceteno 19, gerado via rearranjo de Wolff, originaram somente um aduto 1:1 cuja estrutura foi sugerida como sendo 29a.



Apesar da estrutura ter sido sugerida como sendo **29a**, tal sugestão foi realizada com base em dados mínimos (IV e  $^1\text{H}$  RMN 80 MHz), os quais não permitiram uma definição, já que os dados espectrométricos obtidos condizem com pelo menos outras três possíveis estruturas (**30,31,32**).

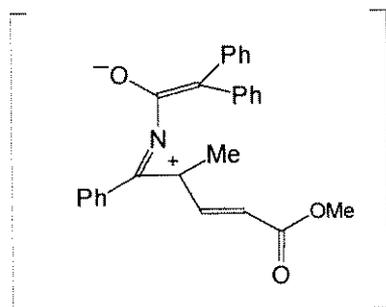


Sendo assim, a retomada de tal reação será importante para que se possa determinar a estrutura correta do composto obtido, através de métodos espectrométricos mais sofisticados e agora disponíveis como RMN  $^{13}\text{C}$ , HETCOR e COLOC-2D por exemplo.

Além do mais, tal reação não possuía rendimentos reprodutíveis, haja visto que o composto **29a** era obtido em bons rendimentos, em algumas vezes, e em péssimos rendimentos, em outras vezes. Este fato requeria uma otimização do procedimento experimental para esta reação.

O experimento que levou à sugerida obtenção de **29a** visava estudar a reatividade de 1-azirinas frente a diazocetonas. No entanto, a formação do ceteno **19**, via rearranjo de Wolff, permitiu que houvesse a incorporação de uma molécula do ceteno à 1-azirina **28**, fato este que não era esperado pois, como sugeriu Hassner, seria necessário que houvesse a presença de um grupo estabilizador de cargas positivas ligado na posição 3 da 1-azirina.

A utilização do mecanismo proposto por Hassner implicaria na formação do seguinte intermediário:



Neste suposto intermediário não existem grupos estabilizadores de carga positiva na posição-3 da 1-azirina **28** que poderiam estabilizá-lo da mesma forma que a fenila fazia na 1-azirina **25**, como sugeriu Hassner<sup>(44)</sup>. No entanto, mesmo sem grupos estabilizadores de cargas positivas, o aduto **29a** foi sugerido como sendo o produto formado.

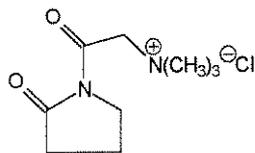
Embora os mecanismos apresentados por Hassner anteriormente sejam razoáveis para explicarem a formação dos adutos **24** e **26**, eles não são genéricos o suficiente para explicarem a formação do aduto 1:1 (**29a**), sugerido como sendo formado pela reação da 1-azirina **28** com o difenilceteno **19**.

Neste ponto, a direção da pesquisa foi alterada e passou-se a explorar esta reação, a qual originava a 5-pirrolin-2-ona **29a** em rendimentos variáveis. A influência dos substituintes na formação de adutos 1:1 (**26/29**) ou 2:1 (**24**) foi o enfoque principal da pesquisa.

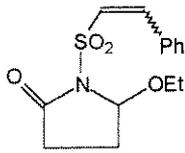
A investigação de quais grupos retiradores de elétrons levam à formação das 5-pirrolin-2-onas será um dos estudos a serem desenvolvidos neste trabalho, pois além de termos interesse em elucidar o mecanismo envolvido em tal reação, também desejamos verificar a influência dos substituintes na posição-3 das 1-azirinas no mecanismo da reação.

Caso a estrutura **29a** sugerida seja a correta, a obtenção destes compostos será de muito interesse já que o núcleo deste sistema faz parte da classe de heterociclos 5-pirrolin-2-onas que são precursores do núcleos 2-pirrolidinonas, aos quais são atribuídas diversas atividades biológicas. Dentre elas estão: agentes psicoanalépticos<sup>(46)</sup>, inibidores da

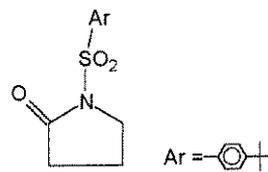
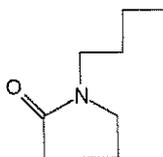
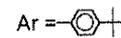
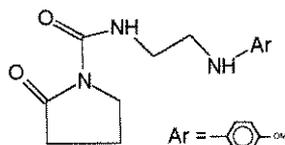
interleucina<sup>(47)</sup>, antimuscarínicos e anticolinérgicos<sup>(48)</sup>, agentes contra desordens no sistema nervoso central<sup>(49)</sup> e contra amnésia<sup>(50)</sup>.



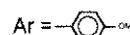
inibidor da interleucina



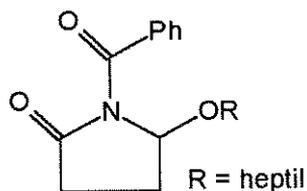
agente psicoanaléptico

antimuscarínico  
anticolinérgicoagente sobre desordens  
no sistema nervoso central

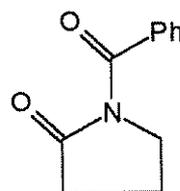
agente contra amnésia



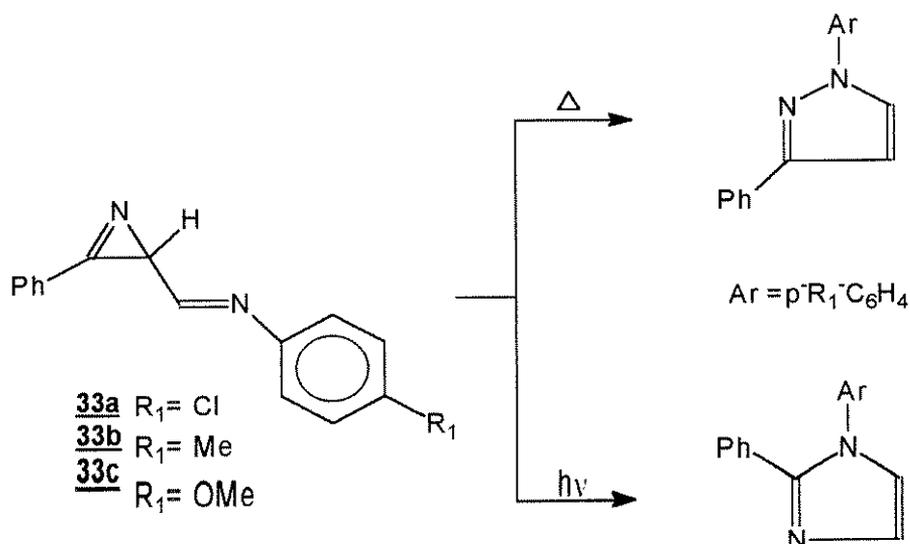
O núcleo 1-benzoil-2-pirrolidinona também é citado na literatura como possuidor de diversas atividades biológicas, dentre elas podemos citar as seguintes: drogas enriquecedoras da memória<sup>(46)</sup> e drogas usadas no tratamento de desordens do sistema nervoso central<sup>(49)</sup>.



melhoria da memória

usado no tratamento de  
desordens do sis.nerv. central

A literatura reporta 1-azirinas-3-N-ariliminas (**33a,b,c**) como precursores de pirazóis e imidazóis, os quais são gerados através de cicloadições intramoleculares térmicas e fotoquímicas<sup>(22)</sup>:



No entanto, nenhuma referência é feita sobre a utilização de 1-azirinas-3-ariliminas (**33a,b,c**) em reações com cetenos. A disponibilidade destes sistemas, nos quais ambos os tipos de iminos (simples e cíclicos) são encontrados, e sendo o grupo imino um grupo retirador de elétrons da mesma forma que o grupo acrilato, torna este sistema interessante para ser utilizado no estudo com difenilceteno.

A grande potencialidade sintética de 1-azirinas, a necessidade do entendimento e da confirmação da obtenção do aduto 1:1, na reação da 1-azirina **28** com o difenilceteno **19** e a exploração sintética deste núcleo, nos motivou a realizar o trabalho que a seguir apresentaremos.

## 2-Objetivos

Nosso trabalho tem como objetivo a investigação de algumas das reações realizadas anteriormente em nosso laboratório, visando definir as estruturas dos compostos que ainda permanecem sem uma definição, haja visto que tiveram suas estruturas sugeridas com base em dados mínimos (IV, RMN  $^1\text{H}$  80 MHz, E.M.).

O processo de repetição de algumas reações será acompanhado da mudança de algumas condições experimentais (atmosfera, temperatura, tempo reacional, quantidades molares, solventes), objetivando a verificação da influência destes diversos fatores sobre a formação dos produtos, além de buscarmos uma melhoria dos rendimentos.

Após verificadas a obtenção dos produtos sugeridos anteriormente em nosso laboratório, realizaremos reações análogas com o intuito de verificarmos a generalidade de tais reações e a influência dos substituintes na posição-3 das 1-azirinas na formação dos produtos os quais serão submetidos à diferentes reações (solvólise, tratamento com agentes nucleofílicos nitrogenados, reduções), ocasião em que exploraremos a potencialidade sintética dos mesmos. De posse destes dados, elaboraremos sugestões mecanísticas que ajudem no entendimento das reações.

### 3-Resultados e Discussão

#### 3.1 - Reações de 1-azirinas-3-funcionalizadas com difenilceteno

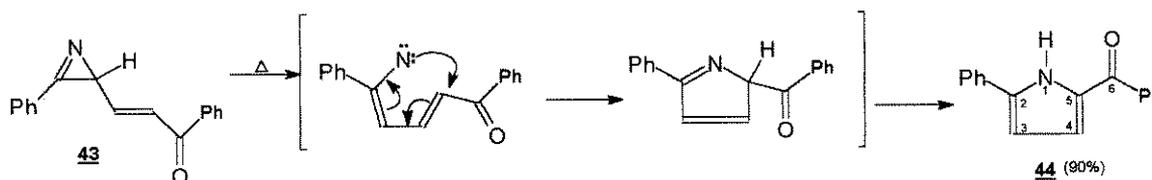
##### 3.1.1 - Reação da 1-azirina 28 com difenilceteno 19

A definição da estrutura do aduto 1:1 (possivelmente **29a**) que havia sido obtida anteriormente em nosso laboratório<sup>(45)</sup> precisava ser verificada através da repetição da reação, a qual não possuía uma boa reprodutibilidade, haja visto que o aduto 1:1 era obtida em altos rendimentos em algumas vezes, e em péssimos rendimentos em outras vezes. Desta forma, fomos induzidos a otimizar as condições reacionais.

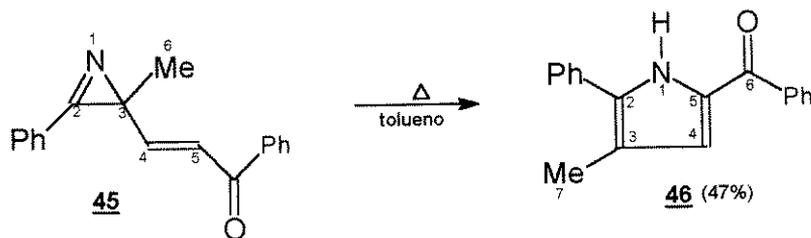
A reação inicialmente era feita utilizando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente e deixava-se a reação ocorrer em repouso durante 5-7 dias. Mesmo com todo este tempo, às vezes, a difenildiazoetana se decompunha e não reagia com a 1-azirina, necessitando que colocássemos mais uma quantidade da difenildiazoetana e voltássemos a reação por mais um período de tempo.

Após extensivos testes, verificamos que a pureza da difenildiazoetana era de suma importância para o êxito da reação. Se ela não estivesse com a alta pureza necessária, ocorreria decomposição da mesma no meio reacional, possivelmente catalisada pela própria impureza, e recuperávamos a 1-azirina quantitativamente. Após conseguirmos sintetisar a difenildiazoetona pura, não tivemos mais problemas na reprodutibilidade da reação.

O passo seguinte foi diminuir o tempo reacional com a mudança da temperatura da reação. Neste ponto tivemos que ter cuidado, pois é conhecido que a 1-azirina **43** sofre rearranjo originando pirrol **44**<sup>(22)</sup>.



Sendo assim, submetemos a 1-azirina **45** a condições de refluxo em benzeno. Após 24 horas, **45** foi recuperada. Mudamos em seguida para tolueno e deixamos em refluxo por mais 12 horas, e verificamos a obtenção de um pirrol (**46**) análogo ao citado anteriormente.



O pirrol **46** foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (tabelas 01 e 02).

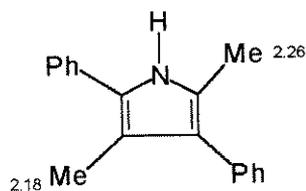
Tabela 01 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **45**, **44** e **46**.

Posição Composto	3	4	5	6	7	aromáticos	NH	solvente
45	-	6,87 (d*,1H)	6,81 (d*,1H)	1,65 (s,3H)	-	7,4-8,1 (m,10H)	-	$\text{CCl}_4$
44	7,00 (d&,1H)	6,37 (d&,1H)	-	-	-	7,2-8,0 (m,10H)	-	$\text{CDCl}_3$
46	-	6,37 (s,1H)	-	-	2,28 (s,3H)	7,1-8,1 (m,10H)	10,6 (s,1H)	$\text{CCl}_4$

\* duplete com  $J=16\text{Hz}$ .

& duplete com  $J=5\text{Hz}$ .

A análise da tabela indicou o desaparecimento dos dois prótons olefinicos ( $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$ ) da enona em **45** sugerindo que ocorreu o previsto rearranjo. Outro indicio deste rearranjo foi o deslocamento da metila ( $\text{C}_6$  de **45**), antes presente em  $\delta$  1,65 ppm, para campo mais baixo ( $\delta$  2,28 ppm,  $\text{C}_7$  de **46**) que é uma posição observada para metilas sobre carbonos  $\text{sp}^2$  de pirrol<sup>(51)</sup>.

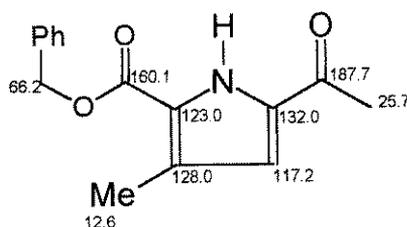


Para corroborar a sugestão da ocorrência do rearranjo com a consequente formação de **46**, ainda temos a semelhança dos valores de deslocamentos químicos dos H<sub>4</sub> nos compostos **44** e **46**, como pode ser visto na tabela 01.

Tabela 02 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **46**.

Posição	2	3	4	5	6	7	Aromáticos
Composto							
46	118,3	129,9	120,8	132,2	183,0	12,6	127-139

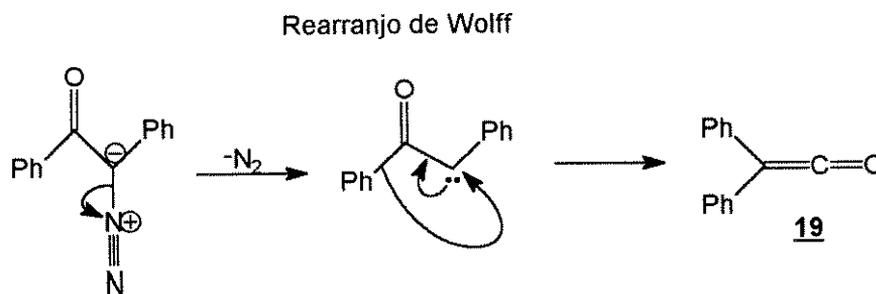
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN <sup>13</sup>C presentes na tabela 02 estão concordantes com a estrutura <sup>(52)</sup> abaixo que se assemelha ao pirrol **46**:



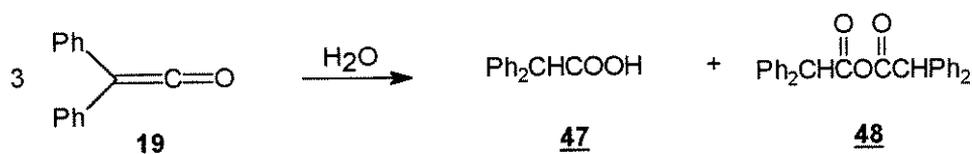
Sendo assim, podemos afirmar que **45**, em refluxo em tolueno, levou à formação de **46** da mesma forma que **43** sofreu rearranjo para formar **44**.

Este resultado nos revelou uma maior estabilidade térmica da 1-azirina **45** com relação a **43**, o que nos induziu a realizar a reação com a difenildiazoetanona sob aquecimento.

A decomposição térmica da difenildiazoetanona gera *in situ*, através do rearranjo de Wolff, o difenilceteno **19**.



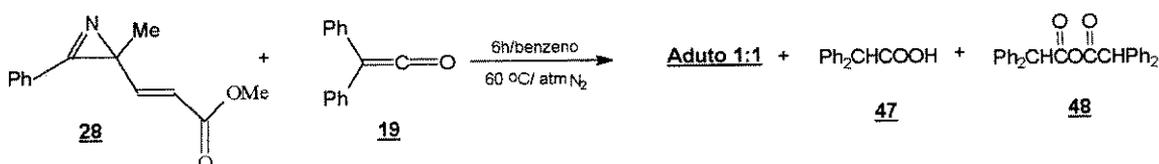
A alta eletrofilicidade de cetenos os tornam reagentes difíceis de se trabalhar, pois cetenos são capazes de interceptar nucleófilos presentes no meio que não o desejado, como a água por exemplo.



Diante desta possibilidade, tomamos o cuidado adicional de usar benzeno seco e atmosfera de  $\text{N}_2$  para evitarmos a presença de água.

Como a 1-azirina **45** se manteve estável após o refluxo em benzeno por 24 horas, decidimos, aleatoriamente, deixar a reação por 6 horas.

Utilizando **28** como substrato, verificamos o total consumo da 1-azirina **28** e a formação de três produtos: **aduto 1:1**, **47** e **48**, sendo que os dois últimos não foram isolados e foram identificados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  através da presença de dois singletes (4,8 e 5,0 ppm) referentes aos prótons metínicos do ácido **47** e do anidrido **48**.



Um pequeno excesso (20%) de difenildiazocetona foi utilizado visando a obtenção de uma maior conversão para o aduto, haja visto que qualquer quantidade mínima de  $\text{H}_2\text{O}$  no meio reagiria preferencialmente com o difenilceteno, tornando-o limitante na reação. Se não utilizássemos este excesso, parte do difenilceteno reagiria com a  $\text{H}_2\text{O}$ , ocasionando sobra da 1-azirina de partida.

O excesso colocado garantiu que toda 1-azirina fosse consumida mas, em contrapartida, propiciou a obtenção de **47** e **48** os quais foram separados por cromatografia em coluna e/ou por recristalização.

As sucessivas repetições com êxito da reação, nos indicou que havíamos conseguido otimizar a reação, obtendo o aduto 1:1 em 70% de rendimento.

Em seguida, passamos para a etapa seguinte na qual buscamos a comprovação da estrutura do aduto 1:1.

### 3.1.2 - Definição da estrutura do aduto 1:1

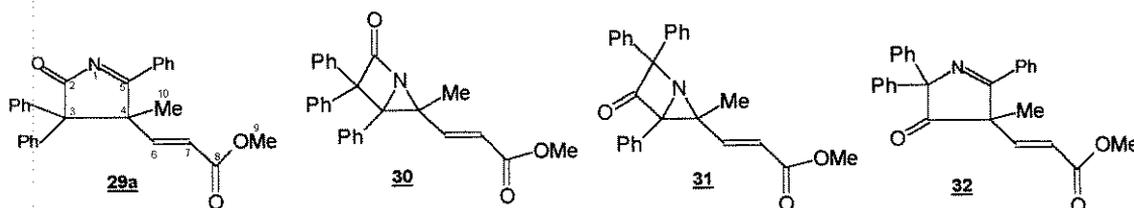
A análise dos sinais do espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentados na tabela 03 não nos serviu para concluir qual composto foi formado, já que os sinais são compatíveis com quatro estruturas (**29a,30,31,32**), sendo necessários outros dados para resolver a questão.

Tabela 03 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  do **aduto 1:1** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição	6	7	9	10	aromáticos
$\delta$	7,40 (d,J=16,1H)	5,75 (d,J=16,1H)	3,65 (s,3H)	1,33 (s,3H)	7,0-8,4 (m,15H)

A região de carbonilas no espectro de IV apresentou uma banda forte e larga em  $\nu$   $1731\text{ cm}^{-1}$  que poderia ser atribuída a mais de uma carbonila e, conseqüentemente, também não nos serviu para distinguir entre as carbonilas de  $\beta$ -lactama/pirrolinona (**30/29a**) ou de uma carbonila de cetona (**31/32**) além, obviamente, da carbonila do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado também presente.

Existem quatro possíveis estruturas para o aduto 1:1 formado pela incorporação de uma molécula de ceteno **19** à 1-azirina **28** conforme os dados obtidos de forma preliminar. Dois destes, **29a** e **32**, seriam formados com a quebra da ligação C-N da 1-azirina e os outros dois, **30** e **31**, seriam formados mantendo-se o anel da 1-azirina intacto.



Os pares de compostos **29a/30** e **31/32** difeririam entre si devido a duas diferentes regioquímicas na incorporação do ceteno à 1-azirina. No primeiro par, o nitrogênio

estaria ligado à carbonila do ceteno e no segundo par, o nitrogênio estaria ligado ao carbono alfa do ceteno.

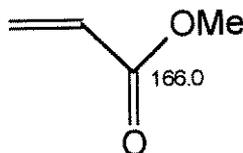
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foi muito útil, pois ele indicou que o composto obtido possuía dois carbonos  $\text{C}_o\text{sp}^3$  e três outros carbonos  $\text{C}_o\text{sp}^2$  na região de cetonas e iminos. Estas informações inviabilizaram as estruturas **30** e **31**, pois as mesmas só apresentariam dois carbonos  $\text{C}_o\text{sp}^2$  na região de carbonilas e deveriam apresentar três carbonos  $\text{C}_o\text{sp}^3$ .

Tabela 04 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

C	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\delta$	190,2	71,3	60,1	199,1	131,0	123,0	165,8	51,8	25,2
Tipo de C	$\text{C}_o\text{sp}^2$	$\text{C}_o\text{sp}^3$	$\text{C}_o\text{sp}^3$	$\text{C}_o\text{sp}^2$	$\text{CHsp}^2$	$\text{CHsp}^2$	$\text{C}_o\text{sp}^2$	$\text{CH}_3\text{sp}^3$	$\text{CH}_3\text{sp}^3$

Sendo assim, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  indicou que o composto formado possuía o número e o tipo de carbonos compatíveis com as estruturas **29a** e **32** (tabela 04).

Encontramos três sinais em campo baixo ( $\delta$  199,1; 190,2 e 165,8 ppm). Com exceção do deslocamento do éster, comumente encontrado na região de  $\delta$  166 ppm<sup>(53)</sup>, os dois outros sinais foram atribuídos como sendo  $\delta$  199,1 ppm ( $\text{C}=\text{N}$  imino) e  $\delta$  190,2 ppm ( $\text{C}=\text{O}$ ). Tal atribuição foi feita com base no dados obtidos do experimento de COLOC 2D (H-C) realizado para o aduto 1:1.



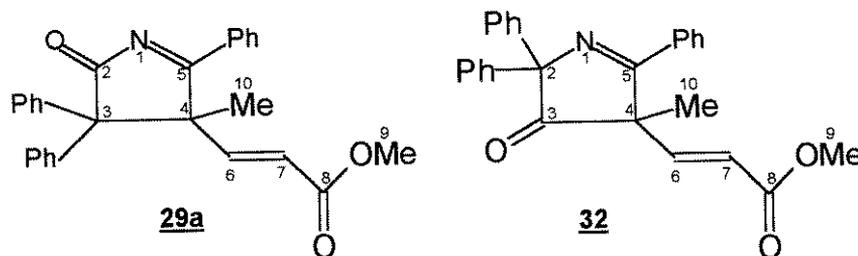
Os dados obtidos estão sumarizados na tabela 05 abaixo:

Tabela 05 - Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e Dados de RMN 2D do aduto 1:1.

Posição	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	COLOC [a]
2	190,2s	-	-
3	71,3s	-	1,33; 7,40
4	60,1s	-	1,33; 5,75
5	199,1s	-	1,33; 7,40; 8,20
6	131,0d	7,40d	5,75
7	123,0d	5,75d	7,40
8	165,8s	-	3,65; 5,75; 7,40
9	51,8q	3,65	-
10	25,2q	1,33	7,40
11	-	8,20	-

[a] Correlação carbono-próton a longa distância observada no espectro COLOC

Posição 11 - prótons orto da fenila ligada em  $\text{C}_5$ .



Pudemos definir que o sinal presente em  $\delta$  199,1 ppm era referente ao imino pelo fato do mesmo apresentar uma correlação  $J^3$  com a metila ( $\text{H}_{10}$ ,  $\delta$  1,33 ppm), com o próton olefínico ( $\text{H}_6$ ,  $\delta$  7,40 ppm) e com os dois prótons orto da fenila ( $\delta$  8,20 ppm) ligada no  $\text{C}_5$ .

Já o sinal em  $\delta$  190,2 ppm não apresentou correlação com nenhum próton. Esta última observação foi também uma prova de que não se tratava da estrutura **32** pois, para tal estrutura, deveríamos observar correlações entre a carbonila ( $\text{C}_3$ ) com a metila ( $\text{C}_{10}$ ) e com o próton olefínico  $\text{H}_6$ .

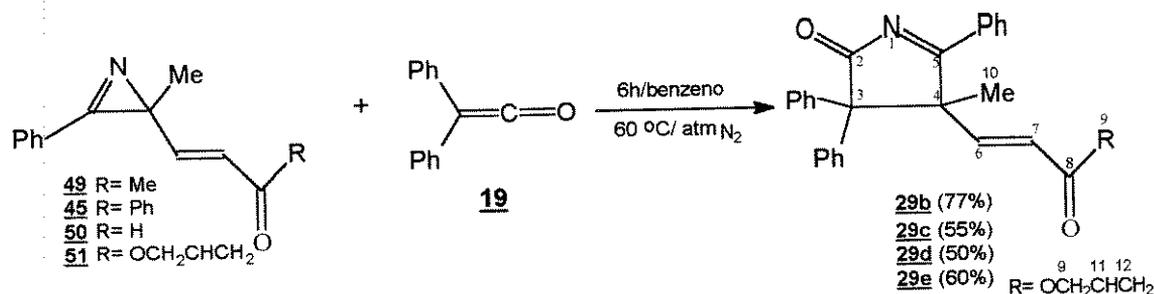
Observamos ainda, correlações entre o  $\text{C}_0 \text{sp}^3$  em  $\delta$  71,3 ppm com a metila e com o próton  $\text{H}_6$ , observações estas condizentes apenas com a estrutura **29a**.

Este conjunto de observações mais a análise elementar do aduto 1:1 nos deu condições de sugerir que a reação da 1-azirina **28** com o difenilceteno **19** levou à formação de um aduto 1:1 cuja estrutura é representada por **29a**.

Cabe aqui salientar que adiante serão apresentados cálculos teóricos que virão a corroborar a regioquímica indicada na estrutura **29a**.

### 3.2 - Reação das 1-azirinas **45,49,50,51**

Iniciando o estudo da generalidade da reação de 1-azirinas-3-Z-substituídas, repetimos a reação anterior utilizando as 1-azirinas **45,49,50,51** e obtivemos os adutos 1:1 (**29b,c,d,e**) em bons rendimentos.



A análise dos dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de **29b,c,d,e** (tabelas 06 e 07) evidenciou uma grande semelhança com os dados encontrados para **29a**. As únicas diferenças são as observadas devido às diferentes cadeias na posição 4.

Tabela 06 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **29a,b,c,d,e** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição	6	7	9	10
Composto				
29a	7,40 (d*,1H)	5,75 (d*,1H)	3,65 (s,3H)	1,33 (s,3H)
29b	6,98 (d*,1H)	6,04 (d*,1H)	2,00 (s,3H)	1,49 (s,3H)
29c	7,65(d*,1H)	6,75 (d*,1H)	-	1,50 (s,3H)
29d	###	6,17 (m,1H)	9,40 (d <sup>s</sup> ,1H)	1,47 (s,3H)
29e	7,45 (d*,1H)	5,85 (d*,1H)	4,60 (m,2H)	1,41 (s,3H)

Em **29e**, H<sub>11</sub> e H<sub>12</sub> apresentaram-se como dois multipletos δ= 5,85 e 5,35 ppm respectivamente

### entre os aromáticos

\* duplete J=16Hz.

\$ duplete J= 8Hz

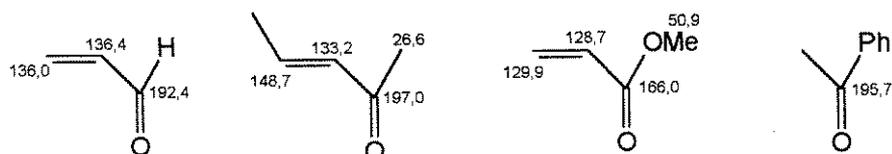
Tabela 07 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **29a,b,c,d,e** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Composto									
29a	190,2	71,3	60,1	199,1	123,0	131,0	165,8	51,8	25,2
29b	190,2	71,0	60,6	199,1	**	**	197,4	27,2	23,6
29c	190,4	71,6	60,8	199,9	**	**	190,8	-	25,2
29d	190,3	71,4	60,9	198,9	**	**	193,0	-	24,7
29e	190,3	71,3	60,2	199,1	**	**	165,0	65,3	25,0

Para **29e**,  $\text{C}_{11}$  estava entre os aromáticos e  $\text{C}_{12}$  apresentou-se em 118,0 ppm.

\*\* entre aromáticos

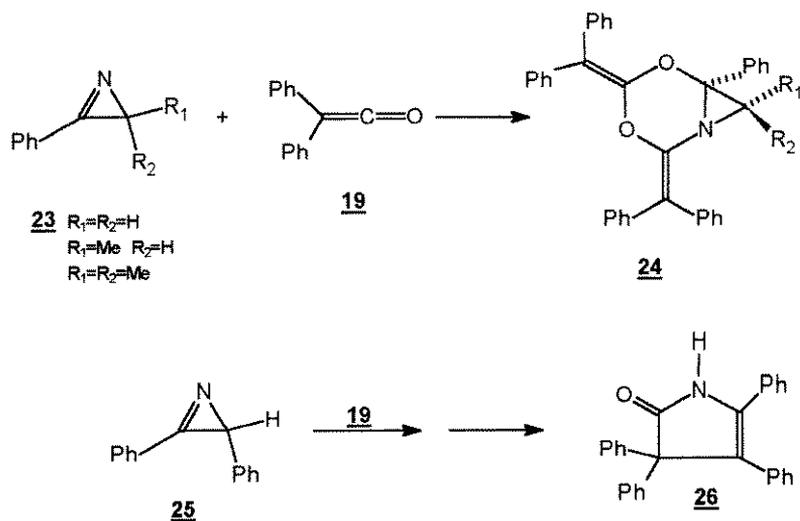
A partir da 1-azirina **50**, pudemos obter **29d** em bom rendimento. Neste caso, a diferenciação entre a carbonila pirrolinona ( $\text{C}_2$ ,  $\delta$  190,3 ppm) e a carbonila aldeído ( $\text{C}_8$   $\delta$  193,0 ppm) pôde ser facilmente feita, já que a carbonila do aldeído apresentou-se como um carbono  $\text{CH sp}^2$ , enquanto carbonila amida e o imino apresentaram-se como carbonos  $\text{C}_o \text{ sp}^2$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , os dubletos ( $\text{H}_6$  e  $\text{H}_9$ ) juntamente com o duplo-dubletos ( $\text{H}_7$ ) caracterizaram o fragmento análogo à acroleína<sup>(53)</sup>.



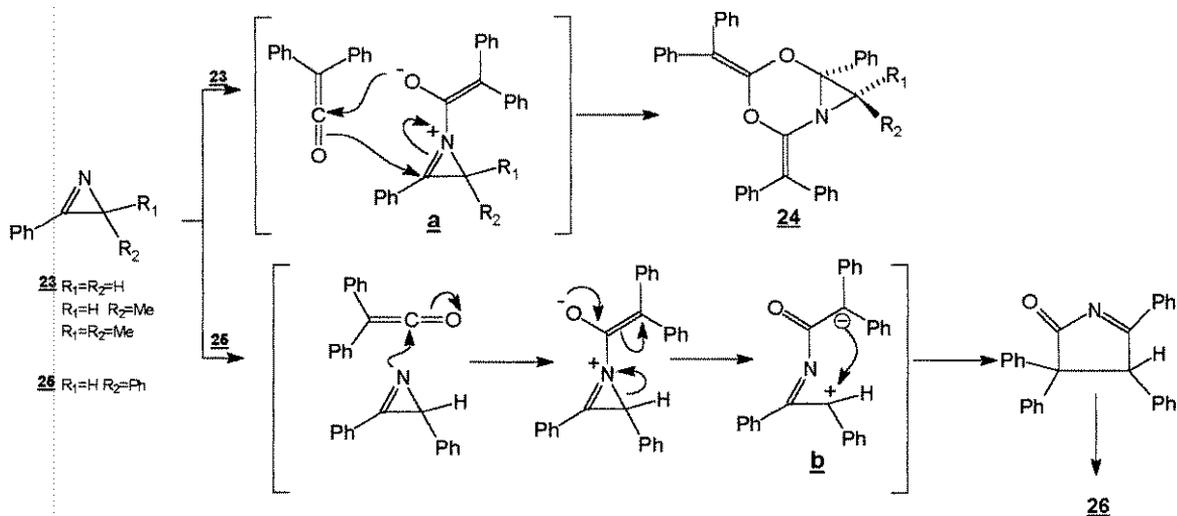
A semelhança entre todos os demais sinais nos deu condições para sugerir que se tratavam de compostos que possuíam o mesmo núcleo.

### 3.3 - Estudo Mecanístico

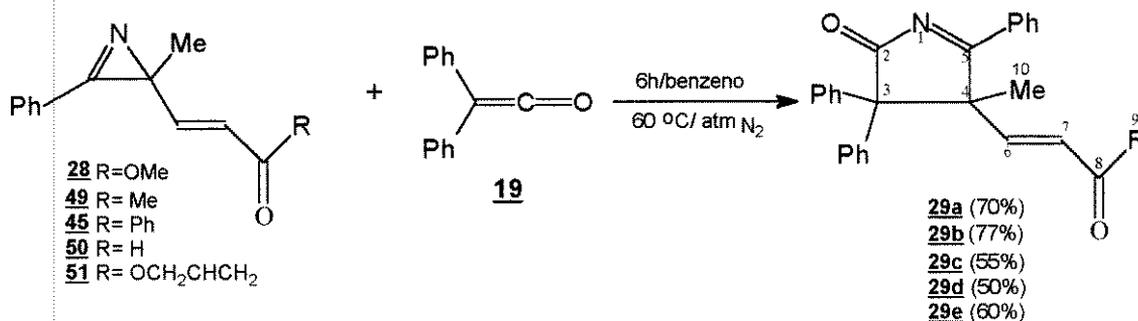
1-Azirinas (**23,25**) reagem com difenilceteno (**19**) de duas maneiras diferentes, originando adutos 2:1<sup>(41,43)</sup> (**24**) e adutos 1:1<sup>(44)</sup> (**26**), sendo que este último é relatado como sendo obtido em baixos rendimentos.



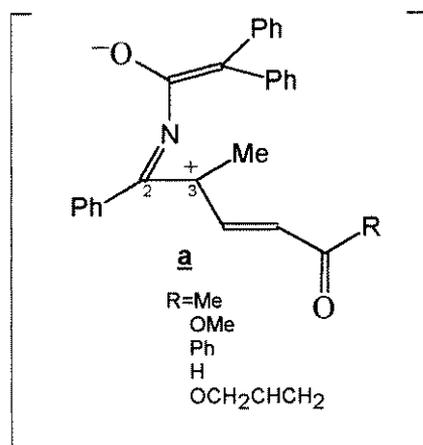
Hassner propõe os seguintes mecanismos<sup>(44)</sup> para tentar justificar a formação desses diferentes produtos:



Embora estes mecanismos sejam razoáveis para explicarem a formação dos adutos **24** e **26**, eles não são genéricos para explicarem a formação dos adutos 1:1 (**29a,b,c,d,e**), só agora conhecidos, formados pela reação das 1-azirinas (**28,45,49,50,51**) com difenilceteno **19**.



A utilização do mecanismo proposto por Hassner implicaria na formação de intermediários análogos a (**a**).

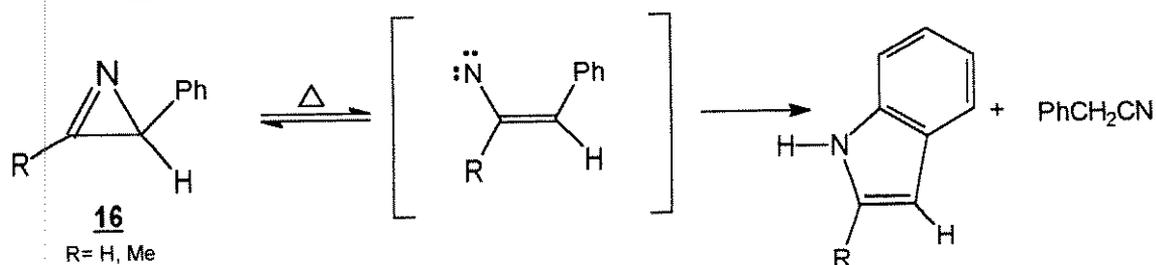


Nestes supostos intermediários não existem grupos estabilizadores de carga positiva na posição 3 das 1-azirinas que poderiam estabilizá-la da mesma forma que a fenila o fazia na 1-azirina **25**, como sugerido por Hassner. No entanto, mesmo com grupos retiradores de elétrons ligados na posição 3 das 1-azirinas de partida, os adutos **29a,b,c,d,e** foram formados em bons rendimentos (50-77%). Sendo assim, iniciamos alguns estudos visando a obtenção de dados para propor um mecanismo alternativo mais genérico.

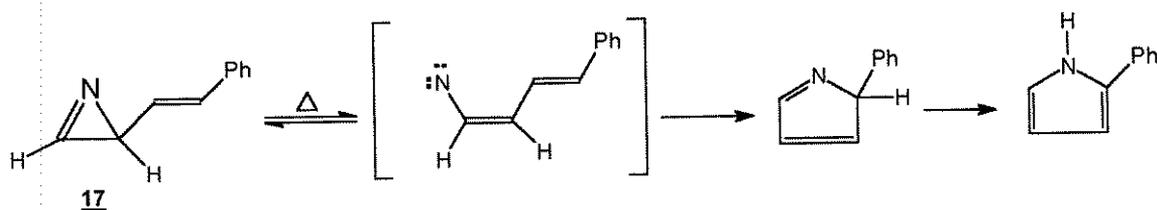
A termólise de 1-azirinas pode envolver clivagem da ligação C-N ou C-C. A abertura do anel envolvendo a ligação fraca C-N para dar o vinil nitreno é o reverso do fechamento electrocíclico<sup>(33)</sup>.



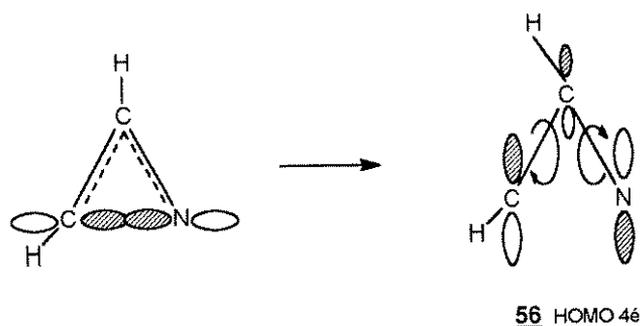
A possibilidade de tal abertura electrocíclica estar ocorrendo durante a pirólise de 1-azirinas **16** foi sugerida no trabalho de Isomura<sup>(36)</sup>.



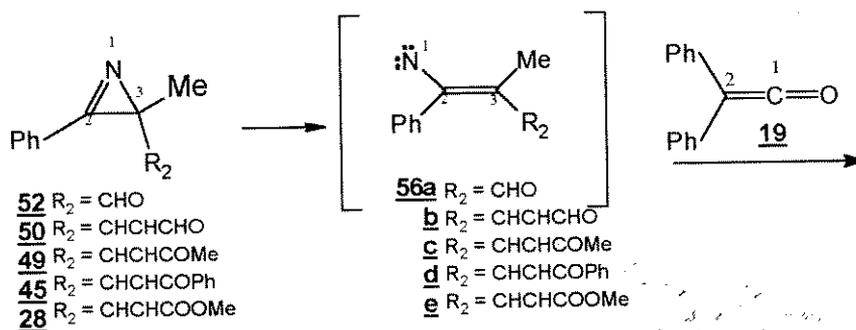
Em um estudo posterior, Isomura examinou o rearranjo da 3-vinil-1-azirina<sup>(37)</sup> **17**. Os resultados deste trabalho também podem ser explicados pela quebra da ligação C-N e formação do vinilnitreno transiente.



Yamabe<sup>(54)</sup> sugeriu a existência do intermediário vinilnitreno (**56**) no mecanismo da ciclização de vinilazida para 1-azirina. O autor utilizou cálculos de orbitais moleculares para sugerir a existência de tal intermediário.

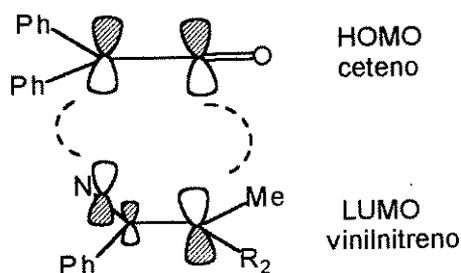


Com base nestes exemplos, poderíamos generalizar a abertura das 1-azirinas para formar vinilnitrenos (**56**) como é mostrado abaixo:



Os vinilnitrenos (**56**) poderiam reagir através de um mecanismo concertado com o difenilceteno **19** em uma reação de cicloadição  $[4\pi+2\pi]$ , na qual os vinilnitrenos (**56**) participariam com 4 elétrons  $\pi$  e o difenilceteno (**19**) participaria com 2 elétrons  $\pi$ .

#### Uma possível combinação



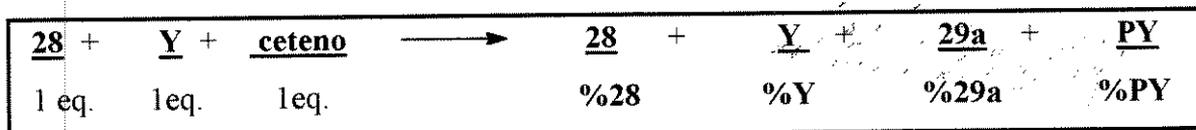
Diferentes substituintes na posição 3 das 1-azirinas levariam à formação de diferentes vinilnitrenos (**56**) que, como é conhecido, apresentariam diferentes valores de HOMO e LUMO. Diferentes  $R_2$  ligados ao vinilnitreno **56** alterariam a diferença entre os HOMO e LUMO dos vinilnitrenos e do ceteno, ocasionando diferentes velocidades para a reação.

Com o objetivo de verificarmos se as 1-azirinas reagem com diferentes velocidades, realizamos reações de competição entre as mesmas, onde pudemos verificar as velocidades relativas entre as 1-azirinas na reação com o difenilceteno.

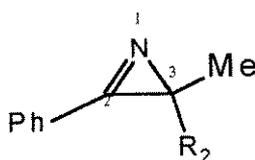
O experimento de competição pode ser assim resumido. Colocávamos para reagir em quantidades equimolares: 1-azirina **28**, difenildiazoetanona (difenilceteno) e uma 1-azirina **Y** que competiria com a 1-azirina **28** na reação com o difenilceteno **19**, o qual

estava presente em quantidade suficiente para reagir com apenas um equivalente de 1-azirina.

A seguir, analisávamos o bruto da reação por RMN  $^1\text{H}$  e verificávamos a proporção entre os produtos (**29a:PY**) formados a partir das 1-azirinas **28** e das competidoras **Y**, respectivamente. Assim, fazíamos uma correlação direta entre a proporção dos produtos formados (**29a** e **PY**) com a velocidade com que as 1-azirinas reagiam.



A tabela 08 resume os resultados obtidos para os diferentes experimentos onde variávamos a 1-azirina **Y** que iria competir com a 1-azirina **28** na reação com o difenilceteno **19**.



- 52**  $R_2 = \text{CHO}$   
**49**  $R_2 = \text{CHCHCOMe}$   
**45**  $R_2 = \text{CHCHCOPh}$   
**28**  $R_2 = \text{CHCHCOOMe}$   
**53**  $R_2 = \text{CH(OMe)}_2$

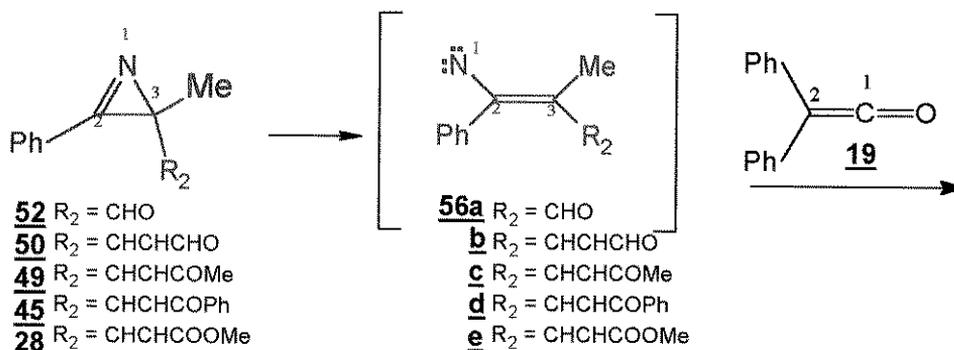
Tabela 08 - Porcentagens dos reagentes recuperados e dos produtos obtidos após as reações de competição

Reag. e Prod. Competição (28 x Y)	<b>28</b> (%)	<b>Y</b> (%)	<b>29a</b> (%)	<b>PY</b> (%)
28 x 52	10	100	90	-
28 x 53	10	100	90	-
28 x 49	50	50	50	50
28 x 45	60	40	40	60

Analisando as duas últimas colunas da tabela, verificamos que as 1-azirinas **52** e **53** reagem muito mais lentamente que **28**, pois enquanto (90%) de **28** foram convertidos em **29a**, não observamos nenhuma conversão de **52** e **53** nos respectivos produtos **PY**.

No caso da 1-azirina **49**, notamos que a mesma reagiu com o difenilceteno na mesma velocidade que **28**, pois quantidades iguais dos respectivos produtos (**29a** e **PY**) foram observados. Já a 1-azirina **45** reagiu mais rapidamente que **28**, pois uma quantidade maior de **PY** foi observada com relação a **29a**.

A constatação desta variação de velocidade de reação, a qual corrobora a idéia de variação de HOMO e LUMO dos reagentes e/ou dos possíveis intermediários, nos levou a realizar cálculos teóricos semi-empíricos (Hamiltonianos AM1 e PM3) com o propósito de encontrarmos indícios que viabilizassem a existência do intermediário vinilnitreno (**56**) em um mecanismo que fosse mais genérico.



Os dados estão dispostos nas tabelas abaixo.

Tabela 09 - Coeficientes de HOMO/LUMO de **52,50,49,45,28** e **56a,b,c,d,e**

1-Azirina Nitreto	Coeficientes do HOMO						Coeficientes do LUMO					
	AMI			PM3			AMI			PM3		
	N1	C2	C3	N1	C2	C3	N1	C2	C3	N1	C2	C3
52	0,42	0,20	-0,16	-0,44	-0,20	0,12	0,45	-0,40	0,02	0,48	-0,43	0,01
56a	-0,26	0,19	0,48	-0,30	0,24	0,45	0,38	0,19	-0,60	-0,46	-0,20	0,58
	0,67			0,68			0,53			-0,53		
50	0,41	0,18	-0,08	0,44	0,20	-0,06	-0,44	0,38	-0,02	0,47	-0,41	0,01
56b	-0,18	0,18	0,38	-0,21	0,23	0,38	0,35	0,19	-0,59	0,39	0,21	-0,56
	0,72			0,72			0,42			0,44		
49	0,42	0,19	0,08	-0,44	-0,20	0,06	-0,44	0,38	-0,02	-0,47	0,41	-0,01
56c	-0,18	0,17	0,37	0,19	-0,23	-0,35	-0,36	-0,20	0,61	0,45	0,22	-0,60
	0,74			-0,75			-0,40			0,39		
45	0,37	0,17	0,08	-0,44	-0,20	0,06	-0,44	0,38	-0,02	-0,47	0,41	-0,01
56d	-0,19	0,18	0,38	-0,20	0,25	0,38	-0,35	-0,19	0,60	-0,42	-0,22	0,56
	0,72			0,70			-0,42			-0,43		
28	0,41	0,18	-0,07	-0,44	-0,20	0,06	0,44	-0,39	0,02	-0,47	0,42	-0,01
56e	0,20	-0,19	-0,40	0,22	-0,25	-0,40	0,35	0,20	-0,59	-0,41	-0,21	0,55
	-0,70			-0,69			0,45			-0,46		

Tabela 10 - Energias de HOMO/LUMO de **52,50,49,45,28** e **56a,b,c,d,e**

	$E_{\text{HOMO}}^*$	$E_{\text{HOMO}}^*$	$E_{\text{LUMO}}^*$	$E_{\text{LUMO}}^*$
1-Azirina Nitreño	AM1	PM3	AM1	PM3
52	-9,87	-9,85	-0,84	-0,95
56a	-8,89	-9,33	-2,20	-2,25
50	-9,86	-9,88	-0,75	-0,92
56b	-8,53	-8,88	-2,28	-2,47
49	-9,83	-9,80	-0,72	-0,84
56c	-8,49	-8,93	-2,23	-2,26
45	-9,79	-9,82	-0,69	-0,86
56d	-8,41	-8,89	-2,14	-2,29
28	-9,85	-9,85	-0,74	-0,90
56e	-8,51	-8,96	-2,23	-2,36

\* Energia em eV.

Tabela 11 - Cargas Líquidas e Energias Totais de **52,50,49,45,28** e **56a,b,c,d,e**

1-Azirina Nitreño	Carga Líquida						Energia Total	
	AM1			PM3			AM1	PM3
	N1	C2	C3	N1	C2	C3	$\Delta E$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
52	-0,05	-0,04	-0,17	-0,12	0,00	-0,14	-2	-1
56a	-0,09	-0,06	-0,06	-0,13	-0,03	-0,07	0	0
50	-0,06	-0,05	-0,08	-0,11	-0,02	-0,03	-286	-269
56b	-0,15	-0,09	0,08	-0,18	-0,04	0,08	-284	-267
49	-0,06	-0,06	-0,07	-0,12	-0,02	-0,03	-441	-418
56c	-0,16	-0,09	0,09	-0,20	-0,06	0,11	-440	-417
45	-0,07	-0,06	-0,07	-0,12	-0,03	-0,03	-1108	-1041
56d	-0,15	-0,08	0,08	-0,18	-0,04	0,07	-1106	-1039
28	-0,06	-0,05	-0,08	-0,12	-0,02	-0,04	-762	-710
56e	-0,13	-0,08	0,06	-0,17	-0,04	0,06	-760	-711

Tabela 12 - Coeficientes de HOMO/LUMO do difenilceteno **19**

Ceteno	Coeficientes do HOMO						Coeficientes do LUMO					
	AM1			PM3			AM1			PM3		
	O	C1	C2	O	C1	C2	O	C1	C2	O	C1	C2
19	0,34	-0,34	-0,50	-0,35	0,34	0,53	-0,24	0,46	-0,20	0,20	-0,39	0,15
							0,24	-0,35		-0,30	0,43	

Tabela 13 - Energias de HOMO/LUMO do difenilceteno **19**

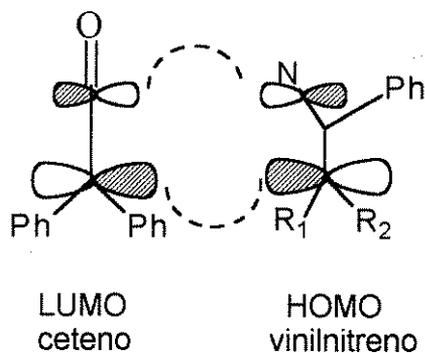
	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$
Ceteno	AM1	PM3	AM1	PM3
19	-8,42	-8,47	-0,14	-0,12

Tabela 14 - Diferença entre as energias de HOMO e LUMO dos vinilnitrenos (**56**) e do difenilceteno(**19**).

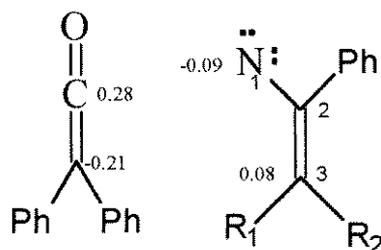
vinilnitreno	$\Delta E$ H <b>56</b> /L <b>19</b> (eV)	$\Delta E$ H <b>19</b> /L <b>56</b> (eV)
56a	8,75	6,22
56b	8,39	6,14
56c	8,35	6,19
56d	8,27	6,28
56e	8,37	6,19

As energias calculadas para os HOMOs e LUMOs dos vinilnitrenos (**56**) e do difenilceteno (**19**) sugerem que a combinação de menor energia entre os mesmos é o HOMO do ceteno e o LUMO do vinilnitreno (H**19**/L**56**), situação incomum na química dos cetenos que geralmente reagem através de seu LUMO. No entanto, não podemos esquecer que todas as combinações possíveis participam da reação com diferentes contribuições.

Utilizando os valores dos coeficientes do HOMO do ceteno e do LUMO do vinilnitreno, observamos que a regioquímica sugerida para os adutos **29** está de acordo com a definida através da espectroscopia. Os maiores coeficientes formaram uma nova ligação entre si, o mesmo acontecendo entre os de menores coeficientes.

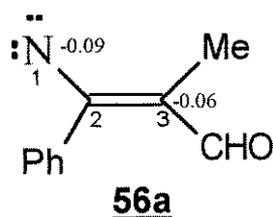


A regioquímica definida também é corroborada pelos dados de carga líquida nos átomos que formaram as novas ligações, tanto no vinilnitreno como no difenilceteno.



A falta de reatividade da 1-azirina **52** frente ao difenilceteno não pôde ser entendida através dos cálculos realizados, pois a energia do LUMO de seu respectivo vinilnitreno **56a** não é significativamente maior que a dos demais. No entanto, a reação pode não estar acontecendo de maneira concertada e todo o tratamento feito torna-se inadequado.

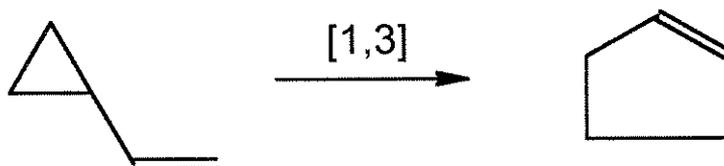
A possibilidade de tratar-se de um mecanismo via formação de cargas seria corroborado pela observação de que o único vinilnitreno que não formou um dipolo nos centros  $\text{N}_1$  e  $\text{C}_3$  foi o **56a** (tabela 11).



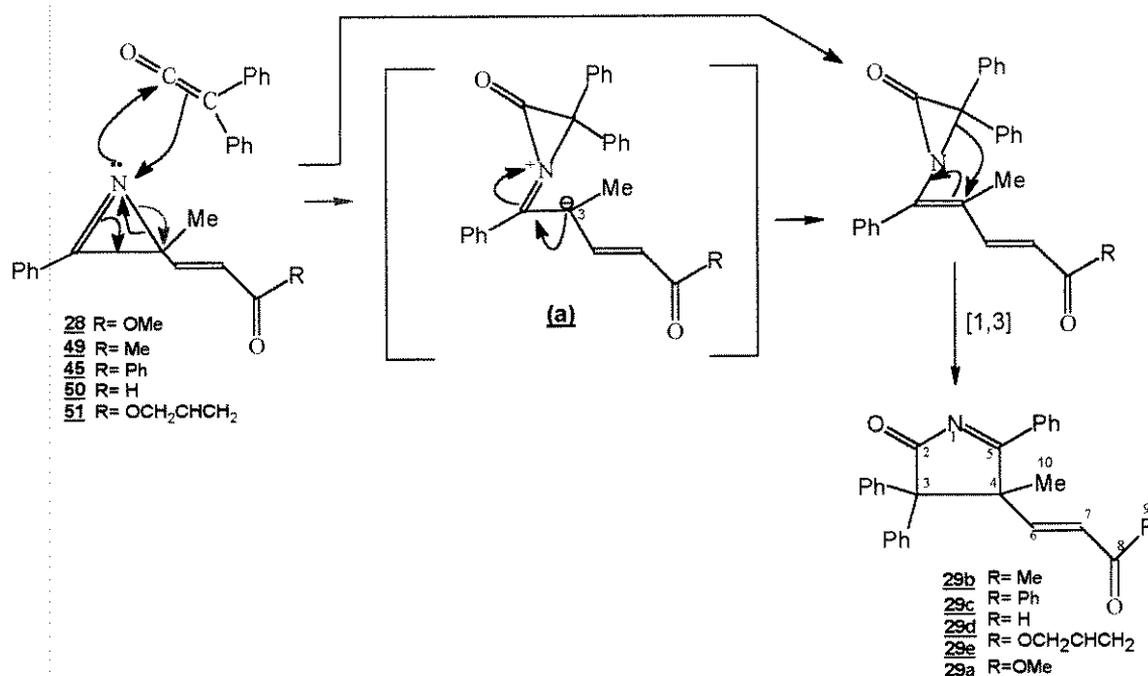
Os dados obtidos não sendo totalmente conclusivos, não ratificaram a sugestão mecanística anterior, mas também não inviabilizaram a existência do intermediário vinilnitreno (**56**) na reação, pois a reação pode estar acontecendo de maneira não concertada. Sendo assim, um segundo modelo mecanístico foi sugerido com base na observação de que somente 1-azirinas com 3-substituintes que possuíam uma dupla ligação conjugada com uma carbonila reagiram com o difenilceteno (**19**).

Esta observação sugere uma possível participação da dupla ligação no mecanismo da reação. O seguinte mecanismo é sugerido com base em uma analogia feita com um

rearranjo sigmatrópico [1,3]<sup>(55)</sup>, antarafacial com inversão de configuração, observado em vinilciclopropanos.



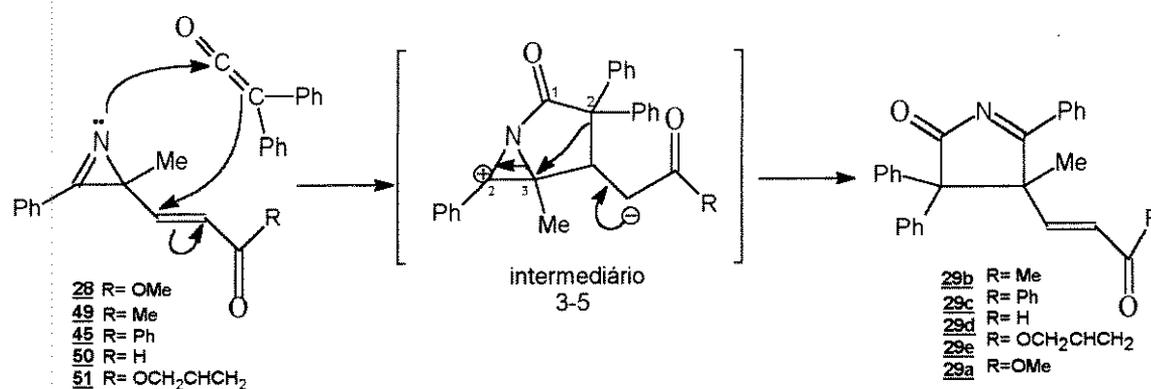
### Mecanismo proposto:



O primeiro passo seria o ataque do par de elétrons livres do nitrogênio sobre a carbonila do ceteno com posterior ciclização sobre o mesmo nitrogênio. Tal ciclização pode induzir a quebra da ligação C-N (caminho vermelho) formando uma carga negativa na posição 3 da 1-azirina que é amplamente estabilizada, pois trata-se de um intermediário tipo ânion di-álílico (a). Este intermediário explica o fato de grupos retiradores de elétrons na posição 3 da 1-azirina levarem à formação de adutos 1:1 tipo 29.

No entanto, podemos sugerir outro caminho pelo qual a ciclização do ceteno sobre a 1-azirina induz a quebra da ligação  $\pi$  da 1-azirina que, por sua vez, induz a quebra da ligação C-N sem que haja formação de intermediários com carga (caminho azul). Estes intermediários podem apresentar uma boa estabilidade devido a conjugação extensiva que possuem.

Um terceiro mecanismo para a formação do aduto 1:1, **29**, no qual a presença da dupla ligação na posição 3 da 1-azirina é um fator determinante para a sequência mecanística pode ser visto abaixo:



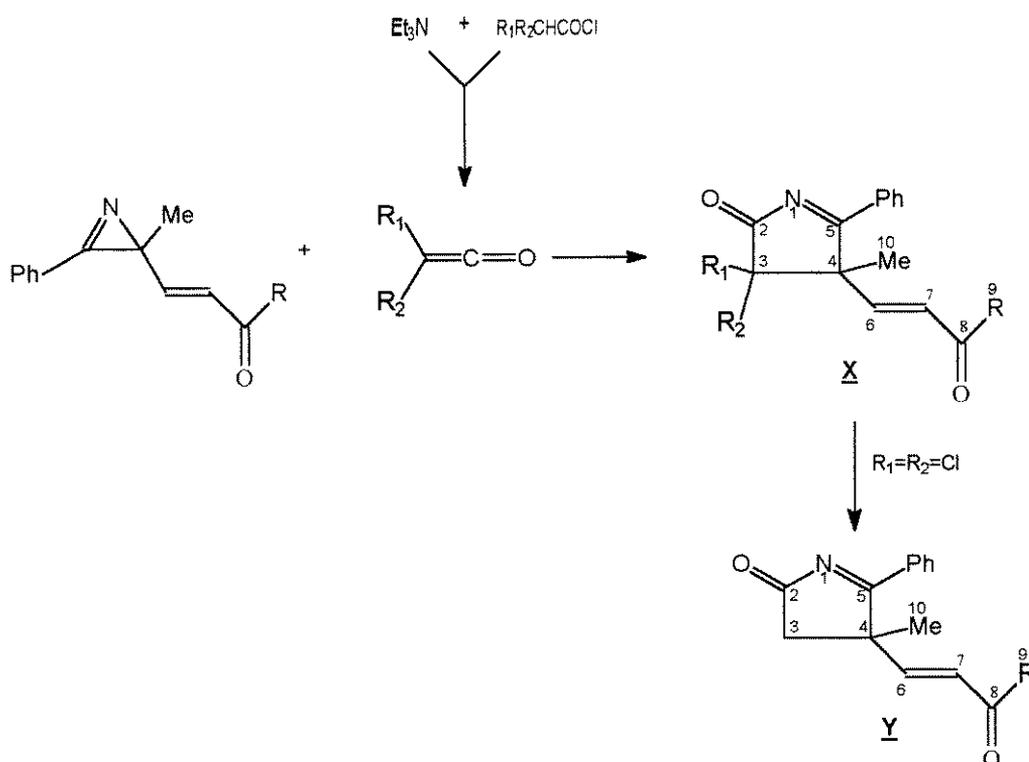
Em tal mecanismo, haveria o ataque inicial do par de elétrons livres da 1-azirina sobre a carbonila do ceteno com subsequente ciclização do ceteno sobre o carbono  $\beta$  da dupla ligação conjugada com a carbonila, o qual é altamente eletrofílico, havendo a formação de um biciclo aziridínico (intermediário 3-5) o qual sofreria um rearranjo concertado. Neste rearranjo, haveria a reconstituição da dupla ligação com simultâneas migração do C<sub>2</sub> do ceteno para a posição 3 da aziridina e quebra da ligação C-N da mesma visando neutralizar o carbono benzílico positivo (C<sub>2</sub>).

Apesar de termos sugerido caminhos mecanísticos que nos ajudam a racionalizar os dados experimentais, temos ciência de que a complexidade dos fatores que podem estar agindo sobre o mecanismo é grande, devido à polifuncionalidade existente, e novos estudos devem ser realizados para definir através de qual mecanismo a reação ocorre.

### 3.4 - Tentativa da reação da 1-azirina 28 com dicloroceteno

O êxito na obtenção dos adutos **29a,b,c,d,e** através da reação de 1-azirinas com o difenilceteno **19**, gerado a partir da difenildiazoetanona, nos levou a pensar na possibilidade de realizarmos reações análogas utilizando outros cetenos. Tal variação de cetenos poderia nos permitir o acesso a núcleos (**X**) análogos a **29** que possuiriam diferentes substituintes na posição 3 da 5-pirrolin-2-ona.

Um exemplo seria quando  $R_1, R_2 = \text{Cl}$ . As 5-pirrolin-2-onas formadas (**X**) poderiam ser convertidas nas 5-pirrolin-2-onas sem substituintes (**Y**)<sup>(56)</sup> na posição 3 do anel, as quais são muito citadas na literatura como precursores de 2-pirrolidinonas possuidoras de atividades biológicas<sup>(46-50)</sup>.

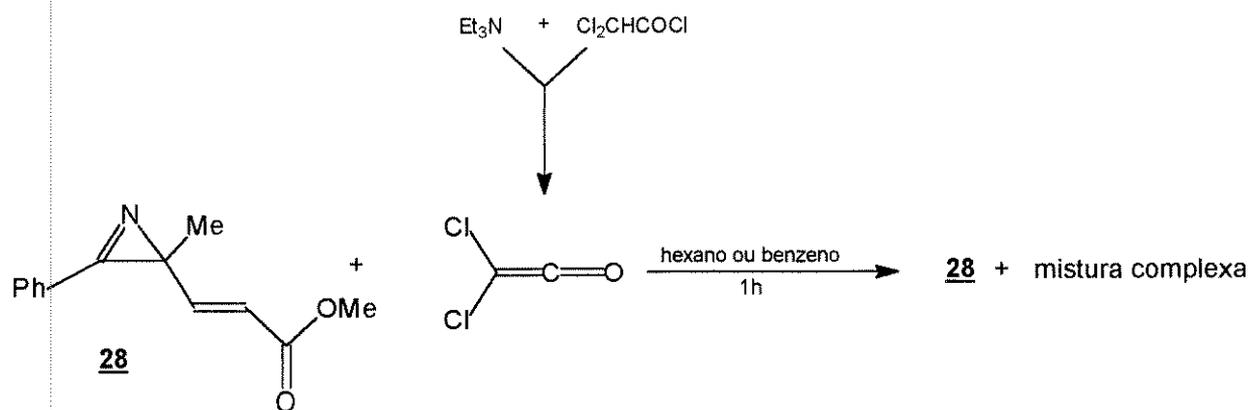


Com esta idéia em mente, realizamos a reação da 1-azirina **28** com o dicloroceteno gerado, *in situ*, através da reação de trietilamina e cloreto de dicloroacetila.

No entanto, apesar de acharmos que o dicloroceteno foi formado, com base na visualização da formação do sal de cloreto de trietilamônio, não observamos a presença de sinais no complexo espectro de RMN  $^1H$  do bruto da reação que pudessem ser atribuídos

a um composto análogo a X; somente a 1-azirina de partida 28 pôde ser identificada neste mesmo bruto.

Tentativas de isolarmos algum produto através de coluna cromatográfica e de cristalizações foram feitas, mas nenhum sucesso foi obtido.



Entretanto tal resultado não pode, por si só, inviabilizar a sugestão de se obter 5-pirrolin-2-onas através da reação de 1-azirinas com diferentes cetenos, já que algumas considerações têm que serem feitas:

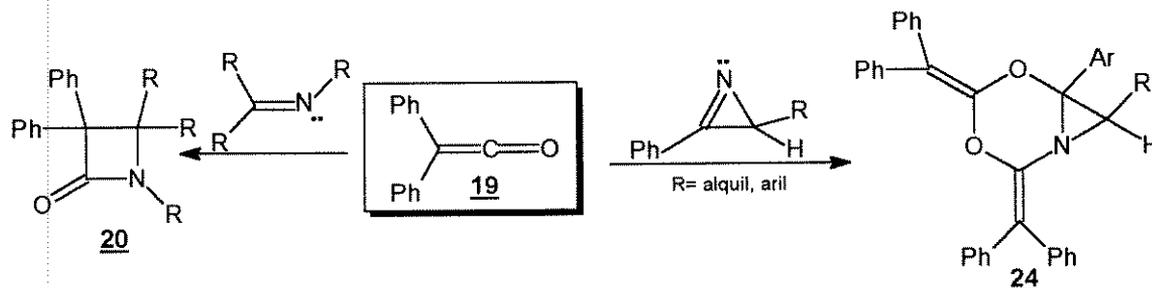
A reação foi realizada com pequena quantidade da 1-azirina (~30mg), o que tornaria qualquer quantidade mínima de água, presente no meio, um grande obstáculo para a ocorrência da reação, haja visto que esta água reagiria preferencialmente com o ceteno.

Outro fator que pode ter contribuído para a não reação desejada é a maior reatividade do dicloroceteno com relação ao difenilceteno. Esta maior reatividade pode ter feito com que o dicloroceteno reagisse entre si e não com a 1-azirina, ocasionando a formação de material polimérico no meio.

Sendo assim, a utilização de outros cetenos na tentativa de se obter diferentes 5-pirrolin-2-onas, análogas a 29, não pôde ser descartada e outras tentativas deverão ser feitas novamente otimizando-se as condições experimentais.

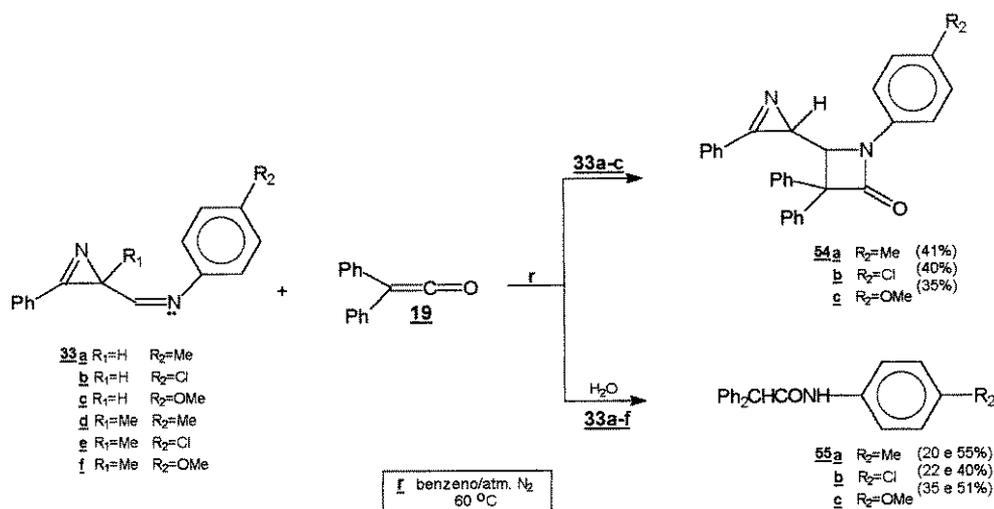
### 3.5 - Reação das 1-azirinas-3-N-ariliminas 33 com difenilceteno 19 - Obtenção de 2-azetidionas derivadas 54.

Enquanto iminos simples originam 2-azetidionas (**20**) em reações com difenilceteno **19**, 1-azirinas com substituintes tipo alquil e aril produzem adutos 2:1, os quais são aziridinas bicíclicas<sup>(41,42)</sup> (**24**).



A disponibilidade de 1-azirinas-3-N-ariliminas **33**<sup>(41,43)</sup>, onde ambos os tipos de iminos (endocíclico e exocíclico) são encontrados, nos encorajou a investigar o comportamento de tais 1-azirinas na reação com difenilceteno, com ênfase especial às implicações sintéticas e mecanísticas.

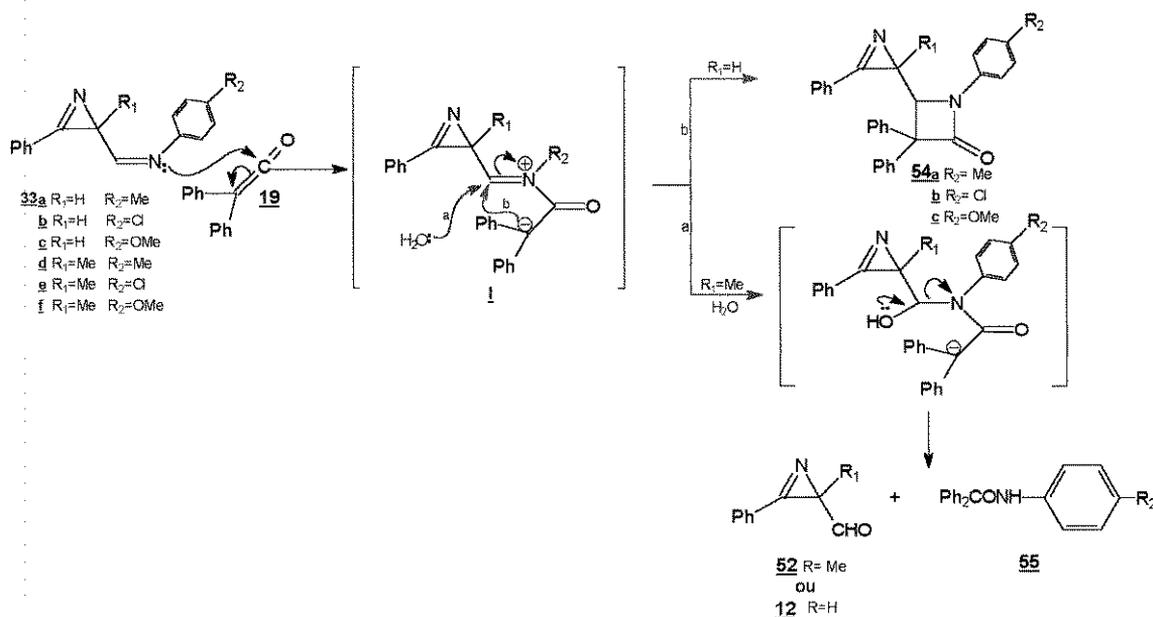
Além do mais, 2-azetidionas são frequentemente relacionadas à atividades biológicas e 3-N-ariliminas são substituintes muito semelhantes àqueles que tinham duplas ligações conjugadas com carbonilas, os quais propiciaram a obtenção dos adutos **29**. Sendo assim, este estudo passou a ser muito importante para nós. Realizamos as reações, como é mostrado abaixo, e obtivemos os seguintes resultados:



Quando utilizamos as 1-azirinas **33a,b,c**, obtivemos as 2-azetidinonas **54a,b,c**, em rendimentos razoáveis e as difenilacetanilidas **55** (20,22,35%). Porém, quando utilizamos as 1-azirinas **33d,e,f** obtivemos apenas as difenilacetanilidas **55** (55,40,51%).

Esta diferenciação pôde ser entendida quando sugerimos a existência do intermediário **I**, o qual seria formado através do ataque do par de elétrons livres do nitrogênio (imino exocíclico) sobre a carbonila do ceteno. A carga negativa formada no fragmento ceteno ciclizaria posteriormente sobre o carbono imino exocíclico (caminho **b**), neutralizando a carga positiva sobre o nitrogênio e, conseqüentemente, formando as 2-azetidinonas **54**.

No entanto, o ataque do carbânion compete com o ataque da H<sub>2</sub>O presente no meio. Uma molécula de H<sub>2</sub>O pode adicionar-se ao carbono imino altamente eletrofílico (caminho **a**), dando origem às difenilacetanilidas **55**, como está sugerido no mecanismo abaixo.



Quando utilizamos as 1-azirinas **33d,e,f**, as quais possuem R<sub>1</sub>=Me, portanto mais volumoso que o grupo hidrogênio presente nas 1-azirinas **33a,b,c**, observamos somente a formação das difenilacetanilidas **55**; e nenhuma quantidade de 2-azetidinona **54** foi observada.

Com o aumento do volume do grupo que está alfa à posição de ataque do nucleófilo, ocorreu um impedimento estérico sobre o carbânion (**I**), favorecendo o ataque

da H<sub>2</sub>O, a qual é menos volumosa, sobre o carbono imino (caminho a). Desta forma, somente as difenilacetanilidas 55 foram formadas.

A formação das difenilacetanilidas<sup>(57,58,59)</sup> 55 foi comprovada pela comparação entre valores de pontos de fusão obtidos e os citados na literatura, já que tais compostos são bem conhecidos.

Tabela 15 - Pontos de fusão observados e da literatura das difenilacetanilidas 55

Difenilacetanilida <u>55</u>	Ponto de fusão obs. (°C)	Ponto de fusão da literatura
55a	172-173	172-174 <sup>(57)</sup>
55b	198-199	204 <sup>(58)</sup>
55c	187-188	188-189 <sup>(59)</sup>

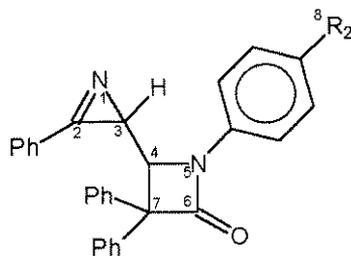
Também pudemos isolar frações de coluna que possuíam os aldeídos (12,52) provenientes das hidrólises de I.

Apesar de todos os esforços visando a eliminação da H<sub>2</sub>O do meio reacional, não conseguimos impedir a formação das difenilacetanilidas 55.

Os resultados das reações das 1-azirinas (33) com o difenilceteno (19) demonstraram uma maior reatividade do grupo imino exocíclico, fornecendo uma rota sintética para o sistema 3-azirnil-2-azetidionona (54).

É importante salientar que o sistema azirnilazetidionona (54) não é conhecido na literatura.

### 3.5.1 - Caracterização das 2-azetidionas **54**



**54a** R<sub>2</sub>= Me  
**54b** R<sub>2</sub>= Cl  
**54c** R<sub>2</sub>= OMe

Todos os três derivados obtidos (**54a,b,c**) apresentaram absorção característica para 2-azetidionas no espectro de infra-vermelho ( $\nu$  1750 cm<sup>-1</sup>)<sup>(60)</sup>.

Tabela 16 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **54** (CDCl<sub>3</sub>).

Composto	Posição 3	4	8	Aromáticos
54a	2,24 (d*, 1H)	4,11 (d*, 1H)	2,35 (s,3H)	7,55 (m,19H)
54b	2,21 (d*, 1H)	4,10 (d*, 1H)	-	7,60 (m,19H)
54c	2,22 (d*, 1H)	4,08 (d*, 1H)	3,82 (s,3H)	7,59 (m,19H)

\* duplete com J= 8Hz.

Tabela 17 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **54**.

Composto	Posição 2 ou 6	3	4	6 ou 2	7	8
54a	167,1	32,1	69,7	167,1	70,0	21,0
54b	166,7	31,8	69,7	167,1	70,2	-
54c	166,4	32,0	69,6	166,8	69,9	55,5

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C também mostraram sinais compatíveis com as estruturas sugeridas, como é mostrado nas tabelas 16 e 17. Nestas, destacam-se a presença de dois dubletos (H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>, J= 8Hz) referente às unidades CH correspondentes aos carbonos tetraédricos, os quais foram confirmados pelos deslocamentos químicos no espectro de RMN <sup>13</sup>C.

A obtenção das análises elementares dos 3 derivados (**54a,b,c**) vieram corroborar as estruturas sugeridas e concluir este estudo.

### 3.6 - Reações das 5-pirrolin-2-onas (29)

#### 3.6.1 - Adição de Nucleófilos

##### 3.6.1.a - Adição de H<sub>2</sub>O - Obtenção de uma 5-hidroxi-2-Pirrolidinona (57)

Realizamos a reação da 1-azirina **49** com o difenilceteno **19** e após a formação da 5-pirrolin-2-ona (**29b**), constatada pela análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H do bruto da reação, iniciamos tentativas de cristalização deste material bruto. Após várias tentativas, obtivemos uma fração sólida incolor cujos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C não codiziam com o produto esperado.

Quando comparamos os dados espectrais do composto esperado (**29b**), já anteriormente isolado, e do obtido (**57**) após sucessivas tentativas de cristalização, observamos três diferenças principais.

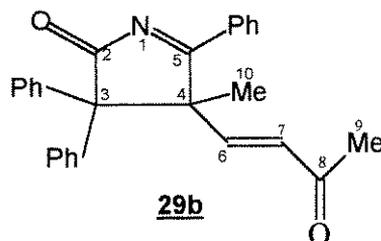


Tabela 18 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **29b** e **57**

Posição Composto	6	7	9	10	arom.
29b	6.98* (d,1H)	6.04* (d,1H)	2.00 (s,3H)	1.49 (s,3H)	7.2-7.8 (m,15H)
57	7.77* (d,1H)	5.97* (d,1H)	2.35 (s,3H)	0.74 (s,3H)	7.2-7.8 (m,15H)

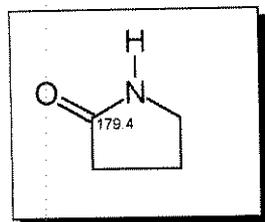
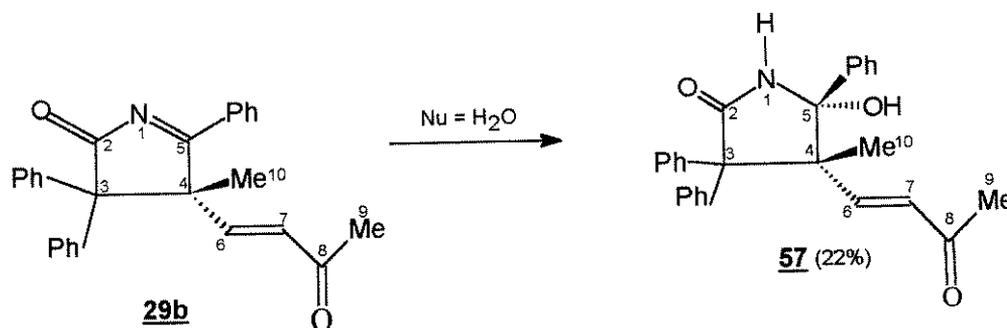
\* dubleto com J= 16 Hz

Tabela 19 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **29b** e **57**

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	arom.
<b>29b</b>	190.2	71.0	60.6	199.1	147.3	133.3	197.4	27.2	23.6	126-32
<b>57</b>	178.4	62.8	56.2	90.5	148.0	133.0	199.0	27.4	24.6	126-32

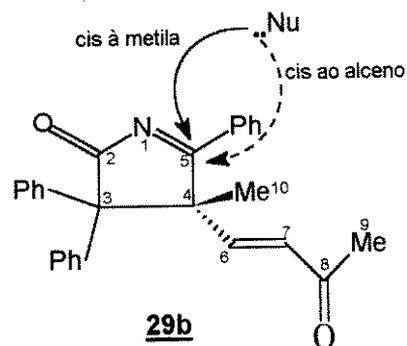
Não encontramos o sinal referente ao imino ( $\text{C}_5$ ,  $\delta$  199.1 ppm) e observamos a presença de um carbono  $\text{C}_\alpha$   $\text{sp}^3$  ( $\text{C}_5$ ,  $\delta$  90.5 ppm). Estas duas observações sugerem que houve adição de algum nucleófilo ao imino altamente eletrofílico, transformando o carbono  $\text{sp}^2$  em um carbono  $\text{sp}^3$ .

Sugerimos que o nucleófilo incorporado foi a  $\text{H}_2\text{O}$  que poderia ser proveniente dos solventes utilizados ou do ar.



Outro dado que corrobora a idéia da reação sobre a dupla ligação imino é o deslocamento da carbonila ( $\text{C}_2$ ). No composto **29b** ela era observada em  $\delta$  190.2 ppm, enquanto em **57** é vista em campo mais alto ( $\delta$  178.4 ppm). Este valor está de acordo com o esperado para o núcleo 2-pirrolidinona<sup>(53)</sup>.

A adição de um nucleófilo ao carbono imino pode ocorrer por duas faces diferentes (cis à metila ou cis ao alceno), sendo que no composto **57** sugerimos que a  $\text{H}_2\text{O}$  entrou pela face cis ao alceno.



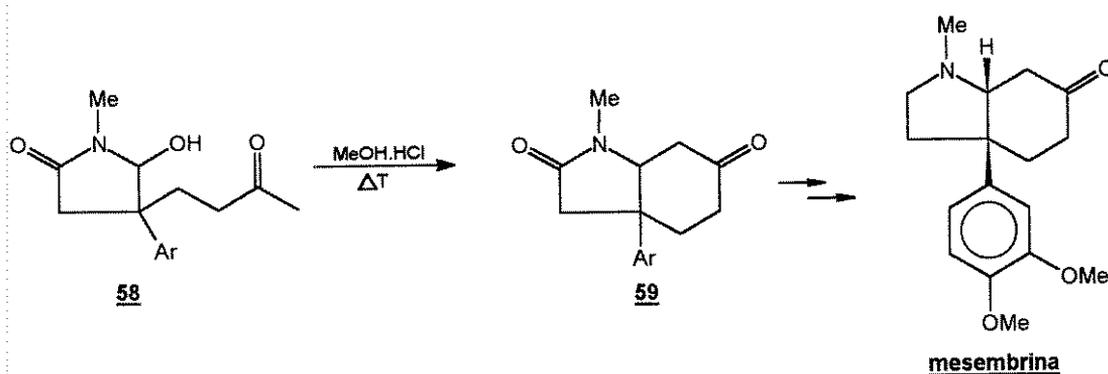
Esta sugestão baseiou-se no deslocamento químico da metila angular ( $C_{10}$ ) no espectro de RMN  $^1H$ . No composto **29b**, ela encontra-se em  $\delta$  1.49 ppm, enquanto no composto **57** ela é encontrada em  $\delta$  0.74 ppm.

Observou-se, portanto, uma proteção anisotrópica da metila angular pela fenila ligada no  $C_5$  a qual, após a adição da  $H_2O$  (cis ao alceno) na dupla imino, passou a ter uma relação espacial CIS com a metila angular ( $C_{10}$ ), fato este que permitiu a proteção anisotrópica.

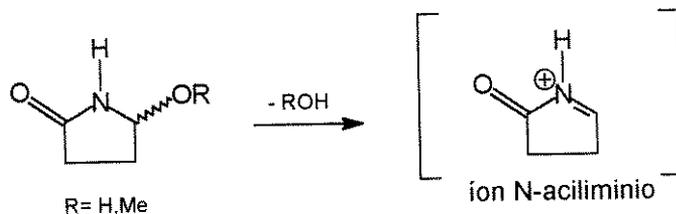
A incorporação da  $H_2O$  cis à metila não foi observada no material que foi isolado e purificado, mas a hipótese desta incorporação não pode ser descartada. O espectro de RMN  $^1H$  da água-mãe das cristalizações era bastante complexo e nenhum outro composto pôde ser identificado para uma possível tentativa de separação e caracterização do mesmo.

### 3.6.1.b - Adição de Metanol - Obtenção de 5-metoxi-2-pirrolidionas

Evidenciada a incorporação de  $H_2O$  à dupla imino do composto **29b**, nos interessamos por tal incorporação, já que 5-hidroxi-2-pirrolidionas são precursores potenciais de íons N-aciliminios<sup>(44-51)</sup>, os quais são muito usados em sínteses orgânicas como mostra o exemplo abaixo:

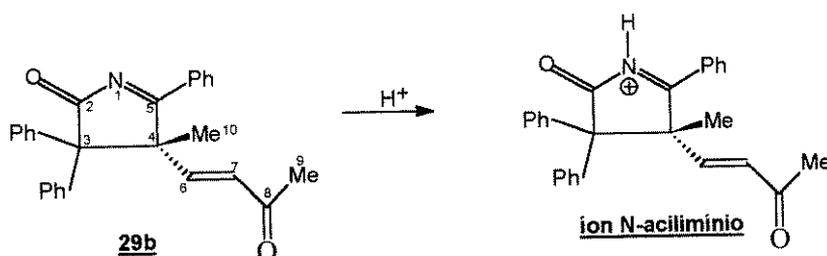


Tais como as 5-hidroxi-2-pirrolidinonas, as 5-metoxi-2-pirrolidinonas também são precursores de íons N-acilimínios<sup>(44-51)</sup>.

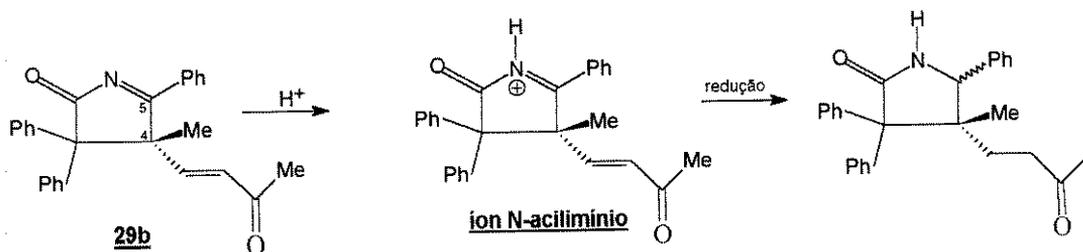


Este fato, nos motivou a tentar obter compostos análogos a **57** que seriam semelhantes a **58** e, conseqüentemente, poderiam levar à obtenção de bicíclcos análogos a **59**.

A obtenção de **59** ocorre via um íon N-acilimínio o qual poderia ser obtido através de uma simples protonação das 5-pirrolin-2-onas (**29**) sem que houvesse a necessidade de reagirmos as mesmas com alcoóis ou água:

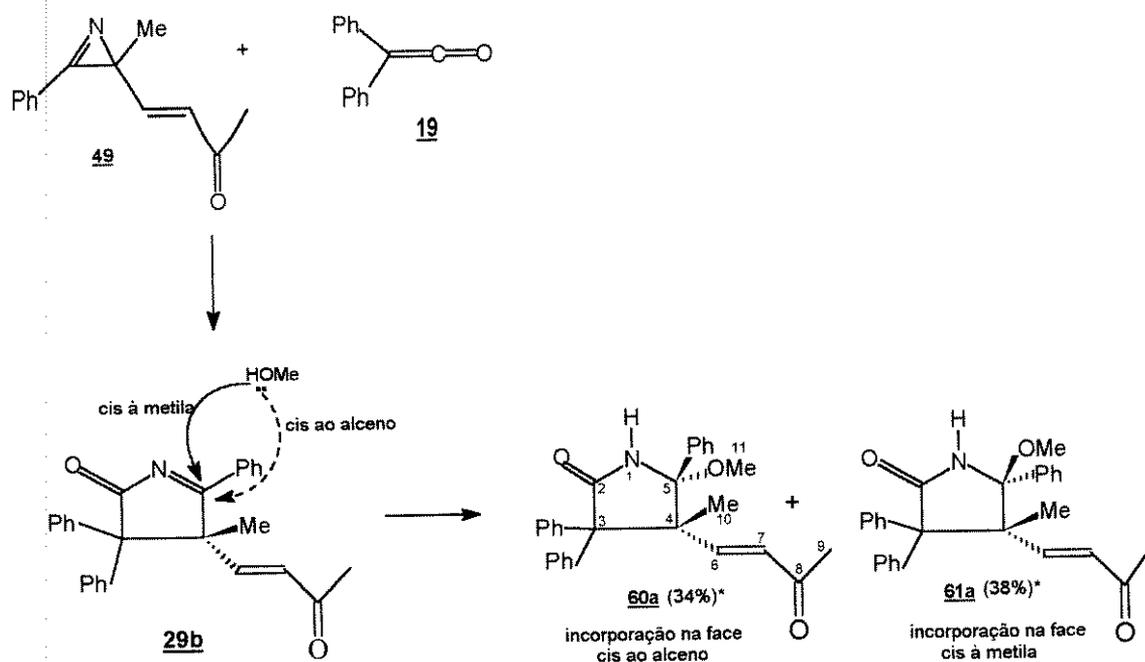


Entretanto, ao analisarmos a estrutura de **57**, notamos que para que haja a ciclização, devemos reduzir o fragmento 3-buten-2-ona ligado na posição 4 do anel. Neste ponto, evidencia-se a importância do grupo hidroxila na posição 5 do anel como protetor do íon N-acilimínio. Caso a obtenção do N-acilimínio seja realizada via uma simples protonação da 5-pirrolin-2-ona **29b**, não haveria como reduzir a cadeia para que houvesse a ciclização sem que reduzíssemos também a dupla imino.



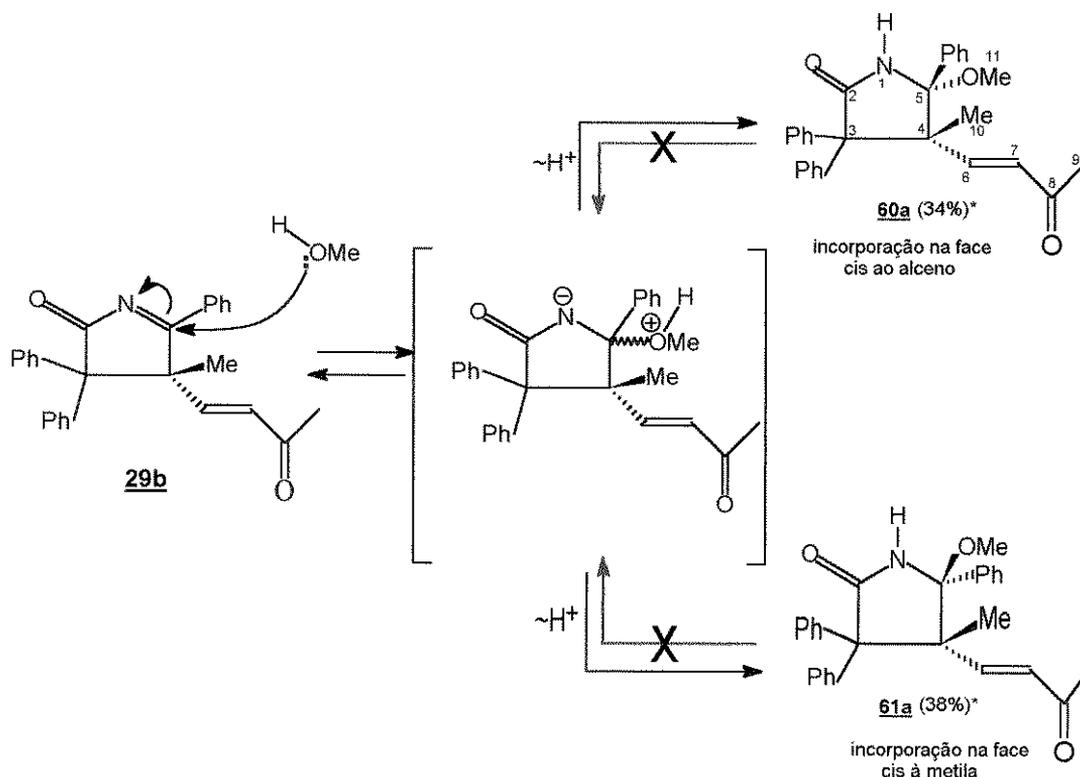
Este fato nos levou a estudar o comportamento da 5-pirrolin-2-ona **29b** na presença de MeOH como solvente a temperatura ambiente, visando a obtenção de sistemas 5-metoxi-2-pirrolidinonas. Cabe aqui salientar que realizamos a síntese da 5-pirrolin-2-ona **29b** e a reação da mesma com MeOH em um só pote.

Analisando o bruto da reação, verificamos o total consumo de **29b** e a formação de 2 produtos que foram facilmente separados por cromatografia em coluna e caracterizados como **60a** e **61a**.



\* Rendimentos globais das duas etapas

A formação de **60** e **61** pode ser visualizada nas duas etapas abaixo as quais poderiam ser reversíveis, ocasionando a formação de um par de diastereoisômeros que estariam em equilíbrio:



No entanto a hipótese da reversibilidade da etapa de transferência do próton por meio do solvente foi descartada após realizarmos uma reação de controle. Colocamos um dos diastereoisômeros (**60a**) em MeOH por um período de 5 dias e não verificamos nenhuma conversão deste para **61a**. Consequentemente, podemos dizer que **60a** e **61a** não sofrem equilibrações nas condições da reação.

Analisando os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (tabelas 20 e 21) de **60a** e **61a**, notamos uma semelhança nos deslocamentos químicos com o composto **57** (**29b**+ $\text{H}_2\text{O}$ ).

Tabela 20 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **29b,57,60a,61a** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	6	7	9	10	11
29b	6.98 (d*,1H)	6.04 (d*,1H)	2.00 (s,3H)	1.49 (s,3H)	-
57	7.77 (d*,1H)	5.97 (d*,1H)	2.35 (s,3H)	0.74 (s,3H)	-
60a	7.77 (d*,1H)	5.93 (d*,1H)	2.32 (s,3H)	0.67 (s,3H)	2.89 (s,3H)
61a	6.26 (d*,1H)	5.33 (d*,1H)	1.64 (s,3H)	1.54 (s,3H)	3.03 (s,3H)

\* dubleto com  $J=16\text{ Hz}$

Tabela 21 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **29b,57,60a,61a** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
29b	190.2	71.0	60.6	199.1	147.3	133.3	197.4	27.2	23.6	-
57	178.7	62.8	56.2	90.5	148.0	133.0	199.0	27.4	24.6	-
60a	179.2	66.0	57.4	95.5	149.1	133.1	199.1	27.1	23.8	49.5
61a	179.2	64.8	58.6	94.2	152.4	128.6	198.1	25.8	14.8	49.6

Aqui, novamente, notamos o desaparecimento do carbono imino ( $\text{C}_5$ ,  $\delta$  199.1 ppm) e observamos o surgimento de dois carbonos  $\text{sp}^3 \text{C}_\alpha$  em  $\delta$  95.5 ppm (**60a**) e  $\delta$  94.2 ppm (**61a**), analogamente ao composto **57**, o qual possui um carbono  $\text{sp}^3 \text{C}_\alpha$  em  $\delta$  90.5 ppm.

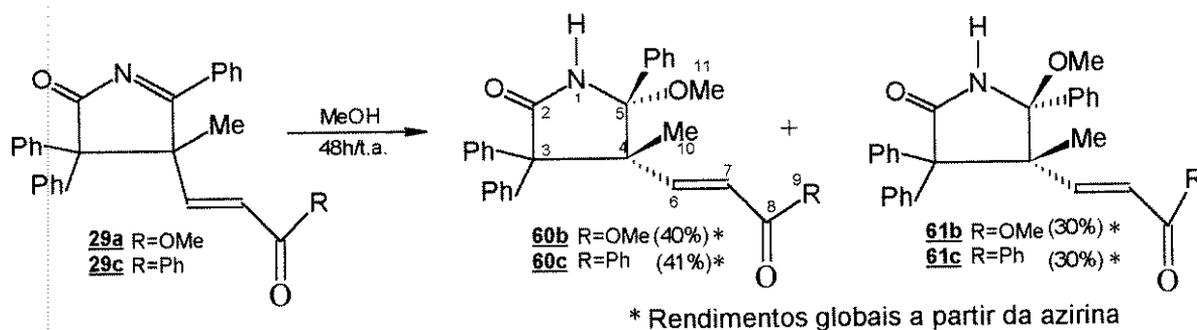
A carbonila ( $\text{C}_2$ ) de **29b** ( $\delta$  190.2 ppm) foi deslocada para  $\delta$  179.2 ppm nos dois diastereoisômeros, **60a** e **61a**. Tal comportamento já foi observado para **57**.

Também podemos verificar a presença de dois novos carbonos, ( $\text{C}_{11}$ ,  $\delta$  49.5 ppm e  $\delta$  49.6 ppm) referentes às metoxilas que foram incorporadas ao carbono imino ( $\text{C}_5$ ) do composto **29b**.

De maneira análoga à **57**, o composto **60a**, o qual possui a metila angular ( $\text{C}_{10}$ ) em uma relação espacial CIS com a fenila ligada ao  $\text{C}_5$ , apresentou a metila deslocada para campo alto ( $\text{C}_{10}$ ,  $\delta$  0.67 ppm) devido ao efeito anisotrópico de proteção ocasionado pela proximidade da fenila.

Já no composto **61a**, a metila angular ( $\text{C}_{10}$ ) por estar numa relação TRANS com a fenila, não sofre o efeito de proteção anisotrópica e manteve-se em  $\delta$  1.54 ppm.

A obtenção de **60a** e **61a** em altos rendimentos nos motivou a reagir outras 5-pirrolin-2-onas (**29a,29c**) com MeOH.



Como era esperado, **29a** e **29c** foram totalmente consumidos e **60b,60c,61b,61c** foram obtidos em altos rendimentos. Os pares de diastereoisômeros foram facilmente isolados por cromatografia em coluna e puderam ser analisados espectroscopicamente.

A análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (tabelas 22 e 23) mostrou uma grande semelhança com os exemplos anteriores (tabelas 20 e 21), nos dando suporte para sugerir que a reação de 5-pirrolin-2-onas (**29**) com MeOH levaram à formação de 5-metoxi-2-pirrolidonas (**60** e **61**) como um par de diastereoisômeros devido à incorporação do MeOH pelas duas diferentes faces do grupo imino ( $\text{C}_5$ ) em **29**.

Tabela 22 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **60b,60c,61b,61c** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	6	7	9	10	11
60b	8.07* (d,1H)	5.67* (d,1H)	3.80 (s,3H)	0.60 (s,3H)	2.87 (s,3H)
60c	8.20* (d,1H)	6.68* (d,1H)	-	0.68 (s,3H)	2.88 (s,3H)
61b	6.67* (d,1H)	5.19* (d,1H)	3.48 (s,3H)	1.54 (s,3H)	3.00 (s,3H)
61c	6.51* (d,1H)	6.05* (d,1H)	-	1.64 (s,3H)	3.02 (s,3H)

\* duplete com  $J=16\text{ Hz}$

Tabela 23- Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **60b,60c,61b,61c** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11
60b	179.0	66.5	57.3	95.3	167.1	51.9	24.6	49.4
61c	178.8	64.3	59.3	94.3	191.2	-	15.3	49.4
60c	179.6	66.5	53.0	95.0	190.5	-	24.5	49.6
61b	179.1	64.2	59.0	94.4	166.3	51.4	14.9	49.4

Estes experimentos mostraram que através de uma reação muito simples, pudemos obter novos heterociclos em altos rendimentos, cujos núcleos poderão servir como precursores de íons N-aciliminios<sup>(44-51)</sup>.

### 3.6.1.c - Adição de H<sub>2</sub>O e diferentes alcoois - Estudo sobre a influência do volume do nucleófilo na escolha da face de incorporação.

As reações das 5-pirrolin-2-onas **29a,b,c** com MeOH indicaram que o mesmo adicionou-se ao imino preferencialmente pela face cis ao alceno.

Com o intuito de verificarmos a generalidade da incorporação de alcoois e H<sub>2</sub>O na dupla imino, realizamos um estudo no qual variamos os nucleófilos (alcoois e H<sub>2</sub>O) para analisarmos a influência do volume dos mesmos na preferência da face escolhida.

O resultado está sumarizado abaixo:

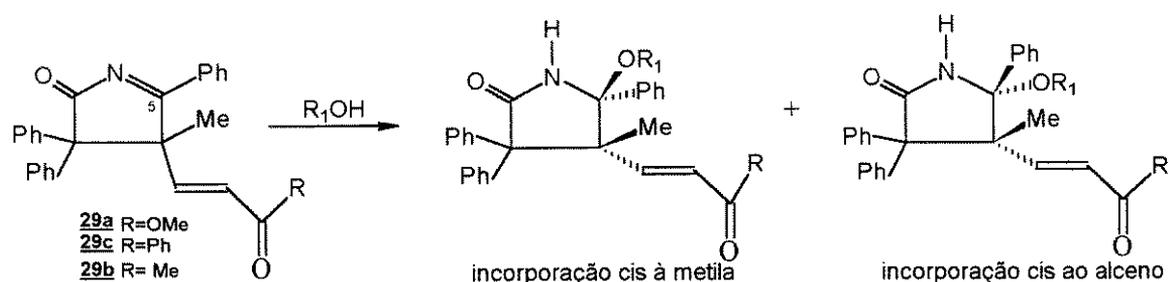
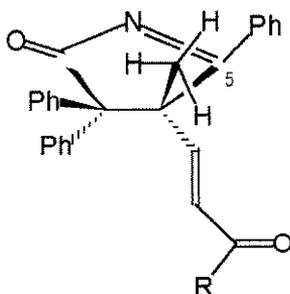


Tabela 24 - Razão entre os diastereoisômeros obtidos pela incorporação de R<sub>1</sub>OH nas duas faces da dupla imino de diferentes 5-pirrolin-2-onas (29)

5-pirrolin-2-onas (29)	R <sub>1</sub>	Razão <u>cis a metila/ cis ao alceno</u>
29a	H	31/69
29a	Me	35/65
29a	Isoprop	39/61
29c	H	34/66
29c	Me	40/60
29b	H	37/63
29b	Me	40/60
29b	Et	33/66

Neste estudo, notamos que para a água e todos os alcoóis utilizados, sempre houve a incorporação preferencial cis ao alceno na dupla imino. Tal preferência pode ser entendida quando analisamos a estrutura de **29** que possui dois diferentes grupos na posição 4 do anel, os quais vão diferenciar as faces da dupla imino ( $C_5$ ).

O nucleófilo entrou preferencialmente pela face que tinha o alceno como grupo vizinho. Apesar do alceno parecer mais volumoso que o grupo metila, existe uma conformação para o alceno que coloca todos os seus substituintes distantes do  $C_5$ , tornando o alceno menos volumoso que a metila e, conseqüentemente, proporcionando um menor impedimento espacial para a aproximação do álcool ou da água.

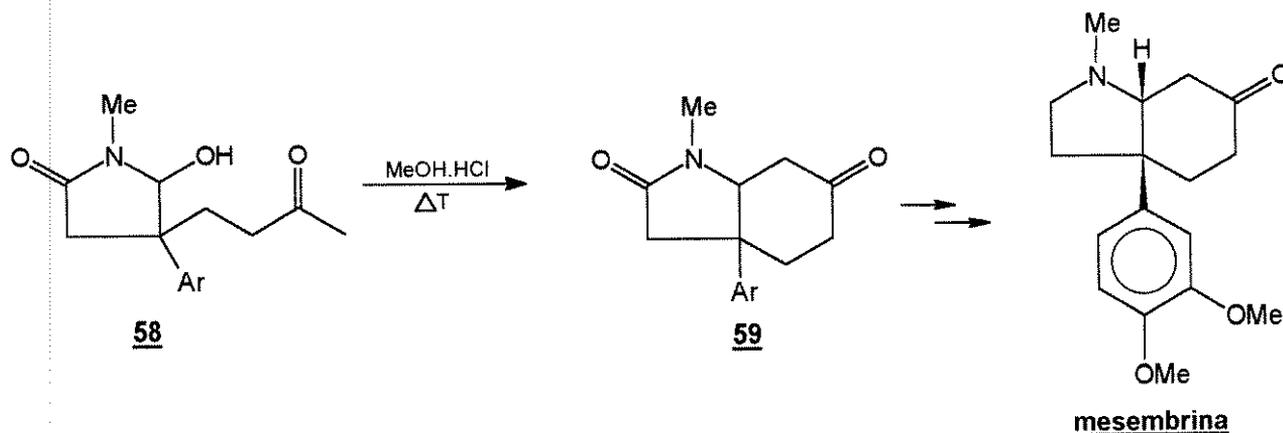


Este estudo comprovou a alta eletrofilicidade da dupla imino das 5-pirrolin-2-onas frente à diferentes nucleófilos, sendo que ocorreu uma pequena preferência de entrada cis ao alceno.

Cabe aqui salientar, que com exceção das 5-metoxi-2-pirrolidinonas (**60** e **61**), as demais 5-alcoxi-2-pirrolidinonas e 5-hidroxi-2-pirrolidinonas, citadas neste experimento, não foram isoladas e tiveram suas proporções de diastereoisômeros determinadas pelas integrações nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

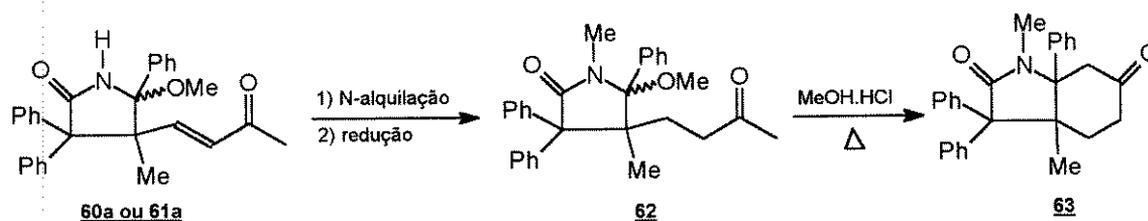
### 3.7 - Hidrogenação da 5-Metoxi-2-Pirrolidinona (60a + 61a)

Como já mencionado anteriormente, 5-hidroxi-2-pirrolidinonas são precursores de íons N-acilimínios os quais possuem grande potencialidade sintética<sup>(44-51)</sup> como pode ser visto no exemplo abaixo<sup>(46)</sup>:



Quando analisamos a estrutura de **58**, notamos uma grande semelhança com os compostos **60** e **61**, citados anteriormente e obtidos através da reação da 5-pirrolin-2-ona **29** com MeOH. Esta semelhança nos incentivou a pensar em uma rota sintética na qual utilizaríamos os compostos **60** e/ou **61** para dar entrada em novos derivados contendo o núcleo da mesembrina e/ou de seus precursores **58** e **59**.

A rota inicialmente pensada foi a seguinte:



Nesta rota, a etapa de redução do fragmento 3-buten-2-ona é tida como fundamental, pois somente se a cadeia estiver saturada será possível a ciclização. A redução é requerida para que seja possível aproximar os centros que irão se unir para formar o novo ciclo.

Através desta rota, chegaríamos ao composto **62** que seria ainda mais semelhante ao **58** do que os compostos **60a** e **61a** o eram, e a partir de **62** poderíamos tentar chegar em **63**, no qual encontramos o núcleo de **59**.

Ao realizarmos o experimento de hidrogenação catalítica, sempre temos que manter em mente que são comuns reações de hidrogenólises e talvez tenhamos que tomar cuidados adicionais para que tais hidrogenólises não ocorram.

A princípio, realizamos o experimento sem nenhum cuidado adicional e tentamos reduzir uma mistura de **60a** e **61a** sob condições padrões de redução catalítica [ $H_2$  (1,5 atm)/Pd-C (10%)/MeOH/6h]<sup>(61)</sup>. Cabe aqui salientar que a síntese de **60a** e **61a** e a redução dos mesmos foram realizados em um só pote.

A análise dos dados de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  do bruto da reação, obtido pela simples filtração do Pd/C, indicou que não havia ocorrido simplesmente a redução da dupla ligação da enona como desejávamos. A solução filtrada foi purificada por recristalização e submetida às análises de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , as quais sugeriram a formação de **64a**.

Na análise do espectro de RMN  $^1H$ , os acoplamentos presentes no espectro sugeriram que existia um fragmento da molécula que teria um carbono com dois prótons diastereotópicos vicinais a um carbono metínico, além de duas metilas, sendo que uma delas estaria de alguma forma sendo protegida, e 15 outros prótons aromáticos.

Tabela 25 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1H$  de **64a** e **64b** ( $CDCl_3$ )

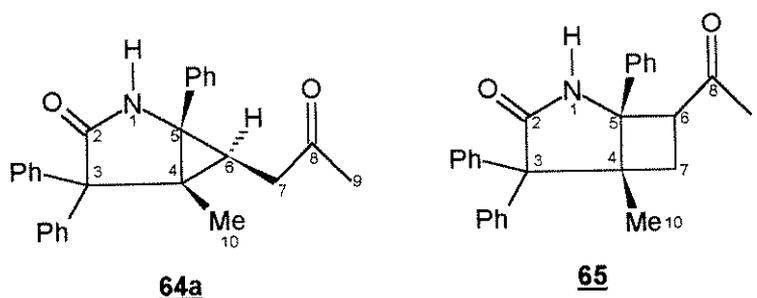
Posição Composto	6	7	9	10
64a	1,52***(dd,1H)	2,85* (dd,1H) 2,35** (dd,1H)	2,16 (s,3H)	0,88 (s,3H)
64b	1,92***(dd,1H)	3,42* (dd,1H) 2,77** (dd,1H)	-	0,96 (s,3H)

\* duplo dubleto com J= 3 e 18 Hz.

\*\* duplo dubleto com J= 10 e 18 Hz. \*\*\* duplo dubleto com J= 3 e 10 Hz.

A partir destas informações, pudemos sugerir duas possíveis estruturas (**64a** e **65**) considerando que o anel (pirrolidinona) manteve-se intacto; conclusão esta baseada na

observação da manutenção dos carbonos C<sub>3</sub> ( $\delta$  64,1 ppm), C<sub>4</sub> ( $\delta$  34,9 ppm), C<sub>2</sub> ( $\delta$  176,6 ppm) e C<sub>5</sub> ( $\delta$  49,3 ppm), carbonos dos mesmos tipos dos encontrados nos substratos (tabela 26).



A definição de qual estrutura era a correta foi feita através dos valores dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento dos hidrogênios diastereotópicos (H<sub>7</sub>) e do hidrogênio metínico (H<sub>6</sub>). A diferenciação entre os prótons metilênicos e o próton metínico pôde ser feita através dos valores das constantes de acoplamento (J).

Os prótons metilênicos por serem diastereotópicos deveriam acoplar entre si com J~18Hz e acoplarem com o próton metínico. Um próton metilênico estaria CIS ao metínico (J~3 Hz) e o outro estaria TRANS (J~10 Hz). Estas considerações nos fizeram relacionar os duplos dubletos ( $\delta$  2,85 ppm, J=3 e 18 Hz e  $\delta$  2,35 ppm, J=10 e 18 Hz) com os dois prótons metilênicos diastereotópicos (H<sub>7</sub>), e o duplo dubleto ( $\delta$  1,52 ppm, J= 3 e 10 Hz) ao próton metínico (H<sub>6</sub>).

Quando analisamos os deslocamentos químicos ( $\delta$  2,85 e  $\delta$  2,35 ppm) dos prótons metilênicos (H<sub>7</sub>), observamos que os mesmos encontram-se em campo mais baixo que o próton metínico (H<sub>6</sub>,  $\delta$  1,52 ppm), o que nos sugere que os prótons metilênicos estão posicionados alfa à carbonila (C<sub>8</sub>). Esta sugestão excluiu a possibilidade de se tratar da estrutura **65** e favoreceu a estrutura **64a**.

A citação anterior de que existiria uma metila protegida na molécula pôde ser entendida, pois a metila (C<sub>10</sub>) mantém uma relação espacial CIS com a fenila ligada ao C<sub>5</sub> na estrutura **64a**, fato este que ocasiona uma proteção anisotrópica da metila pela fenila.

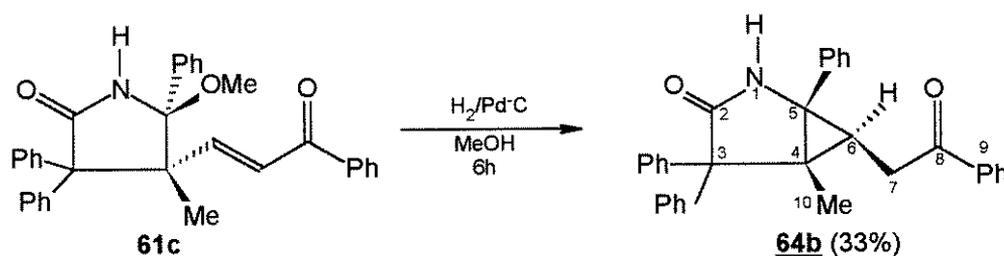
Tabela 26 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **64a** e **64b** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10
64a	176,6	64,1	34,9	49,3	34,9	41,8	207,2	30,2	13,9
64b	176,5	64,0	36,8	49,4	33,0	35,4	198,4	-	14,0

A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto obtido indicou os desaparecimentos das metoxilas ( $\text{C}_{11}$   $\delta \sim 49,5$  ppm) e dos dois carbonos  $\text{CH}$   $\text{sp}^2$  ( $\text{C}_7$   $\delta \sim 130$  ppm e  $\text{C}_6$   $\delta \sim 150$  ppm) que constituíam a dupla ligação da enona nos substratos **60a** e **61a**. Também observamos o surgimento de um carbono  $\text{CH}_2$   $\text{sp}^3$  ( $\text{C}_7$ ,  $\delta$  41,8 ppm) e outro  $\text{CH}$   $\text{sp}^3$  ( $\text{C}_6$ ,  $\delta$  34,9 ppm).

Um outro indício de reação sobre a dupla da enona foi a presença da carbonila  $\text{C}_8$  em campo mais baixo ( $\delta \sim 207,2$  ppm) do que nos substratos ( $\delta \sim 198$  ppm) indicando que a carbonila não mais estava conjugada com uma dupla ligação<sup>(53)</sup> da mesma forma que ocorria no substratos **60a** e **61a**. Todos estes dados estão condizentes com a estrutura **64a**.

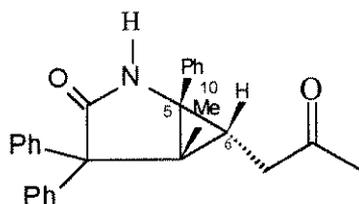
Em reação análoga utilizando o substrato **61c**, obtivemos **64b** em bom rendimento. A comparação entre os sinais de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (tabelas 25 e 26) sugerem tratar-se de estruturas semelhantes.



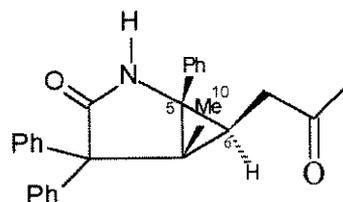
As estruturas **64a** e **64b** possuem 3 centros quirais, sendo que dois deles ( $\text{C}_4$  e  $\text{C}_5$ ), por imposição do arranjo espacial (junção de anéis de 3 e 5 membros), só podem manter seus substituintes em uma relação espacial CIS.

Entretanto a metila poderia estar cis ou trans ao próton metínico. Sendo assim, realizamos um experimento de NOE-diferencial para definirmo qual era a relação correta.

Irradiou-se-se a metila ( $C_{10}$ ) e o próton metínico ( $H_6$ ) os quais poderiam ter as duas possíveis configurações.

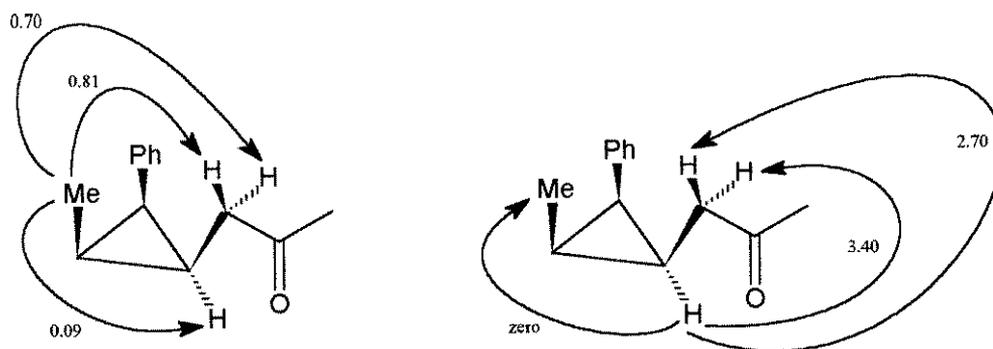


metínico CIS à metila



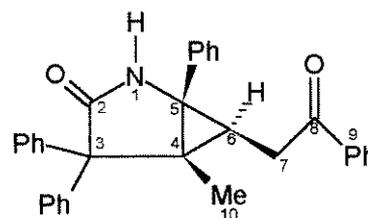
metínico TRANS à metila

A estrutura que mostra o próton metínico trans à metila foi definida como sendo a correta, baseado no experimento de NOE-diferencial esquematizado abaixo:



O pequeno incremento do sinal do próton metínico quando irradiamos a metila e o incremento nulo da metila quando irradiamos o próton metínico sugeriram que os mesmos estão dispostos espacialmente em uma configuração TRANS, estando em lados opostos de um plano imaginário definido pelos 3 vértices do anel de 3 membros.

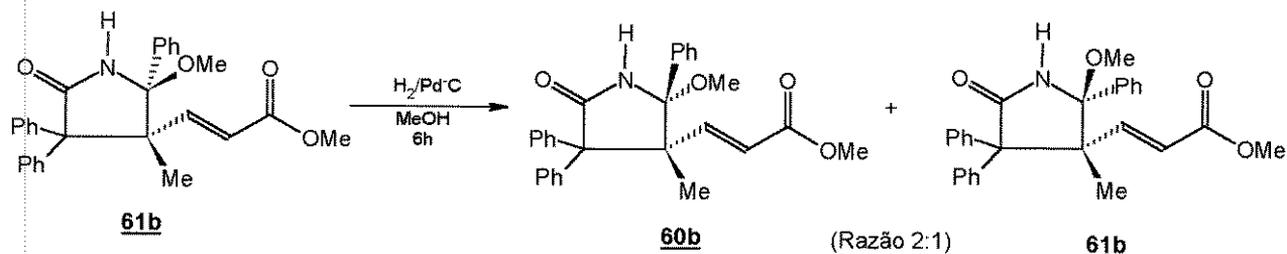
A grande semelhança entre os deslocamentos químicos e constantes de acoplamento de seus núcleos nos espectros de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  (tabelas 25 e 26), nos sugeriram que **64b** possuía estrutura análoga a **64a**.



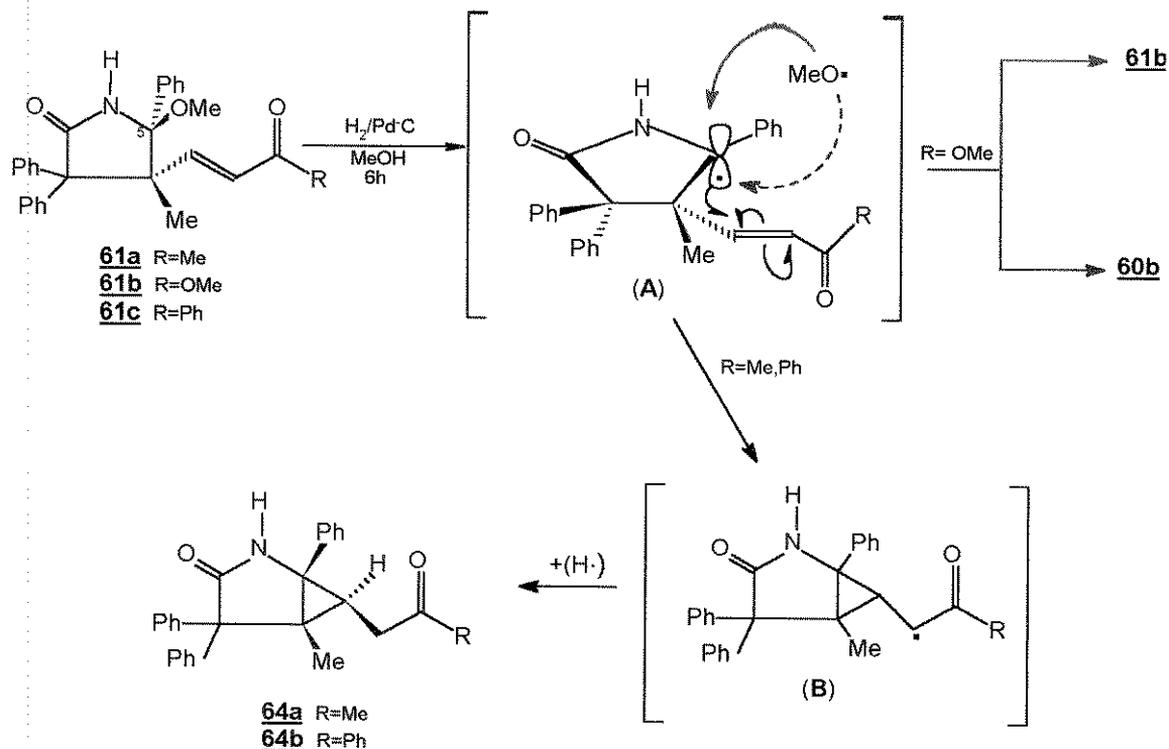
**64b TRANS**

metila trans ao próton metínico

Como continuação do trabalho, realizamos a mesma reação com **61b** e não obtivemos como produto um composto análogo a **64**. Ao analisarmos o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da reação verificamos que **61b** e **60b** estavam presentes.



Tais resultados podem ser entendidos pelo seguinte mecanismo:



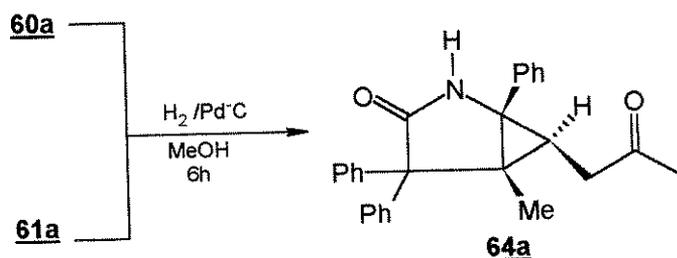
Primeiro ocorreria a hidrogenólise homolítica da ligação C-O, originando um intermediário radicalar **(A)**. Este radical adicionaria sobre a dupla ligação via uma adição de Michael radicalar formando um radical **(B)** alfa à carbonila.

Quando a carbonila é do tipo cetona (R=Me,Ph) ela estabiliza o radical (B) e leva à formação dos composto **64**. No entanto, quando a carbonila é do tipo éster (R=OMe), ela não estabiliza suficientemente o radical (B) e aumenta a energia do estado de transição associado à formação de (B) e impede a formação dos compostos **64**. Sendo assim, outro caminho é seguido pelo radical.

Ocorre a entrada da metoxila pelos dois lados do  $C_{sp^2}$  do radical originando uma mistura de diastereoisômeros **60b** e **61b**. Note que houve a formação preferencial de **60b**, o qual é formado pela adição de metanol cis ao alceno, está de acordo com os resultados obtidos no estudo da preferência na escolha de face para a incorporação de alcoóis e água (Seção 3-6.1.c, página 50).

Caso a formação de **64a** tenha ocorrido pelo mecanismo apresentado, não deveria haver diferença se utilizássemos o substrato **60a** ou **61a**, já que após a eliminação da metoxila obteríamos um intermediário (A) cujo  $C_5$  possuiria um hibridação  $sp^2$ , independentemente da estereoquímica de  $C_5$  nos substratos.

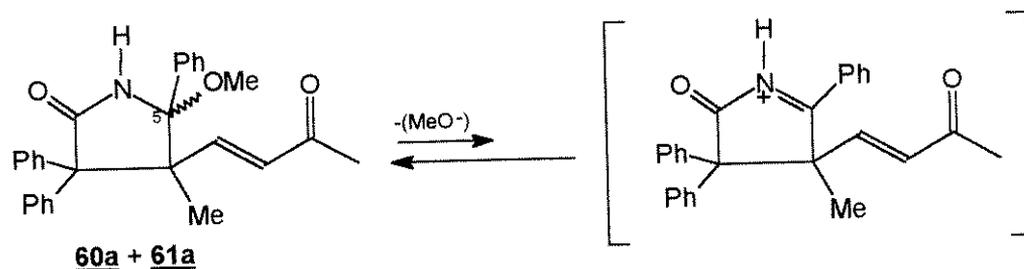
Esta racionalização foi comprovada através de um simples experimento. Submetemos **60a** e **61a**, isoladamente, às condições reacionais e obtivemos um único produto (**64a**) nas duas reações.



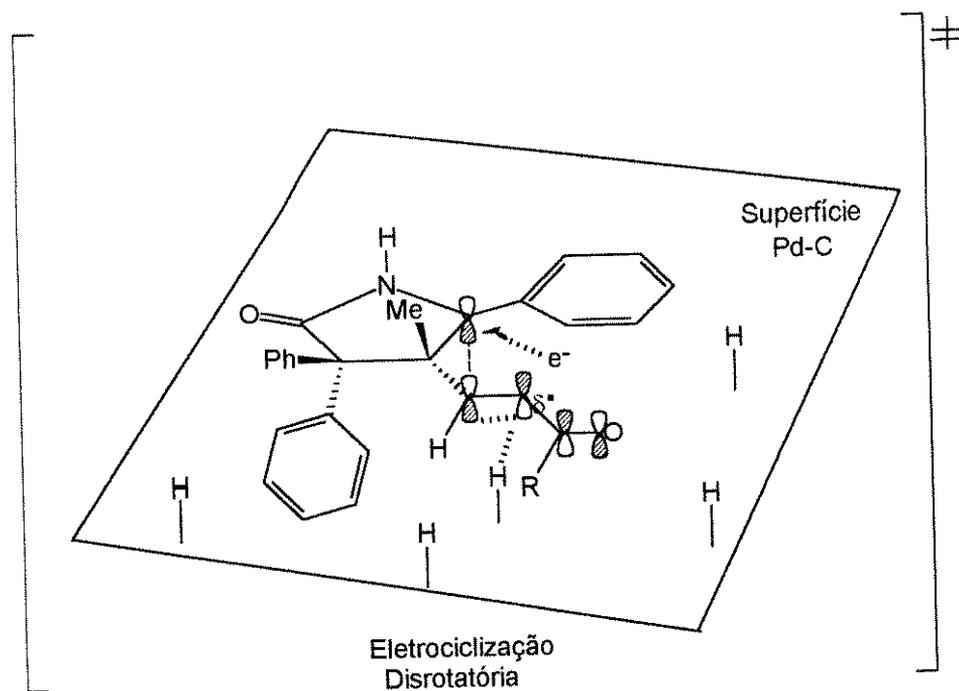
Este resultado confirma a existência de um intermediário cujo carbono que sofre a adição de metoxila é do tipo  $sp^2$ . Todavia, num intermediário radicalar ou num carbocátion, os carbonos tem hibridizações  $sp^2$ .

Também podemos pensar em um mecanismo onde ocorre a formação de um íon N-acilimínio no primeiro passo, em vez de um radical como foi visto.

Inicialmente, **60a** e **61a** poderiam estar em equilíbrio com o íon N-acilimínio que seria estabilizado por ser um cátion benzílico e alfa à um nitrogênio. O equilíbrio se deslocaria para a direita a medida que o íon fosse sendo consumido na etapa seguinte.



Este intermediário receberia um elétron e um átomo de hidrogênio da superfície do paládio através de um processo concertado com a formação do seguinte estado de transição:



Esta aproximação do composto à superfície do metal só pode ocorrer como demonstrado, haja visto que a face superior seria impedida de aproximar-se do metal pela presença da metila. Neste estado de transição o elétron estaria sendo transferido da superfície do metal para o orbital vazio alfa ao nitrogênio que, por sua vez, estaria ciclizando para formar um anel de três membros.

Este modelo vem corroborar o resultado obtido no experimento de NOE-diferencial, pois a eletrociclização disrotatória colocaria a metila cis à fenila e trans ao hidrogênio que está ligado ao carbono que está sendo ciclizado. Cabe aqui salientar, que o outro diastereoisômero, no qual encontraríamos a metila numa relação cis com o próton metínico, não foi formado pois o ataque pela outra face da dupla expõe a cadeia a

interações estéreas desfavoráveis com a fenila ligada no carbono C<sub>3</sub>, como pode ser verificado com o auxílio de modelos moleculares.

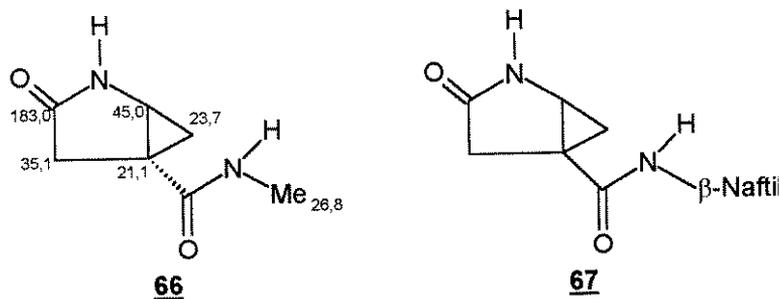
No estado de transição, a quebra gradual da ligação dupla ocasionará um caráter parcialmente radicalar no carbono alfa à carbonila, fato este energeticamente favorável quando trata-se de carbonilas de cetonas e desfavorável quando trata-se de carbonilas de ésteres, ocasionando a formação gradual de uma ligação C-H.

Quando a carbonila que irá estabilizar o radical é do tipo éster (R=OMe), tal carbonila não o estabiliza tão eficientemente quanto as carbonilas de cetonas (Me,Ph), conferindo uma maior energia ao estado de transição e impossibilitando que a reação ocorra.

Sendo assim, a ciclização não se completa e o N-acilimínio, inicialmente formado, é atacado pelo metanol, usado como solvente, para formar uma mistura de diastereoisômeros (**60a** e **61a**), já que ele pode adicionar-se por duas diferentes faces.

Embora os dois mecanismos nos ajudem a racionalizar os resultados obtidos, não temos indícios que favoreçam mais um do que o outro.

O composto **64a**, por ser um 2-aza-biciclo [3.1.0]hexano, nos levou a verificar o que existia na literatura sobre tais sistemas. Para nossa surpresa, encontramos apenas dois exemplos<sup>(62,63)</sup> cujos núcleos assemelhavam-se ao nosso:



Ciclopropanos derivados do ácido L-piroglutâmico( $\Delta$ Glp) (**66**, **67**), quando eram parte do tripeptídeo ( $\Delta$ Glp-His-Pro) mostraram-se mais estáveis frente à piroglutamato aminopeptidase<sup>(65)</sup>, mostrando a importância do ciclopropano nesta estrutura.

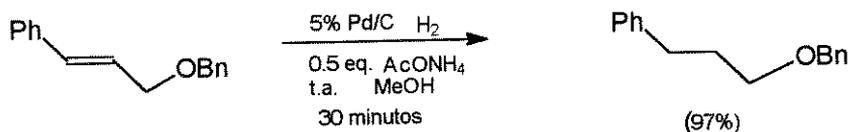
Nesta parte de nosso trabalho, pudemos ter acesso a um núcleo (64) pouco conhecido na literatura, através de 60 e/ou 61, mostrando a versatilidade destes últimos e das 5-pirrolin-2-onas (29), as quais foram precursoras de 60 e 61.

### 3.8 - Hidrogenação da 5-metoxi-2-pirrolidinona (60a) usando AcONH<sub>4</sub> como inibidor de hidrogenólise.

Apesar de obtermos dois compostos (**64a** e **64b**) possuidores de um núcleo pouco conhecido na literatura, nosso objetivo de usar **60** e/ou **61** como precursores de íons N-acilimínios havia sido desviado e necessitava ser retomado.

Retomamos onde havíamos parado, com a vantagem de conhecermos um pouco mais o anel que usaríamos como substrato. Na ocasião sabíamos que a hidrogenólise ocorreria, preferencialmente, nas condições de hidrogenação catalítica em detrimento da redução da dupla ligação da enona. Sendo assim, deveríamos mudar as condições experimentais para evitar a hidrogenólise.

Sajiki relatou um trabalho<sup>(64)</sup>, no qual ele conseguia inibir a hidrogenólise de éteres benzílicos durante a hidrogenação catalítica de duplas ligações isoladas na presença de acetato de amônio, cloreto de amônio, piridina ou amônia.

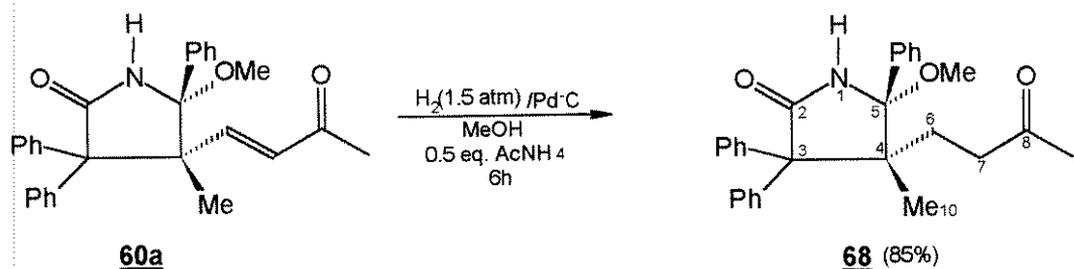


Ele conseguiu o produto reduzido quase quantitativamente, sendo que não havia ocorrência de hidrogenólise em nenhum dos casos. No entanto, ele não fez nenhuma referência à redução de duplas conjugadas com carbonilas, como é o nosso caso; só nos restando a opção de tentarmos o mesmo procedimento.

Repetimos a reação de formação de **64a** com uma pequena variação: adicionamos 0,5 equivalentes de acetato de amônio.

Após 6 horas de reação, tratamos o bruto da reação e isolamos um composto (**68**) cujo espectro de IV apresentou uma banda intensa na região de carbonila ( $\nu$  1692  $\text{cm}^{-1}$ ) que diferia da banda encontrada em  $\nu$  1678  $\text{cm}^{-1}$  do substrato **60a**.

Este dado era esperado, já que o produto reduzido passaria a ter uma carbonila cetônica isolada que, por possuir maior caráter de dupla ligação, deveria encontrar-se em um número de onda maior que a carbonila  $\alpha\beta$ -insaturada, ficando junto com a carbonila de amida.



Passamos à análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  o qual indicou o desaparecimento dos dois prótons olefinicos ( $\text{H}_6$  e  $\text{H}_7$ ) de **60a**, indicando uma possível redução do sistema olefinico. Esta hipótese foi corroborada pela presença de um multiplete (AA'BB') (4H,  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_7$ ,  $\delta$  2,40 ppm) na região de alifáticos, ao qual relacionamos o fragmento  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  do produto reduzido. Os quatro prótons metilênicos por serem diastereotópicos acoplaram entre si de maneira complexa, originando um multiplete (AA'BB').

Outro dado importante foi a verificação da presença da metoxila ( $\text{H}_{11}$ ,  $\delta$  2,98 ppm) indicando que a hidrogenólise foi evitada. Outras duas metilas ( $\text{H}_9$   $\delta$  2,04 ppm e  $\text{H}_{10}$   $\delta$  0,29 ppm) foram observadas, sendo que uma delas ( $\text{H}_{10}$ ) estava bem protegida pela fenila ligada no  $\text{C}_5$ , da mesma forma que no substrato **60a**.

Tabela 27 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **60a** e **68** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	6	7	9	10	11
60a	7,77* (d,1H)	5,93* (d,1H)	2,32 (s,3H)	0,67 (s,3H)	2,89 (s,3H)
68	2,40 (m,2H)	2,40 (m,2H)	2,04 (s,3H)	0,29 (s,3H)	2,98 (s,3H)

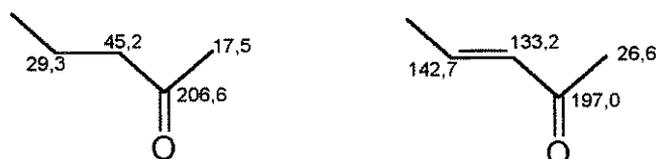
\* dubleto com  $J = 16 \text{ Hz}$

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  veio corroborar os dados anteriores ajudando-nos a sugerir a estrutura **68** como sendo correta.

Tabela 28- Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **60a** e **68**( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
60a	179,2	66,0	57,4	95,5	149,1 $\text{CHsp}^2$	133,1 $\text{CHsp}^2$	199,1	27,1	23,8	49,5
68	179,1	67,2	54,7	95,1	25,9 $\text{CH}_2\text{sp}^3$	39,3 $\text{CH}_2\text{sp}^3$	208,5	30,0	26,9	49,7

A presença de dois carbonos  $\text{CH}_2 \text{sp}^3$  ( $\text{C}_6$ ,  $\delta$  25,9 ppm e  $\text{C}_7$ ,  $\delta$  39,3 ppm) confirmaram o fragmento  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  do produto reduzido **68**. Também notamos que a carbonila ( $\text{C}_8$ ,  $\delta$  199,1 ppm) do substrato insaturado **60a** foi deslocada para campo mais baixo ( $\delta$  208,5 ppm) no composto saturado **68**. A literatura<sup>(53)</sup> apresenta os seguintes valores para sistemas semelhantes:

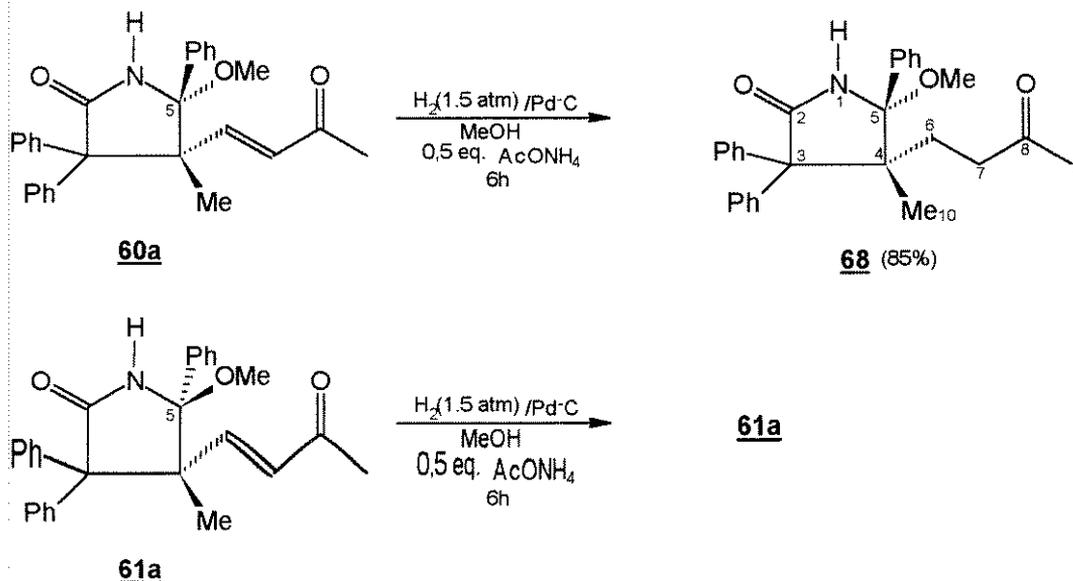


A metoxila ( $\text{C}_{11}$ ,  $\delta$  49,7 ppm) foi confirmada, descartando a hidrogenólise. O  $\text{C}_4$  ( $\delta$  57,4 ppm) do substrato foi deslocado para campo mais alto ( $\delta$  54,7 ppm) como era esperado, já que no produto reduzido (**68**) existem 4 carbonos  $\text{sp}^3$  ligados ao  $\text{C}_4$  enquanto no substrato (**60a**) existe um carbono  $\text{sp}^2$  e 3 carbonos  $\text{sp}^3$ .

Os outros três carbonos, constituintes do anel ( $\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5$ ) no composto **68**, apresentaram-se em regiões semelhantes ao do substrato **60a**, indicando que houve conservação do anel. Sendo assim, todos os dados convergiram para a estrutura sugerida **68**, como sendo o produto obtido na redução de **60a**.

Desta forma, obtivemos o produto (**68**) o qual foi utilizado posteriormente em tentativas de se obter compostos com núcleos análogos as do alcalóide mesembrina (página 67).

Apesar de termos conseguido êxito na redução de **60a**, o mesmo não aconteceu ao tentarmos reduzir **61a**. Nas tentativas de reduzir **61a**, sempre obtínhamos o material de partida, indicando que não havia ocorrido reação.



Uma possível explicação para tal observação é dada com base na dificuldade de aproximação do substrato ao metal onde ocorreria a redução.

Sugerimos que quando a fenila (ligada no C<sub>5</sub>), a qual é mais volumosa que a metoxila, se encontrava numa relação *cis* com a cadeia a ser reduzida, tal fenila dificultaria a aproximação da cadeia ao metal impedindo que houvesse a redução.

Lembrando-se que **60a** foi originado, juntamente com **61a**, pela incorporação de MeOH à **29b**; o estudo que fizemos anteriormente sobre a preferência de face de incorporação de diferentes alcoóis ao carbono imino foi importante, pois nos revelou que devemos utilizar alcoóis pouco volumosos para obtermos uma maior proporção de **60a** com relação a **61a**, já que somente este diastereoisômero poderá ser reduzido e, conseqüentemente, ser usado em tentativas de formação de bicíclis através de ciclizações intramoleculares.

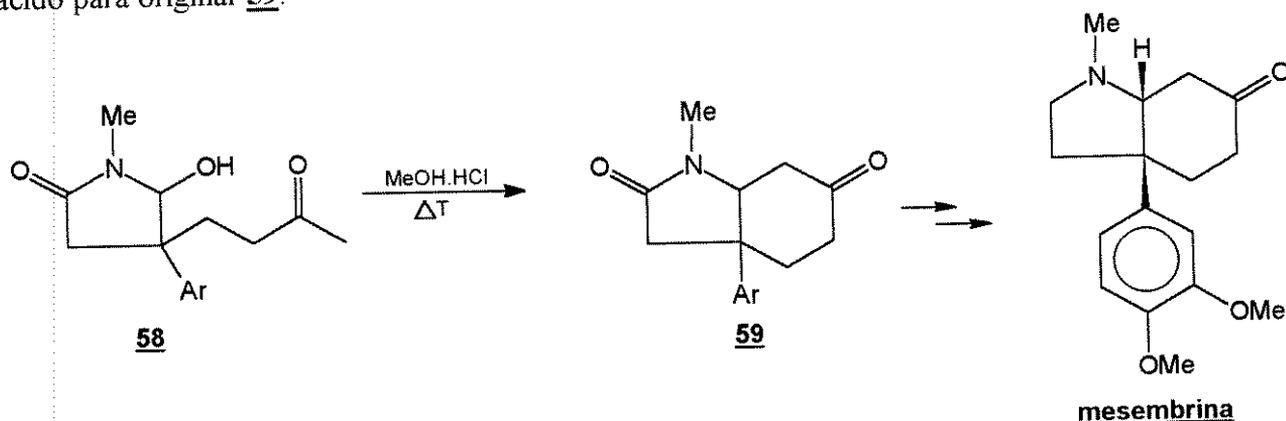
O êxito da redução da enona sem a ocorrência da hidrogenólise da ligação C-O foi muito importante e deve ser ressaltada.

No trabalho original<sup>(64)</sup>, o autor reduz alcenos isolados e retira alguns grupos de proteção preservando as ligações C-OR, mas não faz nenhuma referência à possibilidade de se reduzir alcenos conjugados com carbonilas.

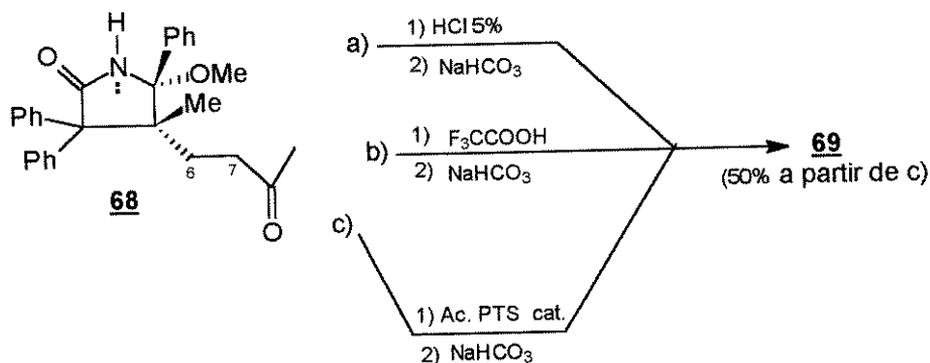
Desta forma, nosso resultado vem sugerir que enonas também podem ser reduzidas sem que haja a hidrogenólise de ligações C-OR, constituindo-se em uma excelente ferramenta para a síntese orgânica.

### 3.9 - Tentativas de ciclização de 68.

A literatura<sup>(46)</sup> indicava que o precursor (**58**) da mesembrina ciclizava em meio ácido para originar **59**.



Em posse desta informação, tentamos ciclizar o composto **68** de maneira análoga, utilizando três diferentes ácidos: HCl 5%, ácido para-tolueno-sulfônico e ácido trifluoroacético. Após a neutralização do meio com bicarbonato de sódio, isolamos produtos cujos espectros de IV e de RMN <sup>1</sup>H eram muito parecidos, sugerindo que havia sido formado o mesmo produto (**69**) nas três reações:



O composto **69** apresentou o seguinte conjunto de dados espectrais:

Infra-vermelho: Banda intensa 1693 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>):

δ 2,60 ppm, s, 3H.

δ 7,2-7,6 ppm, m, 15H.

δ 10,2 ppm, s, 1H.

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sup>6</sup>):

CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup> δ 14,2 ppm.

C<sub>o</sub> sp<sup>3</sup> δ 67,0 ppm

C<sub>o</sub> sp<sup>2</sup> δ 116,8 ppm

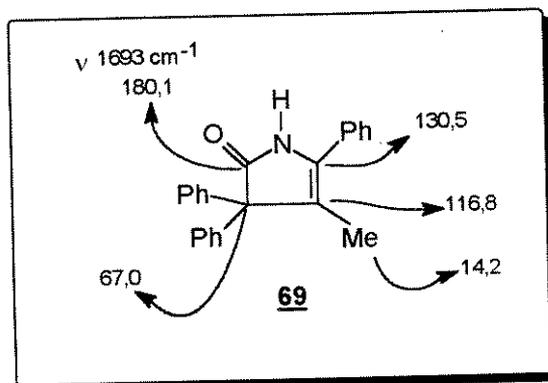
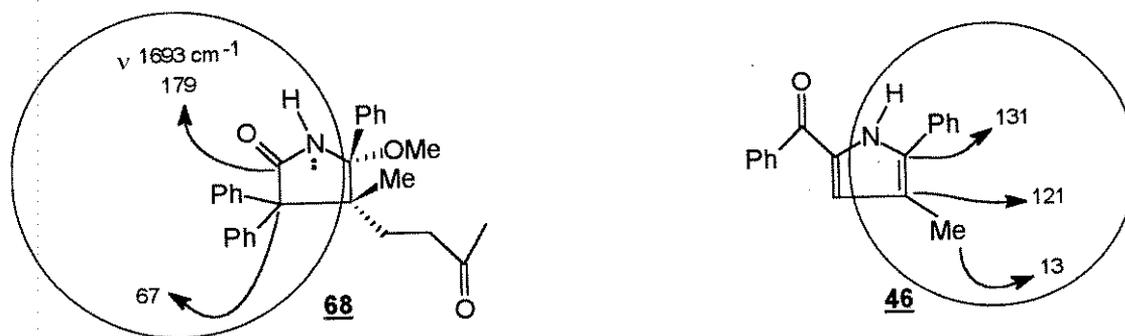
C<sub>o</sub> sp<sup>2</sup> δ 130,5 ppm

C<sub>o</sub> sp<sup>2</sup> δ 180,1 ppm

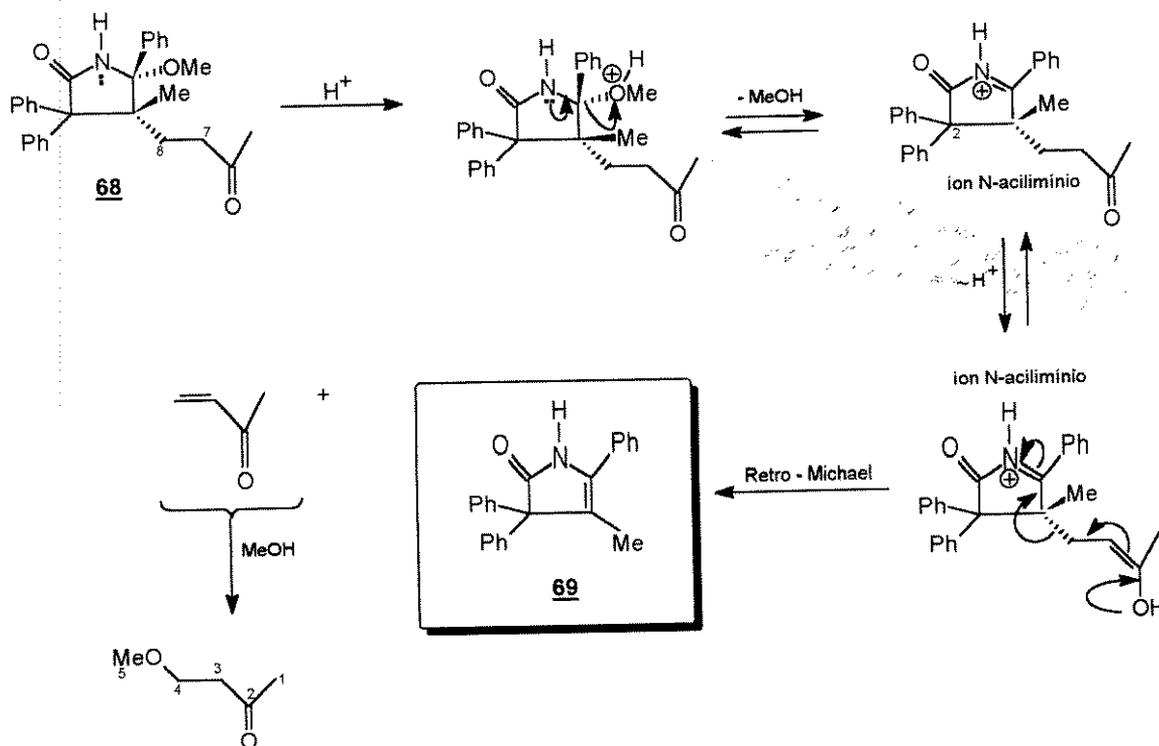
Os desaparecimentos dos sinais referentes à metoxila e ao fragmento 2-butanona, sugeriram que houve fragmentação do substrato **68**. O número de carbonos encontrados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  corroborou esta sugestão.

O deslocamento da metila ( $\text{C}_{10}$ ,  $\delta$  0,29 ppm) para campo baixo ( $\text{C}_{10}$ ,  $\delta$  1,78 ppm) sugeriu que a metila deixou de ter a proteção anisotrópica que tinha no substrato **68** e/ou ocorreu alguma mudança de hibridização no carbono ao qual estava ligada, já que metilas ligadas a carbonos  $\text{sp}^2$  são comumente encontradas próximas de  $\delta$  2,0 ppm<sup>(65)</sup>.

Quando comparamos os valores dos deslocamentos dos carbonos dos compostos **46** e **68**, obtidos anteriormente, verificamos uma grande semelhança entre alguns dos sinais. Com base nestas semelhanças, sugerimos a estrutura pirrolinona **69** abaixo, a qual é condizente com os dados espectrais anteriores.



A formação de **69** pode ser entendida pelo mecanismo abaixo:



Primeiro ocorre a protonação de **68** com posterior eliminação de metanol para originar o íon N-aciliminio, o qual sofre uma reação Retro-Michael.

A reação retro-Michael gera a metilvinilcetona que reage com metanol formando 4-metoxi-2-butanona que foi sugerida com base nos seguintes sinais presentes no espectro de  $RMN^1H$  ( $CF_3COOH$ ) da reação realizada com **68** em ácido trifluoroacético.

Metila ( $C_1$ )  $\delta$  2,60 ppm (s, 3H)

Metileno ( $C_3$ )  $\delta$  3,34 ppm (t, 2H,  $J=6$  Hz)

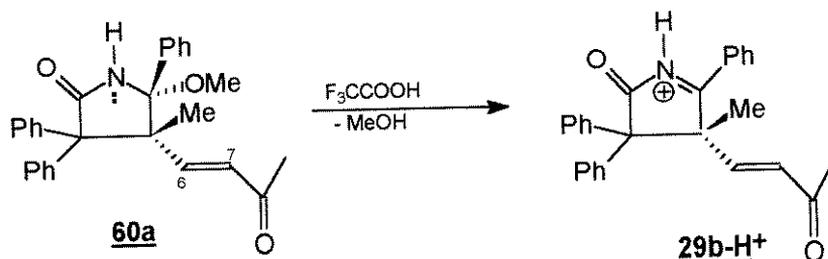
Metoxila ( $C_5$ )  $\delta$  4,27 ppm (s, 3H)

Metileno ( $C_4$ )  $\delta$  4,92 ppm (t, 2H,  $J=6$  Hz)

A confirmação da formação da 4-metoxi-2-butanona no meio reacional foi comprovada quando realizamos a seguinte reação de controle: Em um tubo de ressonância adicionamos 1 gota de metilvinilcetona, uma gota de metanol e usamos  $CF_3COOH$  como solvente. O espectro de  $RMN^1H$  tirado 24 horas depois, apresentava

sinais em posições idênticas e com as mesmas multiplicidades que aqueles observados anteriormente no bruto da reação de **68** em  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .

Com o propósito de investigarmos a etapa da retro-Michael, realizamos o seguinte experimento: Submetemos **60a** às mesmas condições que **68** e observamos que ocorreu eliminação de metanol, mas como não havia possibilidade de haver a retro-Michael, o produto **29b-H<sup>+</sup>** foi formado.

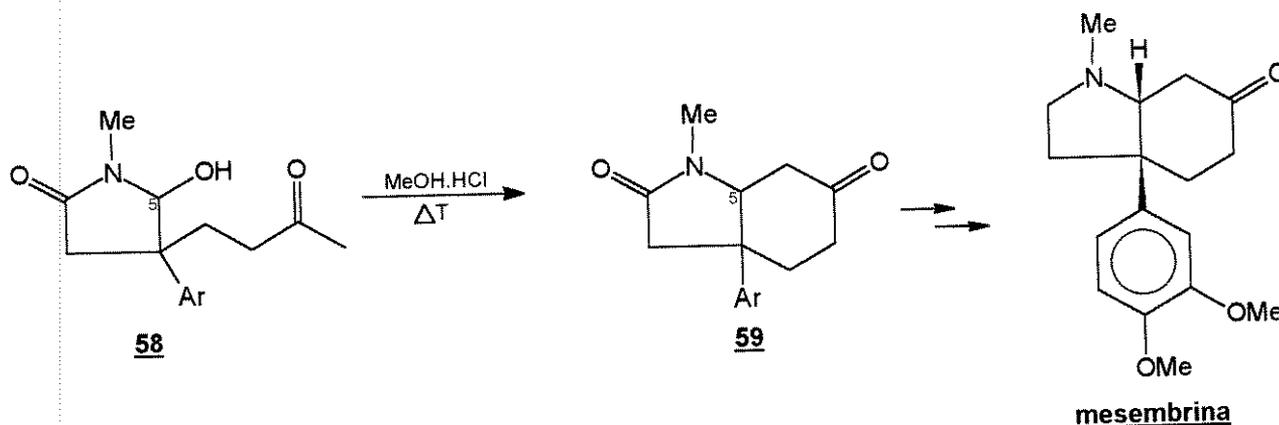


Comprovamos que o produto obtido a partir de **60a** tratava-se de **29b-H<sup>+</sup>**, colocando-se **29b** (obtido anteriormente) em ácido trifluoroacético e tirando um espectro de RMN  $^1\text{H}$ . A comparação dos espectros confirmou que eram idênticos, comprovando a formação de **29b-H<sup>+</sup>** a partir de **60a**.

Este experimento foi importante para ressaltar que a presença de uma dupla ligação entre os  $\text{C}_6$  e  $\text{C}_7$  alterava o produto obtido.

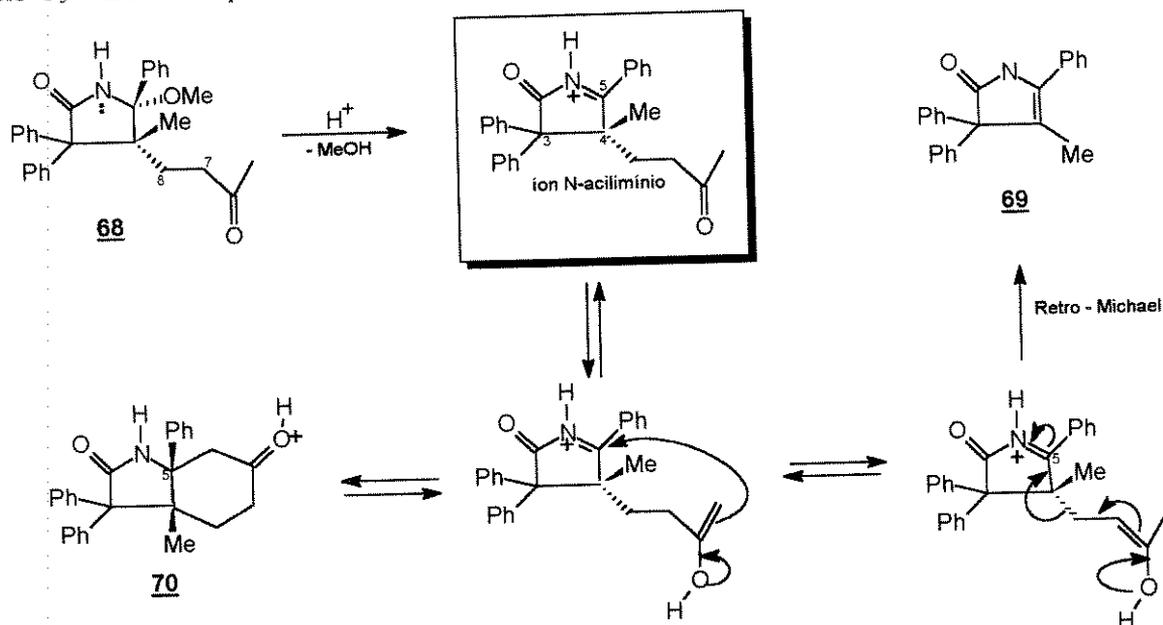
Quando o reagente não possui dupla ligação entre  $\text{C}_6$  e  $\text{C}_7$  (**68**) existe a possibilidade de ocorrência da retro-Michael a qual levou à formação de **69** através do mecanismo sugerido. Por outro lado, quando o reagente possui dupla ligação entre  $\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  (**60a**) não existe tal possibilidade, interrompendo a sequência mecânica e formando **29b**.

Entretanto, a presença ou não da dupla não deve ser o único fator que induziu a reação retro-Michael, pois na conversão de **58** para **59**, não observou-se a ocorrência da retro-Michael.



Este dado sugere que algum outro fator deve estar agindo sobre o mecanismo.

Ao analisarmos as estruturas dos compostos **58** e **68** os quais são precursores dos íons N-acilimínios que sofrerão a ciclização, notamos que eles têm diferentes substituintes no C<sub>5</sub>. Este fato pode ter mudado a reatividade dos mesmos.

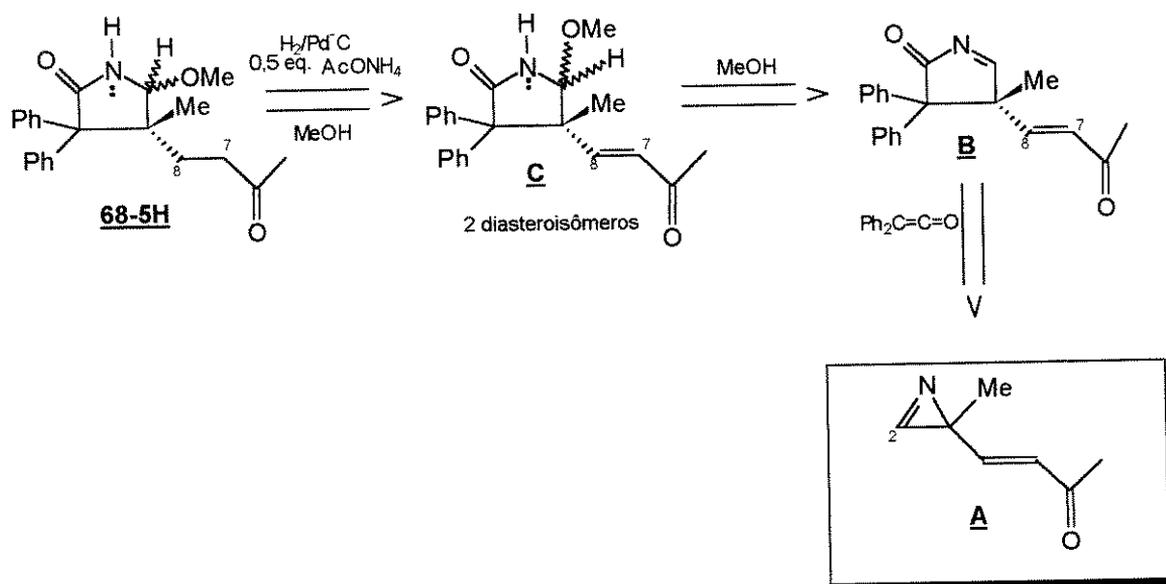


O composto **68** apresenta uma fenila no C<sub>5</sub>, o qual mudará de hibridação no decorrer da ciclização. Sendo assim, durante a mudança de hibridização  $sp^2 \rightarrow sp^3$  do C<sub>5</sub>, a fenila é forçada a ficar numa posição espacial que é energeticamente desfavorável devido ao congestionamento espacial existente. Sendo assim, o caminho que leva à formação de **70** possui uma energia de ativação maior, fazendo que com que a reação não siga adiante.

Por outro lado, a formação de **69** é energeticamente favorecida, pois a ocorrência da reação retro-Michael possibilitará a formação de uma dupla ligação tetrasubstituída e conjugada com uma fenila, fatores estes que a estabilizam. Portanto, este caminho é favorável energeticamente e resulta na formação de **69** em detrimento da formação de **70** pelo outro caminho.

Esta análise nos permite sugerir que fatores estereoeletrônicos têm um papel fundamental na formação de bicíclon análogos a **59** e **70**, e a formação do bicíclon só poderia ocorrer para análogos a **68** que possuíssem substituintes menos volumosos que a fenila no C<sub>5</sub>.

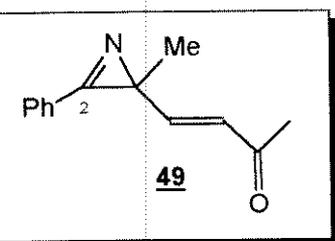
Um destes análogos poderia ser o representado pela estrutura **68-5H**, sendo que este seria obtido através de uma rota que tem como material de partida a 1-azirina **A**.



Todavia não iniciamos este estudo, haja visto que os métodos de preparação de 1-azirinas (citados na introdução) possuem limitações no que se refere aos substituintes que podem ser incorporados na 1-azirina, e nenhum destes métodos permite a obtenção da 1-azirina **A**.

Entretanto, caso novos métodos de obtenção para a 1-azirina **A** surjam na literatura, seria interessante retomar este estudo pelos seguintes motivos.

A etapa-chave da obtenção de **68-5H** a partir da 1-azirina **A** seria a obtenção da 5-pirrolin-2-ona **B** através da reação da 1-azirina **A** com o difenilceteno. Como já sugerimos nos mecanismos citados anteriormente, a fenila ligada na posição 2 da 1-



azirina **49** poderia estar atuando no mecanismo da formação da 5-pirrolin-2-ona (**29b**) (mecanismo página 35) ou não (mecanismo página 34).

Sendo assim, teríamos uma oportunidade de obter novos dados que permitiriam o favorecimento de um mecanismo sobre os demais e, simultaneamente, poderíamos obter um novo substrato (**B**) para novos estudos.

Caso a 5-pirrolin-2-ona (**B**) fosse obtida, as etapas subsequentes não apresentariam, a primeira vista, maiores problemas.

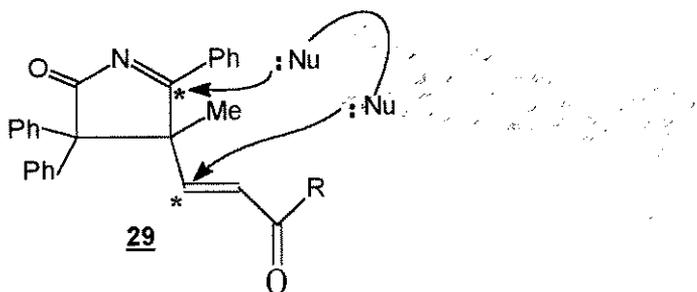
Tal obtenção seria muito interessante, pois como vimos anteriormente (página 65), somente um dos diastereoisômeros (**60a**) pode ser reduzido, já que em **61a**, a fenila ligada no C<sub>5</sub> posiciona-se *cis* à cadeia que será reduzida e impede que a mesma aproxime-se adequadamente à superfície do metal para que possa ser reduzida.

Esta sugestão poderia ser comprovada na rota sugerida, pois a ausência da fenila em **C** deveria permitir que ambos os diastereoisômeros fossem reduzidos sem grande estereoseletividade e com o problema da hidrogenólise minimizado, aumentando assim a quantidade de substrato (**68-5H**), o qual levaria à obtenção do bicyclo objetivado inicialmente.

Diante da impossibilidade de obtenção da 1-azirina **A**, resolvemos abandonar esta parte do trabalho e iniciamos o estudo de outros aspectos da reatividade das 5-pirrolin-2-onas, os quais são mostrados adiante.

### 3.10 - Reação das 5-pirrolin-2-onas (29) com $K_2CO_3$ - Obtenção de 2-pirrolidinonas (71) e 1-benzoil-2-pirrolidinonas (72).

A análise da estrutura das 5-pirrolin-2-onas (**29**) indica a presença de dois centros altamente eletrofílicos (\*) os quais poderiam reagir com nucleófilos bidentados originando biciclos altamente funcionalizados e inéditos na literatura.



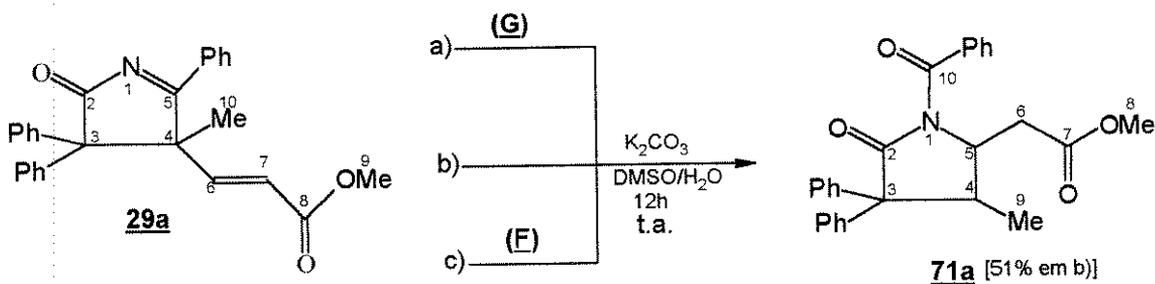
Em um estudo anterior realizado em nosso laboratório, tentou-se reagir a 5-pirrolin-2-ona **29a** com guanidina (**G**) e formamidina (**F**)<sup>(45)</sup> (reações **a** e **c** do esquema a seguir).



Para uma surpresa geral, as duas reações levaram à formação de compostos cujos IV eram muito parecidos, sugerindo que havia ocorrido a formação de um mesmo produto nas duas reações.

Isolando estes compostos, sugeriu-se a partir de dados mínimos (IV, RMN  $^1H$  80 MHz) que tais compostos eram idênticos e teriam a estrutura sugerida **71a**.

O produto sugerido seria formado pela incorporação de água, presente no DMSO, e por um posterior rearranjo na presença do  $K_2CO_3$  usado nas reações, já que a guanidina (**G**) e a formamidina (**F**) foram usadas na forma de sais.



Com o intuito de comprovarmos esta sugestão, repetimos a reação de **29a** com  $K_2CO_3$  apenas (reação **b**), e obtivemos um composto cujos espectros eram idênticos aos obtidos nas reações com a guanidina e a formamidina. Sendo assim, confirmamos através de alta resolução dos espectros [RMN  $^1H$  (300 MHz) e  $^{13}C$  (tabelas 29 e 30)] que o composto obtido tem a estrutura **71a**.

Tabela 29- Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1H$  (300 MHz) de **29a** e **71a** ( $CDCl_3$ )

Posição	4	5	6	7	8	9	10
Composto							
29a	-	-	7.40* (d,1H)	5.75* (d,1H)	-	3.65 (s,3H)	1.33 (s,3H)
71a	3.45 (m,1H)	4.15 (m,1H)	3.13** (dd,1H) 2.75*** (dd,1H)	-	3.65 (s,3H)	0.97# (d,3H)	-

\* dubleto com  $J=16$  Hz.

\*\* duplo dubleto com  $J=5$  e  $16$  Hz.

\*\*\* duplo dubleto com  $J=3$  e  $16$  Hz.

# dubleto com  $J=7$  Hz.

Comparando-se os espectros de RMN  $^1H$  (tabela 29) dos compostos **29a** e **71a**, verificamos que são bem diferentes. Os dois dubletos de **29a** ( $H_7$ ,  $\delta$  5.75 ppm e  $H_6$ ,  $\delta$  7.40 ppm) desapareceram indicando alguma reação sobre o fragmento acrilato. Em contrapartida, a existência de um conjunto de sinais acoplados ( $H_4$ ,  $H_5$ ,  $H_6$ ,  $H_9$ ) sugere que houve grandes transformações na estrutura de **29a**, inclusive no anel.

A metoxila ( $C_9$ ,  $\delta$  3.65 ppm) apresentou-se inalterada. Já a metila ( $C_{10}$ ,  $\delta$  1.33 ppm), que em **29a** apresentava-se como um singleto, apresentou-se como um dubleto

sugerindo que a metila ( $C_9$ ) poderia estar ligada a um carbono metínico ou estar vicinal a um próton olefínico:



Apesar de metilas sobre carbonos  $sp^2$  serem normalmente encontradas em campo mais baixo que  $\delta$  1,33ppm, poderia estar ocorrendo algum tipo de proteção anisotrópica sobre tal metila. No entanto, tal possibilidade foi descartada após obtermos o espectro de RMN  $^{13}C$  (tabela 30), o qual não indicou a presença de carbonos  $CH\ sp^2$ .

Como não encontramos um quarteto isolado no espectro, sugerimos que o próton metínico estaria acoplado com outros prótons além da metila, fato este que originaria um multiplete. Tal multiplete pôde ser visto em  $\delta$  3.45 ppm ( $H_4$ ) e sua integração correspondeu a 1H.

Encontramos ainda dois duplos dubletos ( $H_6$ ,  $\delta$  3.13 ppm e  $\delta$  2.75 ppm) possuindo constantes de acoplamento ( $J= 5$  e 16 Hz e  $J= 3$  e 16 Hz) respectivamente. Acoplamentos com  $J \sim 16$  Hz sugerem a presença de prótons olefínicos trans acoplados entre si ou, como neste caso, prótons geminais diasterotópicos que estariam acoplados entre si gerando dois dubletos. Como apresentaram-se como duplo dubletos, também devem estar acoplados a outro próton.

Isto nos levou a pensar na possibilidade de haver um próton metínico conformacionalmente rígido acoplado com dois prótons metilênicos diasterotópicos.

Este próton metínico deveria apresentar-se como um duplo dubleto caso só acoplasse com os prótons metilênicos. Como nenhum outro duplo dubleto foi observado e observamos outro multiplete ( $H_5$ ,  $\delta$  4.15 ppm), sugerimos que o próton metínico deveria estar acoplado com outros prótons além dos prótons metilênicos diasterotópicos ( $H_6$ ).

Não poderia ser o mesmo próton metínico acoplado com a metila, pois temos dois multipletes em regiões distintas indicando que existem dois prótons metínicos, podendo até estarem acoplados entre si.

A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  nos forneceu dados que vieram a corroborar a estrutura sugerida (**71a**).

Tabela 30 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **29a** e **71a** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10
29a	190.2 $\text{C}_o\text{sp}^2$	71.3 $\text{C}_o\text{sp}^3$	60.1 $\text{C}_o\text{sp}^3$	199.1 $\text{C}_o\text{sp}^2$	131.0 $\text{CHsp}^2$	123.0 $\text{CHsp}^2$	165.8 $\text{C}_o\text{sp}^2$	51.8 $\text{CH}_3\text{sp}^3$	25.2 $\text{CH}_3\text{sp}^3$
71a	171.6* $\text{C}_o\text{sp}^2$	61.5 $\text{C}_o\text{sp}^3$	37.9 $\text{CHsp}^3$	57.3 $\text{CHsp}^3$	33.9 $\text{CH}_2\text{sp}^3$	170.8 $\text{C}_o\text{sp}^2$	51.8 $\text{CH}_3\text{sp}^3$	13.4 $\text{CH}_3\text{sp}^3$	175.9* $\text{C}_o\text{sp}^2$

\* pode ter havido troca na atribuição destes dois sinais.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  não são encontrados o carbono  $\text{C}_5$  ( $\delta$  199.1 ppm) e o  $\text{C}_4$  ( $\delta$  60.1 ppm) antes presentes em **29a**. Em contra-partida, surgiram dois carbonos  $\text{CH sp}^3$  ( $\text{C}_4$ ,  $\delta$  37.9 ppm e  $\text{C}_5$ ,  $\delta$  57.3 ppm) condizentes com a estrutura **71a**.

Os dois carbonos olefinicos ( $\text{C}_7$ ,  $\delta$  123.0 ppm e  $\text{C}_6$ ,  $\delta$  131.0 ppm), antes presentes em **29a**, não são mais observados, indicando reação sobre a dupla acrilato.

Na estrutura **71a**, sugerimos a existência de um carbono  $\text{CH}_2\text{sp}^3$  ( $\text{C}_6$ ) que foi encontrado em  $\delta$  33.9 ppm.

Um último dado importante foi extraído da análise da região do espectro onde encontramos as carbonilas. Nesta região, verificamos a presença de uma carbonila a mais do que existia em **29a**, confirmando a incorporação de  $\text{H}_2\text{O}$ . Também verificamos o deslocamento para campo mais alto ( $\delta$  171.6 ppm) da carbonila ( $\text{C}_2$ ), a qual no composto **29a** encontrava-se em  $\delta$  190.2 ppm.

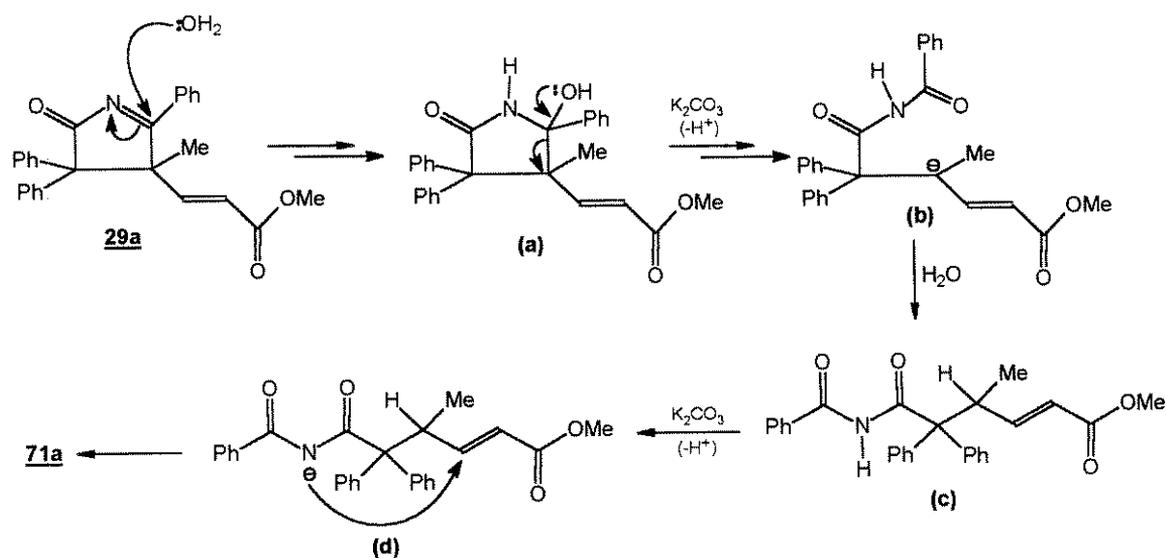
Este deslocamento é condizente<sup>(53)</sup> com a estrutura sugerida **71a**, bem como o surgimento de mais uma carbonila, oriunda da incorporação de  $\text{H}_2\text{O}$  no carbono imino ( $\text{C}_5$ ) de **29a** (primeiro passo do mecanismo que segue adiante).

Com relação ao IV de **71a**, o mesmo apresentou três absorções na região das carbonilas ( $\nu$  1742, 1722, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ), já o composto **29a** apresentou apenas duas ( $\nu$  1731, 1695  $\text{cm}^{-1}$ ), sendo que as bandas em 1722  $\text{cm}^{-1}$  (**71a**) e 1695  $\text{cm}^{-1}$  (**29a**) apresentaram-se como ombros de forte intensidade das bandas em 1742 e 1731  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente.

As absorções em 1742 e 1722  $\text{cm}^{-1}$  de **71a** são encontradas em número de onda maiores que as correspondentes 1731, 1695  $\text{cm}^{-1}$  de **29a**, pois neste último, ambas as carbonilas eram conjugadas e em **71a** não são mais. A absorção em 1675  $\text{cm}^{-1}$  foi atribuída à nova carbonila  $\text{C}_{10}$ .

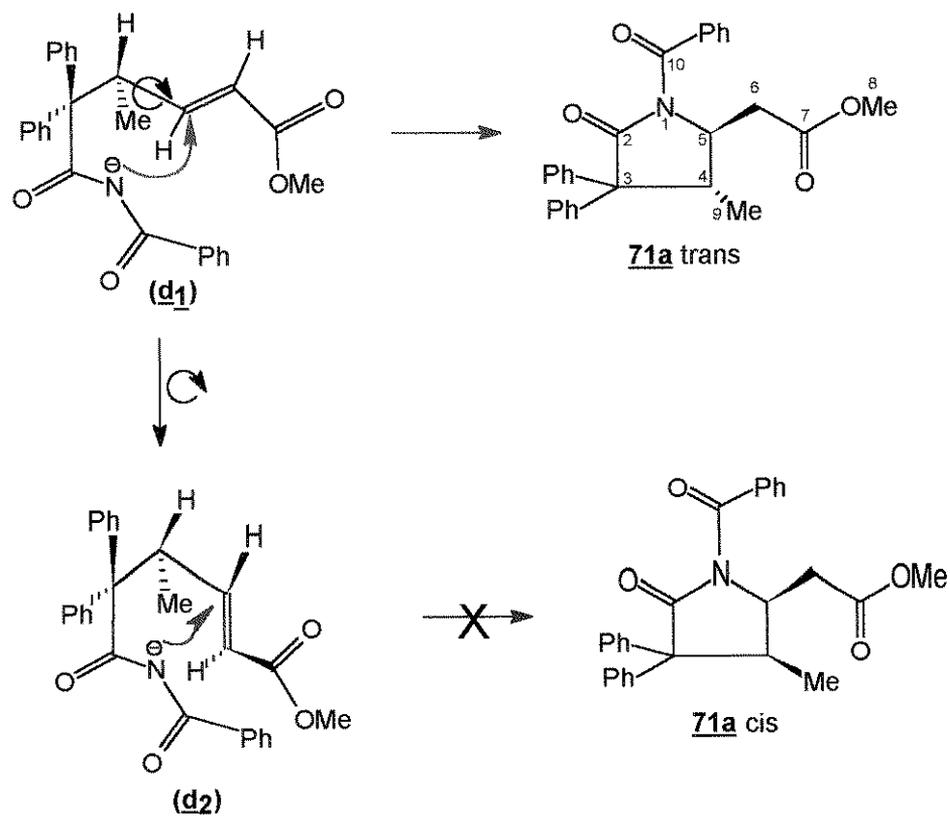
Este conjunto de informações nos deu condições para confirmar que o composto formado na reação de **29a** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  é realmente o **71a**.

A formação de **71a** pode ser entendida através do seguinte mecanismo:



No primeiro passo do mecanismo temos a incorporação de água na dupla imino ( $\text{C}_5$ ). Esta sugestão é coerente com observações anteriores que indicaram que o composto **57** foi formado através da reação de **29b** com  $\text{H}_2\text{O}$ . No entanto, nenhuma conversão de **57** para **71a** foi observada, indicando que o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  deve estar agindo de maneira decisiva para a formação de **71a**.

Na etapa de ciclização, o ataque do nitrogênio negativo poderia ocorrer pelas duas faces da dupla ligação levando a dois possíveis isômeros:



O ataque pelo caminho vermelho levaria à formação de **71a trans** e o ataque pelo caminho azul levaria à formação de **71a cis**.

Analisando os dois caminhos com o auxílio de modelos moleculares, notamos que a aproximação do nitrogênio pelo caminho azul é dificultada por um congestionamento espacial entre a metila (C<sub>9</sub>) e o próton olefínico alfa à carbonila. Este congestionamento elevaria a energia do estado de transição do caminho azul e favoreceria o caminho vermelho, levando à formação do produto termodinâmico **71a trans**.

Após sugerirmos a estereoquímica relativa dos C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub> com base em argumentos mecanísticos, realizamos um experimento de NOE-diferencial com a finalidade de definir a estereoquímica destes centros no anel.

O experimento pode ser resumido e visualizado no esquema abaixo:



análogos, já que tais núcleos são relacionados à atividades biológicas como citado anteriormente (introdução página 13).

Repetimos a reação utilizando a 5-pirrolin-2-ona **29c** e, de maneira análoga a **29a**, obtivemos o composto **71b** em bom rendimento.

O IV de **71b** também apresentou três bandas ( $\nu$  1722, 1680, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ). A mudança da funcionalização da carbonila C<sub>10</sub> de éster (**71a**) para cetona (**71b**), ocasionou o deslocamento de sua absorção para um número de onda menor (de 1742 para 1680  $\text{cm}^{-1}$ ). As demais carbonilas mantiveram-se inalteradas.

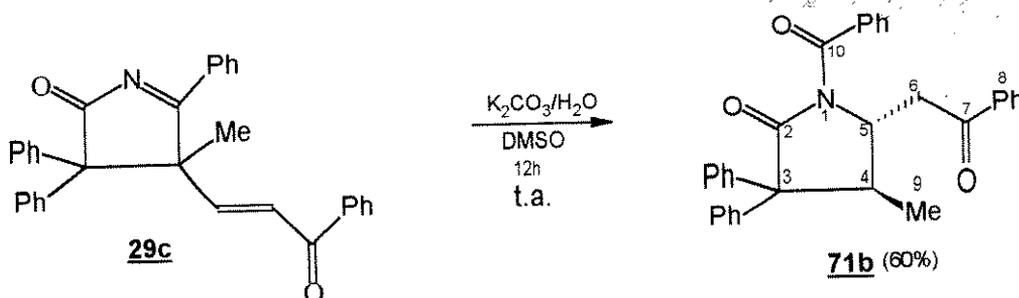


Tabela 31 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **71a** e **71b** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição	4	5	6	8	9
Composto					
71a	3.45 (m,1H)	4.15 (m,1H)	3.13*(dd,1H) 2.75**(dd,1H)	3.65 (s,3H)	0.97#(d,3H)
71b	###	4.45 (m,1H)	###	-	0.95#(d,3H)

### multiplete (3H) em  $\delta$  3,52 ppm.

# duplete J= 7Hz.

\* duplo duplete com J= 5 e 16 Hz.

\*\* duplo duplete com J= 3 e 16 Hz

Tabela 32 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **71a** e **71b** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição	2 ou 10	3	4	5	6	7	8	9	10 ou 2
Composto									
71a	171.6	61.5	37.9	57.3	33.9	170.8	51.8	13.4	175.9
71b	171.7	61.9	38.4	57.8	38.9	197.7	-	15.2	175.9

Com o intuito de ampliarmos a diversidade de derivados análogos a **71a** e **71b**, realizamos o mesmo experimento utilizando a 5-pirrolin-2-ona **29b**. No entanto, o produto obtido (**72**) apresentou um singlete com integração correspondente a 1H na região de prótons olefinicos ( $H_8$ ,  $\delta$  6.20 ppm) que não era esperado para um composto com estrutura análoga a **71a** e **71b**.

O espectro também mostrou um dubleto  $\delta$  0.89 ppm ( $H_{10}$ , 3H,  $J= 7\text{Hz}$ ) sugerindo uma metila acoplada a um próton metínico. Em  $\delta$  2.53 ppm, encontramos um duplo dubleto ( $H_6$ , 1H,  $J= 10$  e 16 Hz) que pode ser referente a um próton metilênico diasterotópico o qual acoplou com um próton metilênico geminal e com um próton vicinal, da mesma maneira que observamos anteriormente em **71a** e **71b**.

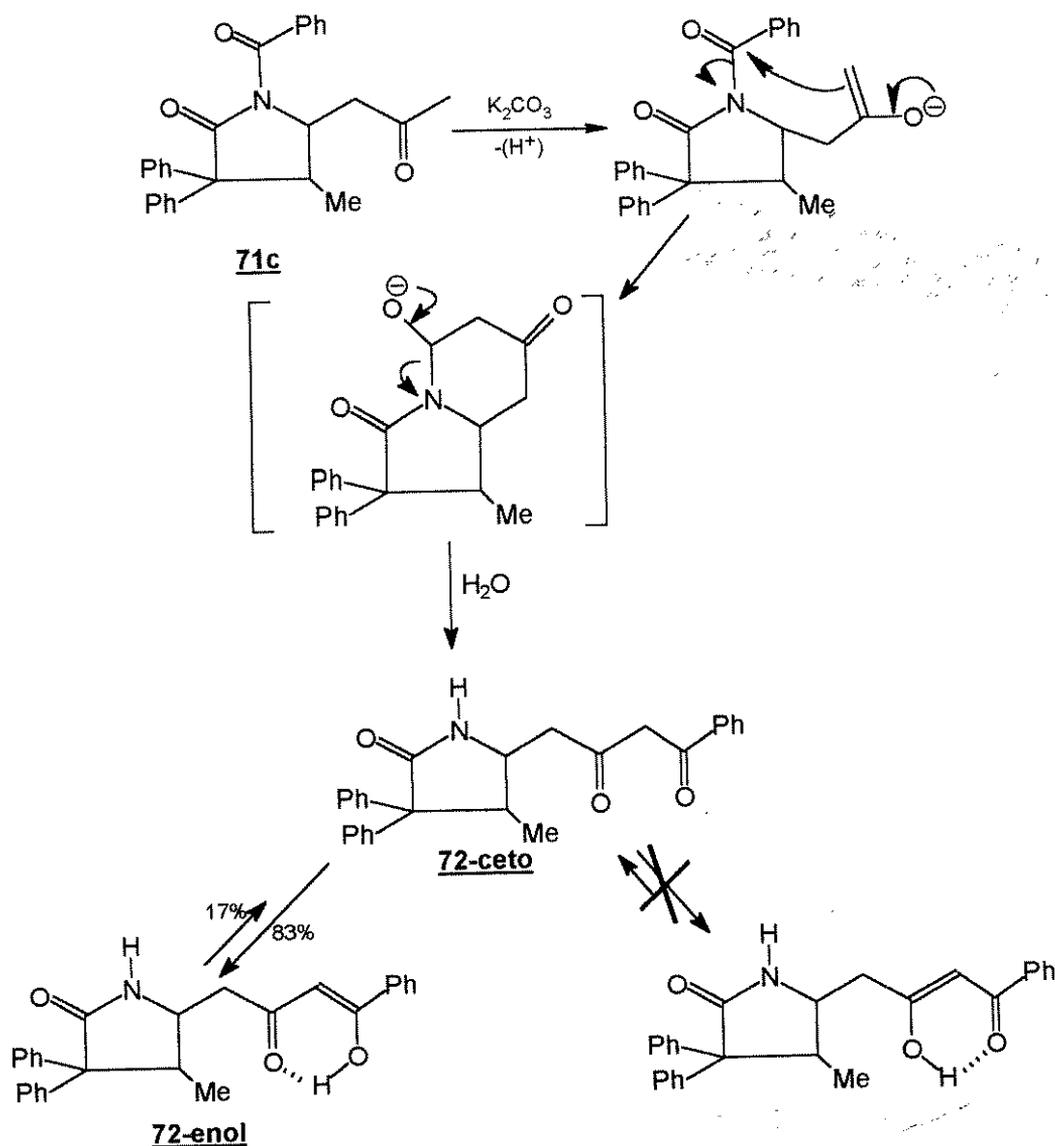
Um multiplete encontrado em  $\delta$  2.95 ppm (2H) pode ter sido formado pela sobreposição de dois prótons diferentes que coincidiram na mesma região do espectro. Como no composto **71a** um próton metilênico ( $H_6$ ,  $\delta$  3.13 ppm) e um próton metínico ( $H_4$ ,  $\delta$  3.45 ppm) encontravam-se nesta mesma região, tal sugestão é razoável. Sugerimos que o multipete observado em  $\delta$  2.95 ppm seria formado por um próton metilênico e um próton metínico convergindo para uma estrutura semelhante a **71a**. O outro próton metínico pôde ser visto em  $\delta$  3.50 ppm (1H) como um multiplete, como era esperado para tal estrutura.

Até aqui, estes dados nos indicaram que o anel era análogo aos encontrados em **71a** e **71b**, sendo que os substituintes metila ( $C_{10}$ ) e carbono metilênico ( $C_6$ ) também estavam presentes.

O singlete em  $\delta$  6.20 ppm era o único indicativo de que a estrutura seria diferente das anteriores (**71a** e **71b**). Sendo assim, pensamos na possibilidade de ter havido a formação de um composto análogo aos anteriores (**71c**) mas que, por possuir uma certa particularidade, transformou-se em um novo composto com estrutura definida como **72**.

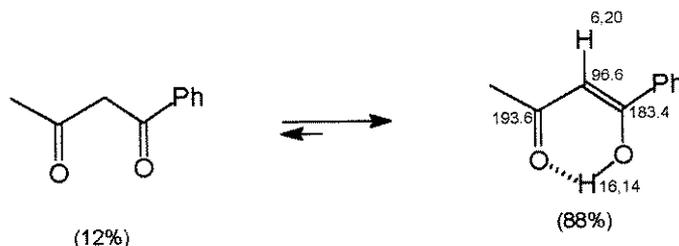
Esta particularidade citada é a existência de prótons ácidos no fragmento metilcetona de **71c**, os quais foram abstraídos no meio básico, originando um enolato que atacou o grupo benzoil, ocasionando a migração deste fragmento.

O ataque aconteceu com facilidade, pois envolveu a formação de um anel intermediário de seis membros que é favorecido energeticamente. Tal rearranjo levou à formação de uma 1,3 dicetona que esta em equilíbrio com sua forma enólica **72**.



Quando analisamos o espectro do composto **72-enol**, também encontramos sinais de menor intensidade referentes a forma ceto, a qual apresentou um singlete em  $\delta$  4,15 ppm referente aos prótons metilênicos da 1,3-dicetona. Um sinal referente aos prótons metilênicos da 1-fenil-1,3-butanediona pode ser visto nesta mesma posição (espectro ao lado)<sup>(66)</sup>.

A análise de uma parte ampliada do espectro de **72** nos permitiu verificar que a porcentagem da forma enólica era de 83% e da forma ceto apenas 17%. Estes valores encontram-se numa faixa esperada, como pode ser visto para a 1-fenil-1,3-butanediona<sup>(67)</sup>.



Com relação à caracterização de **72-enol**, podemos verificar a existência de um próton olefínico ( $H_8$ ) em  $\delta$  6.20 ppm, e do OH em 15,8 ppm. Estes valores são bem próximos dos encontrados para a 1-fenil-1,3-butanediona<sup>(67)</sup>.

Tabela 33 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1H$  de **72** ( $CDCl_3$ )

Posição Composto	4	5	6	8	10	OH
<b>72</b>	2.95 (m,1H)	3.50 (m,1H)	2.95 (m,1H) 2.53 (dd <sup>#</sup> ,1H)	6.20 (s,1H)	0.89 (d <sup>*</sup> ,3H)	15,8 <sup>§</sup>

\* duplete com  $J= 7$ Hz.

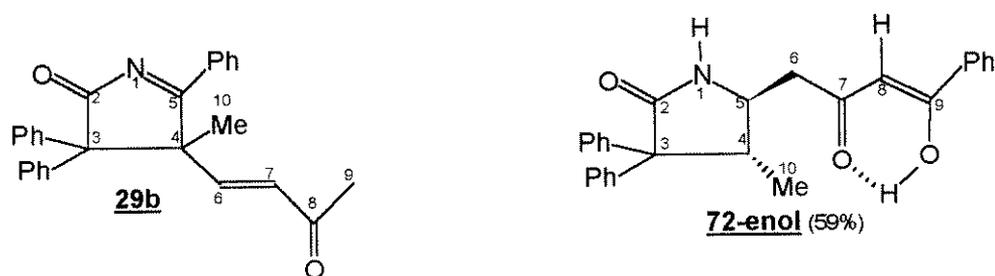
# duplo duplete com  $J= 10$  e 16 Hz.

§ sinal largo

Os sinais de RMN  $^{13}C$ , também estão condizentes com a forma enólica representada em **72-enol**. Podemos notar a grande semelhança entre os sinais de **72-enol** e da 1-fenil-1,3-butanediona.

Tabela 34 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}C$  de **72**, **71b** e **29b** ( $CDCl_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>72</b>	177.5 $C_{=O}sp^2$	60.4 $C_{OH}sp^3$	54.1 $CHsp^3$	44.0 $CHsp^3$	43.4 $CH_2sp^2$	194.7 $C_{=O}sp^2$	96.7 $CHsp^2$	182.6 $C_{=O}sp^2$	12.9 $CH_3sp^3$
<b>71b</b>	171.7	61.9	38.4	57.8	38.9	197.7	-	15.2	175.9
<b>29b</b>	190.2	71.0	60.6	199.1	147.3	133.3	197.4	27.2	23.6



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (tabela 34) foi decisivo para comprovar a existência de um carbono  $\text{CH sp}^2$  ( $\text{C}_8$ ,  $\delta$  96.7 ppm) e dois  $\text{C}_o \text{ sp}^2$  ( $\text{C}_9$ ,  $\delta$  182.6 ppm e  $\text{C}_7$ ,  $\delta$  194.7 ppm) do fragmento enol, todos em concordância com a literatura<sup>(67)</sup>. Também verificamos a ausência da carbonila tipo benzoil ( $\delta \sim 176$  ppm) antes presente em **29b** a qual foi atacada pelo enolato, além do desaparecimento da metila ( $\text{C}_9$ ,  $\delta$  27.0 ppm) que originou o enolato.

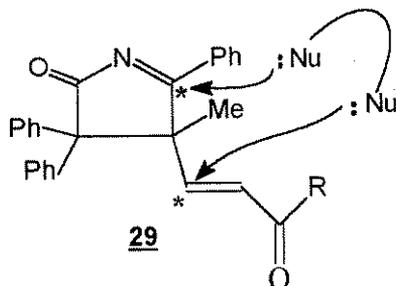
Nesta última reação, tivemos acesso a um núcleo 2-pirrolidinona (**72**) diferentemente de quando reagimos **29a** e **29c** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ocasiões em que obtivemos N-benzoil-2-pirrolidinonas como produtos (**71a,b**).

Tal observação mostrou a grande versatilidade das 5-pirrolin-2-onas (**29**) e destacou que a simples mudança de um grupo funcional pode nos levar à derivados diferentes, ampliando ainda mais a importância de se estudar tais núcleos.

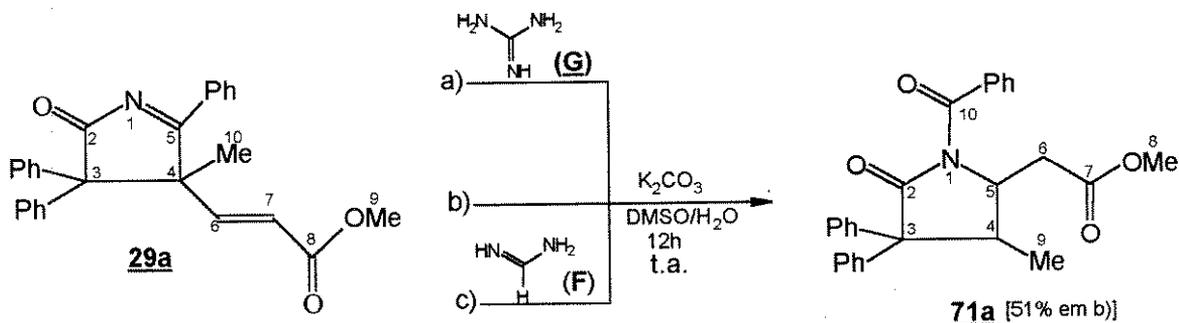
### 3.10 - Reação das 5-pirrolin-2-onas (29) com dinucleófilos

#### 3.10.1 - Reação com hidrazina

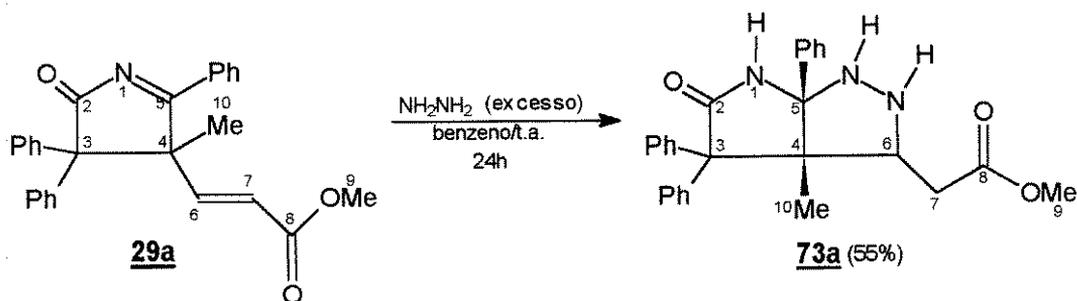
A análise da estrutura das 5-pirrolin-2-onas (**29**) indica a presença de dois centros altamente eletrofílicos (\*) os quais poderiam reagir com nucleófilos bidentados originando bicíclicos altamente funcionalizados e inéditos na literatura.



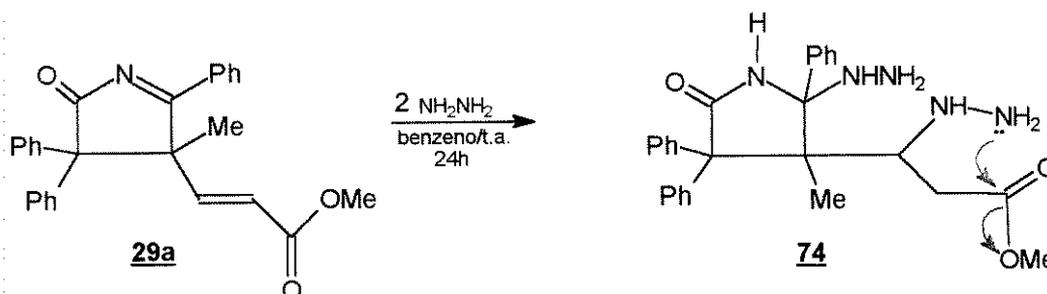
Em um estudo anterior realizado em nosso laboratório, tentou-se reagir a 5-pirrolin-2-ona **29a** com guanidina (**G**) e formamidina (**F**)<sup>(45)</sup>, mas neste estudo obteve-se o composto **71a** através de um rearranjo em meio básico da 5-pirrolin-2-ona **29a**.



Ainda com o intuito de obter-se os bicíclicos, foi realizado em nosso laboratório um experimento usando hidrazina como dinucleófilo. Em tal experimento, sugeriu-se a obtenção do bicíclico **73a** a partir da reação de **29a** com hidrazina em excesso:



No entanto, tal estrutura foi sugerida com base em dados mínimos (IV, RMN  $^1\text{H}$  80 MHz), dados estes que não permitiam a diferenciação entre **73a** e **74**, sendo que o último seria originado a partir da incorporação de 2 equivalentes de hidrazina à molécula de **29a**.



Apesar de ser esperado que **74** possa ciclizar, algum motivo espacial poderia ter impedido tal ciclização e **74** seria obtido.

A necessidade de definirmos a estrutura correta e o interesse na obtenção de núcleos inéditos na literatura nos levaram a retomar os estudos iniciados anteriormente em nosso laboratório.

Ao repetirmos a reação, obtivemos um composto (**75**) cujo espectro de RMN  $^1\text{H}$  não condizia com a estrutura **73a** (tabela 35)

Tabela 35 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **29a** ( $\text{CDCl}_3$ ) e **75** ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Posição Composto	6	7	9	10
29a	7,40 (d*,1H)	5,75 (d*,1H)	3,65 (s,3H)	1,33 (s,3H)
75	-	2,15 (d*,1H) 1,95 (d*,1H)	-	0,54 (s,3H)

\* duplete com  $J=16\text{ Hz}$

Para a estrutura **73a** esperaríamos três duplos dubletos e uma metoxila, além dos prótons aromáticos. No entanto, a ausência de duplos dubletos e da metoxila descartou a possibilidade de tratar-se do composto **73a**.

A presença de dois dubletos ( $\delta$  1,95 e 2,15 ppm) com constantes de acoplamento ( $J=16\text{ Hz}$ ), como em casos anteriores, poderia estar indicando a presença de dois prótons

metilênicos diastereotópicos acoplando apenas entre si. Para que existisse esta condição, o próton metínico em **73a** não deveria existir. Sendo assim, sugerimos uma possível oxidação da ligação N-N, pelo ar atmosférico, seguida da transferência de próton que levaria à formação de uma dupla imino endocíclica (C<sub>6</sub>=N) no produto **75**.

Quanto à ausência da metoxila, ela poderia ser justificada por uma possível reação da função éster com hidrazina presente em excesso no meio, originando uma hidrazida. Em suma, **75** poderia ter sido formado a partir de **29a** tendo **73a** e **76** como intermediários, como podemos ver no esquema abaixo.

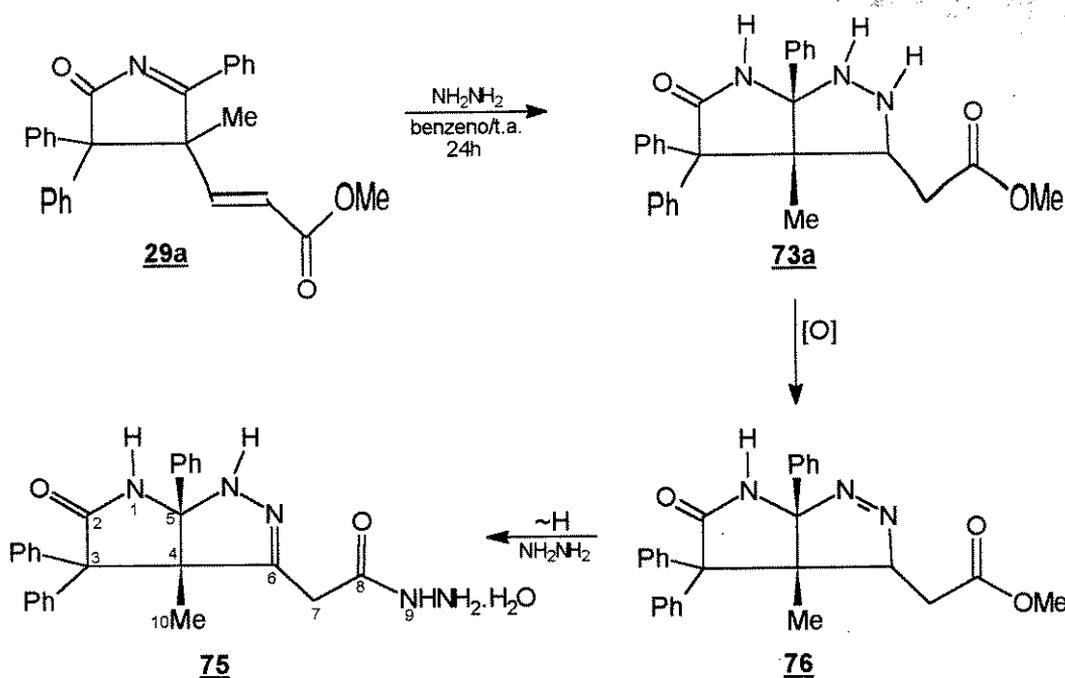


Tabela 36 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **29a** (CDCl<sub>3</sub>) e **75** (DMSO-d<sup>6</sup>).

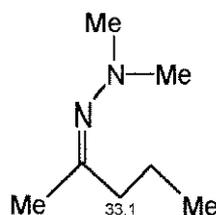
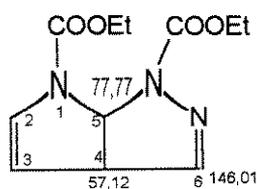
Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10
29a	190,2	71,3	60,1	199,1	131,0	123,0	165,8	51,8	25,2
75	175,5	68,4	64,4	86,8	148,9	33,2	167,7	-	20,5

Podemos verificar o desaparecimento do carbono imino (C<sub>5</sub>, δ 199,1 ppm) em **29a** e o surgimento de um C<sub>o</sub> sp<sup>3</sup> (C<sub>5</sub>, δ 86,8 ppm) (tabela 36). Este carbono encontra-se em

campo mais alto do que o mesmo carbono nos compostos **60** e **61** ( $\delta \sim 95$  ppm) os quais possuíam uma metoxila, em vez de um nitrogênio, ligado a ele.

Observamos o deslocamento da carbonila ( $C_2$ ,  $\delta$  190,2 ppm) para campo mais alto ( $\delta$  175,5 ppm), analogamente aos casos anteriores nos quais também havia reação sobre o carbono imino  $C_5$ .

Os carbonos  $CH$   $sp^2$  ( $C_7$ ,  $\delta$  123,0 ppm e  $C_6$ ,  $\delta$  131,0 ppm) também não foram mais observados mas, em contra-partida, notamos a presença de um  $C_o$   $sp^2$  ( $C_6$ ,  $\delta$  148,9 ppm) e um carbono  $CH_2$   $sp^3$  ( $C_7$ ,  $\delta$  33,2 ppm) condizentes com os fragmentos encontrados nos compostos abaixo<sup>(68,53)</sup>:

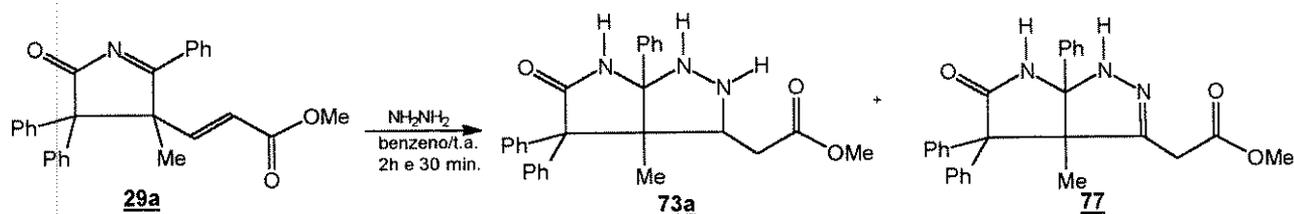


Todos os dados de RMN e a análise elementar do composto são condizentes com a estrutura **75**.

Aqui novamente, verificamos a grande versatilidade dos sistemas polifuncionais em reações simples. A obtenção de dois produtos diferentes para uma mesma reação nos levou a efetuar um estudo mais detalhado desta reação, objetivando comprovar a sugestão de que **75** seria formado a partir de **29a**, tendo como intermediários **73a** e **76**.

Diminuimos o tempo reacional e a quantidade de hidrazina no meio, com a intenção de verificarmos a presença do supostos intermediários.

A reação, antes realizada em 24 horas, foi realizada em 2h e 30 minutos, e utilizamos uma quantidade equimolar de hidrazina para evitarmos a transformação da função éster em hidrazida. A análise do espectro de RMN  $^1H$  do bruto reacional indicou a presença de **73a** e de **77**, sendo que **77** poderia ter sido formado pela oxidação de **73a** pelo ar atmosférico.



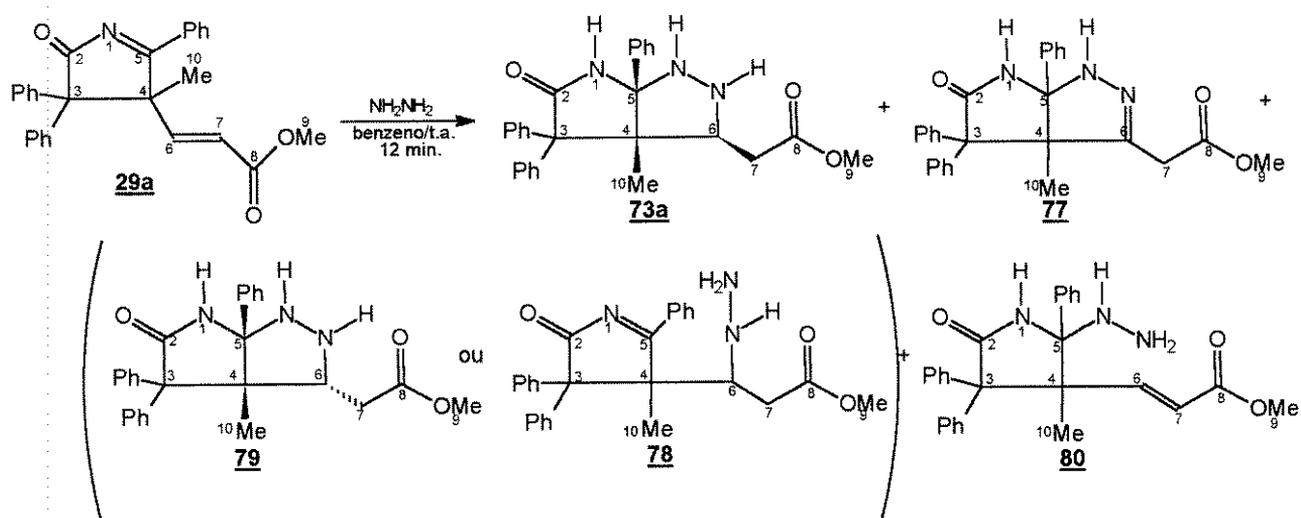
O material foi mantido no tubo de ressonância por 10 dias e, em seguida, tiramos outro espectro de RMN  $^1\text{H}$  e comparamos a proporção entre **73a** e **77** nos dois diferentes tempos reacionais.

Tabela 37 - Porcentagens relativas de **73a** e **77** após diferentes tempos reacionais

Composto	<b>73a</b>	<b>77</b>
Tempo		
2h e 30 minutos	78%	22%
10 dias	70%	30%

Podemos verificar uma pequena conversão de **73a** para **77** como foi sugerido. No entanto, por ser uma variação pequena, resolvemos repetir a reação diminuindo ainda mais o tempo reacional. Este procedimento poderia nos levar à observação de uma variação maior nas porcentagens dos produtos a qual seria mais conclusiva.

A reação foi realizada em 12 minutos e a imediata realização do espectro de RMN  $^1\text{H}$  nos indicou a presença de **73a** e **77**, além de (**78 ou 79**) e **80**.



Tais compostos foram sugeridos com base nos sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  do bruto dispostos na tabela 38.

Tabela 38 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 73a, 77, (78 ou 79) e 80 (DMSO- $d_6$ )

Composto	6	7	9	10
73a	4,70 (dd <sup>6</sup> , 1H)	2,74 (dd <sup>+</sup> , 1H) 2,51 (dd <sup>5</sup> , 1H)	3,47 (s, 3H)	0,92 (s, 3H)
77	-	-	3,55 (s, 3H)	0,73 (s, 3H)
78 ou 79	4,90 (dd <sup>6</sup> , 1H)	2,52 (dd <sup>-</sup> , 1H) 1,63 (dd <sup>5</sup> , 1H)	***	1,10 (s, 3H)
80	5,23 (d <sup>#</sup> , 1H)	6,52 (d <sup>#</sup> , 1H)	***	1,10 (s, 3H)

\*\*\* Sinais encontram-se sob o sinal da água presente no DMSO.

# J=16Hz.    & J=3 e 12Hz    + J= 12 e 16Hz    \$ J=3 e 16Hz

Após 10 e 30 dias, tiramos outros espectros de RMN  $^1\text{H}$  do material que ainda permanecia no tubo de ressonância e comparamos as porcentagens relativas entre os produtos obtidos nos diferentes tempos (tabela 39).

Tabela 39 - Porcentagens relativas de 73a, 77, (78 ou 79) e 80 após diferentes tempos reacionais

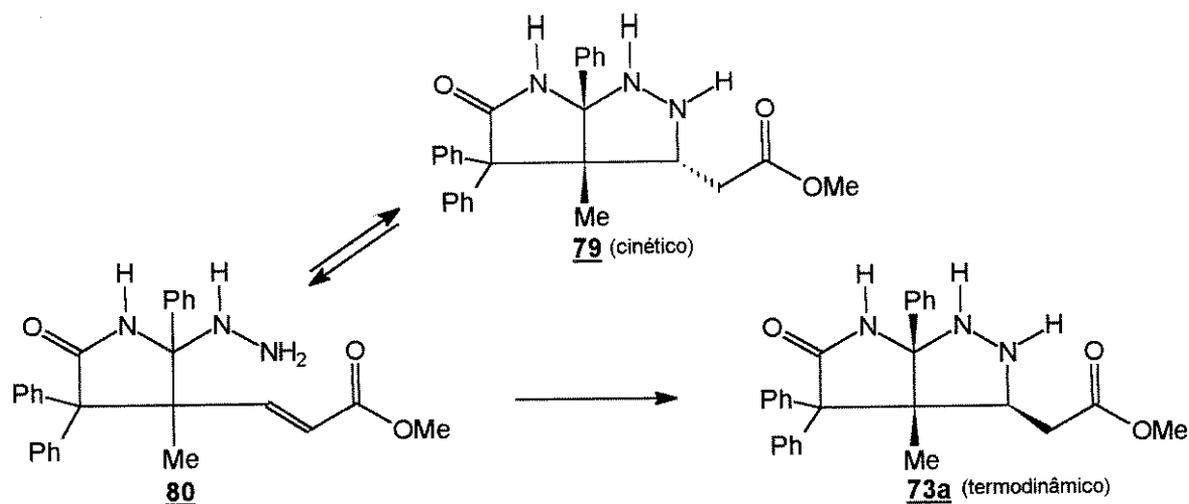
Composto	<u>73a</u>	<u>77</u>	<u>78</u> ou <u>79</u>	<u>80</u>
Tempo				
12 minutos	37%	26%	24%	13%
10 dias	70%	30%	-	-
30 dias	-	100%	-	-

Com apenas 12 minutos de reação, verificamos a presença de 73a, 77, (78 ou 79) e 80. Um ponto que chamou nossa atenção foi que no caso da formação de 78, este

estava em maior quantidade que **80**, o que não era esperado por nós, haja visto que havíamos observado adições no C<sub>5</sub> imino em casos anteriores, mas nenhuma adição havia sido verificada no C<sub>6</sub> do substrato **29a**.

Isto nos levou a considerar como improvável a formação de **78**. Sendo assim, os sinais observados seriam referentes a estrutura **79** que seria o par diastereoisomérico cinético do diastereoisômero termodinâmico **73a**. Esta parte da discussão foi corroborada quando realizamos experimentos entre os adutos **29** e hidroxilamina, e será retomada mais adiante.

Após 10 dias de reação, verificamos apenas a presença de **73a** e **77**, sugerindo que **80** havia ciclizado para formar o diastereoisômero cinético **79** que, posteriormente, converteu-se no diastereoisômero termodinâmico **73a**.



Decorridos 30 dias, verificamos a total conversão de **73a** para **77** corroborando a sugestão de que **77** era originado a partir de **73a**. O composto **77** não foi isolado e apenas foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, cujos sinais encontravam-se em regiões bem parecidas aos de **73a** (tabelas 40 e 41).

A realização do seguinte experimento ratificou tal sugestão: solubilizamos **73a** em diclorometano e borbulhamos O<sub>2</sub> nesta solução por 10h. Em seguida, evaporamos o solvente e tiramos um espectro de RMN <sup>1</sup>H que nos indicou que a maior parte de **73a** havia sido convertida em **77**.

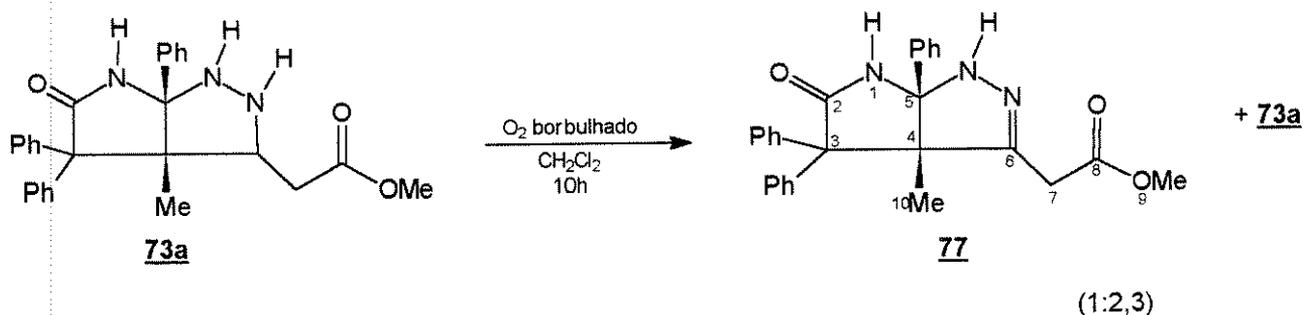


Tabela 40 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 73a ( $\text{CDCl}_3$ ), 75 e 77 ( $\text{DMSO-d}^6$ )

Posição Composto	6	7	9	10
<u>73a</u>	4,92*** (dd,1H)	1,25* (dd,1H) 2,41** (dd,1H)	3,65 (s,3H)	1,07 (s,3H)
<u>75</u>	-	2,15# (d,1H) 1,95#(d,1H)	-	0,54 (s,3H)
<u>77</u>	-	2,08#(d,1H) 2,18#(d,1H)	3,55 (s,3H)	0,70 (s,3H)

\* duplo dubleto com  $J=16$  e  $3$  Hz

\*\*\* duplo dubleto com  $J=12$  e  $3$  Hz

# dubleto com  $J=16$  Hz

\*\* duplo dubleto com  $J=16$  e  $12$  Hz

Tabela 41 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 73( $\text{CDCl}_3$ ), 75 e 77( $\text{DMSO-d}^6$ )

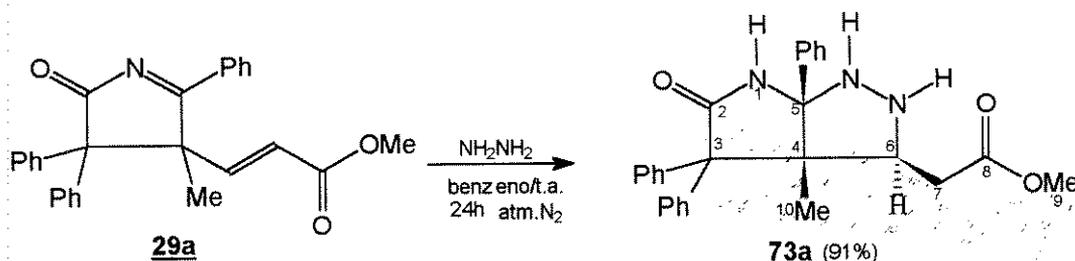
Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>73a</u>	174,3	64,5	57,3	102,7	94,0	31,5	170,6	51,9	13,7
<u>75</u>	175,5	68,4	64,4	86,8	148,9	33,2	167,7	-	20,5
<u>77</u>	175,3	68,4	64,1	86,5	147,7	33,4	170,1	51,7	19,5

No espectro de 77 podemos identificar a presença da metoxila ( $\text{H}_9$ ,  $\delta$  3,50 ppm e  $\text{C}_9$ ,  $\delta$  51,7 ppm) como era esperado, pois limitamos a hidrazina na reação evitando que ela reagisse com o éster.

Através destes experimentos, comprovamos nossa sugestão de que 77 seria formado a partir de 29a, tendo 73a e 77, 79 e 80 como intermediários.

Os experimentos que realizamos sugerem que se limitássemos a hidrazina e evitássemos a presença de O<sub>2</sub>, obteríamos **73a** sem maiores dificuldades.

Repetimos a reação tomando estes cuidados e obtivemos **73a** (tabelas 40 e 41) em rendimento bem superior ao obtido anteriormente em nosso laboratório.



Podemos verificar no espectro de RMN <sup>1</sup>H que os dois prótons metilênicos diastereotópicos (H<sub>7</sub>) estão acoplando entre si (J= 16Hz) e com o próton metínico (H<sub>6</sub>), sendo um próton metilênico mantém uma relação espacial CIS (J= 3Hz) com H<sub>6</sub> e o outro mantém uma relação espacial TRANS (J= 12 Hz). Este padrão de acoplamento originou dois duplos dubletos como é observado.

O próton metínico, por sua vez, também apresentou-se como um duplo dubleto devido aos seus acoplamentos com os dois prótons metilênicos (J=12 e 3 Hz). Ainda vemos a metila (H<sub>10</sub>, δ 1,07 ppm) e a metoxila (H<sub>9</sub>, δ 3,64 ppm), juntamente com as fenilas, completando o conjunto de sinais esperados.

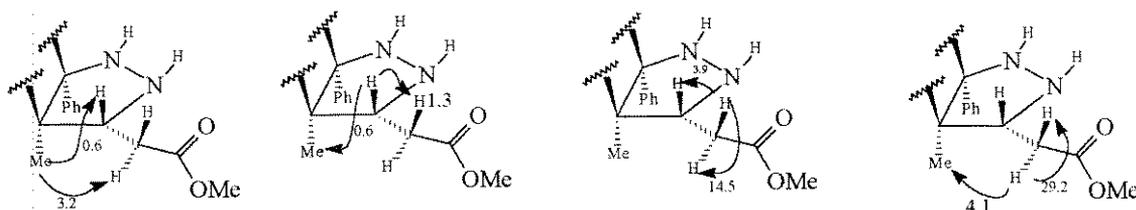
O espectro de RMN <sup>13</sup>C (tabela 41) mostrou a presença de um carbono CH sp<sup>3</sup> (C<sub>6</sub>, δ 94,0 ppm) referente ao carbono metínico existente em **73a**, diferentemente dos compostos **75** e **77** que não o possuíam. Entretanto, **75** e **77** apresentam um C<sub>o</sub> sp<sup>2</sup> (C<sub>6</sub>, δ~ 148 ppm) o qual não é visto no composto **73a**.

Os demais carbonos de **73a** são do mesmo tipo e são encontrados em regiões semelhantes aos dos compostos **75** e **77**, sugerindo tratarem-se de estruturas análogas.

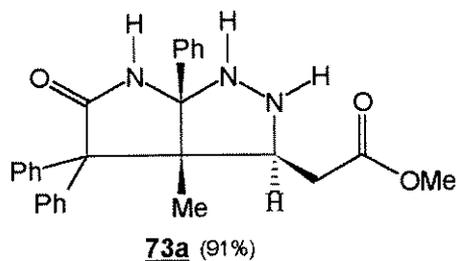
A análise da estrutura de **73a** indicou a existência de três centros quirais que necessitavam ser definidos. A fenila ligada ao C<sub>5</sub> e a metila ligada ao C<sub>4</sub> mantêm uma relação espacial CIS entre si, devido ao fato de estarem na junção de dois anéis de cinco membros.

A relação TRANS entre os grupos citados foi descartada pelo fato desta relação proporcionar uma grande tensão aos anéis.

Já o hidrogênio metínico ( $H_6$ ) poderia apresentar-se de duas maneiras: CIS ou TRANS, com relação à metila ( $C_{10}$ ). Para definirmos esta relação, realizamos um experimento de NOE-diferencial que pode ser visualizado no esquema abaixo.



Irradiando-se a metila, houve um incremento maior do sinal referente ao próton metilênico do que o incremento do sinal referente ao próton metínico. Irradiando-se o próton metínico, houve um menor incremento da metila do que o incremento referente ao próton metilênico. Estes comportamentos sugerem que o carbono metínico e a metila mantêm uma relação TRANS entre si.



Para finalizarmos o estudo com hidrazina, repetimos a reação com o substrato **29c** com o intuito de obtermos outro derivado de **73** e, simultaneamente, verificarmos a generalidade para esta reação.

Obtivemos **73b** em bom rendimento, sendo que neste caso, pudemos usar hidrazina em excesso, já que não havia a possibilidade de conversão da função éster para a hidrazida.

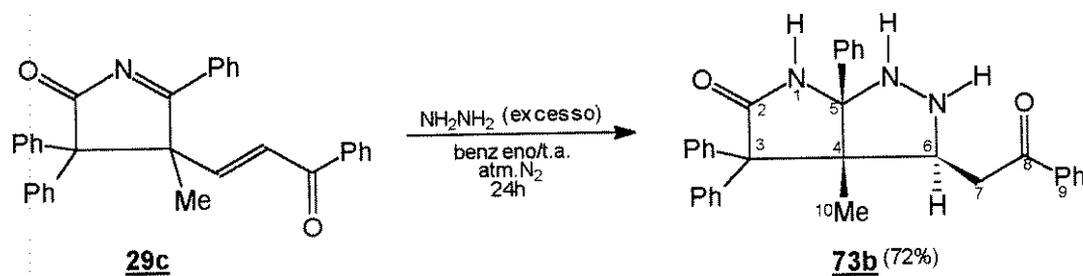


Tabela 42 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **73b** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição	6	7	9	10
Composto				
73b	5,31*** (dd,1H)	1,90* (dd,1H) 3,20** (dd,1H)		1,18(s,3H)

\* duplo dubleto com  $J=9$  e  $2$  Hz

\*\* duplo dubleto com  $J=11$  e  $9$  Hz

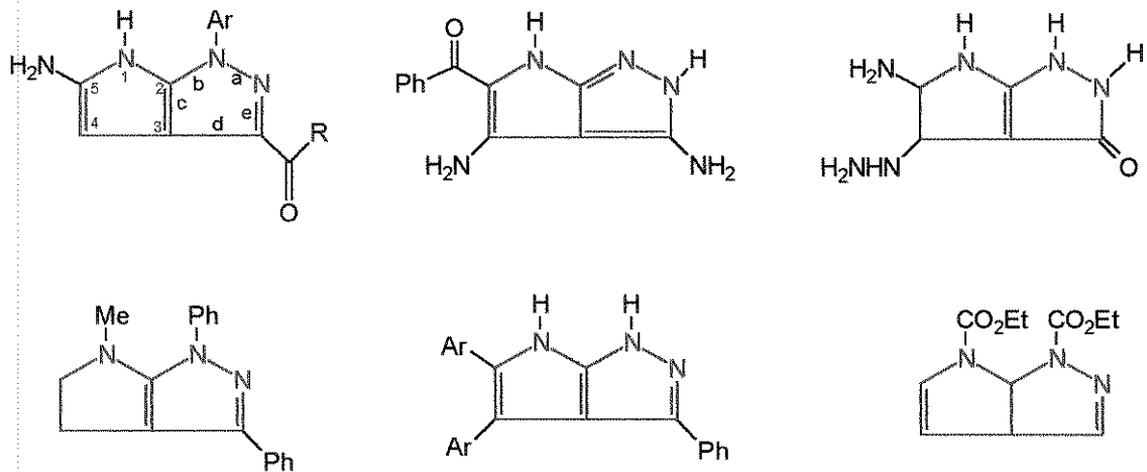
\*\*\* duplo dubleto com  $J=11$  e  $2$  Hz

Tabela 43 - Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **73b** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Composto									
73b	174,6	64,6	57,7	102,4	93,1	35,2	195,7	-	14,3

Novamente verificamos a grande versatilidade das 5-pirrolin-2-onas (**29**), as quais foram, neste último caso, precursores de derivados dos bicírclos pirrolo[2,3-c]pirazolo altamente funcionalizados e inéditos na literatura.

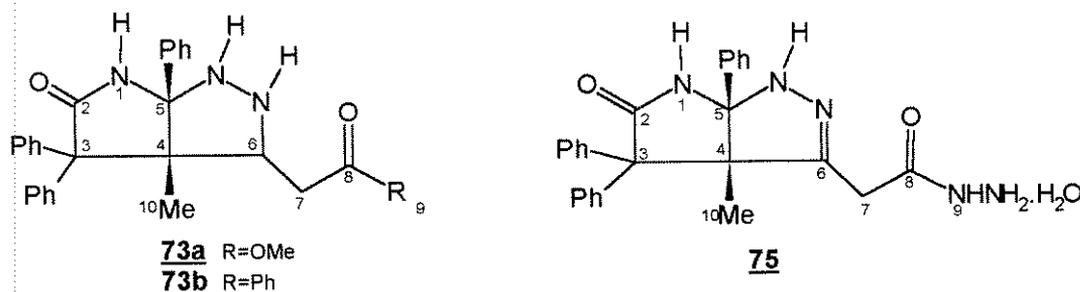
A literatura<sup>(69-74)</sup> reporta apenas alguns exemplos pouco funcionalizados de compostos derivados do núcleo pirrolo[2,3-c]pirazolo, fato este que aumenta o interesse na síntese destes compostos e nos estudos dos mesmos.



A obtenção de êxito no estudo com o dinucleófilo hidrazina nos levou a estudar a reação com o outro binucleófilo, hidroxilamina.

### 3-10.2 - Reação com hidroxilamina

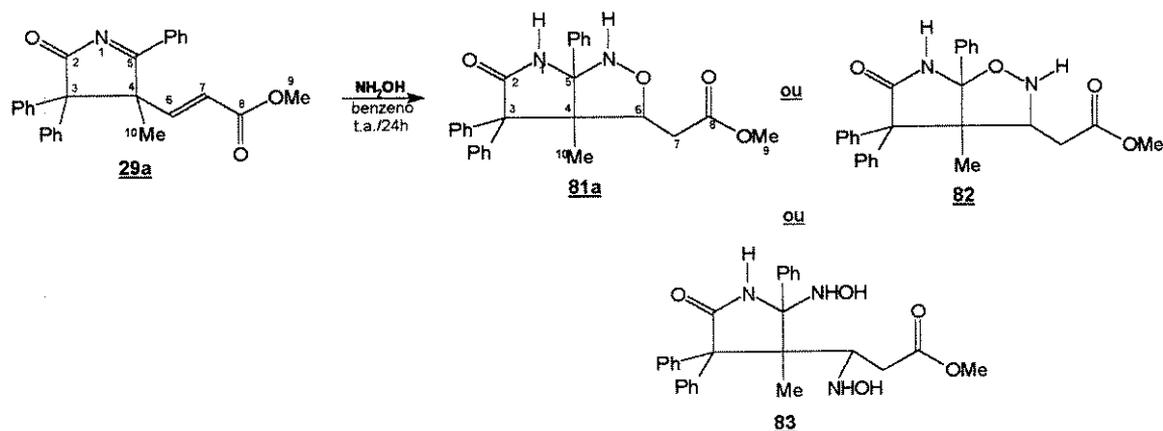
A reação da hidrazina com os dois centros eletrofílicos das 5-pirrolin-2-onas (**29**) permitiu o acesso a bicíclios altamente funcionalizados, desconhecidos na literatura e, portanto, de interesse para futuros estudos.



A obtenção de tais compostos sugere que outros dinucleófilos poderiam, através de reações análogas, originar heterocíclios com diferentes heteroátomos.

A reação da 5-pirrolin-2-ona **29** com hidroxilamina já havia sido realizada em nosso laboratório, mas o produto obtido não foi definido devido aos poucos dados espectrométricos de que se dispunham (IV, RMN  $^1\text{H}$  80 MHz).

Na ocasião, foi sugerido que o composto obtido poderia ser um entre três possíveis, sendo dois bicíclios (**81a** e **82**) formados pela incorporação de 1 equivalente de hidroxilamina ao substrato **29a**, e um monocíclio (**83**) formado pela incorporação de 2 equivalentes do dinucleófilo. Os bicíclios (**81a** e **82**) seriam regioisômeros formados pelos possíveis ataques do nitrogênio da hidroxilamina ao C<sub>5</sub> ou ao C<sub>6</sub> de **29a**.



Esta indefinição (**81a**, **82** ou **83**?) nos levou a retomar este estudo, objetivando caracterizar o produto obtido e ampliar o número de produtos análogos, através da

variação das 5-pirrolin-2-onas (**29**) usadas como substrato. Esta variação também seria realizada visando o estudo da generalidade da reação.

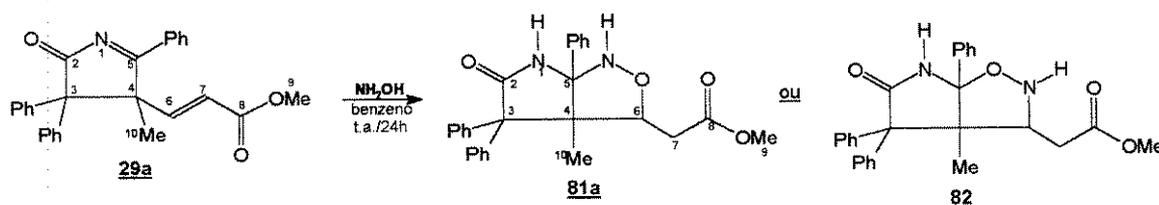
Iniciamos o estudo utilizando **29a** como substrato. Tal reação forneceu um único produto cuja análise elementar indicou que tratava-se de um composto com fórmula molecular condizente com as estruturas dos compostos **81a** ou **82**, descartando a possibilidade de ter havido a incorporação de 2 equivalentes de hidroxilamina e a consequente formação de **83**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto obtido apresentou uma metila ( $\text{C}_{10}$ ;  $\delta$  1,33 ppm), uma metoxila ( $\text{C}_9$ ;  $\delta$  3,65 ppm), 15 prótons aromáticos e três duplos dubletos ( $\text{H}_6$  e 2  $\text{H}_7$  diasterotópicos). Dois deste dubletos ( $\text{H}_7$ ) possuíam uma das constantes de acoplamento igual a 15 Hz sugerindo a presença de dois hidrogênios metilênicos geminais diasterotópicos acoplando entre si. O terceiro duplo dubleto ( $\text{H}_6$ ,  $\delta$  3,53 ppm) apresentou constantes de acoplamento menores ( $J= 3$  e 9 Hz), referentes aos acoplamentos com os dois prótons metilênicos vizinhos, de maneira CIS e TRANS (tabela 44).

Este conjunto de sinais estava condizente com o produto originado através da adição de um nucleófilo ao carbono  $\beta$  da dupla acrilato do substrato **29a**.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  também corroborou esta sugestão. Notamos o desaparecimento do carbono imino ( $\text{C}_5$ ,  $\delta$  199,1 ppm) e dos dois carbonos olefinicos do fragmento acrilato ( $\text{C}_7$ ,  $\delta$  123,0 ppm e  $\text{C}_6$ ,  $\delta$  131,0 ppm), antes presentes em **29a**.

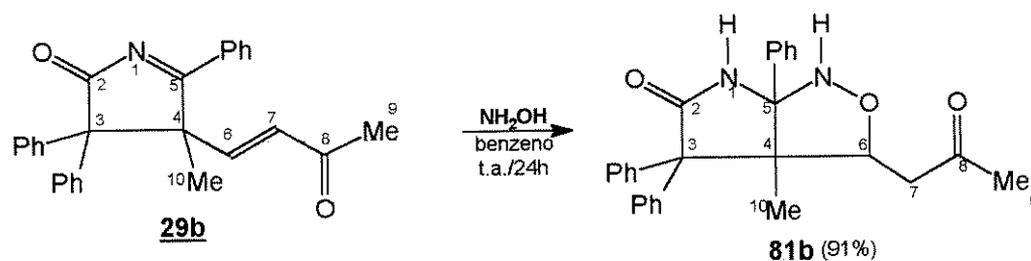
Em contraste, observamos o surgimento de um carbono  $\text{CH sp}^3$  ( $\text{C}_6$ ,  $\delta$  68,0 ppm), um  $\text{CH}_2 \text{ sp}^3$  ( $\text{C}_7$ ,  $\delta$  35,0 ppm) e um  $\text{C}_o \text{ sp}^3$  ( $\text{C}_5$ ,  $\delta$  86,0 ppm) (tabela 45). Este conjunto de observações era condizente com as estruturas **81a** e **82**, mas não nos permitiu definir qual dos dois foi formado.



Quanto à regioquímica do produto (**81a** ou **82**) e às estereoquímicas relativas dos três centros estereogênicos, voltaremos a discuti-los mais adiante (página 104), depois da

análise de outros derivados obtidos a partir de reações de hidroxilamina com outras 5-pirrolin-2-onas (**29**). No entanto, podemos adiantar que consideraremos **81a** como o produto obtido na reação entre **29a** e hidroxilamina.

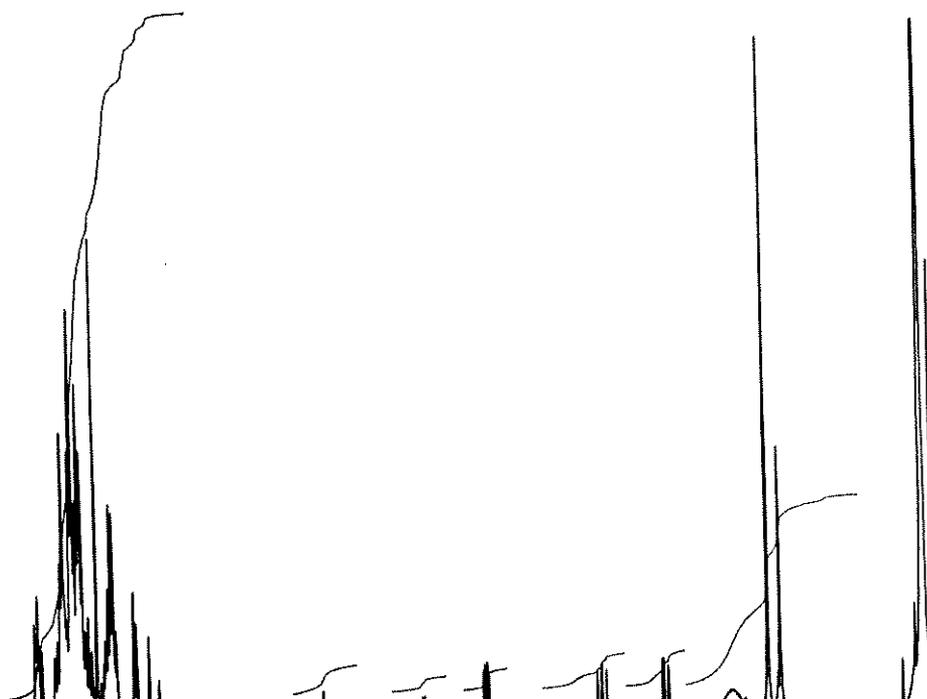
Iniciando nosso estudo da generalidade da reação de 5-pirrolin-2-onas (**29**) com hidroxilamina, realizamos a reação com **29b** nas mesmas condições anteriores, e obtivemos **81b** como um único produto em ótimo rendimento.



A sugestão de que o produto obtido nesta reação era análogo ao produto **81a**, obtido na reação anterior, foi feita baseada na grande semelhança entre os sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **81a** e **81b**, como pode ser visto nas tabelas 44 e 45.

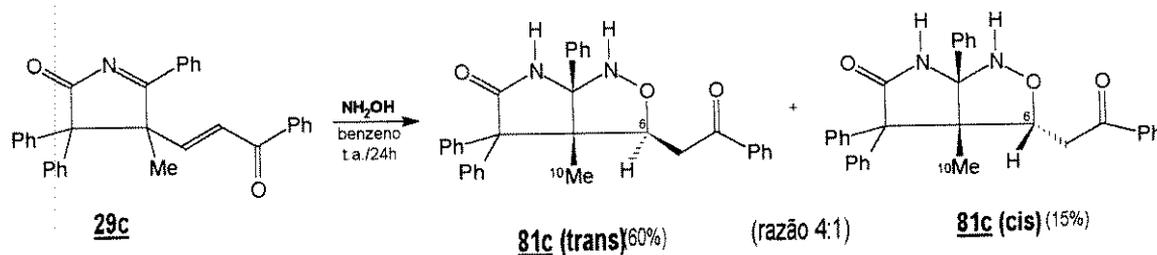
A diferença mais significativa entre os espectros foi a encontrada no  $\text{C}_8$ . Esta diferença era esperada, já que se tratavam de funções diferentes: **81a** ( $\text{C}_8$ , éster,  $\delta$  170,2 ppm;  $\text{H}_9$ , OMe,  $\delta$  3,45 ppm) e **81b** ( $\text{C}_8$ , cetona,  $\delta$  205,7 ppm;  $\text{H}_9$ , Me,  $\delta$  1,89 ppm).

Continuando o estudo com outros derivados de **29**, realizamos a reação com a 5-pirrolin-2-ona **29c** e observamos uma diferenciação com relação às duas anteriores. A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bruto da reação indicou a formação de dois produtos em vez de apenas um, como fôra observado nas reações com **29a** e **29b**.

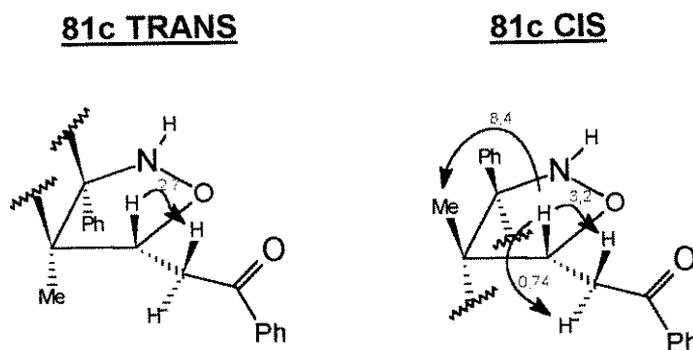


A lavagem do bruto da reação com  $\text{CCl}_4$  propiciou a obtenção de duas frações, sendo que uma delas era rica em um dos produtos (**81c cis**) e a outra rica no outro produto (**81c trans**). As designações (CIS e TRANS) referem-se, neste caso, à relação espacial entre a metila ( $\text{C}_{10}$ ) e o próton metínico ( $\text{H}_6$ ).

A análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (tabelas 44 e 45) destas frações sugeriu a formação de um par de diastereoisômeros, **81c CIS** e **81c TRANS**, na reação em questão.



Sugerimos que se tratavam de dois diastereoisômeros, após realizarmos experimentos de NOE-diferencial com as duas frações enriquecidas com os diferentes produtos. Os experimentos de NOE-diferencial estão resumidos abaixo.



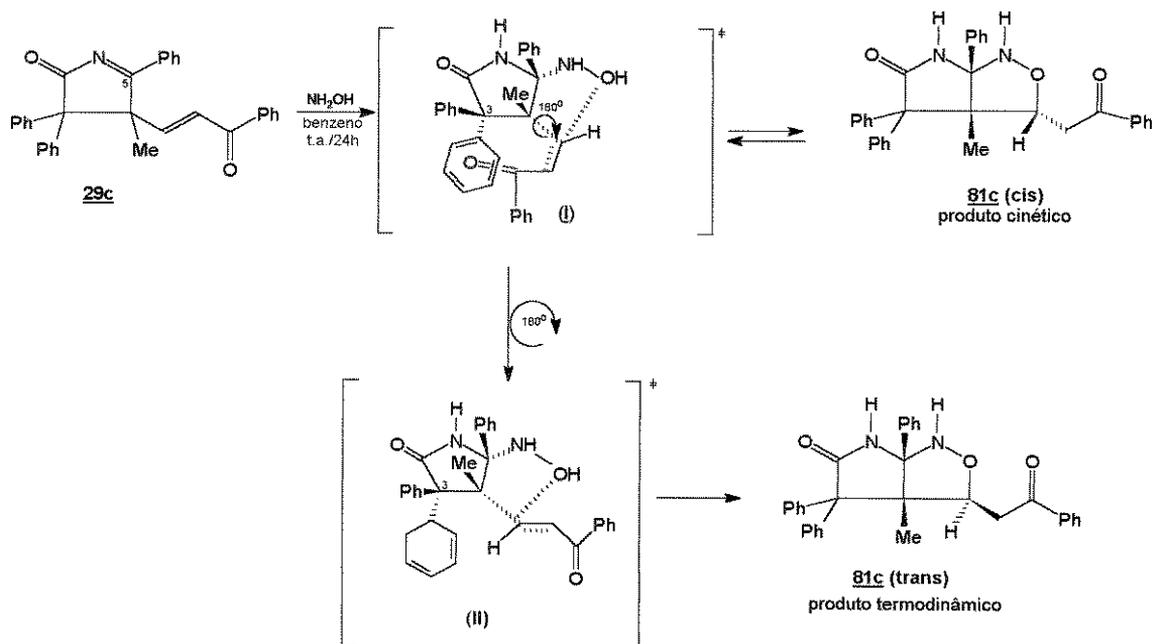
No experimento de NOE-diferencial de **81c** (CIS), ao irradiarmos o próton metínico, observamos um grande incremento do sinal referente a metila. Já no experimento de NOE de **81c** (TRANS), ao irradiarmos o próton metínico, não observamos nenhum incremento do sinal referente a metila. Estas observações corroboraram a sugestão de que os dois produtos obtidos na reação de **29c** com hidroxilamina são um par de diastereoisômeros.

Como só possuíamos frações com misturas enriquecidas dos diferentes produtos, resolvemos juntar as frações e tentar separar o par de diastereoisômeros. Apesar de inúmeras tentativas, conseguimos apenas isolar **81c** (TRANS), o qual foi totalmente caracterizado. O diastereoisômero **81c** (CIS) foi analisado apenas como membro da mistura.

A reação com **29c** propiciou a formação de dois produtos diferentemente das reações anteriores, onde usamos as 5-pirrolin-2-onas **29a** e **29b** como substrato.

Diante destas constatações, sugerimos uma possível explicação para racionalizarmos as observações acima.

Consideramos inicialmente que o nitrogênio da hidroxilamina atacou o carbono imino ( $C_5$ ) da 5-pirrolin-2-ona (**29c**), formando um intermediário que atacaria o carbono  $\beta$  da enona através do oxigênio da hidroxilamina.

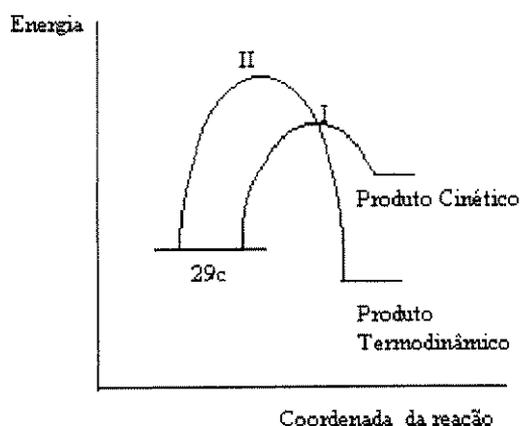


A aproximação do oxigênio leva à formação de um estado de transição (I) que é menos energético que (II) pela existência de uma estabilidade adicional resultante de uma interação entre os orbitais  $\pi$  de uma das fenilas, ligadas no  $C_3$  do anel, e a cadeia (efeito  $\pi$ -stack).

Esta menor energia de ativação leva à formação reversível do produto cinético (**81c cis**), o qual é mais energético que o produto termodinâmico **81c trans** que possui um alto congestionamento espacial na face endo do biciclo.

Em um caminho alternativo, um simples giro de 180° da ligação C-C de (**I**) leva à formação do estado de transição (**II**), o qual é mais energético que (**I**) mas, por outro lado, leva à formação do produto termodinâmico **81c trans**.

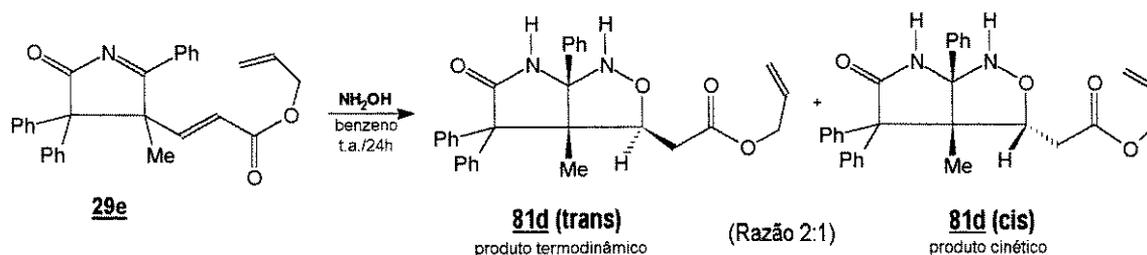
Diagrama (Energia x Coordenada de Reação) para a etapa final da formação de **81**.



Esta sugestão foi corroborada quando realizamos a reação com a 5-pirrolin-2-ona **29e**. Nesta reação, novamente observamos a presença de dois produtos, sendo que obtivemos uma maior proporção do isômero cinético.

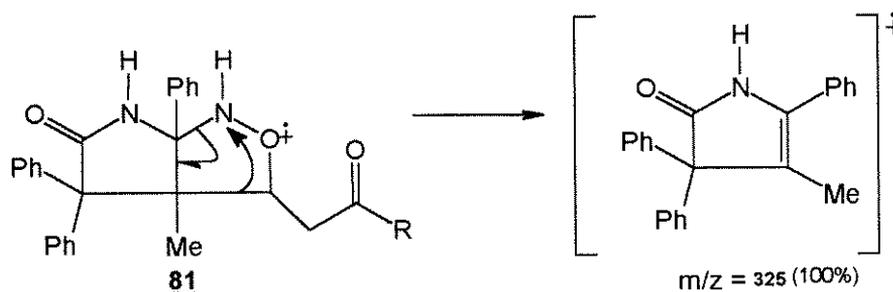
Esta maior proporção é atribuída a um maior efeito  $\pi$ -stacking, ocasionado por uma melhor conformação da espécie (**I**) no estado de transição, a qual permite uma maior interação entre os orbitais  $\pi$  do éster alílico e os orbitais  $\pi$  da fenila ligada ao C<sub>3</sub>.

Isto faz com que a energia do estado de transição seja menor e favoreça a obtenção do isômero cinético (term./cin. 2:1)



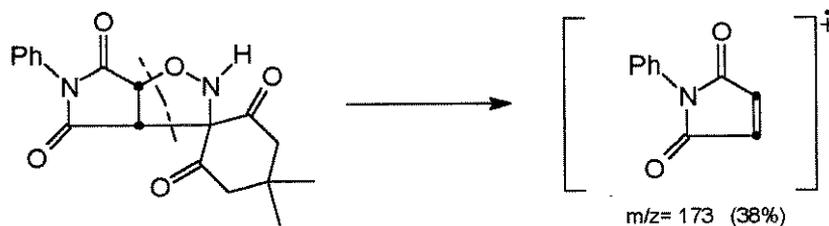


Este fragmento foi observado como o pico de maior intensidade.



Este resultado definiria que a regioquímica representada no composto **81** seria a correta, se obtivéssemos exemplos de compostos que possuissem núcleos análogos a **82**, e os mesmos apresentassem fragmentações que não produzissem um fragmento análogo ao fragmento  $m/z$  325 encontrados para **81**.

Em uma busca na literatura, a qual é muito pobre no que se refere a estes núcleos, encontramos o seguinte exemplo<sup>(76)</sup> que mais se aproximou ao nosso caso:

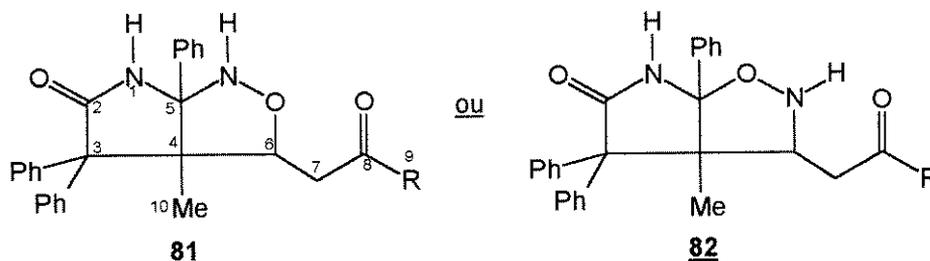


Este é um exemplo claro, onde verificamos que **82** também poderia gerar os fragmentos  $m/z$  325 da mesma forma que **81** o fez.

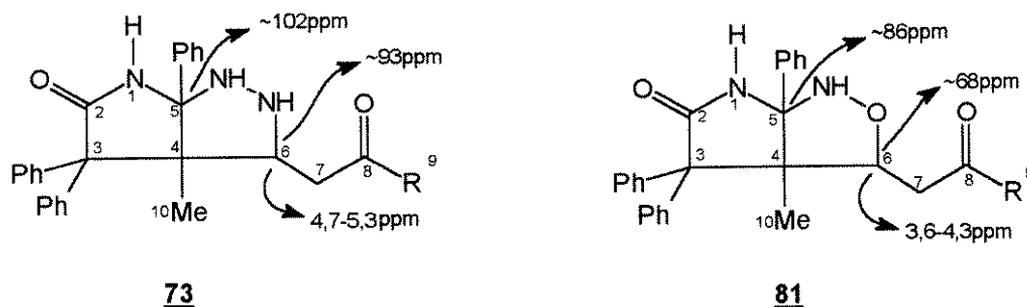
Sendo assim, o espectro de massa não pôde ser utilizado para definir a regioquímica (**81** ou **82**?) e nos levou a analisar mais detalhadamente os dados espectrométricos dos derivados obtidos.

### 3-10.2.2 - Análise dos Dados Espectrométricos dos compostos 73 e 81

A regioquímica correta (**81a** ou **82**) pode parecer fácil de ser definida quando examinamos as duas estruturas.



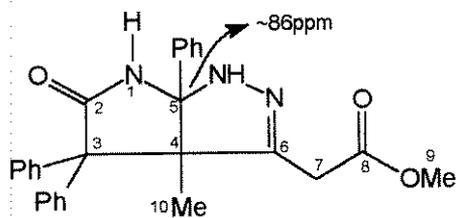
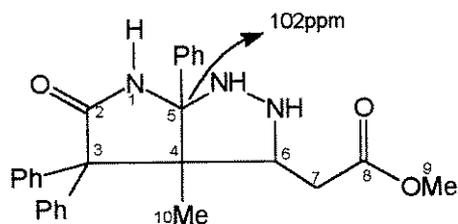
Esperava-se a princípio que o próton H<sub>6</sub>, se estivesse ligado ao nitrogênio, estaria em campo mais alto do que estaria se estivesse ligado ao oxigênio. No entanto, isto não é o que os dados espectrais nos indicam quando analisamos as tabelas 46 e 47.



A análise dos espectros de RMN <sup>13</sup>C indicou o mesmo comportamento no que se refere ao deslocamento do C<sub>6</sub>. Em **73**, o C<sub>6</sub> é encontrado ~93 ppm e em **81**, o mesmo C<sub>6</sub> é encontrado em ~68 ppm.

Os deslocamentos do C<sub>5</sub> para os diferentes compostos também estavam indo no sentido contrário do que esperaríamos à primeira vista. Enquanto o C<sub>5</sub> apresentou-se em δ~102 ppm em **73**, este mesmo carbono apresentou-se em δ~86 ppm em **81**.

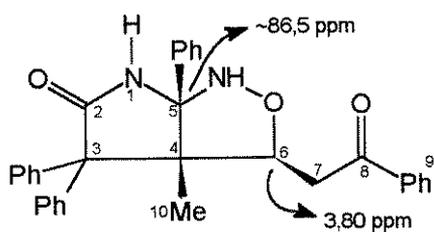
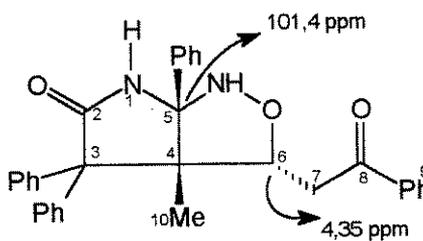
Uma possível explicação pôde ser realizada após a análise dos deslocamentos encontrados para o C<sub>5</sub> nos compostos **77** e **73a** (Tabela 48).

**77****73a**

Em **77**, C<sub>5</sub> apresentou-se em  $\delta$  86 ppm e em **73a**, C<sub>5</sub> é encontrado em  $\delta$  102 ppm. A única diferença entre estes dois compostos é o que o C<sub>6</sub> é  $sp^3$  em **73a** e  $sp^2$  em **77**. Esta diferença de hibridização resultou em posições espaciais diferentes para os grupos ligados no C<sub>6</sub>, posições estas que estariam, de alguma forma, causando variações nos deslocamentos químicos. Tais variações poderiam estar sendo ocasionadas por congestionamento espacial e/ou por efeitos anisotrópicos.

Esta sugestão foi corroborada quando tivemos acesso aos compostos **81c** onde encontramos dois epímeros com variação de estereoquímica no C<sub>6</sub>.

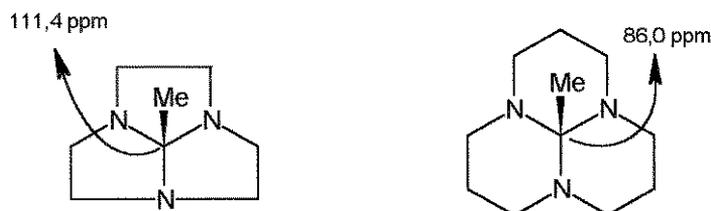
Na tabela 44, podemos observar que o próton H<sub>6</sub> é observado em  $\delta$  3,80 ppm quando mantém uma relação espacial trans com a metila e em  $\delta$  4,35 ppm quando mantém uma relação espacial cis com a metila.

**81c trans****81c cis**

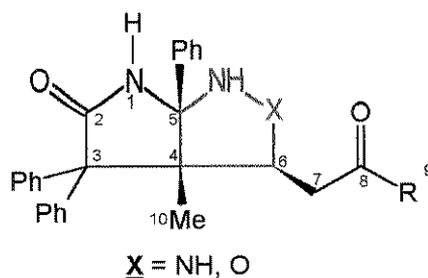
Com relação aos carbonos, C<sub>5</sub> é encontrado nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C em  $\delta$  101,4 ppm no diastereoisômero cis, e encontrado em  $\delta$  86,5 ppm no diastereoisômero trans (tabela 45).

Sendo assim, ficou constatado que a disposição espacial da cadeia ligada ao C<sub>6</sub>, nos biclos estudados, influenciam profundamente os deslocamentos dos carbonos e dos prótons de tais compostos nos respectivos espectros de RMN.

A literatura<sup>(77)</sup> mostra que o congestionamento espacial e suas conseqüentes tensão angular e anelar resultam em uma desproteção do carbono que esta sob a ação destes fatores:

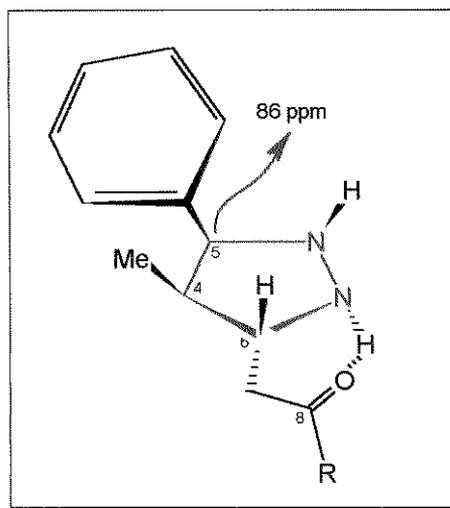


Sendo assim, elaboramos a seguinte explicação para entendermos os valores dipostos nas tabelas 46 e 47.



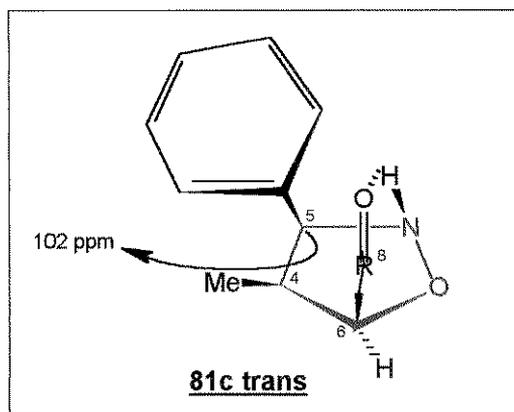
Quando ( $X=\text{NH}$ ), haverá uma conformação preferencial para o sistema na qual existe a possibilidade de formação de ponte de hidrogênio intramolecular entre a carbonila ( $\text{C}_8$ ) e X (NH). Quando isto acontece, os grupos ligados ao anel pirazolo ficam da seguinte forma:

- Me ( $\text{C}_4$ ) pseudo-equatorial
- H (NH) pseudo-axial
- H [ $\text{X(NH)}$ ] pseudo-axial
- Cadeira ( $\text{C}_6$ ) pseudo-equatorial
- Próton metínico ( $\text{H}_6$ ) pseudo-axial
- Fenila ( $\text{C}_5$ ) pseudo-axial



Quando (X=O), não existiria a possibilidade de formação de ponte de hidrogênio que manteria o composto na conformação anterior. No entanto, uma mudança na conformação permitiu a formação da ponte, agora entre a carbonila (C<sub>8</sub>) e o NH ligado no C<sub>5</sub>.

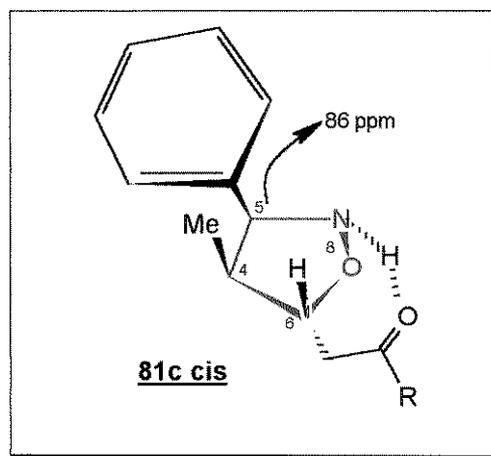
- Me (C<sub>4</sub>) pseudo equatorial
- H (NH) pseudo-axial
- Cadeira (C<sub>6</sub>) pseudo-axial
- Protón metínico (H<sub>6</sub>) pseudo-equatorial
- Fenila (C<sub>5</sub>) pseudo-axial



Nesta conformação é clara a observação (em modelos moleculares) de um grande congestionamento espacial e tensão no sistema, deslocando o C<sub>5</sub> para campo mais baixo (102 ppm).

Quando analisamos o composto **81c** (cis), observamos que para haver a formação de ponte de hidrogênio é necessário que o sistema adote uma conformação onde os grupos ficariam nas seguintes posições:

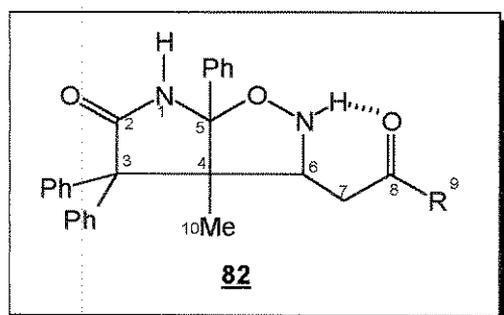
- Me (C<sub>4</sub>) pseudo-axial
- H (NH) pseudo-axial
- Cadeira (C<sub>6</sub>) pseudo-axial
- Protón metínico (C<sub>6</sub>) pseudo-equatorial
- Fenila (C<sub>5</sub>) pseudo-equatorial



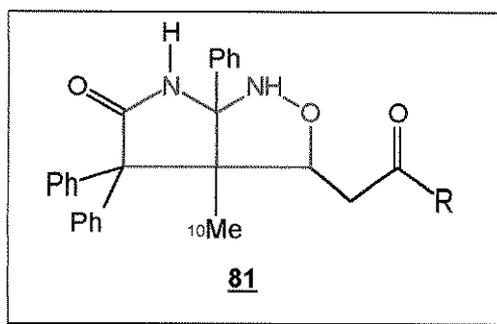
Esta conformação não é tão congestionada espacialmente, deslocando o C<sub>5</sub> (101 ppm) para campo mais alto (86 ppm).

Estas possíveis explicações para os compostos **81** (X=O) corroboram a

regioquímica que está representada nas figuras anteriores. Por outro lado, tais diferenças não seriam esperadas para o composto **82**, haja visto que sempre haveria a formação de um único tipo de ponte, onde não haveria congestionamento sobre o C<sub>5</sub>.

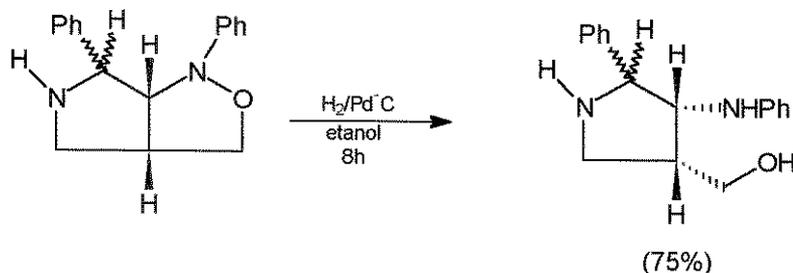


Desta forma, sugerimos que a reações entre as 5-pirrolin-2-onas (**29**) e hidroxilamina permitiram o acesso a derivados de pirrolo[2,3-c]isoxazolos (**81**), os quais são totalmente desconhecidos na literatura, aumentando a importância de tais reações e, por consequência, das 5-pirrolin-2-onas obtidas a partir das 1-azirinas e difenilceteno.

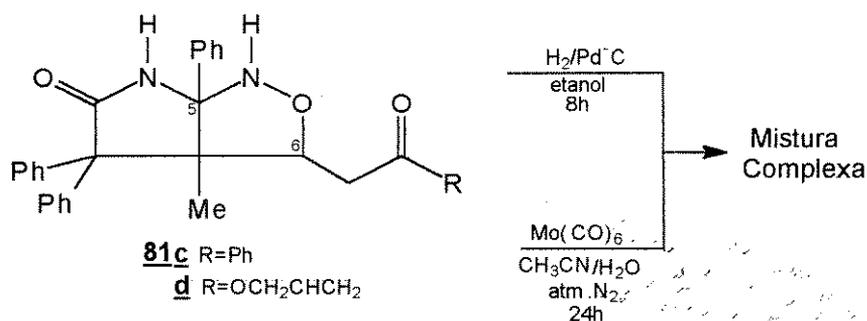


Após esta análise dos dados espectrais com o intuito de definirmos a regioquímica correta, tentamos uma definição da mesma através de uma reação química, a qual poderia nos fornecer um derivado que pudesse ser analisado e nos revelar a regioquímica desconhecida.

A clivagem reductiva da ligação N-O de isoxazolidinas gera  $\gamma$ -amino-alcoóis, sendo que um grande número de procedimentos são encontrados na literatura<sup>(78)</sup>, como por exemplo<sup>(79)</sup>:



Com esta informação, passamos a tentar a redução do composto **81**. No entanto, as tentativas que realizamos resultaram no consumo total do reagente e na formação de um mistura complexa.



A ampla funcionalização encontrada no bicyclo **81** atribui a ele um comportamento diferente do encontrado em isoxazóis mais simples, tornando a redução de **81** um experimento difícil de ser realizado sem que haja reações laterais. No entanto, temos ciência de que talvez existam condições que poderiam levar ao resultado desejado e, portanto, outras condições deverão ser tentadas no futuro.

Em seguida, passamos a tentar obter um cristal para que pudéssemos tirar o raio-X do composto. Todavia, apesar de conseguirmos lindos cristais em forma de agulhas, as mesmas não possuíam o tamanho necessário para que se pudesse fazer o raio-X das mesmas.

Desta forma, nos restou apenas a alternativa de sugerir que tratava-se da estrutura **81**, e não a **82**, baseados na análise dos dados espectrométricos os quais foram discutidos anteriormente.

## Conclusão

O trabalho desenvolvido teve como reação central, a síntese de 5-pirrolin-2-onas (**29**), a partir da reação de 1-azirinas com difenilceteno (**19**).

A influência do substituinte, ligado à posição 3 da 1-azirina, na formação de (**29**) foi estudada e pôde-se verificar que somente 1-azirinas que possuíam ligantes tipo enonas, acrilatos ou acroleína é que levavam à formação de (**29**). A partir desta observação, sugerimos mecanismos que explicam tais formações das 5-pirrolin-2-onas (**29**).

Como parte dos estudos da influência dos substituintes na formação de (**29**), sintetizamos as 1-azirinas (**33**) e comparamos as reatividades dos iminos endo e exo-cíclicos, e verificamos uma maior reatividade dos iminos exo-cíclicos a qual foi revelada pela formação das 2-azetidionas (**54**).

Explorando a versatilidade sintética das 5-pirrolin-2-onas (**29**), adicionamos MeOH às 5-pirrolin-2-onas (**29**) e obtivemos as 2-pirrolidinonas (**60**) e (**61**), em ótimos rendimentos.

As 2-pirrolidinonas (**60**) e (**61**) sofreram hidrogenólise, sob condições de hidrogenação catalítica ( $H_2/Pd-C/MeOH/1,5\ atm$ ) e originaram o biciclo 5-3 (**64**).

No entanto, as pirrolidinona (**60a**) levou a formação do produto reduzido (**68**) quando repetimos a reação de hidrogenação nas mesmas condições anteriores com mais 0,5 equivalente de acetato de amônio.

Em meio ácido, **68** sofre reação Retro-Michael e origina **69**.

As 5-pirrolin-2-onas (**29**) sofreram rearranjos em meio básico para originarem (**71**) e (**72**).

A presença de dois centros altamente eletrofílicos em (**29**), permitiram que reagissemos (**29**) com dinucleófilos para obtermos biciclos.

Reagimos (**29a**) com hidrazina em excesso e obtivemos o biciclo (**75**) em bom rendimento. No entanto, quando utilizamos uma quantidade equimolar de hidrazina e realizamos a reação sob atmosfera de  $N_2$ , obtivemos (**73a**) e (**73b**).

Continuando as reações com dinucleófilos, reagimos as 5-pirrolin-2-onas (**29**) com hidroxilamina. (**29a**) e (**29b**) levaram à formação de (**81a**) e (**81b**), respectivamente, como produtos únicos. Já as 5-pirrolin-2-onas (**29c**) e (**29d**) levaram à formação de (**81c**) e (**81d**) como um par de epímeros, os quais diferiram entre si pela posição do próton metínico nas duas diferentes faces (endo ou exo) do biciclo formado, originando o que chamamos de isômeros trans e cis.

## 5 - Parte Experimental

### Generalidades

Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos em aparelhos UNIMELT-CAPILAR Thomas Hoover e METTLER FP5-FP52 e não foram corrigidos.

Os espectros de massa (EM) foram obtidos em EM-CG 5988A-HEWLETT-PACKARD (coluna capilar); os valores fornecidos em unidades de massa/carga. (m/z).

A análise elementar (AE) conseguida a partir de aparelho PERKIN-ELMER 2400-CHN.

Os espectros de infra-vermelho (IV) obtidos em espectrofotômetros PERKIN-ELMER FT-IR 1600; as amostras líquidas e óleos em filme ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e as amostras sólidas em pastinha de KBr; a frequência das bandas apresentada em  $\text{cm}^{-1}$ .

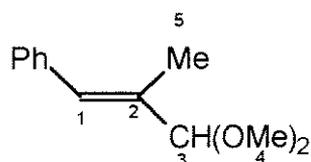
Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN  $^1\text{H}$ ), obtidos em BRUKER AW-80, GEMINI-300 VARIAN e BRUCKER AC 300/P.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ), obtidos no GEMINI-300 VARIAN e BRUCKER AC 300/P.

O solvente utilizado na maioria das amostras de RMN foi  $\text{CCl}_4$  (com capilar de  $\text{D}_2\text{O}$  como padrão interno nos aparelhos de 7,05T e tetrametilsilano (TMS) como referência interna e será omitido no texto. Outros solventes utilizados em RMN (como  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ácido trifluoro acético e  $\text{DMSO-d}^6$ ) serão indicados ao longo do texto.

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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 ebulição e em tratamentos de reação foram destilados (éter etílico, éter de petróleo, diclorometano, benzeno, dimetil sulfóxido, clorofórmio). Os solventes utilizados nas reações foram grau P.A. (diclorometano, acetonitrila, benzeno, acetona, etanol, metanol,  $\text{CCl}_4$ , dioxano). Quando requerido para condições anidras, os solventes foram secos sobre  $\text{CaH}_2$ , e às vezes sobre sódio metálico, durante longos períodos e destilados.

5-1 - Preparação do  $\alpha$ -metil-cinamaldeído dimetilacetal

Em um balão de 100 ml adiciona-se 10g (68 mmoles; 9,55 ml) de  $\alpha$ -metil-cinamaldeído, 33 ml de metanol, 8,84g (78 mmoles) de ortofomato de trimetila e 0,072g (catalítico) de nitrato de amônio. Deixa-se a mistura em refluxo por 45 minutos e resfria-se até a temperatura ambiente.

Adiciona-se 200mg de bicarbonato de sódio e agita-se por 15 minutos e, em seguida, dilui-se com 70 ml de éter etílico e filtra-se. O filtrado é evaporado sob pressão reduzida originando um óleo amarelo correspondente a 94% de rendimento.

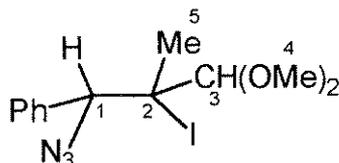
Ponto de fusão: -----

IV(filme) 2934, 2826, 1683, 1600, 1491, 1445, 1371, 1347  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  do  $\alpha$ -metil-cinamaldeído dimetilacetal ( $\text{CCl}_4$ )

Posição	1	2	3	4	5	Aromáticos
	6,6 (s, 1H)	-	4,6 (s, 1H)	3,2 (s, 6H)	1,8 (s, 3H)	7,2 (s, 5H)

5-2 - Preparação do 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxipropano



Uma solução preparada a partir de 3,80g (59 mmoles) de azoteto de sódio e 50 ml de acetonitrila é colocada em banho de gelo e sal ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) sob agitação constante. Adiciona-se, cuidadosamente, 2,96 ml (59 mmoles) de monocloreto de iodo (Icl) e agita-se por 15 minutos.

Em seguida, adiciona-se 11,24g (59 mmoles) de  $\alpha$ -metil-cinamaldeido dimetilacetal e deixa-se sob agitação por 12 horas. A mistura reacional é diluída com 200 ml de água destilada e extraída com éter etílico (4 x 25 ml). As frações orgânicas são juntadas e lavadas sucessivamente com uma solução de tiosulfato de sódio 5% até que a solução fique incolor.

Lava-se com 200 ml de água destilada e separa-se a fase orgânica a qual é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, originando uma mistura de óleo e sólido. Esta mistura é lavada com éter de petróleo originando um sólido amarelado correspondente a 97% de rendimento.

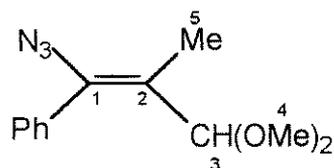
Ponto de fusão:  $88-91^{\circ}\text{C}$ .

IV(KBr) 2107, 1487, 1448  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  do 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxipropano ( $\text{CCl}_4$ )

Posição	1	2	3	4	5	Aromáticos
	6,6 (s, 1H)	-	4,4 (s, 1H)	3,3 (s, 3H) 3,5 (s, 3H)	1,9 (s, 3H)	7,4 (m, 5H)

### 5-3 - Preparação do 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxipropeno



Em um balão de 250 ml adiciona-se 19,5549g (54,5 mmoles) de 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxipropeno, 100 ml de acetona e 9,25g (54,5 mmoles) de DABCO e deixa-se a solução resultante em repouso por 24 horas.

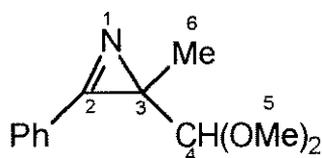
Ocorre a precipitação de agulhas incolores que são filtradas. O filtrado é diluído com 200 ml de água destilada e extraído com cloreto de metileno (3 x 20 ml). As fases orgânicas são reunidas, secas sobre sulfato de magnésio e evaporadas sob pressão reduzida, originando um óleo alaranjado correspondente a 91% de rendimento.

Ponto de fusão: -----

IV(filme) 2107  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxipropeno ( $\text{CCl}_4$ )

Posição	3	4	5	Aromáticos
	4,3 (s,1H)	3,1 (s,6H)	1,9 (s,3H)	7,3 (s,5H)

5-4 - Preparação de 53**53**

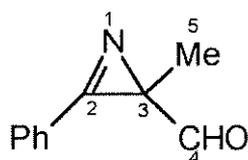
Uma solução preparada a partir de 5,23g (33  $\mu\text{moles}$ ) de 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxipropeno e 60 ml de clorofórmio é aquecida em refluxo por 12 horas. Em seguida, o solvente é evaporado sob pressão reduzida e o óleo residual é destilado à vácuo (96-98 °C-1,0 mmHg). Obtém-se um óleo amarelado correspondente a 67% de rendimento.

Ponto de fusão: -----

IV(filme) 1740, 1700, 1636, 1489, 1451  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 53 ( $\text{CCl}_4$ )

Posição	4	5	6	Aromáticos
	4,2 (s,1H)	3,2 (s,3H) 3,4 (s,3H)	1,3 (s,3H)	7,6 (m,5H)

5-4.1 - Preparação de 52**52**

Em um balão de 250 ml adiciona-se 60 ml de dioxano e 50 ml de ácido acético 20% e aquece-se a 60°C. A esta solução aquecida, adiciona-se 2,74g (1,43 mmoles) de **53** e deixa-se em refluxo intenso por 90 minutos.

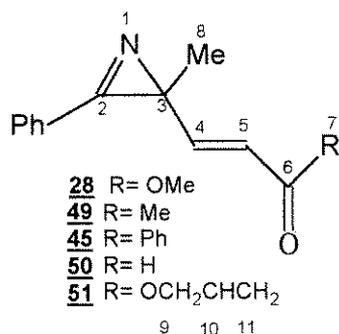
Resfria-se a solução em banho de água e gelo e extrai-se com diclorometano (3 x 15 ml). Junta-se as fases orgânicas, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida, originando um óleo amarelo correspondente a 71% de rendimento.

Ponto de fusão: -----

IV(filme) 2963, 2854, 1763, 1702 cm<sup>-1</sup>.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 52 (CCl<sub>4</sub>)

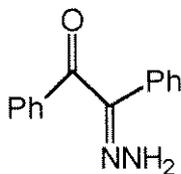
Posição	4	5	Aromáticos
	8,7 (s,1H)	1,4 (s,3H)	7,7 (m,5H)

5-5 - Preparação de 28,45,49,50,51

Em um balão adiciona-se em quantidades equimolares: 52 e a correspondente fosforana (79,80,81,82) em benzeno numa razão (5 mmoles de 52/30 ml de benzeno). Deixa-se a solução resultante em repouso por 24 horas (R=OMe, OCH<sub>2</sub>CHCH), 10 dias (R=H,Me), sendo que às vezes é necessário voltar a reação por mais um período de tempo para que a reação se complete.

Evapora-se o solvente e obtém-se um sólido que é lavado várias vezes com éter de petróleo. Junta-se as fases orgânicas e evapora-se sobre pressão reduzida. Obtém-se um óleo amarelo correspondente a rendimentos que variam entre 90-100%.

Nota: Os espectros de RMN <sup>1</sup>H das 1-azirinas estão em anexo na seção de espectros.

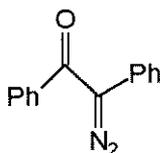
5-6 - Preparação da benzilhidrazona <sup>(83)</sup>

Uma mistura de 26g (0,20 mol) de sulfato de hidrazina e 55g (0,67 mol) de acetato de sódio em 125 ml de água destilada foram aquecidos até dissolução total dos reagentes. Em seguida, a solução foi resfriada a 50 °C e a esta solução foram adicionados 113 ml de metanol, ocasionando a precipitação de sulfato de sódio que foi filtrado. O filtrado (solução de hidrazina) foi mantido aquecido a 60 °C e adicionada lentamente, sob agitação, à uma solução também quente de benzila, preparada previamente pela dissolução de 25g (1,12 mol) de benzila em 38 ml de metanol. A adição da solução de hidrazina provoca a precipitação de um sólido amarelo cujo rendimento é aumentado quando o material é refluxado por 30 minutos. A benzilhidrazona formada é precipitada e filtrada, após resfriada a solução, e lavada com pequenas quantidades de éter etílico para remover a cor amarela. Obtém-se 24,0g correspondente a 93% de rendimento de um sólido incolor.

Ponto de fusão: 147-151 °C.

Ponto de fusão [lit.<sup>(83)</sup>] 148-151 °C.

IV(KBr) 3400, 3300, 3200, 1620, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

5-7 - Preparação da 2-diazo-1,2-difenil-etanona (diazocetona) <sup>(83)</sup>

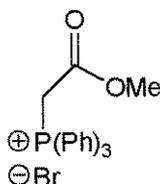
15,0g (0,07 mol) de benzilhidrazona, 30g (0,14 mol) de óxido de mercúrio amarelo e 7,5g (0,05 mol) de sulfato de sódio anidro foram misturados em um almofariz. A mistura foi colocada dentro de um balão e coberta com 100 ml de éter etílico anidro (super seco). Sob agitação, foram adicionados 2 ml de uma solução saturada de KOH etanólico para catalizar a reação. A mistura foi agitada por 20 minutos e filtrada. O resíduo foi filtrado e lavado várias vezes com éter etílico anidro. O éter foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se 13,0g de um sólido laranja correspondente a 87% de rendimento

Ponto de fusão: 79-80 °C.

Ponto de fusão [lit.<sup>(83)</sup>]: 79-80 °C com decomposição

IV(KBr) 2080, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5-8 - Preparação do brometo de carboximetila trifenil fosfônio <sup>(79)</sup>



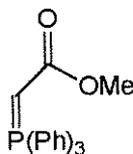
6,35g (0,042 mol) de trifenilfosfina são dissolvidos em 30 ml de benzeno. A seguir, sob agitação, são adicionados gota-a-gota 3,39 ml (0,036 mol) de bromoacetato de metila, tão lentamente quanto possível, para que a temperatura não ultrapasse 40 °C. Durante a adição ocorre a precipitação de um sólido que, posteriormente, é filtrado à vácuo e lavado com benzeno. Depois de secar o sólido, obtém-se um sólido incolor correspondente a 88% de rendimento.

Ponto de fusão: 159-161 °C.

Ponto de fusão [lit. <sup>(79)</sup>]: 159-160 °C

IV(KBr) 1723, 1439, 1318, 1200, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.9 - Preparação do carboximetileno trifenilfosforano <sup>(79)</sup>



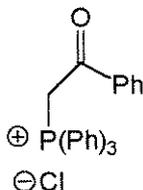
5,86g (0,014 mol) de brometo de carboximetila trifenilfosfônio são dissolvidos em 140 ml de água destilada e a esta solução são adicionadas 3 gotas de fenolftaleína e, sob agitação, é adicionada, gota-a-gota, uma solução de NaOH (0,1g/ml) que a solução se torne levemente rosa. O precipitado formado é filtrado e solubilizado em benzeno. Esta nova solução é seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Obtém-se 3,59g de um sólido incolor que corresponde a 76% de rendimento.

Ponto de fusão: 162-163 °C.

Ponto de fusão [lit. <sup>(79)</sup>]: 162-163 °C

IV(KBr) 1618, 1482, 1436, 1348  $\text{cm}^{-1}$ .

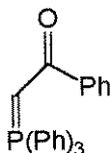
5-10 - Preparação do cloreto de benzoiltrifenilfosfônio <sup>(80)</sup>



5,10g (0,019 mol) de trifenilfosfina são dissolvidos em 23 ml de bezeno e à esta solução são adicionados, gota-a-gota e sob agitação, uma solução de cloroacetofenona preparada a partir de 3,00g (0,019 mol) de cloroacetofenona dissolvidos em 7 ml de benzeno. A mistura é deixada sob refluxo durante 4 horas. Resfria-se o material em um banho de água e gelo e filtra-se à vácuo o sólido formado. obtém-se 5,57g de um sólido incolor correspondente a 69% de rendimento.

IV(KBr) 1659,1593,1578,1435,1380,1328,1303  $\text{cm}^{-1}$ .

5-11 - Preparação do benzoilmetileno-trifenilfosforano <sup>(80)</sup>

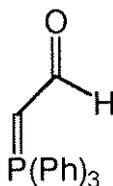


770 mg(1,85 mmol) de cloreto de benzoilmetilatrifenilfosfônio são dissolvidos em 50 ml de água destilada e, à esta solução, são adicionadas 3 gotas de fenolftaleína. Em seguida, é adicionada, gota-a-gota, uma solução de NaOH (0,1g/ml) até que a solução fique levemente rosa. A solução é agitada por 30 minutos e em seguida filtrada. O precipitado é dissolvido em benzeno, seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro e filtrado novamente. A solução filtrada é seca sob pressão reduzida. Obtém-se 546 mg de um sólido incolor, correspondendo a 78% de rendimento.

Ponto de fusão: 178-180 °C.

Ponto de fusão [lit. <sup>(80)</sup>]: 178-180 °C

IV(KBr) 1586, 1526, 1436, 1400, 1386  $\text{cm}^{-1}$ .

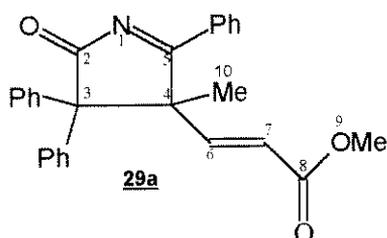
5-12 - Preparação formilmetileno-trifenilfosforano <sup>(81,82)</sup>

Uma mistura de cloroacetaldeído dimetilacetal (4ml, 35 mmol), água destilada (3,5 ml) e HCl 1N (0,5 ml) foram aquecidos a 90 °C. O sistema de 2 fases torna-se claro e homogêneo após uma hora. A temperatura do banho foi elevada até início da destilação. Uma fração é recolhida entre 80-95 °C. À esta fração foram adicionados 10 ml de CHCl<sub>3</sub>, afim de remover o azeótropo CHCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O. É realizada outra destilação, removendo o azeótropo a 56 °C. São adicionados mais 5 ml de CHCl<sub>3</sub> juntamente com 3,71g (0,142 mmol) de trifenilfosfina. A solução resultante é deixada em refluxo por 60 horas. Em seguida, o solvente é evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo viscoso amarelo que foi solubilizado em água, sendo que uma pequena parte insolúvel foi filtrada. Ao filtrado, foram adicionadas 3 gotas de fenolftaleína e, a seguir, foi adicionada uma solução de NaOH (0,1g/ml), gota-a-gota, até que a solução ficou levemente rosa. o precipitado formado foi filtrado e seco ao ar. Obtém-se 2,16g de um sólido bruto com ponto de fusão 177-178 °C que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo. Obtém-se um sólido incolor correspondente a 50% de rendimento.

Ponto de fusão: 185-187 °C.

Ponto de fusão [lit.<sup>(82)</sup>]: 187-188 °C

IV(KBr) 1572, 1544, 1480, 1434, 1332 cm<sup>-1</sup>.

5-13 - Preparação de 29a

106 mg (0,49 mmol) de **28** e 101 mg (0,49 mmol) de difenidiazooetanonona foram dissolvidos em benzeno e seco e deixados, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 60 °C por 6 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo. Obtém-se cristais amarelados correspondentes a 70% de rendimento.

Ponto de fusão: 160-161 °C.

IV(KBr) 1731, 1582, 1537, 1492, 1441 cm<sup>-1</sup>.

Análise Elementar:

Valores Esperados	C 79,22%	H 5,62%	N 3,42%
Valores Observados	C 79,32%	H 5,70%	N 3,26%

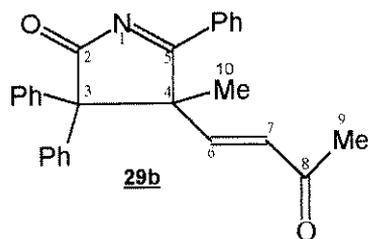
Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 29a (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
29a	7,40 (d*, 1H)	5,75 (d*, 1H)	3,65 (s, 3H)	1,33 (s, 3H)	7,5 m (15H)

\* dublete J=16Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de 29a (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
29a	190,2	71,3	60,1	199,1	131,0	123,0	165,8	51,8	25,2	113-150

5-14 - Preparação de 29b

O procedimento é idêntico ao da preparação de **29a**. Obtém-se **29b** como um sólido amarelo correspondente a 77% de rendimento.

Ponto de fusão: 79-81 °C.

IV(KBr) 1748, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 29b ( $\text{CDCl}_3$ )

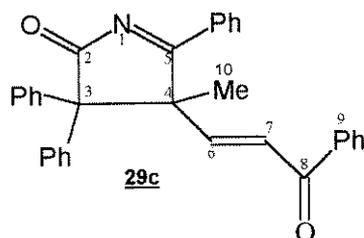
Posição	6	7	9	10	Aromáticos
Composto					
29b	6,98 (d*,1H)	6,04 (d*,1H)	2,00 (s,3H)	1,49 (s,3H)	7,5 m (15H)

\* dublete: J=16Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 29b ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
Composto										
29b	190,2	71,0	60,6	199,1	**	**	197,4	27,2	23,6	126-150

\*\* entre aromáticos

5-15 - Preparação de 29c

O procedimento é idêntico ao da preparação de **29a**. No entanto, o óleo amarelo obtido após a evaporação do solvente não pôde ser cristalizado. Obtém-se **29c** como um óleo amarelo correspondente a 55% de rendimento.

Ponto de fusão: -----

IV(filme CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1741, 1670, 1598 cm<sup>-1</sup>.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 29c (CDCl<sub>3</sub>)

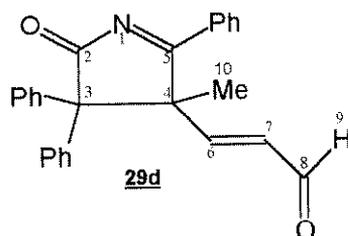
Posição	6	7	9	10	Aromaticos
Composto					
29c	7,65(d*,1H)	6,75 (d*,1H)	-	1,50 (s,3H)	7,8 (m,20H)

\* dublete J=16Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de 29c (CDCl<sub>3</sub>)

Posição	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromaticos
Composto										
29c	190,4	71,6	60,8	199,9	**	**	190,8	-	25,2	

\*\* entre aromáticos

5-16- Preparação de **29d**

O procedimento é idêntico ao da preparação de **29a**. Obtém-se **29d** como um sólido amarelo correspondente a 50% de rendimento.

Ponto de fusão: 98-100 °C.

IV(KBr) 1742,1693  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de **29d** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
29d	6,17 (m,1H)	###	9,40 ( $\text{d}^s$ ,1H)	1,47 (s,3H)	7,8 (m,15H)

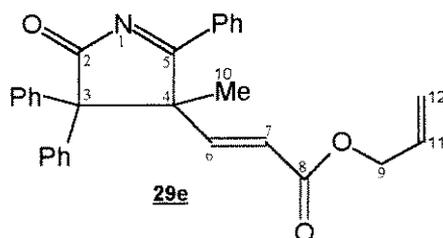
### entre os aromáticos

\$ dublete J= 8Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de **29d** ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
29d	190,3	71,4	60,9	198,9	**	**	193,0	-	24,7	126-138

\*\* entre os aromáticos

5-17 - Preparação de 29e

O procedimento é idêntico ao da preparação de **29a**. No entanto, antes da cristalização, o óleo obtido após a evaporação do solvente foi passado em uma coluna de Florisil tendo sido usado benzeno como eluente inicial. O composto **29e** saiu da coluna utilizando-se uma combinação de eluentes (90:10) benzeno/éter etílico. A fração que continha **29e** foi cristalizada utilizando-se diclorometano e éter de petróleo. Obtém-se **29e** como um sólido amarelo correspondente a 60% de rendimento.

Ponto de fusão: 128-129 °C.

IV(KBr) 1744, 1720, 1644, 1582, 1543  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 29e ( $\text{CDCl}_3$ )

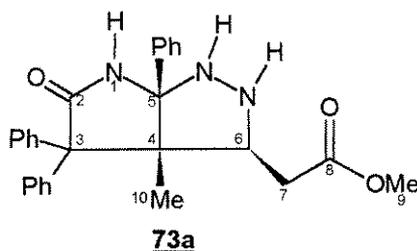
Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
29e	7,45 (d*,1H)	5,85 (d*,1H)	4,60 (m,2H)	1,41 (s,3H)	7,4 (m,15H)

$\text{H}_{11}$  e  $\text{H}_{12}$  apresentaram-se como dois multipletos  $\delta = 5,85$  e  $5,35$  ppm respectivamente

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 29e ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
29e	190,3	71,3	60,2	199,1	**	**	165,0	65,3	25,0	127-140

\*\* entre os aromáticos

5-18 - Preparação de 73a

18,2 mg (0,044 mmol) de **29a** foram dissolvidos em 3 ml de benzeno seco. Borbulha-se  $N_2$  seco nesta solução por um período de 3 horas para desoxigenar o meio. A seguir, foi adicionada 1 gota de hidrato de hidrazina 80% e deixou-se a mistura heterogênea sob agitação em atmosfera de  $N_2$  por 24 horas. O solvente foi evaporado, juntamente com o pequeno excesso de hidrazina, sob pressão reduzida. Obtém-se um óleo amarelo que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo originando cristais incolores correspondentes a 91% de rendimento.

Ponto de fusão: 195-197 °C.

IV(KBr) 1746, 1706  $cm^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1H$  de 73a (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
73a	4,92*** (dd,1H)	1,25* (dd,1H) 2,41** (dd,1H)	3,65 (s,3H)	1,07 (s,3H)	7,3 (m,15H)

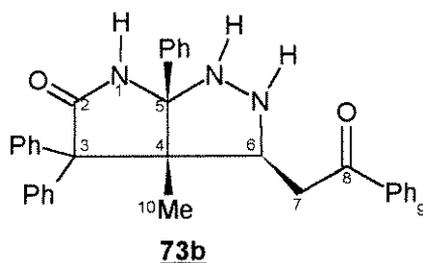
\* duplo dublete com J= 16 e 3 Hz

\*\*\* duplo dublete com J= 12 e 3 Hz

\*\* duplo dublete com J= 16 e 12 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}C$  de 73a (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
73a	174,3	64,5	57,3	102,7	94,0	31,5	170,6	51,9	13,7	126-142

5-19 - Preparação de 73b.

O procedimento é idêntico ao usado na preparação de 73a. Obtém-se 73b como cristais incolores correspondentes a 72% de rendimento.

Ponto de fusão: 192-193 °C.

IV(KBr) 1685 cm<sup>-1</sup>.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 73b (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
73b	5,31*** (dd,1H)	1,90* (dd,1H) 3,20** (dd,1H)	-	1,18(s,3H)	7,3 (m,20H)

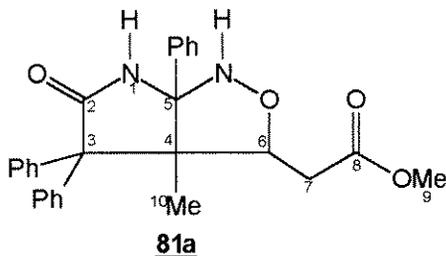
\* duplo dublete com J= 9 e 2 Hz NH δ 6,61 e 8,14 ppm

\*\* duplo dublete com J= 11 e 9 Hz

\*\*\* duplo dublete com J= 11 e 2 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de 73b (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
73b	174,6	64,6	57,7	102,4	93,1	35,2	195,7	-	14,3	126-142

5-20 - Preparação de 81a.

9,5 mg (0,0232 mmol) de **29a** foram solubilizados em 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esta solução foram adicionados 3,2 mg (0,0503 mmol) de NH<sub>2</sub>OH.HCl e 7,1 mg (0,0845 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> e 3 gotas de H<sub>2</sub>O destilada e deixou-se a mistura em agitação por 12 horas. Decorrido este tempo, verificou-se a presença de uma suspensão que foi solubilizada com 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução resultante foi lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml), secada em MgSO<sub>4</sub> e evaporada a pressão reduzida. Obtiveram-se 10,3 mg de um sólido branco correspondente a 100% de rendimento.

Ponto de fusão: 291-292 °C.

IV(KBr) 3390, 3293, 1736, 1682 cm<sup>-1</sup>.

Análise Elementar:

Valores Esperados	C 73,30%	H 5,88%	N 6,33%
Valores Observados	C 73,12%	H 5,64%	N 6,33%

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 81a (DMSO)

Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
81a	3,53**** (dd,1H)	1,63** (dd,1H) 2,38*** (dd,1H)	3,45 (s,3H)	1,07 (s,3H)	7,3 (m,15H)

\*\* duplo dublete com J=15 e 9 Hz.

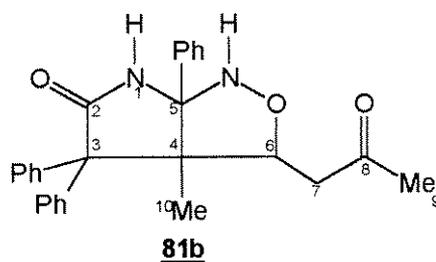
NH δ 8,00 e 9,35 ppm

\*\*\* duplo dublete com J= 15 e 3 Hz.

\*\*\*\* duplo dublete com J= 9 e 3 Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de 81a (DMSO)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
81a	176,2	64,0	51,1	86,0	68,0	35,0	170,2	51,2	12,0	126-141

5-21 - Preparação de 81b

O procedimento é idêntico ao usado na preparação de **81a**. Obtém-se **81b** como cristais incolores correspondentes a 90% de rendimento.

Ponto de fusão: 213-215 °C.

IV(KBr) 3352, 3222, 1714, 1689  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 81b (DMSO)

Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
81b	3,53**** (dd,1H)	1,46** (dd,1H) 2,45***(dd,1H)	1,89 (s,3H)	1,07 (s,3H)	7,3 (m,15H)

\*\* duplo dublete com J= 9 e 15 Hz

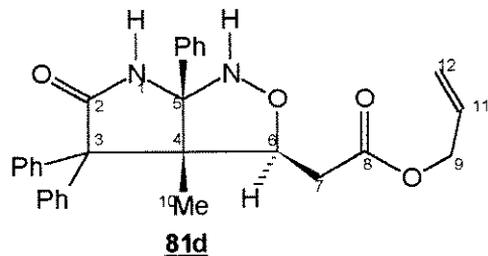
\*\*\* duplo dublete com J= 15 e 3 Hz

\*\*\*\* duplo dublete com J= 9 e 3 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 81b (DMSO)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
81b	176,2	64,0	51,1	86,4	68,5	44,2	205,7	29,5	11,9	126-142



5-23 - Preparação de 81d

O procedimento é idêntico ao usado na preparação de **81a**. Obtém-se **81d** como cristais incolores correspondentes a 90% de rendimento.

Ponto de fusão: 167-168 °C.

IV(KBr) 3403, 1722, 1686  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 81d ( $\text{CDCl}_3$ )

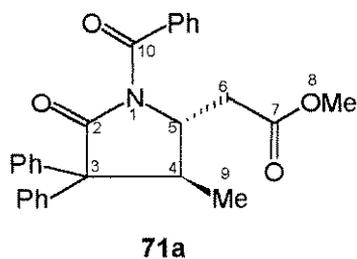
Posição Composto	6	7	9	10	11	12	Aromáticos
81d (trans)	3,83**** (dd,1H)	1,36 (m, 1H) 2,38 (m, 1H)	4,50 (m,2H)	1,25 (s, 3H)	5,85 (m,1H)	5,25 (m,2H)	7,4 (m,15H)

\*\*\*\* duplo dublete com  $J=9$  e  $3$  Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 81d ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Aromáticos
81d (trans)	177,1	65,3	53,1	86,4	69,5	34,6	171,1	64,6	11,1	*	118,3	127-140

\* Entre os aromáticos

5-24 - Preparação de 71a

34,2 mg (0,083 mmol) de **29a** foram dissolvidos em 2 ml de DMSO. À solução resultante foram adicionados 24,7 mg (0,179 mol) de  $K_2CO_3$  originando uma suspensão a qual foi deixada sob agitação por 24 horas. O bruto da reação foi diluído em 30 ml de  $H_2O$ . Em seguida, foi realizada uma extração utilizando-se diclorometano como solvente orgânico (6 x 5ml). As fases orgânicas foram juntadas e secas com  $MgSO_4$  anidro. A solução foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Obtém-se um óleo que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo, originando um sólido incolor correspondente a 51% de rendimento.

Ponto de fusão: 108-110 °C.

IV(KBr) 1742, 1734, 1675, 1600, 1493, 1444  $cm^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1H$  de 71a ( $CDCl_3$ )

Posição Composto	4	5	6	8	9	Aromáticos.
71a	3.45 (m,1H)	4.15 (m,1H)	3.13*(dd,1H) 2.75**(dd,1H)	3.65 (s,3H)	0.97#(d,3H)	7,2 (m, 15H)

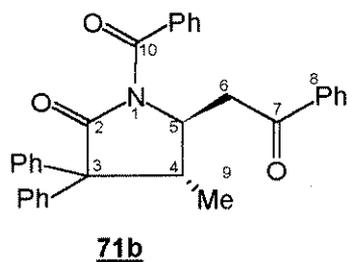
\* duplo dublete com J= 5 e 16 Hz.

\*\* duplo dublete com J= 3 e 16 Hz

# dublete J= 7Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}C$  de 71a ( $CDCl_3$ )

Posição Composto	2 ou 10	3	4	5	6	7	8	9	10 ou 2	Aromáticos.
71a	171,6	61,5	37,9	57,3	33,9	170,8	51,8	13,4	175,9	126-142

5-25 - Preparação de 71b.

O procedimento é idêntico ao utilizado na preparação de 71a. Obtém-se 71b como um sólido incolor correspondente a 60% de rendimento.

Ponto de fusão: 161-163 °C.

IV(KBr) 1722, 1680, 1678  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 71b ( $\text{CDCl}_3$ )

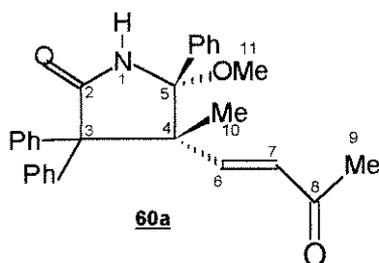
Posição Composto	4	5	6	9	Aromáticos
71b	###	4,45 (m,1H)	###	0,95*(d,3H)	7,5 m (20H)

### multiplete (3H) em  $\delta$  3,52 ppm.

\* dublete  $J=7\text{Hz}$

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 71b( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2 ou 10	3	4	5	6	7	8	9	10 ou 2	Aromáticos
71b	171,7	61,9	38,4	57,8	38,9	197,7	-	15,2	175,9	126-142

5-26 - Preparação de 60a

O bruto obtido após evaporação do solvente, na preparação de **29b**, é dissolvido em metanol (200 mg/10ml). A solução resultante é deixada em repouso por 48 horas. Evapora-se o solvente, obtendo-se um óleo o qual é aplicado em uma coluna de Florisil tendo como eluente inicial, uma combinação de solventes: (50:50) benzeno/éter de petróleo. O composto **60a** sai da coluna utilizando-se uma combinação de solventes (65:35) benzeno/éter de petróleo. Obtém-se uma fração oleosa que é cristalizada com diclorometano e éter de petróleo. **60a** é isolado como um sólido incolor correspondente a 38% de rendimento total nas duas reações.

Ponto de fusão: 192-194 °C.

IV(KBr) 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 60a ( $\text{CDCl}_3$ )

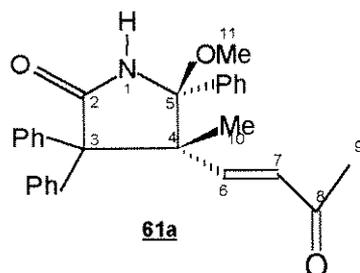
Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
60a	7,77 (d*,1H)	5,93 (d*,1H)	2,32 (s,3H)	0,67 (s,3H)	2,89 (s,3H)	7,6 (m,15H)

\* dublete com J= 16 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 60a ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11	Arom.
60a	179,2	66,0	57,4	95,5	199,1	27,1	23,8	49,5	126-148

C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub> encontram-se entre os aromáticos

5-27 - Preparação de 61a.

O bruto obtido após evaporação do solvente, na preparação de **29b**, é dissolvido em metanol (200 mg/10ml). A solução resultante é deixada em repouso por 48 horas. Evapora-se o solvente, obtendo-se um óleo o qual é aplicado em uma coluna de Florisil tendo como eluente inicial, uma combinação de solventes: (50:50) benzeno/éter de petróleo. O composto **61a** sai da coluna utilizando-se uma combinação de solventes (90:10) benzeno/éter etílico. Obtém-se uma fração oleosa que é cristalizada com diclorometano e éter de petróleo. **61a** é isolado como um sólido incolor correspondente a 34% de rendimento total nas duas reações.

Ponto de fusão: 190-191 °C.

IV(KBr) 1693  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 61a ( $\text{CDCl}_3$ )

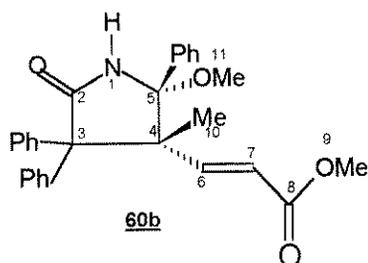
Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
61a	6,26 (d*, 1H)	5,33 (d*, 1H)	1,64 (s, 3H)	1,54 (s, 3H)	3,03 (s, 3H)	7,4 (m, 15H)

\* dublete com  $J = 16 \text{ Hz}$

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 61a ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11	Arom.
61a	179,2	64,8	58,6	94,2	198,1	25,8	14,8	49,6	126-153

$\text{C}_6$  e  $\text{C}_7$  encontram-se entre os aromáticos

5.28 - Preparação de 60b.

O bruto obtido após evaporação do solvente, na preparação de **29a**, é dissolvido em metanol (200 mg/10ml). A solução resultante é deixada em repouso por 48 horas. Evapora-se o solvente, obtendo-se um óleo o qual é aplicado em uma coluna de Florisil tendo como eluente inicial, uma combinação de solventes: (50:50) benzeno/éter de petróleo. O composto **60b** sai da coluna utilizando-se uma combinação de solventes (65:35) benzeno/éter de petróleo. Obtém-se uma fração oleosa que é cristalizada com diclorometano e éter de petróleo. **60b** é isolado como um sólido incolor correspondente a 40% de rendimento total nas duas reações.

Ponto de fusão: 167-169 °C.

IV(KBr) 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 60b ( $\text{CDCl}_3$ )

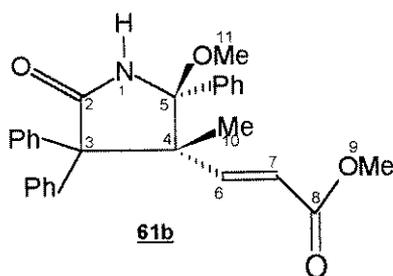
Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
60b	8,07* (d,1H)	5,67* (d,1H)	3,80 (s,3H)	0,60 (s,3H)	2,87 (s,3H)	7,5 (m,15H)

\* dublete com J= 16 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 60b ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11	Arom.
60b	179,0	66,5	57,3	95,3	167,1	51,9	24,6	49,4	126-153

$\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  encontram-se entre os aromáticos

5-29 - Preparação de 61b.

O bruto obtido após evaporação do solvente, na preparação de **29a**, é dissolvido em metanol (200 mg/10ml). A solução resultante é deixada em repouso por 48 horas. Evapora-se o solvente, obtendo-se um óleo o qual é aplicado em uma coluna de Florisil tendo como eluente inicial, uma combinação de solventes: (50:50) benzeno/éter de petróleo. O composto **61b** sai da coluna utilizando-se uma combinação de solventes (90:10) benzeno/éter etílico. Obtém-se uma fração oleosa que é cristalizada com diclorometano e éter de petróleo. **61b** é isolado como um sólido incolor correspondente a 30% de rendimento total nas duas reações.

Ponto de fusão: 169-171 °C.

IV(KBr) 1691  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 61b ( $\text{CDCl}_3$ )

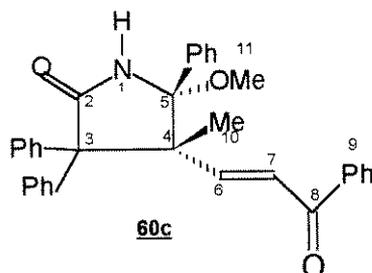
Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
61b	6,67* (d,1H)	5,19* (d,1H)	3,48 (s,3H)	1,54 (s,3H)	3,00 (s,3H)	7,5 (m,15H)

\* dublete com J= 16 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 61b ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11	Arom.
61b	179,1	64,2	59,0	94,4	166,3	51,4	14,9	49,4	119-154

$\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  encontram-se entre os aromáticos

5-30 - Preparação de 60c.

O bruto obtido após evaporação do solvente, na preparação de **29c**, é dissolvido em metanol (200 mg/10ml). A solução resultante é deixada em repouso por 48 horas. Evapora-se o solvente, obtendo-se um óleo o qual é aplicado em uma coluna de Florisil tendo como eluente inicial, uma combinação de solventes: (50:50) benzeno/éter de petróleo. O composto **60c** sai da coluna utilizando-se uma combinação de solventes (65:35) benzeno/éter de petróleo. Obtém-se uma fração oleosa que é cristalizada com diclorometano e éter de petróleo. **60c** é isolado como um sólido incolor correspondente a 41% de rendimento total nas duas reações.

Ponto de fusão: 131-133 °C.

IV(KBr) 1701,1671  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 60c ( $\text{CDCl}_3$ )

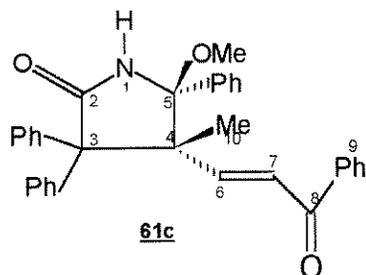
Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
60c	8,20* (d,1H)	6,68* (d,1H)	-	0,68 (s,3H)	2,88 (s,3H)	7,5 (m,15H)

\* dublete com  $J=16$  Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 60c ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11	Arom.
60c	179,6	66,5	53,0	95,0	190,5	-	24,5	49,6	126-150

$\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  encontram-se entre os aromáticos

5-31 - Preparação de 61c.

O bruto obtido após evaporação do solvente, na preparação de **29c**, é dissolvido em metanol (200 mg/10ml). A solução resultante é deixada em repouso por 48 horas. Evapora-se o solvente, obtendo-se um óleo o qual é aplicado em uma coluna de Florisil tendo como eluente inicial, uma combinação de solventes: (50:50) benzeno/éter de petróleo. O composto **61c** sai da coluna utilizando-se uma combinação de solventes (90:10) benzeno/éter etílico. Obtém-se uma fração oleosa que é cristalizada com diclorometano e éter de petróleo. **61c** é isolado como um sólido incolor correspondente a 30% de rendimento total nas duas reações.

Ponto de fusão: 132-133 °C.

IV(KBr) 1700,1670  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 61c ( $\text{CDCl}_3$ )

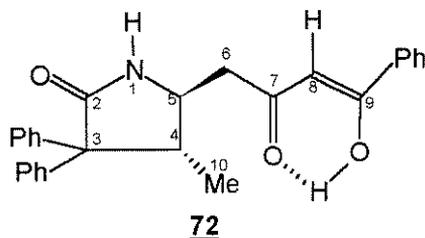
Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
61c	6,51* (d,1H)	6,05* (d,1H)	-	1,64 (s,3H)	3,02 (s,3H)	7,4 (m,15H)

\* dublete com J= 16 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 61c ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	8	9	10	11	Arom.
61c	178,8	64,3	59,3	94,3	191,2	-	15,3	49,4	125-153

$\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  encontram-se entre os aromáticos

5-32 - Preparação de 72.

O procedimento é idêntico ao utilizado na preparação de **71a**. Obtém-se **72** como um sólido incolor correspondente a 59% de rendimento.

Ponto de fusão: 184-186 °C.

IV(KBr) 1702, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 72 ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	4	5	6	8	10	OH	Aromáticos
72	2,95 (m, 1H)	3,50 (m, 1H)	2,95 (m, 1H) 2,53 (dd <sup>#</sup> , 1H)	6,20 (s, 1H)	0,89 (d*, 3H)	15,8 <sup>§</sup>	7,7 (m, 15H)

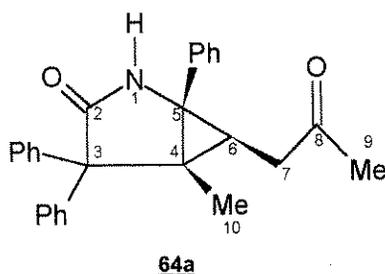
\* dublete com  $J=7\text{Hz}$ .

# duplo dublete com  $J=10$  e  $16\text{Hz}$ .

§ sinal largo

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 72 ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
72	177,5 $\text{C}_o\text{sp}^2$	60,4 $\text{C}_o\text{sp}^3$	54,1 $\text{CHsp}^3$	44,0 $\text{CHsp}^3$	43,4 $\text{CH}_2\text{sp}^2$	194,7 $\text{C}_o\text{sp}^2$	96,7 $\text{CHsp}^2$	182,6 $\text{C}_o\text{sp}^2$	12,9 $\text{CH}_3\text{sp}^3$	126-142

5-33 - Preparação de 64a.

O procedimento é idêntico ao utilizado na preparação de **64b** como é mostrado a seguir. Obtém **59a** como um sólido incolor correspondente a 54% de rendimento.

Ponto de fusão: 208-210 °C.

IV(KBr) 1716, 1694  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 64a ( $\text{CDCl}_3$ )

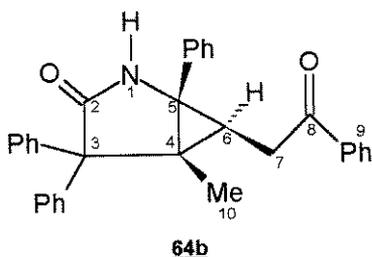
Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
64a	1,52*** (dd,1H)	2,85* (dd,1H) 2,35** (dd,1H)	2,16 (s,3H)	0,88 (s,3H)	7,25 (m,15H)

\* duplo dublete com  $J=3$  e 18 Hz.

\*\* duplo dublete com  $J=10$  e 18 Hz.      \*\*\* duplo dublete com  $J=3$  e 10 Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 64a ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
64a	176,6	64,1	34,9	49,3	34,9	41,8	207,2	30,2	13,9	126-142

5-34 - Preparação de **64b**.

88,6 mg (0,182 mmol) de **29c** foram dissolvidos em 9 ml de metanol e, à esta solução, foi adicionado Pd/C 10% em quantidade catalítica. A mistura foi deixada, sob agitação, sob 1,5 atm/H<sub>2</sub> durante 6 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Obtém um sólido bruto que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo, originando cristais incolores correspondentes a 33% de rendimento.

Ponto de fusão: 206-208 °C.

IV(KBr) 1692 cm<sup>-1</sup>.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **64b** (CDCl<sub>3</sub>)

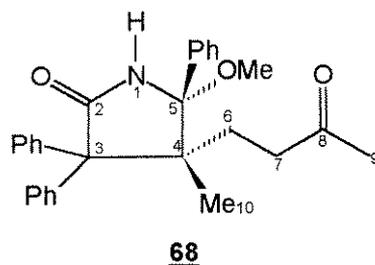
Posição Composto	6	7	9	10	Aromáticos
<b>64b</b>	1,92*** (dd,1H)	3,42* (dd,1H) 2,77** (dd,1H)	-	0,96 (s,3H)	7,60 (m,20H)

\* duplo dublete com J= 3 e 18 Hz.

\*\* duplo dublete com J= 10 e 18 Hz.      \*\*\* duplo dublete com J= 3 e 10 Hz.

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **64b** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
<b>64b</b>	176,5	64,0	36,8	49,4	33,0	35,4	198,4	-	14,0	127-144

5-35 - Preparação de **68**.

45,2 mg (0,11 mmol) de **29b** foram dissolvidos em 9 ml de metanol e, à esta solução, foram adicionados: Pd/C 10% em quantidade catalítica e 0,5 equivalente de acetato de amônio. A mistura foi deixada, sob agitação, sob 1,5 atm/H<sub>2</sub> durante 6 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Obtém um sólido bruto que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo, originando cristais incolores correspondentes a 85% de rendimento.

Ponto de fusão: 177-179 °C.

IV(KBr) 1692 cm<sup>-1</sup>.

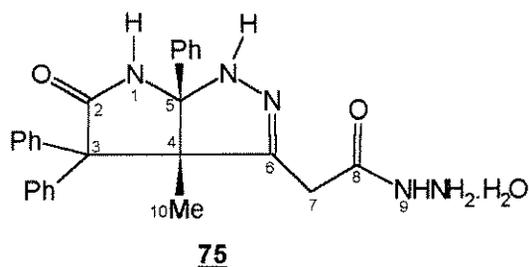
Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **68** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	6	7	9	10	11	Aromáticos
68	2,40 (m,2H)	2,40 (m,2H)	2,04 (s,3H)	0,29 (s,3H)	2,98 (s,3H)	7,6 (m, 15H)

\* dublete com J= 16 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **68** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Arom.
68	179,1	67,2	54,7	95,1	25,9	39,3	208,5	30,0	26,9	49,7	126-142

5-36 - Preparação de 75.

25 g (0,06 mmol) de **29a** e 2 ml de hidrato de hidrazina 55% foram dissolvidos em 4 ml de benzeno seco e deixou-se a mistura sob agitação por 24 horas. Obteve-se uma suspensão que foi dissolvida em 30 ml de diclorometano. A solução foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Obtém-se um sólido bruto que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo, originando cristais incolores correspondentes a 78% de rendimento.

Ponto de fusão: 250-251 °C.

IV(KBr) 3440, 3310, 1711 $cm^{-1}$ .

Análise Elementar:

Valores Esperados	C 68,27%	H 5,90%	N 15,32%
Valores Observados	C 68,57%	H 5,40%	N 15,18%

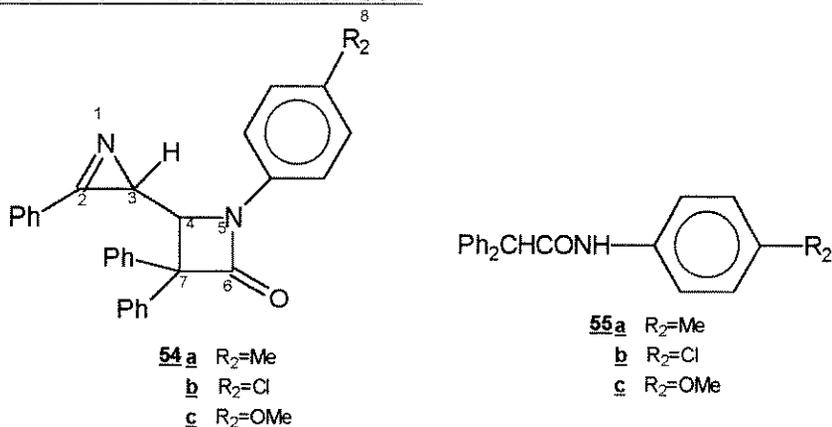
Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1H$  de 75 (DMSO- $d_6$ )

Posição Composto	7	10	Aromáticos
75	2,15 (d*, 1H) 1,95 (d*, 1H)	0,54 (s, 3H)	7,3 (m, 15H)

\* dublete com  $J=16$  Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}C$  de 75 (DMSO- $d_6$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Aromáticos
75	175,5	68,4	64,4	86,8	148,9	33,2	167,7	-	20,5	126-150

5-37 - Preparação de **54** e **55** - Procedimento Geral

Uma solução contendo **33** e difenildiazoetanona em benzeno seco foi aquecida a 60 °C sob atmosfera de nitrogênio por 6 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo submetido à coluna cromatográfica (Florisil). As 2-azetidinonas (**54**) foram isoladas usando benzeno como eluente e as difeilacetanilidas (**55**) usando benzeno-éter etílico (90:10) como eluente.

5-37.1 - Obtenção de **54a** e **55a**.

A partir de **33a** (114,7 mg, 0,49 mmol) e difenildiazoetanona (133,5 mg, 0,6 mmol), **54a** (85,6 mg, 41% de rendimento) e **55a** (28,0 mg, 20% de rendimento) foram obtidos como sólidos incolores:

**55a**) Ponto de fusão: 172-173 °C; literatura<sup>(57)</sup> 204 °C.

**54a**) Ponto de fusão: 210-212 °C.  
 IV(KBr) 1754, 1515, 1488, 1388, 1372 cm<sup>-1</sup>.

Análise Elementar:

Valores Esperados	C 84,11%	H 5,61%	N 6,54%
Valores Observados	C 83,68%	H 5,09%	N 6,51%

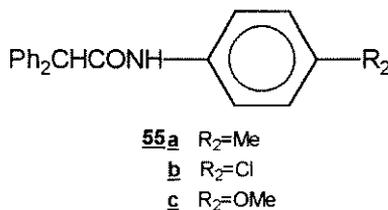
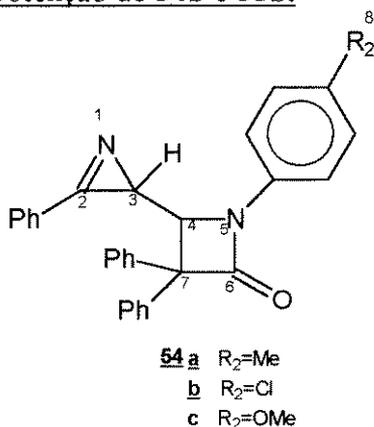
Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de **54a** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	3	4	8	Aromáticos
<b>54a</b>	2,24 (d*, 1H)	4,11 (d*, 1H)	2,35 (s,3H)	7,55 (m,19H)

\* dublete com J=8 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de **54a** (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2 ou 6	3	4	6 ou 2	7	8	Aromáticos
<b>54a</b>	167,1	32,1	69,7	167,1	70,0	21,0	119-140

5-37.2 - Obtenção de 54b e 55b.

A partir de **33b** (219,7 mg, 0,86 mmol) e difenildiazoetanona (245,0 mg, 1,10 mmol), **54b** (116,1 mg, 30% de rendimento) e **55b** (54,3 mg, 22% de rendimento) foram obtidos como sólidos incolores:

**55b)** Ponto de fusão: 198-199 °C; literatura<sup>(58)</sup> 204 °C.

**54b)** Ponto de fusão: 204-206 °C.

IV(KBr) 1751, 1594, 1494, 1448, 1384 cm<sup>-1</sup>.

Análise Elementar:

Valores Esperados	C 77,59%	H 4,68%	N 6,24%
Valores Observados	C 77,64%	H 4,26%	N 6,07%

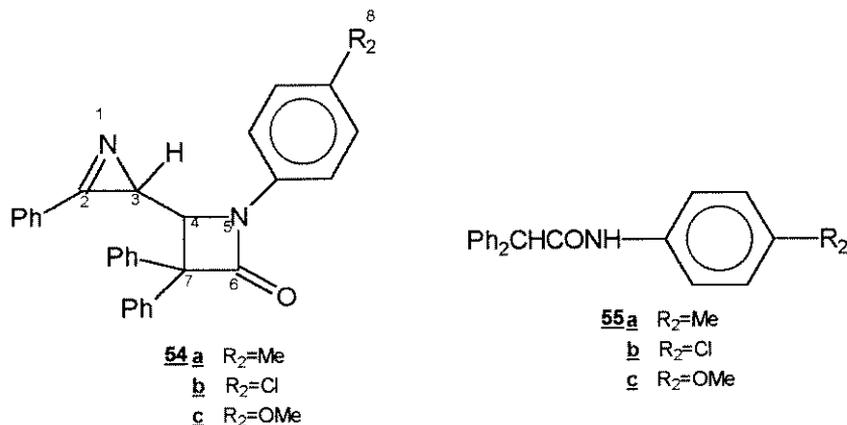
Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 54b (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	3	4	8	aromáticos
54b	2,21 (d*, 1H)	4,10 (d*, 1H)	-	7,60 (m, 19H)

\* dublete com J=8 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de 54b (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2 ou 6	3	4	6 ou 2	7	8	Aromáticos
54b	166,7	31,8	69,7	167,1	70,2	-	119-140

5-37.3 - Obtenção de 54c e 55c.

A partir de **33c** (266,6 mg, 1,10 mmol) e difenildiazoetanona (464,2 mg, 2,09 mmol), **54c** (165,7 mg, 35% de rendimento) e **55c** (67,6 mg, 20% de rendimento) foram obtidos como sólidos incolores:

**55c**) Ponto de fusão: 187-188 °C; literatura<sup>(59)</sup> 188-189°C.

**54c**) Ponto de fusão: 170-172 °C.

IV(KBr) 1745, 1513,1448, 1391, 1299, 1247 cm<sup>-1</sup>.

Análise Elementar:

Valores Esperados	C 81.08%	H 5.41%	N 6,31%
Valores Observados	C 80.83%	H 5.22%	N 6,27%

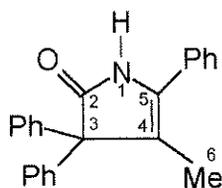
Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>1</sup>H de 54c (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	3	4	8	aromáticos
68c	2.22 (d*, 1H)	4.08 (d*, 1H)	3.82 (s,3H)	7,59 (m,19H)

\*dublete com J=8 Hz

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN <sup>13</sup>C de 54c (CDCl<sub>3</sub>)

Posição Composto	2 ou 6	3	4	6 ou 2	7	8	Aromáticos
54cb	166,4	32,0	69,6	166,8	69,9	55,5	114-156

5-38 - Obtenção de 69.**69**

Em balão de 10 ml, solubilizou-se 34,8 mg (0,8 mmoles) de **68** em 4 ml de benzeno seco. A esta solução adicionou-se ácido para-tolueno-sulfônico em quantidade catalítica e deixou-se em refluxo por 24 horas. Esfriou-se a solução e diluiu-se em 15 ml de diclorometano. Extraiu-se com solução de bicarbonato de sódio 5% (3 x 5 ml) e juntou-se as fases orgânicas que foram secas sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Obtém-se um sólido que foi recristalizado com diclorometano e éter de petróleo, originando um sólido incolor correspondente a 50% de rendimento.

Ponto de fusão: > 200 °C; literatura.

IV(KBr) 1693  $\text{cm}^{-1}$ .

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  de 69 ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	6	NH	aromáticos
69	2,60(s,3H)	10,20 (s,1H)	7,30 (m,5H)

Deslocamentos químicos (ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 69 ( $\text{CDCl}_3$ )

Posição Composto	2	3	4	5	6	Aromáticos
69	180,1	67,0	116,8	130,5	14,2	126-140

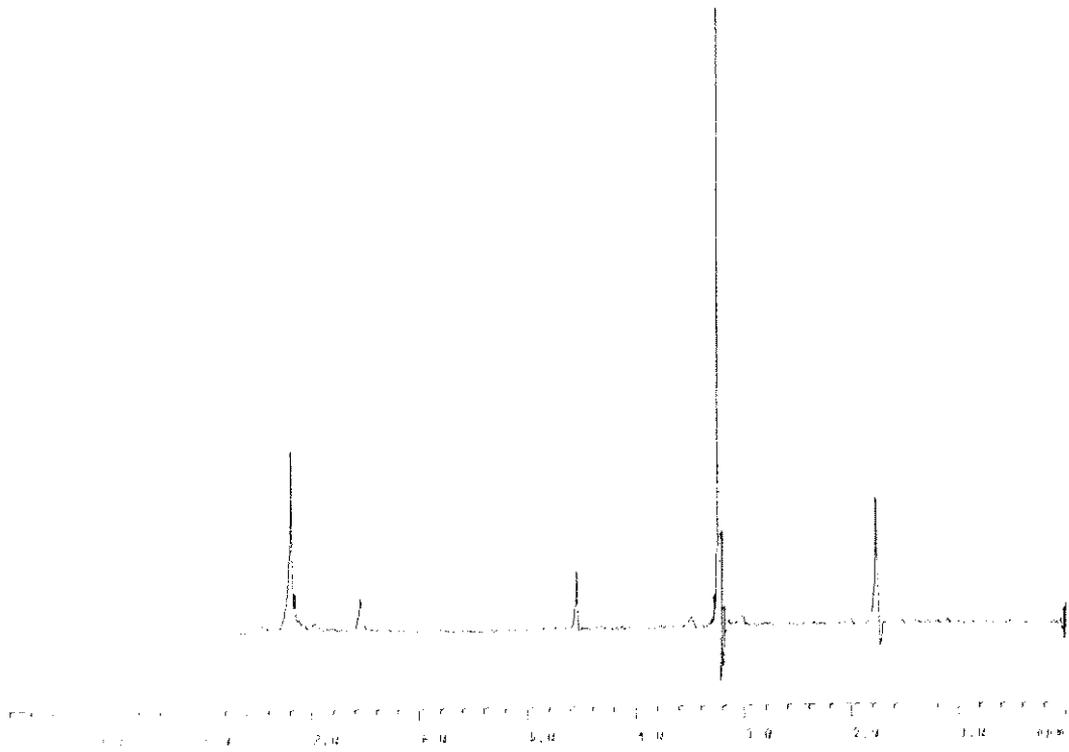
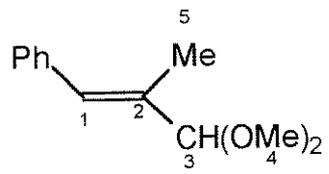
## 6 - Bibliografia

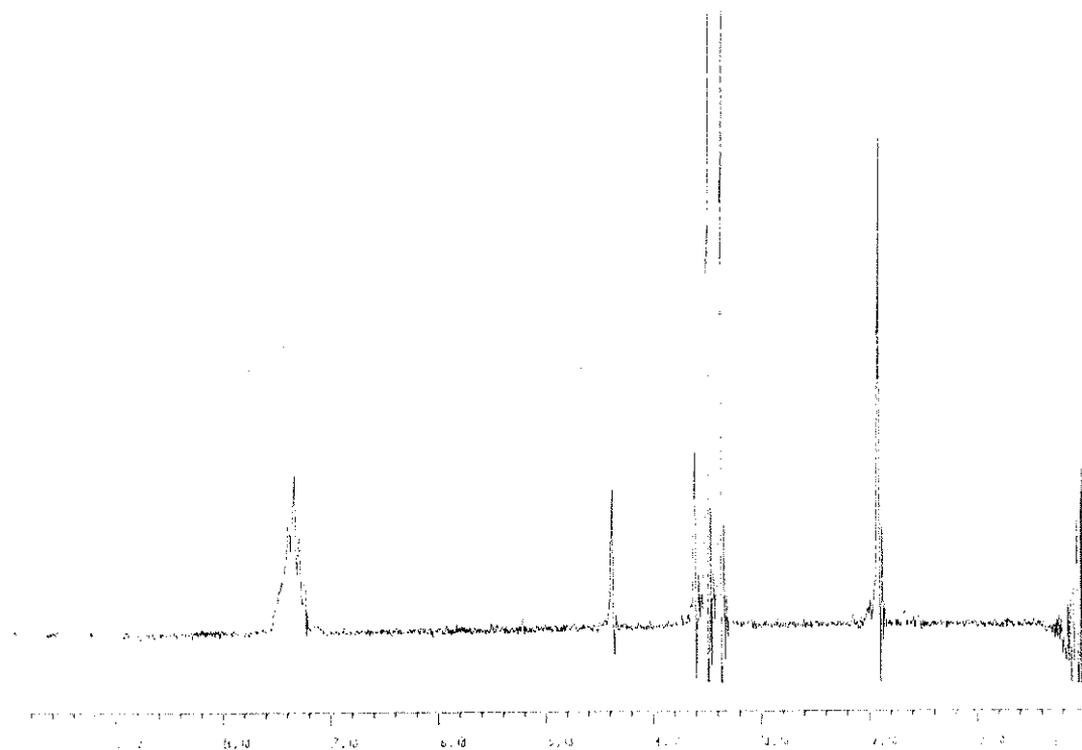
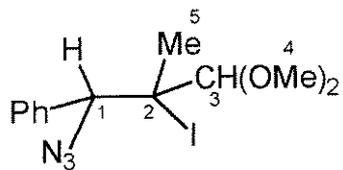
- 01 Patterson, A.M., *The Ring Index Amer.Chem. Soc.*, **1960**, Washington, D.C.
- 02 Burgess, E.M., Carithers, R., McCullagh, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1923.
- 03 Anderson, D.J., Gilcheist, T.L., Rees, C.W., *Chem. Commun.*, **1969**, 147.
- 04 Fowler, F.W., Hassner, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2875.
- 05 Huisgen, R., Blaschke, K., *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 2985.
- 06 Meinwald, J., Aue, D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2849.
- 07 Breslow, R., *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1968**, *7*, 565.
- 08 Breslow, R., Brown, J., Gajewski, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4383.
- 09 Lathan, W.A., Radom, L., Hariharan, P.C., Hehre, W.J., Pople, J.A., *Topics in Current Chemistry*, **1973**, *40*, 1.
- 10 Clark, D.T., *Theor. Chim. Acta*, **1969**, *15*, 225.
- 11 Neber, P.W., Burgard, A., *Liebigs Ann. Chem.*, **1932**, *493*, 281.
- 12 Neber, P.W., Huh, G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1935**, *515*, 283.
- 13 Cram, D.J., Hatch, M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 33.
- 14 Smolinsky, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4483.
- 15 Smolinsky, G., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3557.
- 16 Harvey, G.R., Ratts, R.W., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3907.
- 17 Hassner, A., Fowler, F.W., Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4203.
- 18 Hassner, A., Fowler, F.W., Levy, L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2077.
- 19 Hassner, A., Fowler, F.W., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2686.
- 20 Hassner, A., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2684.
- 21 Padwa, A., Smolanoff, J., Tremper, A., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 29.
- 22 Padwa, A., Smolanoff, J., Tremper, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4682.
- 23 Padwa, A., Tremper, A., Blacklock, T., in C.R. Johnson, Ed., *Organic Synthesis*, **1977**, *57*, 83, Wiley, N.Y.
- 20 Hassner, A., Fowler, F.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2869
- 21 Isomura, K., Okada, M., Tanigushi, H., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4073.
- 22 Nair, V., Kim, K.H., *Heterocycles*, **1977**, *7*, 353.
- 23 Hortmann, A.G., Robertson, D.A., Gillard, B.A., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 322.

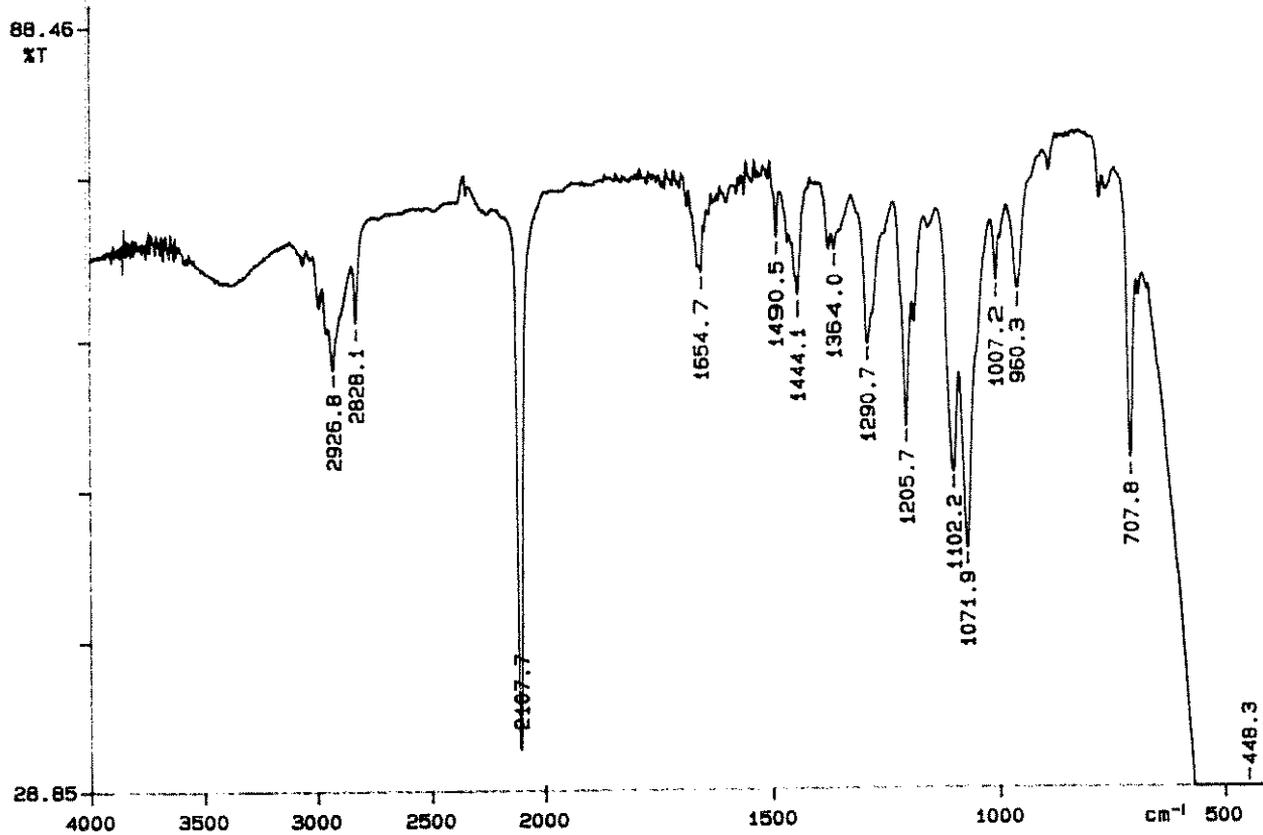
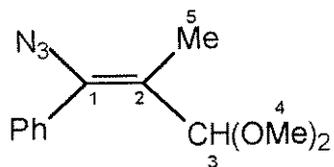
- 24 Singh, B., Ullman, E.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6911.
- 25 Singh, B., Ullman, E.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1844.
- 26 Singh, B., Zweig, A., Gallivan, J.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 1199.
- 27 Huisgen, R., Wulff, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 917.
- 28 Huisgen, R., Wulff, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 1833.
- 29 Bestmann, H.J., Kunstmann, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1966**, 5, 1039.
- 30 Bestmann, H.J., Kunstmann, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 1816.
- 31 Koenig, H., Metzger, H., Seelert, *Chem. Abstr.*, **1966**, 64, 17409.
- 32 Rens, M., Ghosez, L., *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3765.
- 33 Fowler, F.W., in Katritzky, Ed., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1971**, Vol. 13, 45-76, Academic Press, New York.
- 34 Hassner, A., Alexanian, V., in Mitra, R.B., Ayangar, N.R., Gogte, V.N., Acheson, R.M., Cromwell, N., Eds., *New Trends in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1979**, 178.
- 35 Isomura, K., Tanaka, T., Tanigushi, H., *Heterocycles.*, **1977**, 6, 1563.
- 36 Isomura, K., Kobayashi, S., Tanigushi, H., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3499.
- 37 Isomura, K., Okada, M., Tanigushi, H., *Chem. Lett.*, **1972**, 629.
- 38 Hassner, A., Fowler, F.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2875.
- 39 Nair, V., *Org. Magn. Reson.*, **1974**, 6, 483.
- 40 Isomura, K., Tanigushi, H., Mishima, M., Fujio, M., Tsuno, Y., *Org. Magn. Reson.*, **1977**, 9, 559.
- 41 Hassner, A., Miller, A.S., Haddadin, M.J., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1353.
- 42 Martin, J.C., Brannock, K.C., Burpitt, R.D., Gott, P.G., Hoyle Jr, V.A., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2211.
- 43 Woerner, F.R., Reimlinger, H., Merényi, R., *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 2786.
- 44 Hassner, A., Haddadin, M.J., Levy, A.B., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1015.
- 45 Brandão, F., *Tese de Mestrado*, **1996**, UNICAMP.
- 46 Toja, E., Galliani, G., Barzaghi, F., *Eur. Pat. Appl.*, EP 235.500, IT 86/19.916  
(*Chem. Abstracts* 108: R 204.481r).
- 47 Nakamura, G., Iamanishi, k., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*, 02,115, 154 (*Chem. Abstracts* 113: P 152.247a).

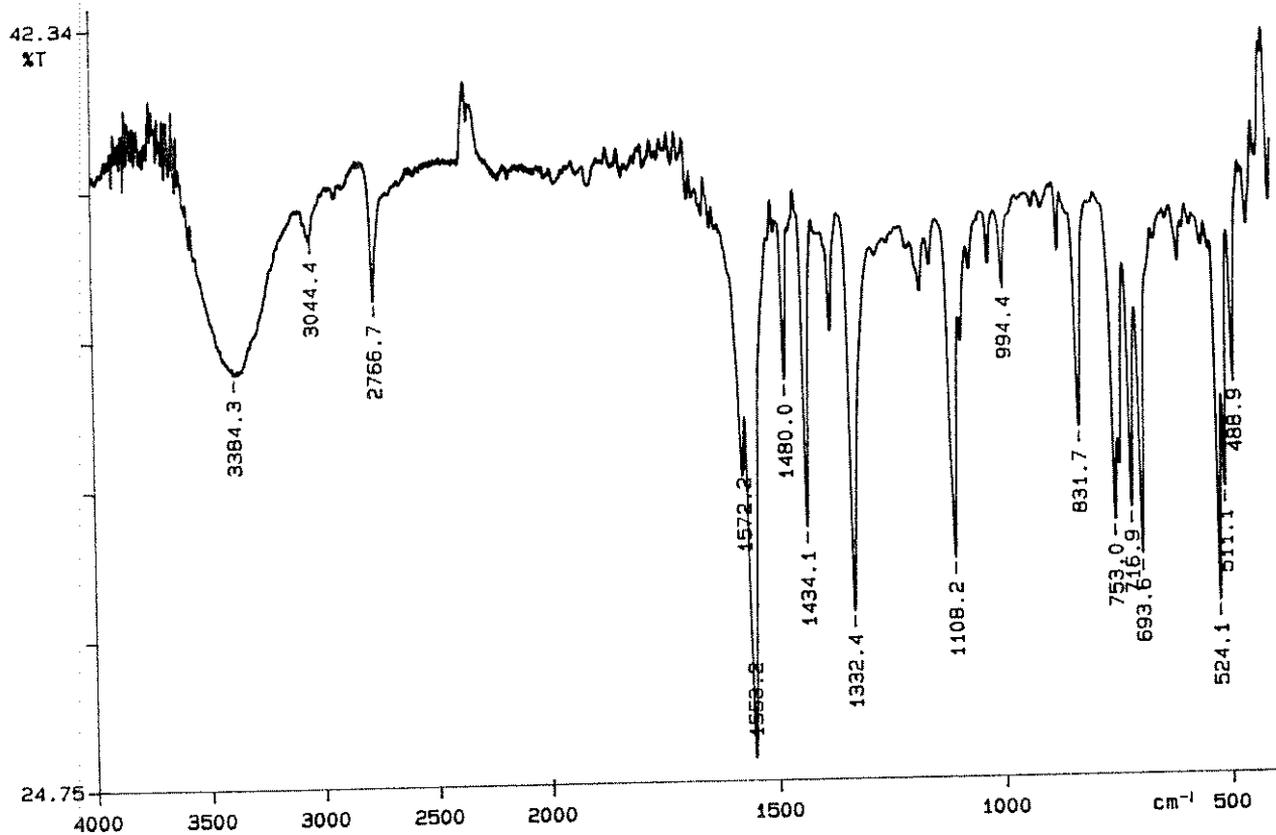
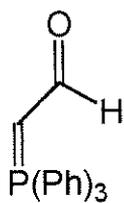
- 48 Toja, E., Galliani, G., Barzaghi, F., *Eur. Pat. Appl.*, EP 335.758 , IT 88/19560  
(*Chem. Abstracts 112*: 98.374d).
- 49 Sasaki, K., Nakamura, J., Shibazaki, Y., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*, 63,246,328  
(*Chem. Abstracts 111*: 140.488a).
- 50 Toja, E., Galliani, G., Barzaghi, F., *Eur. Pat. Appl.*, EP 296.979 , IT 87/21.079  
(*Chem. Abstracts 110*: 173.081w).
- 51 Laurent, A., Mison, P., Nafti, A., Pellissier, N., *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2285.
- 52 Abrahan, R.J., Lapper, R.D., Smith, K.M., Unsworth, J.F., *J. Chem. Perkin II*, **1974**, 1004.
- 53 Breitmaier, E., Voelter, W., *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, **1990**, VCH Publishers, Inc.,  
New York.
- 54 Yamabe, T., Kaminoyama, M., Minato, T., Hori, K., Isomura, K., Taniguchi, H., *Tetrahedron*,  
**1984**, 40, 2095.
- 55 Fleming, I., *Frontier Orbitals and organic Chemical Reactions*, **1976**, John Wiley & Sons,  
Inc, New York.
- 56 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, **1989**, 18, VCH Publishers, Inc.,  
New York.
- 57 Matos, J. C. L., Nunes, S., Fonseca F., *Rev. Port. Farm.*, **1968**, 18, 113.
- 58 Briody, J. M., Satchell, D. P. N., *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2649.
- 59 Stevens, C., Singhal G. H., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 34.
- 60 Nakanishi, K., *Infrared absorption Spectroscopy*, **1966**, Nankodo Co., Tokyo.
- 61 a) Lin, C.H., Aristoff, p.A., Johnson, P.D., McGraff, J.P., Timko, J.M., Robert.A., *J. Org.  
Chem.*, **1987**, 52, 5594.  
b) Chan, A.C., Schuster, D.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4561.  
c) House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, **1972**, 1, W.A. Benjamim, Inc., Mento Park,  
Califórnia.
- 62 Elrod, L.F., Holt, E.M., Mapelli, C., Stammer, C.H., *J. Chem. Soc. Commun.*, **1988**, 252.
- 63 Mapelli, C., Elrod, L.F., Switzer, F.L., Stammer, C.H., *Biopolymers*, **1989**, 28, 123.
- 64 Sajiki, H., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3465
- 65 Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., *Identificação Espectrométrica de Compostos  
Orgânicos*, **1979**, Guanabara Dois, Rio de Janeiro.
- 66 Sadtler Research Laboratories, Inc., *Nuclear Magnetic Ressonance Spectra*, **1975**.

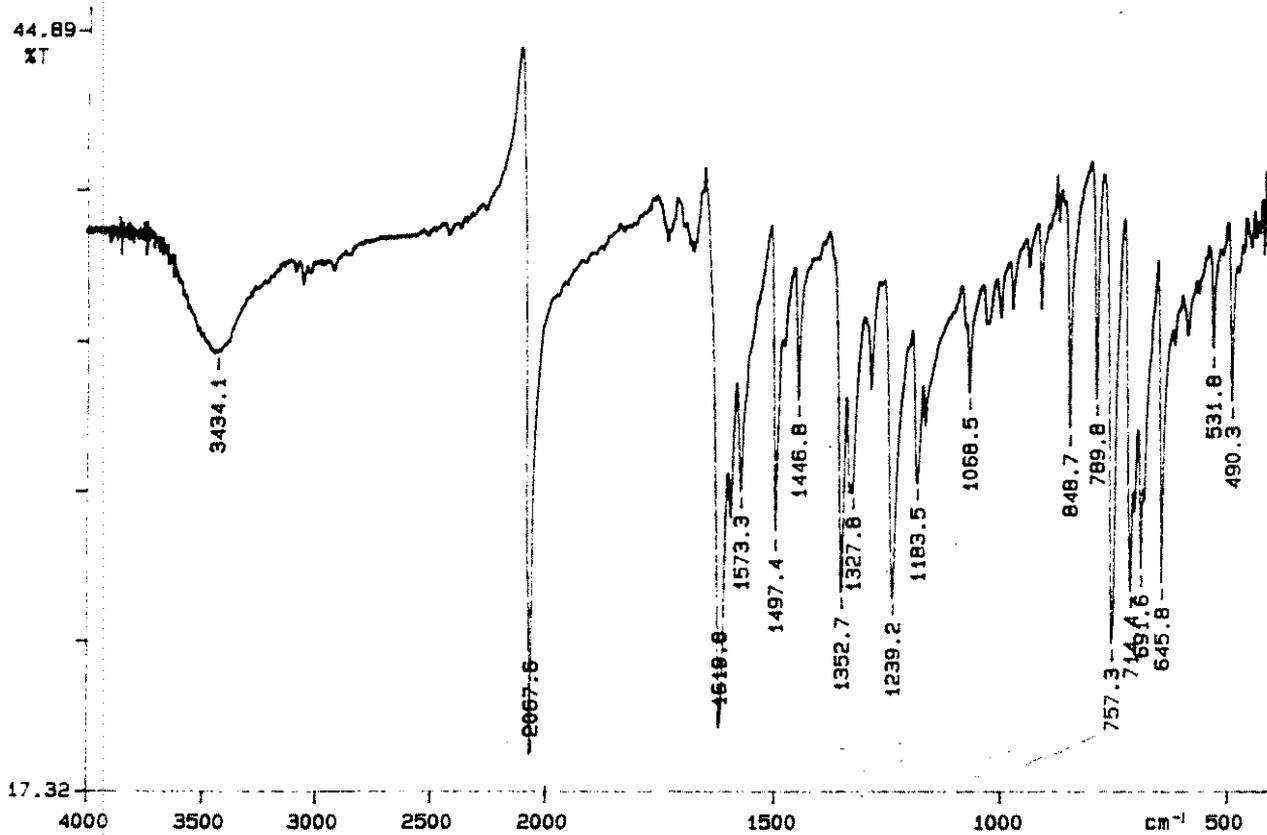
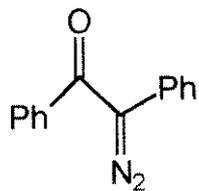
- 67 Geraldles, C.F.G.C., Barros, M.T., Maycock, C.D., Silva, M.I., *J. Mol. Structure*, **1990**, 238, 335.
- 68 Kurita, J., Sakai, H., Tsuchiya, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 2887.
- 69 Ibrahim, M.K.A., El-Reedy, A.M., El-Gharib, M.S., Farag, A.M., *J. Indian Chem. Soc.*, **1987**, 64, 345.
- 70 Abdelzarek, F.M., *J. Prakt. Chem.*, **1989**, 331, 475.
- 71 Gewald, K., Martin, A., *J. Prakt. Chem.*, **1981**, 323, 843.
- 72 Mohrle, H., Dwuletzki, H., *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 3591.
- 73 Hammouda, H.A., El-Barbary, A.A., Sharaf, M.F.A., *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 945.
- 74 Kurita, J., Sakai, H., Tsuchiya, T., *Heterocycles*, **1987**, 26, 2861.
- 75 Grunanger, P., Vita-Finzi, P., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds-Isoxazoles*, **1990**, Vol.49 Parte I, 670, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- 76 Svetlik, J., Lipjab, T., Hanus, V., *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 591.
- 77 Weisman, G.R., Johson, J.B., Coolidge, M.B., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4365.
- 78 Brandi, A., Cicchi, S., Goti, A., Guarna, A., De Sarlo, F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3351.
- 79 Gutmann, H., Isler, O., Montavan, M., Ruegg, R., Ryser, G., Zeller, P., *Helv. Chim. Acta*, **1957**, 40, 1242.
- 80 Ramirez, F., Dershowitz, S., *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 41.
- 81 Trippett, S., Wacker, D.M., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1266.
- 82 Whitesides, G.M., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3457.
- 83 Nenitzescu, C.D., Solomonica, E., *Org. Syn. Coll.*, **1948**, 2, 496.

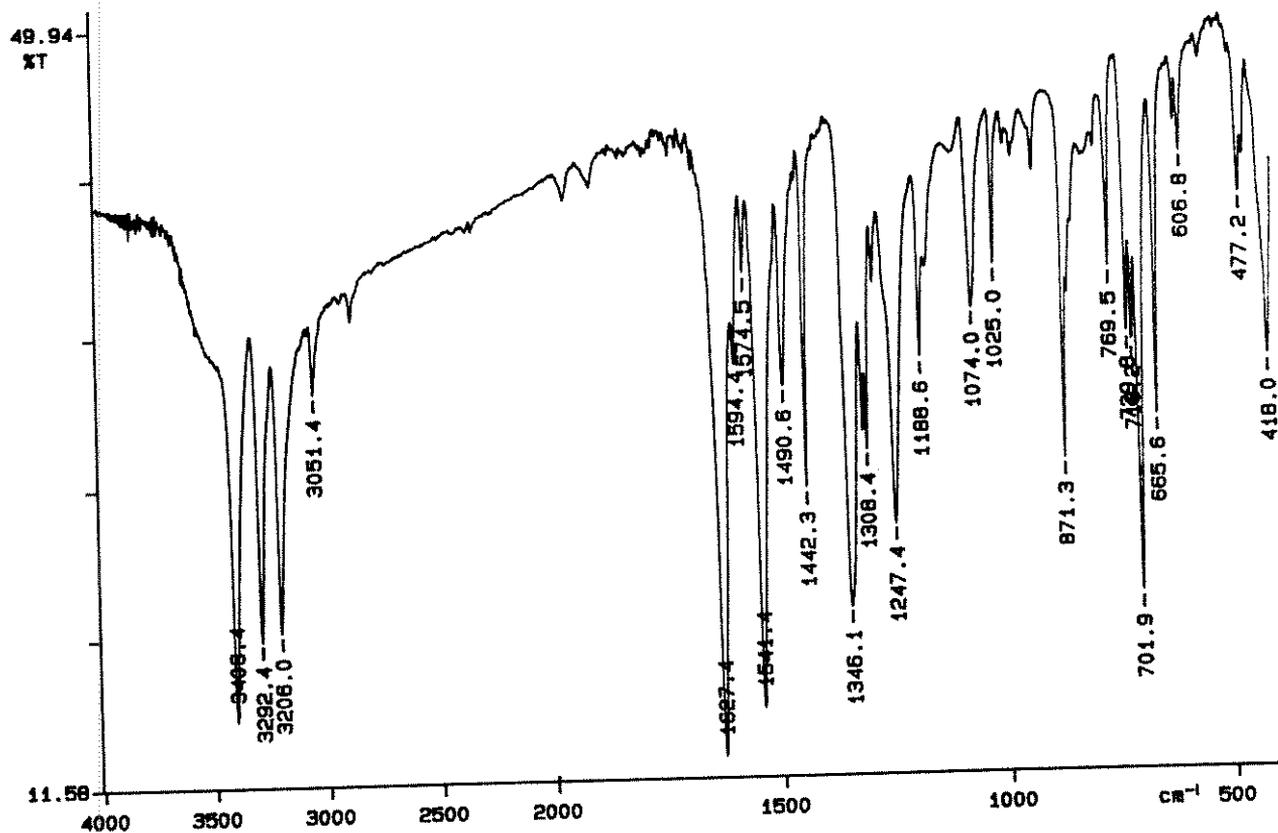
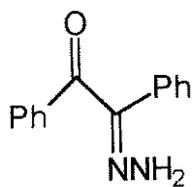


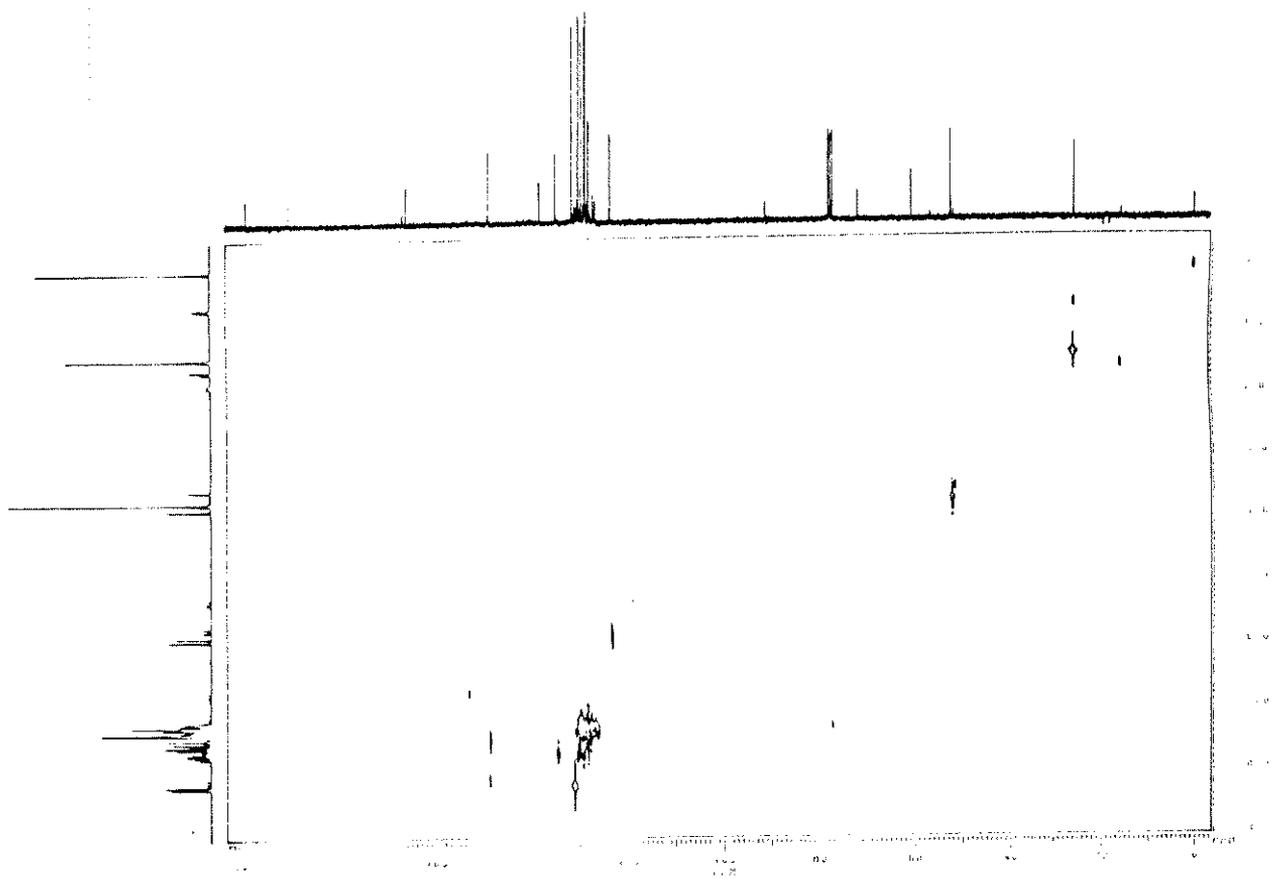
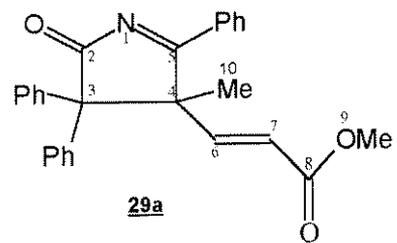


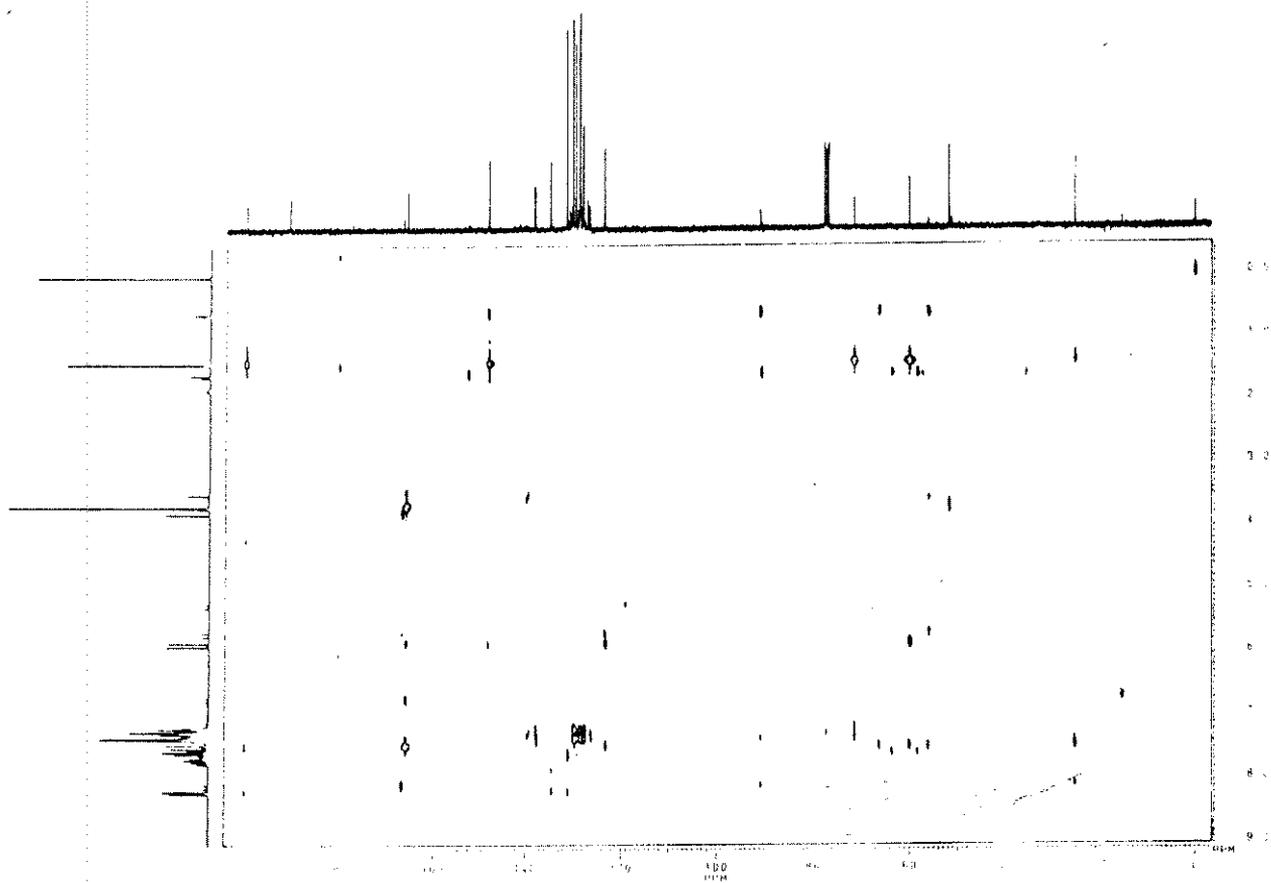
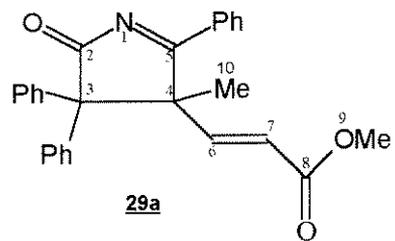


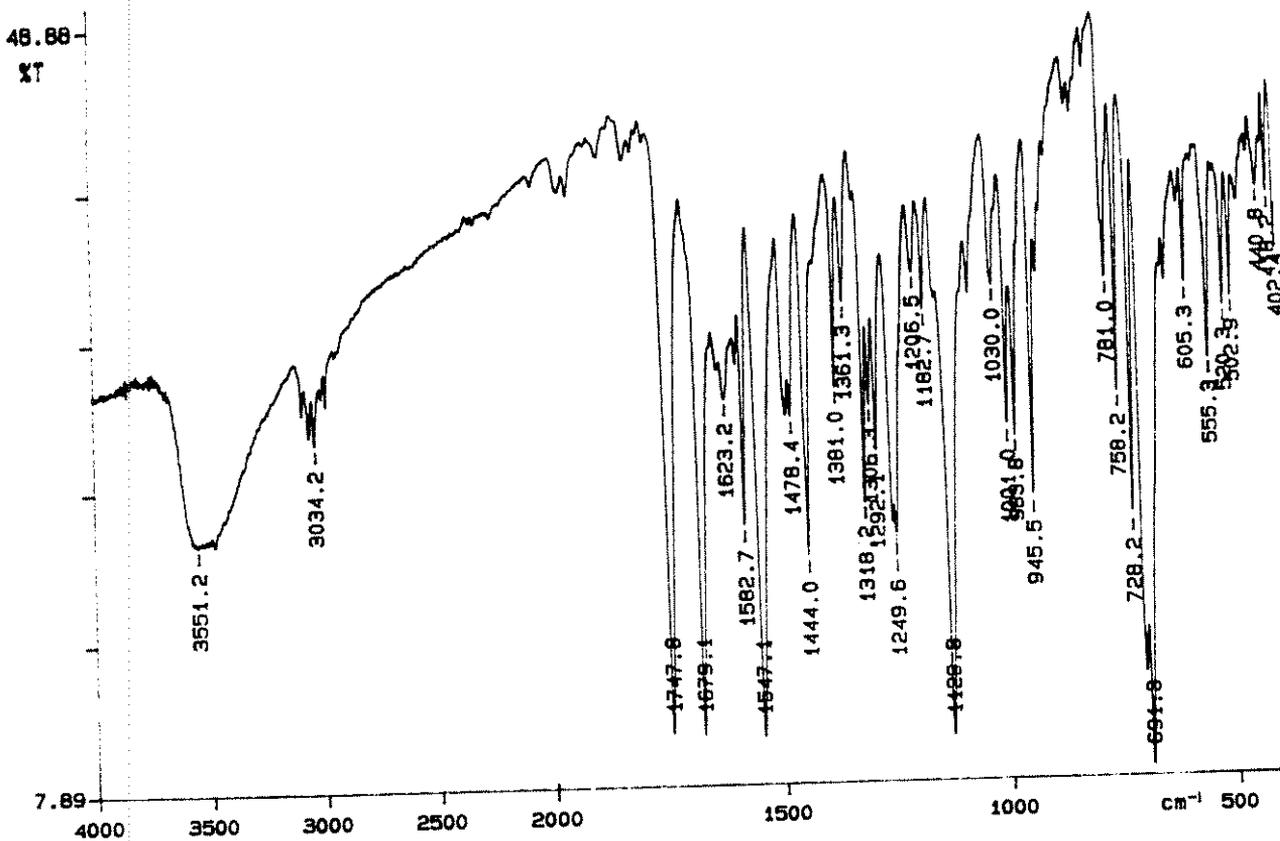
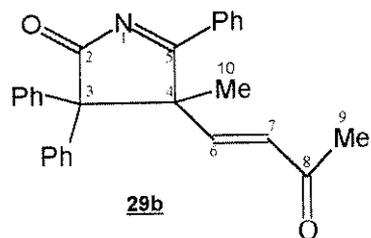


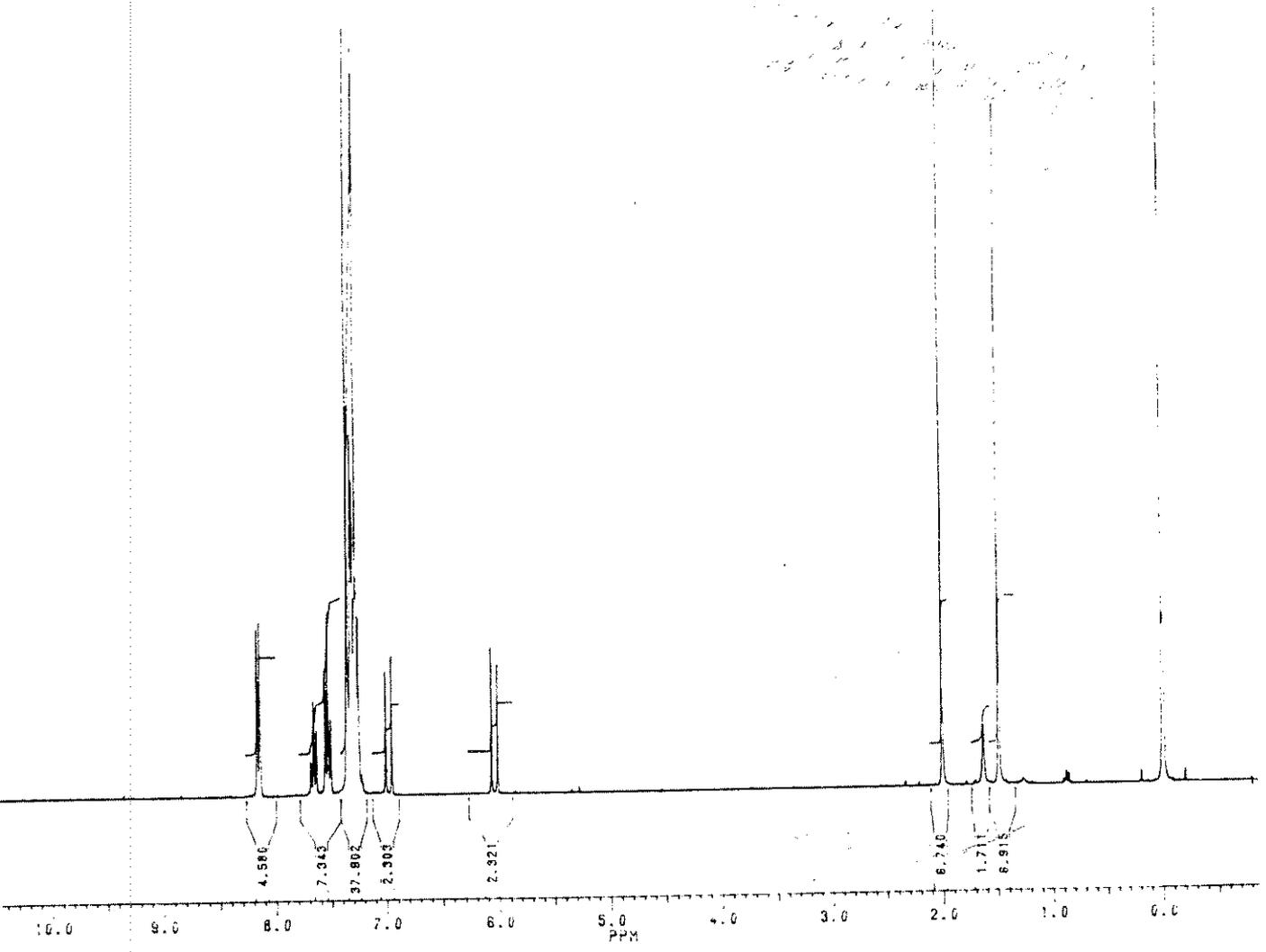
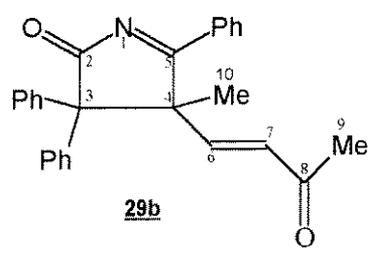


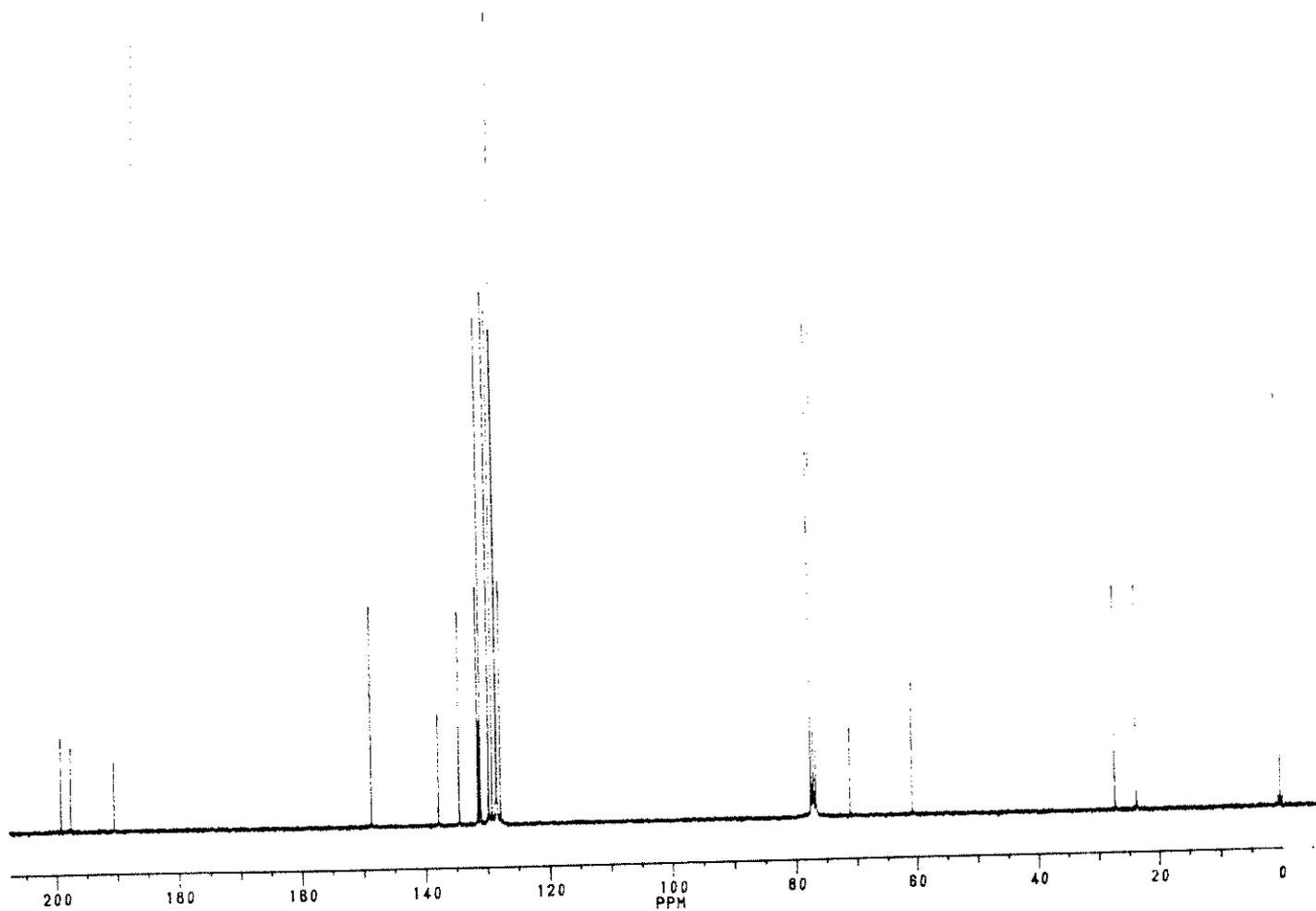
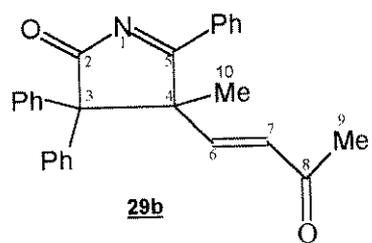


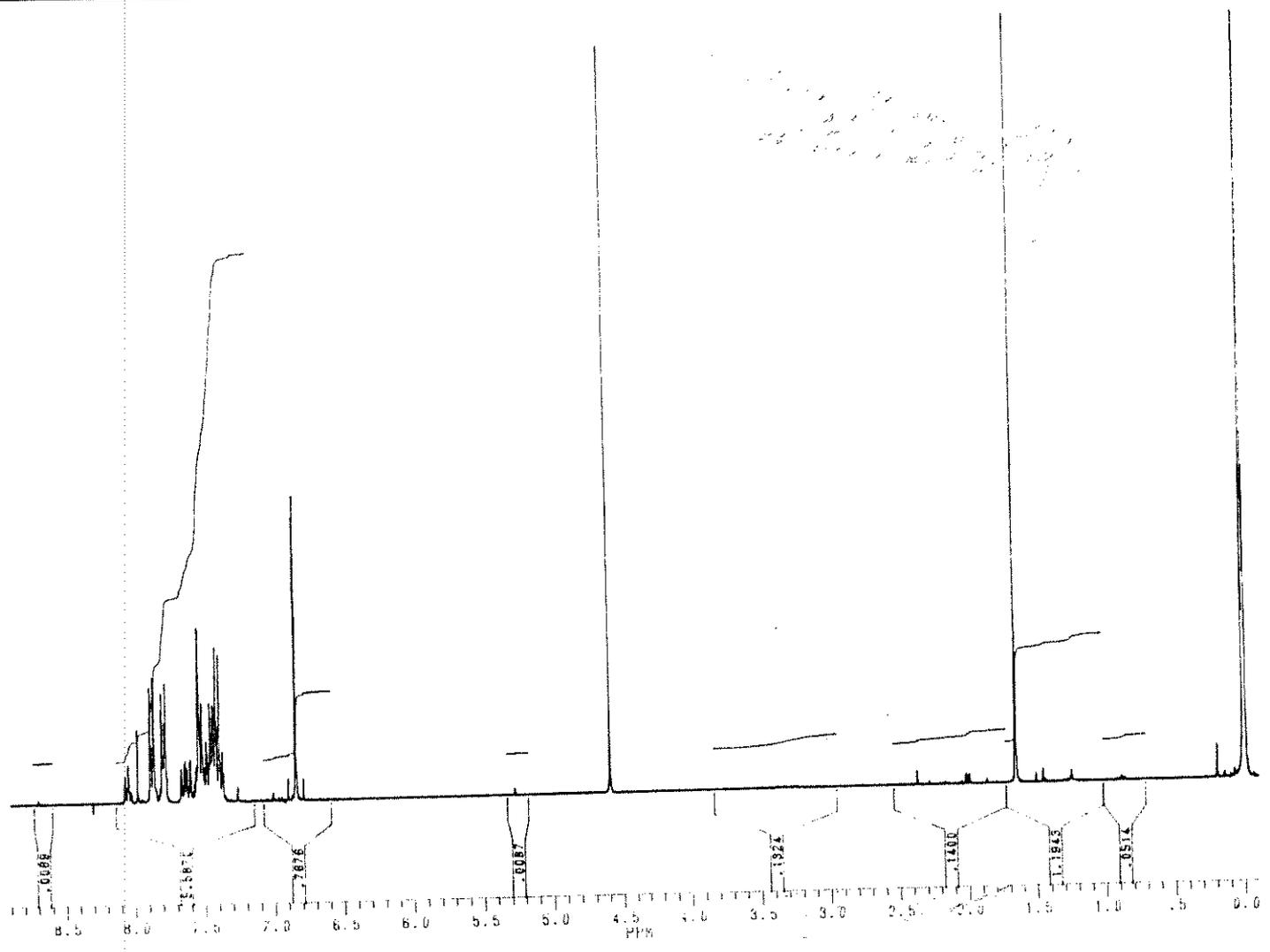
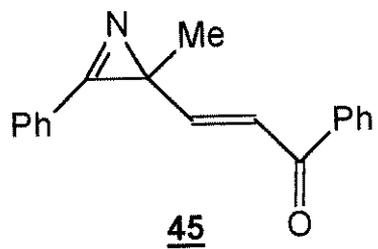


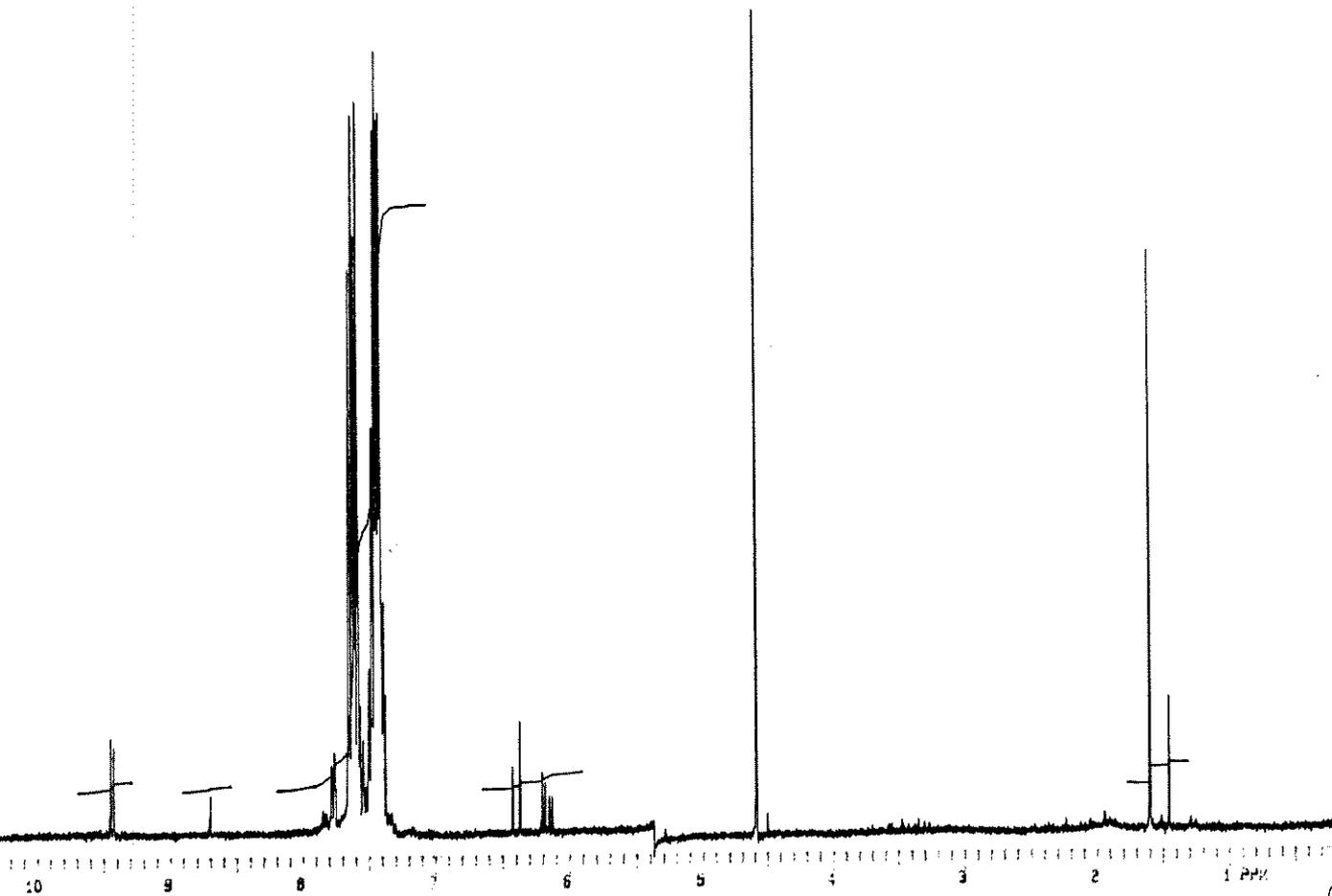
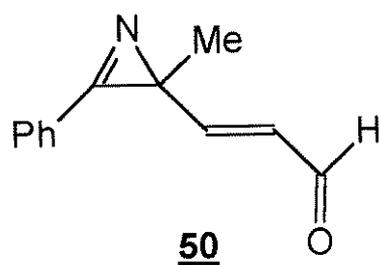




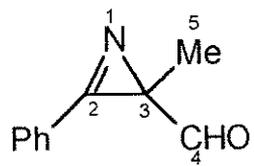




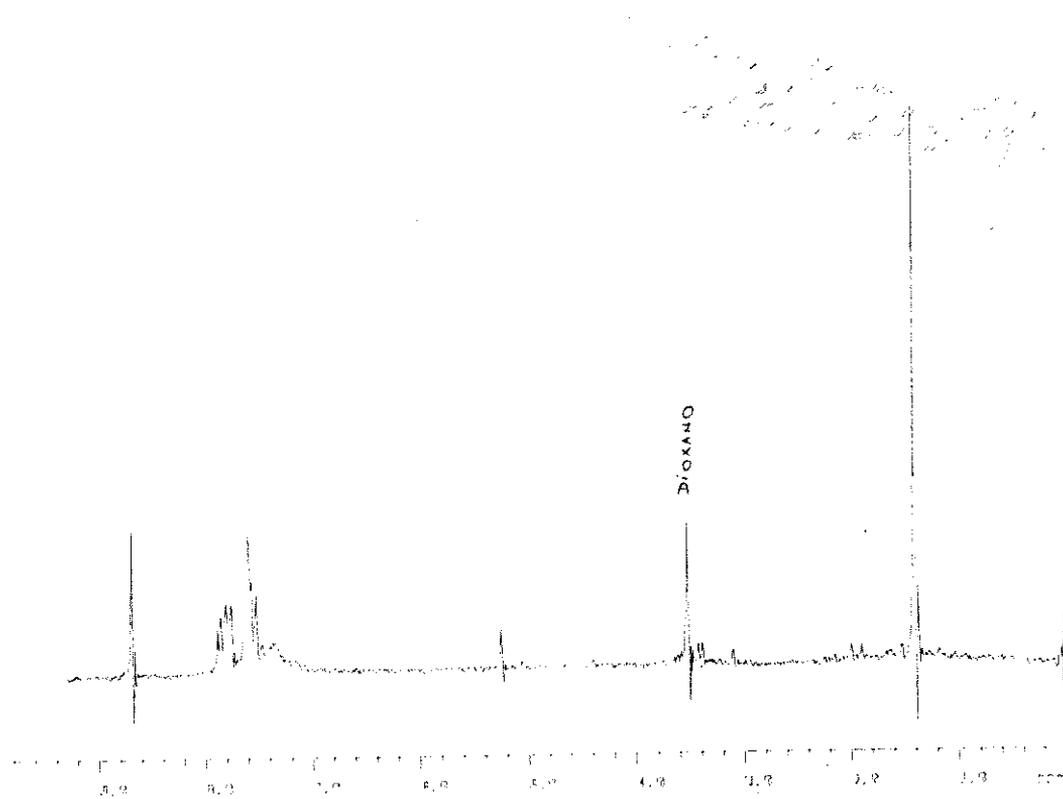


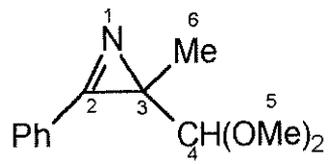
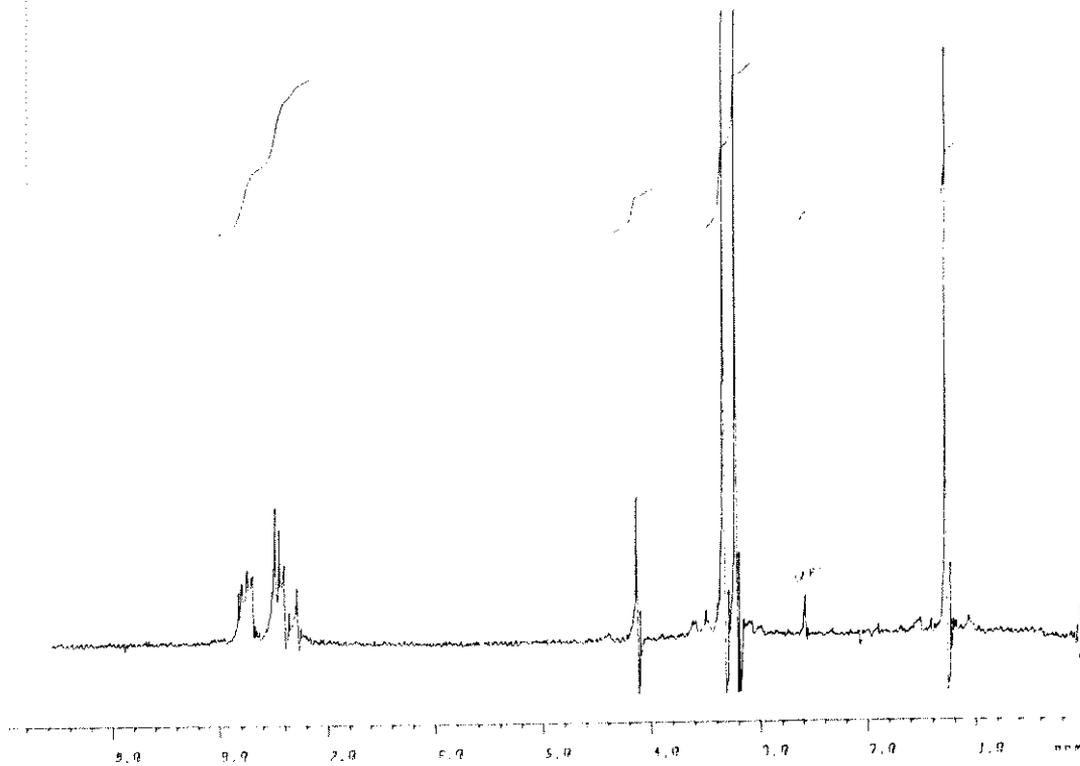


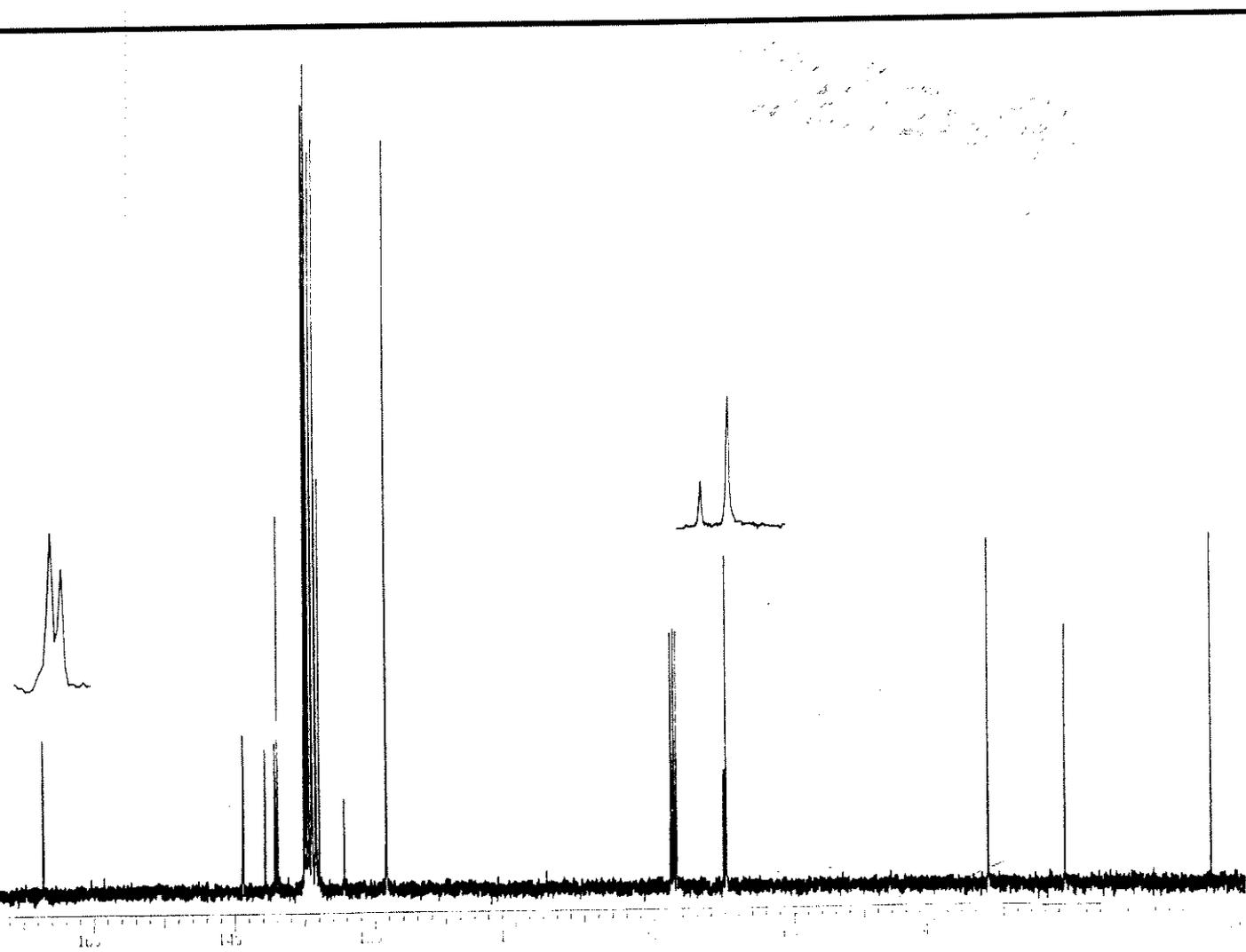
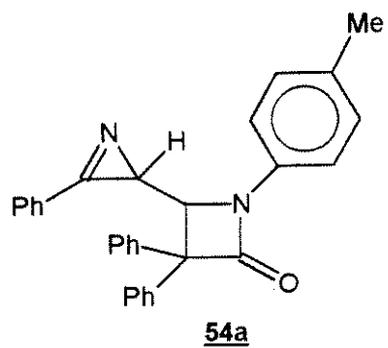
μ-6

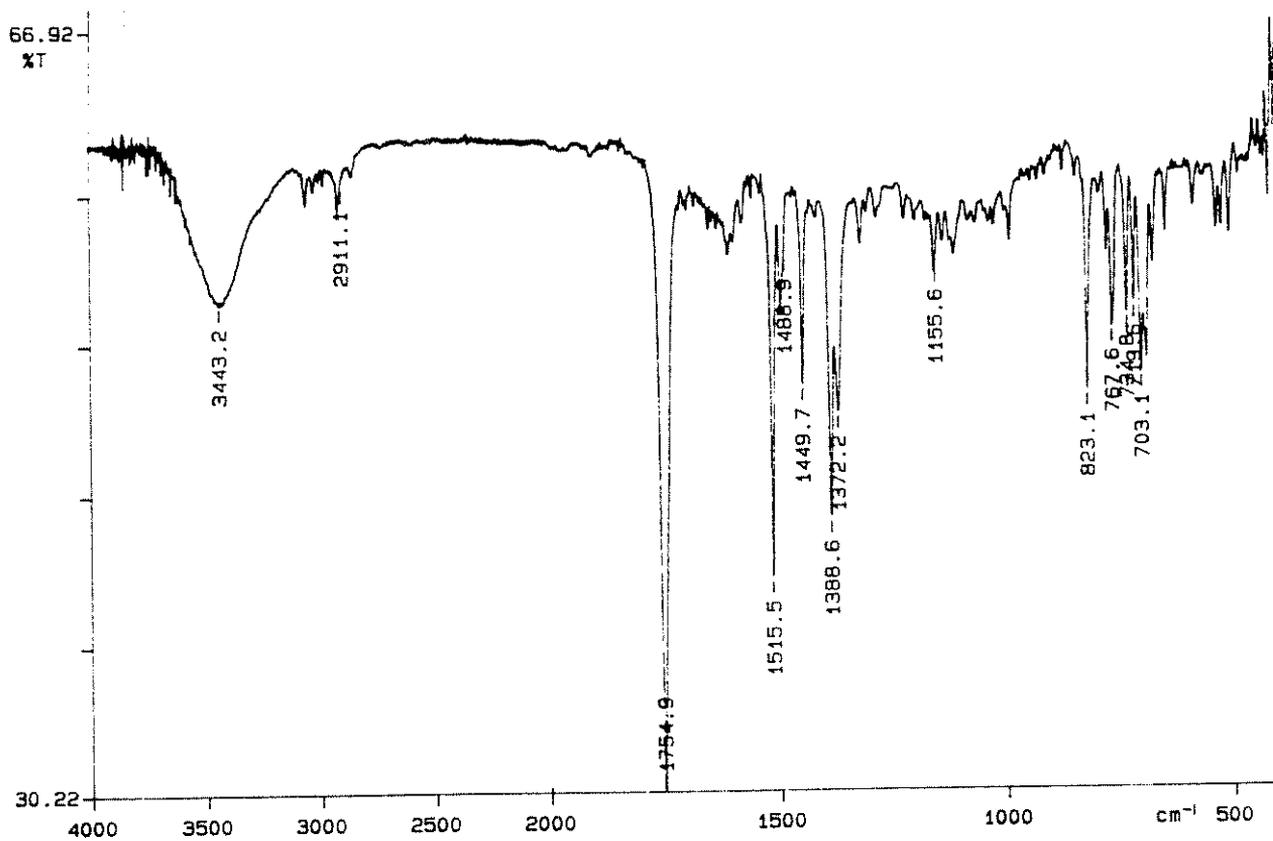
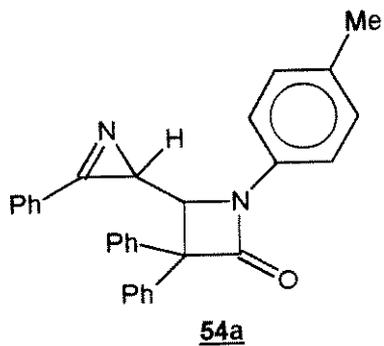


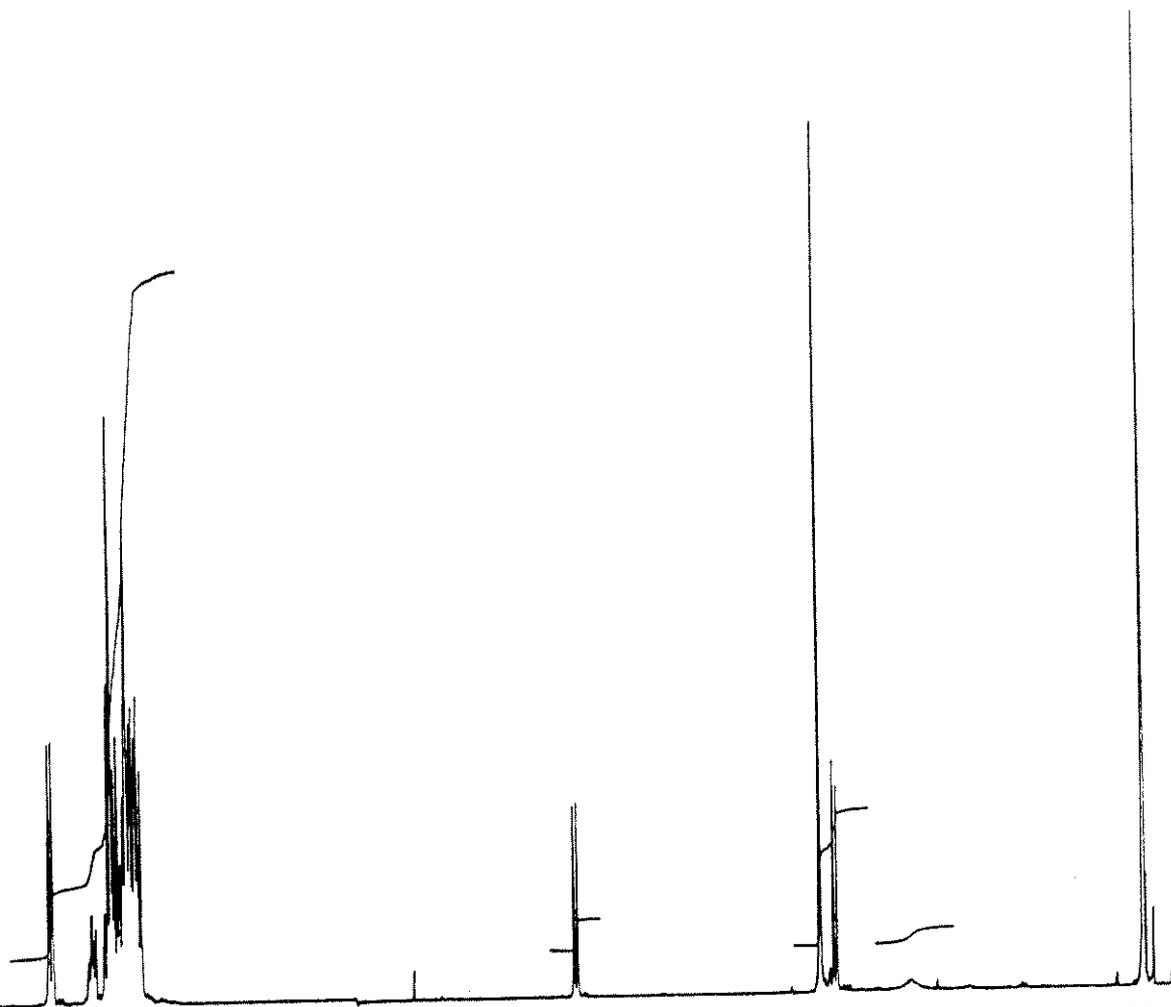
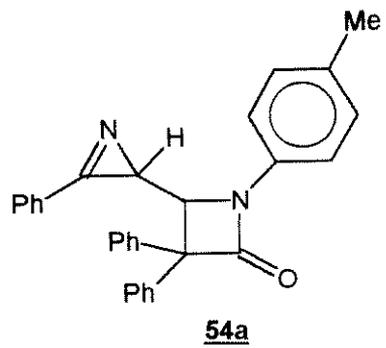
52

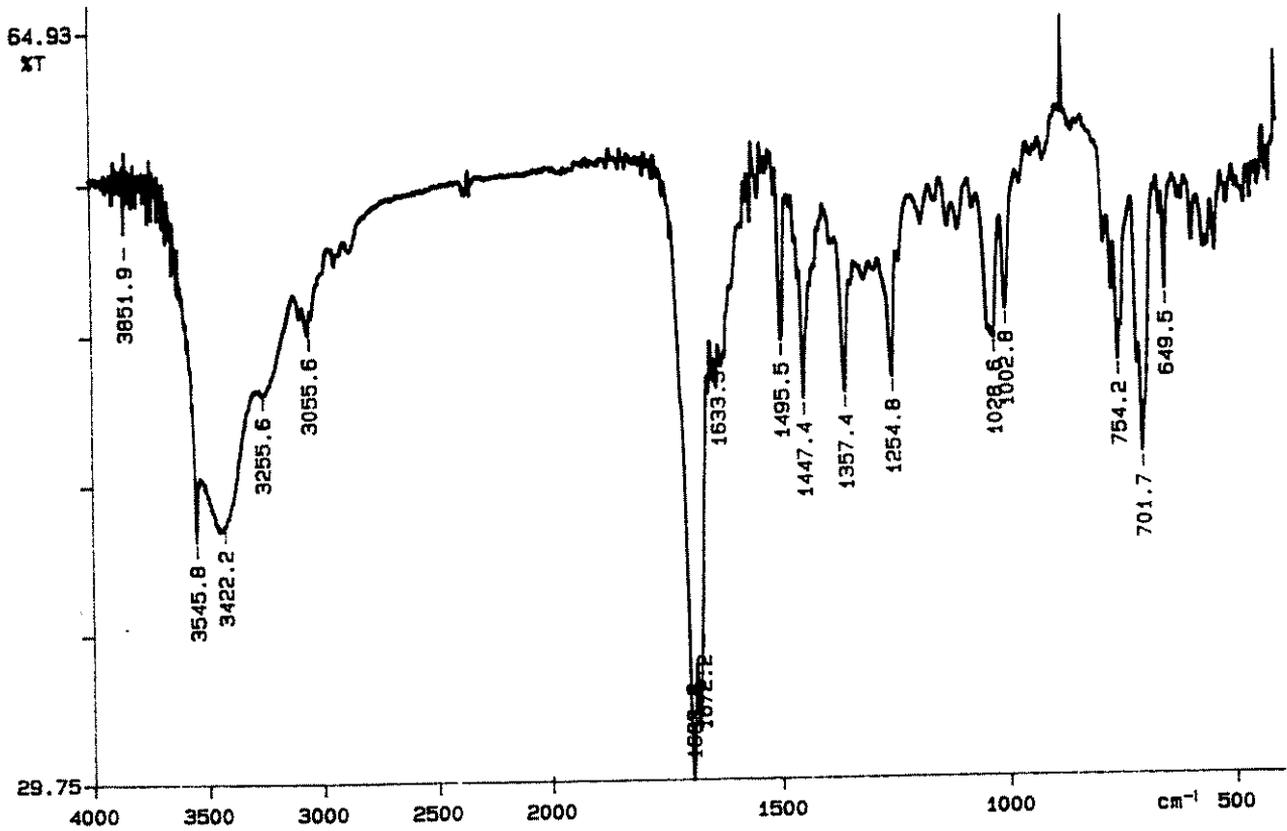
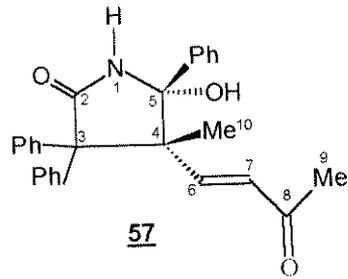


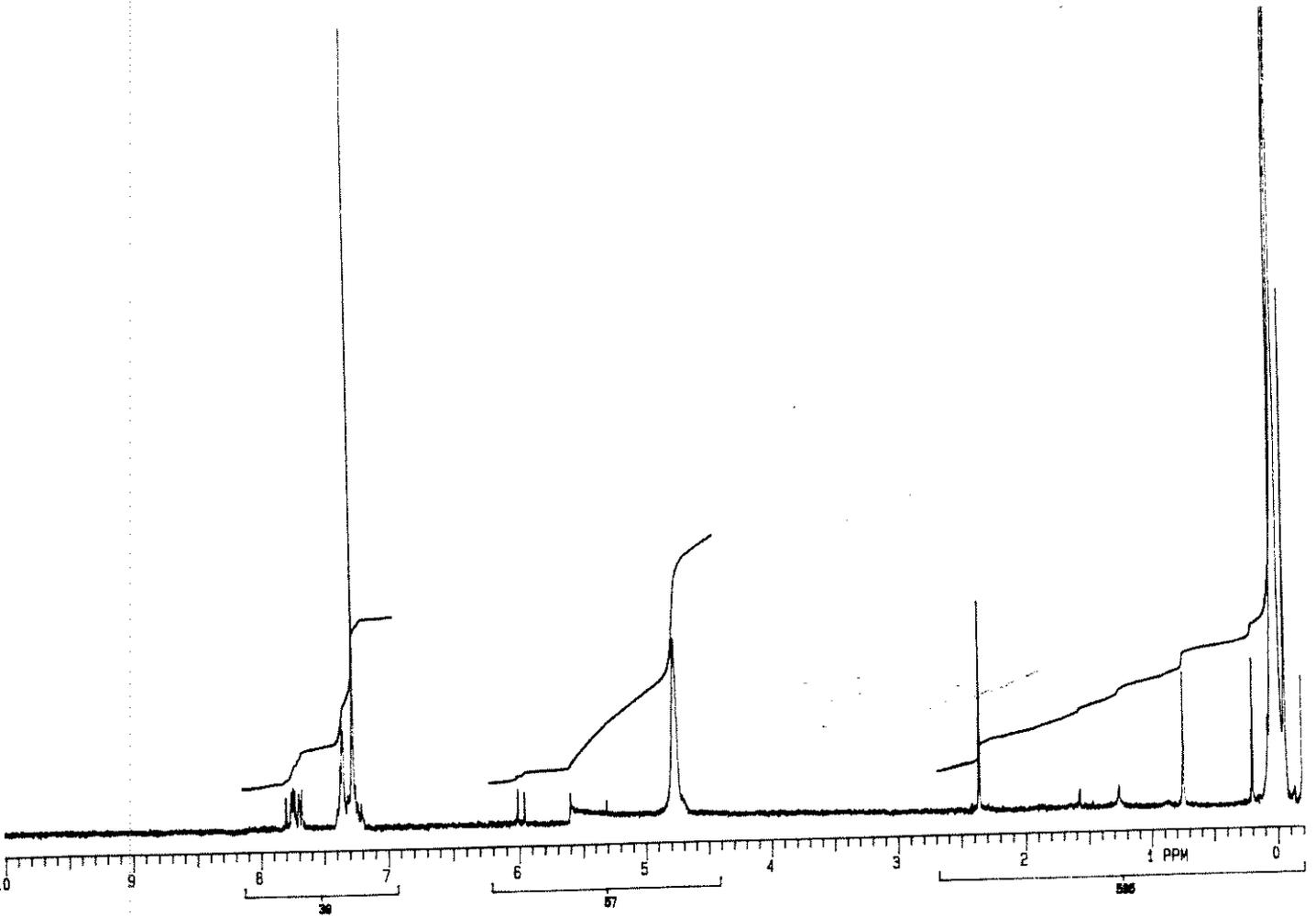
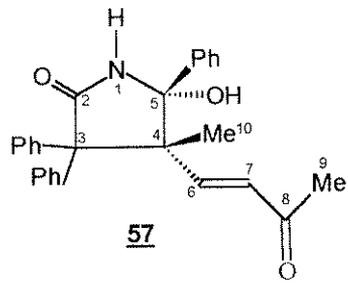
**53**

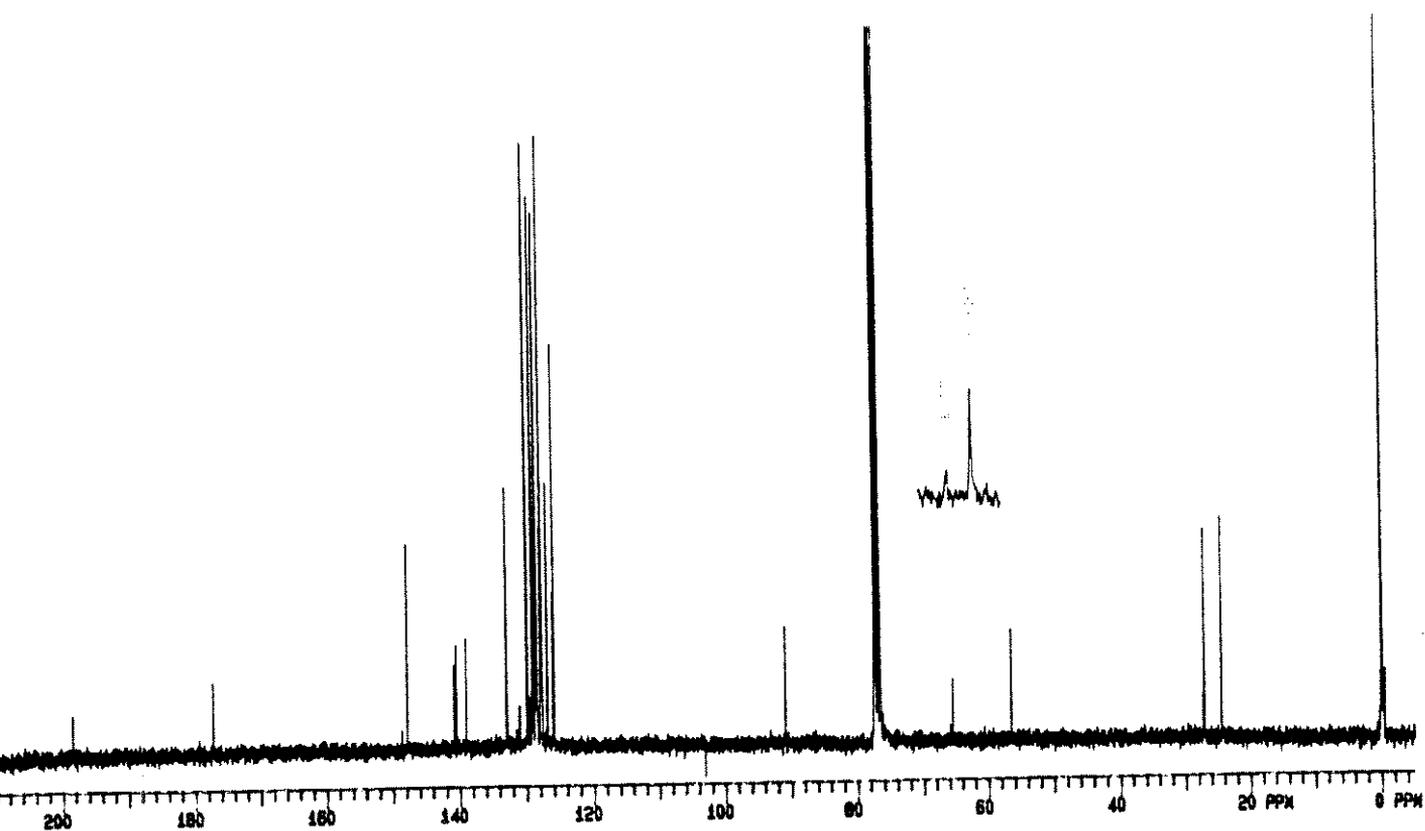
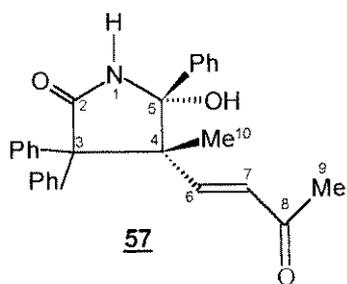


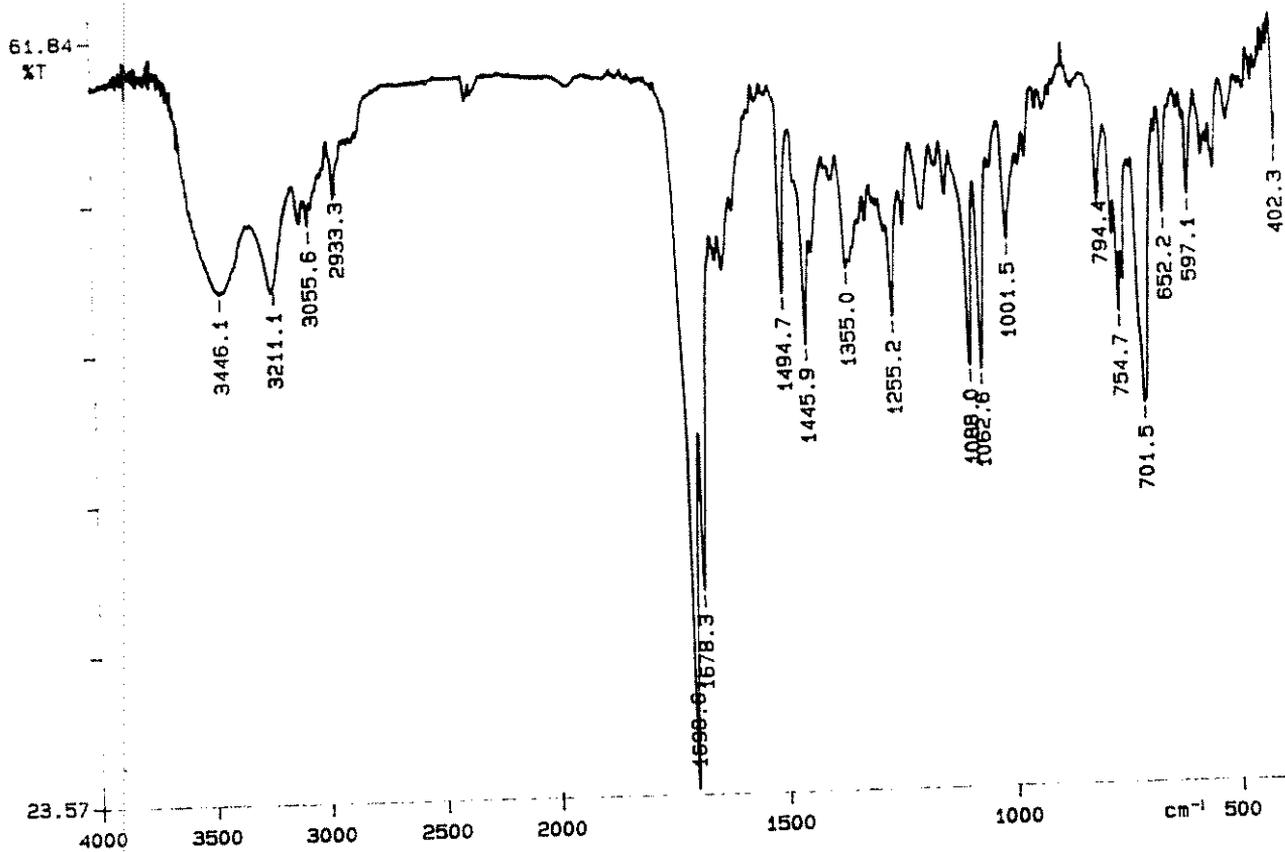
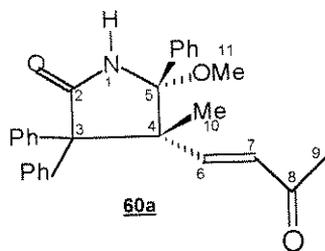


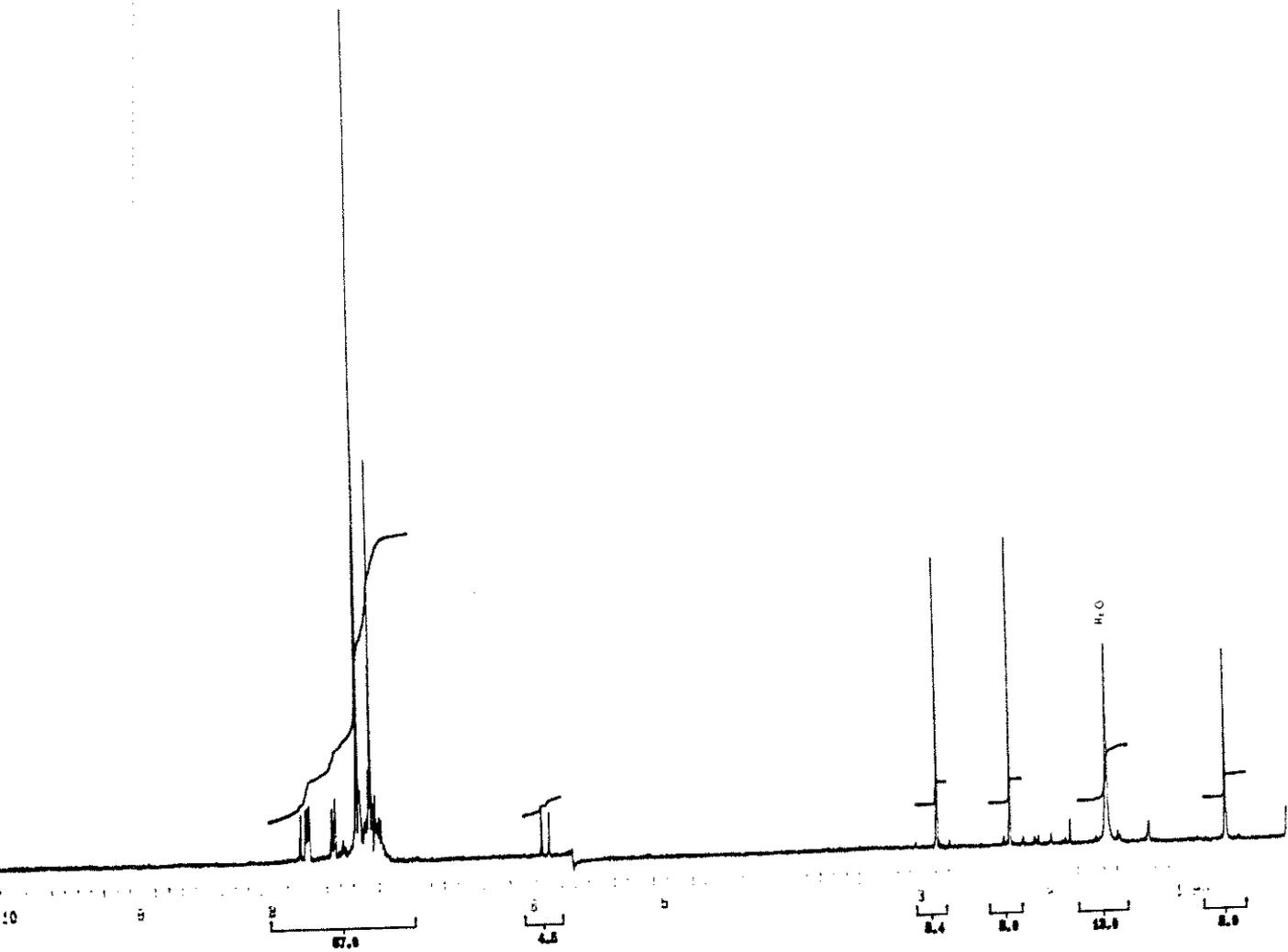
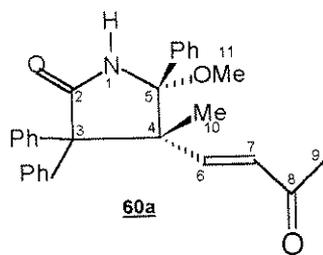


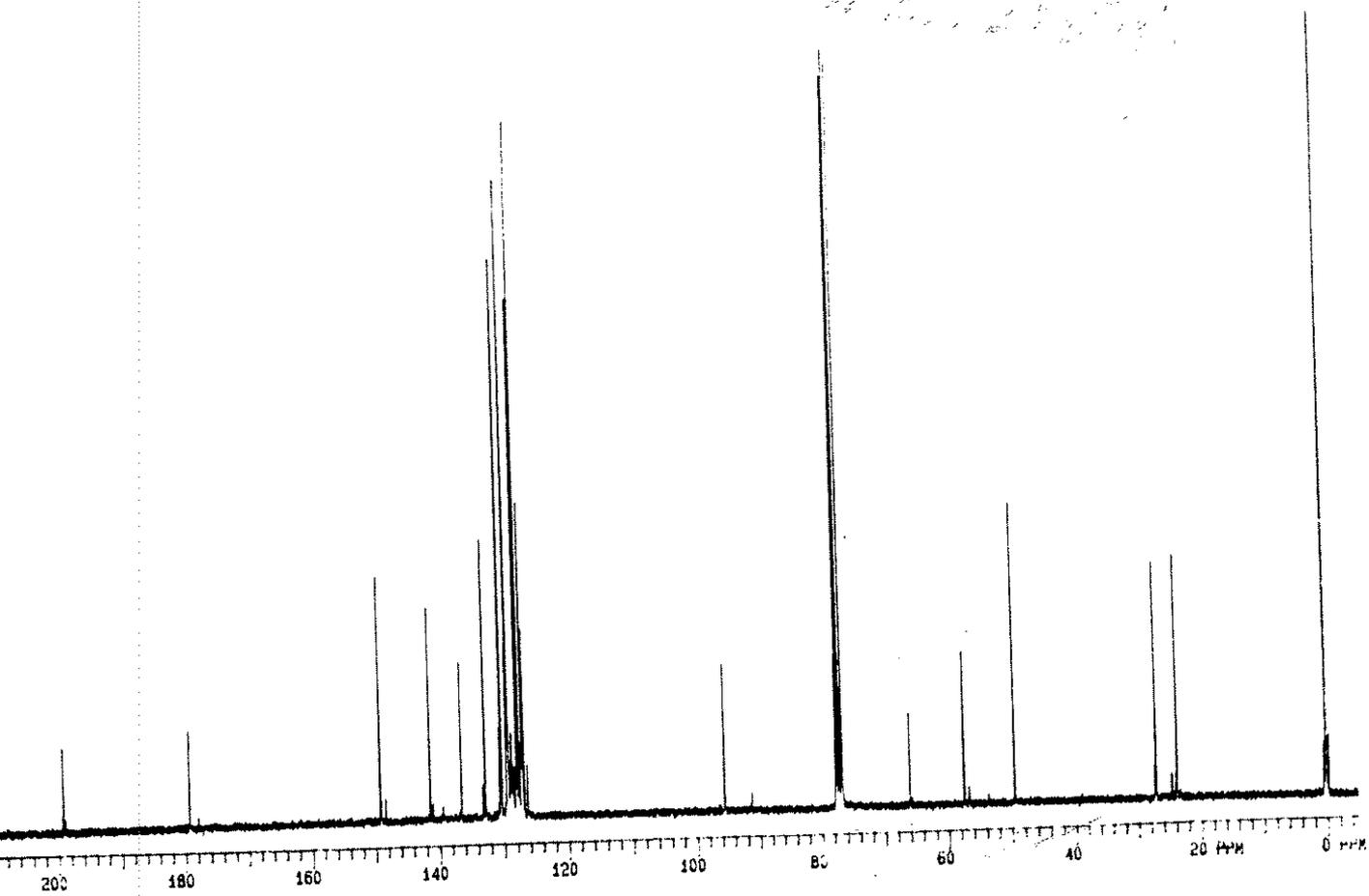
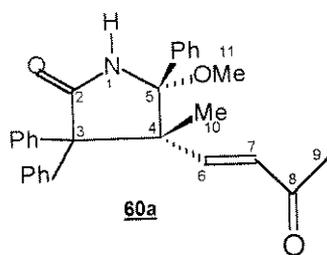


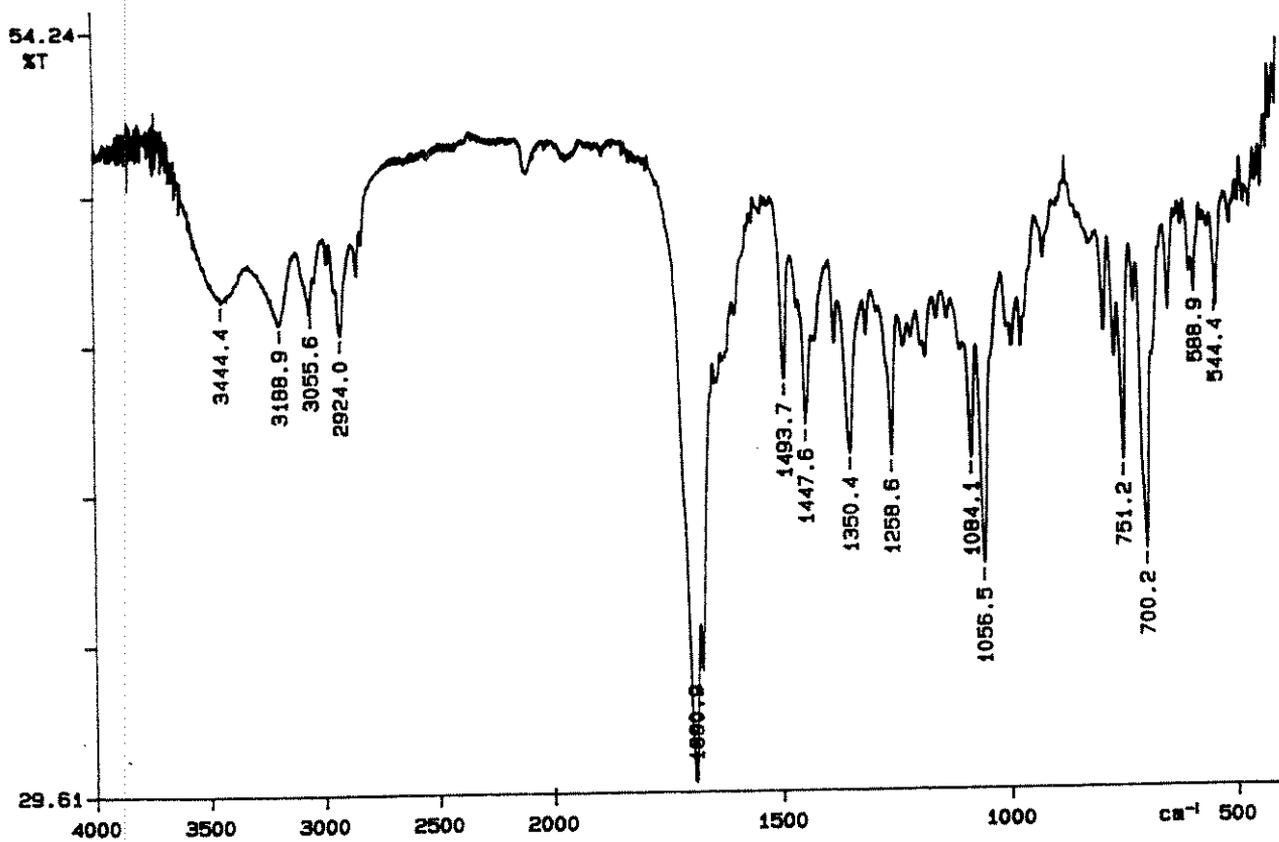
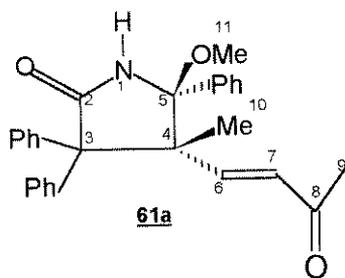




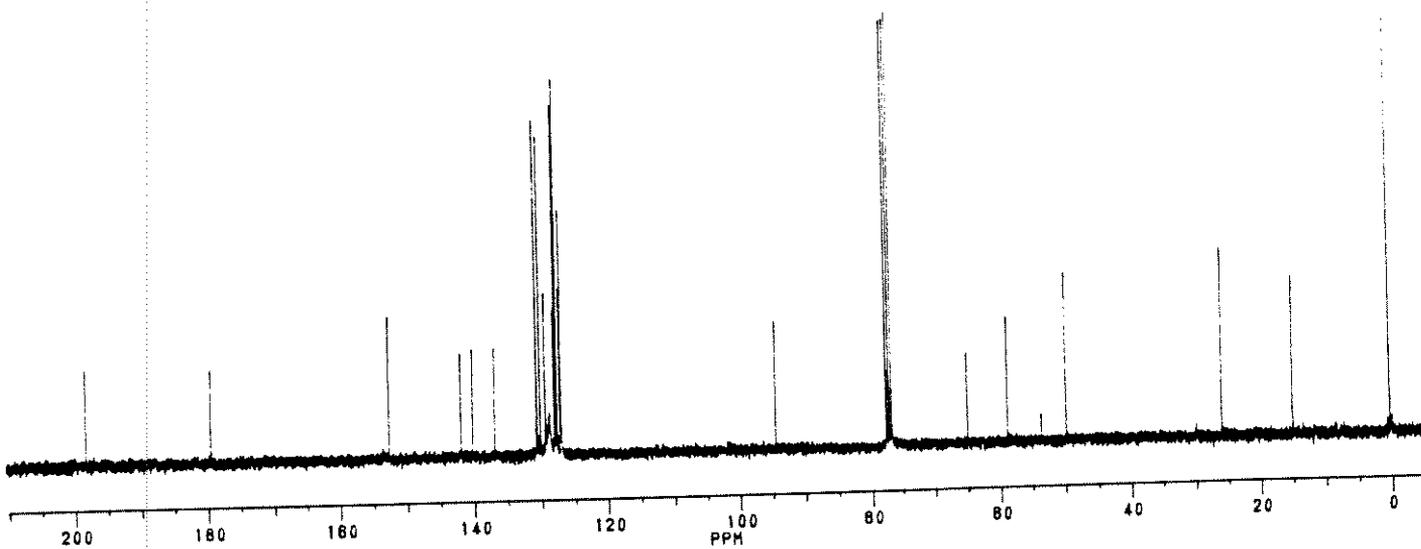
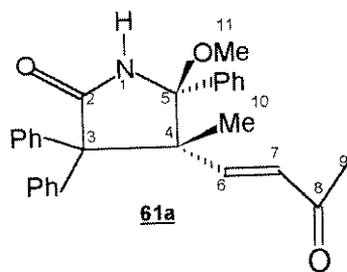


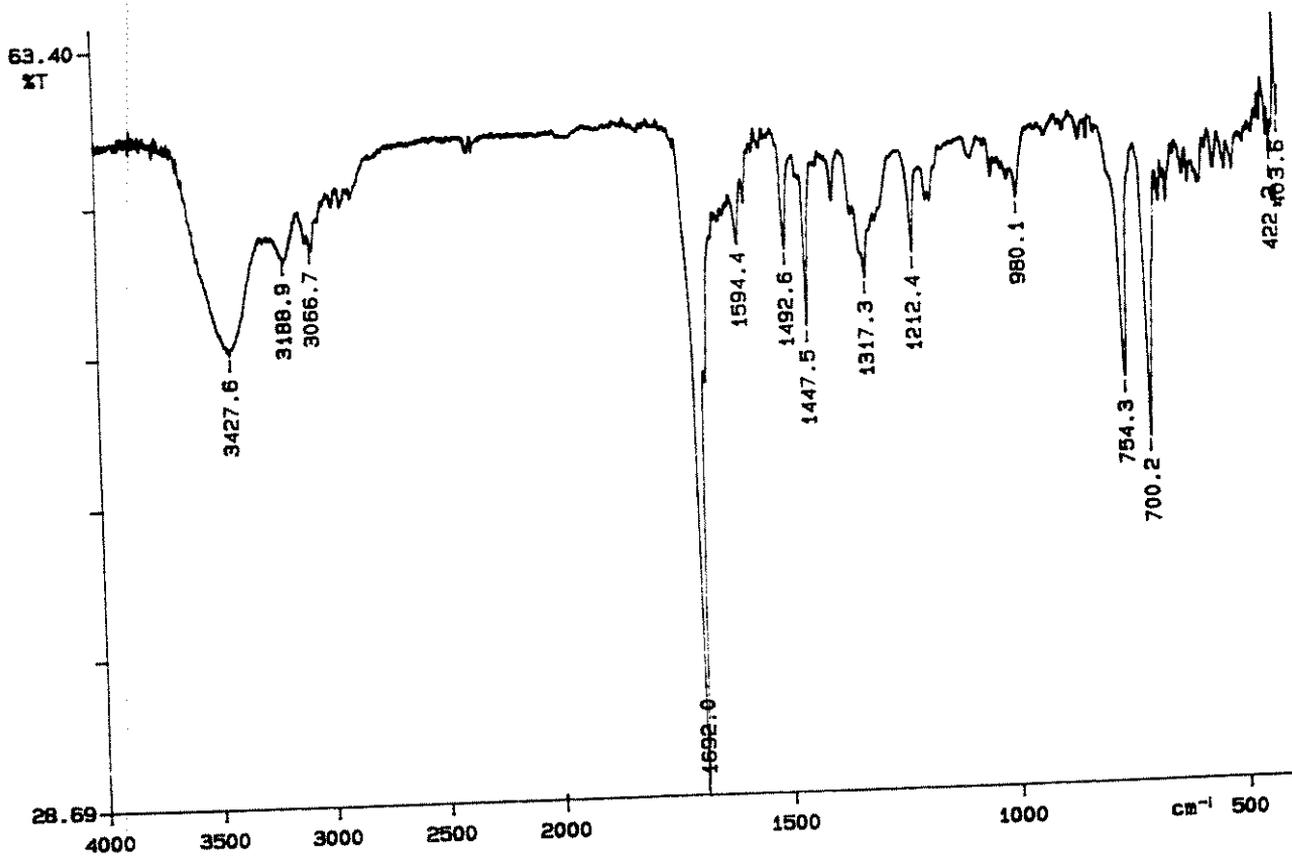
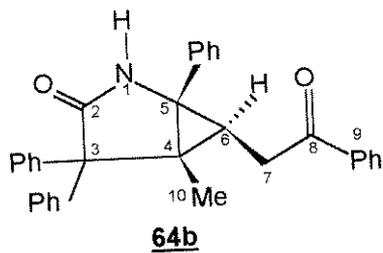


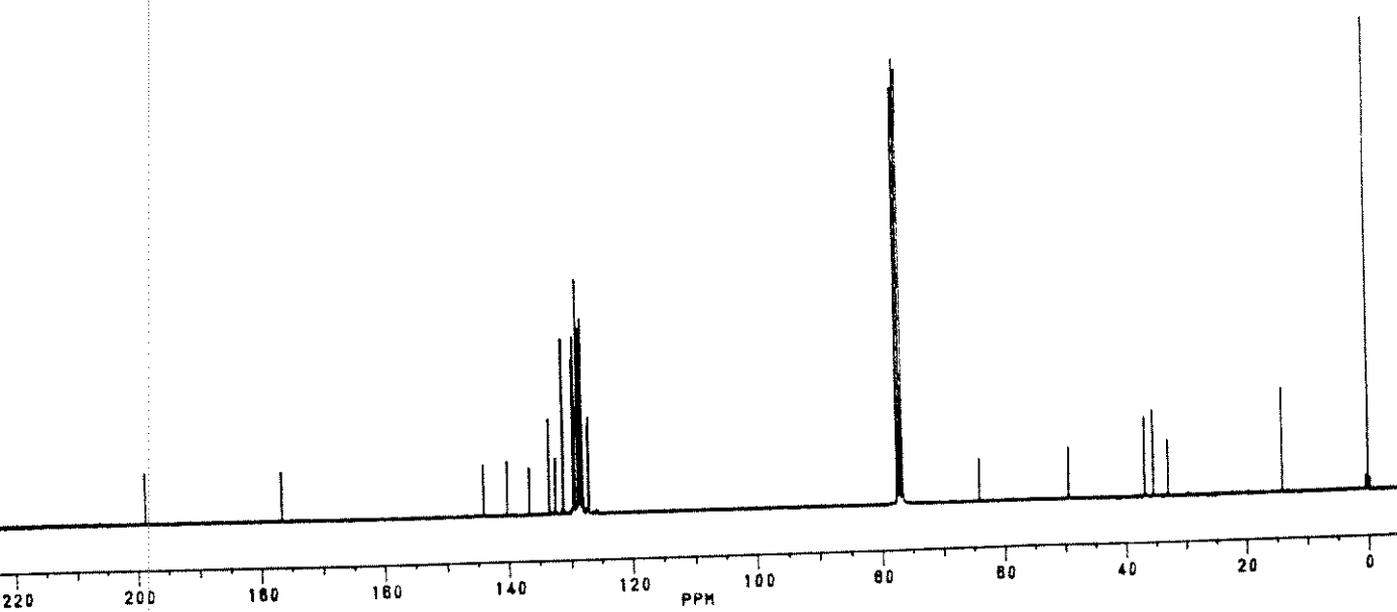
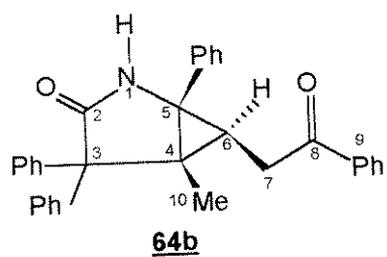


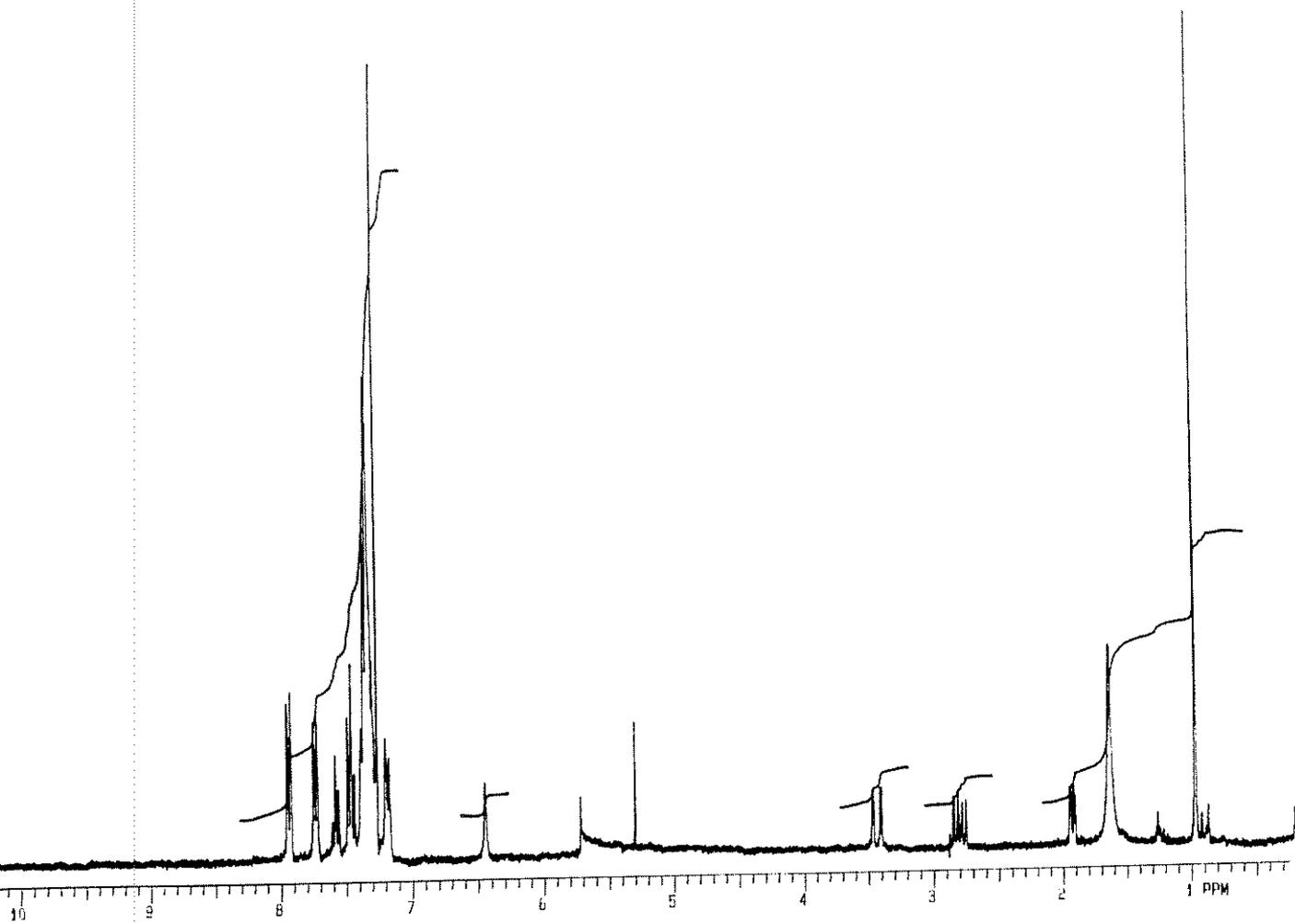
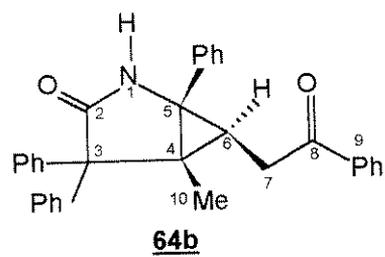


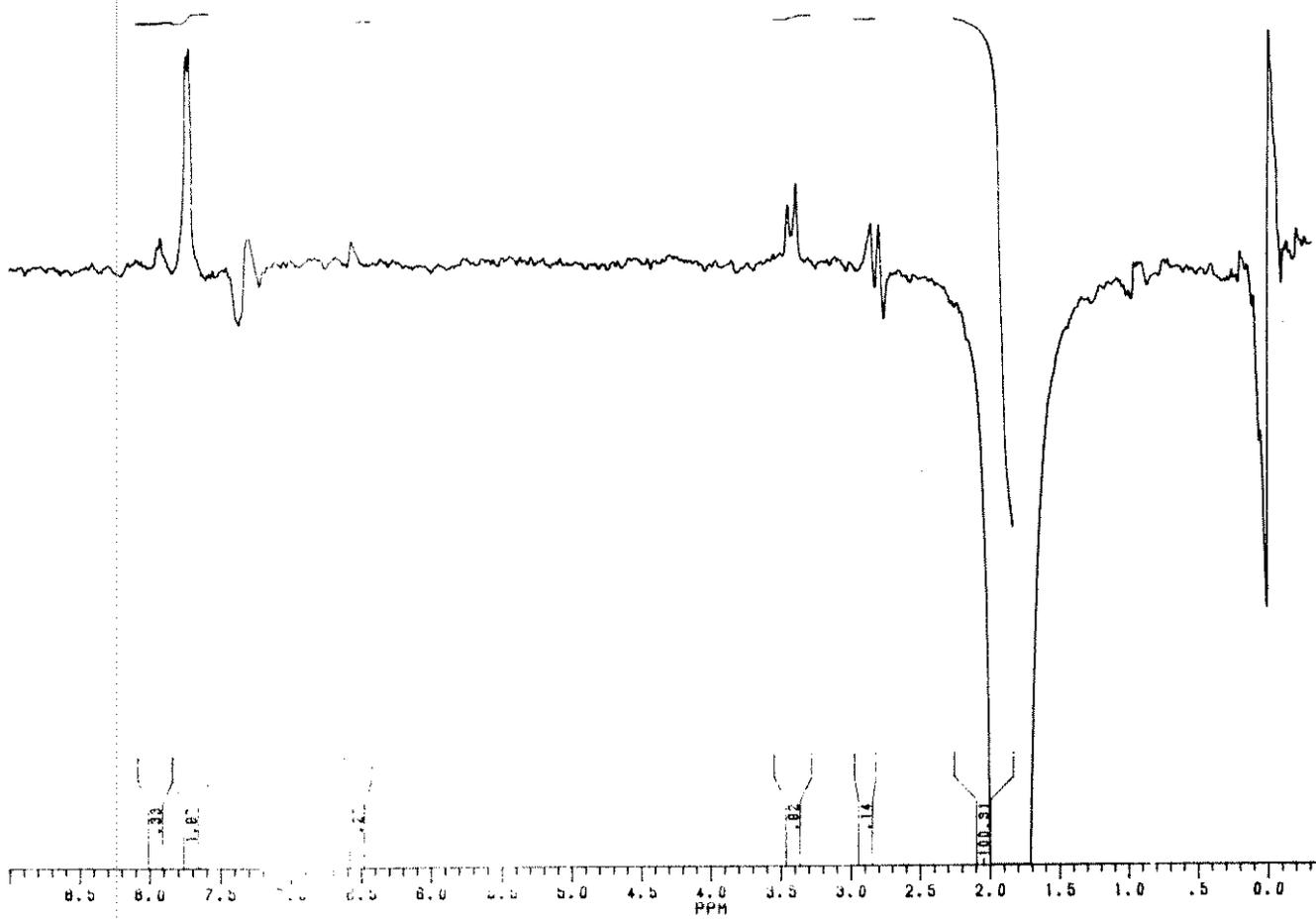
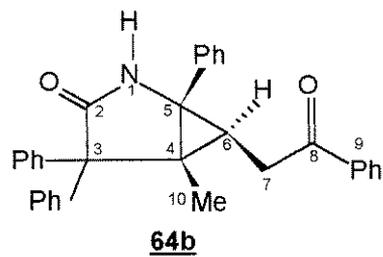


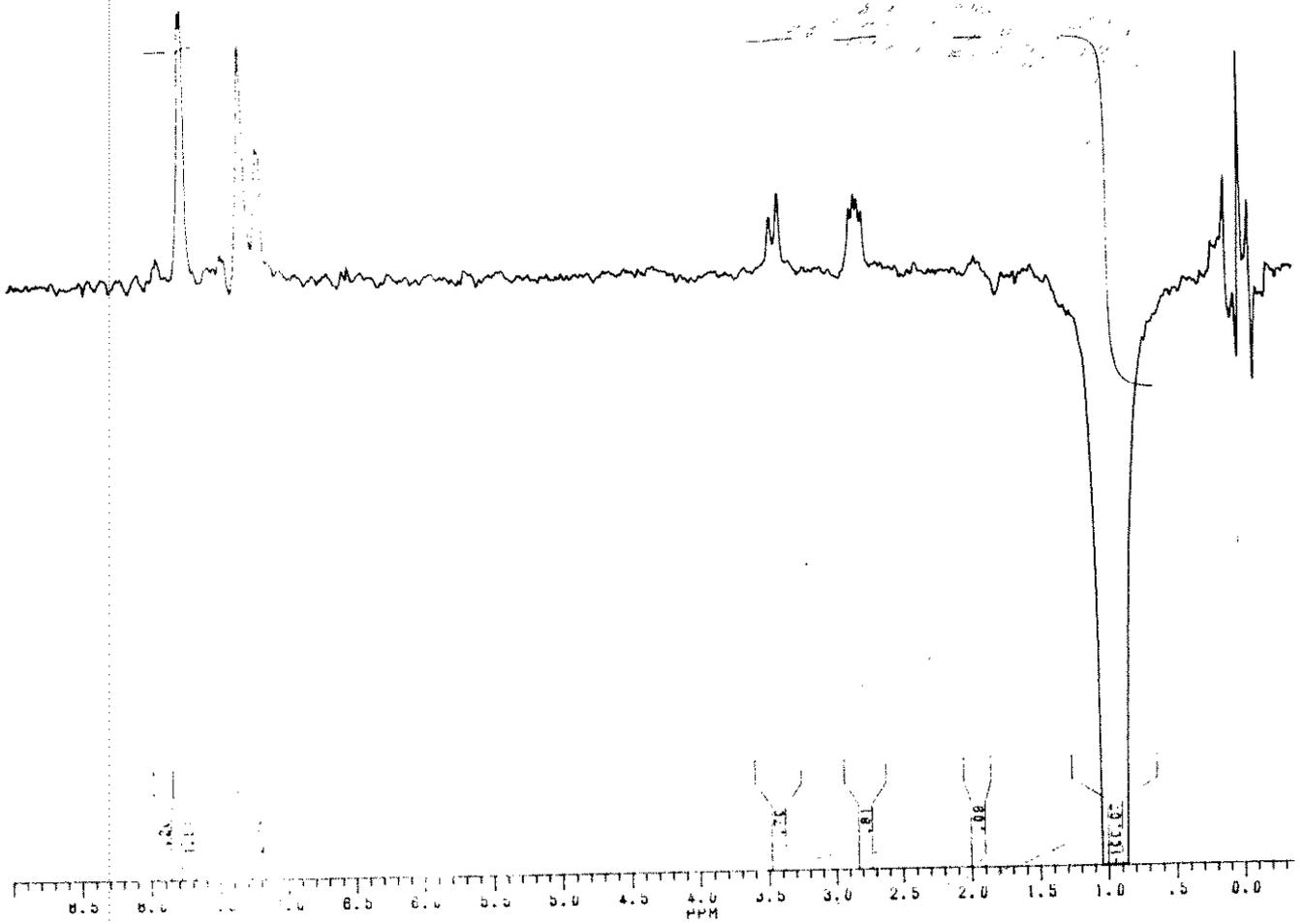
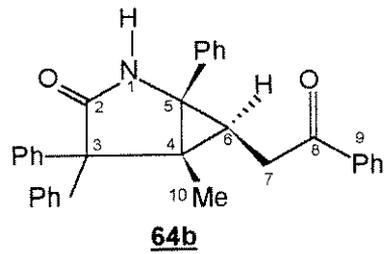


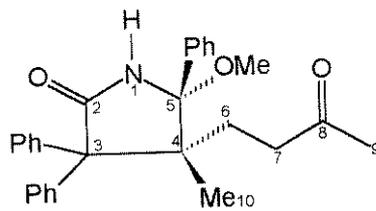
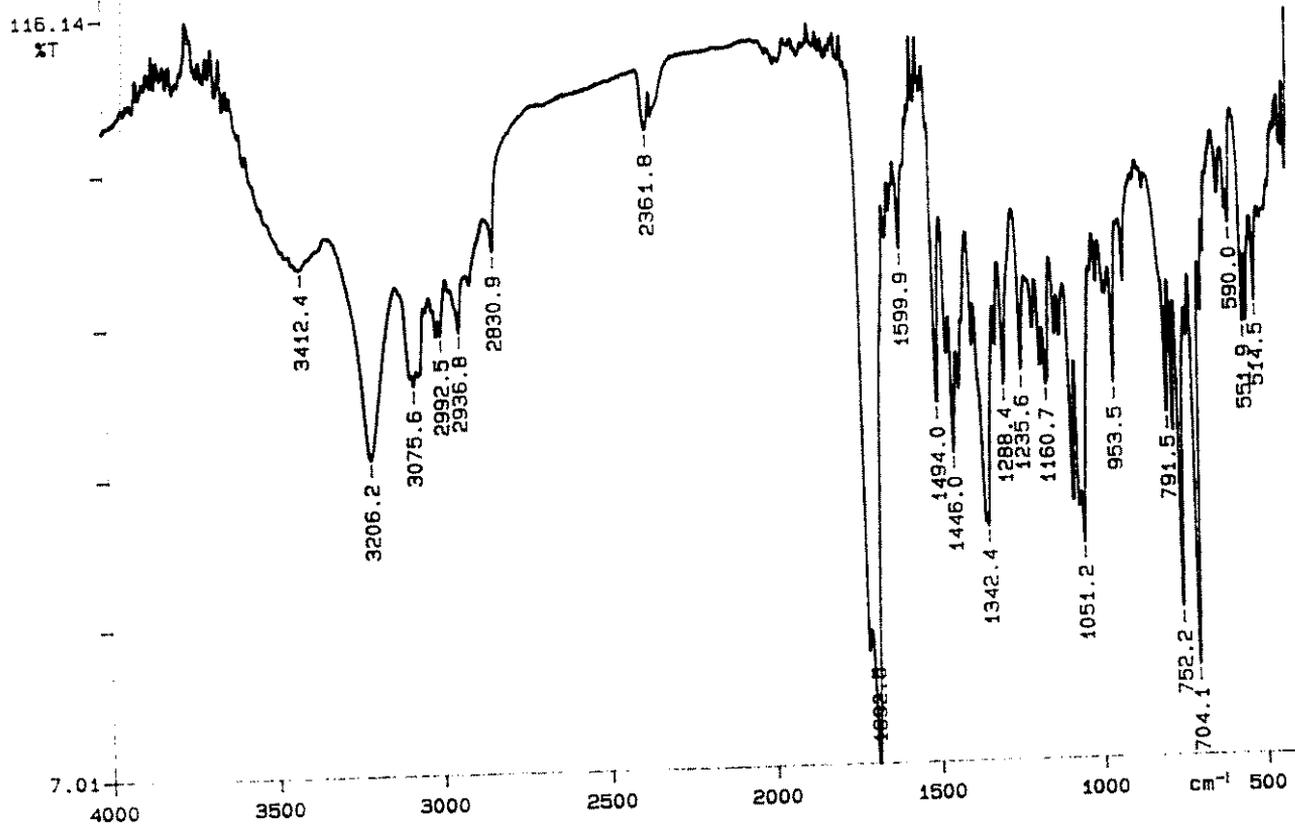


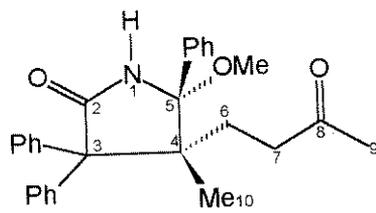
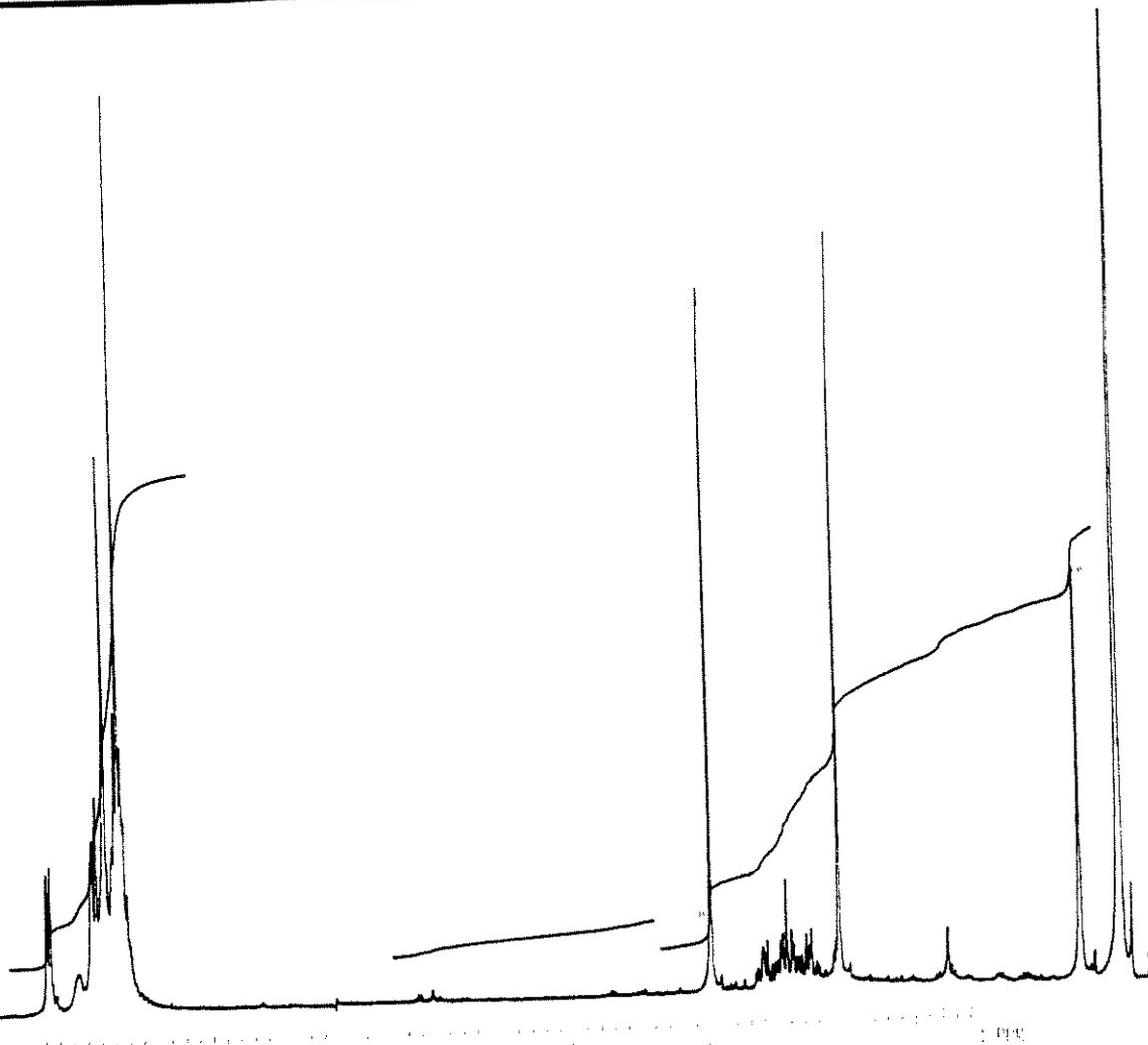


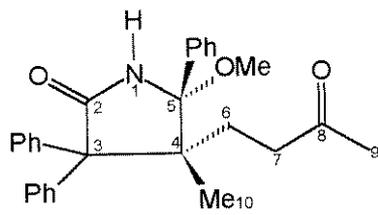
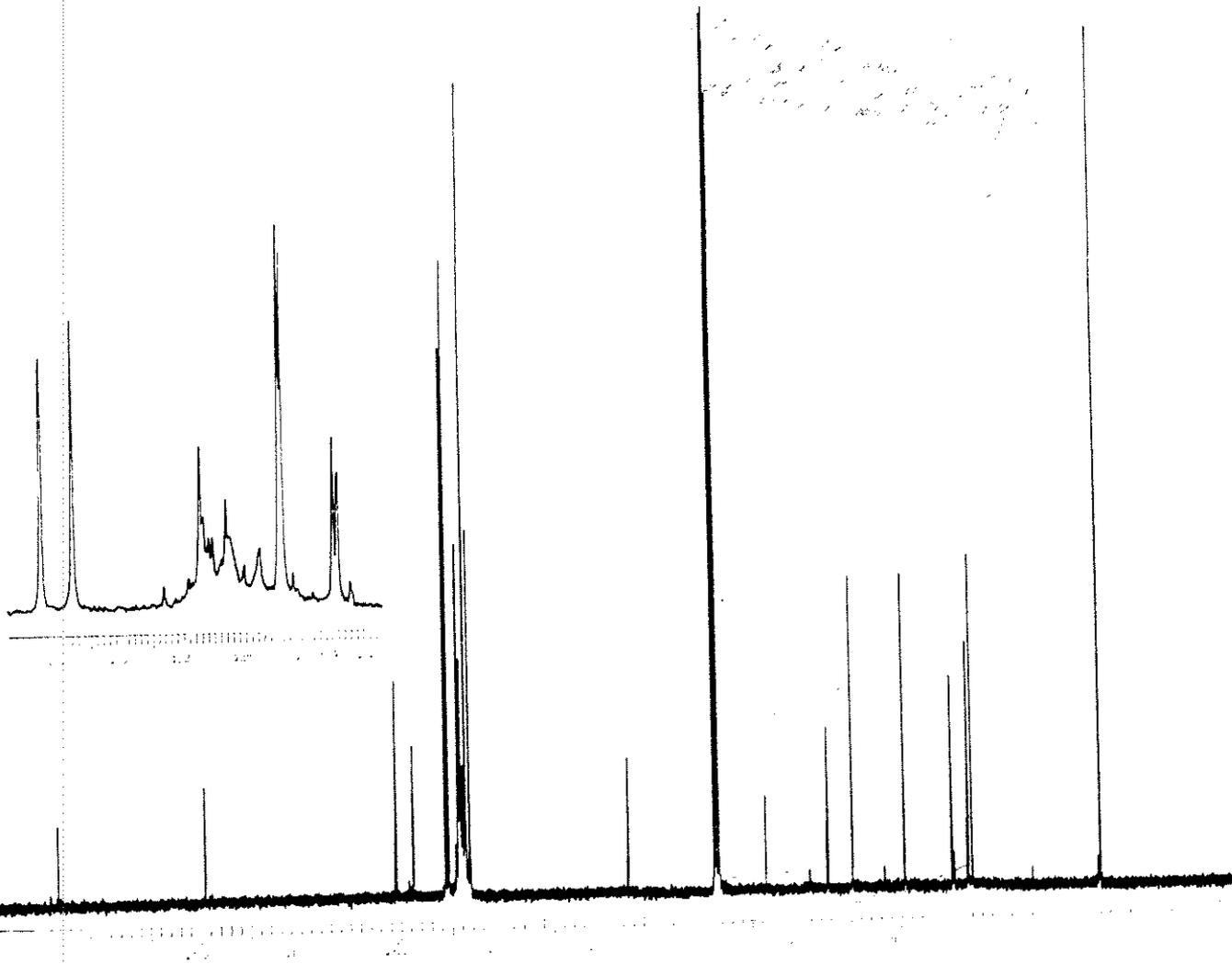


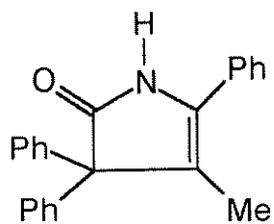




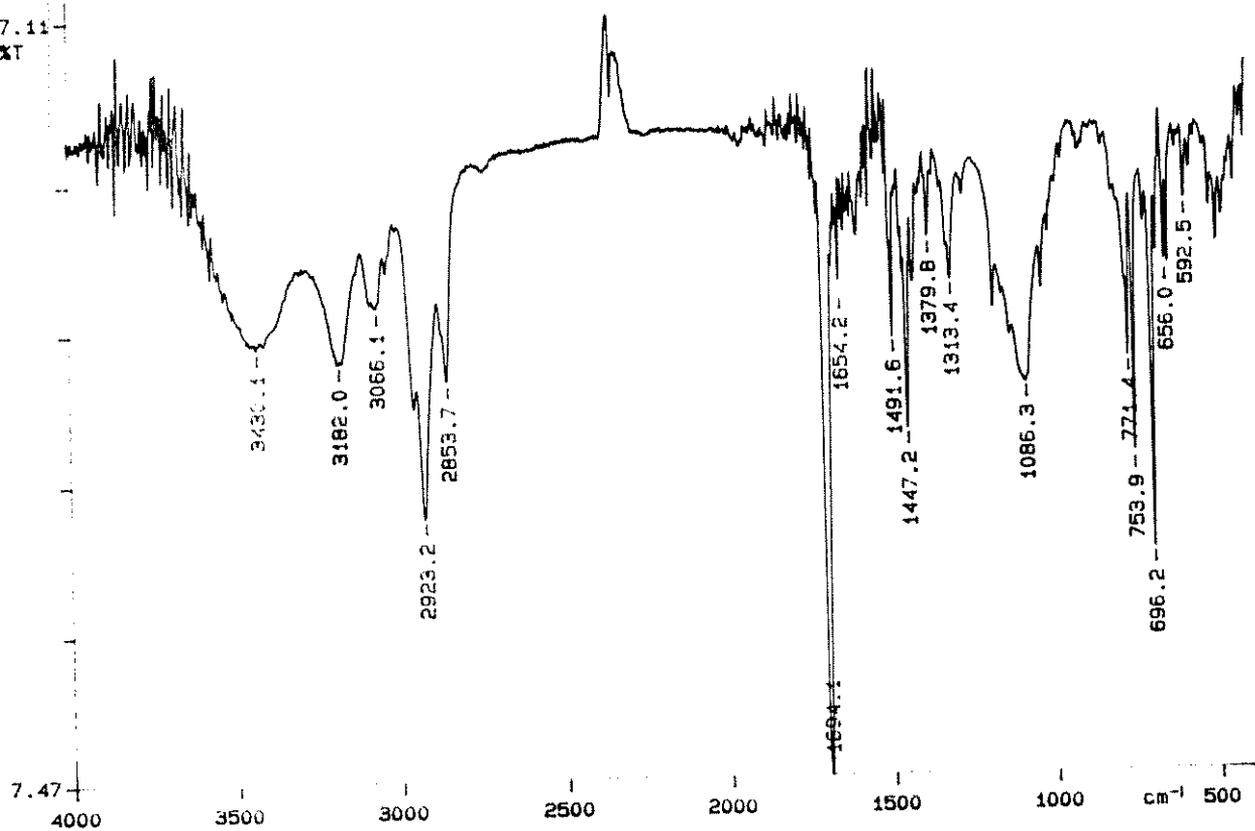
**68**

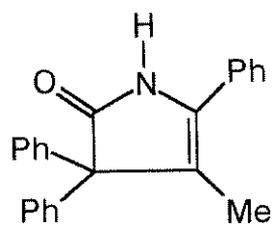
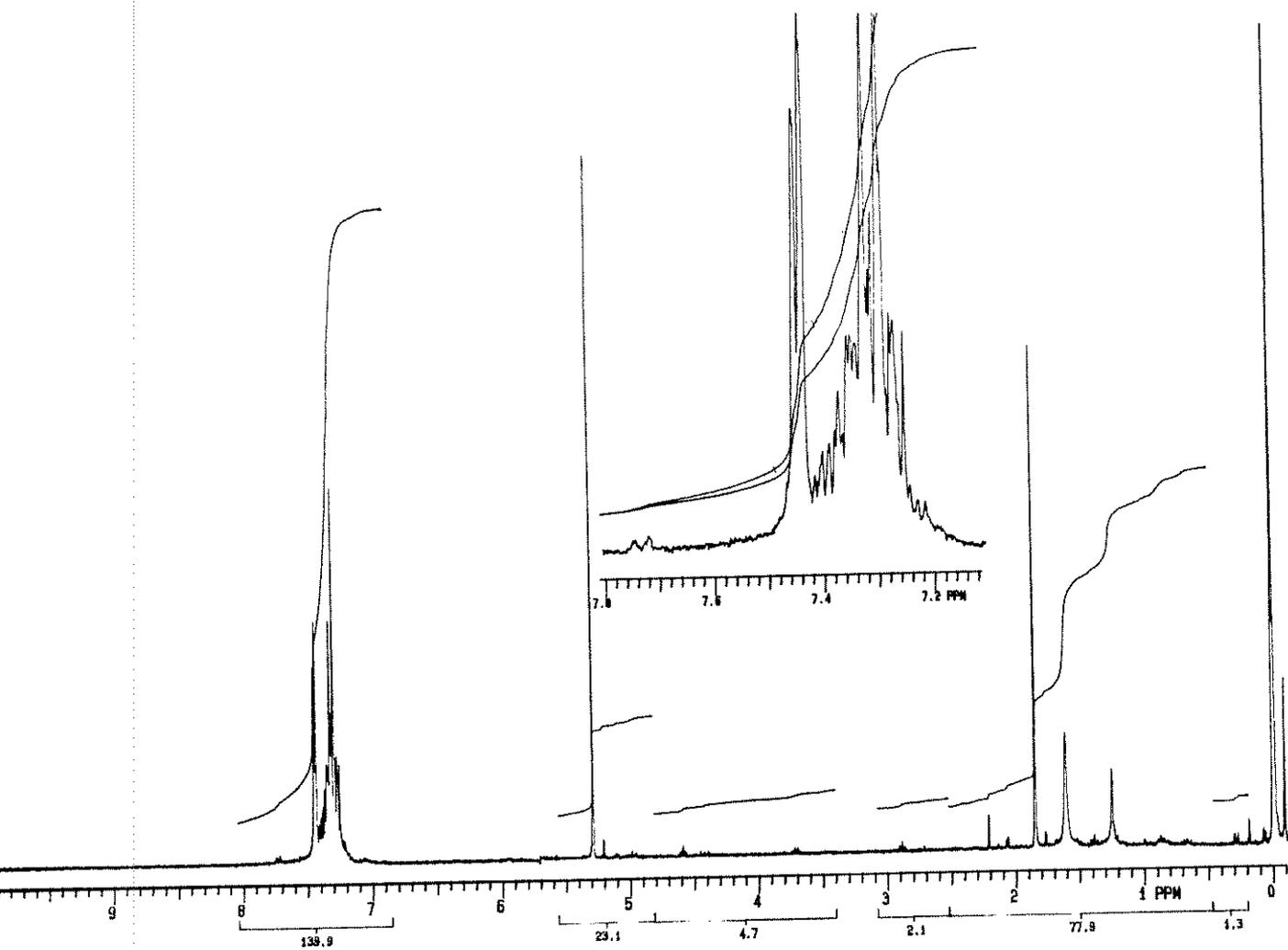
**68**

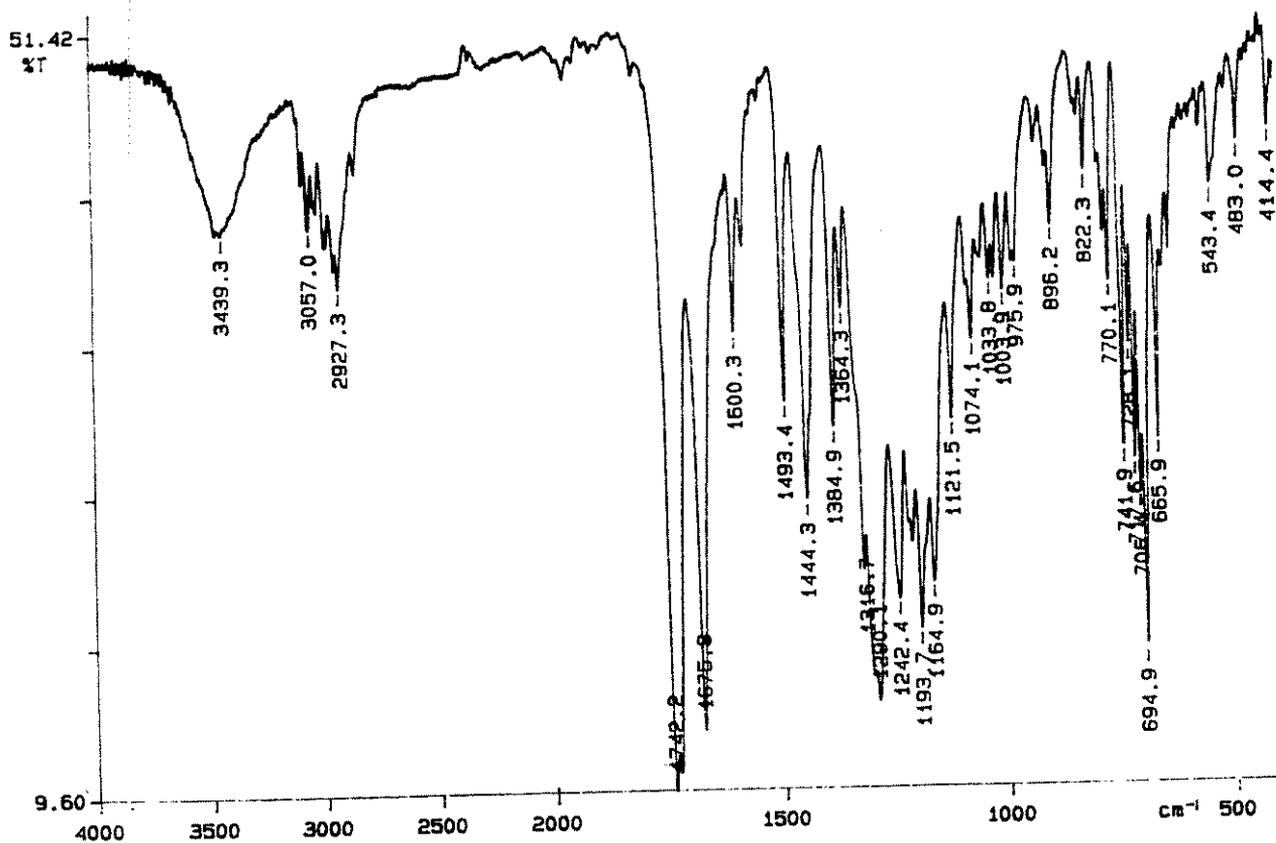
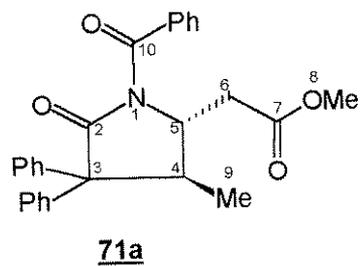
**68**

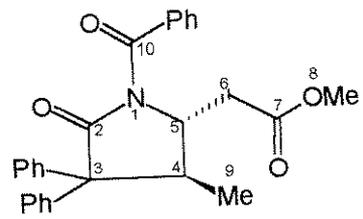
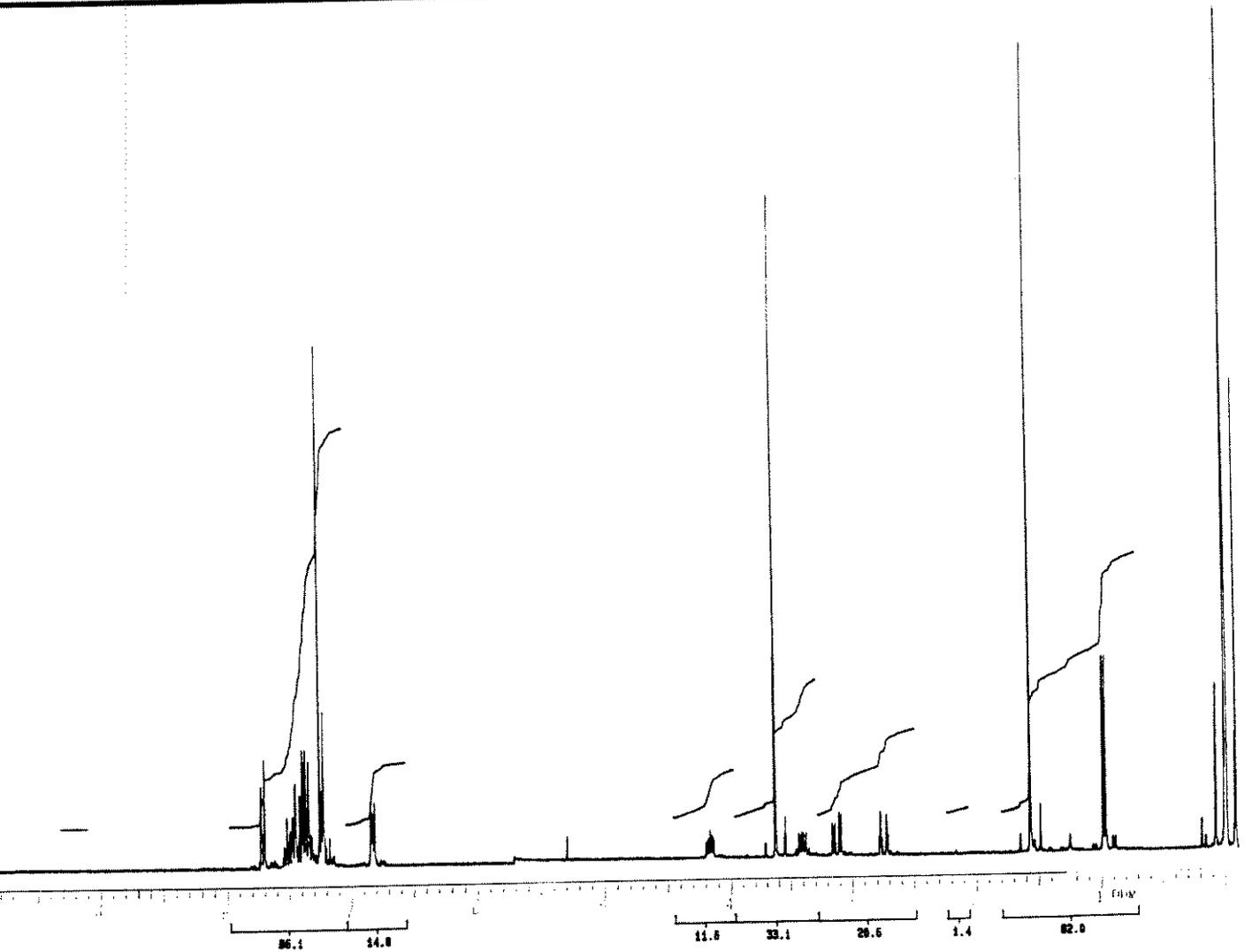
69

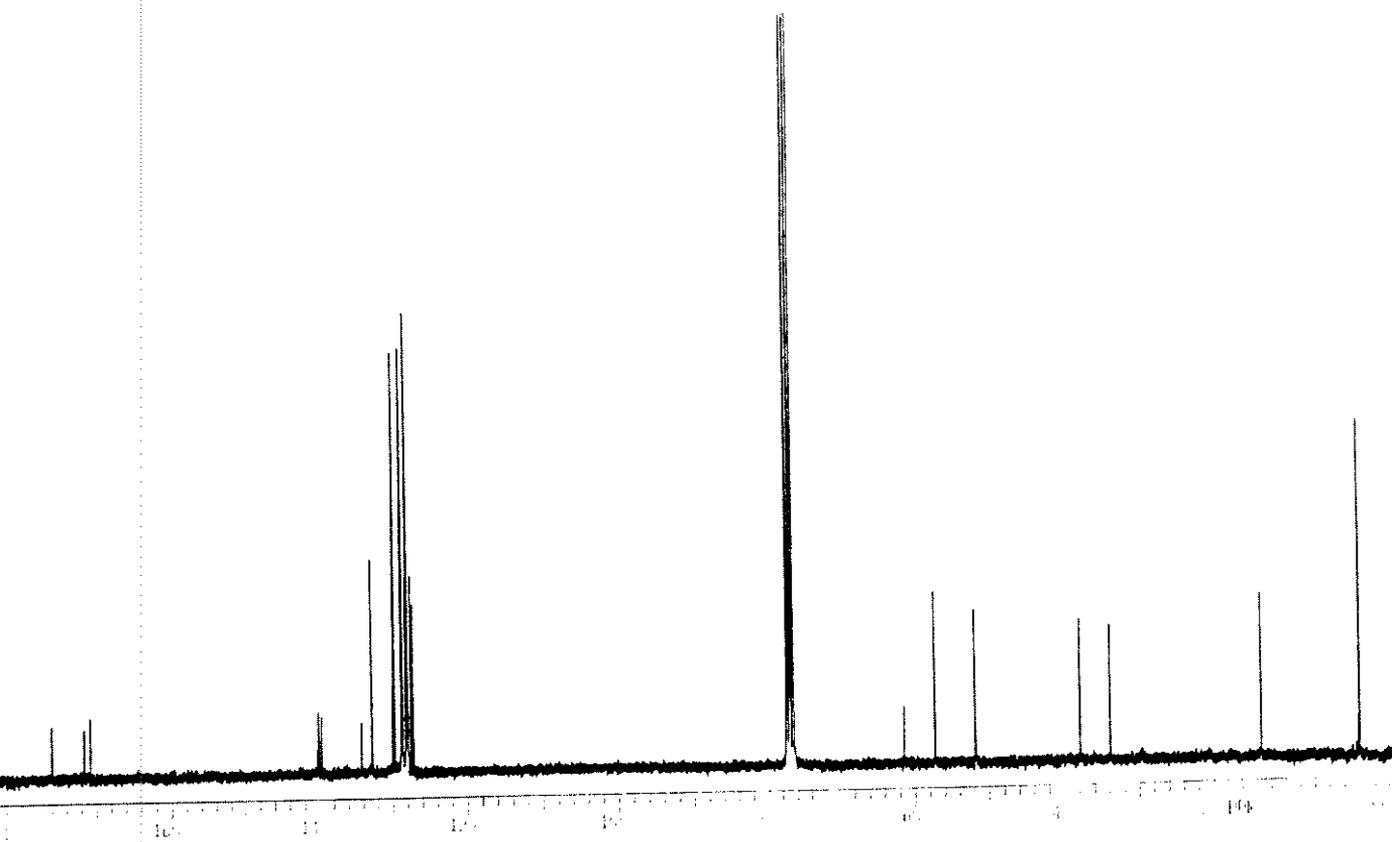
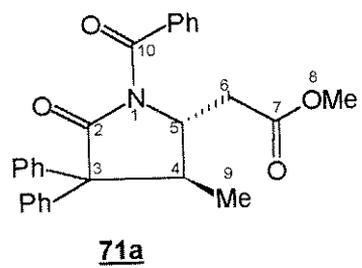
PERKIN ELMER

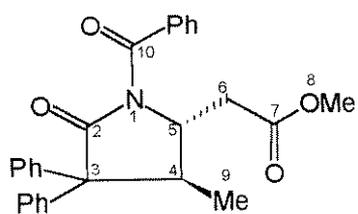
57.11  
XT

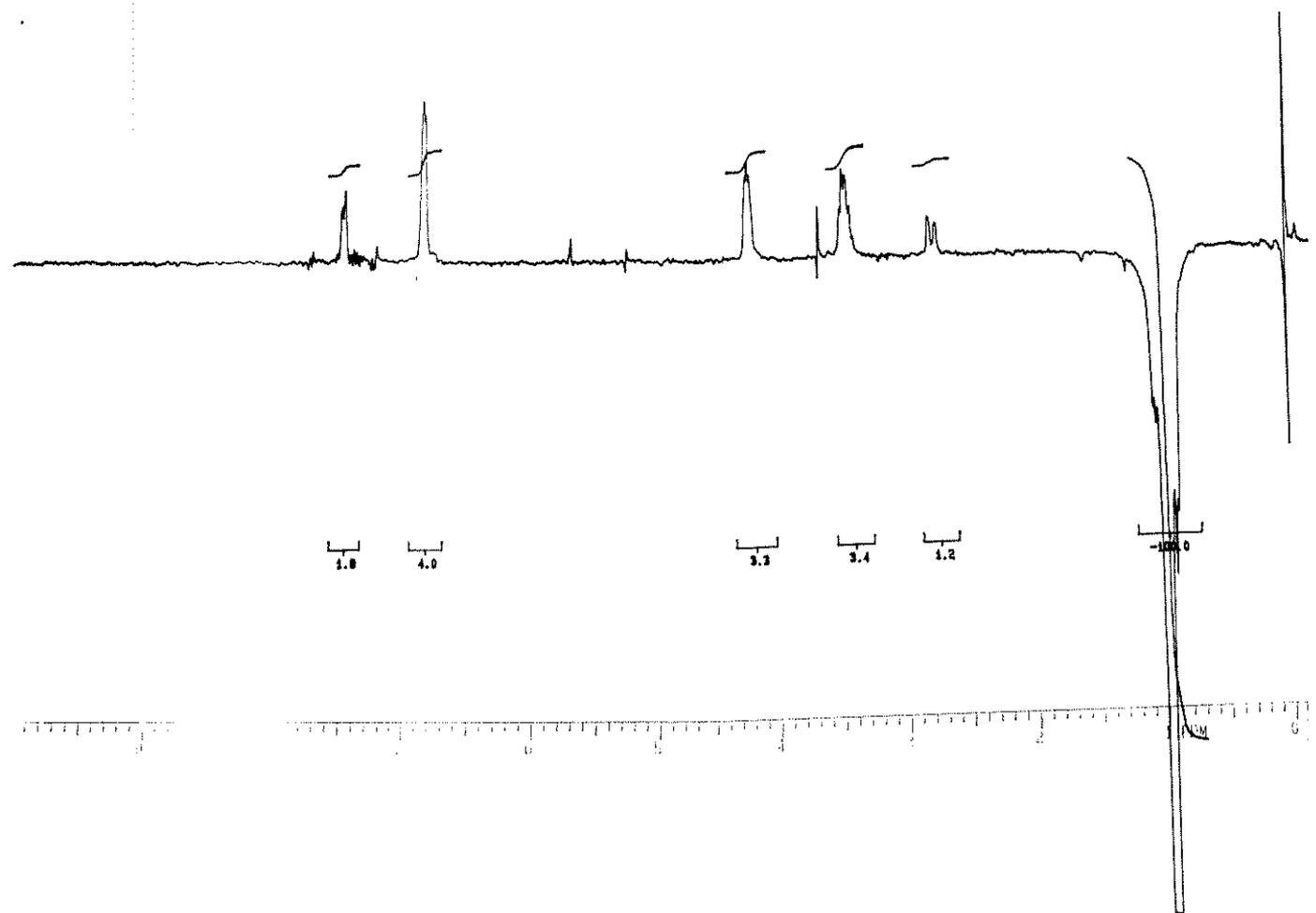
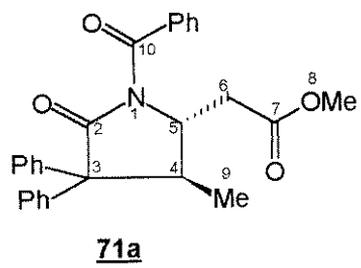
**69**

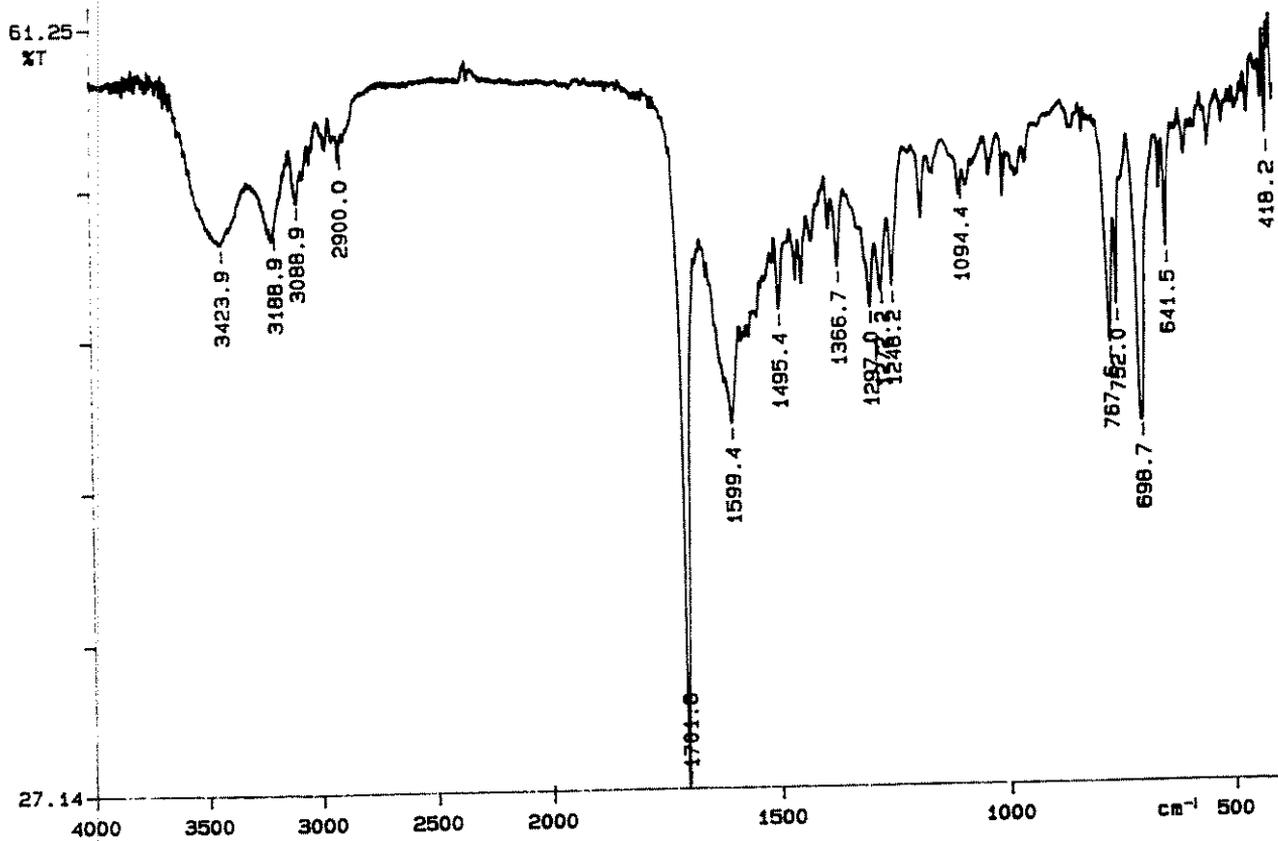
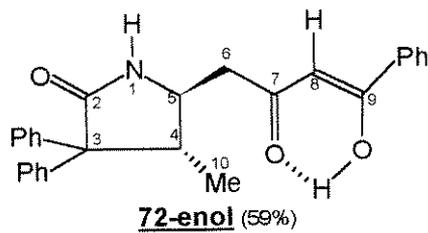


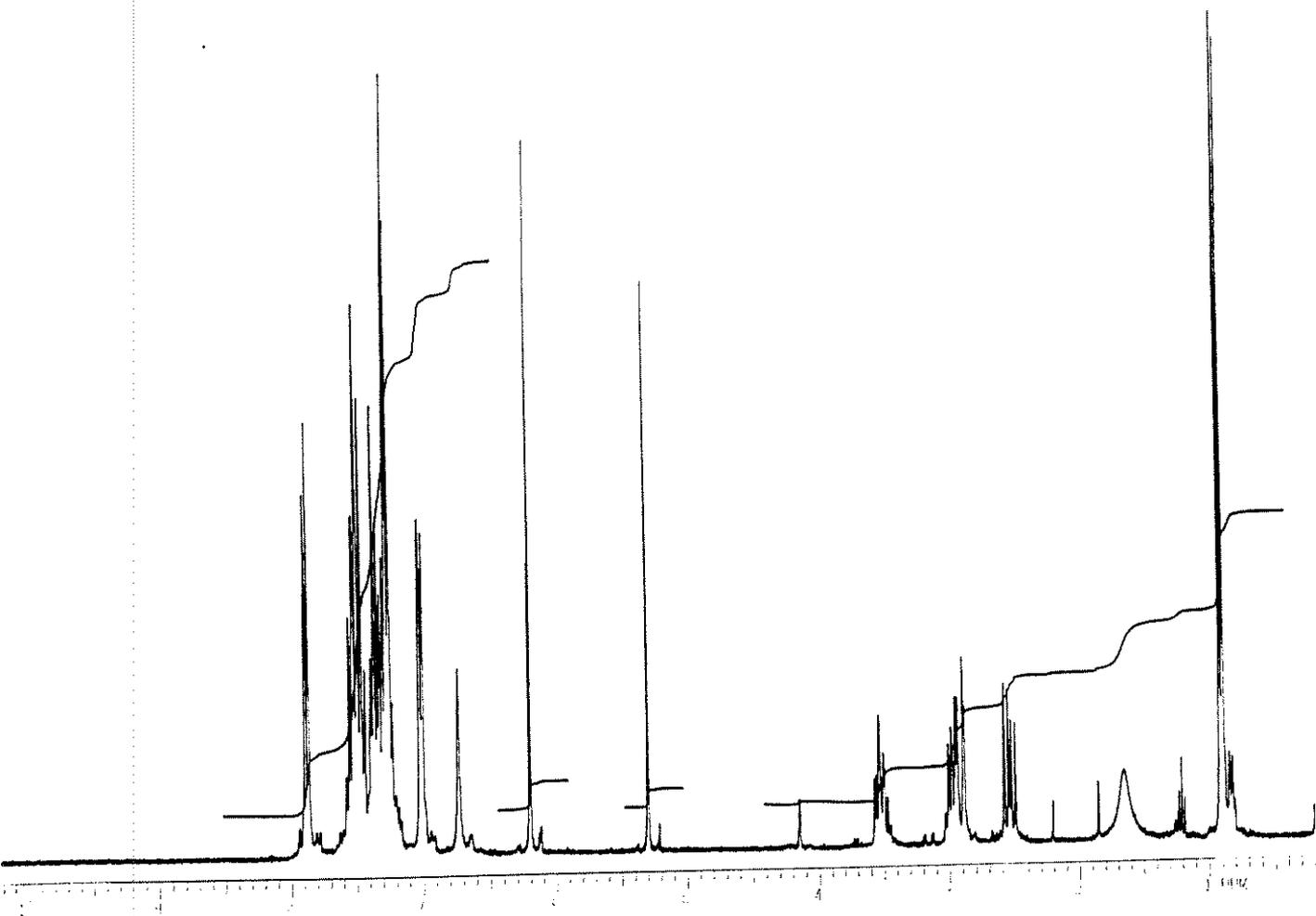
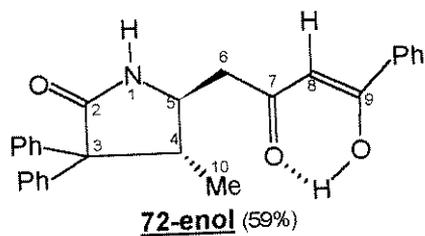
**71a**

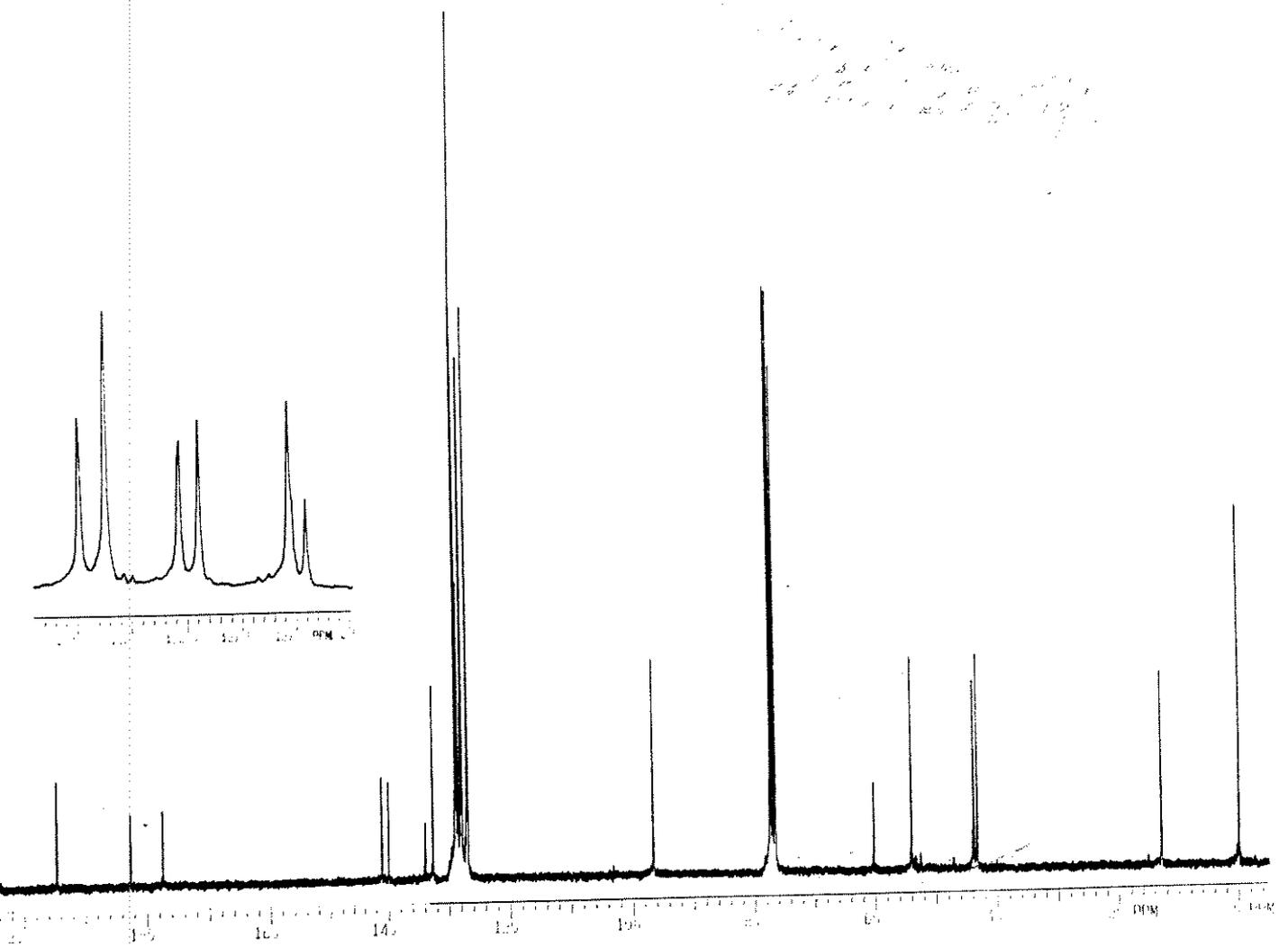
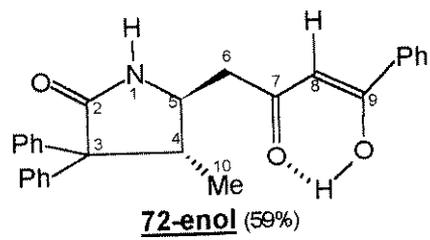


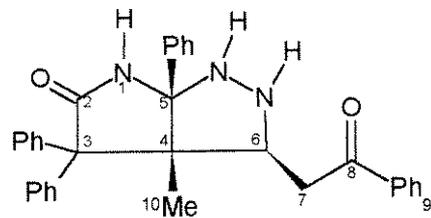
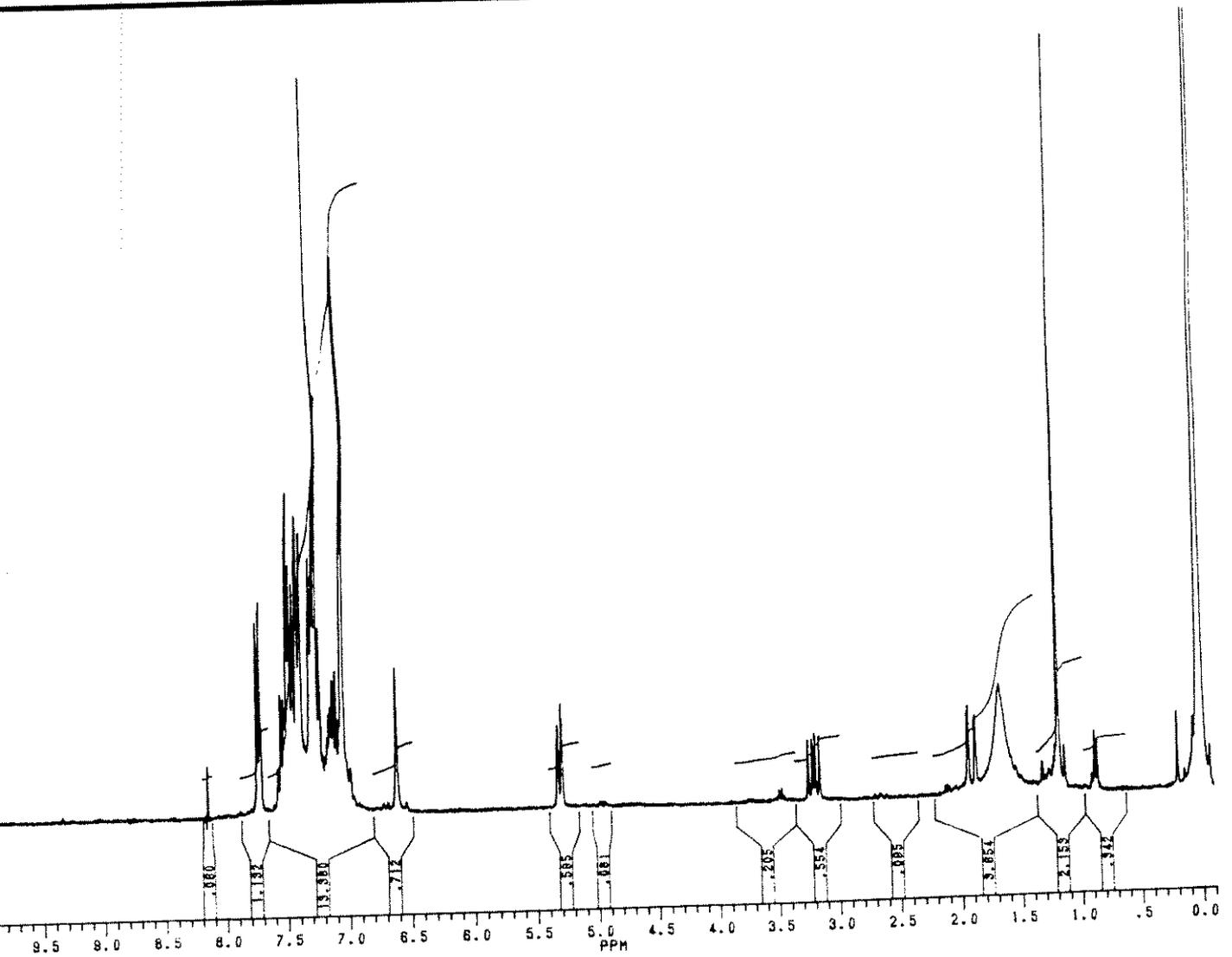
**71a**

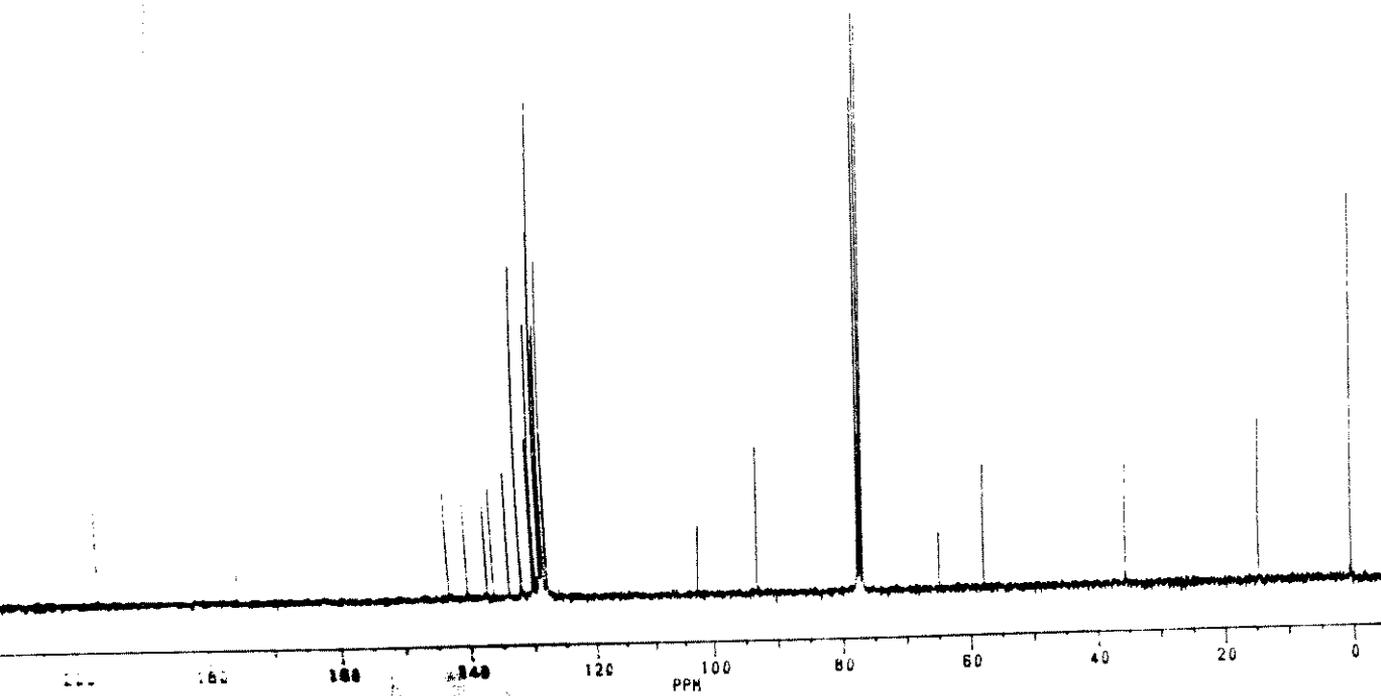
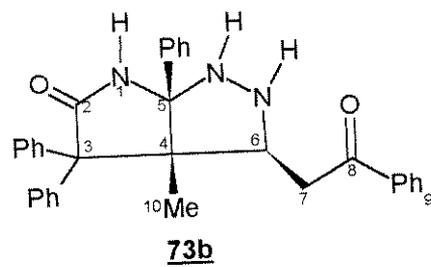


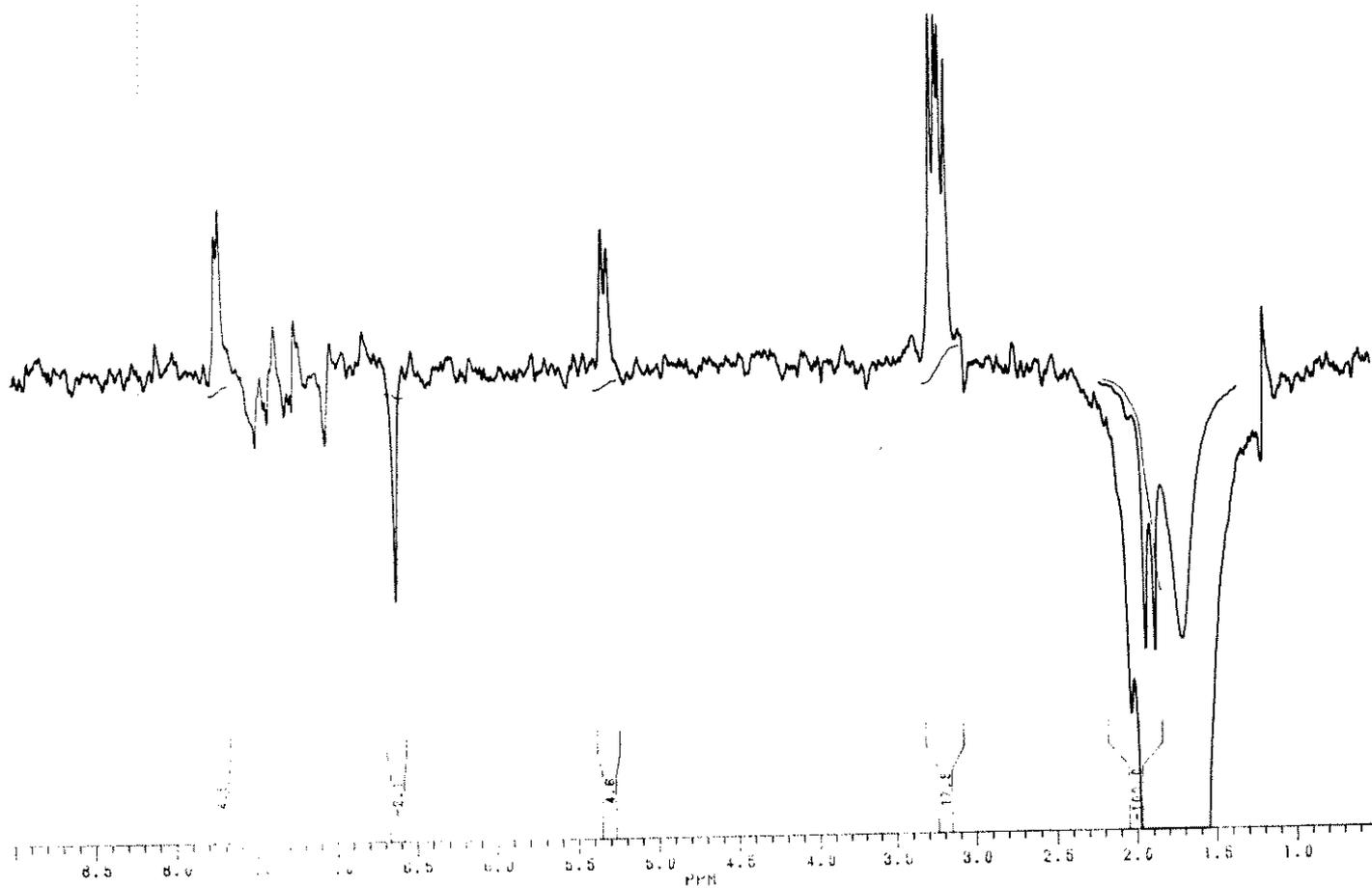
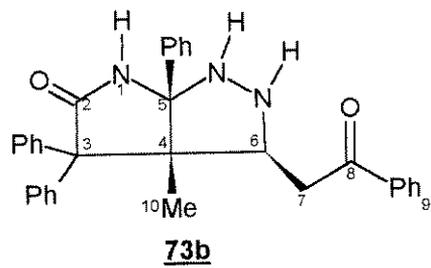


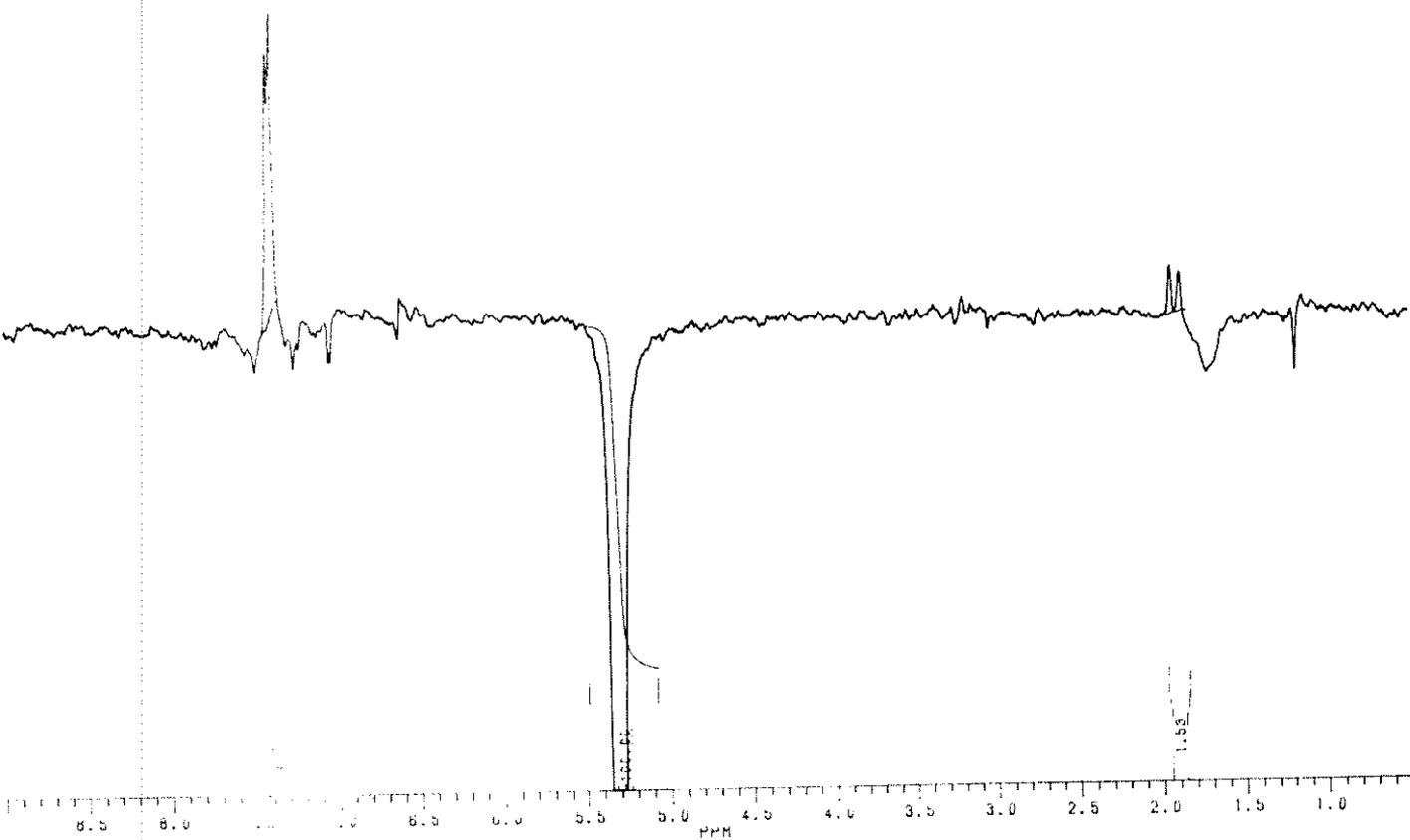
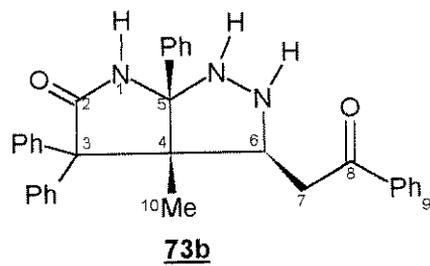


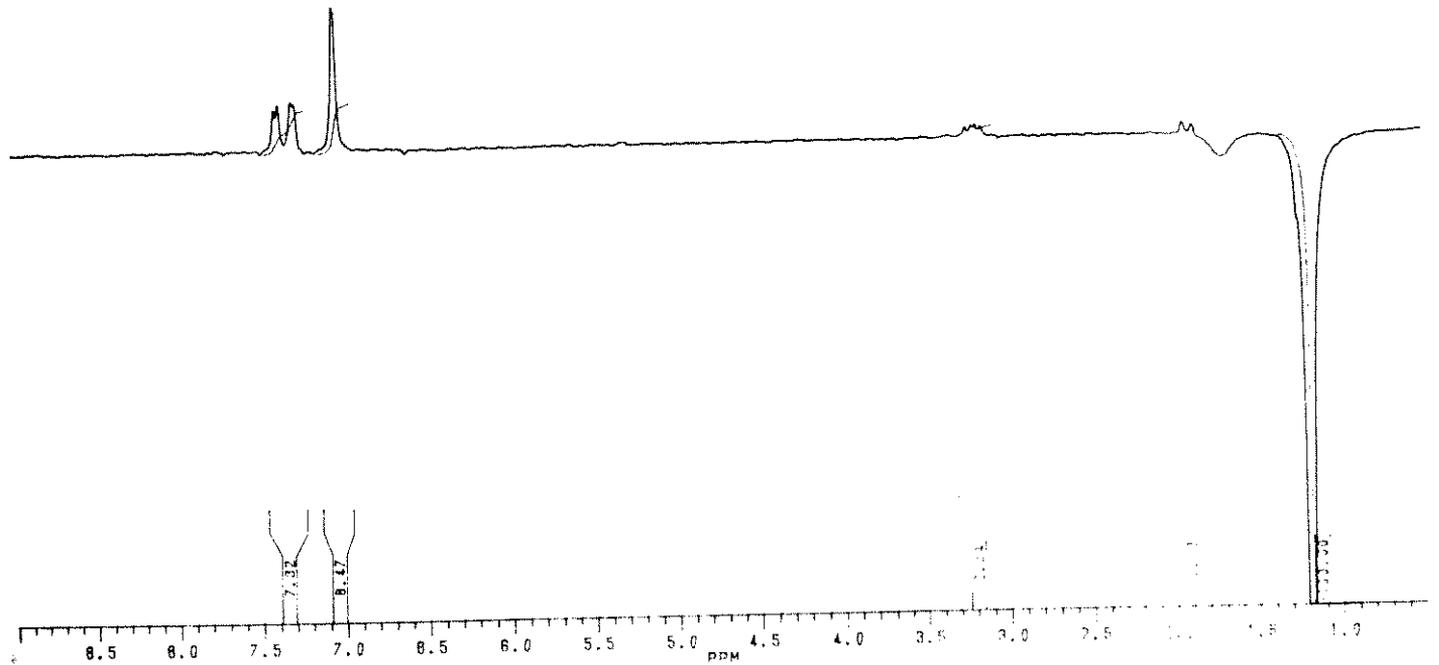
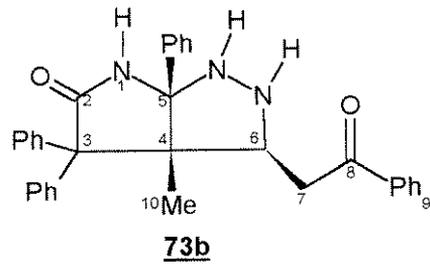


**73b**

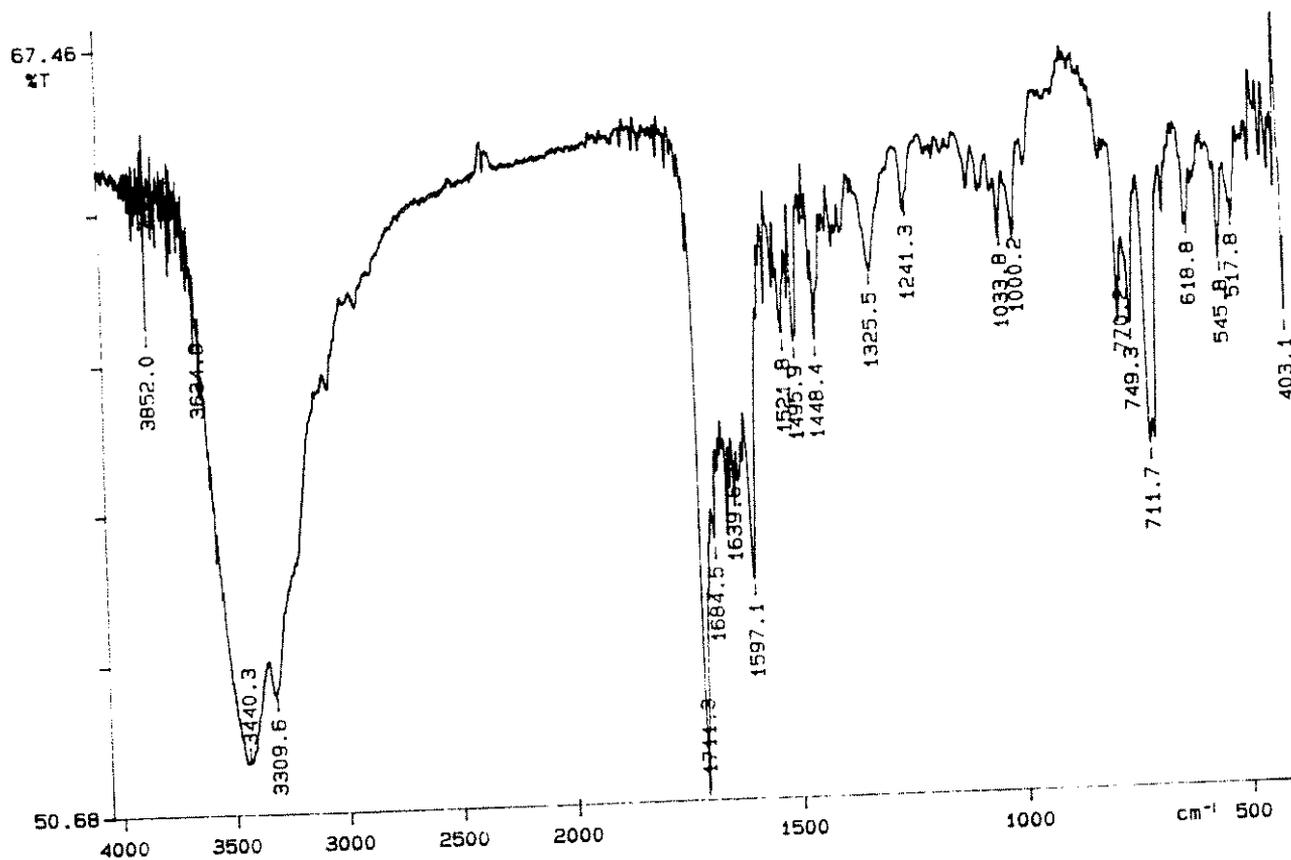
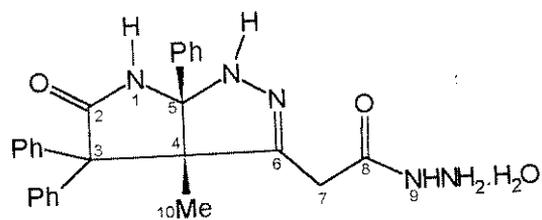


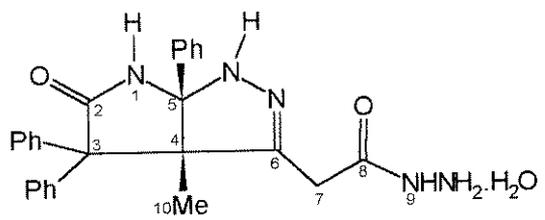
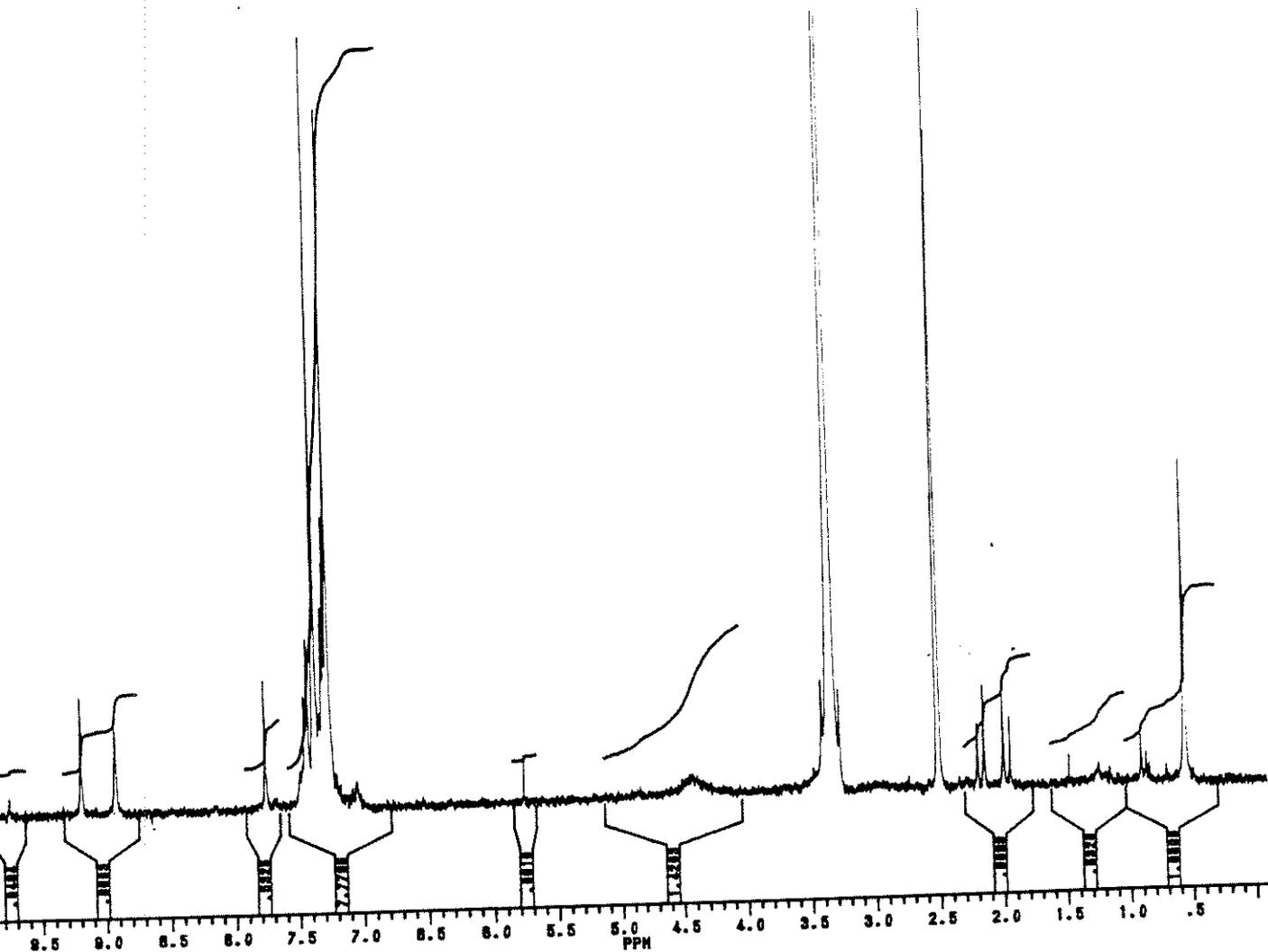


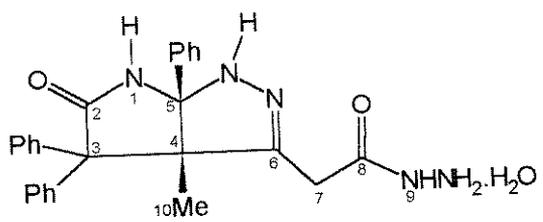








75

**75**