

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**Adição de IN_3 a compostos carbonilados α , β insaturados.
Implicações mecanísticas e sintéticas.**

Patricia Ribeiro de Moura
Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Albert James Kascheres

Setembro - 1997



UNIDADE	IQ
CHAMADA:	1123/97
COMBO B.	32994
ROC.	395/98
C	
D	
RECO	Rib 11 00
ATA	09/03/98
CPD	400/000000000

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

M865a Moura, Patricia Ribeiro
Adição de IN_3 a compostos carbonilados α , β insaturados : implicações mecanísticas e sintéticas / Patricia Ribeiro de Moura. – Campinas, [SP: s.n.], 1997.

Orientador: Albert James Kascheres.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1.*Iodo azida. 2.* Vinil azida. 3.*Diazida. I. Kascheres, Albert James. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Aos meus pais e ao meu irmão, pelo incentivo constante,
e aos meus professores de 1º, 2º e 3º Graus,
pelo estímulo à minha curiosidade.**

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química da UNICAMP, pela infraestrutura adequada para a realização deste trabalho. Ao CNPq e à FAPESP pelo auxílio financeiro.

Aos técnicos de laboratório Cida, Vanda e Chico, pelo pronto atendimento aos nossos pedidos; ao Lindolfo, por manter o laboratório habitável, durante o dia-a-dia atribulado; ao Fontana, Marcos e Cláudio, por terem feito “mágica” com as juntas provenientes dos balões quebrados, recuperando-os com primor; ao Sr. Néelson, pela manutenção do sistema elétrico; aos funcionários da biblioteca Isabel e Toninho, pelo auxílio na busca das referências “perdidas” e pela atenção 100%; à D. Yara e à Paula, pelo auxílio com o xerox dessa dissertação; aos técnicos Cidão (Massa), Manuela (CHN), Raquel e e Márcia (IV), pela presteza na execução dos espectros; às técnicas do RMN Sônia F., Sônia e Paula, pela paciência com o grande número de amostras, assim como pela eficiência na execução dos espectros.

Aos professores Drs. Anita Marsaioli, Fred Fujiwara e Ronaldo Pilli, pela manutenção eficiente do aparato de RMN, fundamental neste trabalho; à professora Dra. Connie e ao Rodinei, por guiarem os meus primeiros passos na Pesquisa; à professora Dra. Eva Magalhães, pelo apoio e estímulo à curiosidade, assim como pelo carinho maternal a mim dispensado.

Aos amigos do grupo : Cintia, Fabiana, Luciana, Márcia, Marcus, Nunes e Silvio, pelo carinho e pelas brincadeiras, transformando o laboratório num local descontraído e produtivo; aos colegas e amigos do andar : Adrian, Claudinha, Denilson, Elias, Luiz, Marcos, Paulão, Paulo T, Rafael e Rodolfo, pelo carinho fraternal e momentos de descontração, entre uma reação e outra; ao Adriano, Adão, Alice, Conceição, Conceição de Fátima, Denise, Marcelo, pela amizade, atenção e solidariedade.

Às amigas-irmãs enantioméricas Mary Anne e Daniela, pelo divertido contato diário, pelos inúmeros passeios ao shopping (deliciosas escapadas na hora do almoço), pelo apoio constante, carinho e amizade infinitos.

Aos amigos *químicos* Aline, Alexandra, André, Cristina, Fabiana, Fabiane, Eugênia, Gianni, Jorge, José Luiz, Karem, Larisse, Lolo, Márcia, Marcos, Meire, Noêmia, Rita de Cássia, Regiane, Renato, Rosiley, Thelma,...; *eng^o elétricos* André, Carlão, Luisão, Hiro, Rubens, Tarcísio,...; *eng^o mecânicos* Ferretti, Gustavo, Luciano, Luiz Filipe, Priscila,...; aos colegas e amigos da J&J; à Alessandra, Lyssa, Vanessa P., Rose, Paulo B., Doca, Fernando, Rosa, Michele,...

Aos amigos comissários Ana Cláudia/Marcelo, Andréa e Paulo, pelo apoio, pelo carinho fraternal e pela grande amizade.

À Valquíria, Helaine e Nelson, por me ajudarem a manter minha saúde mental e orgânica, durante as fases mais estressantes.

Aos meus queridos professores Arlete, José Eduardo, Valdemir e Maria do Rosário, pelo estímulo à minha curiosidade em Física, Química, Matemática e Língua Portuguesa. Como era boa a época do colégio!

Às famílias Amaya, Betttega, Brito, Donzelli, Iorio, Missagia, Sakanaka, Trevizoli, Watanabe e Zwanziger, por serem uma extensão da minha família.

Ao tio Nando, vó Cláudia e familiares, pelo amor, pelo apoio e por respeitarem a minha ausência nos encontros familiares. Ao Iéio (*in memorian*), por me trazer tantas alegrias durante a sua rápida passagem por esse mundo.

Em especial, ao meu professor e orientador Albert James Kascheres, pela dedicada orientação, pelo estímulo à minha curiosidade, e pelo apoio constante. Agradeço às inúmeras e proveitosas conversas “extra-química”, à sua paciência comigo, à amizade e ao carinho dispensados nesses 3 anos de convívio diário.

E, finalmente, agradeço aos inventores do chocolate, da pipoca e do rádio, os meus fiéis companheiros nas incontáveis noites em claro que passei analisando espectros.

RESUMO

Este trabalho foi iniciado com o estudo da adição de IN_3 ao acrilato de metila **1**, uma vez que os dados químicos fornecidos pela literatura^{1,6} não são condizentes com a estrutura do único aduto de iodo azida **3** obtido na adição de IN_3 a **1**. A regioquímica de **3** permitiu a sugestão da participação de um mecanismo radicalar para a sua formação, diferentemente do que é sugerido na literatura.

Realizou-se adições de IN_3 a outros ésteres α , β insaturados derivados do acrilato de metila **1**, caracterizando os adutos de iodo azida através dos espectros de RMN¹H (300 MHz) e de ¹³C dos brutos reacionais. Cruzando-se todos os dados obtidos, é possível sugerir que um mecanismo radicalar está operando, em conjunto com um mecanismo iônico. A observação de adutos *syn* em um tempo curto, assim como um aumento considerável do rendimento quando a reação procede sob atmosfera inerte, em relação à que procede sob ar, num mesmo tempo de reação, permitem a sugestão da participação de um mecanismo radicalar na formação dos adutos de iodo azida.

Por outro lado, quando a adição de IN_3 ocorreu em um maior tempo, observou-se a participação de um mecanismo iônico na formação dos produtos. Comparando-se os rendimentos reacionais para as reações que procederam em atmosferas distintas, foi possível sugerir que o mecanismo radicalar é mais rápido do que o iônico mas, devido à interferência do O_2 atmosférico na propagação da cadeia radicalar, o mecanismo iônico continua operando em um maior tempo de reação sob ar, enquanto que o mecanismo radicalar tem sua velocidade reduzida.

O tratamento de **3** com NaN_3 /acetona levou à formação da diazida **21**, um intermediário importante na desidroalogenação de adutos de iodo azida. Por sua vez, o tratamento de **21** com base (DABCO ou K_2CO_3) levou à formação de um único produto : a α -vinil azida **4**, um composto simples, polifuncionalizado, de grande aplicação sintética. Baseando-se nessa observação experimental, pensou-se num possível método de síntese de α -vinil azidas a partir da eliminação de HN_3 de derivados diazida.

Dessa forma, realizou-se o tratamento das iodo azidas derivadas dos diferentes ésteres α , β insaturados com NaN_3 , na tentativa de sintetizar diazidas derivadas. Na maioria dos casos, não foi possível obter a diazida como único produto, havendo a formação conjunta de produtos de eliminação, de modo que a generalização do método de síntese de α -vinil azidas a partir de diazidas não pode ser feita.

Realizou-se também a adição de IN_3 às amidas α, β insaturadas quirais **68** e **75** (derivados de α -fenil-glicina e de L-prolina), obtendo-se uma mistura complexa de produtos. O tratamento dos adutos de iodo azida com DABCO forneceu duas azirinas derivadas, em proporções de 1,1 : 1 (para a derivada da glicina) e 1,6 : 1 (para a prolina), indicando uma maior seletividade de face para a L-prolina, em virtude do maior impedimento estérico causado pelo anel.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	7
DISCUSSÃO	9
Parte 1 - <u>Adição de IN_3 aos ésteres α, β insaturados</u>	9
1.1 - Acrilato de metila <u>1</u>	9
1.2 - Cinamato de metila <u>7</u>	26
1.3 - Metacrilato de metila <u>29</u>	40
1.4 - Crotonato de metila <u>35</u>	50
1.5 - Tiglato de metila <u>42</u>	63
1.6 - Senecioato de metila <u>48</u>	73
1.7 - α -Metil cinamato de metila <u>54</u>	79
Parte 2 - <u>Adição de IN_3 às amidas α, β insaturadas</u>	89
2.1 - N-terc-butil cinamamida <u>11</u>	89
2.2 - N-benzil cinamamida <u>62</u>	96
2.3 - N-cinamoil- α -fenil-glicina <u>67</u>	99
2.4 - N-cinamoil-L-prolina <u>74</u>	104
CONCLUSÃO	116
PARTE EXPERIMENTAL	118
Informações adicionais	118
Parte 1 - <u>Ésteres α, β insaturados</u>	118
1.1 - Preparação dos ésteres α , β insaturados	118
1.1.1 - Preparação do crotonato de metila <u>35</u>	119
1.1.2 - Preparação do tiglato de metila <u>42</u>	120
1.1.3 - Preparação do senecioato de metila <u>48</u>	120
1.1.4 - Preparação do cinamato de metila <u>7</u>	120
1.1.5 - Preparação do α -metil cinamato de metila <u>54</u>	121
1.2 - Adição de IN_3 aos ésteres α , β insaturados	121
1.2.1 - Adição de IN_3 ao acrilato de metila <u>1</u>	122
1.2.2 - Adição de IN_3 ao metacrilato de metila <u>29</u>	123
1.2.3 - Adição de IN_3 ao crotonato de metila <u>35</u>	123
1.2.4 - Adição de IN_3 ao tiglato de metila <u>42</u>	124
1.2.5 - Adição de IN_3 ao senecioato de metila <u>48</u>	124
1.2.6 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila <u>7</u>	125
1.2.7 - Adição de IN_3 ao α -metil cinamato de metila <u>54</u>	125

1.2.8 - Competição crotonato X cinamato	126
1.3 - Tratamento da iodo azida com base	126
1.3.1 - Tratamento de 3 com base	127
1.3.2 - Tratamento de 30+31 com base	127
1.3.3 - Tratamento de 36 anti+sin com base	128
1.3.4 - Tratamento de 43 anti+sin com base	128
1.3.5 - Tratamento de 49 com base	129
1.3.6 - Tratamento de 8 anti com base	129
1.3.7 - Tratamento de 9 anti+sin com base	130
1.4 - Tratamento da iodo azida com NaN_3	130
1.4.1 - Tratamento de 3 com NaN_3	131
1.4.2 - Tratamento de 30+31 com NaN_3	131
1.4.3 - Tratamento de 36 anti+sin com NaN_3	131
1.4.4 - Tratamento de 43 anti+sin com NaN_3	132
1.4.5 - Tratamento de 49 com NaN_3	133
1.4.6 - Tratamento de 8 anti com NaN_3	133
1.4.7 - Tratamento de 9 anti+sin com NaN_3	133
1.4.8 - Tratamento de 55+56 com NaN_3	133
1.5 - Tratamento da diazida com base	134
1.5.1 - Tratamento de 21 com base	134
1.5.2 - Tratamento de 40 anti+sin com base	135
1.5.3 - Tratamento de 46 anti+sin com base	135
1.6 - Tratamento da iodo azida com solvente	135
1.6.1 - Tratamento de 3 com acetona	136
1.6.2 - Tratamento de 43 anti+sin com acetonitrila	136
Parte 2 - Amidas α, β insaturadas	136
2.1 - Preparação das amidas α , β insaturadas	136
2.1.1 - Preparação da N-terc-butil cinamamida 11	136
2.1.2 - Preparação da N-benzil cinamamida 62	137
2.1.3 - Preparação da N-cinamoil- α -fenil-glicina 67	137
2.1.3.1 - Preparação do éster metílico derivado 68	137
2.1.4 - Preparação da N-cinamoil-L-prolina 74	138
2.1.4.1 - Preparação do éster metílico derivado 75	138
2.1.4.2 - Preparação do éster benzílico derivado 86	139
2.1.4.3 - Preparação do éster terc-butílico derivado 90	139
2.2 - Adição de IN_3 às amidas α , β insaturadas	140
2.2.1 - Adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida 11	141
2.2.2 - Adição de IN_3 à N-benzil cinamamida 62	142
2.2.3 - Adição de IN_3 à N-cinamoil- α -fenil-glicina 67	142
2.2.3.1 - Adição de IN_3 ao éster metílico derivado 68	143
2.2.4 - Adição de IN_3 à N-cinamoil-L-prolina 74	143

2.2.4.1 - Adição de IN_3 ao éster metílico derivado <u>75</u>	143
2.2.4.2 - Adição de IN_3 ao éster terc-butilico derivado <u>90</u>	144
2.3 - Tratamento da iodo azida com base	145
2.3.1 - Tratamento de <u>12</u> <i>anti</i> com base	145
2.3.2 - Tratamento de <u>13</u> <i>anti</i> com base	145
2.3.3 - Tratamento de <u>69</u> <i>anti</i> com base	145
2.3.4 - Tratamento de <u>76</u> <i>anti</i> com base	146
2.4 - Preparação da azirina derivada	146
2.4.1 - Preparação da azirina <u>72</u>	146
2.4.2 - Preparação da azirina <u>79</u>	147
2.5 - Tratamento com TBAB	147
2.5.1 - Tratamento de <u>13</u> <i>anti</i> com TBAB	147
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	148
ESPECTROS	150
TABELAS GERAIS	164

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

atm. reac. - atmosfera reacional

conc. - concentração

d - dubleto

DABCO - 1,4 diazabicyclo [2.2.2]-octano

dd - duplo dubleto

DEPT - enriquecimento por transferência de polarização sem distorção

l - largo

m - multiplete

m.rec. - massa recuperada

N₃ - azida

P.F. - ponto de fusão

Ph - fenila

prod. - produto

q - quarteto

reag. - reagente

rend. - rendimento

s - singleto

t - tripleto

TBAB - brometo de tetra butil amônio

^tBu - grupo terc-butila

tç - traços

INTRODUÇÃO

A adição de IN_3 a cetonas e ésteres α, β insaturados foi examinada por Hassner e colaboradores^{1,2}, sendo proposto um mecanismo análogo ao mecanismo de adição de IN_3 a alcenos, levando em conta a regio e a estereosseletividade das reações^{3,4}. Este mecanismo proposto envolve a adição eletrofilica do I^+ à dupla ligação, formando um intermediário cíclico (ion iodônio) que pode ser representado por três formas de ressonância (Figura 1). A abertura do anel pelo ânion N_3^- ocorre no carbono mais substituído, por razões eletrônicas, formando produtos de adição anti^{2,4,5}.

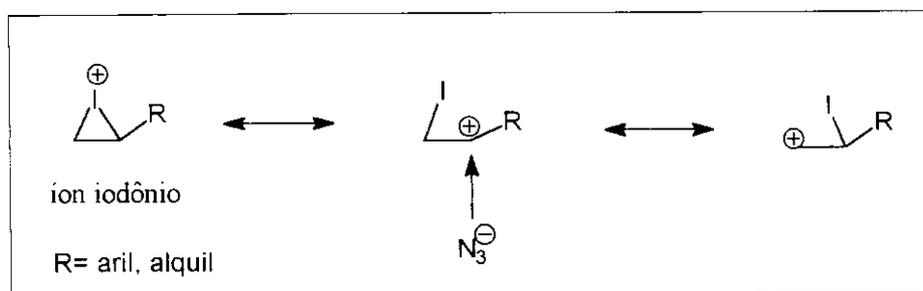
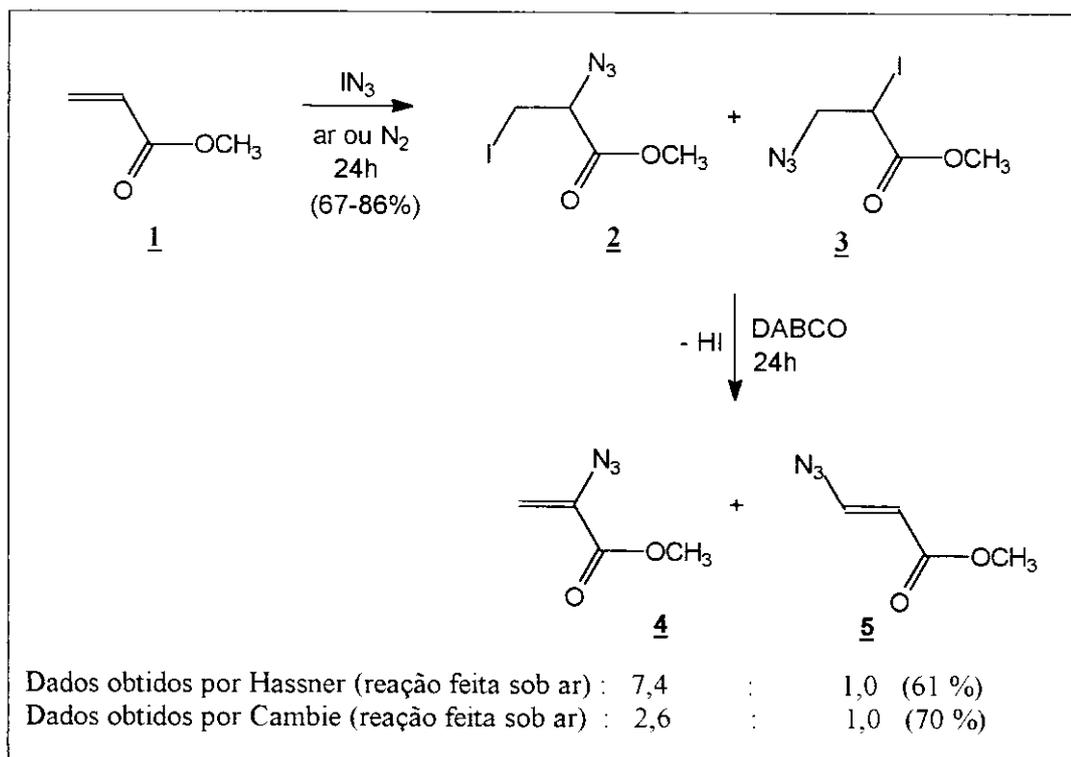


Figura 1 - Íon iodônio e suas formas de ressonância.

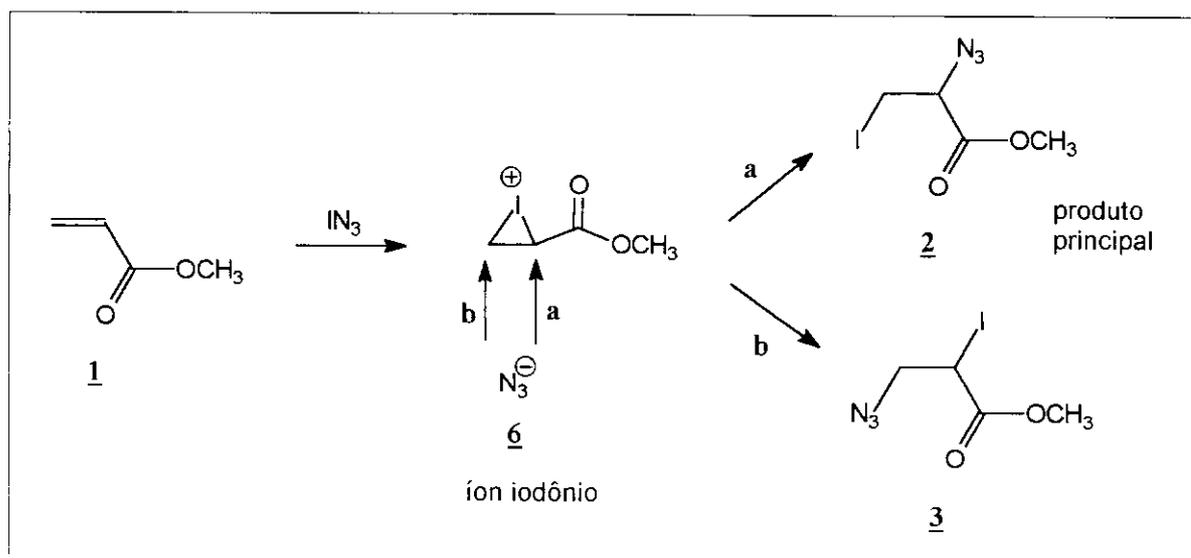
A reação de adição de IN_3 ao acrilato de metila **1** ocorre com um bom rendimento, num período de 24 horas, com a sugestão de formação de dois regioisômeros **2** e **3**, de acordo com Hassner² e Cambie⁶, independentemente da atmosfera reacional (ar ou N_2). A eliminação de HI das iodo azidas **2** e **3** produz uma mistura de duas vinil azidas **4** e **5**, usadas para comprovar a existência dos regioisômeros sugeridos (Esquema 1). Este método tem sido amplamente utilizado por Hassner¹ na elucidação da regioquímica dos adutos de iodo azida.

Os dados obtidos pelos autores são coincidentes no que diz respeito às vinil azidas **4** e **5** formadas, diferindo apenas na proporção das mesmas, indicando que a iodo azida **2** é o produto principal da adição de IN_3 a **1**, uma vez que a eliminação de HI do aduto **2** produz a vinil azida **4**, obtida em maior proporção (Esquema 1). Entretanto, Cambie⁶ observou um pequeno acréscimo da vinil azida **4** em relação à **5**, quando a adição de IN_3 a **1** ocorre sob atmosfera de N_2 , em comparação com a proporção de 2,6 **4** : 1 **5** obtida a partir da eliminação do bruto reacional da reação feita sob ar.



Esquema 1 - Adição de IN_3 ao acrilato de metila 1.

Ambos os autores sugerem que a adição de IN_3 ao acrilato de metila 1 ocorre através de um mecanismo iônico, havendo a formação do íon iodônio intermediário 6 (Esquema 2), em analogia à adição de IN_3 a alcenos simples^{3,4}.

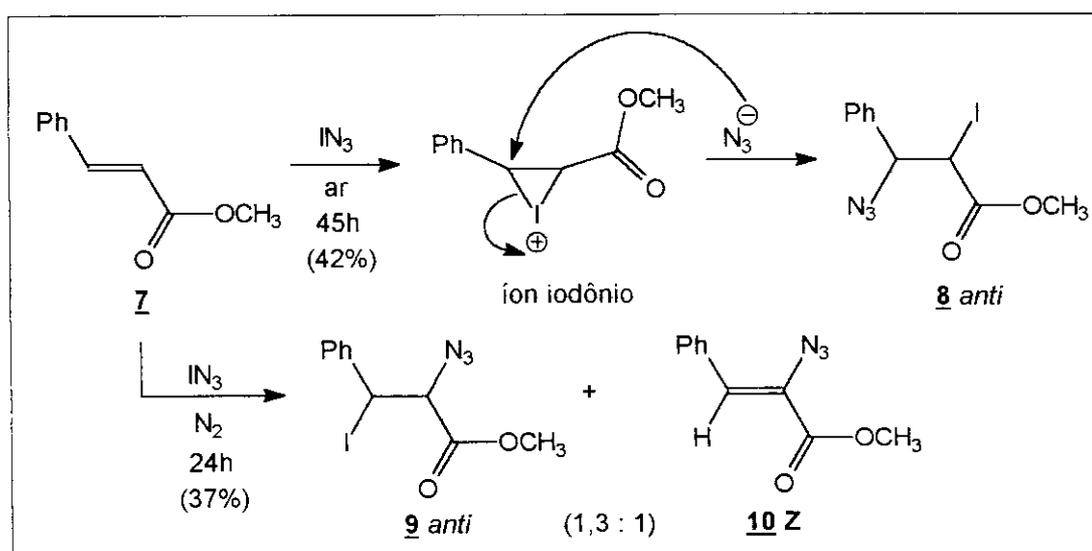


Esquema 2 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de 2 e 3.

Para que o aduto **2** seja formado em maior porcentagem é preciso que ocorra a entrada do ânion N_3^- no carbono alfa à carbonila (caminho **a**), passando por um intermediário com caráter de carbocátion secundário. A presença de uma carbonila vizinha a uma carga positiva desfavorece energeticamente este processo, já que carbonilas (grupos retiradores de densidade eletrônica) desestabilizam cargas positivas vizinhas^{2,5}.

De acordo com Cambie⁶, o mecanismo de adição de IN_3 a ésteres α, β insaturados pode ser predominantemente radicalar num caso, ou totalmente iônico, ou ainda uma mistura de ambos, onde os dois mecanismos agem competitiva ou concomitantemente, dependendo do substrato a sofrer reação e da atmosfera reacional utilizada (ar ou N_2). Esta competição pode ser ilustrada no exemplo a seguir.

A reação de adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**, na presença de ar, leva à formação da iodo azida **8 anti** como único produto. Se a reação ocorre sob atmosfera inerte (N_2), observa-se a formação da iodo azida **9 anti** e da α -vinil azida **10 Z** (Esquema 3).

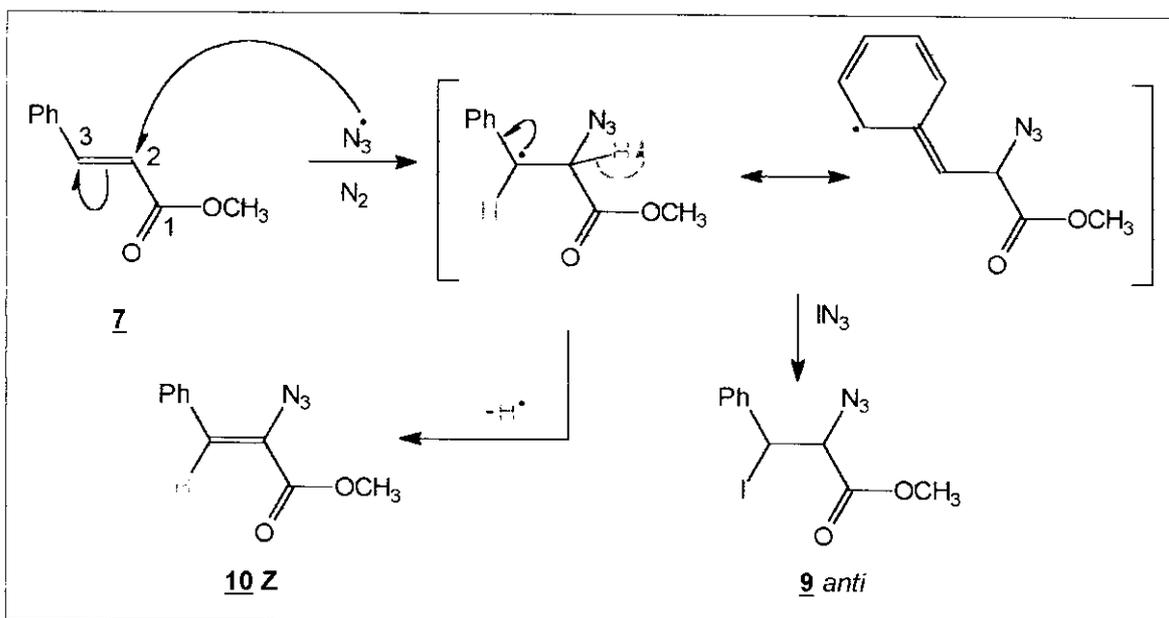


Esquema 3 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**.

De acordo com Cambie⁶, a formação do aduto **8 anti** ocorre através de um mecanismo iônico, com a formação de um íon iodônio intermediário, e com posterior entrada anti do ânion N_3^- no carbono beta à carbonila (carbono benzílico).

Sob N_2 , sugere-se que o mecanismo envolvido é predominantemente radicalar, havendo o ataque inicial do radical N_3^\bullet ao carbono alfa à carbonila (C-2), formando um radical benzílico bastante estável. Uma posterior entrada do átomo de iodo^{3,4,6,7} forma o aduto **9 anti**, mas se

ocorrer a eliminação de um átomo de hidrogênio, obtém-se a α -vinil azida termodinâmica **10 Z** (Esquema 4). Dessa forma, a reação de adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**, que procede sob atmosfera de nitrogênio ou ar, é altamente regio e estereosseletiva⁶.

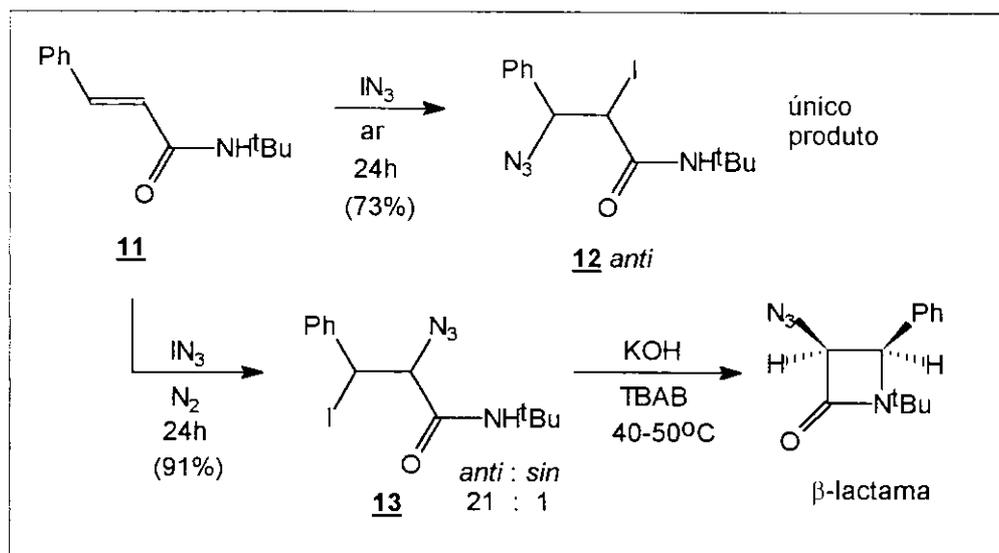


Esquema 4 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **9 anti** e **10 Z**.

Na presença de ar, a reação de adição de IN_3 segue um mecanismo iônico favorecido pelo O_2 atmosférico, uma vez que o mesmo forma peróxido radical ao reagir com intermediários radiculares, inibindo a propagação da cadeia radicalar⁸. Quando a reação ocorre sob atmosfera inerte (N_2), o processo radicalar é dominante, como foi ilustrado pela adição de IN_3/N_2 ao cinamato de metila **7** (Esquemas 3 e 4).

Desse modo, se o raciocínio aplicado para o cinamato **7** pode ser aplicado ao acrilato de metila **1**, a adição de IN_3/N_2 a **1** forneceria principalmente **3** através de um mecanismo radicalar. Mas tanto Hassner como Cambie realizaram a adição de IN_3 a **1**, sob ar e sob N_2 , e alegaram ter obtido os dois adutos de iodo azida (**2** e **3**) nas duas reações, sendo **2** o produto principal.

A adição de IN_3 a amidas α, β insaturadas também foi estudada pelo nosso grupo de pesquisa⁹, variando-se a atmosfera reacional (Esquema 5). Os dados ilustram a mudança de mecanismo conforme a atmosfera reacional é alterada, como pode ser observado na adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida **11**.

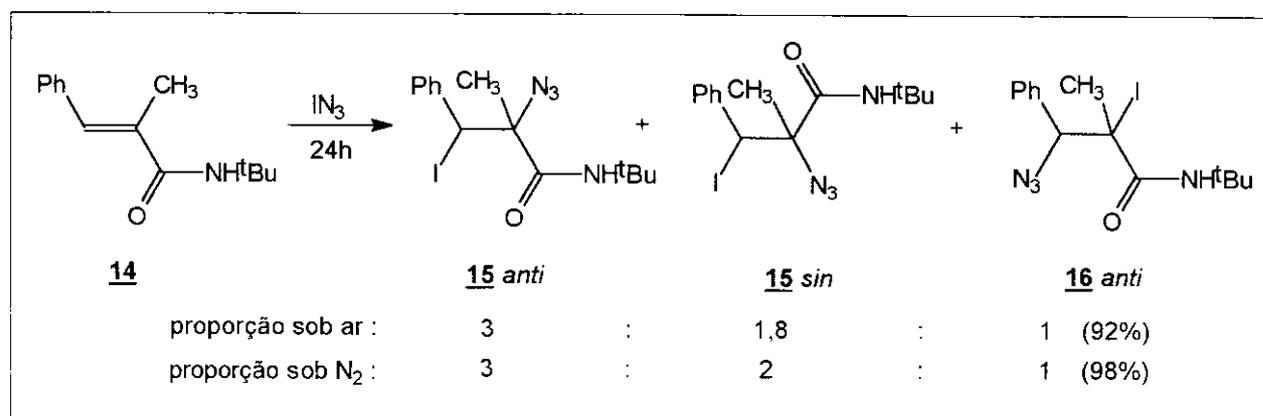


Esquema 5 - Adição de IN_3 à N -terc-butil cinamamida **11**.

Da mesma forma que foi observado para o cinamato de metila **7**, a adição de IN_3/ar à N -terc-butil cinamamida **11** ocorre através de um mecanismo iônico, levando à formação de **12 anti** como único produto. Sob N_2 , sugere-se que o mecanismo radicalar esteja predominando, havendo a formação exclusiva do aduto **13**, numa proporção de 21:1 entre os isômeros *anti* e *sin*.

A regioquímica do aduto **13** permite a formação de uma β -lactama, através de uma ciclização intramolecular promovida por condições básicas de reação. A ciclização intramolecular é estereosseletiva, de modo que o aduto **13 anti** forma a β -lactama *cis* derivada.

A introdução de uma metila alfa à carbonila em **11** forma a α -metil- N -terc-butil cinamamida **14**. A adição de IN_3 a **14** leva à formação dos mesmos produtos, independentemente da atmosfera reacional (ar ou N_2) (Esquema 6).



Esquema 6 - Adição de IN_3 à α -metil N -terc-butil cinamamida **14**.

A obtenção dos mesmos adutos de iodo azida não era esperada, uma vez que os dados mostrados anteriormente sugerem que a atmosfera reacional influencia na regioquímica dos adutos, como foi exemplificado pela adição de IN_3 ao cinamato de metila **7** e à N-terc-butil cinamamida **11** (Esquemas 3 e 5). No caso da adição de IN_3 a **14**, sugere-se que a metila alfa à carbonila esteja exercendo uma influência importante no mecanismo que leva à formação dos adutos **15** *anti+sin* e **16** *anti*.

Visando determinar o porquê da dependência do tipo de mecanismo operante nas adições de IN_3 ao tipo de substrato a sofrer reação, resolveu-se investigar as reações de adição de IN_3 aos ésteres e amidas α, β insaturados aqui apresentados.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal elaborar um mecanismo coerente com todas as observações relacionadas à adição de IN_3 a ésteres α, β insaturados simples, tais como acrilato de metila **1**, crotonato de metila **35**, cinamato de metila **7**, seus derivados α -metilados (metacrilato de metila **29**, tigolato de metila **42** e α -metil cinamato de metila **54**), e o derivado β -metilado do acrilato de metila **1** (senecioato de metila **48**) (Figura 2).

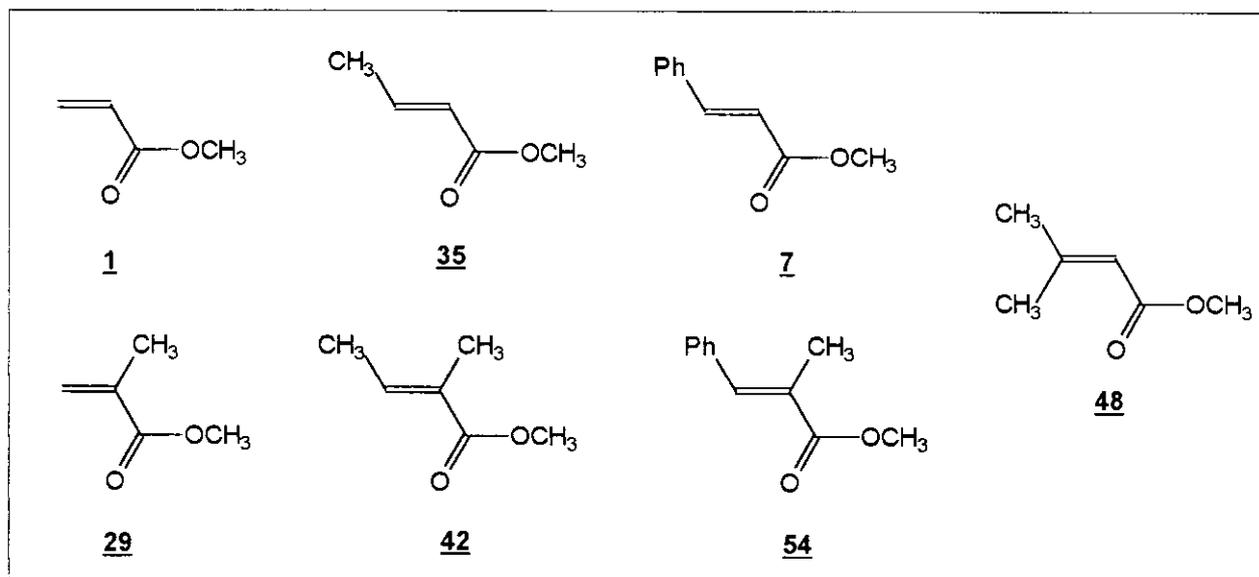


Figura 2 - Ésteres α, β insaturados selecionados para o estudo.

A repetição de algumas das reações realizadas por Cambie e colaboradores⁶ faz-se necessária devido às incoerências encontradas nos dados da literatura, e tem como objetivo comprovar as estruturas dos produtos obtidos, utilizando-se métodos espectrométricos mais sofisticados (RMN^1H de 300 MHz e RMN^{13}C) disponíveis atualmente. As incoerências relacionam-se com a ausência de um mecanismo único que explique a formação dos adutos de iodo azida derivados dos diferentes ésteres apresentados na introdução.

Como exemplo, tem-se a adição de IN_3 ao acrilato de metila **1**, sob ar ou N_2 , que leva à formação dos adutos **2** e **3**, enquanto que para o cinamato de metila **7** tem-se a formação exclusiva do aduto **8 anti** para a reação sob ar, e do aduto **9 anti** e da α -vinil azida **10 Z** para a reação que procede sob atmosfera de N_2 . Desse modo, a repetição de algumas reações é

justificada pela tentativa de elucidação e proposição de um mecanismo coerente, que inclua todos os ésteres e explique também as observações experimentais da literatura^{2,6}.

Reduzindo os tempos de reação, procura-se verificar se ocorre a formação de possíveis intermediários e/ou produtos cinéticos que poderiam sugerir a presença de um mecanismo predominantemente iônico ou radicalar, ou uma mistura de ambos, mantendo-se as mesmas condições reacionais utilizadas na literatura^{1,6}.

Através do entendimento do mecanismo operante na adição de IN_3 a ésteres α , β insaturados, é possível ampliar os estudos sobre amidas α , β insaturadas, uma vez que a N-terc-butil cinamamida **11** e sua derivada alfa metilada **14** já vêm sendo estudadas pelo nosso grupo de pesquisa⁹.

Resolveu-se trabalhar com derivados de α -aminoácidos, tais como a N-cinamoil-L-prolina **17** e a N-cinamoil- α -fenil-glicina **18**. Conforme os resultados obtidos, outras acrilamidas **19** poderiam ser incluídas no estudo (Figura 3).

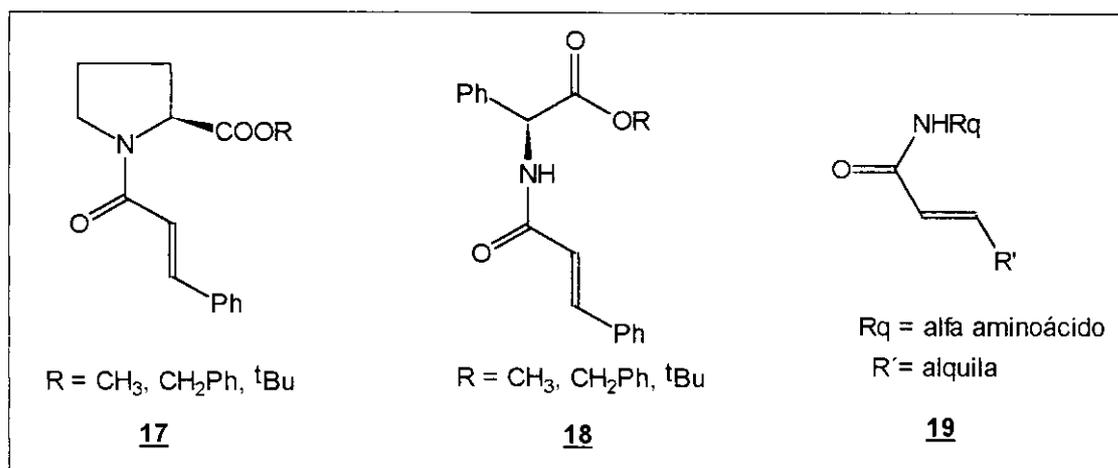
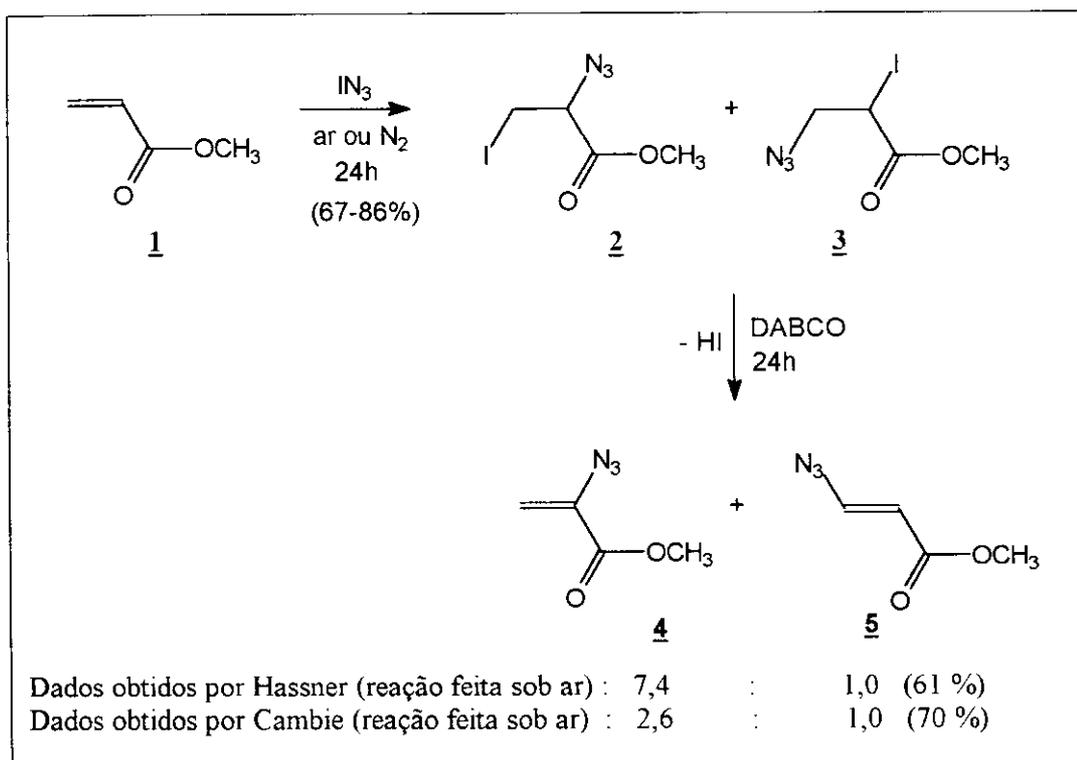


Figura 3 - Derivados de α -aminoácidos selecionados para o estudo.

A utilização de derivados de α -aminoácidos nos chamou a atenção não só pela facilidade de obtenção dos mesmos (ocorrência natural¹⁰), assim como pela presença de um centro quiral responsável por uma atividade ótica específica. A presença de um centro quiral em **17** e **18** poderia induzir uma seletividade de face na adição de IN_3 , após serem determinadas as melhores condições de reação (atmosfera e tempo reacionais) para favorecer um regioisômero em detrimento de outro. Tais condições reacionais serão determinadas após o estudo das reações de adição de IN_3 aos ésteres α , β insaturados selecionados (Figura 2).



Esquema 1 - Adição de IN_3 ao acrilato de metila **1**.

DISCUSSÃO

Parte 1 - Adição de IN_3 aos ésteres α, β insaturados

1.1 - Acrilato de metila 1

De acordo com a literatura, a adição de IN_3 ao acrilato de metila 1 leva à formação de dois regioisômeros 2 e 3, independentemente da atmosfera reacional^{1,6} (Esquema 1). A definição dos adutos de iodo azida foi baseada em dados indiretos, ou seja, na observação de duas vinil azidas 4 e 5 como produtos da reação de desidroalogenação do bruto de iodo azidas. A maior proporção de 4 em relação a 5 foi usada para concluir que a iodo azida 2 é o produto principal na adição de IN_3 a 1.

Visando determinar se haveria alguma variação na proporção dos adutos de iodo azida em um menor tempo de reação, resolveu-se investigar a reação de adição de IN_3/ar ao acrilato de metila 1 em tempos inferiores a 24h. A caracterização do produto de reação foi feita através da análise dos espectros de RMN^1H e de RMN^{13}C do bruto reacional.

Os dados de RMN^{13}C (Espectros n^o2 e n^o3, página 152) foram determinantes na elucidação estrutural do único aduto de iodo azida 3 obtido na reação (Figura 4).

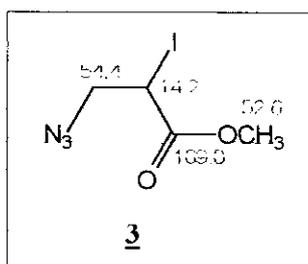


Figura 4 - Dados de RMN^{13}C (CCl_4/TMS ; ppm) para a iodo azida 3.

De acordo com a literatura¹¹, o deslocamento químico de um Csp^3 ligado a um átomo de iodo é inferior ao deslocamento químico de um Csp^3 ligado aos demais halogênios (Br, Cl, F), como pode ser visto nos derivados monohalogenados do etano 20 (Tabela 1).

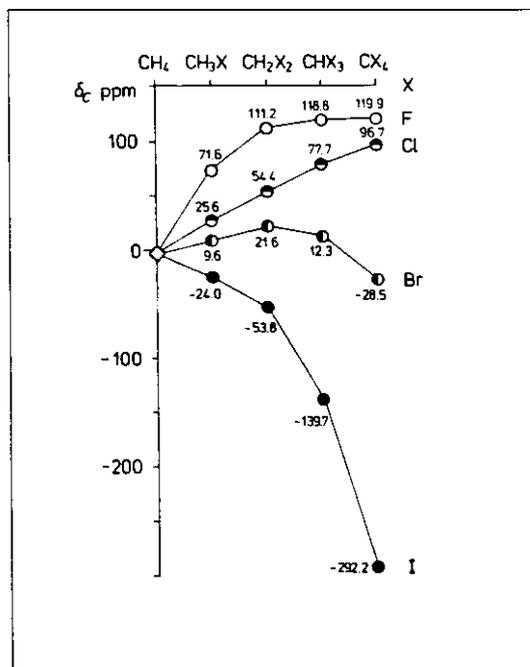


Figura 5 - Variação do deslocamento químico de ¹³C para metanos substituídos.

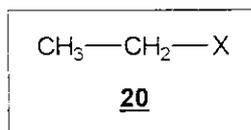


Tabela 1 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃; ppm) para derivados do etano **20**.

X	H	F	Cl	Br	I
δCH ₃	6,50	13,30	17,50	18,95	21,85
δCH ₂ -X	6,50	78,00	38,70	26,95	-0,25

A proteção do átomo de carbono ligado ao átomo de iodo é devido a um maior tamanho do iodo em relação aos demais halogênios, de modo que os elétrons livres no átomo de iodo podem ser “doados” para o átomo de carbono, “protegendo-o”. Em contrapartida, devido a uma maior eletronegatividade do átomo de flúor, o Csp³ ligado diretamente a ele é bastante desprotegido.

De uma forma geral, tem-se na Figura 5 uma idéia da proteção do átomo de carbono quando o mesmo se encontra ligado a um átomo de iodo, em relação aos demais halogênios¹¹. A proteção do átomo de carbono pelo iodo será maior quanto mais substituído estiver esse carbono, da mesma forma que um CF₄ (119,9 ppm) será mais desprotegido do que um CH₃F (71,6 ppm).

Transportando esses conceitos para o nosso objeto de estudo, a iodo azida **3** (Figura 4), observa-se uma coerência com os derivados monohalogenados do etano **20** (Tabela 1). No caso do aduto **3**, o Csp³ alfa à carbonila ligado ao átomo de iodo “aparece” em campo alto (14,2 ppm) devido à proteção do carbono ocasionada pelos elétrons livres do átomo de iodo. O grupo azida, por sua vez, desprotege o átomo de carbono pela maior eletronegatividade do átomo de nitrogênio em relação ao átomo de iodo, fazendo com que o Csp³ ligado diretamente ao grupo azida (N₃) “apareça” em campo mais baixo (54,4 ppm).

Com a obtenção de um DEPT 135 é possível diferenciar um CHI protegido de um sinal relativo a um CH₂N₃ desprotegido, que aparece invertido (negativo). Essa diferença de deslocamento permitiu a fácil identificação do aduto **3**, sem haver quaisquer indícios do isômero **2**, cujos sinais no espectro de RMN¹³C/DEPT 135 deveriam ser observados em campo alto como um CH₂I sp³ (negativo) e um CHN₃ sp³ em campo baixo (positivo).

Comparando os dados experimentais de RMN¹³C obtidos para o aduto **3** (Figura 4) com os dados fornecidos pela literatura⁶ para o bruto reacional da adição de IN₃/ar/24h a **1**, observa-se que há coerência entre os mesmos. Os dados apontam para a presença do aduto de iodo azida **3**

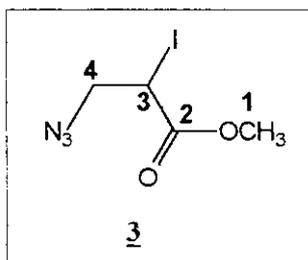


Tabela 2 - Comparação dos dados de RMN¹³C (ppm) do aduto 3 com a literatura⁶.

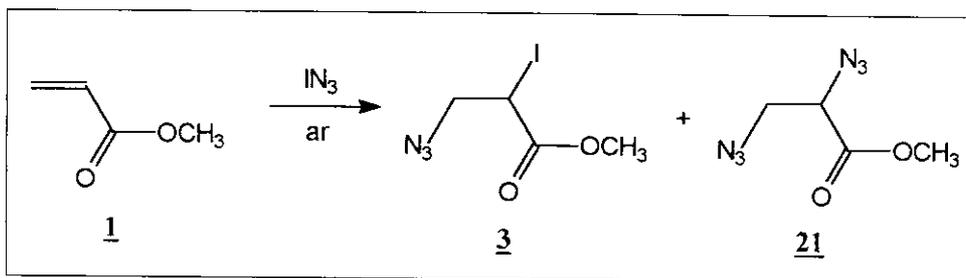
fonte	solvente	C-1	C-2	C-3	C-4
literatura ⁶	CDCl ₃	53,2	170,0	14,8	54,7
experimental	CCl ₄	52,6	169,0	14,2	54,4

(Tabela 2), havendo apenas uma pequena diferença entre os valores de deslocamento químico de carbono devido à mudança de solvente (utilização do CCl_4 ao invés de CDCl_3).

Mesmo fornecendo dados de RMN^{13}C compatíveis com uma única estrutura 3 (Tabela 2), Cambie foi induzido a pensar que ambos os adutos 2 e 3 haviam sido formados na adição de IN_3 a 1, uma vez que o mecanismo iônico^{1,6} explicava a formação de 2 como produto principal, e a formação das vinil azidas 4 e 5, na reação de desidroalogenação, reforçava a hipótese da existência dos dois regioisômeros 2 e 3 no bruto reacional (Esquema 1).

Os dados relativos às diversas reações de adição de IN_3 ao acrilato de metila 1 (Esquema 7) estão organizados na Tabela 3. Importante ressaltar que a proporção entre os reagentes foi mantida constante, de acordo com a literatura^{1,6}.

O IN_3 (de cor amarelo-alaranjada característica¹²) é gerado *in situ* a partir de ICl e NaN_3 , em CH_3CN a -10°C . A utilização de 2,5 equivalentes de NaN_3 : 1,13 equivalentes de ICl é necessária porque estudos anteriores¹³ comprovaram que a espécie reativa IN_3 está presente no meio reacional na forma de um complexo 1:1 do tipo $\text{IN}_3 \bullet \text{NaN}_3$.



Esquema 7 - Adição de IN_3 /ar ao acrilato de metila 1.

Tabela 3 - Dados relativos à adição de IN_3 /ar ao acrilato de metila 1.

reação	tempo	<u>1</u> : NaN_3 : ICl	rendimento (%)	<u>3</u> : <u>21</u>
01	03 min	1 : 2,5 : 1,13	20,0	1 : 0
02	15 min	1 : 2,5 : 1,13	27,3	1 : 0
03	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	31,1	1 : 0
04	7 h	1 : 2,5 : 1,13	55,5	1 : 0
05	17h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	88,3	1 : traços
06	24 h	1 : 2,5 : 1,13	89,1	1 : traços
07	39h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	91,2	5 : 1

O rendimento indicado na tabela acima representa a porcentagem da quantidade de moles de produto obtida sobre o número de moles de olefina 1 reagente.

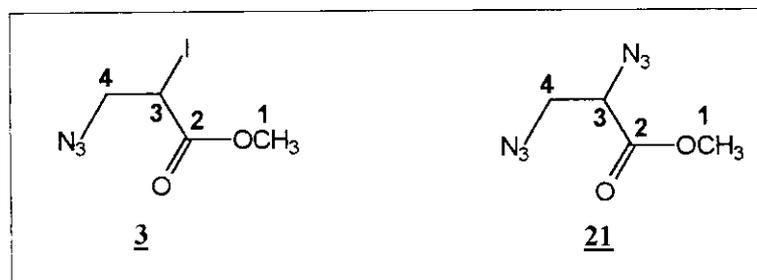
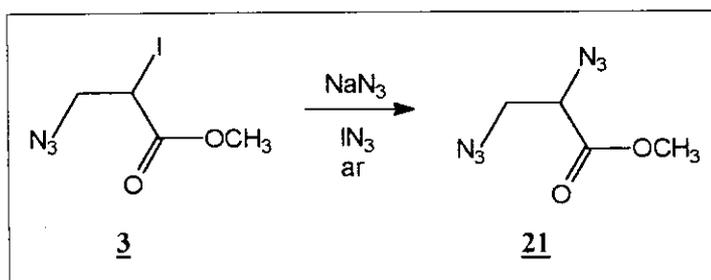


Tabela 4 - Comparação dos dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) dos adutos **3** e **21**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
3	52,6	169,0	14,2	54,4
21	52,5	167,5	61,0	51,5



Esquema 8 - Formação de **21** a partir de **3** na presença de IN₃/ar.

Observando os dados da Tabela 3, verifica-se que o aduto **3** é formado em três minutos de reação, apesar do rendimento ser baixo (Tabela 3, reação 01). Por outro lado, os rendimentos são crescentes com o tempo reacional.

Para nossa surpresa, em 39 horas e 40 minutos de reação (Tabela 3, reação 07) foram detectados outros sinais no espectro de RMN¹³C do bruto reacional relativos a um segundo produto. Uma análise minuciosa do espectro de RMN¹³C, em particular do DEPT 135, permitiu a identificação de um CHN₃ desprotegido (em 61,0 ppm) e um CH₂N₃ na mesma molécula, o que nos levou a sugerir que esse segundo produto seria a diazida **21** (Figura 6).

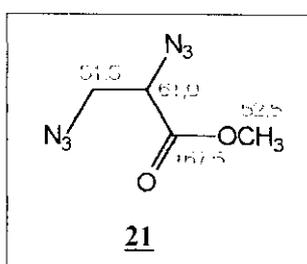


Figura 6 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para a diazida **21**.

Comparando-se os dados de RMN¹³C do aduto de iodo azida **3** com a diazida **21**, observa-se uma grande desproteção do C-3 da diazida **21** em relação ao C-3 do aduto **3** devido à presença do grupo azida alfa à carbonila no aduto **21** (Tabela 4).

Uma vez detectada a diazida **21** em 39 horas e 40 minutos de reação, reduziu-se o tempo reacional para determinar em que momento estaria ocorrendo a formação de **21**, sendo possível constatar que a formação da diazida é relativamente lenta, uma vez que a mesma só começa a aparecer após 7 horas de reação (Tabela 3).

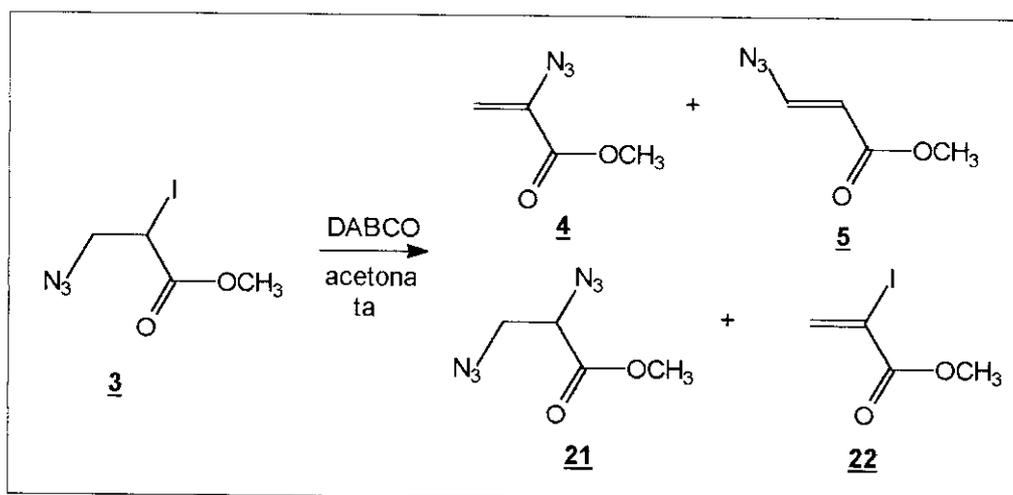
A formação da diazida **21** durante a adição de IN₃/ar ao acrilato de metila **1** deve envolver uma determinada concentração do aduto **3** para que haja a substituição do átomo de iodo alfa à carbonila pelo grupo azida (Esquema 8), uma vez que a proporção estequiométrica para a reação de adição de IN₃ é de 1 olefina : 1,13 IN₃•NaN₃. Desse modo, o excesso de íons N₃⁻ em solução é responsável pela formação de **21** a partir da iodo azida **3**.

Como foi apresentado na introdução, a proporção de 1 **3** : 2,6 **2** estabelecida por Cambie foi obtida por extrapolação da proporção das duas vinil azidas **5** e **4** formadas com o tratamento do bruto reacional de iodo azidas com DABCO/acetona/24h (Esquema 1). Este método de desidroalogenação do bruto reacional é muito aplicado para se determinar a proporção dos adutos

de iodo azida formados¹, uma vez que a proporção das vinil azidas reflete a proporção dos adutos, mas neste tipo de extrapolação não se leva em consideração a possibilidade de algum rearranjo em DABCO/acetona das vinil azidas e/ou das iodo azidas presentes no meio reacional.

Sabendo-se que ocorre a formação de um único aduto de iodo azida **3** nas reações de adição de IN_3 ao acrilato de metila **1** através da análise dos espectros de RMN^{13}C do bruto reacional (Figura 4, Tabela 2), como se explica a formação de duas vinil azidas **4** e **5** a partir de um único aduto **3**?

Realizou-se, então, a reação de desidroalogenação da iodo azida **3** utilizando-se DABCO/acetona, em diferentes tempos (Tabela 5), tentando-se manter uma concentração de base constante, para verificar a influência do tempo de reação na formação dos produtos (Esquema 9). Acompanhou-se a variação da proporção dos mesmos através dos espectros de RMN^1H (300 MHz) e RMN^{13}C do bruto reacional.



Esquema 9 - Desidroalogenação de **3** na presença de DABCO/acetona/ta.

Tabela 5 - Reação de **3** com DABCO/acetona/ta em diversos tempos.

reação	tempo	3 : DABCO	m.rec. (%)	3 : 4 : 5 : 21 : 22
01	1 h	1 : 1,21	54,1	21,4 : 2,4 : 6 : 9,4 : 1
02	3 h	1 : 1,22	48,7	16,8 : 10 : 16,1 : 14,1 : 1
03	6 h	1 : 1,23	40,2	1 : 1,2 : 1,9 : 1,9 : 0
04	18 h	1 : 1,22	33,2	0 : 1 : 2,6 : 3,3 : 0
05	24 h	1 : 1,25	38,4	0 : 1 : 1,2 : 1,1 : 0
06	48 h	1 : 1,24	29,1	0 : 1,9 : 3,1 : 1 : 0
07	72 h	1 : 1,22	27,4	0 : 1 : 1,5 : 1,3 : 0

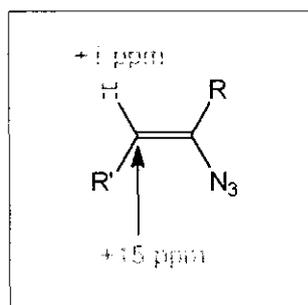


Figura 7 - Proteção dos átomos de carbono e de hidrogênio pelo grupo azida¹¹.

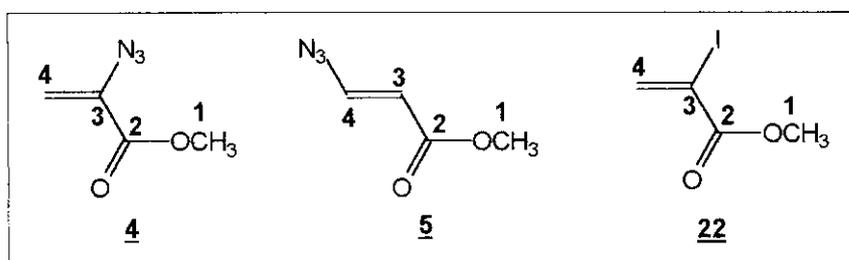


Tabela 6 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos 4, 5 e 22.

composto	OCH ₃	H-3	H-4
<u>4</u>	3,81	-	5,34 e 5,83 (d, J=1,5 Hz)
<u>4</u> [*]	3,85	-	5,35 e 5,83 (d, J=1,6 Hz)
<u>5</u>	3,74	5,67 (d, J=13,6 Hz)	7,32 (d, J=13,6 Hz)
<u>5</u> [*]	3,75	5,67 (d, J=14 Hz)	7,33 (d, J=14 Hz)
<u>22</u>	3,80	-	6,56 e 7,41 (d, J=1,1 Hz)

^{*} literatura⁶

Tabela 7 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos 4, 5 e 22.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>4</u>	53,1	162,7	136,6	111,5
<u>5</u>	51,4	166,5	109,4	144,5
<u>22</u>	53,2	161,7	95,8	139,1

A porcentagem de massa recuperada equivale à quantidade de produto obtida, descontando-se a quantidade da iodo azida **3** que não reagiu. Observou-se experimentalmente um maior escurecimento do material durante o tratamento das reações que procederam em um maior tempo, indicando uma possível decomposição dos produtos formados, o que pode explicar a diminuição da quantidade de massa recuperada com o aumento do tempo reacional.

Analisando os dados da Tabela 5, observa-se a formação da diazida **21** em maior quantidade e em pouco tempo de reação (reação 01), além da presença de outros três compostos e da iodo azida **3**. Todos os compostos foram identificados e caracterizados através de uma análise minuciosa dos espectros de RMN¹H e de RMN¹³C do bruto reacional (Tabelas 6 e 7).

Além dos produtos acima caracterizados, observou-se a presença de sinais de pequena intensidade (traços) no RMN¹H do bruto reacional. Sugere-se que esses sinais sejam oriundos de possíveis dimerizações ou processos intermoleculares, ou relativos a produtos de decomposição, mas a sua caracterização não foi possível.

A identificação de **4** e **5** foi feita através do espectro de RMN¹H, uma vez que existe uma grande diferença do valor da constante de acoplamento (J) dos CH vinílicos geminais de **4** (J=1,5 Hz) em comparação com o valor de J relativo aos CH olefinicos trans de **5** (J=13,6 Hz). Como **22** se assemelha a **4**, foi possível detectar dois sinais relativos aos CH vinílicos em 6,56 e 7,41 ppm com J=1,1 Hz, um valor de J característico¹¹ de acoplamento de CH geminal sobre Csp².

De acordo com a literatura¹¹, quando o grupo azida se encontra ligado a um Csp², num alceno simples, o átomo de hidrogênio trans ao grupo azida tem o seu deslocamento químico variado de 1 ppm (para campo alto), enquanto que o átomo de carbono ao qual esse hidrogênio está ligado é protegido cerca de 15 ppm (Figura 7), em relação ao alceno simples que não contém o grupo azida (N₃) ligado ao Csp².

Observa-se no espectro de RMN¹H uma proteção dos CH₂ vinílicos (H-4) de **4** em relação a **22** (Tabela 6) devido a uma possibilidade de conjugação do grupo azida com a dupla ligação, havendo uma proteção do CH₂ beta à carbonila em **4**. Por outro lado, o átomo de iodo retira densidade eletrônica por efeito de eletronegatividade, desprotegendo o CH₂ beta à carbonila (H-4) de **22**. Os dados que obtivemos são consistentes com os dados fornecidos pela literatura^{1,6}.

No espectro de RMN¹³C de **3** observou-se uma grande proteção do Csp³-I em relação ao Csp³-N₃ (Tabela 4), proteção esta justificada pelos elétrons livres do átomo de iodo. Essa proteção pode ser vista também nos compostos **4** e **22**, quando os deslocamentos do Csp² alfa à carbonila (C-3) são comparados (Tabela 7). Em contrapartida, os deslocamentos químicos dos

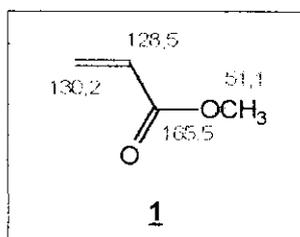


Figura 9 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o acrilato de metila **1**.

Tabela 8 - Proporção **4** : **5** obtida a partir da desidroalogenação da iodo azida **3**.

reação	tempo	temperatura	conc.DABCO	rend. (%)	4 : 5
01 ¹	16 h 30 min	5 °C	-	61	4 : 1
02 ⁶	24 h	0 °C	105 mM	70	2,6 : 1
03 [*]	24 h	ambiente	125 mM	38,4	1 : 1,5

* experimental

Tabela 5 - Reação de **3** com DABCO/acetona/ta em diversos tempos.

reação	tempo	3 : DABCO	m.rec. (%)	3 : 4 : 5 : 21 : 22
01	1 h	1 : 1,21	54,1	21,4 : 2,4 : 6 : 9,4 : 1
02	3 h	1 : 1,22	48,7	16,8 : 10 : 16,1 : 14,1 : 1
03	6 h	1 : 1,23	40,2	1 : 1,2 : 1,9 : 1,9 : 0
04	18 h	1 : 1,22	33,2	0 : 1 : 2,6 : 3,3 : 0
05	24 h	1 : 1,25	38,4	0 : 1 : 1,2 : 1,1 : 0
06	48 h	1 : 1,24	29,1	0 : 1,9 : 3,1 : 1 : 0
07	72 h	1 : 1,22	27,4	0 : 1 : 1,5 : 1,3 : 0

CH₂ sp² de **4** e **22** (C-4) apresentam uma “inversão” de proteção: o C-4 de **4** é mais protegido que o C-4 de **22**, provavelmente devido à possibilidade de conjugação do grupo azida com a dupla ligação^{2,14} (Figura 8).

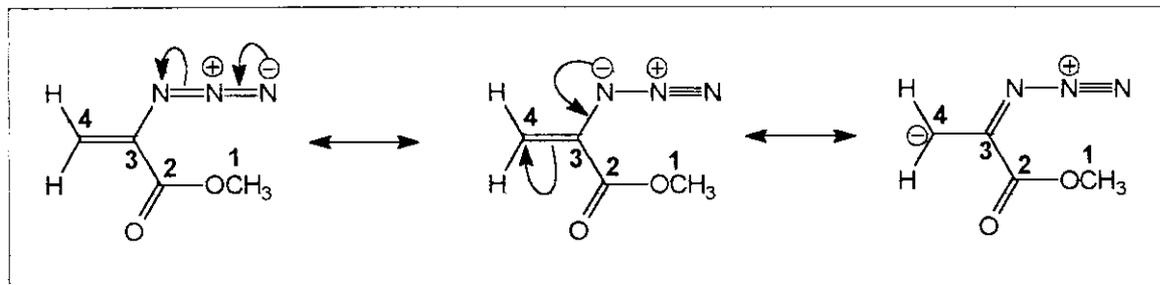


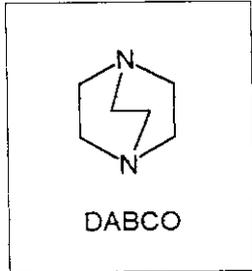
Figura 8 - Formas de ressonância da conjugação entre o grupo azida e a dupla ligação.

A densidade de carga negativa pode estar localizada no carbono beta à carbonila (C-4) através da conjugação do grupo azida com a dupla ligação, havendo uma proteção do CH₂ vinílico da vinil azida **4**. Essa conjugação não é possível em **22** quando o átomo de iodo está ligado ao carbono alfa à carbonila (C-3), de modo que o deslocamento químico do CH₂ vinílico (C-4) de **22** (139,1 ppm) se aproxima do valor do CH₂ vinílico do acrilato de metila (130,2 ppm) (Figura 9).

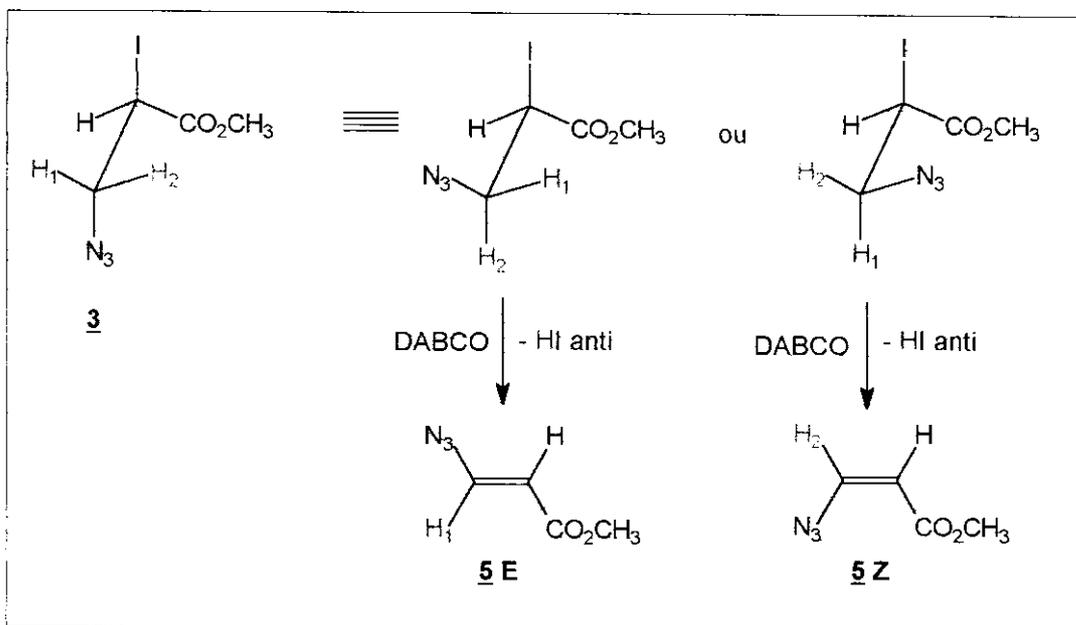
Realizou-se uma reação controle para verificar se a iodo azida reagente **3** sofria alguma transformação na presença de acetona: deixou-se **3** solubilizada em acetona, sob agitação, à temperatura ambiente, por um período de 48 horas. O espectro de RMN¹H obtido após esse tempo confirmou o fato de que a iodo azida **3** permanece estável em solução de acetona. Sugere-se, então, que a base (DABCO) seja a responsável pela formação das duas vinil azidas **4** e **5** a partir de um único aduto de iodo azida **3**.

Observa-se que a quantidade da β-vinil azida **5** é superior à quantidade da vinil azida **4** (Tabela 5), diferentemente do que foi apontado na literatura (2,6 **4** : 1 **5**). Vale a pena ressaltar que as reações realizadas por Cambie⁶ foram feitas a 0°C, enquanto que as reações aqui realizadas foram mantidas à temperatura ambiente (Tabela 8).

Sabe-se que a eliminação de HI é anticoplanar, e como há a possibilidade da retirada de dois prótons beta à carbonila, deve estar havendo uma preferência pela retirada daquele próton que leva à formação da β-vinil azida **5** E, identificada pela constante de acoplamento J=13,6 Hz referente aos CH olefinicos trans (Tabela 6). A β-vinil azida **5** com estereoquímica E é mais



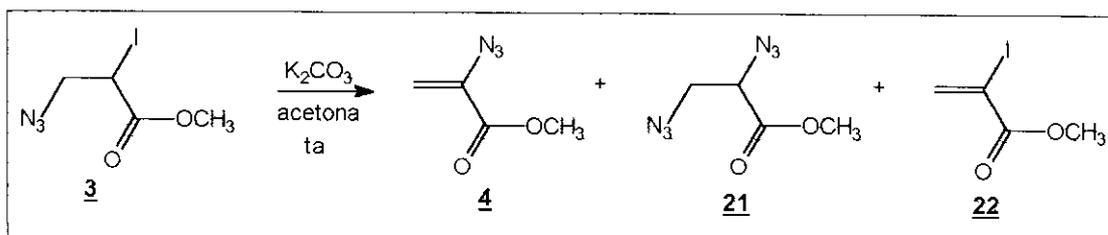
estável que a **5 Z**, uma vez que os grupos azida (N_3) e carbonila ($C=O$) possuem posições relativas trans, havendo uma deslocalização de elétrons através da conjugação entre esses grupos.



Esquema 10 - Duas possibilidades de eliminação de HI de **3** na presença de DABCO.

Sugere-se que a base (DABCO) esteja promovendo a retirada do próton H_1 através de um mecanismo de eliminação com caráter E_2 , uma vez que o átomo de iodo é um bom grupo abandonador¹⁶ (Esquema 10). Por outro lado, o DABCO poderia estar agindo como um nucleófilo, “atacando” o carbono alfa à carbonila, promovendo a saída do átomo de iodo. A abstração do próton H_2 por outra molécula de DABCO e sua simultânea saída formaria **5 E**.

Para comparar o tipo de mecanismo envolvido na desidroalogenação do aduto **3**, utilizou-se K_2CO_3 como base (Esquema 11), mantendo-se as mesmas condições reacionais utilizadas para as reações com DABCO/acetona. Os produtos (Tabela 9) foram caracterizados através dos espectros de RMN^1H (300 MHz) e $RMN^{13}C$.



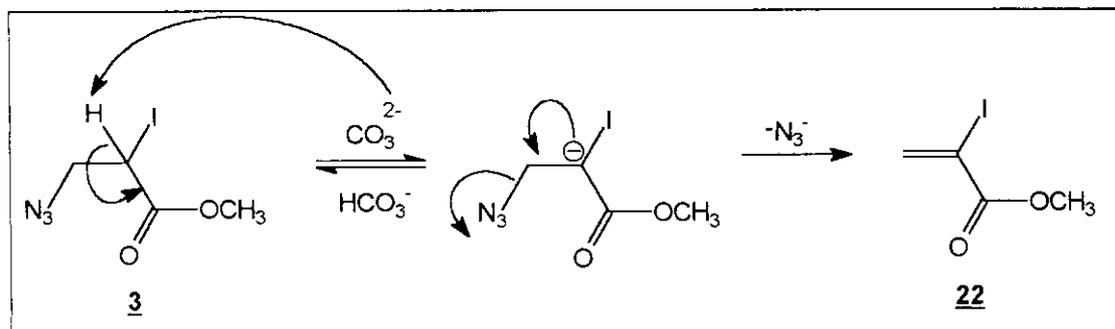
Esquema 11 - Desidroalogenação de **3** na presença de K_2CO_3 /acetona/ta.

Tabela 9 - Reação de **3** com K_2CO_3 /acetona/ta em diversos tempos.

reação	tempo	3 : K_2CO_3	m.rec. (%)	3 : 4 : 21 : 22
01	1 h	1 : 1,24	75,9	12 : 0 : 0 : 1
02	3 h	1 : 1,22	84,9	28 : 1 : 6 : 7
03	6 h	1 : 1,22	72,7	11 : 1 : 6 : 3,5
04	18 h	1 : 1,25	65,5	9 : 1 : 7 : 3,5
05	24 h	1 : 1,20	39,6	0 : 1,9 : 1,2 : 1
06	48 h	1 : 1,22	36,7	0 : 2,9 : traços : 1
07	72 h	1 : 1,23	31,5	0 : 2,5 : traços : 1

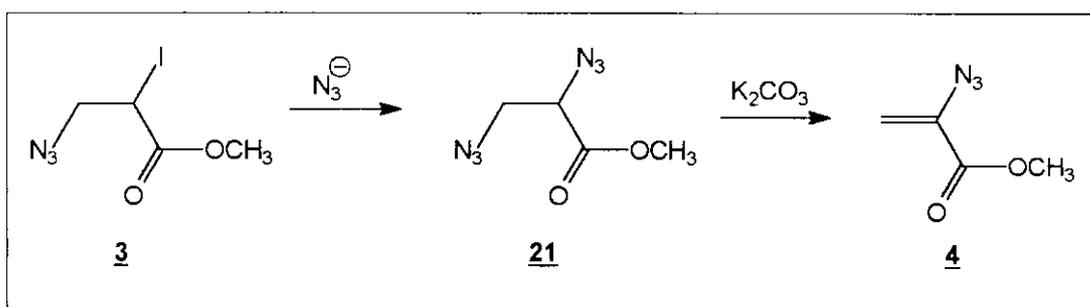
Nesse caso, a porcentagem de massa recuperada significa a quantidade de massa de produto obtida pela quantidade de iodo azida **3** reagente, sem descontar a quantidade de **3** que não reagiu. Em um maior tempo de reação observa-se uma diminuição da porcentagem de massa recuperada, da mesma forma que foi observado para o tratamento de **3** com DABCO, indicando que pode estar havendo uma decomposição dos produtos em um maior tempo de reação.

Em 1h de reação (Tabela 9, reação 01) observa-se somente a formação do alceno **22** em pequena quantidade, indicando que a saída de HN_3 é um processo rápido, uma vez que o $H\alpha$ à carbonila é ácido o suficiente para ser abstraído pela base CO_3^{2-} , formando um ânion que pode ser estabilizado através da conjugação com a carbonila (Esquema 12). Em coerência com os dados obtidos, sugere-se que o K_2CO_3 possa estar agindo de acordo com um mecanismo com caráter E_{1cb}^{16} , diferentemente do que foi mostrado para o DABCO anteriormente, uma vez que o CO_3^{2-} não pode atuar como um nucleófilo.

Esquema 12 - Mecanismo de eliminação de HN_3 do aduto **3** na presença de K_2CO_3 .

O grupo azida não é um bom grupo abandonador como o átomo de iodo e, portanto, a eliminação de HN_3 é favorecida pela saída do $\text{H}\alpha$ ácido¹⁷, em comparação com a eliminação anti concertada de HI de **3** sugerida para a formação de **5 E** (Esquema 10).

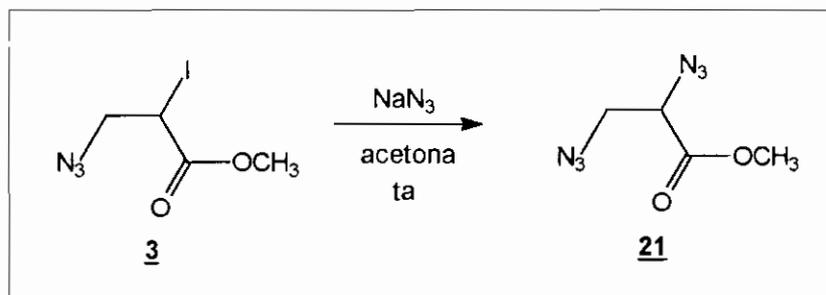
A presença de íons N_3^- em solução possibilita a substituição do átomo de iodo alfa à carbonila do aduto **3** pelo grupo azida, formando a diazida **21**. A partir de 3 horas de reação (Tabela 9, reação 03), a diazida **21** pode ser encontrada, sendo consumida até 48 horas de reação (reação 06). O consumo de **21** é acompanhado por um aumento da quantidade de **4** (reações 04-07), o que pode sugerir que **4** esteja sendo formado a partir da eliminação de HN_3 de **21** pela ação do K_2CO_3 (Esquema 13).



Esquema 13 - Obtenção de **4** a partir de **3**, passando por **21**.

Comparando-se os dados das Tabelas 5 e 9, pode-se concluir que o DABCO age no sentido de formar a β -vinil azida **5** mais estável (com estereoquímica **E**), através de um mecanismo com caráter E_{2c} , enquanto que o K_2CO_3 participa na desidroalogenação de **3** através de um mecanismo com caráter E_{1cb} , que leva à formação da α -vinil azida **4** como produto majoritário, após eliminação de HN_3 de **21**.

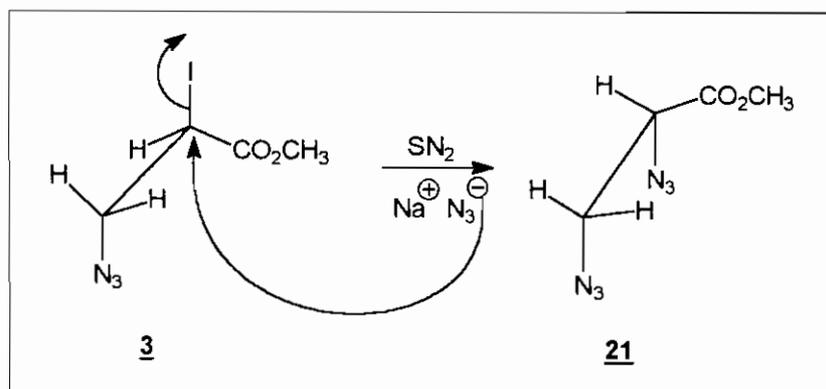
Para confirmar a formação da diazida **21**, realizou-se a reação da iodo azida **3** com NaN_3 /acetona (Esquema 14), em tempos superiores a 48 horas (Tabela 10), obtendo-se dados de RMN^1H e de ^{13}C consistentes com a estrutura da diazida **21** detectada anteriormente na adição de IN_3 a **1** (Esquema 7, Figura 6). Resolveu-se aumentar o tempo reacional para verificar se haveria uma melhoria no rendimento.

Esquema 14 - Tratamento de **3** com NaN_3 /acetona/ta.Tabela 10 - Dados obtidos com o tratamento do aduto **3** com NaN_3 /acetona/ta.

reação	tempo	3 : NaN_3	rendimento (%)	3 : 21
01	72 h	1 : 2,05	84,2	1 : 20
02	96 h	1 : 2,03	90,6	100% 21
03	120 h	1 : 2,05	93,2	100% 21
04	168 h	1 : 2,03	96,6	100% 21

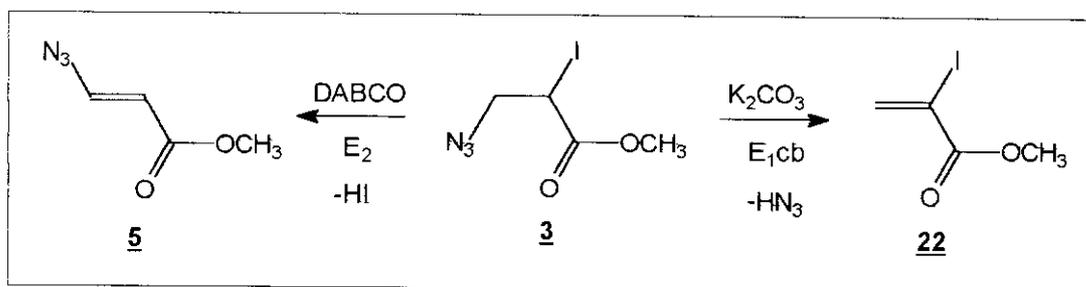
Os dados de RMN^{13}C para o aduto de iodo azida **3** e para a diazida derivada **21** encontram-se na Tabela 4, uma vez que a diazida **21** já foi detectada e caracterizada anteriormente. Importante ressaltar os efeitos de proteção do átomo de iodo, e de desproteção do grupo azida, sobre o átomo de carbono (C-3).

O tratamento da iodo azida **3** com NaN_3 possibilitou a substituição do átomo de iodo alfa à carbonila pelo grupo azida, formando a diazida **21** (Esquema 15). A ligação C-I é lábil o suficiente para permitir a substituição do átomo de iodo pelo ânion N_3^- presente em grande quantidade no meio reacional, uma vez que o átomo de iodo é um bom grupo abandonador¹⁶.

Esquema 15 - Formação de **21** a partir de **3**.

Sugere-se que essa substituição seja do tipo S_N2 , onde o ânion N_3^- ataca a face oposta à de saída do átomo de iodo. Uma inversão de configuração seria observada após a substituição nucleofílica se a iodo azida reagente fosse assimétrica (Esquema 15).

Como foi discutido anteriormente, o tratamento da iodo azida **3** com DABCO leva à formação da β -vinil azida **5** através de um mecanismo com caráter E_2 , onde a estabilidade do alceno formado e a saída do átomo de iodo podem ser responsáveis pela rapidez da eliminação de HI de **3**. No caso do tratamento de **3** com K_2CO_3 , observou-se a formação do alceno **22** em pouco tempo de reação (Esquema 16), sugerindo que a maior acidez do H_α à carbonila possa estar “dirigindo” a eliminação de HN_3 , uma vez que o grupo N_3^- não é um bom grupo abandonador como o átomo de iodo¹⁷.



Esquema 16 - Obtenção de **5** e **22** a partir de **3**.

Sabendo-se que DABCO reage com **3** preferencialmente através de um mecanismo com caráter E_2 para formar **5**, e o K_2CO_3 via E_{1cb} para formar **4**, poder-se-ia esperar a formação de **5** e/ou **4** no tratamento de **21** com DABCO ou K_2CO_3 . Realizou-se, então, o tratamento de **21** com DABCO e com K_2CO_3 /acetona e, para nossa surpresa, foi obtida somente a α -vinil azida **4** (Esquema 17).

A obtenção de **4** como único produto de reação, independentemente da base utilizada, vem confirmar que a maior acidez do H_α à carbonila superou a possibilidade da formação da β -vinil azida termodinâmica **5**, uma vez que o grupo N_3^- não é um bom grupo abandonador como o átomo de iodo¹⁷. A obtenção da α -vinil azida **4** a partir da diazida **21** nos induziu a pensar num possível método de síntese de α -vinil azidas a partir da eliminação de HN_3 de derivados diazida (Tabela 11). Voltaremos a tratar desse assunto mais adiante, quando estivermos analisando outros ésteres α, β insaturados.

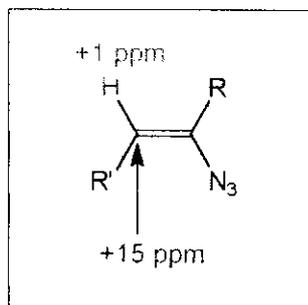


Figura 7 - Proteção dos átomos de carbono e de hidrogênio pelo grupo azida¹¹.

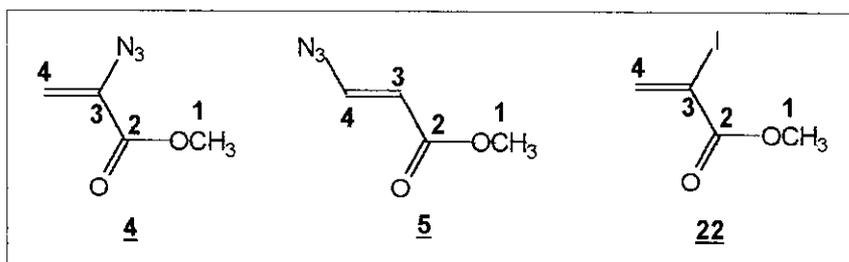


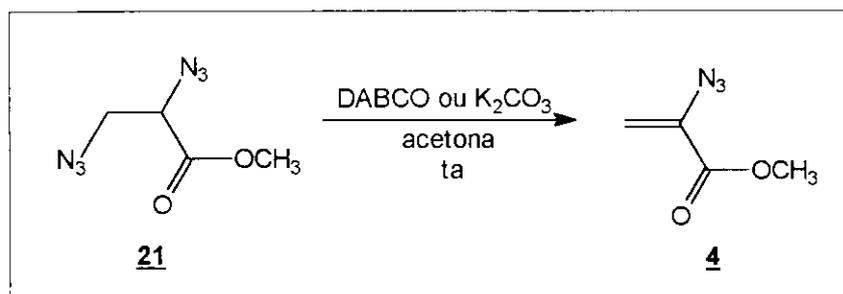
Tabela 6 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos 4, 5 e 22.

composto	OCH ₃	H-3	H-4
<u>4</u>	3,81	-	5,34 e 5,83 (d, J=1,5 Hz)
<u>4</u> [*]	3,85	-	5,35 e 5,83 (d, J=1,6 Hz)
<u>5</u>	3,74	5,67 (d, J=13,6 Hz)	7,32 (d, J=13,6 Hz)
<u>5</u> [*]	3,75	5,67 (d, J=14 Hz)	7,33 (d, J=14 Hz)
<u>22</u>	3,80	-	6,56 e 7,41 (d, J=1,1 Hz)

*literatura⁶

Tabela 7 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos 4, 5 e 22.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>4</u>	53,1	162,7	136,6	111,5
<u>5</u>	51,4	166,5	109,4	144,5
<u>22</u>	53,2	161,7	95,8	139,1

Esquema 17 - Obtenção de **4** a partir de **21**.Tabela 11 - Dados obtidos com o tratamento da diazida **21** com base.

reação	tempo	base	21 : base	rendimento (%)	21 : 4
01	19 h 30 min	DABCO	1 : 1,40	50,3	1 : 12
02	24 h	DABCO	1 : 1,22	53,3	1 : 6,6
03	48 h	DABCO	1 : 1,24	60,9	1 : 6,9
04	24 h	K ₂ CO ₃	1 : 1,22	37,3	1 : 1
05	45 h	K ₂ CO ₃	1 : 1,20	55,1	100% 4
06	48 h	K ₂ CO ₃	1 : 1,21	62,2	100% 4

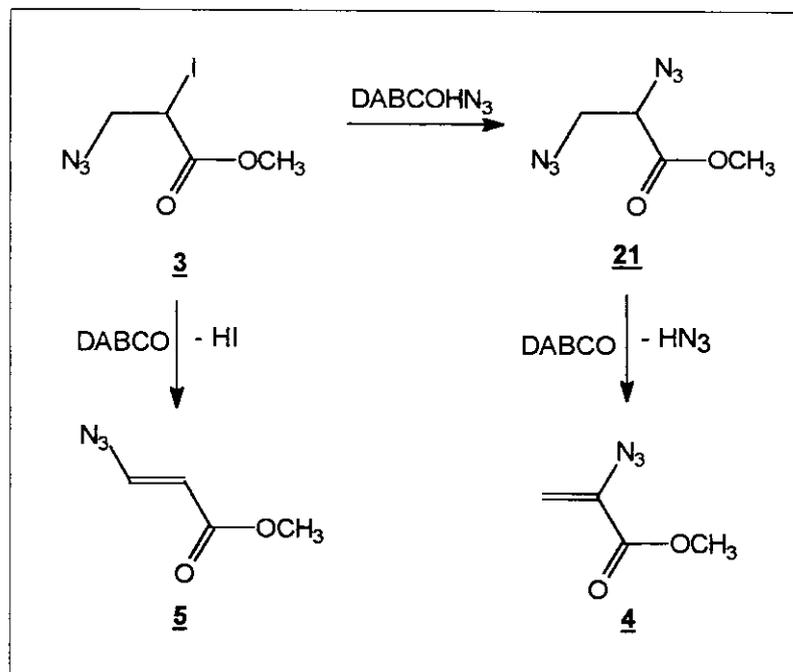
Observando os dados da Tabela 11, verifica-se que os rendimentos são crescentes com o tempo reacional, sendo que o tratamento de **21** com K₂CO₃ leva a uma reação mais completa. A obtenção de **4** como produto único confirmou os dados espectrométricos de RMN¹H e de RMN¹³C obtidos anteriormente (Tabelas 6 e 7).

O tratamento da diazida **21** com DABCO fornece a α -vinil azida **4** através da eliminação de HN₃, formando DABCOHN₃, que permanece em solução, uma vez que não se observou experimentalmente qualquer formação cristalina na reação, diferentemente de DABCOHI que precipita na forma de cristais agulhados incolores. Essa observação experimental nos levou a sugerir um mecanismo coerente para explicar a formação de **21** nas reações de desidroalogenação de **3** (Tabelas 5 e 9).

O mecanismo sugerido para a formação de **21** envolve a saída de HN₃ do aduto de iodo azida **3**, com a formação de DABCOHN₃, que permanece em solução, mantendo uma concentração de íons N₃⁻ em solução que podem deslocar o átomo de iodo no carbono alfa à carbonila do aduto **3**, formando a diazida **21**.

Desse modo, pode-se concluir que a formação da diazida **21** nas reações de desidroalogenação do aduto **3** (com DABCO ou K₂CO₃) é responsável pela formação da α -vinil azida **4**, uma vez que a eliminação de HN₃ de **21** produz **4**. Por outro lado, a β -vinil azida **5** E é

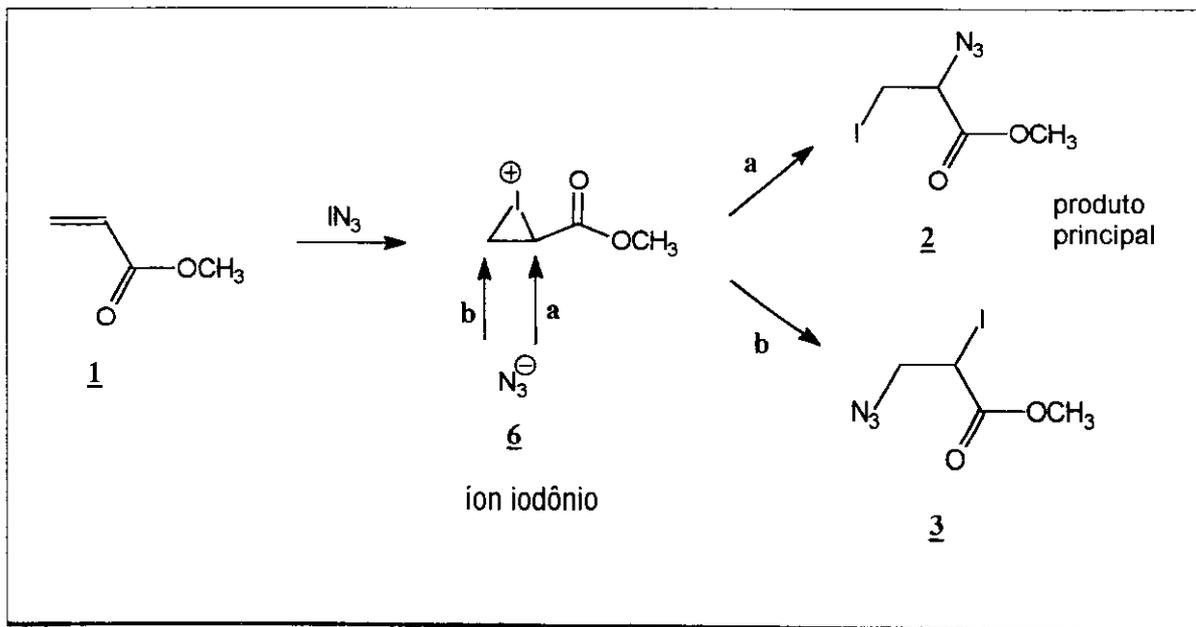
formada através de um mecanismo de eliminação de HI anticoplanar (com caráter E₂) do aduto **3**, havendo, então, a formação de duas vinil azidas **4** e **5** a partir de um único aduto de iodo azida **3** (Esquema 18).



Esquema 18 - Obtenção de **4** e **5** a partir de **3**.

Dois mecanismos paralelos estão operando na formação das duas vinil azidas **4** e **5** a partir da iodo azida **3**. A presença de uma maior quantidade de **5** em relação a **4** nas reações de **3** com DABCO (Tabela 5) pode ser entendida pelo fato do átomo de iodo ser um melhor grupo abandonador que o N₃⁻, havendo uma eliminação de HI de **3** bastante rápida para formar **5**. Por outro lado, a formação de **4** “depende” da eliminação de HN₃ de **21**, e a diazida **21** é obtida somente a partir de **3**.

Somente através da observação de traços da diazida **21** nos espectros de RMN¹³C das reações de eliminação de **3** com DABCO e com K₂CO₃ é que foi possível descobrir o mecanismo que leva à formação de duas vinil azidas a partir de um único aduto de iodo azida **3**. Tanto Hassner¹ como Cambie⁶ não levaram em consideração a possibilidade da formação da diazida **21** nas reações de eliminação com DABCO/acetona, o que os levou à conclusão errônea de que a adição de IN₃ (sob ar ou N₂) ao acrilato de metila **1** produziria os adutos **2** e **3**, uma vez que foram obtidas as duas vinil azidas **4** e **5** na desidroalogenação do bruto reacional de iodo azidas.



Esquema 2 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de 2 e 3.

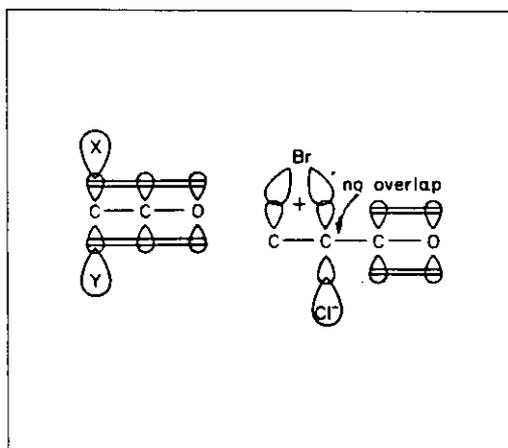
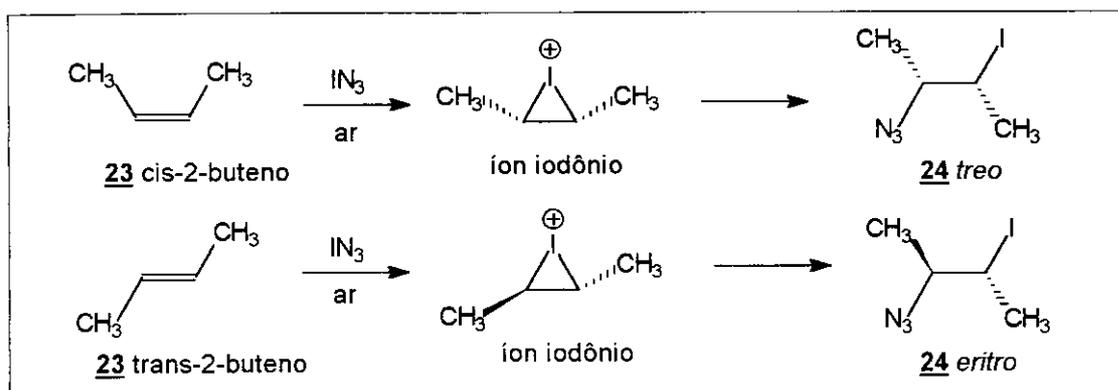


Figura 10 - Alinhamento¹⁹ dos orbitais durante abertura do íon bromônio via SN₂.

Como não existiam métodos espectrométricos como o RMN¹H (300MHz) disponíveis na época, e talvez não se conhecesse muito bem os efeitos de proteção e de desproteção do átomo de carbono frente a um átomo de iodo e/ou grupo azida, tanto Hassner como Cambie se equivocaram ao sugerir que a adição de IN₃/ar/24h ao acrilato de metila **1** leva à formação de dois adutos regioisoméricos através de um mecanismo iônico^{1,6}.



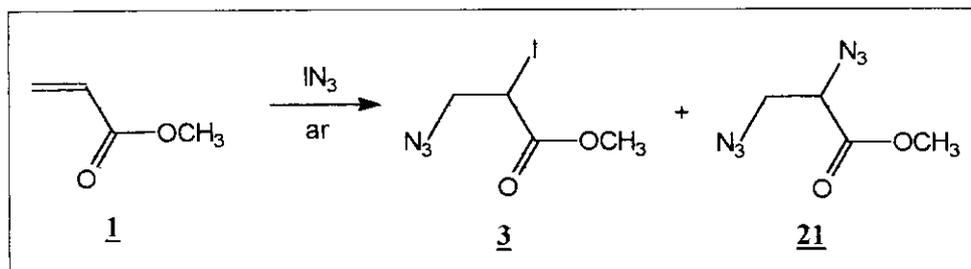
Esquema 19 - Adição de IN₃ ao **23** cis e **23** trans-2-buteno.

É sabido que olefinas simples reagem com IN₃/ar para formar adutos de iodo azida anti, através de um mecanismo iônico^{1,2}, passando por um intermediário cíclico denominado íon iodônio (Esquema 19). A formação exclusiva do aduto **24** *treo* e **24** *eritro* a partir da adição anti de IN₃ ao **23** cis-2-buteno e **23** trans-2-buteno, respectivamente, ilustra essa estereoespecificidade de reação^{3,18}.

Extrapolando esse raciocínio para a reação de adição de IN₃ a ésteres α , β insaturados, Hassner¹ e Cambie⁶ postularam a formação do íon iodônio **6** após o ataque eletrofílico do I⁺ à dupla ligação no acrilato de metila **1**. A entrada do ânion N₃⁻ poderia ocorrer por dois caminhos (a e b), levando a produtos de adição anti **2** e **3**, semelhante à abertura de epóxidos por nucleófilos¹⁶ (Esquema 2).

Na literatura¹⁹ é sugerida a abertura do íon bromônio no carbono alfa à carbonila através de um processo com caráter S_N2. Essa abertura seria acelerada pela presença da carbonila adjacente, devido ao alinhamento dos orbitais da carbonila, do carbono alfa, do grupo de saída e do nucleófilo (Figura 10).

De acordo com essa sugestão, o aduto **2** seria formado. Sabe-se, entretanto, que **3** é o único aduto de iodo azida obtido na adição de IN₃ a **1**, através da análise dos espectros de



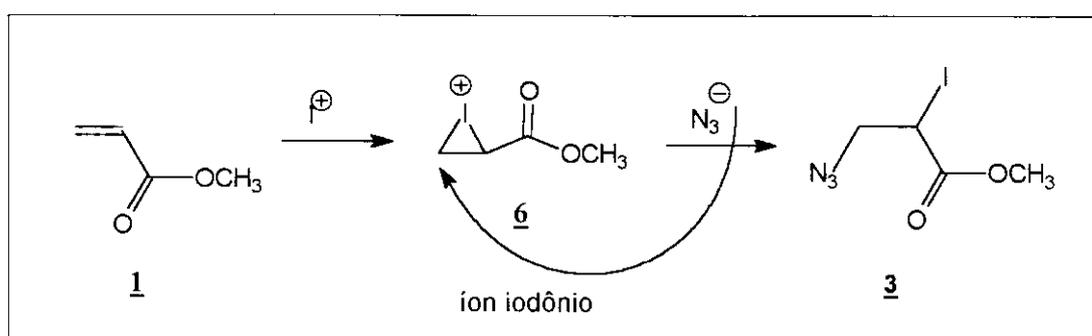
Esquema 7 - Adição de IN_3 /ar ao acrilato de metila **1**.

Tabela 3 - Dados relativos à adição de IN_3 /ar ao acrilato de metila **1**.

reação	tempo	1 : NaN_3 : ICl	rendimento (%)	3 : 21
01	03 min	1 : 2,5 : 1,13	20,0	1 : 0
02	15 min	1 : 2,5 : 1,13	27,3	1 : 0
03	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	31,1	1 : 0
04	7 h	1 : 2,5 : 1,13	55,5	1 : 0
05	17h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	88,3	1 : traços
06	24 h	1 : 2,5 : 1,13	89,1	1 : traços
07	39h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	91,2	5 : 1

RMN¹³C do bruto reacional (Figura 4, Tabela 2), em concordância com os dados fornecidos pela literatura⁶.

Se um mecanismo iônico estivesse operando na formação de **3**, o ânion N₃⁻ teria que entrar no carbono beta à carbonila, passando por um intermediário com caráter de carbocátion primário. Por outro lado, a presença de um grupo retirador de elétrons (carbonila) vizinho à dupla ligação diminui a densidade eletrônica sobre a insaturação, em relação a uma olefina simples, de modo que a aproximação do I⁺ não seria muito eficiente para levar à formação do íon iodônio intermediário **6** (Esquema 20).



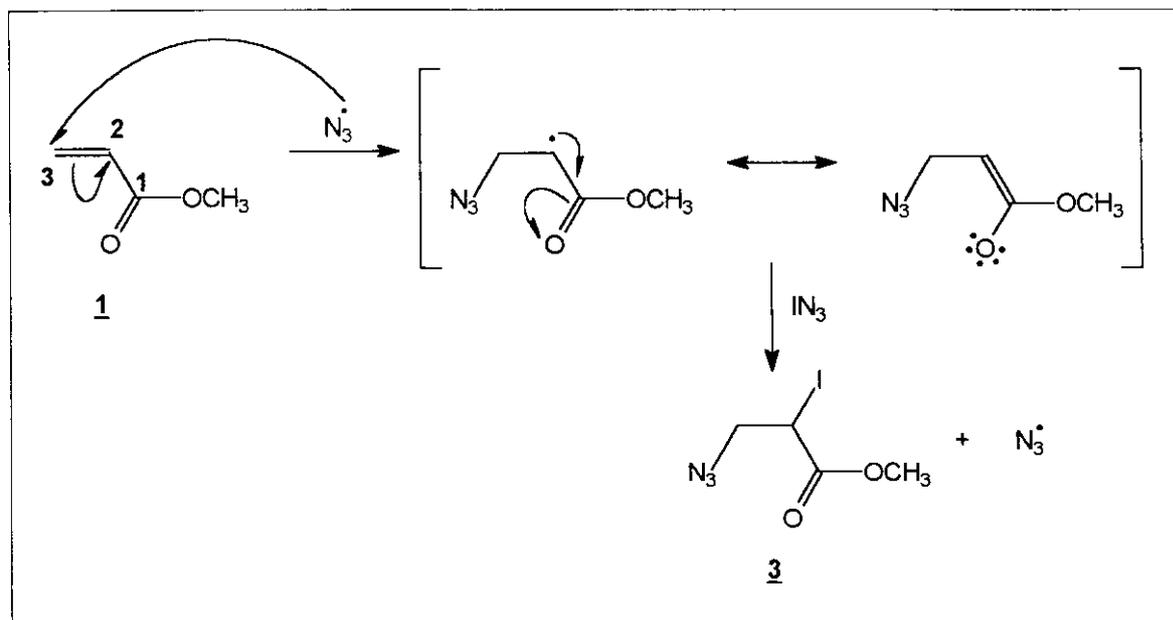
Esquema 20 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **3**.

Um mecanismo radicalar não foi cogitado por Hassner¹ e por Cambie⁶ para explicar a formação dos adutos de iodo azida **2** e **3** porque **2** não poderia ser formado através de um mecanismo radicalar, uma vez que implicaria na formação de um radical primário. Mas, como agora se sabe que **3** é o único aduto de iodo azida formado na adição de IN₃ a **1**, pode-se sugerir a sua formação através de um processo radicalar.

Observando os dados da Tabela 3, verifica-se que a reação de adição de IN₃/ar ao acrilato de metila **1** é bastante rápida, uma vez que o aduto **3** é obtido em 3 minutos de reação, apesar do rendimento reacional ser baixo. Essa “rapidez” de reação pode estar relacionada com uma maior reatividade da olefina (acrilato de metila **1**) frente ao IN₃, assim como pela menor energia de ativação do processo radicalar que pode estar operando, ou pela ação conjunta desses dois fatores.

Se a formação de **3** estiver relacionada com um processo radicalar operante (Esquema 21), mesmo que a reação esteja ocorrendo sob ar, haveria inicialmente o ataque do radical N₃[•] ao carbono terminal (C-3) da olefina, e uma posterior entrada do átomo de iodo no carbono alfa à carbonila (C-2) formaria o aduto **3**. O radical alfa à carbonila formado com o ataque do N₃[•] ao C-

3 poderia ser estabilizado pela conjugação com a carbonila, o que diminuiria a energia do estado de transição.

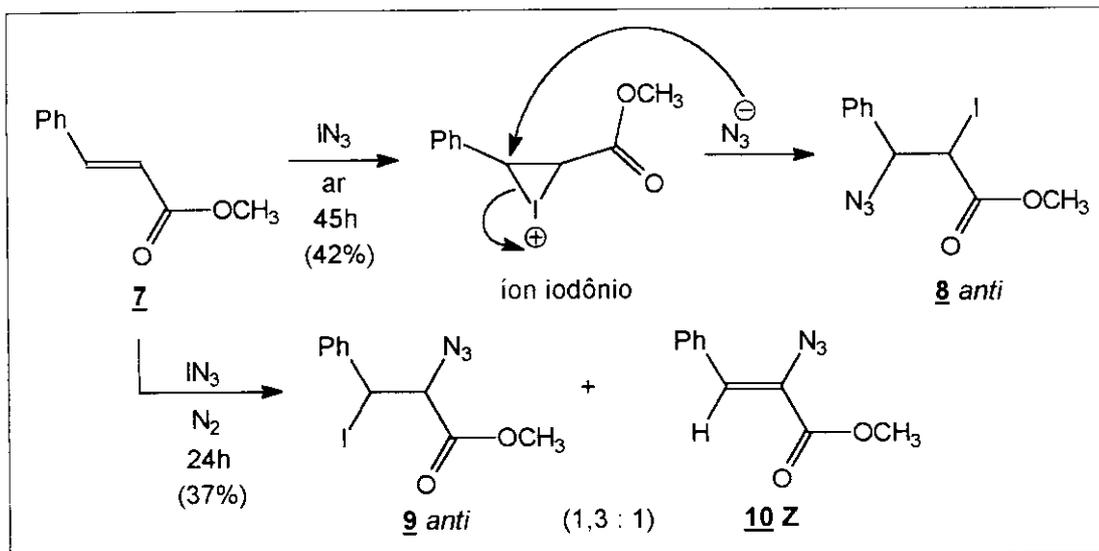


Esquema 21 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **3**.

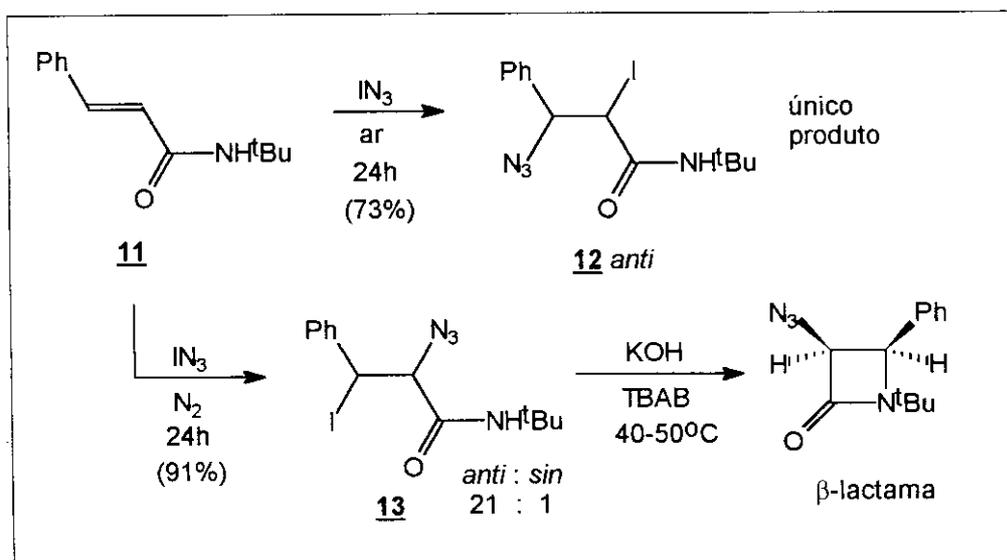
Realizou-se, também, a adição de $I-N_3$ a **1** sob atmosfera de Argônio, por um período de 2 horas e 30 minutos, para verificar se haveria um aumento do rendimento reacional, uma vez que a atmosfera inerte poderia favorecer um processo radicalar. O resultado obtido foi de 23,5%, um valor inferior ao obtido para a reação que procedeu sob ar (Tabela 3, reação 03), que é de 31,1%. Uma possível explicação para a diminuição do rendimento é a de que o acrilato de metila **1** possa estar sendo “arrastado” do meio reacional pelo Argônio, uma vez que **1** é extremamente volátil.

Por outro lado, se os rendimentos para as reações que procederam sob atmosferas distintas não são muito discrepantes, podemos sugerir que o mecanismo radicalar mantém a mesma velocidade sob ar e sob atmosfera de Argônio, na formação do aduto de iodo azida **3**.

Passemos, então, para o estudo de outro éster α, β insaturado, o cinamato de metila **7**, para verificar a influência da atmosfera reacional no mecanismo de adição de $I-N_3$, uma vez que a regioquímica dos produtos formados é distinta e depende da atmosfera reacional utilizada (ar ou N_2), como foi mostrado na introdução (Esquema 3).



Esquema 3 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**.



Esquema 5 - Adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida **11**.

1.2 - Cinamato de metila 7

Foi relatado na literatura que a adição de IN_3 ao cinamato de metila 7 leva à formação exclusiva do regioisômero 8 anti se a reação ocorre sob ar, e dos produtos 9 anti e 10 Z se a reação procede sob atmosfera inerte (N_2) (Esquema 3). A formação de 9 anti e 10 Z permitiu a sugestão de um mecanismo envolvendo a participação de um radical N_3^\bullet , enquanto que a formação de 8 anti é explicada através de um mecanismo iônico, passando por um intermediário iônico cíclico (ion iodônio)^{2,6}.

De acordo com a literatura, a adição de IN_3 é regioespecífica e controlada por fatores eletrônicos⁴. Sugere-se que um solvente polar e atmosfera de O_2 favoreçam um processo iônico, enquanto que pentano, atmosfera inerte e presença de luz favoreçam um processo radicalar⁷. A atmosfera reacional, então, influencia na regioquímica dos produtos de adição, como foi visto na adição de IN_3 ao cinamato de metila 7 (Esquema 3) e à N-terc-butil cinamamida 11 (Esquema 5).

Com o intuito de verificar se haveriam indícios de 9 anti e 10 Z nas reações sob ar em tempos inferiores a 45 horas, retomou-se a reação de adição de IN_3 ao cinamato de metila 7. Em concordância com a literatura, utilizou-se CH_3CN como solvente³, e qualquer variação de atmosfera reacional será informada no decorrer da discussão. A caracterização dos produtos foi feita a partir da análise dos espectros de RMN^1H (300MHz) e de RMN^{13}C dos brutos reacionais, da mesma forma que foi realizado para o acrilato de metila 1 (item 1.1).

O espectro de $\text{RMN}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ 135 do bruto reacional da adição de IN_3 a 7 que procedeu em um período de 2 horas e 30 minutos, indicou a presença de três adutos de iodo azida, uma vez que foram encontrados três sinais relativos a CHI protegidos (em torno de 22 ppm) e outros três sinais relativos a CHN_3 desprotegidos (em torno de 67 ppm). A atribuição dos sinais referentes aos CH metínicos foi feita baseando-se nos dados obtidos para a iodo azida 3 derivada do acrilato de metila 1, em concordância com as tendências descritas na literatura^{8,11} (Figura 5).

Comparando-se os dados experimentais com os da literatura⁶ (Tabela 12), sugere-se que os adutos 8 anti e 9 anti estejam presentes nas diversas reações que procederam sob ar, além de um terceiro aduto de iodo azida, que sugere-se ser um diastereoisômero de 9, devido à proximidade dos valores de deslocamento químico de carbono observados no RMN^{13}C .

De acordo com a literatura, o aduto 9 obtido na reação sob atmosfera de N_2 (Esquema 3) foi designado com uma estereoquímica *anti*, em coerência com o valor da constante de

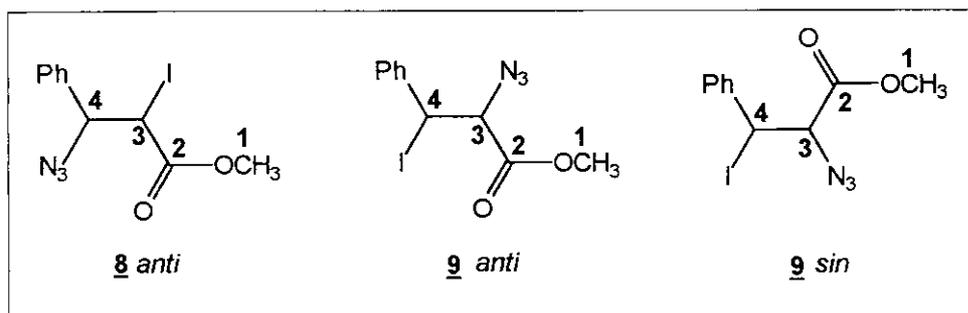
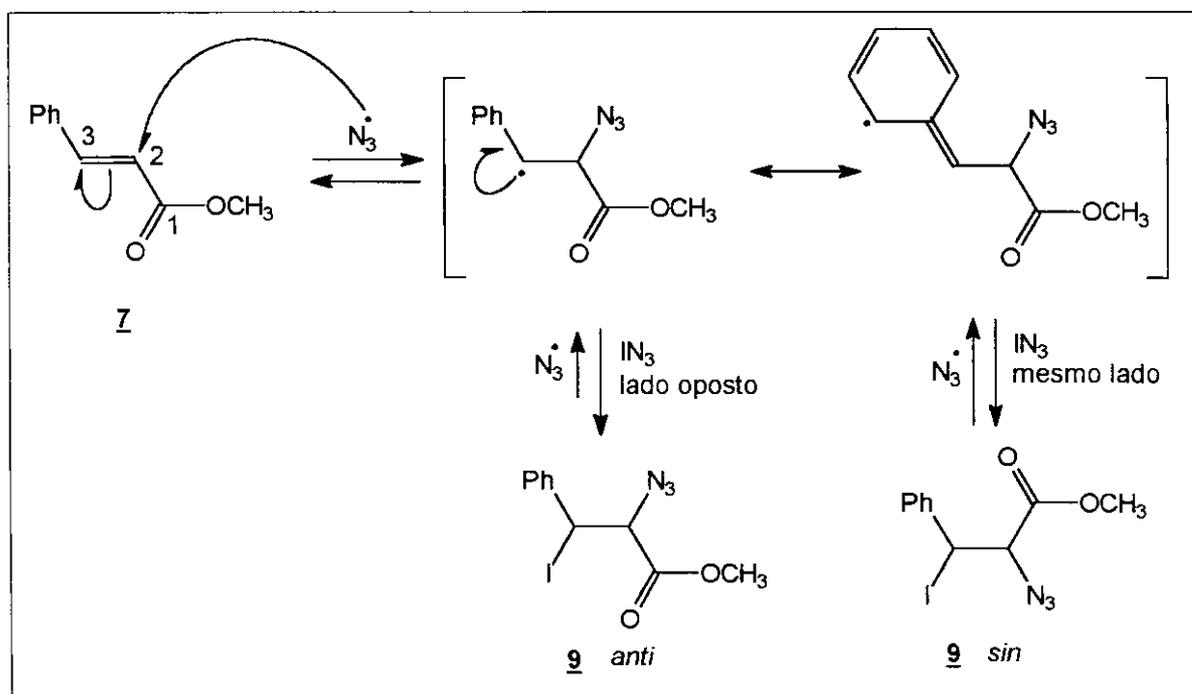


Tabela 12 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **8 anti**, **9 anti** e **9 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
8*anti	53,2	170,1	22,5	68,1
8 anti	52,5	168,9	22,3	67,8
9*anti	53,0	168,1	68,1	25,8
9 anti	52,3	167,2	67,5	25,6
9 sin	52,2	166,3	68,4	28,5

*literatura⁶



Esquema 22 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação dos adutos **9 anti** e **9 sin**.

acoplamento obtida para os CH metínicos ($J=10$ Hz) no espectro de RMN¹H. A obtenção de **9 anti** em 24 horas de reação permitiu a sugestão de que a adição de IN₃/N₂ a **7** é estereosseletiva⁶.

No caso das reações aqui realizadas, os espectros de RMN¹H e de ¹³C dos brutos reacionais da adição de IN₃ a **7** indicaram a presença de diastereoisômeros *anti* e *sin* do aduto **9**, em coerência com os valores de J encontrados no RMN¹H (300 MHz) para os CH metínicos ($J=10$ Hz e 8 Hz para os adutos **9 anti** e **9 sin**, respectivamente). Interessante observar a variação da proporção dos adutos **9 anti** e *sin* de acordo com o tempo e atmosfera reacionais (Tabela 13).

Tabela 13 - Proporção *anti* : *sin* obtida para o aduto de iodo azida **9**.

reação	atm. reacional	tempo	rendimento (%)	9 anti : 9 sin
01	ar	30 min	42,3	1,2 : 1
02	ar	2 h 30 min	41,4	1,5 : 1
03	ar	3 h 30 min	43,2	1,5 : 1
04	ar	6 h	40,9	1,6 : 1
05	Argônio	2 h 30 min	84,3	1,4 : 1

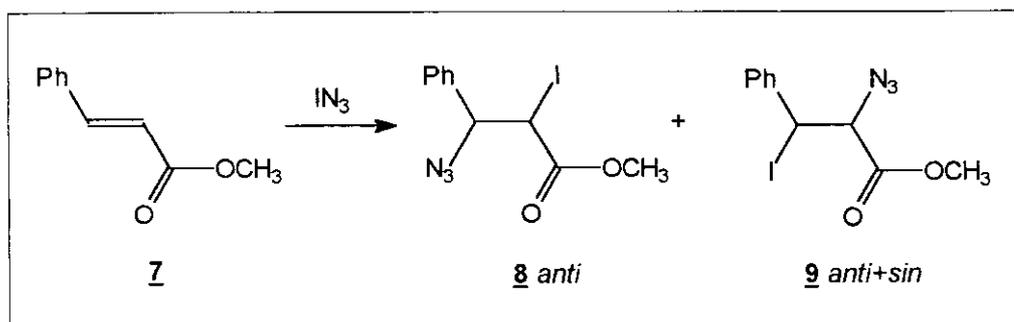
Se na literatura⁶ foi observado somente o aduto **9 anti** em 24 horas de reação sob N₂, nas reações sob ar é possível encontrar os adutos **9 anti** e **9 sin** em proporções próximas, em 30 minutos de reação (Tabela 13, reação 01). Com o passar do tempo, observa-se uma maior quantidade do aduto **9 anti** em relação a **9 sin**.

Sendo que a formação de **9 anti** é entendida através de um mecanismo envolvendo a participação de um radical N₃[•] (Esquema 4), a obtenção de adutos *anti* e *sin* de **9** vem reforçar a sugestão da literatura⁶ de que um mecanismo radicalar esteja envolvido. Após a entrada do radical N₃[•] no carbono alfa à carbonila (C-2), ocorre a formação de um radical benzílico, que pode ser estabilizado pela conjugação com a fenila. A entrada do átomo de iodo no carbono beta à carbonila (C-3) pode ocorrer pelo lado oposto ao da entrada do radical N₃[•], originando o aduto **9 anti**, ou pelo mesmo lado, formando o aduto **9 sin** (Esquema 22).

A obtenção de uma proporção de 1,2 *anti* : 1 *sin* para o aduto **9** em 30 minutos de reação pode ser entendida pela formação de um radical benzílico planar, não havendo qualquer impedimento estérico à aproximação do IN₃. Em um maior tempo de reação, uma maior quantidade de **9 anti** em relação a **9 sin** indica uma reversibilidade na formação do radical beta à carbonila (benzílico), com a retirada do átomo de iodo do aduto **9 sin** pelo N₃[•] existente no meio reacional, formando IN₃, e regenerando o alceno **7**. A adição de IN₃ a **7** levaria à formação do

diastereoisômero 9 *anti* (termodinâmico), que é obtido em maior quantidade em relação ao aduto 9 *sin*, em um maior tempo de reação (Tabela 13).

A adição de IN_3 ao cinamato de metila 7 realizada em tempos inferiores a 45 horas (Tabela 14) forneceu os adutos 8 *anti* e 9 *anti+sin*, previamente caracterizados através dos espectros de RMN^1H e de ^{13}C dos brutos reacionais (Esquema 23).



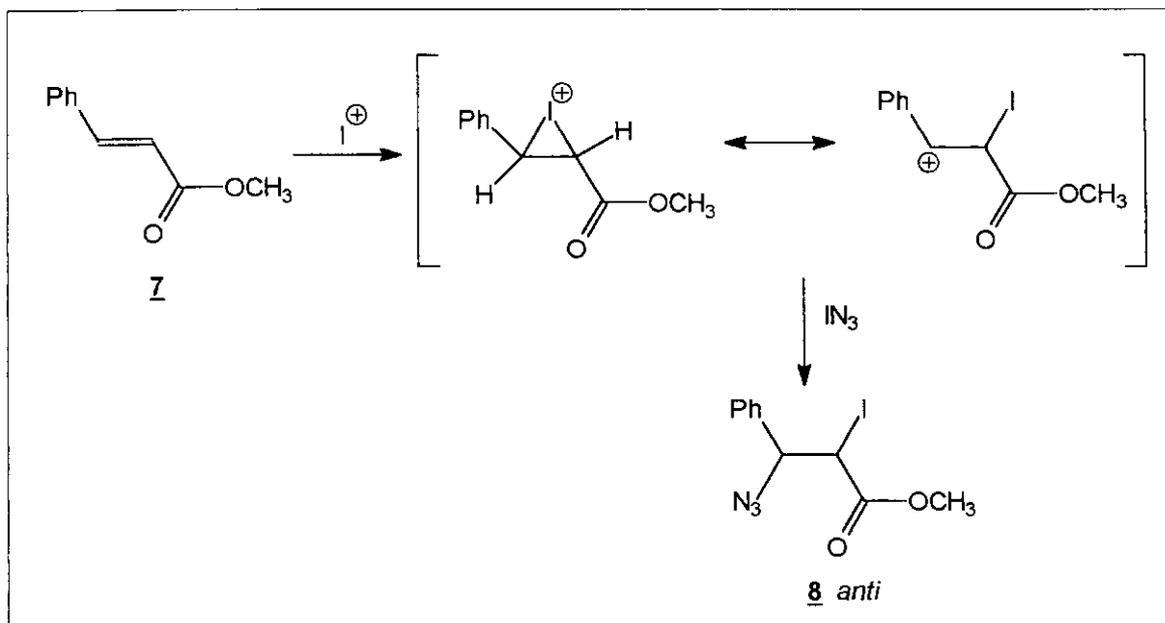
Esquema 23 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila 7.

Tabela 14 - Dados relativos à adição de IN_3 ao cinamato de metila 7.

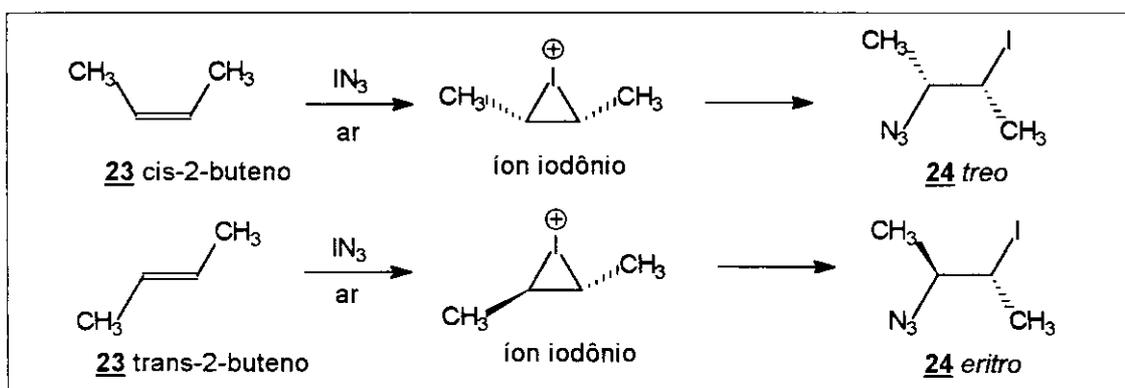
reação	atm.reac.	tempo	<u>7</u> : NaN_3 : ICl	rend. (%)	<u>7</u> : <u>8</u> : <u>9</u>
01	ar	30 min	1 : 2,5 : 1,12	42,3	6 : 1 : 4
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,52 : 1,14	41,4	3 : 1 : 1,3
03	ar	3 h 30 min	1 : 2,5 : 1,12	43,2	5,2 : 1 : 3
04	ar	6h	1 : 2,53 : 1,13	40,9	3,2 : 1,2 : 1
05	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,55 : 1,14	84,3	0 : traços : 1

O rendimento na Tabela 14 significa a porcentagem de moles de produto pela quantidade de moles de olefina reagente, descontando-se a quantidade de 7 que não reagiu, de modo que o rendimento pode ser entendido como uma porcentagem de conversão da olefina 7 nos adutos de iodo azida 8 e 9.

Observou-se uma recuperação de grande parte da olefina 7 nas reações que procederam sob ar. Sob Argônio (Tabela 14, reação 05), os aduto 9 *anti* e 9 *sin* são obtidos quase que exclusivamente, uma vez que foram observados traços de 8 *anti* e 10 *Z* no espectro de RMN^{13}C do bruto reacional. A presença exclusiva de 9 na reação que procedeu sob Argônio reforça a sugestão de um mecanismo radicalar operando na formação de 9, uma vez que sob atmosfera inerte a interferência do O_2 atmosférico na propagação da cadeia radicalar é reduzida. A obtenção de um maior rendimento sob Argônio, em relação à reação que procedeu sob ar



Esquema 24 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **8 anti**.



Esquema 19 - Adição de IN_3 ao **23 cis** e **23 trans-2-buteno**.

(Tabela 14, reação 02 e 05), no mesmo tempo, apóia um mecanismo radicalar operando na formação de **9**, sob atmosfera inerte e sob ar.

Uma maior quantidade do aduto **9** em 30 minutos de reação (Tabela 14, reação 01) e um maior rendimento obtido para a reação sob Argônio são dois fatores que sugerem uma maior velocidade do mecanismo radicalar, em relação à velocidade de um mecanismo iônico que forma a iodo azida **8 anti**.

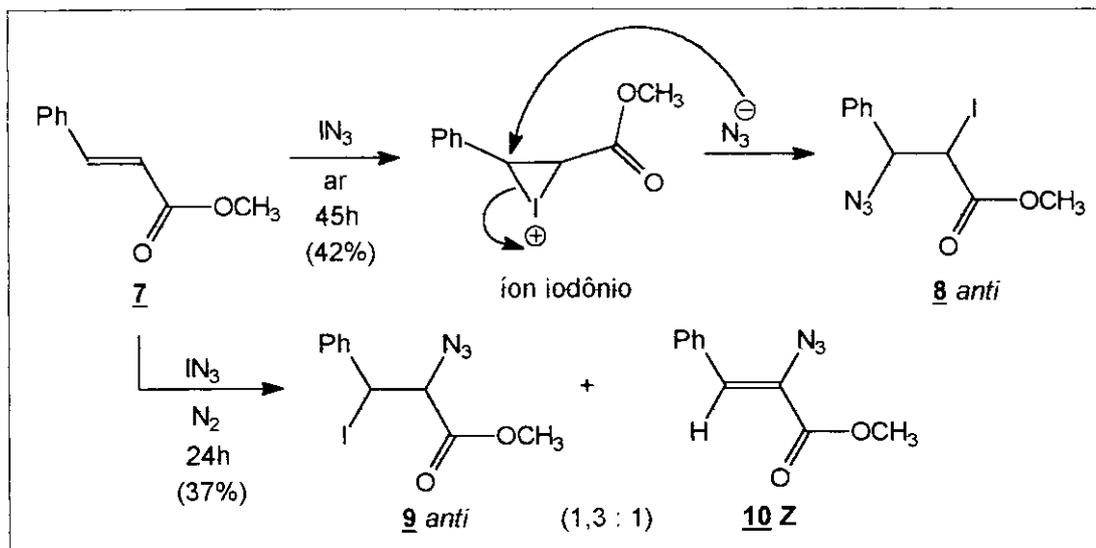
Por outro lado, observou-se um pequeno acréscimo da quantidade de **8** em relação a **9**, em um maior tempo de reação sob ar, de modo que o mecanismo iônico sugerido na literatura⁶, para explicar a formação de **8 anti** é coerente com essa observação experimental. No espectro de RMN¹H da olefina **7**, os CH aromáticos (entre 7,30-7,49 ppm) encontram-se separados, havendo uma maior desproteção dos CH orto da fenila. Essa separação pode ser um indicio de uma conjugação da fenila com a dupla ligação, de modo que o sistema planar resultante, com a dupla “rica” em elétrons, favorece a adição eletrofílica do I⁺ à insaturação, formando o íon iodônio intermediário.

A abertura do íon iodônio pelo ânion N₃⁻ ocorre no carbono beta à carbonila (carbono benzílico), levando à formação de **8 anti** (Esquema 24). A carga positiva gerada no carbono beta à carbonila (carbocátion benzílico) é estabilizada por efeitos indutivos e pela possibilidade de deslocalização pelo anel da fenila.

Não se observa o diastereoisômero **8 sin** porque a simetria dos orbitais¹³ não permite uma adição *sin*, de modo que a adição de IN₃ a duplas ligações, através de um mecanismo iônico, produzirá adutos *anti*, como já foi discutido anteriormente para a adição estereosseletiva de IN₃ ao **23** cis e trans-2-buteno (Esquema 19).

Diferentemente do que foi relatado na literatura⁶, a adição de IN₃ a **7** sob ar levou à formação dos adutos **8 anti** e **9 anti+sin** em um menor tempo de reação. A presença do aduto **9** na forma de diastereoisômeros *anti* e *sin* reforçou a sugestão da existência de um mecanismo radicalar operante nas reações de curto tempo sob ar, mecanismo este que é predominante na reação sob atmosfera inerte (Argônio ou N₂).

Se o aduto **8 anti** é obtido exclusivamente em um período de 45 horas de reação⁶, sob ar, deve haver um mecanismo que permita a transformação **9** → **8**, pois o aduto **9** “desaparece” em um maior tempo de reação, sendo que **9** é obtido em maior quantidade que **8 anti** em tempos curtos. Sugere-se que essa transformação seja semelhante à equilibração existente entre os



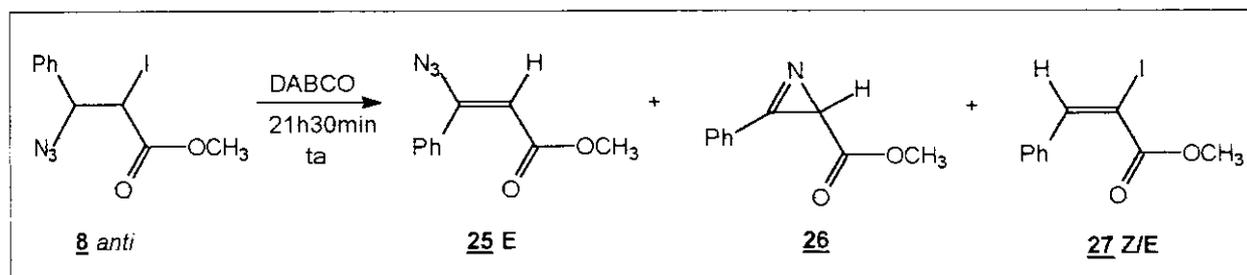
Esquema 3 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**.

adutos 9 anti e 9 sin, passando por um intermediário radicalar que regenera a olefina 7 e IN_3 , que poderiam reagir novamente para dar 8 anti sob ar, em um maior tempo de reação.

Dessa forma, sugerimos que possa estar ocorrendo uma competição entre os mecanismos iônico e radicalar para a formação dos adutos 8 anti e 9 anti+sin, nas reações de adição de IN_3 /ar ao cinamato de metila 7. A observação dos adutos 9 anti e 9 sin, nas reações de adição de IN_3 a 7 sob ar, num menor tempo de reação, pode ser entendida pela rapidez de um processo radicalar operante, mesmo na presença de O_2 atmosférico, havendo a formação de um radical benzílico que pode ser estabilizado pela conjugação com a fenila.

Por outro lado, os adutos 9 anti e 9 sin não são observados em um maior tempo de reação sob ar (45 horas), como foi mostrado por Hassner¹ e por Cambie⁶ (Esquema 3), devido ao fato do processo radicalar ter sua velocidade diminuída pela interferência do O_2 atmosférico, havendo o predomínio do mecanismo iônico que forma 8 anti.

Na literatura^{18,20} foi descrito o tratamento do aduto 8 anti com DABCO/acetona (1 8 : 1,66 DABCO), e os resultados da análise do RMN^1H indicaram a presença de três compostos (Esquema 25), numa proporção de 3 : 2 : 1 entre os adutos 25 E : 26 : 27 Z/E.



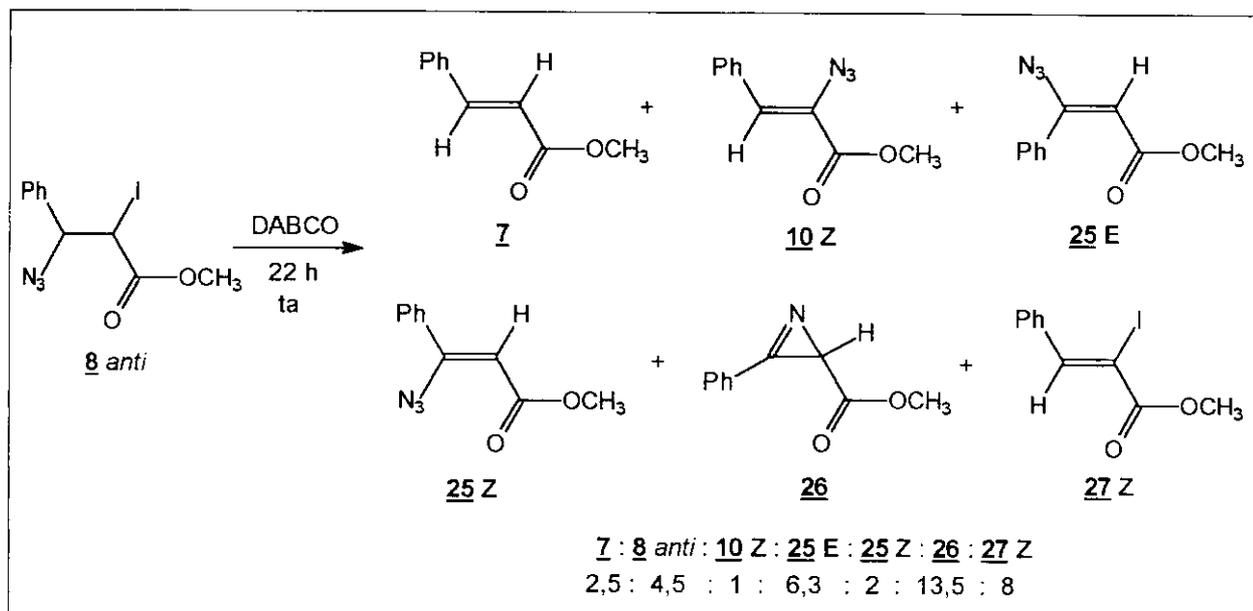
Esquema 25 - Tratamento^{18,20} de 8 anti com DABCO/acetona/ta.

Repetindo-se a reação de desidroalogenação de 8 anti (1 8 : 1,3 DABCO), observou-se sinais referentes a outras duas vinil azidas 10 Z e 25 Z, e a olefina 7, além dos três compostos acima citados (Esquema 26). A caracterização dos produtos foi feita através de uma análise minuciosa dos espectros de RMN^1H (300 MHz) e de RMN^{13}C do bruto reacional (Tabela 15).

Tabela 15 - Dados de RMN^1H (CCl_4/TMS ; ppm) para os adutos 10 Z, 25 E, 25 Z, 26 e 27 Z.

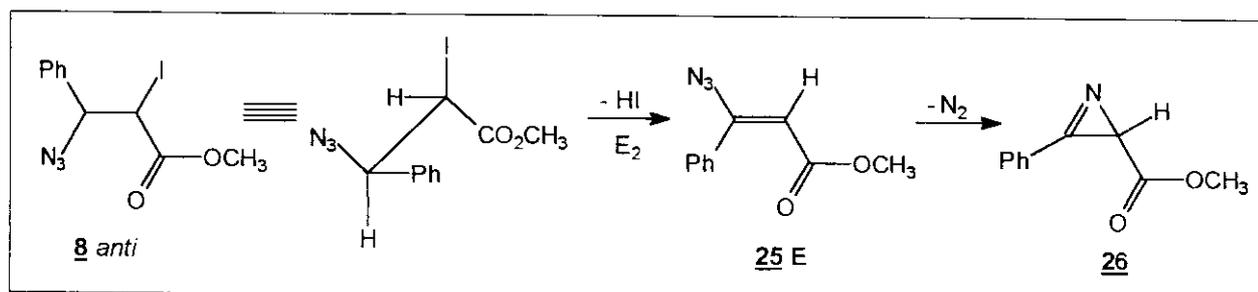
composto	<u>10 Z</u>	<u>25 E</u>	<u>25 Z</u>	<u>26</u>	<u>27 Z</u>
δCH	6,80	5,64	5,87	2,69	8,21
δOCH_3	3,85	3,51	3,62	3,67	3,84

Diferentemente do que foi relatado na literatura (Esquema 25), a azirina **26** é o produto principal no tratamento de **8 anti** com DABCO por nós realizado (Esquema 26). A azirina **26** é formada a partir da decomposição térmica das vinil azidas **25 E** e **25 Z**. Se a mesma reação é feita a 5°C, ao invés de ser feita à temperatura ambiente, somente são encontrados os compostos **25** e **27** no bruto reacional, como foi descrito na literatura²⁰.

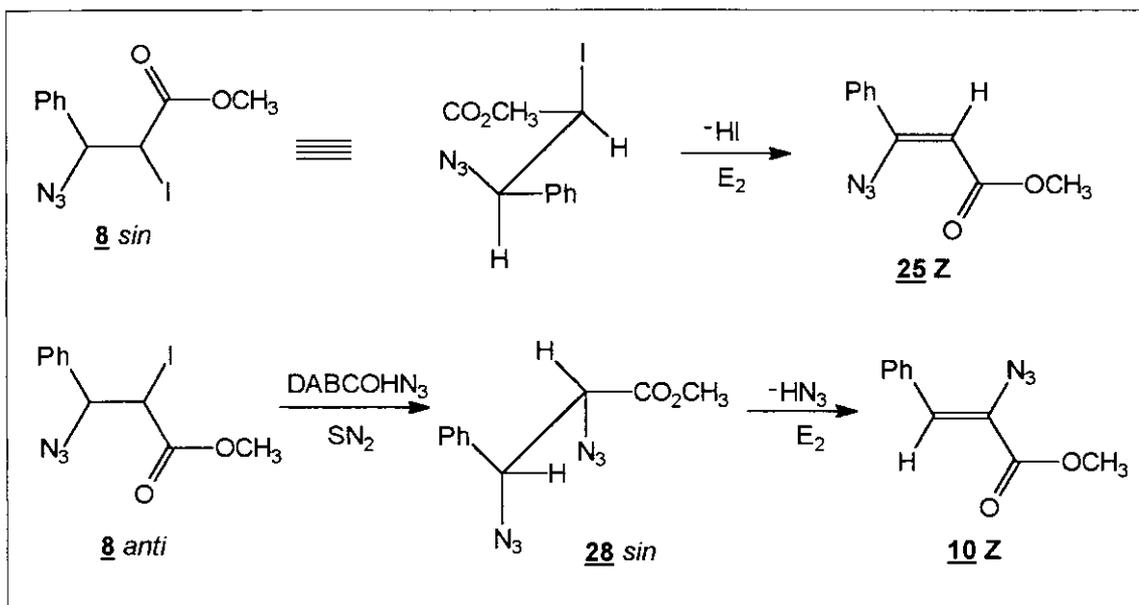


Esquema 26 - Tratamento de **8 anti** com DABCO/acetona/ta.

Por sua vez, a vinil azida **25 E** é obtida através da eliminação de HI do aduto de iodo azida **8 anti**. Sugere-se que essa eliminação tenha um caráter E₂, havendo a retirada do próton beta à carbonila pela base (DABCO) e simultânea saída do átomo de iodo, que é um bom grupo abandonador¹⁶. A rápida formação de **25 E** e sua decomposição térmica fornece a azirina **26**, o produto principal da reação de desidroalogenação do aduto de iodo azida **8 anti** com DABCO/acetona/ta (Esquema 27).

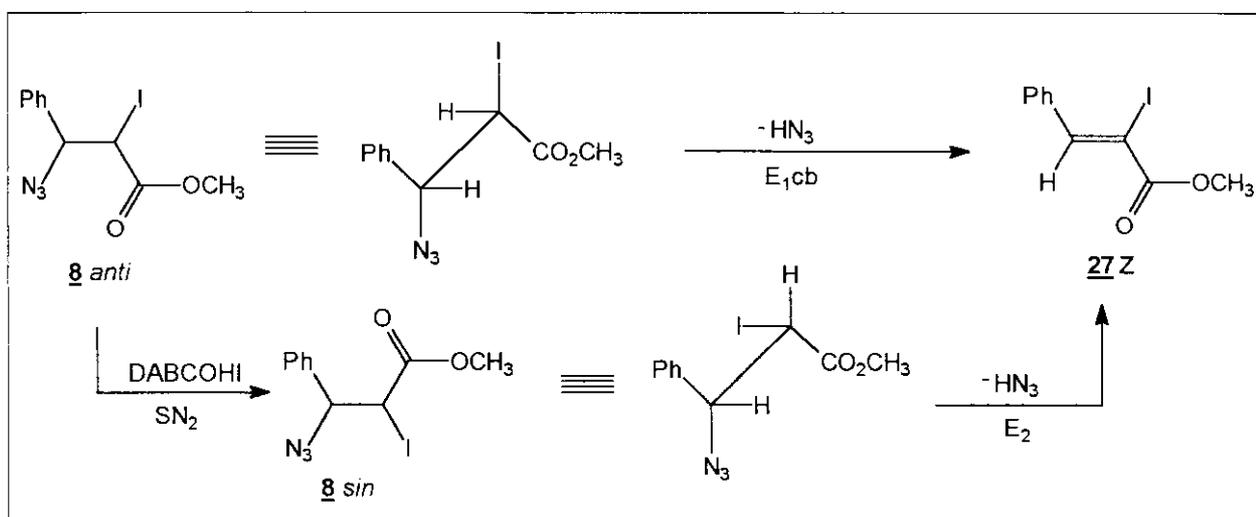


Esquema 27 - Obtenção de **26** a partir de **8 anti**, passando por **25 E**.



Esquema 29 - Obtenção de **25 Z** e **10 Z** a partir de **8 anti** e **8 sin**.

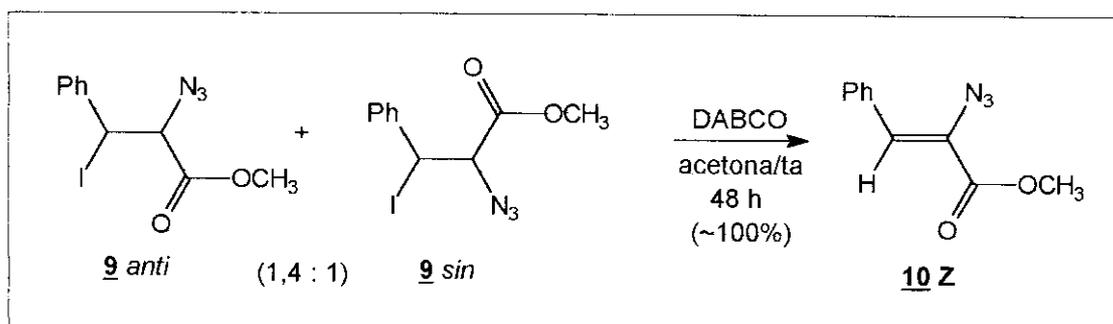
O alceno **27 Z** poderia ser formado a partir da eliminação de HN_3 do aduto **8 anti** através de um mecanismo do tipo $\text{E}_{1\text{cb}}$ (Esquema 28), uma vez que a eliminação de HN_3 com caráter E_2 de **8 anti** levaria ao isômero **27 E**. Por outro lado, a presença de DABCOHI em solução poderia favorecer a substituição do átomo de iodo alfa à carbonila de **8 anti** por outro átomo de iodo, formando o aduto **8 sin**, que eliminaria HN_3 através de um mecanismo com caráter E_2 para dar **27 Z**. Essa substituição seria favorecida pelo fato do átomo de iodo ser um bom nucleófilo e um bom grupo abandonador¹⁶, além de haver uma concentração de DABCOHI em solução devido à rápida eliminação de HI de **8 anti** para formar **25 E** mostrado anteriormente (Esquema 27).



Esquema 28 - Obtenção de **27 Z** a partir de **8 anti**.

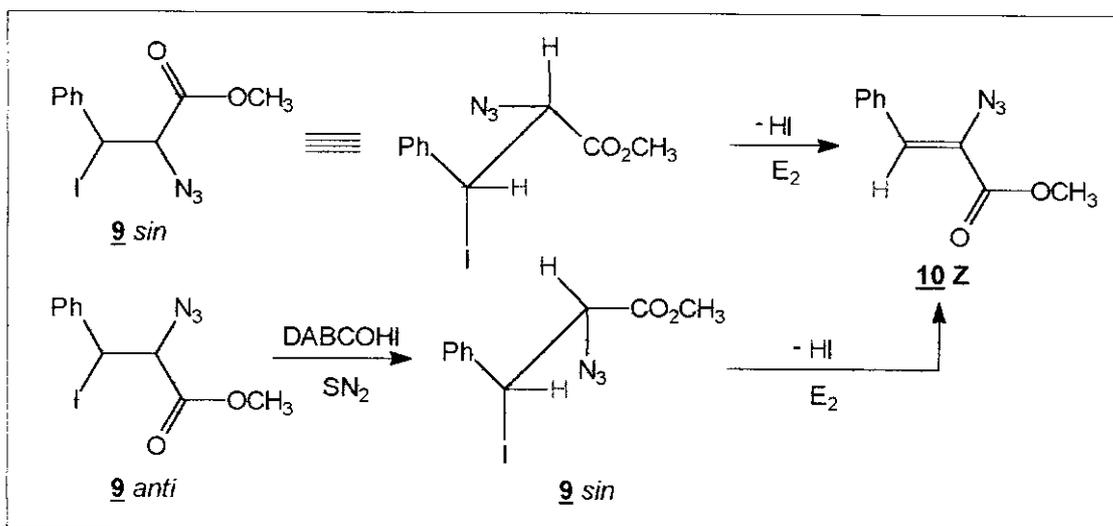
Se houvesse a presença de **8 sin** no meio reacional, a eliminação de HI desse diastereoisômero levaria à formação de **25 Z** (Esquema 29). Por outro lado, a presença de DABCOHN_3 em solução (após a formação de **27 Z**) poderia promover a substituição do átomo de iodo alfa à carbonila de **8 anti**, formando a diazida **28 sin**, que eliminaria HN_3 para dar **10 Z**, a mesma α -vinil azida encontrada na reação de adição de IN_3 a **7** sob atmosfera de N_2 (Esquema 3).

Com o intuito de comparar a diferença de comportamento entre os adutos **8** e **9**, submeteu-se uma mistura de 1,4 : 1 dos adutos **9 anti** e **9 sin** ao mesmo tratamento com DABCO/acetona (1 **9** : 1,3 DABCO) realizado com **8 anti**. Para nossa surpresa, obteve-se como único produto a α -vinil azida **10 Z**, indicando a regioseletividade dessa reação (Esquema 30).



Esquema 30 - Tratamento de **9 anti** + **9 sin** com DABCO/acetona/ta.

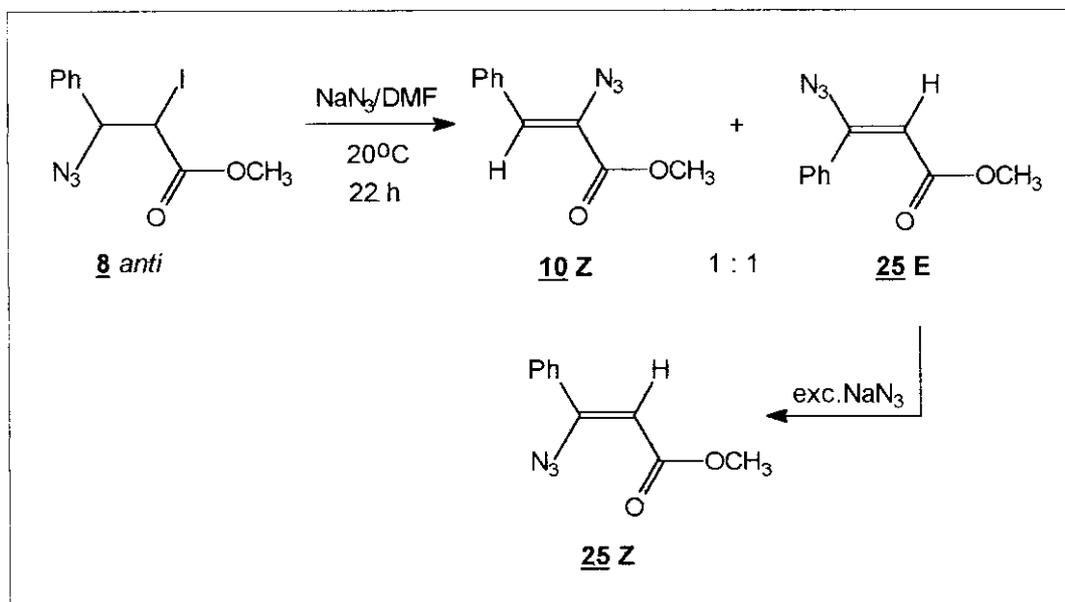
A eliminação de HI de **9 sin** através de um mecanismo com caráter E₂ leva à formação de **10 Z**. Esse processo deve ser rápido, uma vez que a vinil azida formada possui estereoquímica **Z** (mais estável) com os grupos fenila e carbonila trans, o que deve diminuir a energia do estado de transição. A presença de DABCOHI em solução poderia favorecer a substituição do átomo de iodo localizado no carbono benzílico do aduto **9 anti**, formando **9 sin** que rapidamente eliminaria HI para dar **10 Z** (Esquema 31).



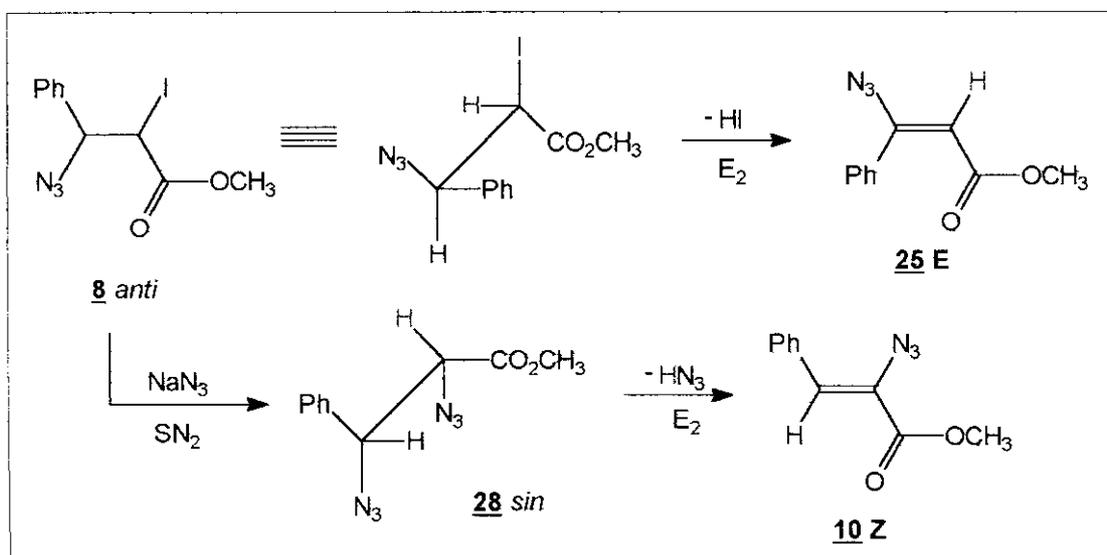
Esquema 31 - Obtenção de **10 Z** a partir de **9 anti** e **9 sin**.

Além do átomo de iodo ser um bom nucleófilo e um bom grupo abandonador¹⁶, a ligação C-I benzílica é suficientemente lábil para promover a substituição do átomo de iodo beta à carbonila de **9 anti** por um átomo de iodo, formando o diastereoisômero **9 sin**.

Da mesma forma que foi feito para o acrilato de metila **1**, realizou-se o tratamento do aduto de iodo azida **8 anti** com K₂CO₃/acetona/ta (1 **8** : 1,3 K₂CO₃), por um período de 22 horas, para comparar a variação dos mecanismos de eliminação de acordo com a base utilizada. O



Esquema 33 - Tratamento¹⁸ de **8 anti** com NaN₃/DMF/20°C.

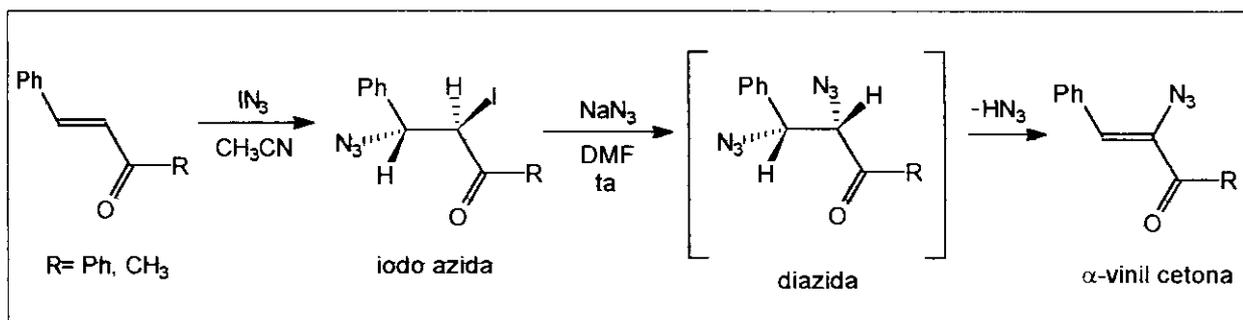


Esquema 34 - Formação de **10 Z** e **25 E** a partir de **8 anti**.

espectro de RMN¹H do bruto reacional indicou que não houve reação, havendo uma recuperação da iodo azida **8 anti** reagente.

Em concordância com observações experimentais obtidas para o acrilato de metila **1** (item 1.1) de que o K₂CO₃ age preferencialmente de acordo com um mecanismo E₁cb, a presença do grupo azida (mau grupo abandonador) no carbono beta à carbonila de **8 anti** pode ter impedido a reação entre **8 anti** e o K₂CO₃, apesar de existir um H α ácido no aduto de iodo azida que poderia ser abstraído pela base.

Como a formação da diazida **28 sin** foi sugerida para explicar a obtenção de **10 Z** na reação de **8 anti** com DABCO (Esquema 29), resolveu-se tratar o aduto **8 anti** com NaN₃, a exemplo do que foi feito para o acrilato de metila **1**. Na literatura, é sugerida a formação de um intermediário diazida quando cetonas α, β insaturadas são tratadas com NaN₃/DMF/ta, na tentativa de sintetizar α -vinil cetonas^{17,18} (Esquema 32).



Esquema 32 - Formação de uma α -vinil cetona de acordo com a literatura^{5,17,18}.

O tratamento de **8 anti** com NaN₃/DMF a 20°C (1 **8** : 3,2 NaN₃), descrito na literatura¹⁸, produziu uma mistura 1 : 1 das vinil azidas **10 Z** e **25 E** (Esquema 33). Na presença de um excesso de NaN₃, a vinil azida **25 E** isomerizou para a **25 Z**.

A formação de **10 Z** pode ser entendida através da eliminação de HN₃ de **28 sin** (Esquema 34). Por sua vez, **28 sin** pode ser formada com a substituição de átomo de iodo alfa à carbonila de **8 anti** pelo grupo azida presente em grande quantidade no meio reacional (1 **8** : 3,2 NaN₃).

A substituição do átomo de iodo pelo grupo azida é facilitada pelo fato do iodo ser um bom grupo abandonador e a carbonila favorece uma S_N2 no carbono alfa adjacente¹⁹. A eliminação de HN₃ de **28 sin** é favorecida pela abstração do H α ácido pelo N₃⁻ presente em solução, que também está agindo com base na eliminação de HI de **8 anti**, produzindo **25 E** através de um mecanismo com caráter E₂ (Esquema 34).

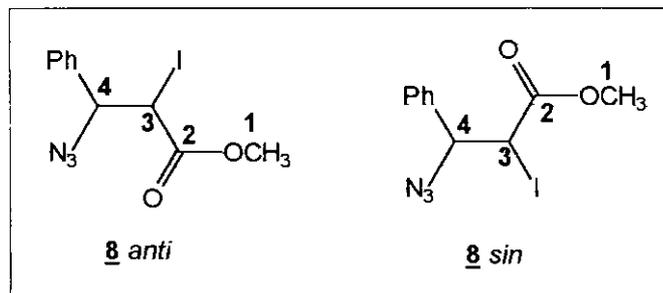
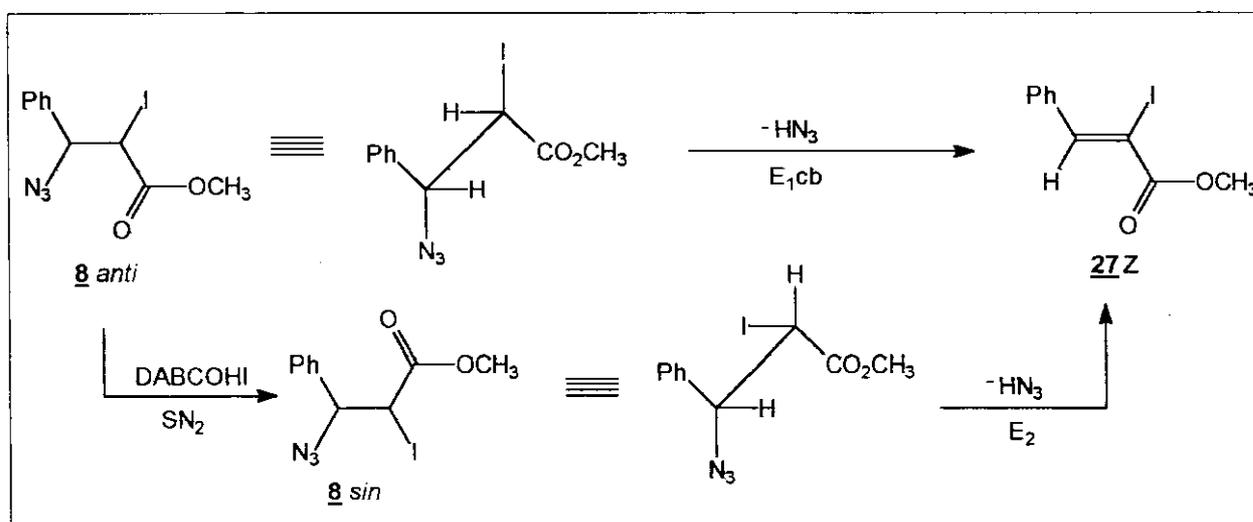


Tabela 16 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **8 anti** e **8 sin**.

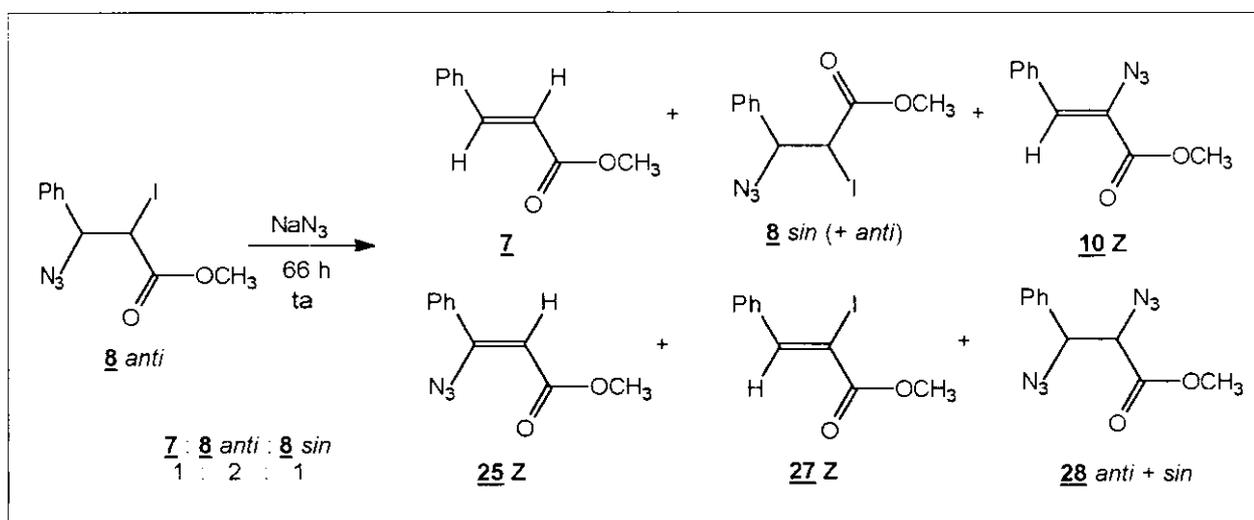
composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>8 anti</u>	52,5	168,9	22,3	67,8
<u>8 sin</u>	52,1	168,2	23,9	67,8



Esquema 28 - Obtenção de **27 Z** a partir de **8 anti**.

Um excesso de NaN_3 permite a isomerização de **25 E** para **25 Z** (Esquema 33) pelo fato dos grupos carbonila e fenila estarem numa posição relativa trans no isômero **Z**, posição essa mais estável do que quando esses grupos se encontram numa posição cis no isômero **25 E**.

Realizamos, entretanto, o tratamento de **8 anti** com NaN_3 /acetona (1 **8** : 1,2 NaN_3) ao invés de NaN_3 /DMF. O espectro de RMN^1H do bruto reacional indicou uma mistura complexa de produtos, mas através de uma análise minuciosa do RMN^{13}C foi possível sugerir a presença de três compostos principais: a iodo azida reagente **8** na forma de diastereoisômeros *anti* e *sin*, a olefina **7**, além de traços do alceno **27 Z**, das vinil azidas **10 Z** e **25 Z**, e da diazida **28 anti** e *sin* (Esquema 35).



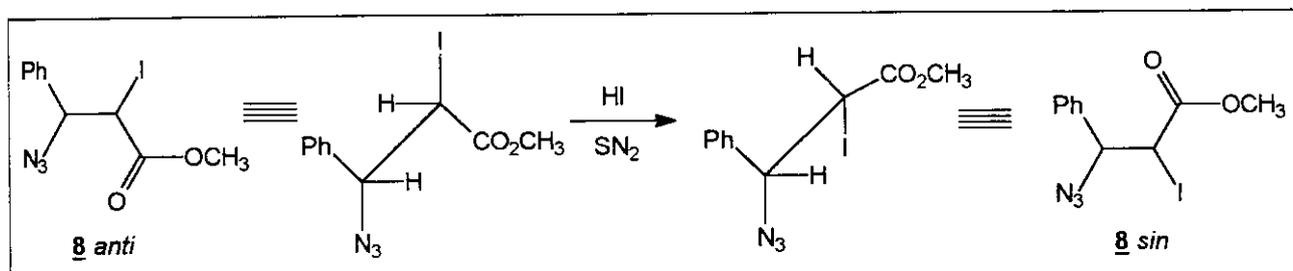
Esquema 35 - Tratamento de **8 anti** com NaN_3 /acetona/ta.

Observou-se uma grande recuperação da iodo azida **8 anti** reagente, além do aduto **8 sin** que foi observado pela primeira vez. Os dados de RMN^{13}C para os adutos **8 anti** e **8 sin** encontram-se na Tabela 16.

Interessante observar a formação do aduto **8 sin**, cuja existência já tinha sido sugerida anteriormente no tratamento de **8 anti** com DABCO (Esquema 28). A observação de dois sinais próximos relativos a CHI protegidos (em torno de 23 ppm) no espectro de RMN^{13}C (Tabela 16) foi responsável pela sugestão da formação de **8 sin** no tratamento de **8 anti** com NaN_3 /acetona/ta. Mas como **8 sin** poderia ser formado?

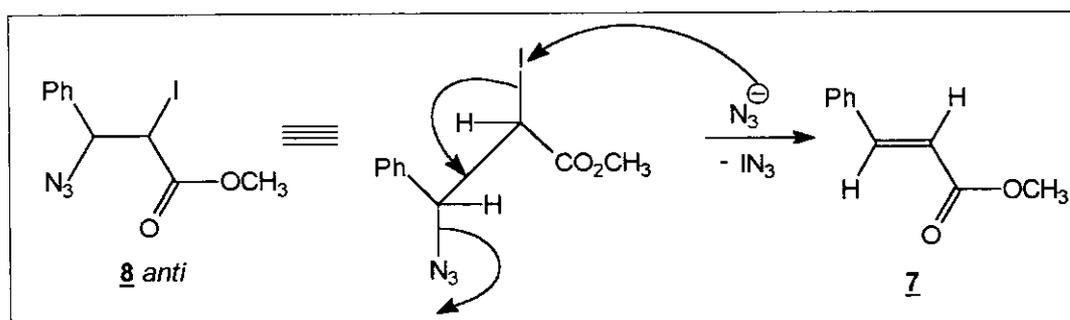
A existência de uma grande quantidade de íons N_3^- em solução poderia promover uma epimerização no carbono benzílico, mas o grupo azida não é um bom grupo abandonador como o

átomo de iodo. Por outro lado, a presença de uma quantidade catalítica de íons I^- no meio reacional poderia promover uma substituição com caráter SN_2 no carbono alfa à carbonila de **8 anti**, formando **8 sin** (Esquema 36), uma vez que o átomo de iodo é um bom nucleófilo e um bom grupo abandonador, como foi dito anteriormente¹⁶.



Esquema 36 - Formação de **8 sin** a partir de **8 anti**.

A presença de **7** na reação de **8** com NaN_3 pode indicar que houve uma eliminação anti de IN_3 do aduto de iodo azida **8 anti**, uma vez que o alceno formado possui estereoquímica trans (mais estável). Sua formação pode ser entendida pela retirada do átomo de iodo alfa à carbonila pelo ânion N_3^- presente no meio reacional, com simultânea eliminação anti do grupo azida beta à carbonila (Esquema 37). A olefina **7** já foi observada anteriormente no tratamento de **8 anti** com DABCO (Esquema 26).



Esquema 37 - Formação de **7** a partir de **8 anti**.

Pelo fato do átomo de iodo ser um bom grupo abandonador, ele pode ser facilmente substituído pelo grupo azida presente no meio reacional, formando a diazida **28 sin**. A eliminação de HN_3 de **28 sin** através de um mecanismo com caráter E_2 poderia levar à formação das vinil azidas **10 Z** e **25 Z** presentes como traços (Esquema 38).

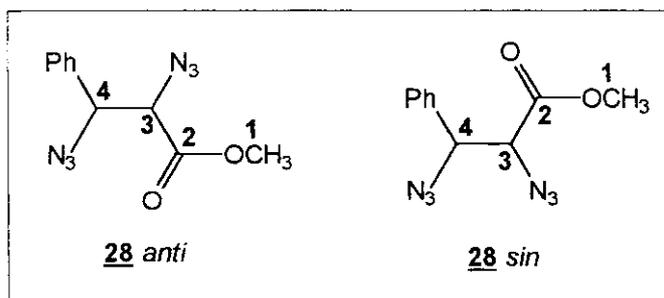


Tabela 17 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **28 anti** e **28 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>28 anti</u>	52,3	169,0	67,4	74,4
<u>28 sin</u>	52,2	169,4	66,8	73,8

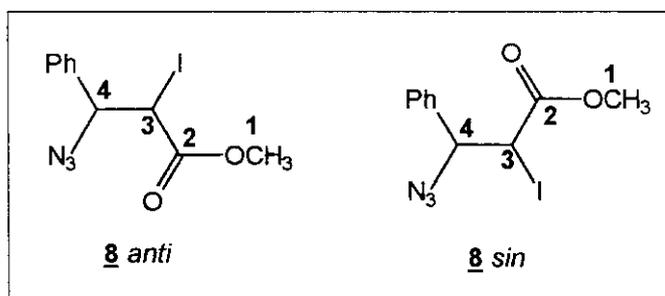


Tabela 16 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **8 anti** e **8 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>8 anti</u>	52,5	168,9	22,3	67,8
<u>8 sin</u>	52,1	168,2	23,9	67,8

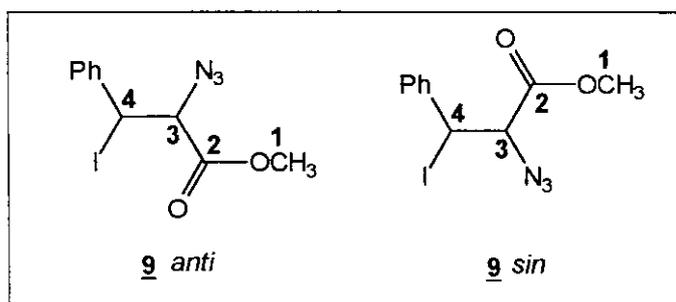
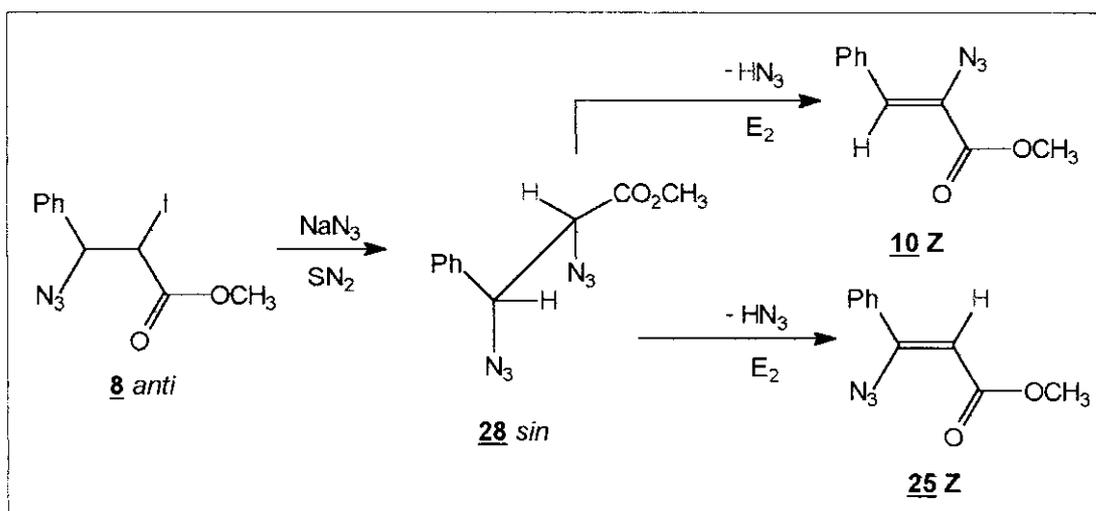


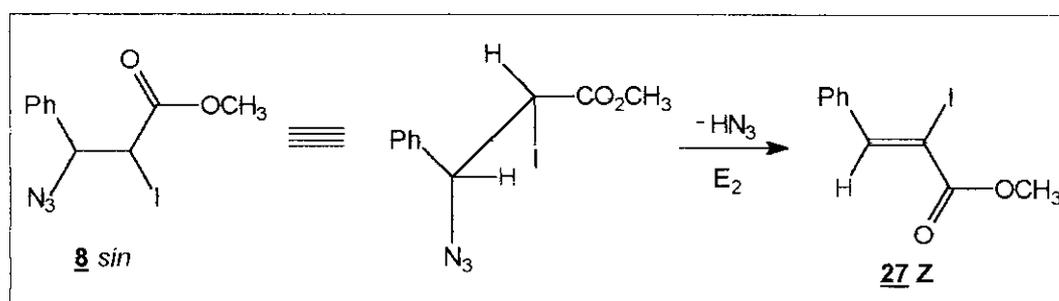
Tabela 18 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **9 anti** e **9 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>9 anti</u>	52,3	167,2	67,5	25,6
<u>9 sin</u>	52,2	166,3	68,4	28,5



Esquema 38 - Obtenção de **10 Z** e **25 Z** a partir de **8 anti**, passando por **28 sin**.

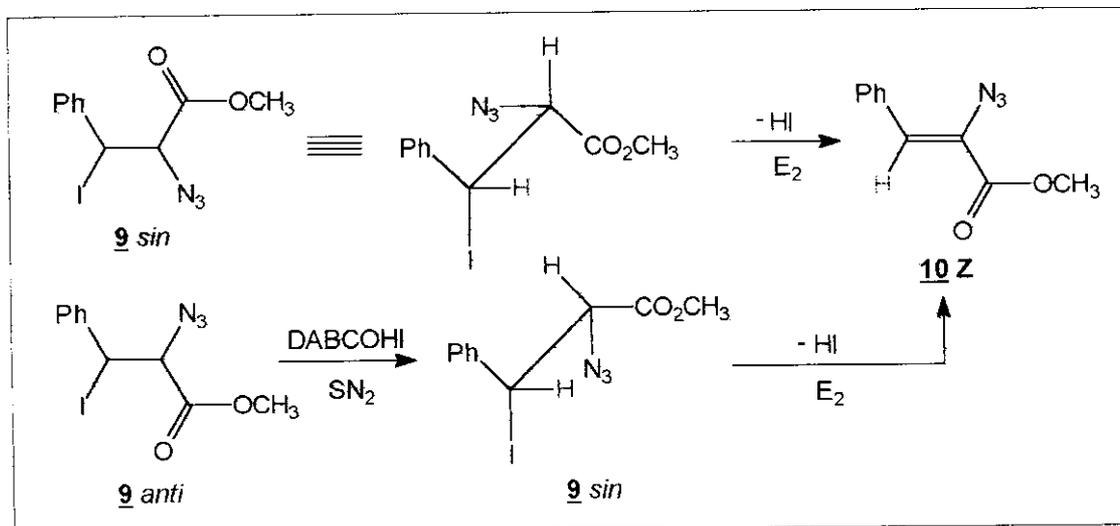
A formação de **27 Z** pode ser entendida através da eliminação de HN_3 da iodo azida **8 sin** através de um mecanismo com caráter E_2 (Esquema 39), uma vez que a eliminação de HN_3 de **8 anti** levaria à formação de **27 E**.



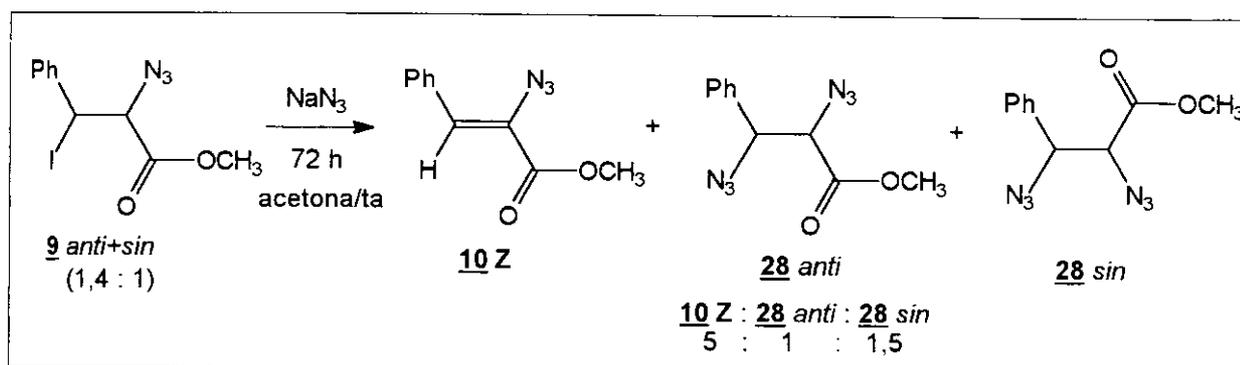
Esquema 39 - Obtenção de **27 Z** a partir da iodo azida **8 sin**.

Por outro lado, o tratamento da mistura de 1,4 : 1 dos adutos **9 anti** e **9 sin** com NaN_3 /acetona (1 **9** : 2,1 NaN_3) levou à formação da α -vinil azida **10 Z** e de uma mistura de diazidas **28 anti** e **28 sin** (Esquema 40), facilmente caracterizadas através do espectro de RMN^{13}C do bruto reacional (Tabela 17).

Comparando-se os valores de deslocamento químico de carbono dos adutos **8**, **9** e **28** (Tabelas 16, 18 e 17, respectivamente), observa-se uma grande desproteção do átomo de carbono ligado ao grupo azida, independentemente se o grupo azida se encontra na posição alfa ou beta à carbonila, em relação ao deslocamento químico de um átomo de carbono ligado ao átomo de iodo, como já foi discutido anteriormente para o acrilato de metila **1** (item 1.1).

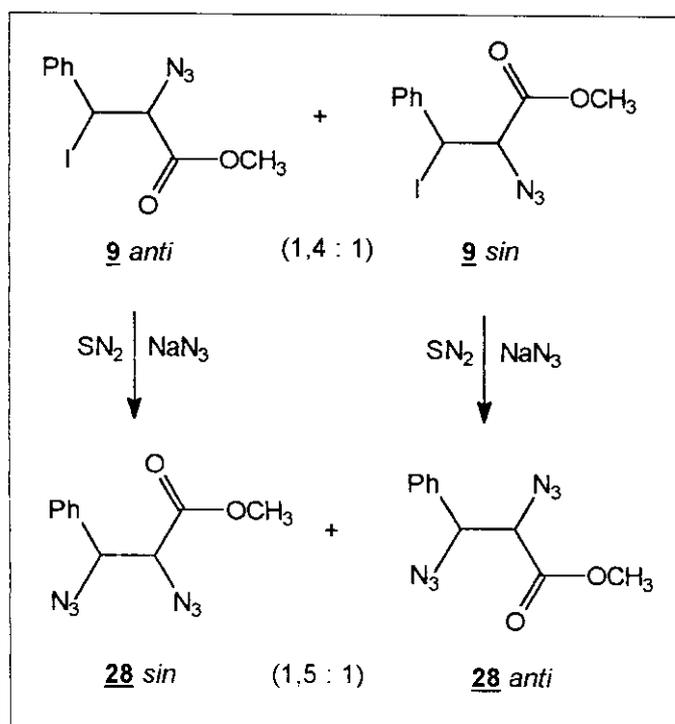


Esquema 31 - Obtenção de **10 Z** a partir de **9 anti** e **9 sin**.

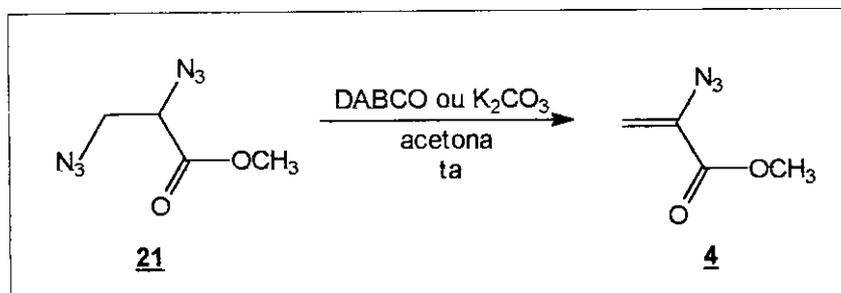


Esquema 40 - Tratamento de **9 anti+sin** com $\text{NaN}_3/\text{acetona/ta}$.

A presença da vinil azida **10 Z** em maior quantidade pode sugerir que os íons N_3^- estão atuando como base na eliminação de HI do aduto de iodo azida **9 sin**, preferencialmente à substituição nucleofílica, uma vez que o N_3^- não é um bom nucleófilo como o átomo de iodo. Uma eliminação de HI com caráter E_2 de **9 sin** forma **10 Z** (Esquema 31), havendo íons I^- em solução que podem epimerizar o carbono beta de **9 anti**, formando **9 sin**, que elimina HI para dar **10 Z**, enquanto está ocorrendo a substituição nucleofílica no carbono benzílico dos adutos de iodo azida para formar uma mistura de diazidas **28 anti** e **28 sin**.



Esquema 41 - Formação da diazida **28 anti+sin** a partir da iodo azida **9 anti+sin**.



Esquema 17 - Obtenção de **4** a partir de **21**.

A mistura de iodo azidas **9 anti** e **9 sin** é de 1,4 : 1, enquanto que a proporção de diazida **28 anti** : **28 sin** é de 1 : 1,5, evidenciando que houve uma inversão de configuração após a substituição nucleofílica do átomo de iodo pelo grupo azida (Esquema 41). Tal inversão de configuração é característica de uma substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2).

Como não foi possível obter a diazida **28** como produto único no tratamento de **8 anti** e **9 anti+sin** com NaN₃/acetona, a mistura de produtos não foi tratada com base para verificar se haveria a formação de uma α-vinil azida, como foi feito para o acrilato de metila **1** (Esquema 17). No caso de **1**, a obtenção de **4** como único produto no tratamento da diazida **21** com base (DABCO ou K₂CO₃) permitiu a sugestão de um novo método de síntese de α-vinil azidas a partir de derivados diazida, mas com os resultados obtidos para o cinamato **7** não é possível generalizar tal método.

O estudo realizado para o cinamato de metila **7** indicou que, em um menor tempo de reação sob ar, um processo radicalar está operando para formar **9 anti** e **9 sin** numa velocidade maior do que o processo iônico que forma **8 anti**. A presença de **9 sin** em um curto tempo de reação sob ar e um maior rendimento para a adição de IN₃ que procedeu sob atmosfera inerte (Argônio), em relação à que ocorreu em ar, reforçam a sugestão de que o mecanismo radicalar é mais rápido do que um mecanismo iônico.

A introdução de uma metila alfa no acrilato de metila **1** forma o metacrilato de metila **29**, outro éster α, β insaturado selecionado para o estudo. Que influência terá uma metila alfa no mecanismo de adição de IN₃ e na regioquímica dos adutos de iodo azida formados, em comparação com os resultados obtidos para as adições de IN₃ ao acrilato de metila **1** e ao cinamato de metila **7**?

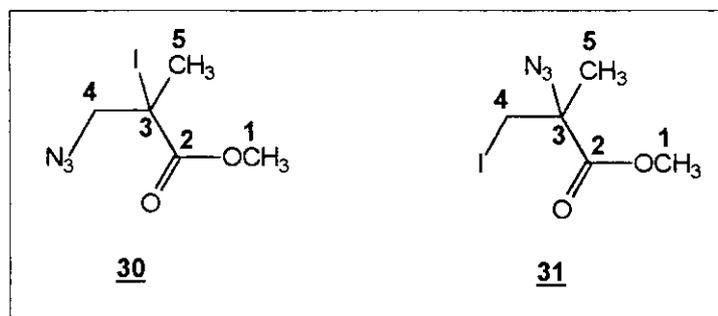


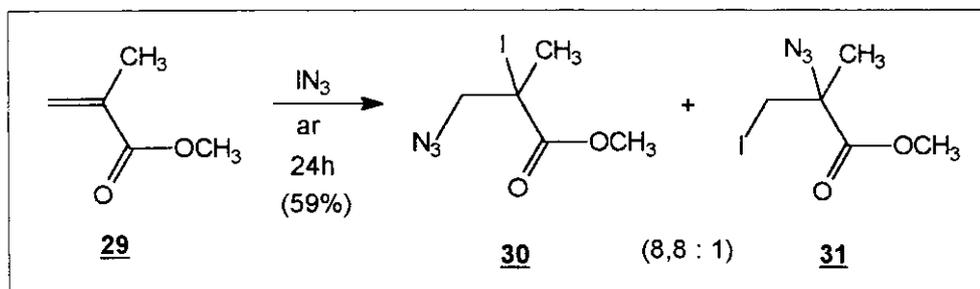
Tabela 19 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **30** e **31**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
<u>30</u>	52,8	170,8	34,2	61,5	27,7
<u>30</u> *	53,5	171,7	34,6	61,8	28,1
<u>31</u>	52,6	169,1	64,8	9,3	22,8
<u>31</u> *	53,2	169,8	65,5	10,0	23,1

* literatura⁶

1.3 - Metacrilato de metila 29

A adição de IN_3/ar ao metacrilato de metila 29, num período de 24 horas (Esquema 42), forneceu dois adutos regioisoméricos 30 e 31, de acordo com a literatura⁶.



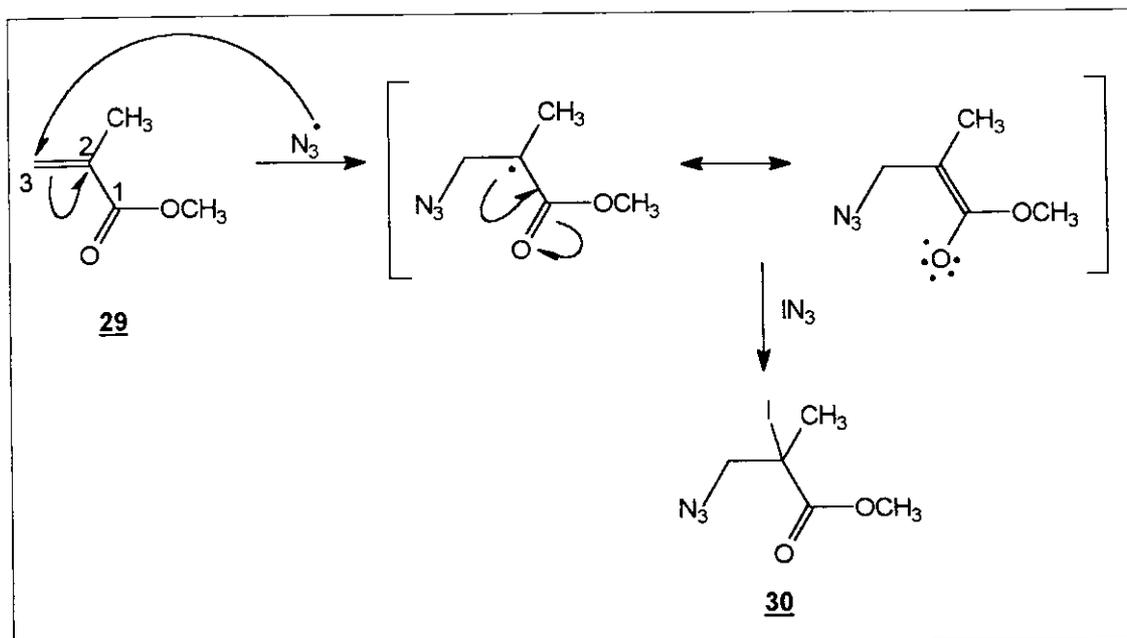
Esquema 42 - Adição de IN_3/ar ao metacrilato de metila 29.

Reduziu-se o tempo reacional para verificar se haveria alguma variação da proporção dos produtos 30 e 31, mantendo-se as mesmas condições reacionais da literatura⁶. Mais uma vez, os dados de RMN^{13}C do bruto reacional foram de extrema importância para a caracterização dos adutos 30 e 31, da mesma forma que o foram para os derivados do acrilato de metila 1 e cinamato de metila 7 (item 1.1 e 1.2).

Observou-se no espectro de $\text{RMN}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ 135 um CH_2I protegido (em torno de 10 ppm) e um CH_2N_3 desprotegido (em torno de 61 ppm) que foram atribuídos aos compostos 31 e 30, respectivamente, em coerência com as observações experimentais (itens 1.1 e 1.2) e dados da literatura^{8,11} referentes aos efeitos de proteção e desproteção do átomo de carbono frente ao átomo de iodo e/ou grupo azida.

Comparando os dados de RMN^{13}C dos adutos 30 e 31 fornecidos pela literatura⁶, com os dados experimentais obtidos para as reações de adição de IN_3 a 29 realizadas, conclui-se que há consistência entre os dados e as estruturas sugeridas (Tabela 19).

Uma vez confirmadas as estruturas dos produtos encontrados nos brutos reacionais das reações de adição de IN_3 ao metacrilato de metila 29, procurou-se entender o porquê da variação da proporção dos adutos 30 e 31 com a mudança de atmosfera (ar e Argônio) e com a redução do tempo reacional (Tabela 20). Os dados fornecidos pela literatura⁶ encontram-se na Tabela 21.



Esquema 43 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **30**.

Tabela 20 - Dados obtidos com a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**.

reação	atm. reac.	tempo	29:NaN₃:ICI	rend. (%)	30 : 31
01	ar	3 min	1 : 2,51 : 1,13	33,2	15,4 : 1
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	34,9	10,2 : 1
03	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	57,7	9,5 : 1
04	ar	17 h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	92,0	8,5 : 1
05	ar	24 h	1 : 2,51 : 1,13	97,8	8 : 1
06	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,52 : 1,13	84,1	100% 30

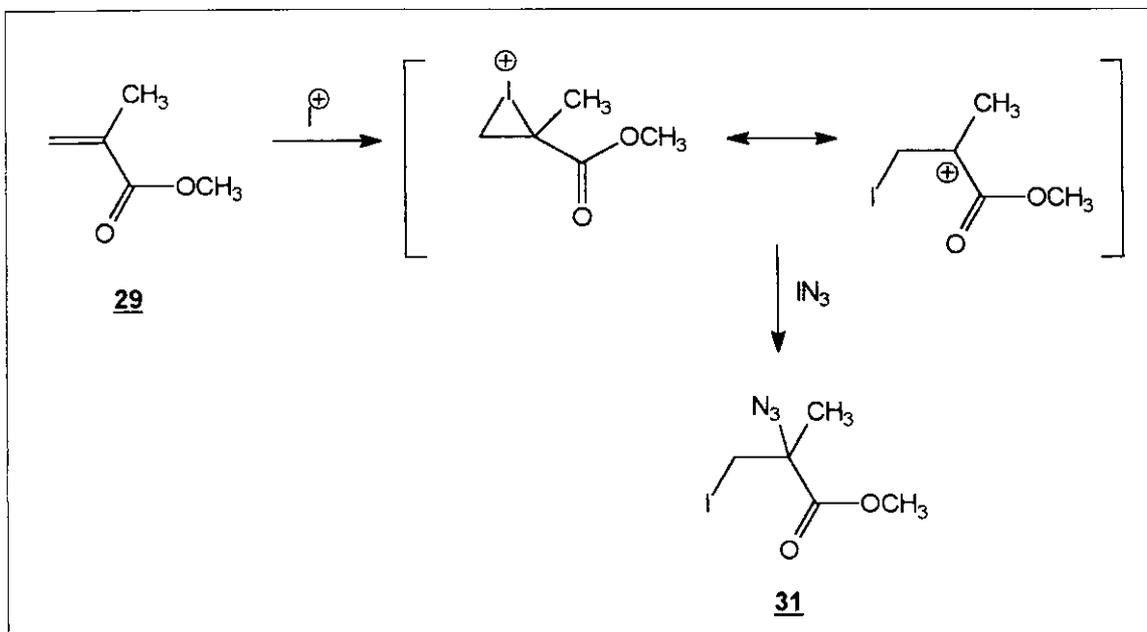
Tabela 21 - Dados obtidos na literatura⁶ para a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**.

reação	atm. reac.	tempo	29:NaN₃:ICI	rend. (%)	30 : 31
01	ar	24 h	1 : 1,1 IN_3	59,0	8,8 : 1
02	N_2	24 h	1 : 1,1 IN_3	41,0	100% 30
03	O_2	24 h	1 : 1,1 IN_3	67,0	1,3 : 1

Observando os dados da Tabela 20, pode-se concluir que em um pequeno tempo de reação (reação 01) a quantidade do aduto **30** é muito superior à quantidade do aduto **31**, mas com o passar do tempo parece que a quantidade de **31** aumenta, comparando-se as proporções dos produtos nas diversas reações feitas sob ar (reações 01-05). Se a reação ocorre sob atmosfera de Argônio (reação 06) observa-se somente o aduto **30**, sem haver quaisquer indícios do aduto **31** nos espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional.

De acordo com a literatura, um processo radicalar é favorecido quando a adição de IN_3 ocorre sob atmosfera inerte^{3,6,7} (ausência de O_2 atmosférico), e a observação de **30** como único produto na reação que procedeu sob atmosfera de N_2 (Tabela 21, reação 02) permitiu a sugestão de um mecanismo radicalar operante para a formação de **30**. A obtenção de um maior rendimento para a reação que procedeu sob Argônio (Tabela 20, reação 06) em relação à que procedeu sob ar (Tabela 20, reação 02), e a obtenção de **30** como produto principal nas reações de curto tempo sob ar, reforçam a sugestão de um mecanismo radicalar para explicar a formação de **30**, em coerência com as observações experimentais obtidas com o estudo da adição de IN_3 ao cinamato de metila **7** (item 1.2).

O processo radicalar é iniciado com a entrada do radical N_3^\bullet no carbono terminal (C-3), formando um radical terciário vizinho à carbonila que pode ser estabilizado pela conjugação com a mesma. Uma posterior entrada do átomo de iodo alfa à carbonila levaria à formação exclusiva de **30** (Esquema 43).



Esquema 44 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **31**.

Por outro lado, quando a reação ocorre sob atmosfera de O₂ (Tabela 21, reação 03), observa-se uma proporção de 1,3 **30** : 1 **31**, indicando que a formação de **31** deve ser favorecida pela presença de O₂, diferentemente do aduto **30** que é obtido exclusivamente sob atmosfera inerte (ausência de O₂) (Tabela 21, reação 02). Sabe-se que o O₂ atmosférico é considerado um “supressor” de radicais, uma vez que forma peróxidos⁸ ao reagir facilmente com intermediários radiculares, impedindo a propagação da cadeia radicalar, favorecendo, então, um mecanismo iônico. Dessa forma, a obtenção exclusiva de **30** sob atmosfera inerte é coerente com um mecanismo radicalar operante para a formação desse aduto de iodo azida.

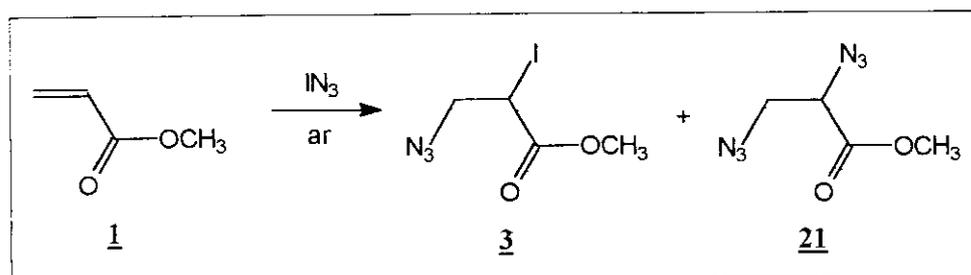
De acordo com a literatura, uma maior quantidade do produto oriundo de um mecanismo iônico é obtida quando se utiliza atmosfera de O₂ ao invés de se fazer a adição de IN₃ sob ar⁶. Se a formação do aduto **31** é favorecida em uma atmosfera rica em O₂ (Tabela 21, reação 03), supõe-se que um intermediário iônico (ion iodônio) possa estar envolvido na sua formação (Esquema 44).

A abertura do ion iodônio pelo ânion N₃⁻ ocorreria no carbono alfa à carbonila, através de um processo S_N2 favorecido pela carbonila adjacente^{16,19}, ou pela formação de um carbocátion terciário. O desenvolvimento de uma carga positiva no carbono terciário alfa à carbonila contribui para uma maior estabilização do intermediário⁶, estabilização esta que não existe no acrilato de metila **1**. Conseqüentemente, não se observou o aduto com mesma regioquímica (aduto de iodo azida **2**) na adição de IN₃ a **1** (item 1.1).

Mas o que acontece se a reação de adição de IN₃ ao metacrilato de metila **29** ocorre sob ar? Qual o tipo de mecanismo operante nesse caso?

Observando os dados da Tabela 20, verifica-se que em 3 min de reação (reação 01) existe uma grande predominância do aduto **30**, que sugerimos ser formado através de um mecanismo radicalar, uma vez que a velocidade de um processo radicalar é maior do que um processo iônico, como foi visto nas reações de adição de IN₃ ao acrilato de metila **1** e ao cinamato de metila **7**. Com o passar do tempo, o mecanismo radicalar vai tendo sua velocidade diminuída pela presença do O₂ atmosférico, e a quantidade de **31**, oriunda de um mecanismo iônico, vai aumentando (Tabela 20, reações 01-05).

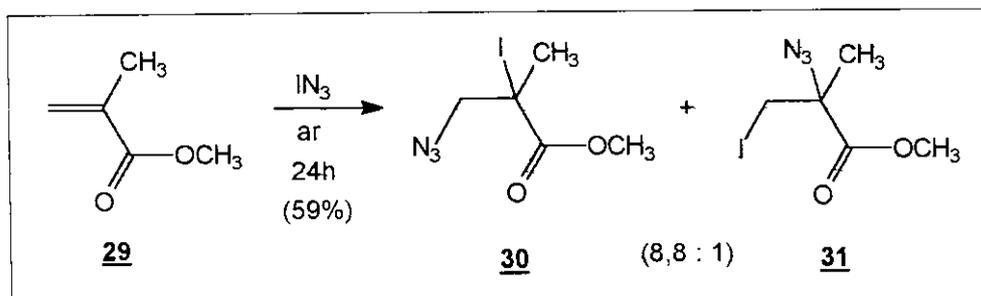
Comparando as reações 02 e 06 (Tabela 20), pode-se confirmar a maior velocidade de um processo radicalar, uma vez que se obtém somente **30** sob atmosfera de Argônio (reação 06) e, sob ar, uma mistura de 10,2 **30** : 1 **31** (reação 02). Sob ar, o O₂ atmosférico está inibindo o



Esquema 7 - Adição de IN_3/ar ao acrilato de metila **1**.

Tabela 3 - Dados relativos à adição de IN_3/ar ao acrilato de metila **1**.

reação	tempo	1 : NaN_3 : ICl	rendimento (%)	3 : 21
01	03 min	1 : 2,5 : 1,13	20,0	1 : 0
02	15 min	1 : 2,5 : 1,13	27,3	1 : 0
03	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	31,1	1 : 0
04	7 h	1 : 2,5 : 1,13	55,5	1 : 0
05	17h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	88,3	1 : traços
06	24 h	1 : 2,5 : 1,13	89,1	1 : traços
07	39h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	91,2	5 : 1



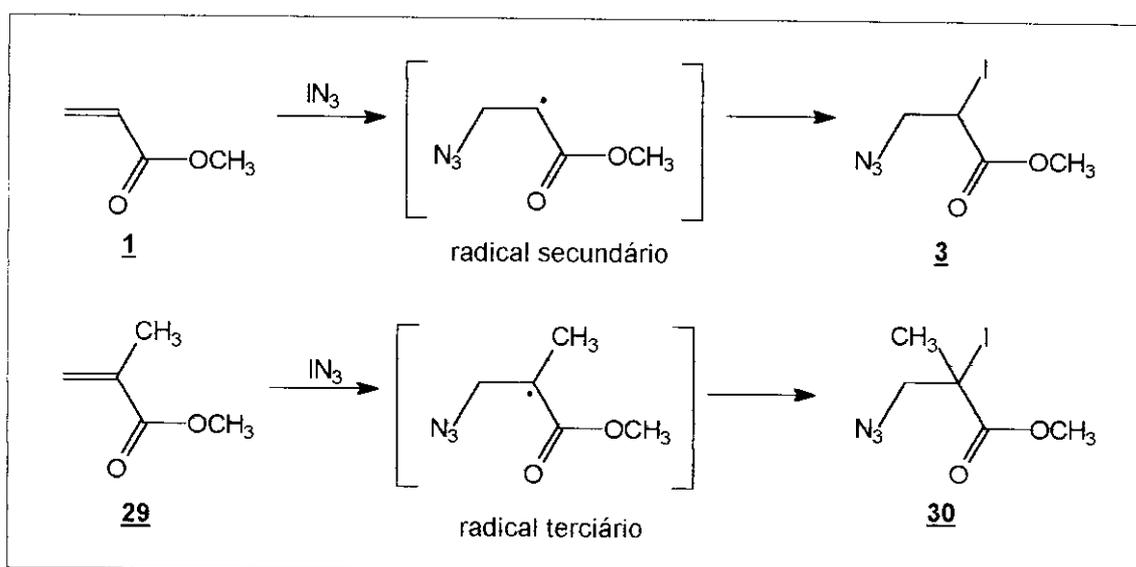
Esquema 42 - Adição de IN_3/ar ao metacrilato de metila **29**.

Tabela 20 - Dados obtidos com a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**.

reação	atm.reac.	tempo	29 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	30 : 31
01	ar	3 min	1 : 2,51 : 1,13	33,2	15,4 : 1
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	34,9	10,2 : 1
03	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	57,7	9,5 : 1
04	ar	17 h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	92,0	8,5 : 1
05	ar	24 h	1 : 2,51 : 1,13	97,8	8 : 1
06	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,52 : 1,13	84,1	100% 30

processo radicalar que leva à formação de **30**, possibilitando que um mecanismo iônico opere concomitantemente para formar **31**.

Interessante observar que não é possível suprimir um processo radicalar quando a adição de IN_3 a **29** ocorre sob ar, porque se verifica uma grande quantidade do aduto **30** juntamente com **31** (oriundo de um processo iônico) em um maior tempo de reação. A observação de uma mistura desses dois adutos na reação sob ar “caminha” no sentido da sugestão de que a velocidade de um processo radicalar é maior do que a de um processo iônico, uma vez que **30** é obtido em maior quantidade que **31** em um curto tempo de reação. Dessa forma, sugerimos que o mecanismo radicalar esteja predominando nas reações que procedem em um curto tempo sob ar.



Esquema 45 - Comparação dos intermediários radicalares de **1** e **29**.

Comparando os rendimentos das reações para o acrilato de metila **1** e metacrilato de metila **29** (Tabelas 3 e 20), observa-se que os rendimentos para as adições de IN_3 à olefina **29** são maiores, em todos os tempos reacionais, mesmo havendo a possibilidade de um impedimento estérico no estado de transição ocasionado pela metila alfa no metacrilato **29**, em relação ao acrilato **1**. Em contrapartida, a possibilidade da formação de um radical terciário vizinho à carbonila no metacrilato **29** pode favorecer uma maior velocidade de reação, devido a uma menor energia de ativação necessária para formar um radical terciário em detrimento de um radical secundário, que é formado com a adição do radical N_3^\bullet ao acrilato de metila **1** (Esquema 45).

Dessa forma, após a análise dos dados experimentais obtidos para a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**, variando-se a atmosfera e tempos reacionais, em comparação com os

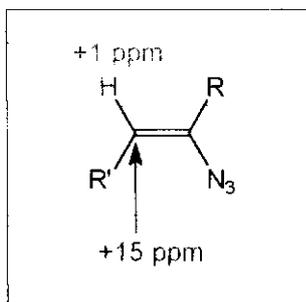


Figura 7 - Proteção dos átomos de carbono e de hidrogênio pelo grupo azida¹¹.

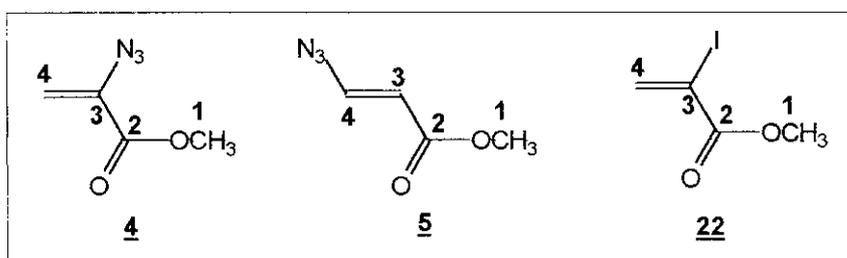


Tabela 6 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos 4, 5 e 22.

composto	OCH ₃	H-3	H-4
<u>4</u>	3,81	-	5,34 e 5,83 (d, J=1,5 Hz)
<u>4</u> [*]	3,85	-	5,35 e 5,83 (d, J=1,6 Hz)
<u>5</u>	3,74	5,67 (d, J=13,6 Hz)	7,32 (d, J=13,6 Hz)
<u>5</u> [*]	3,75	5,67 (d, J=14 Hz)	7,33 (d, J=14 Hz)
<u>22</u>	3,80	-	6,56 e 7,41 (d, J=1,1 Hz)

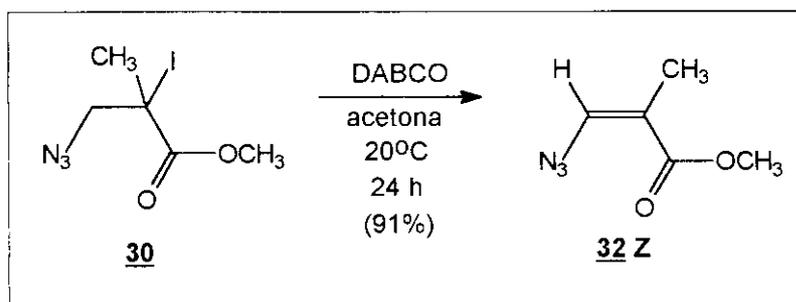
* literatura⁶

Tabela 7 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos 4, 5 e 22.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>4</u>	53,1	162,7	136,6	111,5
<u>5</u>	51,4	166,5	109,4	144,5
<u>22</u>	53,2	161,7	95,8	139,1

dados obtidos para o acrilato de metila **1** e cinamato de metila **7**, sugere-se que **30** esteja sendo formado através de um mecanismo radicalar, e **31** através de um mecanismo iônico, havendo dois mecanismos operando em conjunto nas reações de adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**, assim como foi observado para o cinamato de metila **7** (item 1.2).

A reação de desidroalogenação do aduto **30**, utilizando-se DABCO/acetona (1 **30** : 1,18 DABCO), forneceu um único produto, a vinil azida **32 Z**, como foi descrito na literatura⁶ (Esquema 46).

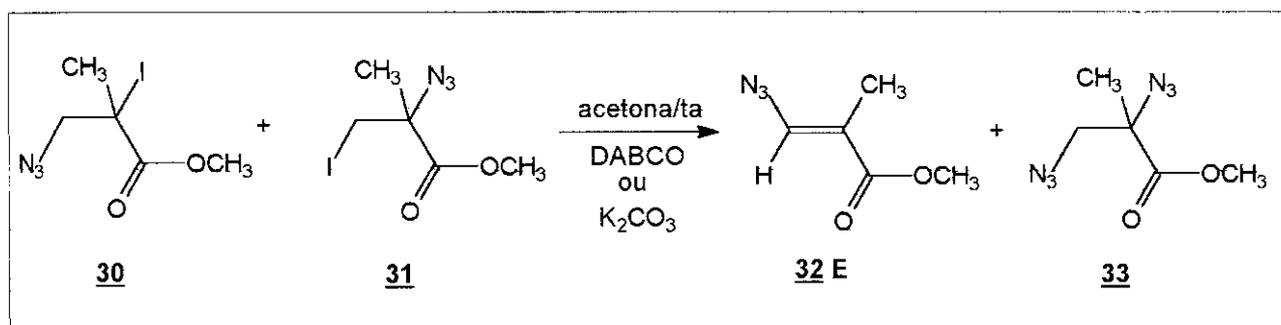


Esquema 46 - Tratamento de **30** com DABCO/acetona/20°C.

Repetiu-se a reação de desidroalogenação da mistura de adutos **30+31** em diferentes tempos, utilizando-se DABCO e K_2CO_3 /acetona, devido ao fato de que a estereoquímica **Z** sugerida para a β -vinil azida **32** não nos pareceu ser muito coerente com os dados de RMN^1H fornecidos.

De acordo com a literatura⁶, o deslocamento do próton olefínico de **32 Z** é de 7,47 ppm, um valor bastante desprotegido para estar numa posição cis à metila, quando comparamos os valores de CH olefínicos de outras estruturas semelhantes como, por exemplo, as vinil azidas **4** e **5**, e o alceno **22** (Tabela 6) derivados do acrilato de metila **1** (item 1.1).

Para nossa surpresa, o tratamento da mistura de iodo azidas **30+31** com DABCO e com K_2CO_3 /acetona, em diferentes tempos (Tabela 22), levou à formação da β -vinil azida **32** com estereoquímica **E**, e da diazida **33** (Esquema 47), da mesma forma que foi observada a presença da diazida **21** nas reações de eliminação da iodo azida **3** derivada do acrilato de metila **1**. A caracterização de **32** e **33** foi feita a partir da análise dos espectros de RMN^1H e de ^{13}C dos brutos reacionais, em comparação com os dados obtidos para os derivados do acrilato de metila **1**.



Esquema 47 - Tratamento da mistura de adutos **30+31** com base/acetona/ta.

Tabela 22 - Dados obtidos com o tratamento com base/acetona/ta da mistura de adutos **30+31**.

reação	tempo	base	30 : 31	30+31;base	m. rec.(%)	30 : 31 : 32 : 33
01	24 h	DABCO	15,4 : 1	1 : 1,21	56,9	1 : 1,3 : 12 : 3
02	48 h	DABCO	15,4 : 1	1 : 1,26	62,5	0 : 1 : 10,5 : 3
03	48 h	DABCO	1 : 0	1 : 1,54	67,7	1 : 0 : 6,7 : 3,9
04	72 h	DABCO	8 : 1	1 : 1,23	42,9	0 : 1 : 26 : 2,8
05	24 h	K ₂ CO ₃	15,4 : 1	1 : 1,28	66,3	8,6 : 1 : 1,1 : 1,1
06	48 h	K ₂ CO ₃	15,4 : 1	1 : 1,20	34,3	1,5 : 1 : 1,2 : 1,7
07	72 h	K ₂ CO ₃	8 : 1	1 : 1,23	44,4	6,6 : 1 : 6,3 : 2

A porcentagem de massa recuperada equivale à quantidade de produto obtida sobre a quantidade de iodo azida reagente, descontando-se a quantidade de **30+31** que não reagiu.

Observando os dados da Tabela 22, é possível concluir que a ausência de um próton alfa à carbonila levou à formação dos mesmos produtos, independentemente de a base utilizada ser o DABCO ou o K₂CO₃, sendo que a reação é mais efetiva quando se utiliza o DABCO, uma vez que existe ainda uma grande quantidade do aduto de iodo azida **30** sem reagir nas reações com K₂CO₃ (reações 05-07).

Para o acrilato de metila **1** foi sugerido que o mecanismo envolvido numa reação de eliminação com DABCO tem caráter E₂, enquanto que o K₂CO₃ opera de acordo com um mecanismo E₁cb. Como não existe um H α no metacrilato de metila **29**, sugere-se que o K₂CO₃ também esteja atuando de acordo com um mecanismo com caráter E₂ nas reações de eliminação dos adutos **30+31**, numa velocidade menor que a do DABCO, uma vez que se observa uma maior recuperação da mistura de iodo azidas **30+31** no tratamento com K₂CO₃. Por outro lado, no tratamento com DABCO, observa-se uma predominância da β -vinil azida **32 E**.

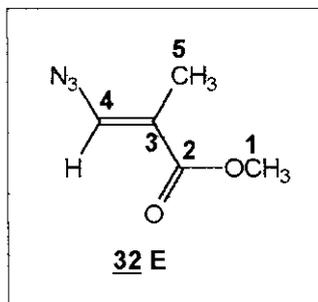


Tabela 23 - Dados de RMN¹³C (ppm) para a vinil azida **32 E**.

fonte	solvente	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
experimental	CCl ₄	51,1	165,6	117,4	137,1	10,5
literatura ⁶	CDCl ₃	51,8	167,3	117,5	137,8	11,1

Tabela 24 - Dados de RMN¹H (ppm) para a vinil azida **32 E**.

fonte	solvente	OCH ₃	CH ₃ (5)	CHN ₃ (4)
experimental	CCl ₄	3,72	1,77	7,41
literatura ⁶	CDCl ₃	3,78	1,80	7,47

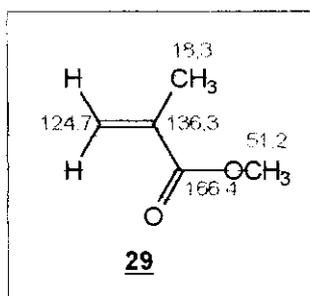
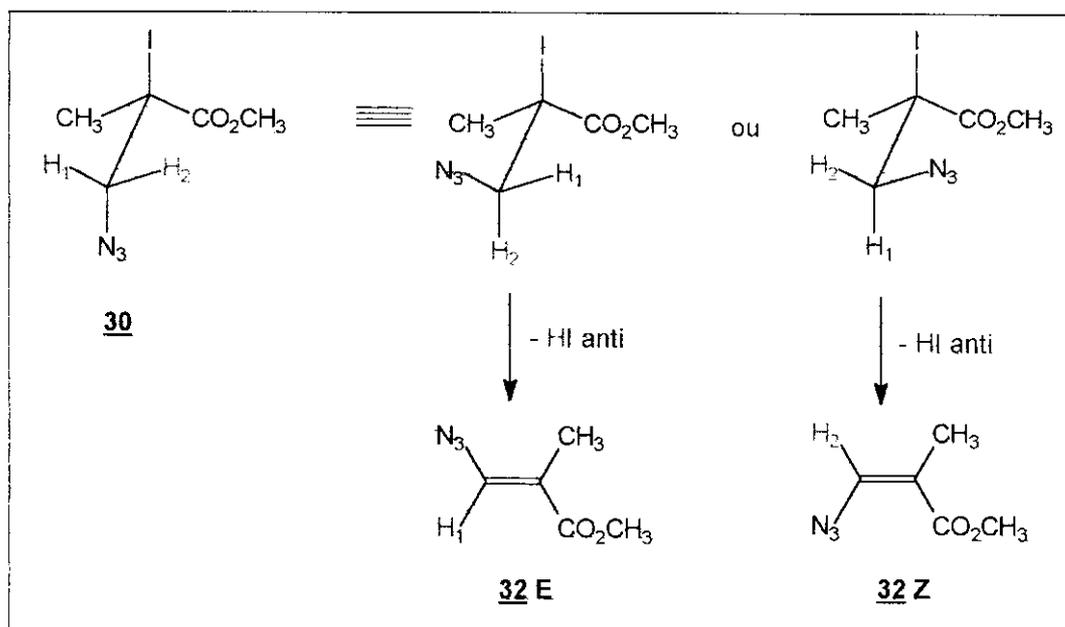


Figura 11 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para a olefina **29**.

Interessante notar que existem duas possibilidades de saída do próton beta à carbonila, no aduto **30**, e deve haver uma preferência pela saída daquele próton que leva à β -vinil azida **32** com estereoquímica **E**, mais estável, diferentemente do que foi sugerido na literatura⁶ (Esquema 48).



Esquema 48 - Duas possibilidades de eliminação de HI de **30**.

Como a eliminação de HI é anticoplanar, a saída do H_2 leva à formação da vinil azida **32 E**, mais estável devido à possibilidade de conjugação entre os grupos azida e carbonila. E como é que foi possível atribuir os dados de RMN^1H e de ^{13}C à estrutura **32 E** em detrimento da estrutura **32 Z** sugerida na literatura⁶?

Comparando-se os deslocamentos de próton vinílicos das vinil azidas **4** e **5**, derivadas do acrilato de metila **1**, foi possível constatar que um próton cis à carbonila encontra-se bastante desprotegido (efeito anisotrópico desprotetor da carbonila) em relação a um próton cis ao grupo metila, salvo as devidas variações de deslocamento pela presença de uma metila alfa à carbonila no metacrilato de metila **29**, que não existe no acrilato de metila **1**.

Os dados de RMN^{13}C para a estrutura **32 E** são consistentes com os dados fornecidos pela literatura⁶ (Tabela 23), apesar de ter sido sugerida a estrutura **32 Z** como sendo a estrutura correta e coerente com os dados de RMN^1H obtidos (Tabela 24).

Observando o deslocamento do carbono alfa à carbonila (C-3) de **32 E** (Tabela 23), verifica-se que o mesmo se encontra bastante protegido em relação ao C-3 da olefina **29** (136,3 ppm) (Figura 11). A presença de um grupo azida trans à carbonila em **32 E** permite uma

deslocalização eletrônica entre os grupos azida e carbonila, havendo uma densidade de carga negativa localizada no carbono alfa à carbonila, protegendo o C-3 de **32 E** (Figura 12).

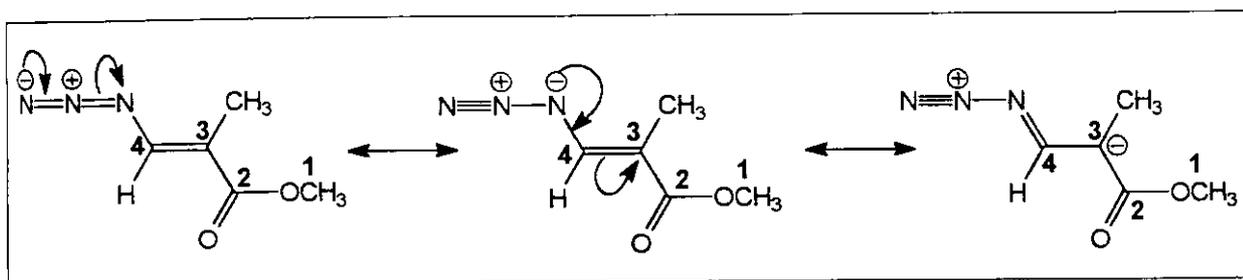
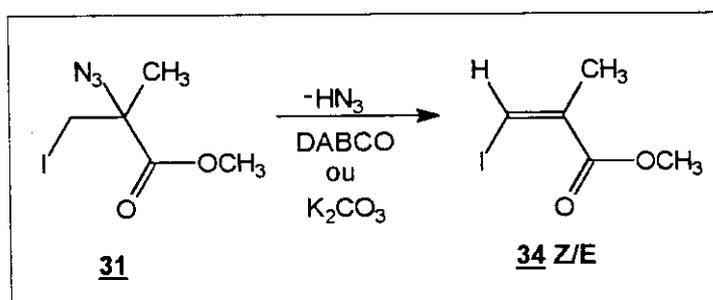


Figura 12 - Formas de ressonância da conjugação entre o grupo azida e a dupla ligação.

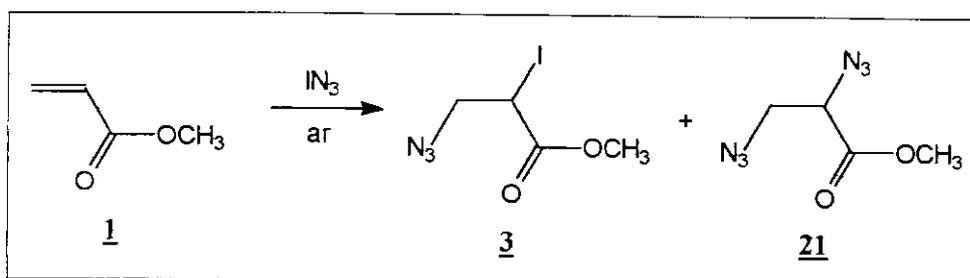
De volta à Tabela 22, observa-se que o aduto de iodo azida **31** é encontrado em todas as reações, uma vez que a eliminação de HI do aduto **30** deve ser preferencial à eliminação de HN_3 de **31**, pois o átomo de iodo é um melhor grupo abandonador que o grupo azida¹⁶.

Mas como pode ser entendida a formação da diazida **33** na reação de desidroalogenação dos adutos **30+31**? A eliminação de HN_3 só é possível para o aduto **31**, pela ausência de um próton alfa à carbonila no aduto **30**, o que levaria à formação de um alceno **34**, que não é detectado nos espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional (Esquema 49).



Esquema 49 - Formação de **34** a partir da eliminação de HN_3 de **31**.

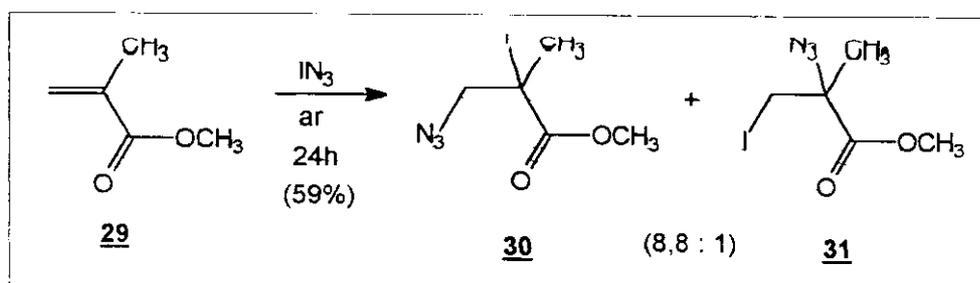
Por outro lado, observa-se na Tabela 22 uma quantidade de massa não recuperada que pode ter decomposto, uma vez que um pouco menos de 50% da massa de iodo azida reagente foi “transformada” em produto. Esse material que sofreu decomposição pode liberar íons N_3^- que podem deslocar o átomo de iodo dos adutos **30** e **31** para formar a diazida **33**, devido à labilidade da ligação C-I (Esquema 50).



Esquema 7 - Adição de IN_3/ar ao acrilato de metila **1**.

Tabela 3 - Dados relativos à adição de IN_3/ar ao acrilato de metila **1**.

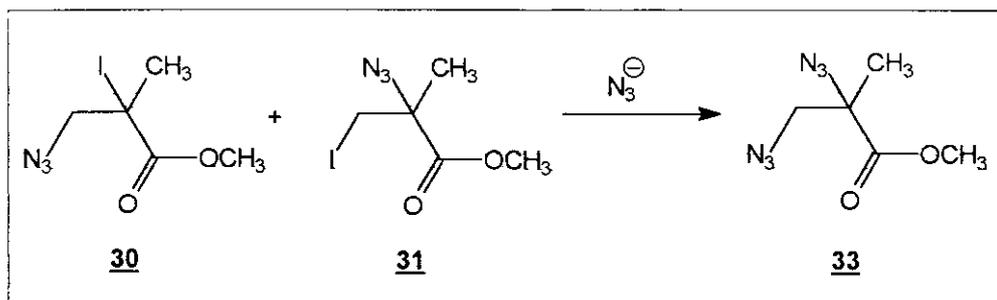
reação	tempo	1 : NaN_3 : ICl	rendimento (%)	3 : 21
01	03 min	1 : 2,5 : 1,13	20,0	1 : 0
02	15 min	1 : 2,5 : 1,13	27,3	1 : 0
03	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	31,1	1 : 0
04	7 h	1 : 2,5 : 1,13	55,5	1 : 0
05	17h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	88,3	1 : traços
06	24 h	1 : 2,5 : 1,13	89,1	1 : traços
07	39h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	91,2	5 : 1



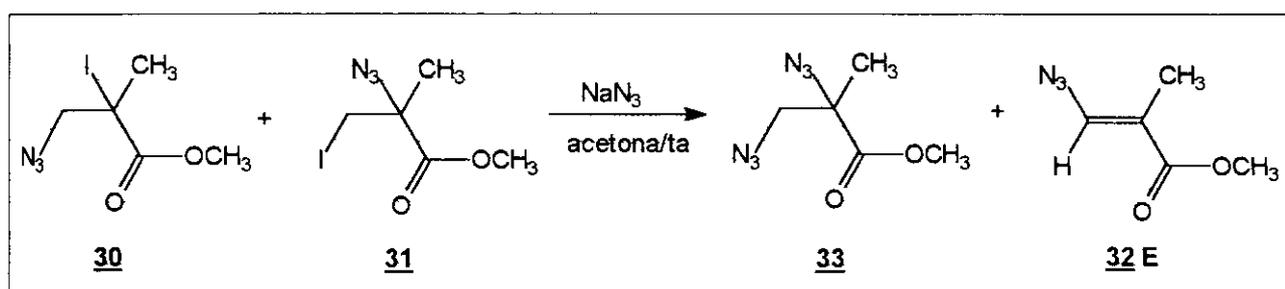
Esquema 42 - Adição de IN_3/ar ao metacrilato de metila **29**.

Tabela 20 - Dados obtidos com a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**.

reação	atm.reac.	tempo	29 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	30 : 31
01	ar	3 min	1 : 2,51 : 1,13	33,2	15,4 : 1
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	34,9	10,2 : 1
03	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	57,7	9,5 : 1
04	ar	17 h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	92,0	8,5 : 1
05	ar	24 h	1 : 2,51 : 1,13	97,8	8 : 1
06	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,52 : 1,13	84,1	100% 30

Esquema 50 - Formação de **33** a partir de **30** e **31**.

Para comprovar a estrutura da diazida **33** detectada nas reações de desidroalogenação de **30+31**, tratou-se a mistura de iodo azidas com NaN_3 /acetona (Tabela 25), à temperatura ambiente, obtendo-se a diazida **33** em maior quantidade e a vinil azida **32 E** como subproduto da reação (Esquema 51).

Esquema 51 - Tratamento de **30+31** com NaN_3 /acetona/ta.Tabela 25 - Tratamento da mistura de adutos **30+31** com NaN_3 /acetona/ta.

reação	tempo	30 : 31	30+31 : NaN_3	m.rec. (%)	30 : 31 : 32 : 33
01	6 dias	8 : 1	1 : 2,1	60,3	0 : 1,3 : 1 : 12
02	7 dias	1 : 0	1 : 2,0	63,5	0 : 1,4 : 1 : 15

Interessante observar que o N_3^- também age como base, uma vez que promoveu a eliminação de HI de **30** para dar **32 E**, um subproduto da reação, de modo que a proporção **33** : **32** pode refletir uma proporção substituição : eliminação.

Os dados de RMN^{13}C para o aduto **30** e para a diazida **33** são coerentes com as estruturas sugeridas (Tabela 26), onde se pode verificar a influência do átomo de iodo e/ou grupo azida sobre o átomo de carbono (C-3).

Observando a reação 02 da Tabela 25, como pode ser entendida a formação de **31** na reação de **30** com NaN_3 , se esse aduto de iodo azida não está presente na iodo azida reagente?

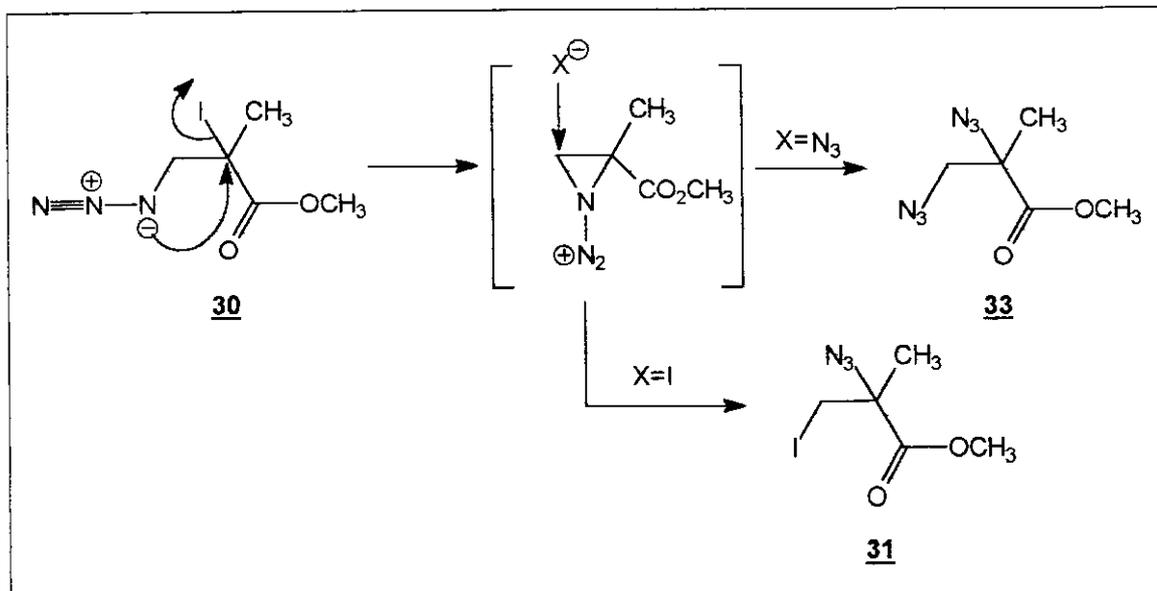


Figura 13 - Intermediário cíclico sugerido para formar **31** e **33** a partir de **30**.

Poder-se-ia pensar num ataque do átomo de nitrogênio do grupo azida no carbono alfa à carbonila de **30**, promovendo a saída do átomo de iodo, com a formação de um intermediário cíclico (Figura 13). Um posterior ataque do I^- (bom nucleófilo) no carbono beta à carbonila desse intermediário cíclico formaria **31**. Da mesma forma, os íons N_3^- em solução poderiam entrar no carbono beta, formando a diazida **33**.

A formação desse intermediário também é viável para explicar a formação da diazida **33** nas reações da mistura de iodo azidas **30+31** com DABCO (Tabela 22).

Como não foi obtida a diazida **33** como único produto no tratamento das iodo azidas **30+31** com NaN_3 , diferentemente do que foi observado para o acrilato de metila **1**, não se pode generalizar a síntese de α -vinil azidas a partir de diazidas derivadas, como foi sugerido anteriormente. Por outro lado, a presença de uma metila alfa no metacrilato de metila **29** impossibilitaria a síntese de uma α -vinil azida.

A presença de uma metila alfa no metacrilato de metila **29** em relação ao acrilato **1** permitiu um aumento na velocidade do processo radicalar operante em ar, uma vez que os rendimentos obtidos para a adição de IN_3 a **29** são maiores do que os obtidos para **1**. Esse aumento na velocidade pode ser entendido pela formação de um radical terciário estável alfa à carbonila que leva à formação de **30**. Por outro lado, a possibilidade da formação de um carbocátion terciário permite que um mecanismo iônico opere em conjunto com o radicalar (que forma **30**) para formar **31**, sob ar.

Para comparar a influência de uma metila alfa em **29** com uma metila beta à carbonila, resolveu-se investigar a adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**.

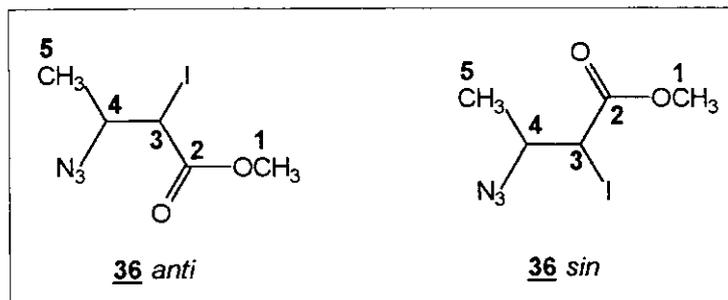


Tabela 27 - Dados de RMN¹³C(CCl₄/TMS; ppm) obtidos para os adutos **36 anti** e **36 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
36 anti*	53,0	170,0	23,9	59,2	19,1
36 anti	52,5	169,5	23,6	59,0	19,2
36 sin	52,6	169,0	24,3	59,5	17,8

*literatura⁶

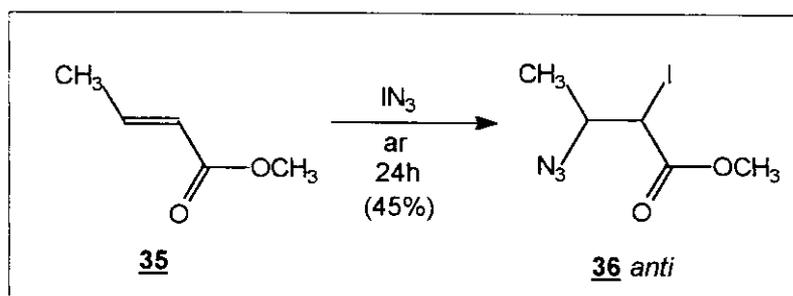
Tabela 28 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) obtidos para os adutos **36 anti** e **36 sin**.

composto	OCH ₃	CHI	CHN ₃	CH ₃
36 anti*	3,78	4,05 (m)	4,05 (m)	1,52 (d, J=6 Hz)
36 anti	3,78	4,12 (d, J=9,4 Hz)	3,85 (m)	1,52 (d, J=6,6 Hz)
36 sin	3,76	4,22 (d, J=8,4 Hz)	3,85 (m)	1,39 (d, J=6,6 Hz)

*literatura⁶

1.4 - Crotonato de metila **35**

A adição de IN_3/ar ao crotonato de metila **35**, num período de 24h, forneceu um único aduto de iodo azida **36 anti**, através de um mecanismo iônico, de acordo com a literatura^{2,6} (Esquema 52).

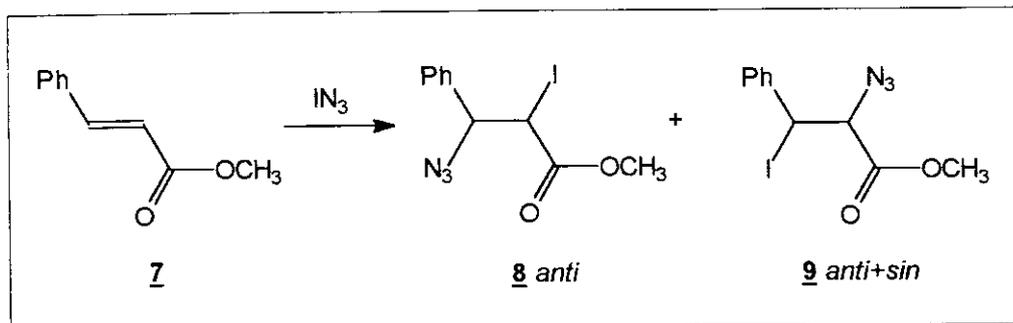


Esquema 52 - Adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**.

Repetiu-se a reação de adição de IN_3 ao crotonato de metila **35** em tempos inferiores a 24 horas com o intuito de verificar se o aduto **36 anti** seria o único produto obtido num menor tempo de reação. Os dados de RMN^{13}C indicaram a presença de dois adutos de iodo azida, uma vez que foram encontrados dois conjuntos de sinais bastante próximos, referentes a dois CHI protegidos (em torno de 23 ppm) e dois CHN_3 desprotegidos (em torno de 59 ppm) (Tabela 27).

Sugere-se que esses dois adutos de iodo azida presentes no bruto reacional sejam diastereoisômeros *anti* e *sin*, pela proximidade dos valores do deslocamento químico de carbono dos CH metínicos no RMN^{13}C , assim como pelo valor da constante de acoplamento desses CH metínicos: $J=9,4$ Hz para o aduto **36 anti** e $J=8,4$ Hz para o aduto **36 sin** (Tabela 28), em coerência com os dados semelhantes obtidos para os adutos **9 anti** e **9 sin** derivados do cinamato de metila **7** (item 1.2).

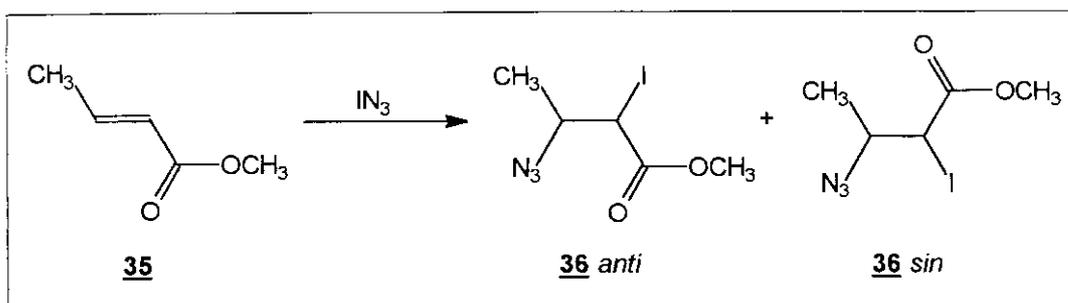
Os dados de RMN^{13}C e de RMN^1H do aduto **36 anti** obtido são consistentes com os dados encontrados na literatura⁶. A reação de adição de IN_3 ao crotonato de metila **35** em diferentes tempos (Tabela 29) forneceu os adutos **36 anti** e **36 sin** (Esquema 53), previamente caracterizados.



Esquema 23 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**.

Tabela 13 - Proporção *anti* : *sin* obtida para o aduto de iodo azida **9**.

reação	atm. reacional	tempo	rendimento (%)	9 anti : 9 sin
01	ar	30 min	42,3	1,2 : 1
02	ar	2 h 30 min	41,4	1,5 : 1
03	ar	3 h 30 min	43,2	1,5 : 1
04	ar	6 h	40,9	1,6 : 1
05	Argônio	2 h 30 min	84,3	1,4 : 1

Esquema 53 - Adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**.Tabela 29 - Dados relativos à adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**.

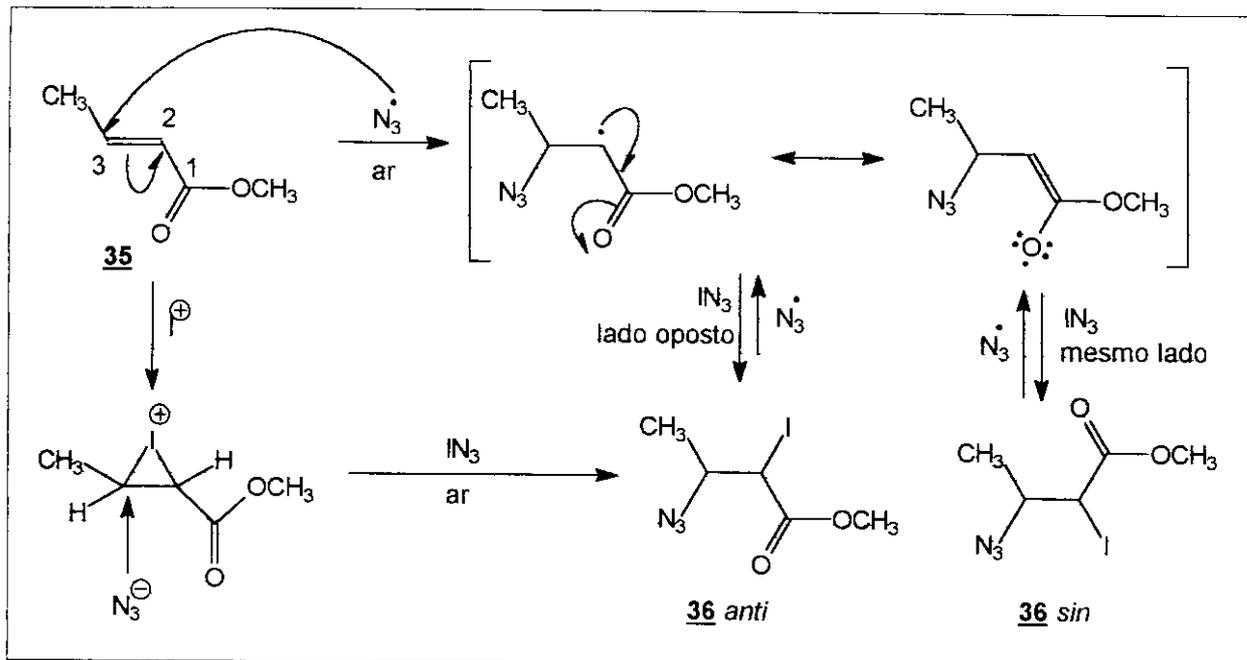
reação	atm.reac.	tempo	35 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	36 anti : 36 sin
01	ar	30 min	1 : 2,5 : 1,13	9,8	4,8 : 1
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	15,6	7,4 : 1
03	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	21,3	6,9 : 1
04	ar	17 h 40 min	1 : 2,55 : 1,14	66,2	18 : 1
05	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	20,5	4 : 1

Como a olefina **35** foi observada em quantidades variadas nos espectros de RMN^1H dos brutos de adição, descontou-se a quantidade de **35** que voltou no cálculo do rendimento reacional. Dessa forma, o rendimento reflete a proporção de produto obtida experimentalmente sobre o valor teórico.

Analisando a Tabela 29, observa-se um baixo rendimento reacional para a reação que procedeu em um curto tempo sob Argônio (reação 05), em relação aos outros ésteres, o que pode ser explicado pela volatilidade da olefina **35**.

A presença do aduto **36 sin** em um curto tempo de reação permite sugerir que um mecanismo radicalar está operando, uma vez que os produtos provenientes de um mecanismo iônico tipicamente possuem estereoquímica *anti*. Em um maior tempo de reação (Tabela 29, reação 04) deve haver uma equilibração entre os adutos **36 anti** e **36 sin**, de modo que o aduto *anti* predomina, assim como foi observado para o cinamato de metila **7** (Tabela 13, item 1.2).

Deixou-se uma amostra de proporção 4 : 1 entre os adutos **36 anti** e **36 sin**, solubilizada em CCl_4/TMS , por três meses e meio no freezer (-10°C), e ao final deste tempo de repouso obteve-se um novo espectro de RMN^1H da amostra. O resultado confirmou que não há uma equilibração entre os adutos **36 anti** e **36 sin** na presença de CCl_4 , diferentemente do que foi observado para o cinamato de metila **7**, para o qual ocorreu uma interconversão entre os adutos **9 anti** e **9 sin**, havendo um acréscimo de 20% na quantidade do aduto **9 anti** após três meses e meio



Esquema 54 - Mecanismo iônico e radicalar sugeridos para a formação de **36 anti** e **36 sin**.

Tabela 3 - Dados relativos à adição de IN_3 /ar ao acrilato de metila **1**.

reação	tempo	1 : NaN_3 : ICl	rendimento (%)	3 : 21
01	03 min	1 : 2,5 : 1,13	20,0	1 : 0
02	15 min	1 : 2,5 : 1,13	27,3	1 : 0
03	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	31,1	1 : 0
04	7 h	1 : 2,5 : 1,13	55,5	1 : 0
05	17h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	88,3	1 : traços
06	24 h	1 : 2,5 : 1,13	89,1	1 : traços
07	39h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	91,2	5 : 1

Tabela 20 - Dados obtidos com a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**.

reação	atm.reac.	tempo	29 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	30 : 31
01	ar	3 min	1 : 2,51 : 1,13	33,2	15,4 : 1
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	34,9	10,2 : 1
03	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	57,7	9,5 : 1
04	ar	17 h 40 min	1 : 2,5 : 1,13	92,0	8,5 : 1
05	ar	24 h	1 : 2,51 : 1,13	97,8	8 : 1
06	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,52 : 1,13	84,1	100% 30

de repouso no freezer. Essa interconversão foi possível para o aduto 9 por causa da ligação C-I benzilica lábil nos adutos 9 anti e 9 sin inexistente nos adutos 36 anti e 36 sin.

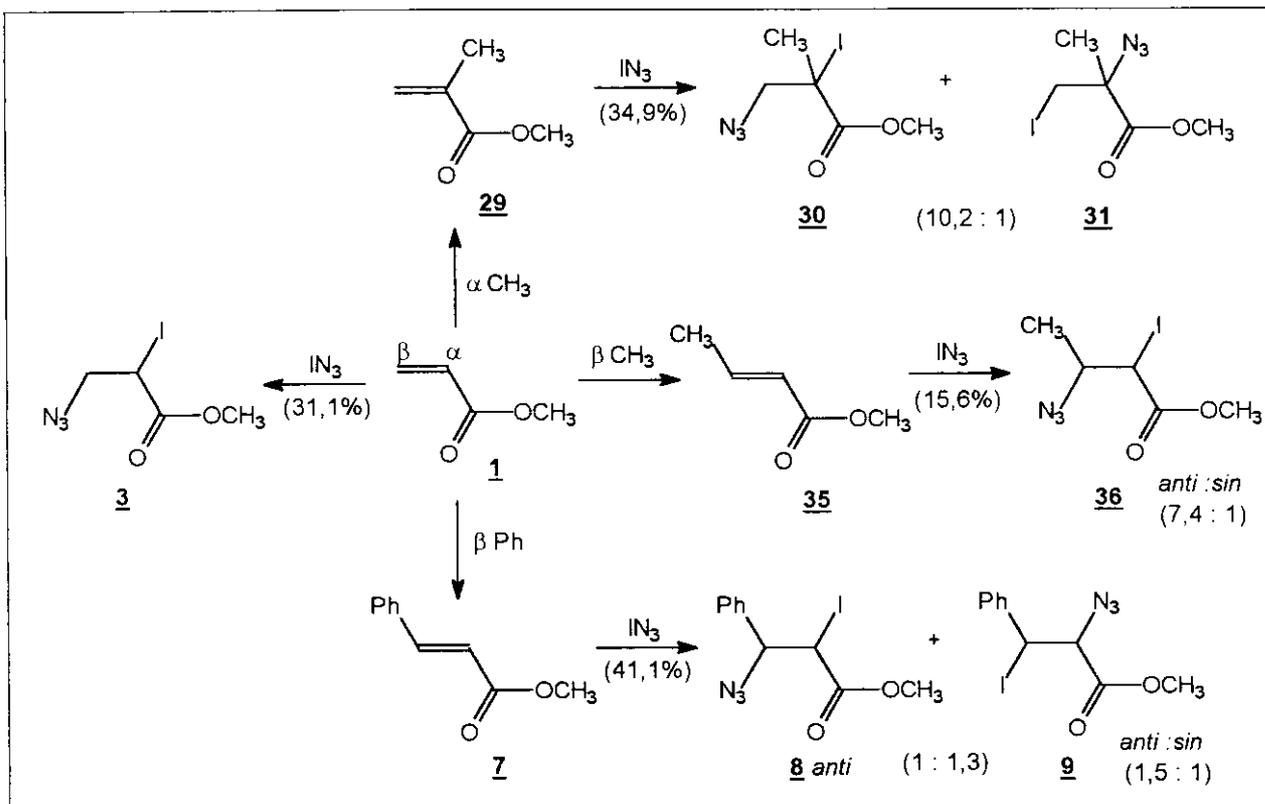
Quando a reação ocorre sob atmosfera de Argônio (Tabela 29, reação 05), observa-se uma proporção de 4 : 1 entre os adutos 36 anti e 36 sin, indicando que há uma maior quantidade de 36 sin quando comparamos com a reação realizada sob ar (reação 02), no mesmo tempo, onde a proporção é de 7,4 36 anti : 1 36 sin. Sob atmosfera inerte o mecanismo radicalar é favorecido, como foi dito anteriormente, o que apóia a formação de 36 sin através de um mecanismo radicalar.

Por outro lado, a diferença entre a quantidade de 36 anti obtida nas reações sob ar (reação 02) e sob atmosfera inerte (reação 05) pode ser um indicio de um mecanismo iônico operando para formar 36 anti, em conjunto com o mecanismo radicalar que forma 36 anti e 36 sin, sob ar e sob atmosfera de Argônio.

É difícil estabelecer a contribuição dos mecanismos radicalar e iônico para a formação do aduto 36 anti, uma vez que os dois mecanismos levam à formação do mesmo diastereoisômero. Comparando-se com as reações de adição de IN_3/ar ao acrilato de metila 1 (onde o mecanismo radicalar pode ser predominante), ao cinamato de metila 7 e ao metacrilato de metila 29 (onde os mecanismos radicalar e iônico operam concomitantemente), a adição de IN_3/ar ao crotonato de metila 35 também deve envolver um mecanismo radicalar (pois ocorre a formação do aduto 36 sin) agindo em conjunto com um mecanismo iônico na formação do aduto 36 anti (Esquema 54).

O mecanismo radicalar é iniciado com a entrada do radical N_3^\bullet no carbono beta à carbonila (C-3), formando um radical alfa à carbonila que pode ser estabilizado por conjugação com a mesma. A entrada do átomo de iodo pode se dar por duas faces da molécula, levando à formação do aduto 36 anti e do aduto 36 sin. O aduto 36 anti predomina em relação a 36 sin porque 36 anti também pode ser formado através de um mecanismo iônico, a partir do íon iodônio intermediário, com a entrada anti do ânion N_3^- no carbono beta à carbonila (C-3), um carbocátion secundário. Difícil prever, entretanto, a proporção radicalar/iônica que leva à formação de 36 anti.

Com relação aos rendimentos apresentados na Tabela 29, verifica-se que os mesmos são inferiores aos rendimentos das reações de adição de IN_3 ao acrilato de metila 1 e ao metacrilato de metila 29 (Tabelas 3 e 20). Uma possível explicação para a queda no rendimento pode estar relacionada com a presença de uma metila beta à carbonila, que pode ocasionar um impedimento estérico à aproximação do radical N_3^\bullet no C-3, uma vez que esse C-3 é o carbono terminal nas



Esquema 55 - Influência dos grupos metila e fenila na adição de IN_3 /ar/2h 30min.

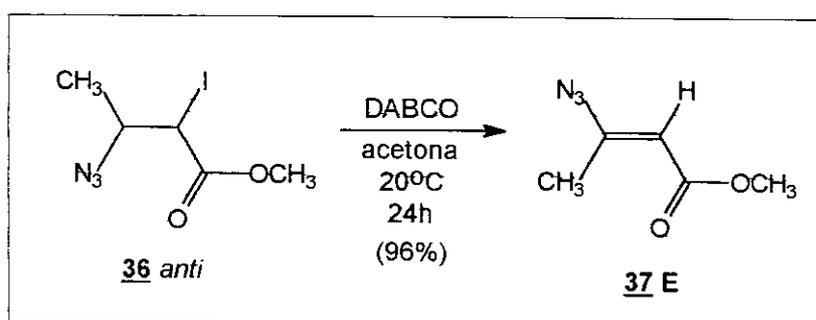
olefinas **1** e **29**. Essa metila beta na olefina **35** também pode ocasionar uma maior aglomeração no estado de transição, onde ocorre uma maior aproximação dos átomos, com a mudança da hibridização do Csp^2 na olefina para um Csp^3 nos adutos de iodo azida, aumentando a energia de ativação do estado de transição, e diminuindo o rendimento reacional.

A substituição do grupo metila beta à carbonila do crotonato **35** pela fenila no cinamato de metila **7** ocasionou uma maior complexidade no mecanismo de adição de IN_3 a **7**, da mesma forma que a metila alfa à carbonila do metacrilato de metila **29** o fez em relação ao acrilato de metila **1** (Esquema 55).

O rendimento da reação de adição de IN_3 /ar/2h 30 min para o crotonato **35** é inferior aos demais, provavelmente devido à interferência estérica da metila beta à carbonila. A presença de diastereoisômeros *anti* e *sin* em um curto tempo reforça e apóia a sugestão de um mecanismo radicalar.

Resolveu-se, entretanto, realizar uma competição entre o cinamato de metila **7** e o crotonato de metila **35**, para comparar a influência de uma metila versus um grupo fenila localizado no carbono beta à carbonila. A adição de um equivalente de IN_3 , num período de 22 horas sob ar, a uma mistura 1 : 1 das olefinas **7** e **35** forneceu os adutos de iodo azida **8 anti** e **36 anti** numa proporção de 1,1 : 1. Sugerimos que o processo radicalar (+ iônico) que leva à formação de **36 anti** está competindo com o mecanismo iônico que forma **8 anti**.

A reação de desidroalogenação do aduto **36 anti** utilizando DABCO/acetona (1 **36** : 1,2 DABCO) forneceu a β -vinil azida **37 E**, como foi descrito na literatura⁶ (Esquema 56).



Esquema 56 - Tratamento de **36 anti** com DABCO/acetona/20°C.

Como foi visto na eliminação de HI do aduto **3** derivado do acrilato de metila **1**, a formação da β -vinil azida **5** com estereoquímica **E** envolve um mecanismo com caráter E_2 quando se utiliza DABCO como base. A retirada do próton beta à carbonila no aduto **36 anti**, com a

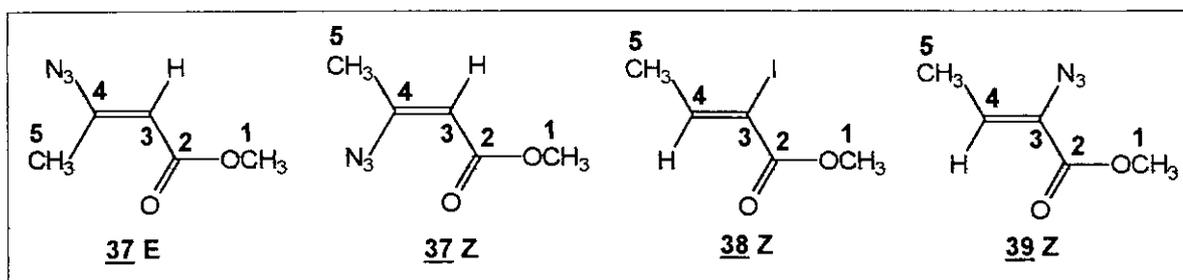


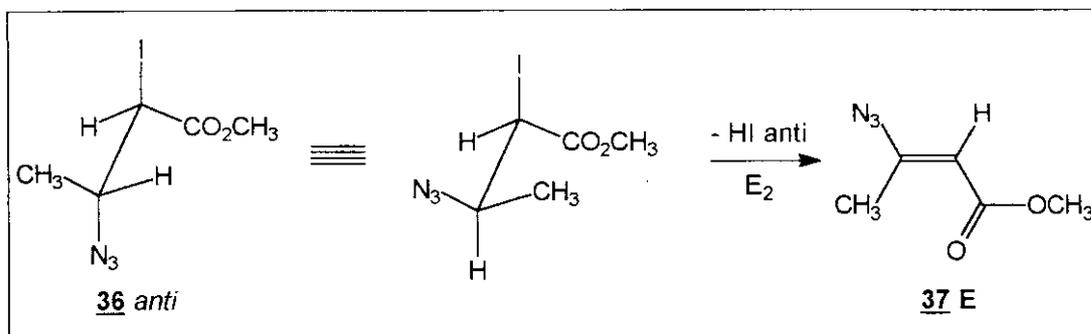
Tabela 30 - Dados experimentais de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **37**, **38** e **39**.

composto	OCH ₃	CH	CH ₃
37 E	3,65	5,45	2,32
37 Z	3,63	5,36	2,12
38 Z	3,79	7,28 (d, J=6,9 Hz)	1,97 (d, J=6,9 Hz)
39 Z	3,80	6,16 (d, J=7,1 Hz)	1,79 (d, J=7,1 Hz)

Tabela 31 - Dados experimentais de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **37**, **38** e **39**.

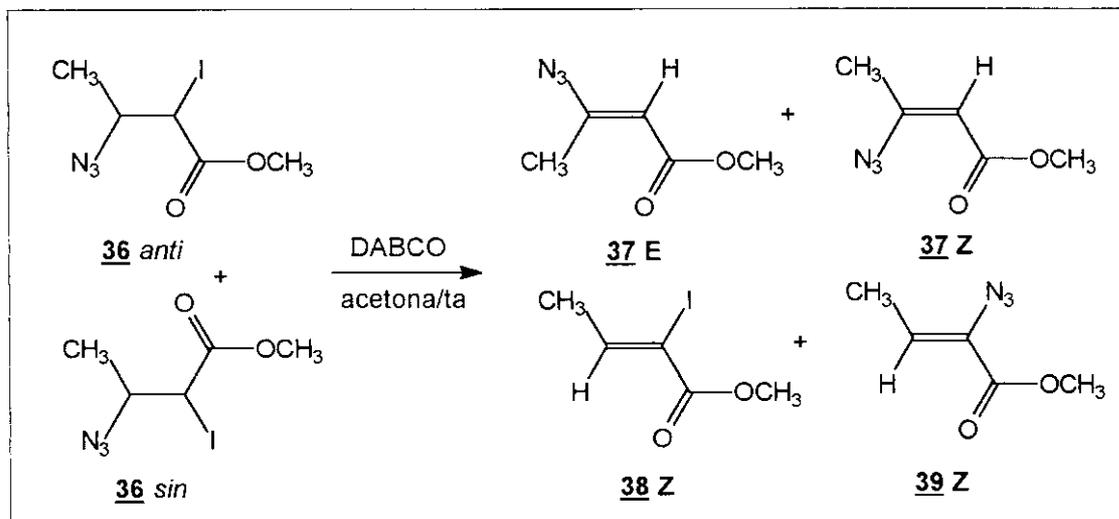
composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
37 E	50,6	165,3	104,7	154,2	15,9
37 Z	50,4	165,2	105,5	154,9	17,5
38 Z	52,7	162,4	100,1	147,5	22,5
39 Z	51,9	162,0	128,6	125,3	12,7

simultânea saída do átomo de iodo (um bom grupo abandonador¹⁶), leva à formação da β-vinil azida mais estável **37 E**, devido à possibilidade de conjugação entre os grupos azida e carbonila (Esquema 57).



Esquema 57 - Formação de **37 E** a partir da eliminação de HI de **36 anti**.

Repetiu-se o tratamento da mistura de adutos **36 anti** + **36 sin** com DABCO/acetona, obtendo-se uma mistura de quatro produtos (Esquema 58), caracterizados através de uma análise minuciosa dos espectros de RMN¹H e de ¹³C dos brutos reacionais (Tabelas 30 e 31).



Esquema 58 - Tratamento de **36 anti+sin** com DABCO/acetona/ta.

Tabela 32 - Dados obtidos para o tratamento do aduto **36 anti+sin** com DABCO/acetona/ta.

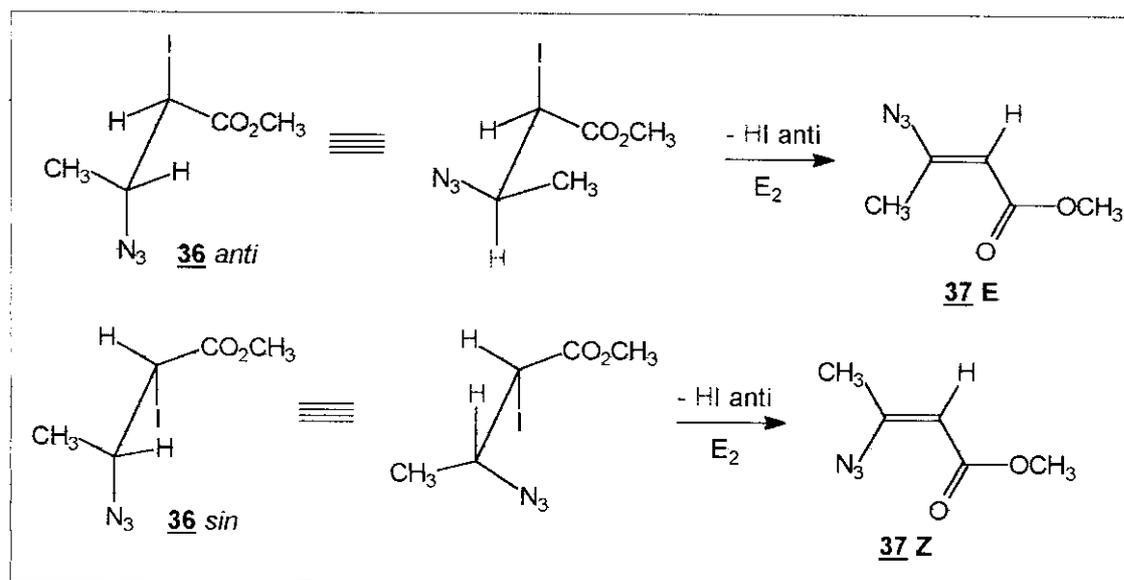
reação	tempo	36 anti : 36 sin	36 : base	m.rec. (%)	35 : 36 : 37 : 38 : 39
01	24 h	7,4 : 1	1 : 1,20	65,1	0 : 4 : 14,5 : 2,5 : 1
02	24 h	4,8 : 1	1 : 1,24	70,2	1,6 : 1,2 : 12 : 1 : 1,5
03	24 h	18 : 1	1 : 1,20	87,5	0 : 1,5 : 19,4 : 1,5 : 1
04	48 h	4 : 1	1 : 1,20	84,7	1 : traços : 17 : 2 : 3

Tabela 33 - Proporção **36 anti** : **36 sin** e **37 E** : **37 Z** obtida no tratamento com DABCO/acetona/ta.

reação	36 anti : 36 sin (reagente)	36 anti : 36 sin (produto)	37 E : 37 Z (produto)
01	7,4 : 1	2 : 1	13,5 : 1
02	4,8 : 1	3 : 1	8,2 : 1
03	18 : 1	2 : 1	63 : 1
04	4 : 1	-	7,5 : 1

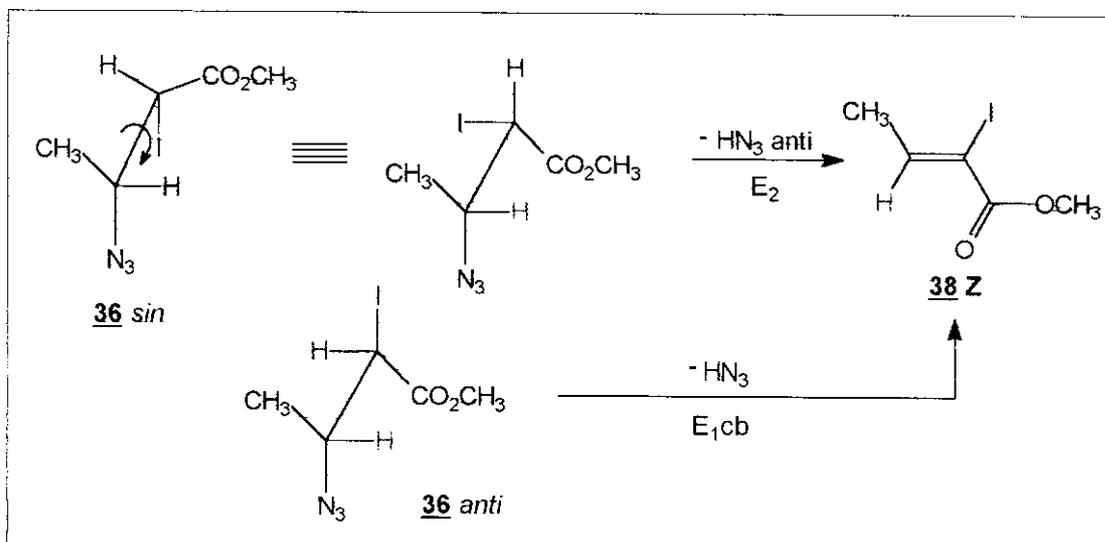
A porcentagem de massa recuperada equivale à quantidade de produto obtida sobre o valor teórico (esperado), desocontando-se a quantidade da iodo azida **36** que não reagiu.

Em todas as reações, a quantidade de **37 E** é superior à dos outros compostos, e a presença de **37 Z** confirma a sugestão anterior de que as reações de adição de IN_3 a **35**, em um pequeno tempo, forma diastereoisômeros **36 anti** e **36 sin**. A eliminação de HI de **36 anti** produz **37 E**, enquanto que a eliminação de HI de **36 sin** produz **37 Z**, através de um mecanismo com caráter E_2 (Esquema 59).

Esquema 59 - Obtenção de **37 E** e **37 Z** a partir de **36 anti** e **36 sin**.

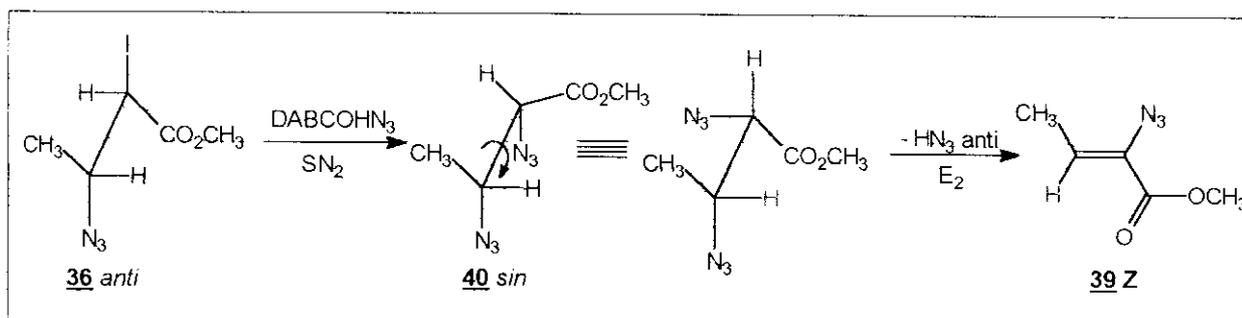
A proporção **37 E** : **37 Z** (Tabela 33) não reflete a proporção dos adutos de iodo azida reagente **36 anti** : **36 sin**, uma vez que pode ter ocorrido a eliminação de HN_3 de **36 sin** para dar **38 Z** (Esquema 60), ao mesmo tempo que se observa uma pequena quantidade da iodo azida **36 anti+sin** sem reagir. O alceno **38 Z** também poderia ser formado a partir de **36 anti** através de um mecanismo com caráter $\text{E}_{1\text{cb}}$, com a saída do $\text{H}\alpha$ ácido, formando um carbânion alfa à

carbonila. Uma rotação da ligação C-C poderia ocorrer para formar o alceno mais estável (configuração **Z**), estando os grupos carbonila e metila trans entre si.



Esquema 60 - Formação de **38 Z** a partir de **36 anti** e **36 sin**.

A presença de DABCOHN_3 em solução (obtida com a formação de **38 Z**) poderia levar à formação da diazida **40 sin**, com a substituição do átomo de iodo α à carbonila de **36 anti** pelo grupo azida. A eliminação de HN_3 de **40 sin** através de um mecanismo com caráter E_2 produziria **39 Z** (Esquema 61).



Esquema 61 - Formação de **39 Z** a partir de **36 anti**, passando por **40 sin**.

Entretanto, não se detectou a presença da diazida **40 sin** no meio reacional através da análise dos espectros de RMN^1H e de ^{13}C , talvez porque a eliminação de HN_3 de **40 sin** seja muito rápida para levar à formação de **39 Z**.

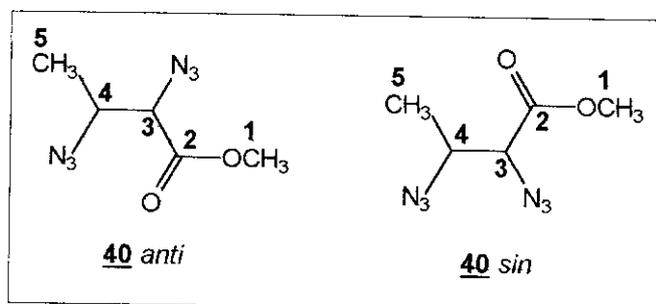


Tabela 34 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para a diazida **40 anti** e **40 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
40 anti	52,3	167,5	65,3	56,9	14,6
40 sin	52,4	167,7	65,3	57,6	16,0

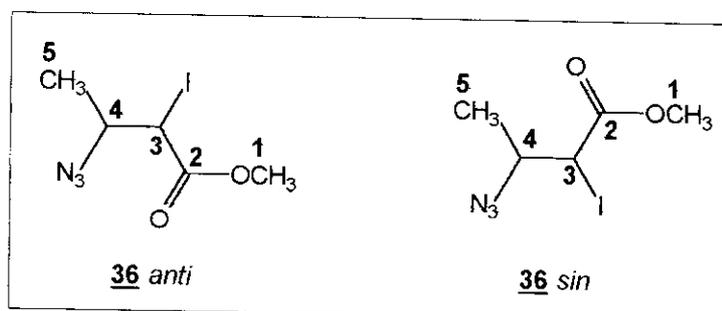


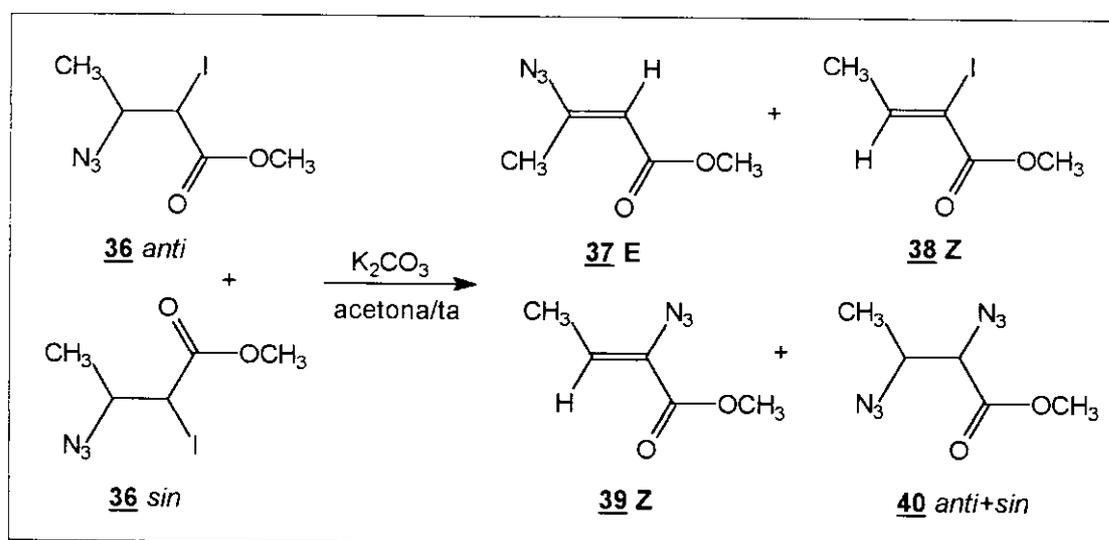
Tabela 27 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) obtidos para os adutos **36 anti** e **36 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
36 anti*	53,0	170,0	23,9	59,2	19,1
36 anti	52,5	169,5	23,6	59,0	19,2
36 sin	52,6	169,0	24,3	59,5	17,8

*literatura⁶

Resolveu-se utilizar K_2CO_3 como base (Tabela 35), no lugar de DABCO, mantendo-se as mesmas condições reacionais utilizadas para a eliminação com DABCO/acetona. O tratamento de **36 anti-sin** com K_2CO_3 forneceu uma mistura de quatro produtos (Esquema 62), sendo possível caracterizar a diazida **40** na forma de diastereoisômeros *anti* e *sin* através da análise minuciosa dos espectros de RMN¹³C do bruto reacional (Tabela 34).

Comparando-se os dados obtidos para a diazida **40 anti** e *sin* com os dados relativos aos adutos de iodo azida **36 anti** e *sin* (Tabela 27), observa-se uma desproteção do átomo de carbono ligado a um grupo azida, em coerência com os dados obtidos para os outros ésteres estudados anteriormente.



Esquema 62 - Tratamento de **36 anti+sin** com K_2CO_3 /acetona/ta.

Tabela 35 - Dados obtidos para o tratamento do aduto **36 anti+sin** com K_2CO_3 /acetona/ta.

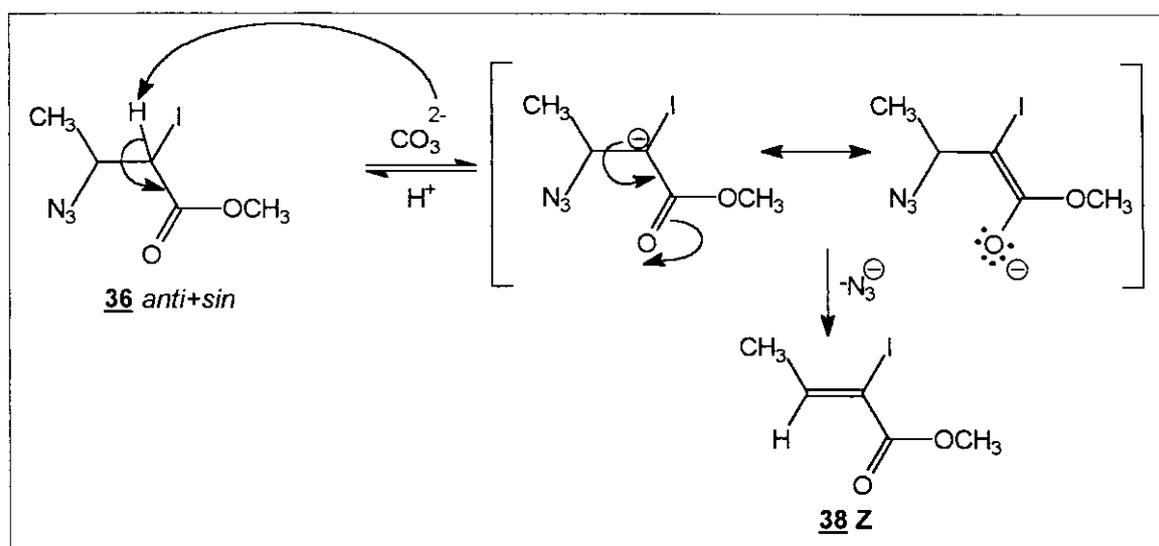
reação	tempo	36 anti : 36 sin	36 : base	m.rec.(%)	35 : 36 : 37 : 38 : 39 : 40
01	22 h	4 : 1	1 : 1,25	25,2	0 : 26,5 : 1 : 12,7 : 1,2 : 3,1
02	24 h	4,8 : 1	1 : 1,24	60,8	0 : traços : 1 : 7,1 : 2 : 1
03	45 h	18 : 1	1 : 1,25	32,4	2,1 : 1,7 : 1 : 3,3 : 1,2 : 2,2
04	73 h	18 : 1	1 : 1,24	50,6	1,3 : 0 : 1,3 : 4,1 : 2,4 : 1

Tabela 36 - Proporção **36 anti** : *sin* e **40 anti** : *sin* obtida no tratamento com K_2CO_3 /acetona/ta.

reação	36 anti : 36 sin (reagente)	36 anti : 36 sin (produto)	40 anti : 40 sin (produto)
01	4 : 1	12,9 : 1	1 : 5
02	4,8 : 1	-	1 : 1,3
03	18 : 1	1,6 : 1	1 : 1,3
04	18 : 1	-	3 : 1

A porcentagem de massa recuperada foi determinada através da quantidade de produto obtido sobre o valor esperado, descontando-se a quantidade de iodo azida **36** que não reagiu.

O alceno **38 Z** é o produto principal em todas as reações, indicando que a saída de HN_3 do aduto de iodo azida é bastante rápida, através de um mecanismo com caráter $\text{E}_{1\text{cb}}$. O carbânion formado com a saída do H_α ácido pode ser estabilizado pela conjugação com a carbonila (Esquema 63).



Esquema 63 - Formação de **38 Z** a partir de **36 anti-sin**.

A presença de íons N_3^- em solução poderia formar a diazida **40 sin**, uma vez que a ligação C-I nos adutos de iodo azida **36 anti** e **36 sin** é lábil o suficiente para permitir a substituição do átomo de iodo pelo grupo azida. A eliminação de HN_3 de **40 sin** fornece o α -vinil azida **39 Z** mais estável, como já foi observado na reação desidroalogenação de **36 anti** com DABCO (Esquema 61).

Assim como ocorreu com o acrilato de metila **1** e com o metacrilato de metila **29**, houve a formação da diazida derivada no tratamento da mistura de adutos **36 anti+sin** com base/acetona. Como existem dois adutos diastereoisoméricos de iodo azida, ocorre a formação de duas diazidas diastereoisoméricas **40 anti** e **40 sin**.

Para comprovar a síntese da diazida **40**, tratou-se a mistura de iodo azidas **36 anti+sin** com NaN_3 , em diferentes solventes (Tabela 38), obtendo-se uma mistura de cinco produtos

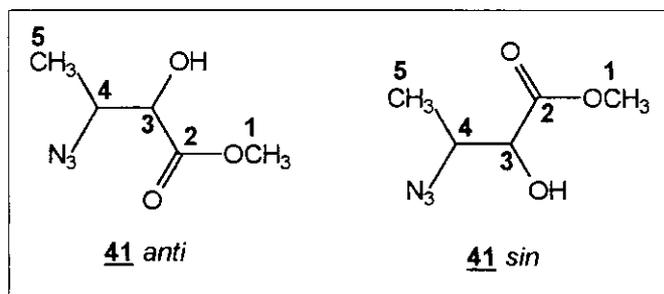


Tabela 37 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o aduto **41 anti** e **41 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
<u>41 anti</u>	52,4	172,8	73,5	57,9	14,9
<u>41 sin</u>	52,3	172,6	73,7	58,7	13,6

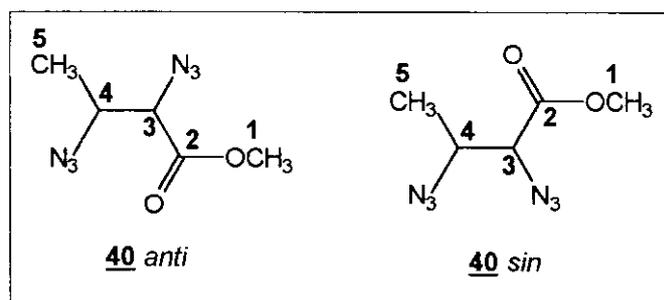


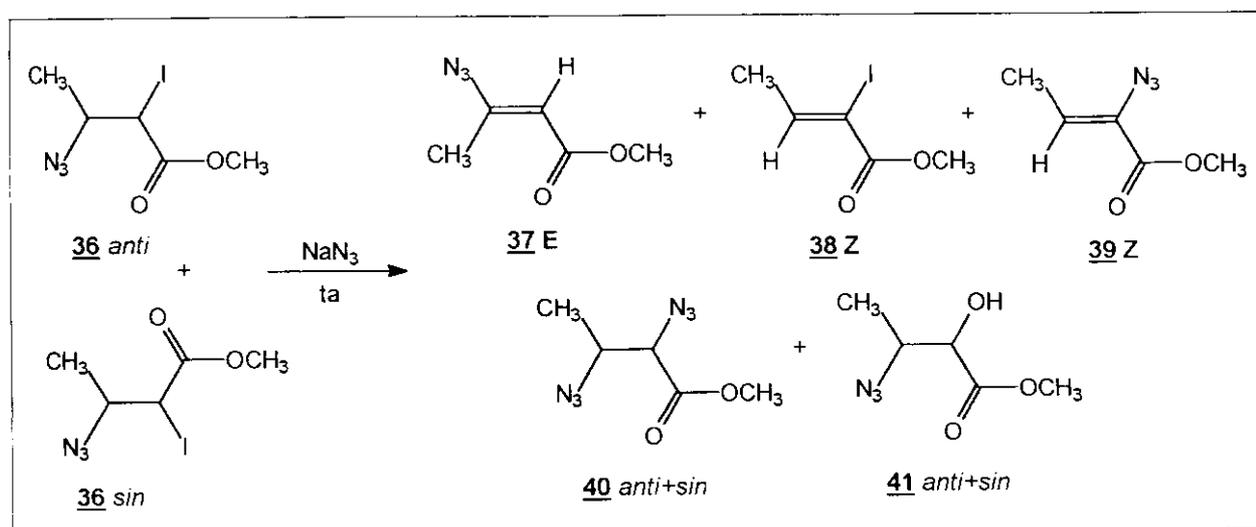
Tabela 34 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para a diazida **40 anti** e **40 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
<u>40 anti</u>	52,3	167,5	65,3	56,9	14,6
<u>40 sin</u>	52,4	167,7	65,3	57,6	16,0

(Esquema 64). dentre os quais o aduto **41** *anti+sin*, que foi caracterizado através de uma análise minuciosa dos espectros de RMN¹³C dos brutos reacionais (Tabela 37).

Comparando-se os dados de RMN¹³C dos adutos α -hidroxilados **41** (Tabela 37) com os dados de RMN¹³C da diazida **40** (Tabela 34), observa-se uma maior desproteção do carbono alfa à carbonila no aduto **41** em relação a **40**, uma vez que o átomo de oxigênio (da hidroxila) é mais eletronegativo que o átomo de nitrogênio (do grupo azida).

Interessante observar a presença do aduto **41** nos tratamentos da iodo azida **36** com NaN₃. A sua formação pode ser entendida pela substituição do átomo de iodo no carbono alfa à carbonila dos adutos de iodo azida **36** por um grupo hidroxila proveniente da água presente no meio reacional (acetona utilizada como solvente).



Esquema 64 - Tratamento de **36** *anti+sin* com NaN₃/ta.

Tabela 38 - Tratamento da mistura de adutos **36** *anti+sin* com NaN₃/ta.

reação	solvente	tempo	36anti:36sin	36:NaN₃	m.rec.%	36:37:38:39:40:41
01	CH ₃ CN	22 h	4 : 1	1 : 1,21	63,0	36 + traços 37 E e 40
02	acetona	70 h	18 : 1	1 : 1,22	44,2	16 : 1 : 2 : 1,8 : 5,3 : 4,5
03	acetona	7 dias	4,8 : 1	1 : 2,13	39,6	22 : 1 : tç : 0 : 5,5 : 6,2
04	DMSO	46 h	18 : 1	1 : 1,3	52,8	0 : 1,2 : 0 : 1 : 3,4 : 0

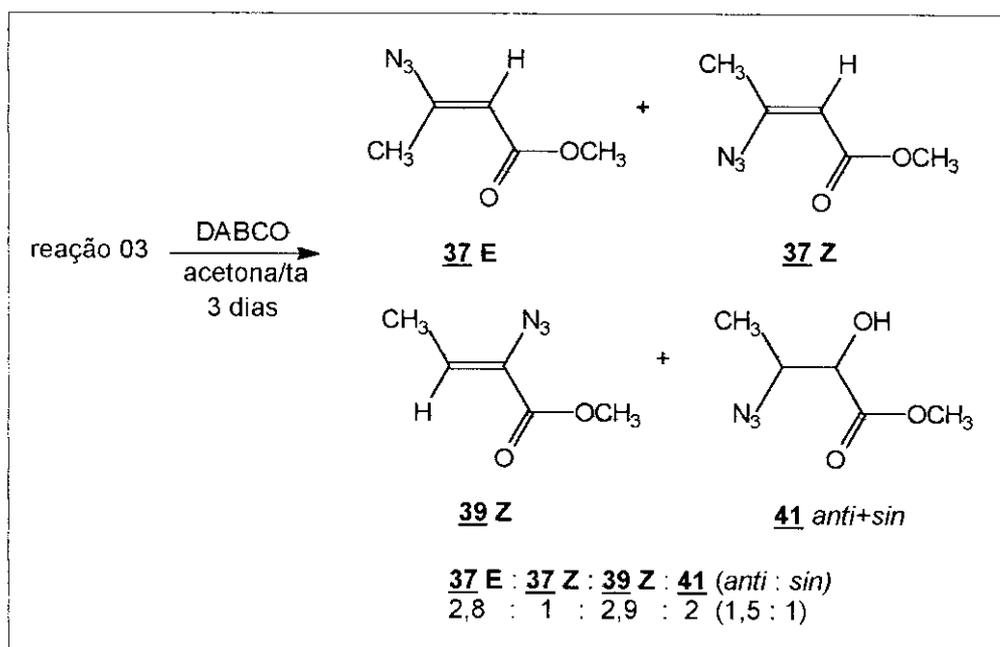
Tabela 39 - Proporção *anti* : *sin* para os adutos **36**, **40** e **41**.

reação	36anti:36sin (reag)	36anti:36sin (prod)	40 anti : 40 sin	41 anti : 41 sin
01	4 : 1	3,2 : 1	0 : 1	-
02	18 : 1	1,2 : 1	1,8 : 1	1 : 1,2
03	4,8 : 1	1,25 : 1	1 : 1,3	1,1 : 1
04	18 : 1	-	1 : 6,4	-

A porcentagem de massa recuperada significa a quantidade de produto obtida pelo valor esperado (teórico), sem descontar a quantidade de **36 anti+sin** que voltou.

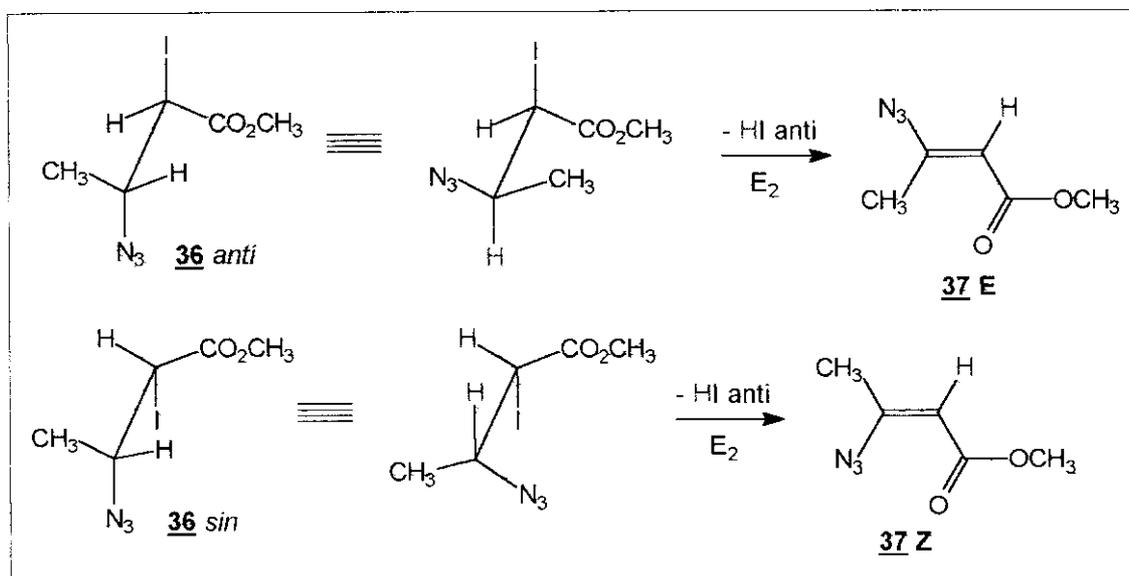
O tratamento de uma mistura 4 **36 anti** : 1 **36 sin** com $\text{NaN}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (Tabela 38, reação 01) levou a um pequeno acréscimo da quantidade de **36 sin** (Tabela 39, reação 01), após 22 horas de reação, à temperatura ambiente. Observou-se traços da vinil azida **37 E** no espectro de RMN^{13}C do bruto reacional, indicando que o N_3^- promoveu a eliminação de HI do aduto **36 anti**, ao mesmo tempo que houve uma pequena substituição do átomo de iodo de **36 anti** pelo ânion N_3^- para formar traços da diazida **40 sin**.

Utilizou-se DMSO no lugar de acetona para aumentar a solubilidade do NaN_3 , mas a diazida **40** não foi obtida como produto único, diferentemente do que foi observado para o acrilato de metila **1** (item 1.1). O tratamento da mistura de produtos oriundos da reação 03 (Tabela 38) com DABCO/acetona (1 : 1,13 DABCO) forneceu uma mistura de quatro produtos, além de traços da diazida **40 (anti > sin)** (Esquema 65).

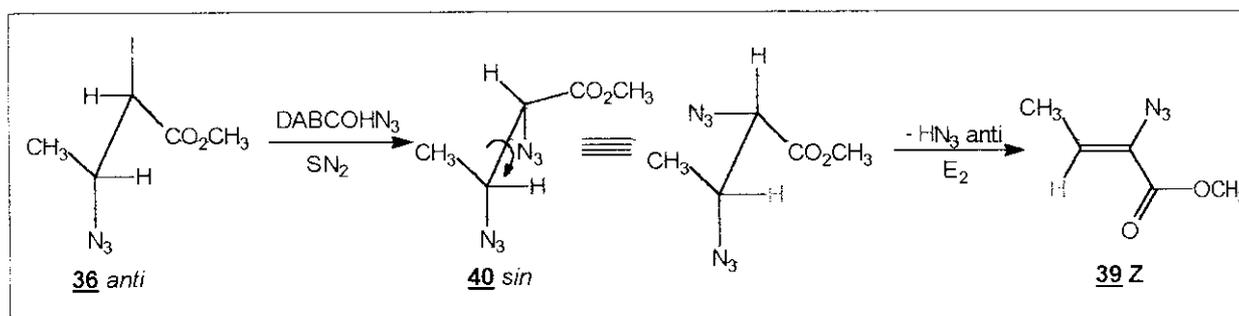


Esquema 65 - Tratamento da reação 03 com DABCO/acetona/ta.

Na reação 03 existe uma grande quantidade da iodo azida **36 anti** que, ao eliminar HI através de um mecanismo com caráter E_2 , fornece a vinil azida **37 E**, assim como a iodo **36 sin** elimina HI para dar **37 Z** (Esquema 59). Observa-se, entretanto, um aumento na quantidade da



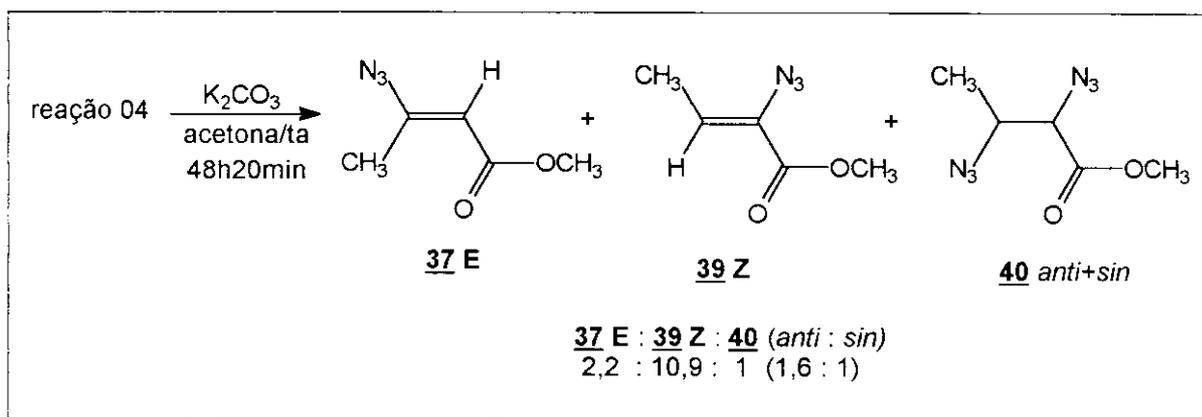
Esquema 59 - Obtenção de **37 E** e **37 Z** a partir de **36 anti** e **36 sin**.



Esquema 61 - Formação de **39 Z** a partir de **36 anti**, passando por **40 sin**.

vinil azida **39 Z** após o tratamento da reação 03 com DABCO, ao mesmo tempo que a diazida **40** (1 *anti* : 1,3 *sin*) é consumida. Dessa forma, pode-se sugerir a formação de **39 Z** a partir da eliminação de HN_3 da diazida **40 sin** (Esquema 61), através de um mecanismo com caráter E_2 , favorecido pela presença de um H_α ácido.

Por outro lado, tratou-se a mistura de produtos oriundos da reação 04 (Tabela 38) com K_2CO_3 /acetona (1 : 1,22 K_2CO_3), obtendo-se uma mistura das vinil azidas **37 E** e **39 Z**, além de traços da diazida **40 anti** e *sin* (Esquema 66).



Esquema 66 - Tratamento da reação 04 com K_2CO_3 /acetona/ta.

Assim como foi observado para o tratamento com DABCO, a quantidade da vinil azida **39 Z** é aumentada com o consumo da diazida **40 sin**, uma vez que a diazida *sin* é obtida em maior quantidade na reação com DMSO (Tabela 39, reação 04). A eliminação de HN_3 de **40 sin** é favorecida pela presença de um H_α ácido, facilmente abstraído pelo CO_3^{2-} , de modo que a quantidade de **40 anti**, após o tratamento da reação 04 com K_2CO_3 , é maior do que a quantidade de **40 sin**, que foi consumida para produzir **39 Z**.

Diferentemente do que foi observado para o acrilato **1**, o tratamento do aduto **36** com NaN_3 não levou à formação da diazida **40** como único produto, de modo que o ânion N_3^- pode estar agindo como base para levar à formação dos compostos **37 E**, **38 Z** e **39 Z** detectados nos espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional (Tabelas 30 e 31).

A generalização da síntese de α -vinil azidas feita para o acrilato **1**, a partir da eliminação de HN_3 da diazida derivada **21** não pode ser feita, uma vez que não é possível obter a diazida **40** no tratamento do aduto **36** com NaN_3 . A desidroalogenação de diazidas derivadas não parece ser

um método eficaz de síntese de α -vinil azidas, como foi sugerido na discussão referente ao acrilato de metila **1** (item 1.1).

A presença de uma metila beta no crotonato de metila **35** levou à obtenção de adutos de iodo azida **36 anti** e **36 sin**, provenientes de dois mecanismos (radicalar e iônico) operando em conjunto na adição de IN_3 . A presença do aduto **36 sin** em maior quantidade sob atmosfera de Argônio, em relação à reação que procedeu em ar, permite sugerir que um mecanismo radicalar está operando para formar **36 anti** e **36 sin**, em conjunto com o mecanismo iônico que forma **36 anti**.

Por outro lado, a presença de uma metila beta à carbonila pode ter causado um impedimento estérico, fazendo com que os rendimentos para as adições de IN_3 a **35** sejam inferiores aos obtidos para as adições ao acrilato de metila **1** e metacrilato de metila **29**.

Que influência terá uma metila alfa no crotonato de metila na formação dos adutos de iodo azida? Passemos, então, à análise do tigolato de metila **42**, um outro éster α, β insaturado escolhido para o estudo.

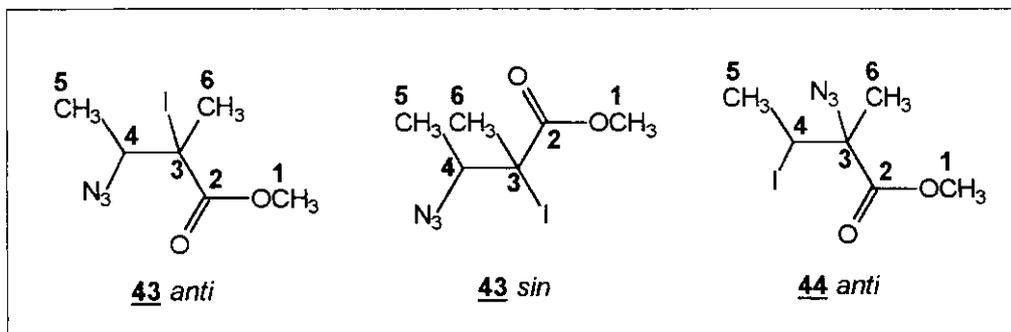


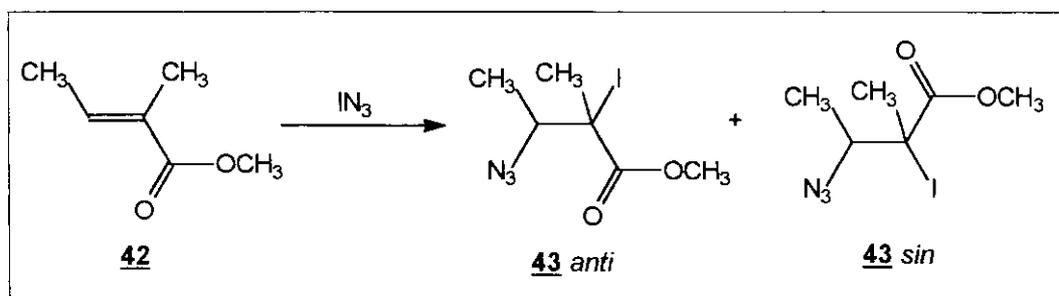
Tabela 40 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) obtidos para os adutos de iodo azida **43** e **44**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>43</u> anti	52,6	170,8	41,1	63,8	16,5	23,4
<u>43</u> sin	52,7	170,7	43,0	65,1	15,3	24,4
<u>44</u> anti	52,0	173,0	72,0	29,7	22,7	23,3

1.5 - Tiglato de metila **42**

Para comparar a influência de uma metila alfa e outra metila beta à carbonila, no mecanismo de adição de IN_3 , resolveu-se utilizar o tiglato de metila **42** como olefina para a reação de adição de IN_3 (sob ar e atmosfera de Argônio). Os dados de RMN^{13}C dos brutos reacionais indicaram a presença de dois adutos de iodo azida diastereoisoméricos **43 anti** e **43 sin**, além de traços de um terceiro aduto de iodo azida **44 anti** (Tabela 40). A designação *anti* e *sin* do aduto **43** foi determinada através de estudos anteriores realizados em nosso laboratório⁹.

A adição de IN_3 a **42** forneceu os adutos de iodo azida **43 anti** e **43 sin** como produtos principais (Esquema 67), em qualquer tempo reacional, independentemente da atmosfera reacional utilizada (Tabela 41).



Esquema 67 - Adição de IN_3 ao tiglato de metila **42**.

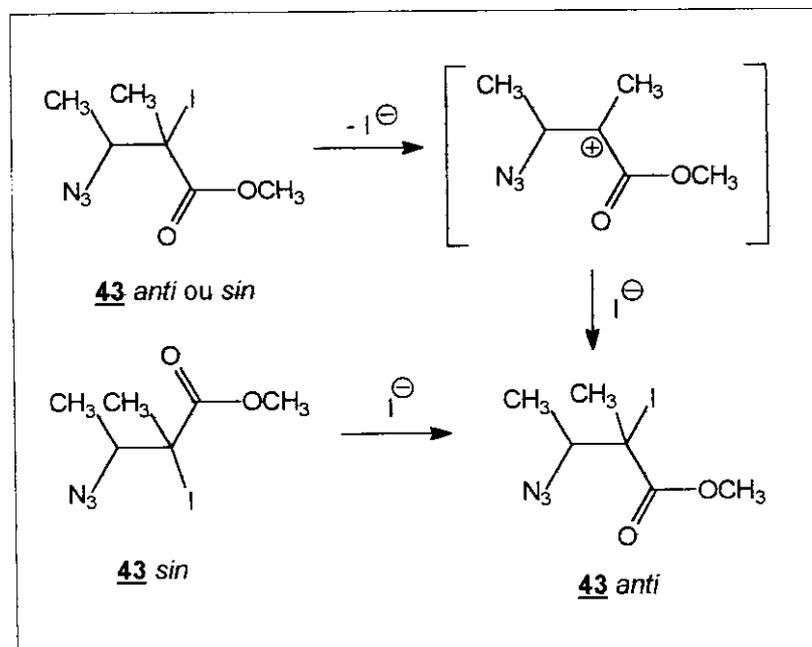
Tabela 41 - Dados relativos à adição de IN_3 ao tiglato de metila **42**.

reação	atm.reac	tempo	42 : NaN_3 : ICl	rend. (%) [*]	42 : 43 : 44	43 (<i>anti</i> : <i>sin</i>)
01	ar	2h 30min	1 : 2,52 : 1,13	27,9	1,3 : 1 : 0	1 : 1,3
02	ar	17 h	1 : 2,5 : 1,13	45,4	1 : 1,8 : traços	2 : 1
03	Argônio	17 h	1 : 2,51 : 1,13	87,9	100% 43	1,3 : 1

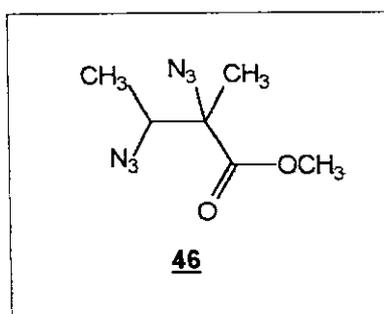
*O rendimento é calculado descontando-se a quantidade de olefina **42** que não reagiu.

Observa-se em 2 horas e 30 minutos de reação (Tabela 41, reação 01) somente o aduto **43**, com grande recuperação da olefina **42**, mas com o passar do tempo (Tabela 41, reação 02) observa-se traços do aduto **44** no espectro de RMN^{13}C do bruto reacional. Se a reação procede sob atmosfera inerte (Tabela 41, reação 03), ocorre a formação exclusiva de **43**, em um bom rendimento.

Em todas as reações, o aduto **43** é o produto majoritário, mas a proporção diastereoisomérica *anti* : *sin* varia com o tempo de reação. Interessante notar que em um curto



Esquema 68 - Mecanismo sugerido para explicar a conversão **43 sin**→**43 anti**.



tempo de reação sob ar (Tabela 41, reação 01) existe uma maior quantidade do isômero **43** *sin* em relação ao isômero *anti* e, com o passar do tempo, essa proporção é invertida, havendo um “acúmulo” do aduto **43** *anti* em 17 horas de reação, independentemente da atmosfera reacional.

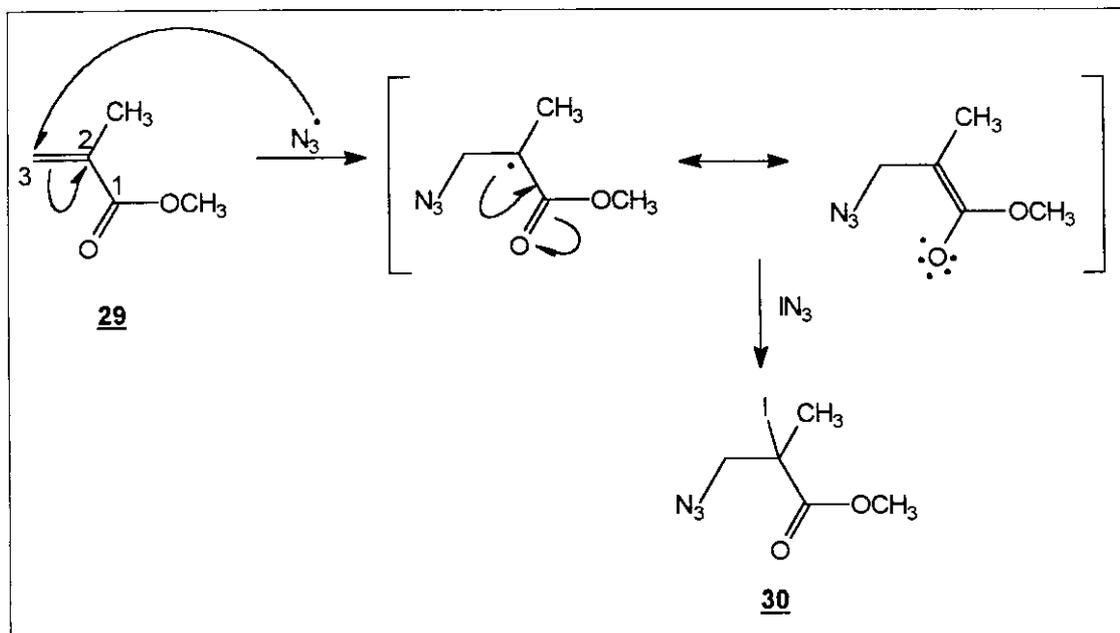
Com o intuito de verificar se a presença de IN_3 é necessária para promover uma equilibração entre os adutos **43** *anti* e **43** *sin*, deixou-se uma amostra de 1 **43** *anti* : 1,3 **43** *sin* solubilizada em CH_3CN , sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 horas. Obteve-se novo RMN^1H após esse tempo e, para nossa surpresa, ocorreu uma inversão da proporção dos adutos: 1,3 **43** *anti* : 1 **43** *sin*, além de se observar traços da diazida **46** nos espectros de RMN^1H e de ^{13}C dos brutos reacionais.

Um mecanismo sugerido para explicar a conversão entre os adutos **43** *anti* e **43** *sin* envolve a formação de um carbocátion terciário alfa à carbonila, com a saída do átomo de iodo, que é um bom grupo abandonador¹⁶. A presença de uma quantidade catalítica de íons Γ em solução poderia substituir o átomo de iodo do aduto **43** *sin*, formando **43** *anti*, uma vez que o ânion Γ é um bom nucleófilo (Esquema 68).

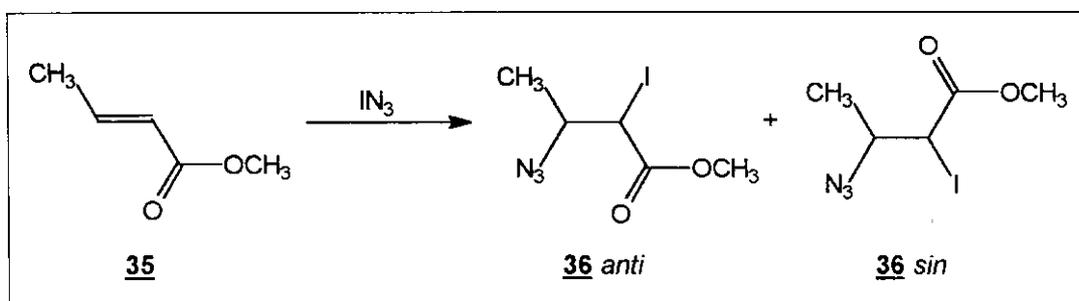
Essa inversão de proporção observada no experimento de equilibração em CH_3CN permite sugerir que o aduto **43** *sin* é o produto cinético, pois é formado em pouco tempo de reação em maior quantidade que o aduto **43** *anti* mas, através de uma equilibração entre esses adutos, ocorre a predominância do aduto **43** *anti* em um maior tempo de reação. Dessa forma, é coerente sugerir que o aduto **43** *anti* é o produto termodinâmico da adição de IN_3 ao tiglato de metila **42**.

Realizou-se um experimento de equilibração no tubo de ressonância, a exemplo do que foi feito para o crotonato de metila **35** e cinamato de metila **7**. Deixou-se uma amostra contendo o aduto **43** *anti+sin* em um tubo de ressonância, a uma temperatura de -10°C durante 3 meses, solubilizada em CCl_4/TMS e, após esse tempo de repouso, obteve-se um novo espectro de RMN^1H (300 MHz). O resultado confirmou o fato de que não ocorre uma equilibração entre os diastereoisômeros **43** *anti* e **43** *sin* na presença de CCl_4/TMS , da mesma forma que foi observado para o crotonato de metila **35**, uma vez que a proporção **43** *anti* : **43** *sin* manteve-se constante após esse tempo de repouso. Entretanto, observou-se uma equilibração entre os adutos na presença de CH_3CN , de modo que uma maior polaridade do CH_3CN em relação ao CCl_4 pode ter permitido a conversão *sin*→*anti* para formar o aduto termodinâmico **43** *anti*.

A presença de diastereoisômeros *anti* e *sin* (Tabela 41) derivados do aduto **43** apóia a sugestão de que um mecanismo radicalar está operando (Esquema 69), em concordância com a



Esquema 43 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **30**.

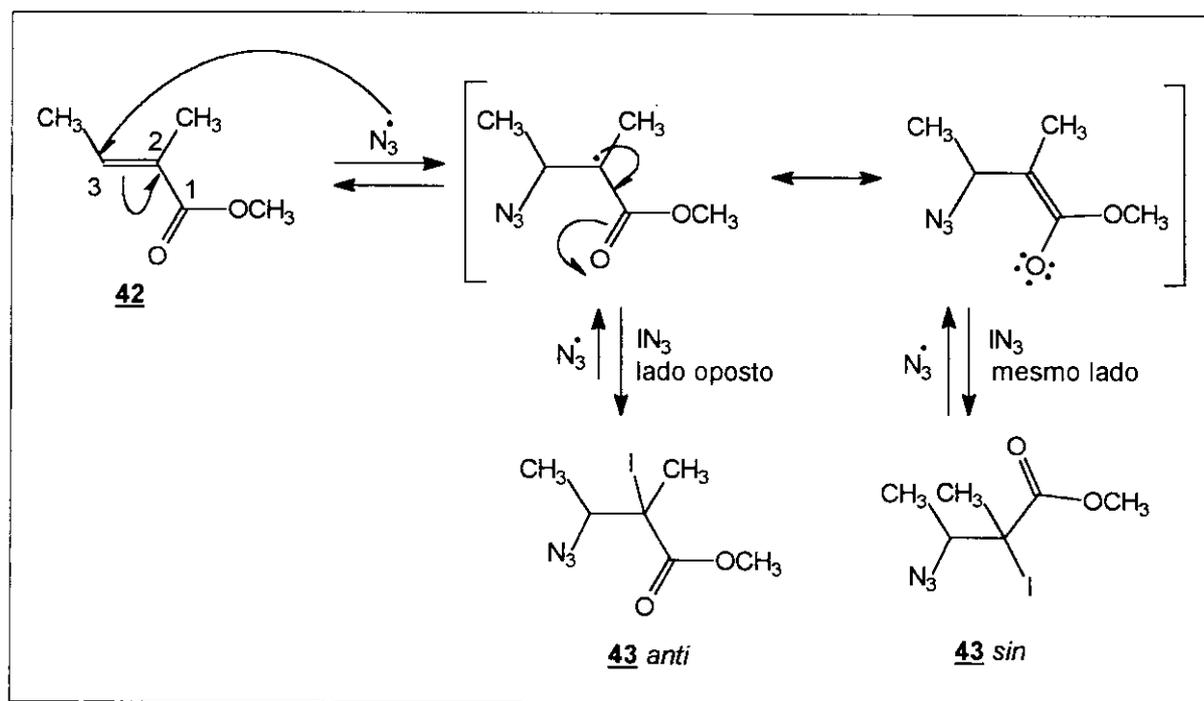


Esquema 53 - Adição de I-N_3 ao crotonato de metila **35**.

Tabela 29 - Dados relativos à adição de I-N_3 ao crotonato de metila **35**.

reação	atm.reac.	tempo	35 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	36 anti : 36 sin
01	ar	30 min	1 : 2,5 : 1,13	9,8	4,8 : 1
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	15,6	7,4 : 1
03	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	21,3	6,9 : 1
04	ar	17 h 40 min	1 : 2,55 : 1,14	66,2	18 : 1
05	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	20,5	4 : 1

sugestão feita para a adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**, uma vez que o mecanismo iônico tipicamente forma produtos de adição *anti*.

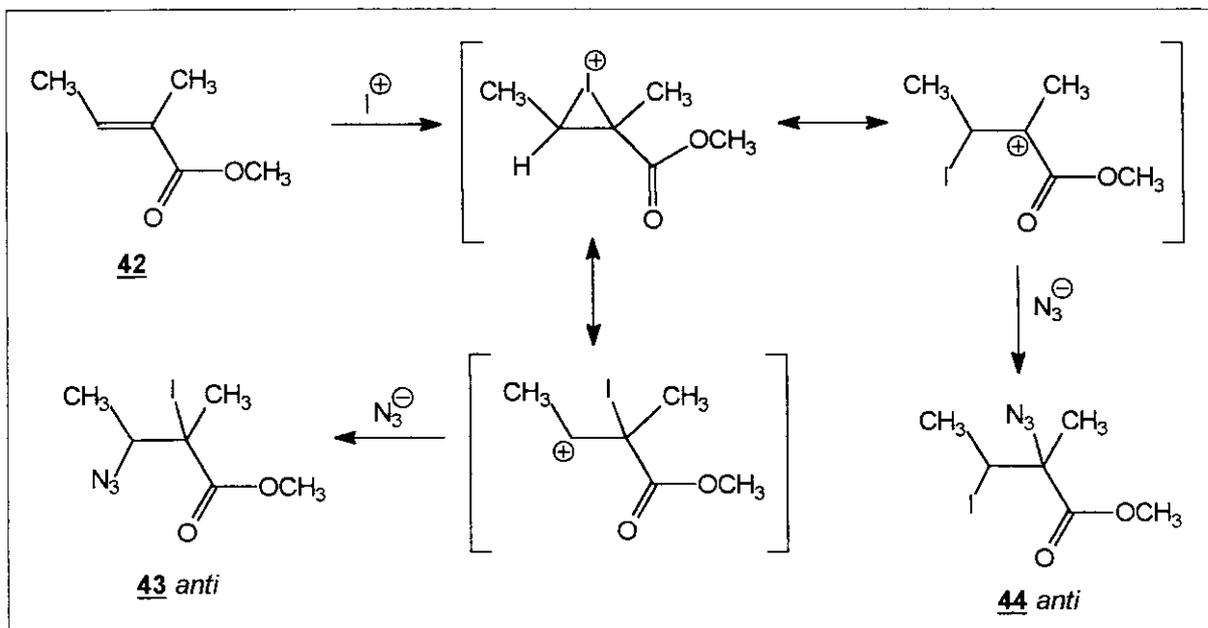


Esquema 69 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **43 anti** e **43 sin**.

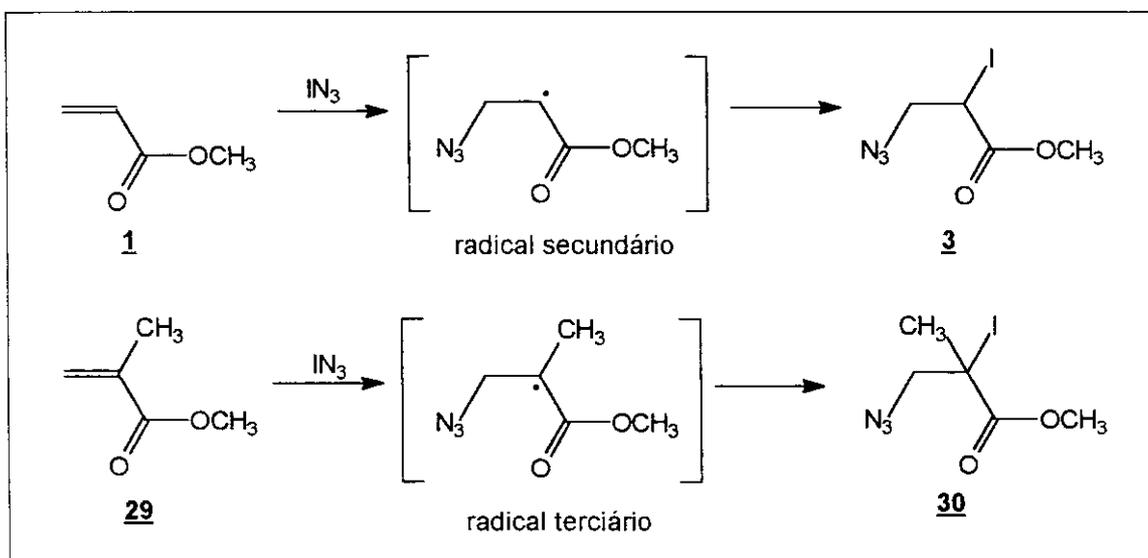
Sendo o processo radicalar muito rápido, a entrada do radical N_3^\bullet no carbono beta à carbonila (C-3) forma um radical terciário estabilizado pela conjugação com a carbonila, da mesma forma que foi observado na adição de IN_3 ao metacrilato **29** (Esquema 43). A obtenção de um maior rendimento para a reação que procedeu sob atmosfera inerte (Tabela 41, reação 03), em relação à que procedeu sob ar (Tabela 41, reação 02), num mesmo tempo, apóia a sugestão de que o processo radicalar é mais rápido do que o processo iônico para formar **43 anti+sin**.

Pode-se sugerir que há uma reversibilidade na formação dos adutos **43 anti+sin**, da mesma forma que foi sugerido para explicar um “acúmulo” do aduto **9 anti** derivado do cinamato de metila **7** (item 1.2). Os adutos de iodo azida **43 anti** e **43 sin** poderiam eliminar IN_3 através de um mecanismo radicalar, regenerando o alceno **42**, sem que ocorra alteração da geometria de **42**.

Se há uma predominância do aduto **43 sin** em pouco tempo de reação, pode estar havendo uma interferência estérica das duas metilas à aproximação do átomo de iodo, uma vez que este último é bastante volumoso em relação ao grupo azida. Essa interferência não foi observada na adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**, o que determinou uma maior quantidade do aduto **36**



Esquema 70 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **43 anti** e **44 anti**.



Esquema 45 - Comparação dos intermediários radiculares de **1** e **29**.

anti em relação ao aduto **36** *sin*, em qualquer tempo e atmosfera reacionais. devido à ausência de uma metila alfa à carbonila (Tabela 29). Poder-se-ia pensar numa maior reversibilidade para **35** (Esquema 54) em relação a **42**, mas a possibilidade da formação de **36** *anti* através de um mecanismo iônico permitiu um “acúmulo” de **36** *anti* em detrimento de **36** *sin*, em um pequeno tempo de reação.

Por outro lado, traços do aduto **44** presentes em 17 horas de reação sob ar podem ser resultantes de um mecanismo iônico operando, assim como foi observado o aduto **31** na adição de IN_3 /ar ao metacrilato de metila **29** (Esquema 42), uma vez que a regioquímica dos adutos **31** e **44** é a mesma.

Dessa forma, o mecanismo iônico sugerido para explicar a formação de traços de **44** em um maior tempo de reação sob ar, envolve o ataque eletrofílico do I^+ à dupla ligação, formando um ion iodônio intermediário (Esquema 70). A entrada do ânion N_3^- ocorreria no carbono alfa à carbonila, uma vez que ter-se-ia um intermediário com caráter de carbocátion terciário, além da presença de uma carbonila adjacente que poderia favorecer uma SN_2 nesse carbono alfa¹⁹.

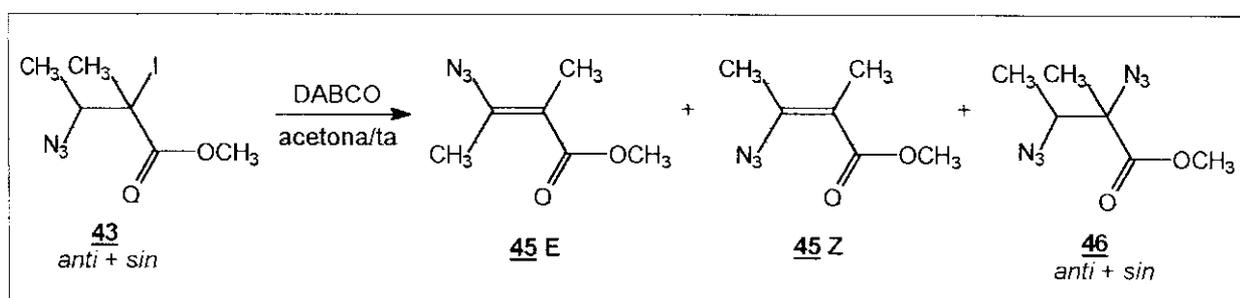
Comparando-se as reações que procederam em 17 horas em atmosferas distintas (Tabela 41, reações 02 e 03), é possível sugerir a participação de um mecanismo iônico na formação do aduto **43** *anti*, em concordância com o mecanismo iônico sugerido para formar **36** *anti* derivado do crotonato de metila **35**. A obtenção de uma proporção de 2 **43** *anti* : 1 **43** *sin* em ar, e 1,3 **43** *anti* : 1 **43** *sin* sob Argônio, no mesmo tempo reacional, sugere a formação de **43** *anti* através de um mecanismo iônico, de modo que os mecanismos radicalar e iônico estão participando na formação do aduto termodinâmico **43** *anti*.

A introdução de uma metila alfa à carbonila, em comparação com o crotonato de metila **35** diminui o rendimento para a reação de 17 horas (Tabelas 29 e 41), com recuperação de grande parte da olefina **42**, provavelmente devido a uma interferência estérica das duas metilas de **42** no estado de transição. Entretanto, para a reação que ocorre em 2 horas e 30 minutos sob ar, tem-se um maior rendimento para o tiglato **42** do que para o crotonato **35**, uma vez que o mecanismo radicalar que pode estar operando na adição de IN_3 à olefina **42** permite a formação de um radical terciário vizinho à carbonila, mais estável do que o radical secundário gerado no crotonato **35**. Essa sugestão já foi feita anteriormente para explicar um maior rendimento para a adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29** em relação ao acrilato de metila **1** (Esquema 45).

Comparando-se os rendimentos do metacrilato de metila **29** com os do tiglato de metila **42** (Tabelas 20 e 41), verifica-se que estes últimos são inferiores aos primeiros, talvez devido à

presença de uma metila beta à carbonila na olefina **42**. Essa metila pode estar causando um impedimento estérico durante a mudança da hibridização do Csp^2 da olefina para um Csp^3 no aduto de iodo azida, havendo uma maior aglomeração no estado de transição, diminuindo o rendimento reacional, da mesma forma que foi observado um menor rendimento para a adição de IN_3 /ar/17 horas a **42**, em relação ao rendimento da adição ao crotonato de metila **35**.

O tratamento do aduto **43** (*anti+sin*) com DABCO/acetona, à temperatura ambiente, levou à formação de duas vinil azidas **45 E** e **45 Z** (Esquema 71), além de traços da diazida **46** *anti+sin* (Tabela 42).



Esquema 71 - Tratamento de **43** *anti+sin* com DABCO/acetona/ta.

Tabela 42- Dados obtidos com o tratamento de **43** *anti+sin* com DABCO/acetona/ta.

reação	tempo	43 <i>anti</i> : <i>sin</i>	43 : DABCO	m.rec. (%)	43 <i>sin</i> : 45 E : 46 Z
01	43 h	2 : 1	1 : 1,56	69,0	1 : 4,2 : traços
02	72 h	2 : 1	1 : 1,26	70,0	1 : 4 : 1,8
03	72 h	1,3 : 1	1 : 1,22	72,0	1 : 3,6 : 2,7

Tabela 43 - Proporção *anti* : *sin* para os adutos **43** e **46**, e proporção **45 E** : **45 Z**.

reação	43 <i>anti</i> : <i>sin</i> (reagente)	45 E : 45 Z	46 <i>anti</i> : 46 <i>sin</i>
01	2 : 1	11 : 1	-
02	2 : 1	6,7 : 1	1 : 2,5
03	1,3 : 1	4,8 : 1	1 : 1,2

A porcentagem de massa recuperada equivale à quantidade de produto obtido sobre o valor esperado (teórico), descontando-se a quantidade de iodo azida **43** que não reagiu.

A proporção **45 E** : **45 Z** (Tabela 43) não reflete a proporção dos adutos de iodo azida **43** *anti* : **43** *sin* porque ocorre a formação da diazida **46** *anti+sin* no tratamento de **43** *anti+sin* com DABCO, juntamente com a formação das vinil azidas **45 E** e **45 Z**. Da mesma forma, a proporção das vinil azidas **37 E** : **37 Z** obtidas no tratamento das iodo azidas **36** *anti+sin* com

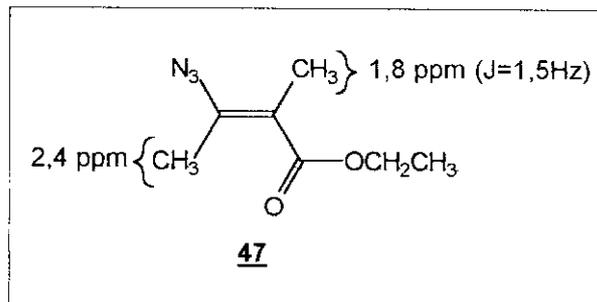


Figura 14 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm)²¹ para a β-vinil azida **47**.

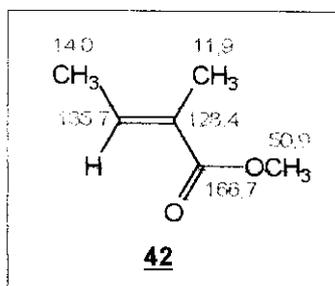


Figura 15 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o tiglate de metila **42**.

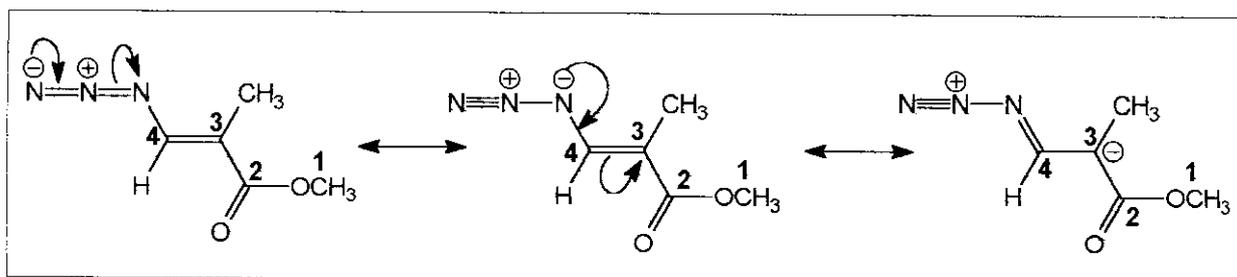


Figura 12 - Formas de ressonância da conjugação entre o grupo azida e a dupla ligação.

DABCO (Esquema 58, Tabela 33) não refletiu a proporção dos adutos de iodo azida reagente, devido às reações paralelas que levaram à formação de outras vinil azidas **38 Z** e **39 Z** derivadas do crotonato de metila **35**.

Os dados de RMN¹H e de ¹³C (Tabelas 44 e 45) são consistentes com a estereoquímica **E** atribuída à β-vinil azida **45**, assim como para a β-vinil azida **45 Z**, em comparação com as vinil azidas derivadas do acrilato de metila **1** (Tabelas 6 e 7), metacrilato de metila **29** (Tabelas 23 e 24) e crotonato de metila **35** (Tabelas 30 e 31), e com a β-vinil azida **47** (Figura 14) descrita na literatura²¹.

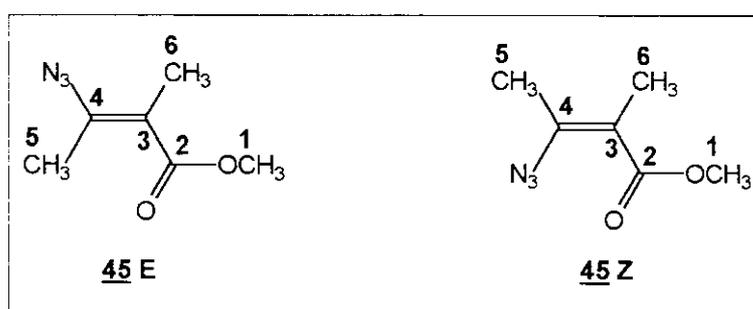


Tabela 44 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para as vinil azidas **45 E** e **45 Z**.

composto	OCH ₃	CH ₃ (5)	CH ₃ (6)
45 E	3,67	2,42 (d, J=1,5 Hz)	1,79 (d, J=1,5 Hz)
45 Z	3,68	2,07 (d, J=1,1 Hz)	1,85 (d, J=1,1 Hz)

Observa-se uma desproteção da metila beta à carbonila de **45 E** em relação a **45 Z**, devido ao efeito anisotrópico desprotetor da carbonila, uma vez que a metila beta está numa posição cis à carbonila na vinil azida **45 E**.

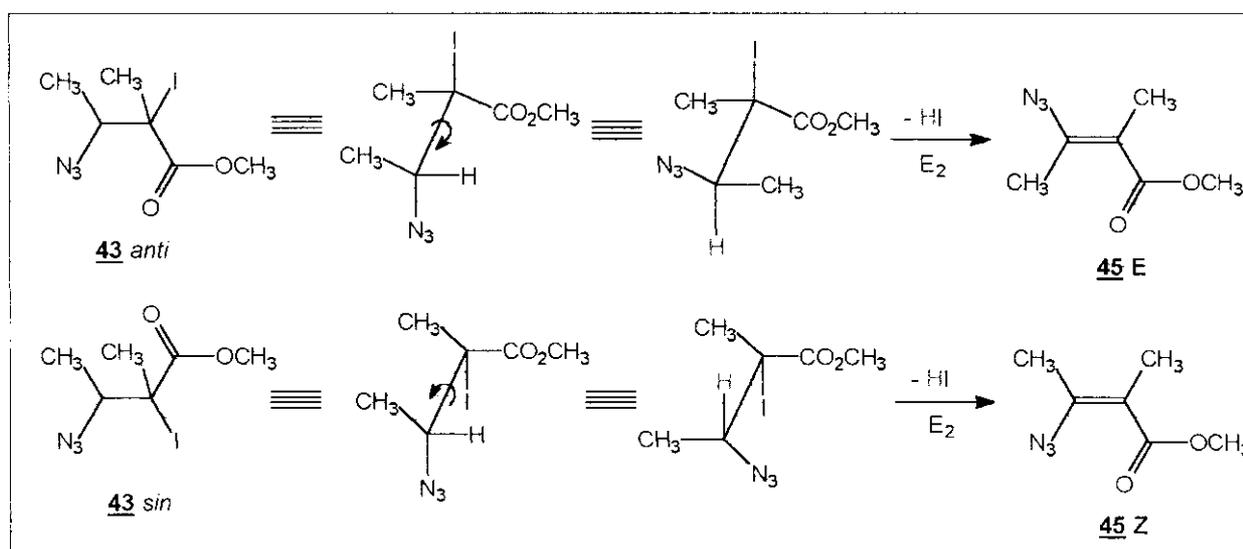
Tabela 45- Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para as vinil azidas **45 E** e **45 Z**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
45 E	51,0	166,9	114,0	143,9	15,6	13,7
45 Z	51,6	166,7	129,0	137,3	15,7	15,4

Os valores de deslocamento químico do C-2 e do C-4 de **45 Z** se aproximam dos valores desses carbonos da olefina **42** (Figura 15), principalmente devido à semelhança entre as estruturas **42** e **45 Z**. Entretanto, o C-3 de **45 E** é mais protegido do que o C-3 de **45 Z** devido à

possibilidade de conjugação do grupo azida com a dupla ligação e com a carbonila, como foi mostrado para a vinil azida **32 E** derivada do metacrilato de metila **29** (Figura 12).

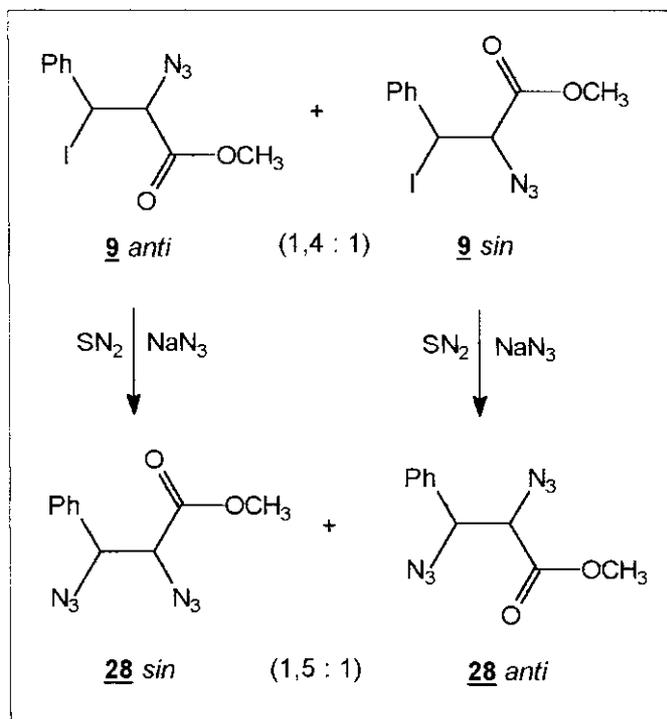
A presença de duas vinil azidas **45 E** e **45 Z** era esperada, uma vez que o aduto de iodo azida **43 anti** elimina HI para dar **45 E**, e o aduto **43 sin** produzirá **45 Z** através de um mecanismo com caráter E₂ (Esquema 72). Dessa forma, a obtenção de duas vinil azidas isoméricas no tratamento da iodo azida **43** com DABCO reforça a sugestão da presença de diastereoisômeros **43 anti** e **43 sin**, oriundos da adição de IN₃ a **42**.



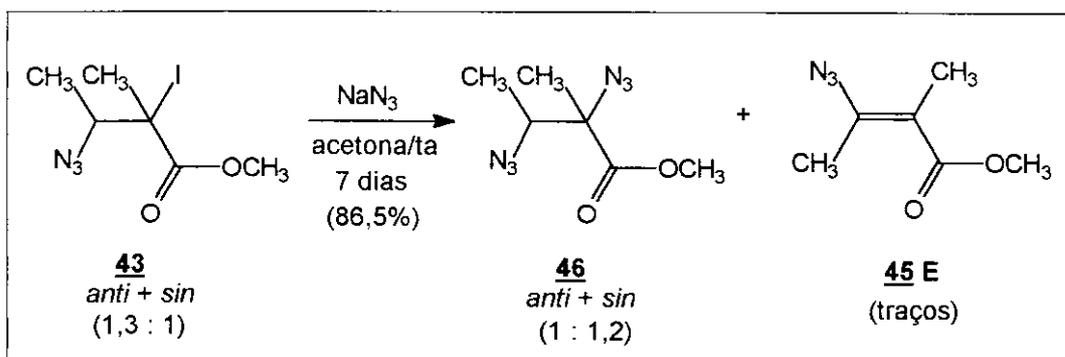
Esquema 72 - Formação de **45 E** e **45 Z** a partir das iodo azidas **43 anti+sin**.

A obtenção da diazida derivada **46 anti+sin** no tratamento do aduto **43 anti+sin** com DABCO/acetona vem confirmar o fato de que a diazida é um intermediário importante nas reações de eliminação com base, uma vez que a sua observação na reação do aduto de iodo azida **3** (derivado do acrilato de metila **1**) com DABCO permitiu a sugestão de um mecanismo coerente com as observações experimentais obtidas (item 1.1).

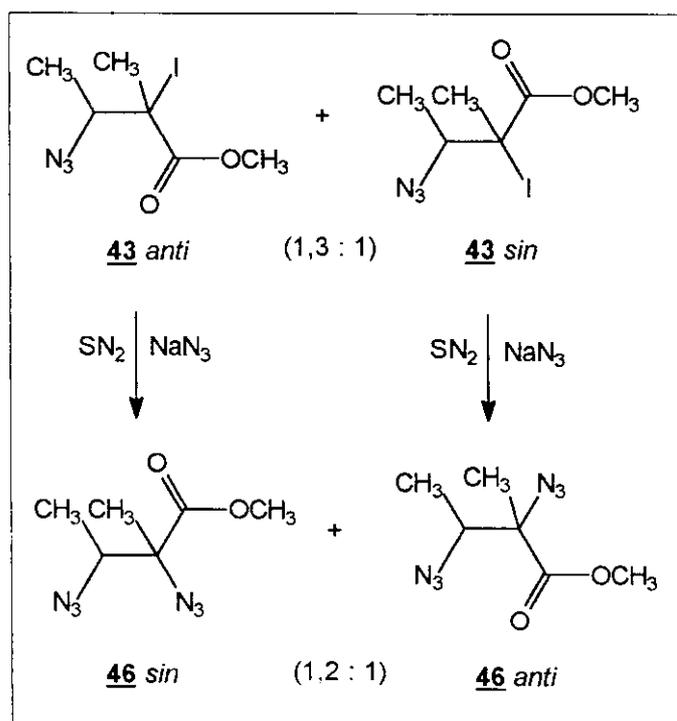
O tratamento da mistura de adutos **43 anti+sin** com NaN₃/acetona (1 **43** : 2,2 NaN₃) levou à formação da diazida **46 anti+sin**, além de traços da β-vinil azida **45 E** (Esquema 73).



Esquema 41 - Formação da diazida **28** *anti+sin* a partir da iodo azida **9** *anti+sin*.

Esquema 73 - Tratamento de **43** com NaN_3 /acetona/ta.

A formação da diazida **46** como diastereoisômeros *anti* e *sin*, a partir do tratamento de uma mistura 1,3 **43** *anti* : 1 **43** *sin* com NaN_3 , ocorreu através de uma substituição do átomo de iodo alfa à carbonila dos adutos de iodo azida pelo ânion N_3^- presente em grande quantidade no meio reacional (Esquema 74). Através dessa substituição com caráter $\text{S}_{\text{N}}2$ houve uma inversão de configuração nos adutos, uma vez que o aduto **43** *anti* produz **46** *sin*, enquanto que **43** *sin* forma **46** *anti*, em coerência com a formação da diazida **28** *anti+sin* derivada do cinamato de metila **7**, mostrada anteriormente (Esquema 41).

Esquema 74 - Formação da diazida **46** *anti+sin* a partir da iodo azida **43** *anti+sin*.

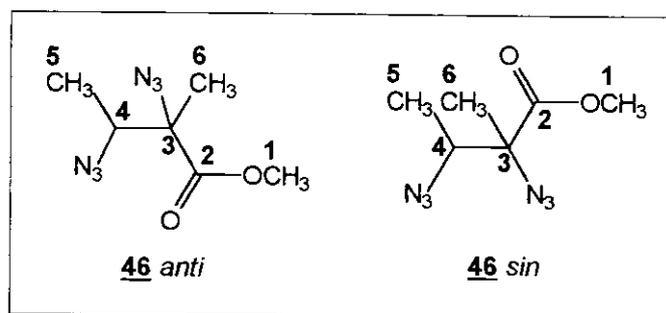


Tabela 46 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) obtidos para os adutos **46 anti** e **46 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
46 anti	52,6	175,3	77,2	61,8	13,6	22,9
46 sin	52,7	175,6	76,7	61,5	11,8	22,5

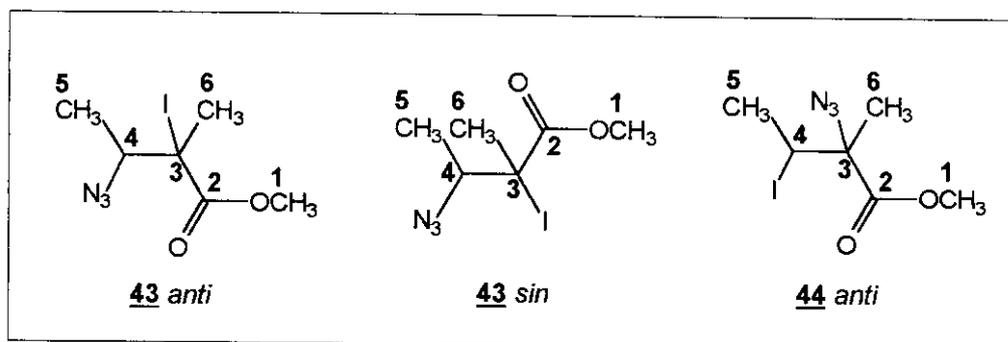
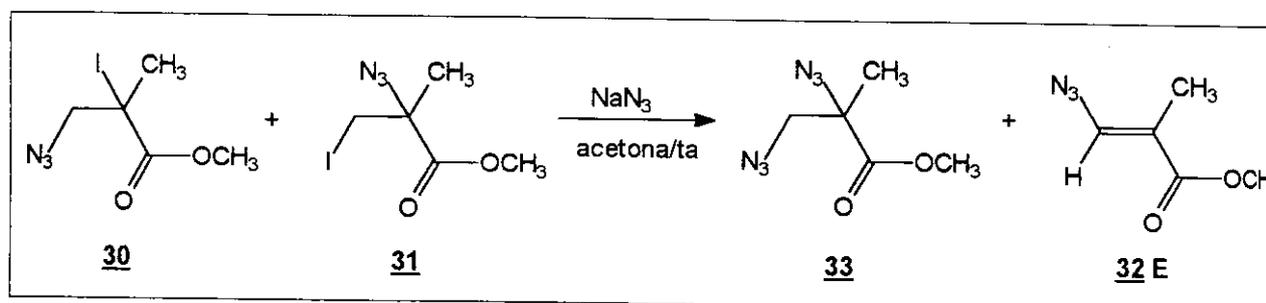


Tabela 40 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) obtidos para os adutos de iodo azida **43** e **44**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
43 anti	52,6	170,8	41,1	63,8	16,5	23,4
43 sin	52,7	170,7	43,0	65,1	15,3	24,4
44 anti	52,0	173,0	72,0	29,7	22,7	23,3



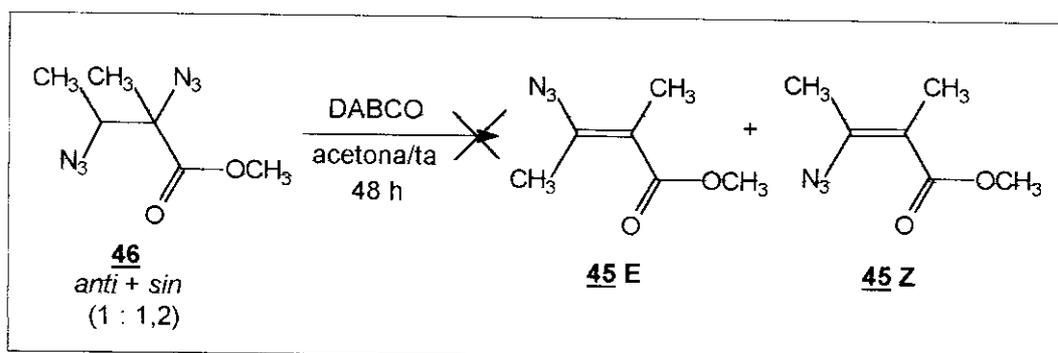
Esquema 51 - Tratamento de **30+31** com NaN₃/acetona/ta.

Os dados de RMN¹³C relativos às diazidas **46** *anti* e **46** *sin* encontram-se na Tabela 46, e são consistentes com as estruturas sugeridas. Comparando-se os dados de RMN¹³C obtidos para as diazidas **46** *anti* e **46** *sin* com os dados obtidos para as iodo azidas **43** *anti* e **43** *sin* (Tabela 40), verifica-se uma desproteção do C-3 das diazidas em relação ao C-3 dos adutos de iodo azida, em concordância com as observações experimentais obtidas anteriormente, onde o átomo de iodo “protege” o átomo de carbono, enquanto que o grupo azida causa uma desproteção do átomo de carbono.

Por outro lado, a observação de traços da vinil azida **45** E no tratamento de **43** *anti+sin* com NaN₃ é um indício de que o ânion N₃⁻ em solução também está atuando como base para promover a eliminação de HI do aduto de iodo azida **43** *anti*, formando **45** E, a exemplo do que ocorreu para o metacrilato de metila **29** (Esquema 51).

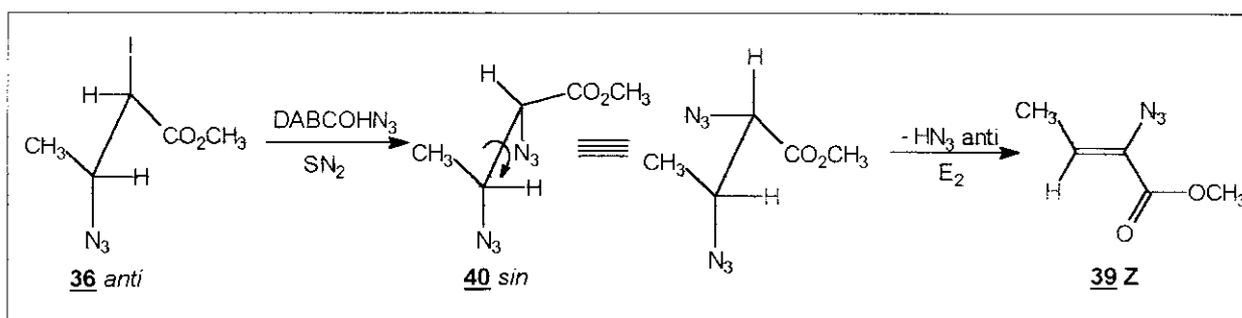
Diferentemente do que ocorreu para o crotonato de metila **35**, metacrilato de metila **29** e cinamato de metila **7**, foi possível obter a diazida **46** (*anti+sin*) derivada do tigolato de metila **42** no tratamento da mistura de iodo azidas **43** *anti+sin* com NaN₃/acetona/ta, apesar de se observar traços da vinil azida **45** E nos espectros de RMN¹H e de ¹³C do bruto reacional.

Tratou-se, então, a mistura de diazidas **46** (1 *anti* : 1,2 *sin*) com DABCO/acetona (1 **46** : 2,1 DABCO) por um período de 48 horas (Esquema 75), e não houve a formação das duas vinil azidas **45** E e **45** Z, como se esperava, recuperando-se **46** *anti+sin*.

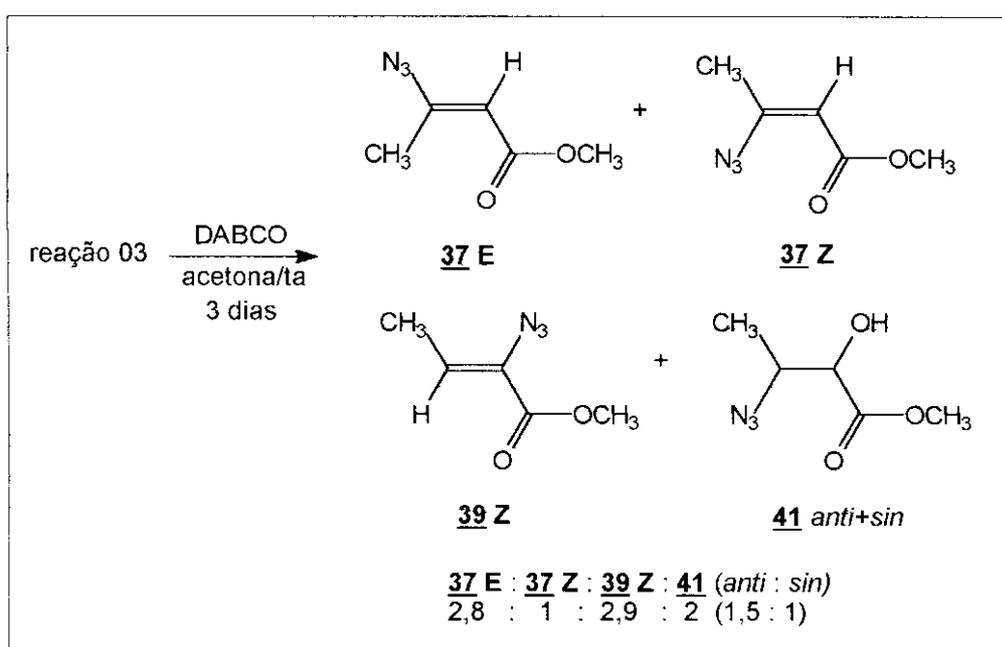


Esquema 75 - Tratamento de **46** *anti+sin* com DABCO/acetona/ta.

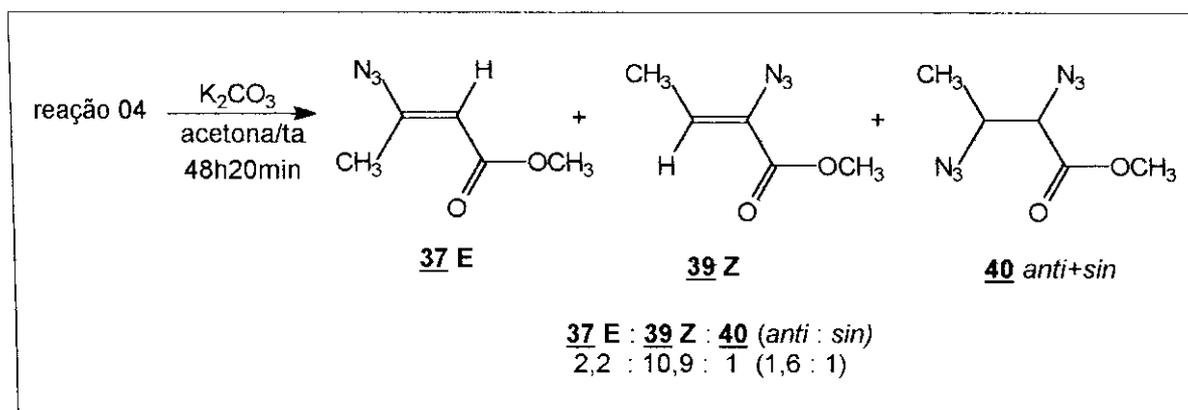
Interessante observar que não houve a eliminação de HN₃ das diazidas **46** *anti* e **46** *sin* para formar as respectivas vinil azidas **45** E e **45** Z. Uma possível explicação para a “não reação” é a ausência de um H α ácido que promova a eliminação de HN₃, uma vez que o grupo azida não



Esquema 61 - Formação de **39 Z** a partir de **36 anti**, passando por **40 sin**.



Esquema 65 - Tratamento da reação 03 com DABCO/acetona/ta.



Esquema 66 - Tratamento da reação 04 com K_2CO_3 /acetona/ta.

é um bom grupo abandonador como o átomo de iodo¹⁶. Por outro lado, a presença de duas metilas em **46** poderiam causar um impedimento estérico à aproximação do DABCO.

Para o crotonato de metila **35**, o tratamento da mistura de produtos (provenientes da reação de **36** *anti+sin* com NaN_3) com DABCO (Esquema 65) e com K_2CO_3 (Esquema 66) produziu a α -vinil azida **39** **Z** através da eliminação de HN_3 da diazida **40** *sin*, uma vez que o $\text{H}\alpha$ ácido de **40** *sin* pode ser abstraído pela base (Esquema 61). No caso das diazidas **46** *anti* e **46** *sin*, o único próton que pode ser retirado para promover a eliminação de HN_3 encontra-se numa posição beta à carbonila.

A introdução de uma metila alfa à carbonila no crotonato de metila **35**, ou de uma metila beta à carbonila no metacrilato de metila **29**, forma o tiglato de metila **42**. A adição de IN_3 a **42** forneceu dois adutos diastereoisoméricos **43** *anti* e **43** *sin*, provenientes de um mecanismo radicalar agindo em conjunto com um mecanismo iônico. Um grande aumento no rendimento para a reação que procedeu sob atmosfera inerte, em relação à que ocorreu sob ar, sugere uma maior velocidade de reação para o processo radicalar, uma vez que um radical terciário alfa à carbonila pode ser formado após a entrada do N_3^\bullet no carbono beta, em concordância com as observações realizadas para o metacrilato de metila **29** (item 1.3).

Um maior quantidade de **43** *sin* em um curto tempo de reação reforça a maior rapidez de um processo radicalar, assim como uma maior quantidade de **43** *anti* em relação a **43** *sin* na adição sob ar, em relação à reação que procedeu sob Argônio, no mesmo tempo, permite a sugestão de um mecanismo iônico operando em conjunto com o mecanismo radicalar para formar **43** *anti*. A observação de traços de **44** *anti* (oriundo de um mecanismo iônico, em analogia ao aduto **31** derivado do metacrilato de metila **29**), em um maior tempo de reação sob ar reforça essa sugestão.

Que grau de influência estérica causaria a presença de duas metilas localizadas no carbono beta à carbonila frente à reação de adição de IN_3 ? Passemos, então, ao estudo da adição de IN_3 ao senecioato de metila **48**.

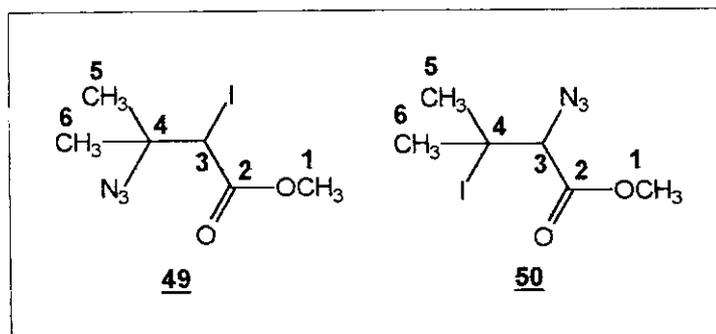


Tabela 47 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **49** e **50**.

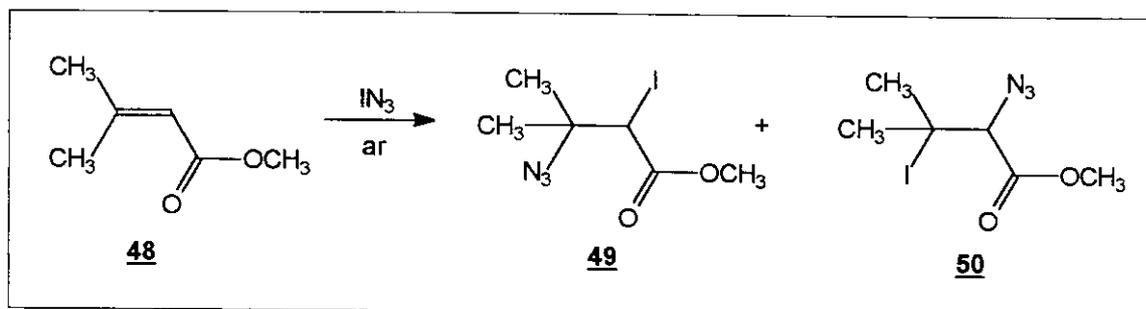
composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
49	52,3	168,8	29,7	61,4	23,1	25,5
50	52,0	166,5	73,5	42,0	33,7	34,1

1.6 - Senecioato de metila **48**

Resolveu-se adicionar IN_3 ao senecioato de metila **48** para verificar a influência de duas metilas localizadas no carbono beta à carbonila, em comparação com o tigolato de metila **42**, que possui uma metila beta e outra alfa à carbonila, com relação ao impedimento estérico e ao tipo de mecanismo envolvido na formação dos adutos de iodo azida.

Os dados de RMN^{13}C dos brutos reacionais da adição de IN_3 sob ar a **48** indicaram a presença de dois adutos de iodo azida **49** e **50** (Tabela 47).

A adição de IN_3 ao senecioato de metila **48** foi feita sob ar (Esquema 76), havendo uma grande recuperação da olefina de partida **48** em um tempo curto de reação, provavelmente devido a um impedimento espacial ocasionado pelas duas metilas beta à carbonila (Tabela 48).



Esquema 76- Adição de IN_3 ao ao senecioato de metila **48**.

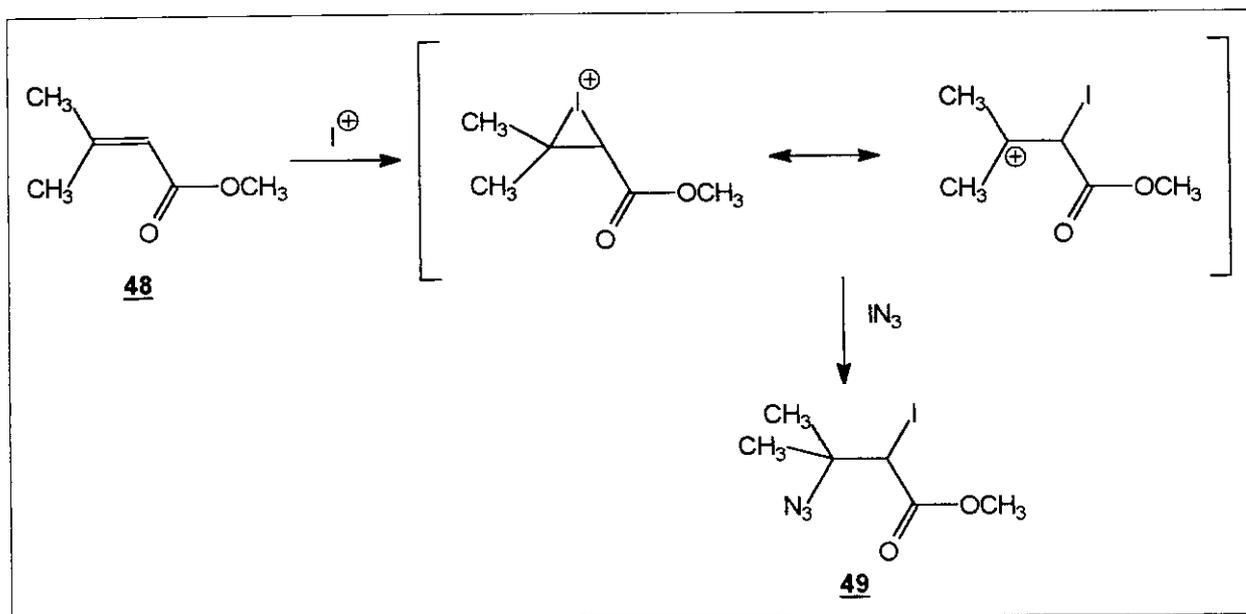
Tabela 48 - Dados relativos à adição de IN_3 ao senecioato de metila **48**.

reação	atm.reac.	tempo	48 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	48 : 49 : 50
01	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	40,8	7,6 : 8,4 : 1
02	ar	17 h 30 min	1 : 2,47 : 1,11	84,1	1 : 26 : 0

O rendimento foi calculado descontando-se a quantidade de olefina **48** que não reagiu.

Em um tempo curto de reação (Tabela 48, reação 01) se observa uma pequena quantidade do aduto **50**, que “some” na reação que procede em um maior tempo, o que pode sugerir a participação de um mecanismo radicalar na formação de **50**. Uma reação preliminar sob atmosfera de Argônio mostrou que **50** permanece depois de 17 horas de reação sob atmosfera inerte.

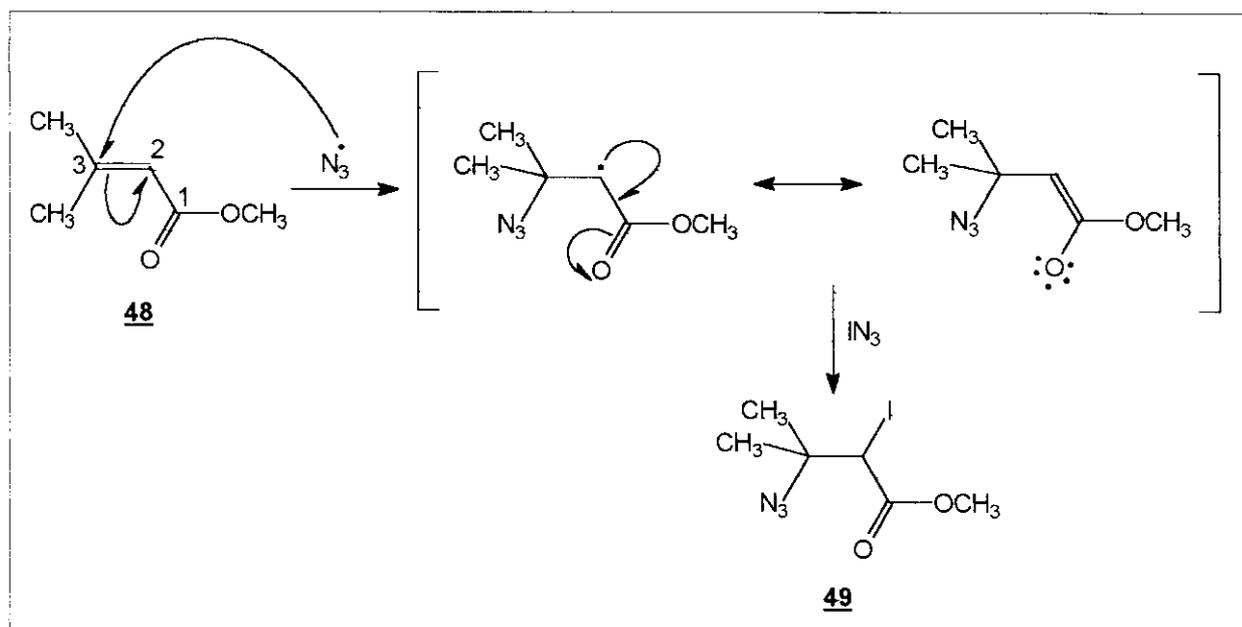
Por outro lado, o aduto **49** é o produto exclusivo na reação que procedeu em 17 horas e 30 minutos, sob ar. Supondo que **49** venha a ser formado através de um processo iônico, ter-se-



Esquema 77 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **49**.

ia a formação de um intermediário iônico com caráter de carbocátion terciário beta à carbonila, após a adição eletrofílica do I^+ à dupla ligação. Uma posterior entrada do ânion N_3^- no carbono beta à carbonila formaria **49** (Esquema 77).

Poder-se-ia pensar, também, num processo radicalar para explicar a formação de **49**. Após a entrada do radical N_3^\bullet no carbono beta (C-3), ter-se-ia um radical alfa à carbonila, que poderia ser estabilizado pela conjugação com a mesma (Esquema 78).

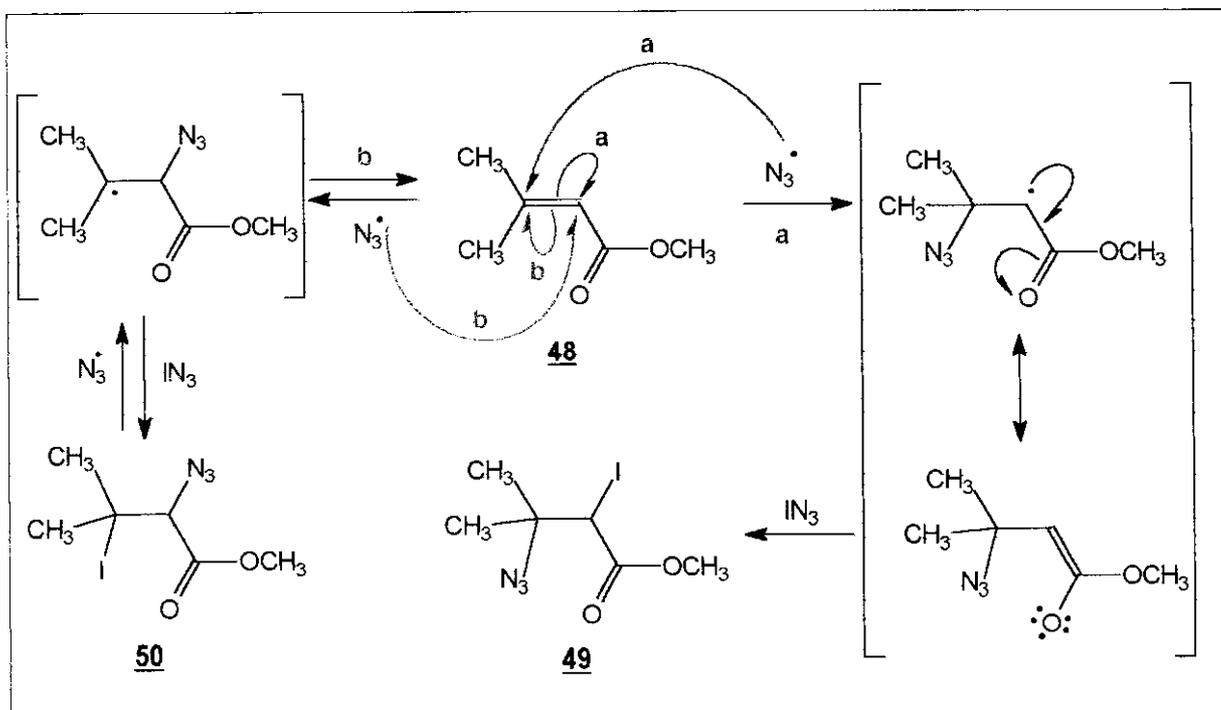


Esquema 78 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **49**.

Tanto o mecanismo iônico como o mecanismo radicalar são viáveis para explicar a formação do aduto **49**. Um maior rendimento para a reação que procedeu sob ar, por um período de 2 horas e 30 minutos, para o senecioato **48** (40,8%), em relação ao acrilato **1** (31,1%) e ao crotonato **35** (15,6%) permite sugerir uma maior contribuição do mecanismo iônico para a formação de **49**, uma vez que existe a possibilidade de formação de um carbocátion terciário no carbono beta à carbonila (Esquema 77).

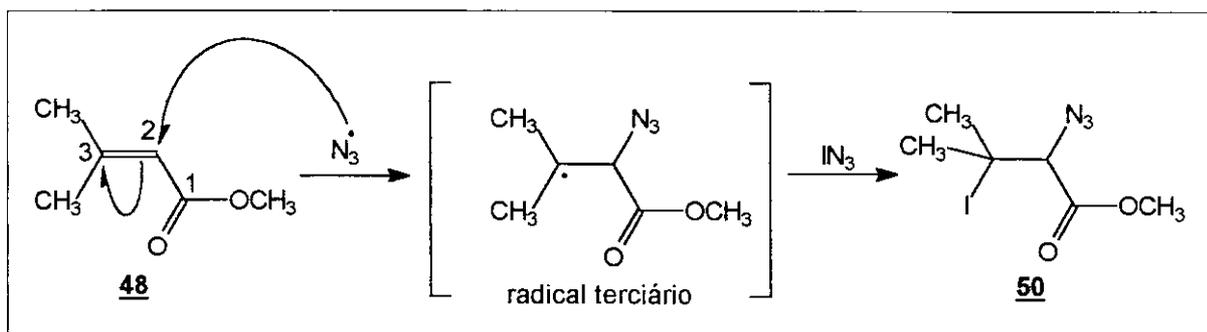
Por outro lado, para confirmar a contribuição dos mecanismos iônico e radicalar na formação de **49**, seria necessário comparar os rendimentos das reações sob ar e sob atmosfera de Argônio mas, por falta de reagente disponível, tivemos que parar o estudo aqui.

A observação do aduto **50** somente nas reações que procederam em um curto tempo de reação sob ar permite sugerir que o mesmo venha a ser formado através de um processo radicalar,



Esquema 80 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **49** e **50**.

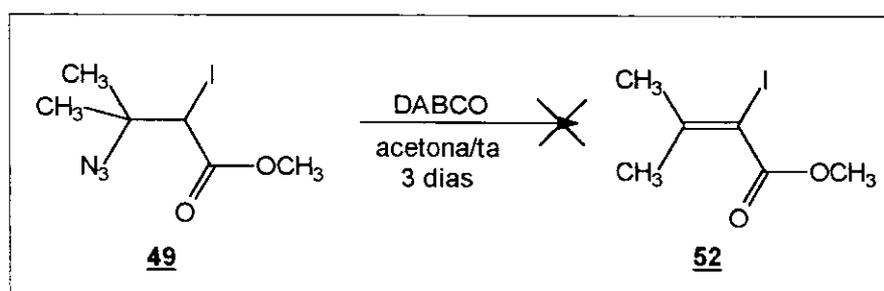
com a entrada do radical N_3^\bullet no carbono alfa à carbonila (C-2), formando um radical terciário beta à carbonila relativamente estável (Esquema 79).



Esquema 79 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de 50.

A observação exclusiva de 49 na reação que procedeu sob ar (Tabela 48, reação 02) sugere uma reversibilidade na adição de IN_3 a 48, uma vez que o aduto 50, obtido em um menor tempo de reação, “some” com o passar do tempo. Sob ar, o mecanismo iônico responsável pela formação de 49 continua em um maior tempo, e o mecanismo radicalar que leva à formação do aduto 50 “morre” pela interferência do O_2 atmosférico. Dessa forma, um mecanismo radicalar sugerido para a formação de 50 é coerente com a observação experimental (Esquema 80).

O tratamento do aduto 49 com DABCO/acetona (1 49 : 1,25 DABCO) não levou à formação do alceno 52, uma vez que os dados de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional foram consistentes com a estrutura da iodo azida 49 (Esquema 81).



Esquema 81 - Tratamento de 49 com DABCO/acetona/ta.

Uma possível explicação para a “não reação” relaciona-se com a ausência de um próton beta à carbonila no aduto 49 para promover a eliminação de HI. Entretanto, poder-se-ia pensar que o H_α ácido poderia ser abstraído pela base, havendo eliminação de HN_3 para formar o alceno

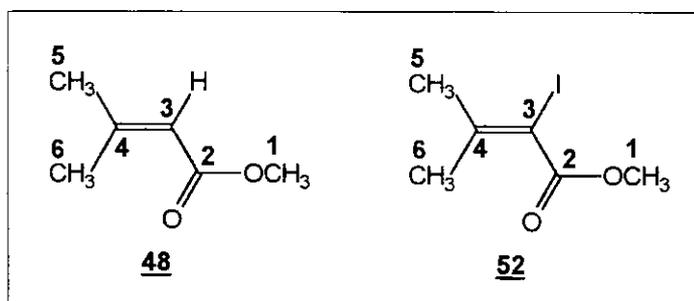


Tabela 49 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para os alcenos 48 e 52.

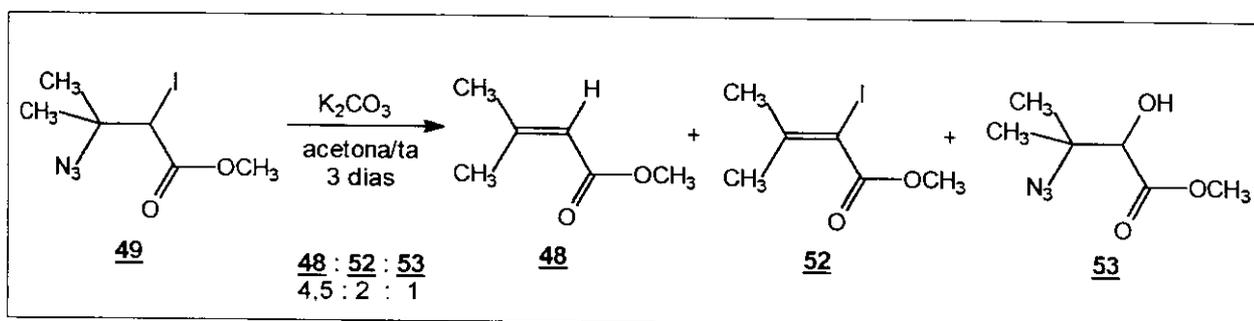
composto	OCH ₃	CH (3)	CH ₃ (5)	CH ₃ (6)
<u>48</u>	3,60	5,59 (m)	1,89 (d, J=1,1 Hz)	2,14 (d, J=1,1 Hz)
<u>52</u>	3,83	-	1,73 (s)	2,07 (s)

Tabela 50 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os alcenos 48 e 52.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>48</u>	50,1	165,6	116,1	155,2	19,8	27,1
<u>52</u>	51,5	162,7	118,3	152,1	20,0	26,8

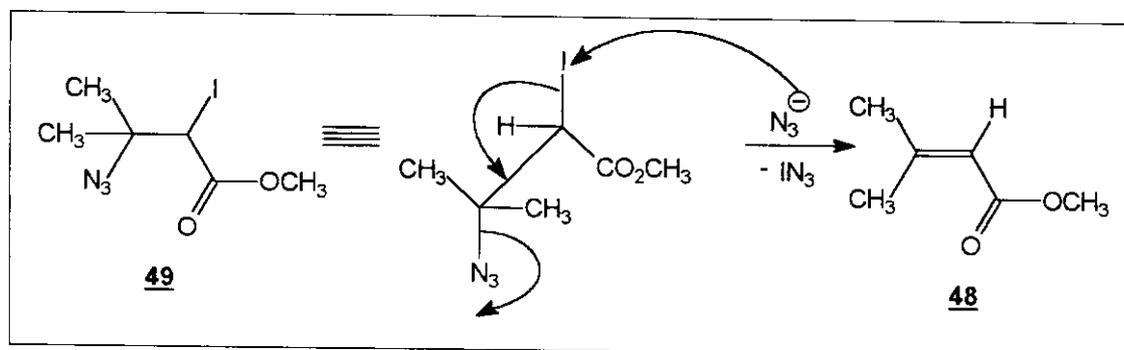
52, mas o impedimento estérico causado pelas duas metilas beta à carbonila pode dificultar a aproximação do DABCO. Um outro fator que pode explicar a recuperação de 49 está relacionado à dificuldade da saída do ânion N_3^- , uma vez que o mesmo não é um bom grupo abandonador como o átomo de iodo¹⁶.

Resolveu-se substituir o DABCO pelo K_2CO_3 (1 48 : 1,23 K_2CO_3), mantendo-se as mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente. Os espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional evidenciaram a formação de uma mistura de sete compostos, dentre os quais foi possível caracterizar o alceno 52 (Tabelas 49 e 50) e o aduto 53, além de recuperar grande parte da olefina 48 (Esquema 82).

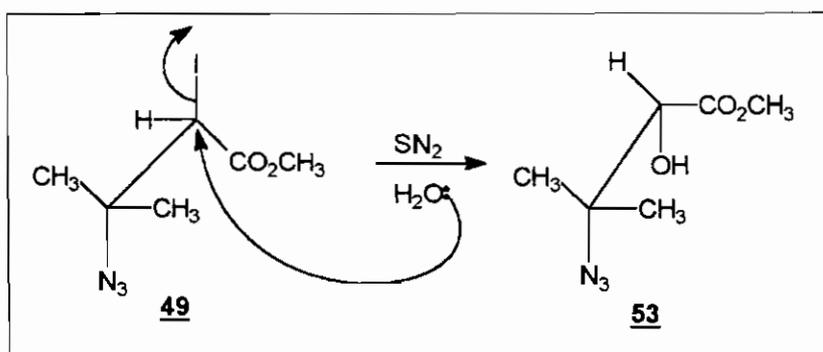


Esquema 82 - Tratamento de 49 com K_2CO_3 /acetona/ta.

Os dados de RMN^1H (Tabela 49) dos alcenos 48 e 52 evidenciam uma pequena proteção das metilas beta à carbonila de 52, enquanto que o deslocamento químico do carbono alfa (C-3) de 52 (Tabela 50) é mais desprotegido que o C-3 do senecioato de metila 48, provavelmente devido à eletronegatividade do átomo de iodo.



Esquema 83 - Formação de 48 a partir de 49.



Esquema 85 - Formação de **53** a partir de **49**.

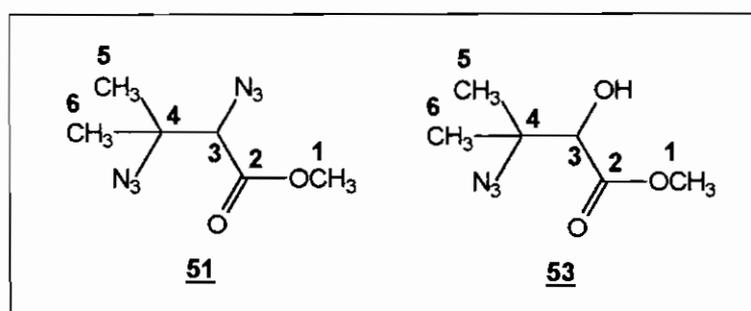


Tabela 51 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **51** e **53**.

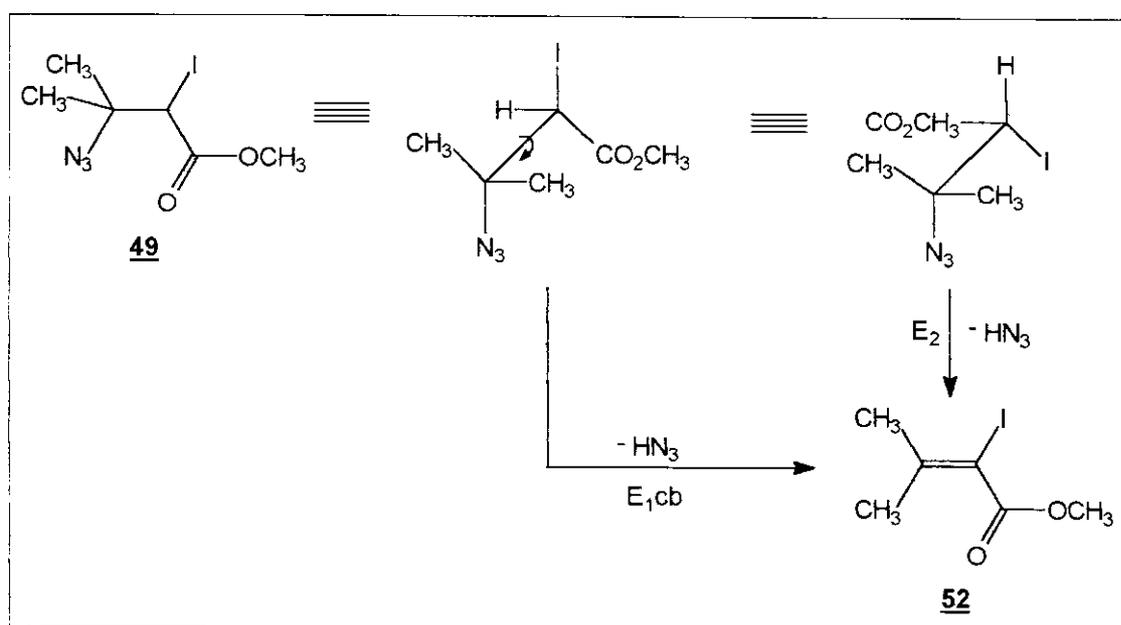
composto	OCH ₃	CH (3)	CH ₃ (5)	CH ₃ (6)
51	3,83	3,89 (s)	1,32 (d, J=3,3 Hz)	1,32 (d, J=3,3 Hz)
53	3,75	4,70 (s)	1,22 (d, J= 5,1 Hz)	1,22 (d, J= 5,1 Hz)

Tabela 52 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **51** e **53**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
51	52,4	172,8	76,6	62,5	23,3	22,4
53	51,9	170,5	78,1	61,9	23,5	22,1

A presença da olefina **48** em maior quantidade pode ser um indicio da eliminação de IN_3 de **49**, da mesma forma que foi observado para o tratamento da iodo azida **8 anti** derivada do cinamato de metila **7** com NaN_3 (Esquema 37). O ânion N_3^- presente em solução (após a formação de **52**) tem afinidade pelo átomo de iodo, promovendo a saída de IN_3 do aduto **49** para dar **48** (Esquema 83).

A formação de **52** pode ser entendida a partir da eliminação de HN_3 de **49**, através de um mecanismo com caráter $\text{E}_{1\text{cb}}$ ou através de um mecanismo do tipo E_2 (Esquema 84), uma vez que os dois tipos de mecanismo fornecem **52**.



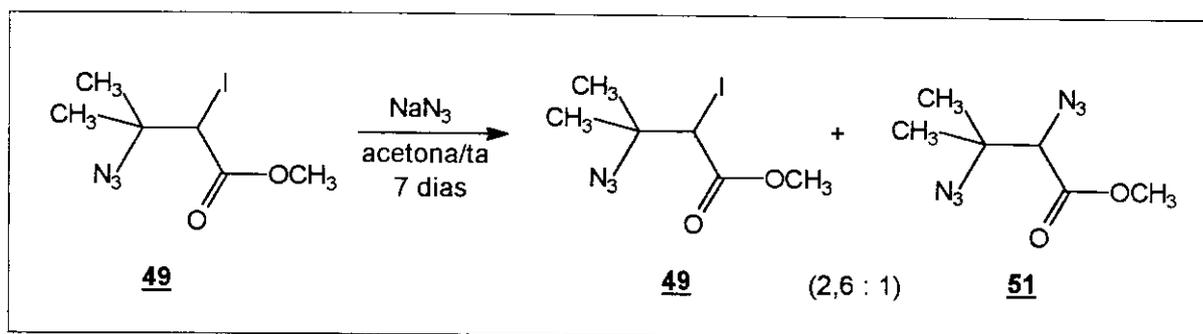
Esquema 84 - Formação de **52** a partir da eliminação de HN_3 de **49**.

O aduto **53** foi caracterizado através de uma análise minuciosa do espectro de RMN^{13}C , em comparação com a observação do aduto **41** derivado do crotonato de metila **35** obtido no tratamento de **36** com NaN_3 (Esquema 64). A presença de traços de água no meio reacional pode ser responsável pela formação de **53** a partir de **49**, uma vez que o átomo de iodo é um bom grupo abandonador¹⁶ (Esquema 85).

Os dados de RMN^1H e de ^{13}C para o aduto **53** encontram-se nas Tabelas 51 e 52, onde se observa uma maior desproteção do C-3 de **53** em relação ao C-3 de **50** e **51**, devido a uma maior eletronegatividade do átomo de oxigênio em relação ao átomo de nitrogênio do grupo azida.

Para comparar o comportamento de **49** frente ao NaN_3 , tratou-se o aduto de iodo azida

49 com NaN_3 /acetona (1 **49** : 2,1 NaN_3), por um período de 7 dias (Esquema 86), obtendo-se a diazida **51**, numa proporção de 2,6 **49** : 1 **51**.



Esquema 86 - Tratamento de **49** com NaN_3 /acetona/ta.

A diazida **51** não foi obtida exclusivamente no tratamento de **49** com NaN_3 /acetona, confirmando a sugestão de que não se pode generalizar a síntese de α -vinil azidas a partir de derivados diazida, sugestão feita após os resultados obtidos com o acrilato de metila **1** (item 1.1).

A adição de IN_3 /ar a **48** forneceu dois adutos de iodo azida **49** e **50**, sendo **49** o produto principal, uma vez que **50** só foi observado como traços em um curto tempo de reação, o que permitiu sugerir a participação de um mecanismo radicalar para a formação de **50**.

Por outro lado, a obtenção exclusiva de **49** em um maior tempo de reação sob ar permite sugerir um mecanismo iônico operante, em concordância com um maior rendimento reacional obtido para **48** em relação aos rendimentos obtidos para o acrilato de metila **1** e crotonato de metila **35**, uma vez que as duas metilas localizadas no carbono beta à carbonila de **48** permitem a formação de um carbocátion terciário estável.

Passemos, então, à análise do α -metil cinamato de metila **54**, um éster α , β insaturado, que possui um componente alifático junto com um aromático, para verificar a influência de uma metila alfa à carbonila no mecanismo de adição de IN_3 , comparando-se com os resultados obtidos para a adição de IN_3 ao cinamato de metila **7** (item 1.2).

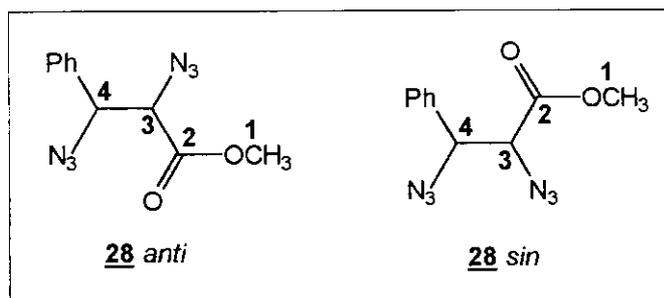


Tabela 17 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **28 anti** e **28 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>28 anti</u>	52,3	169,0	67,4	74,4
<u>28 sin</u>	52,2	169,4	66,8	73,8

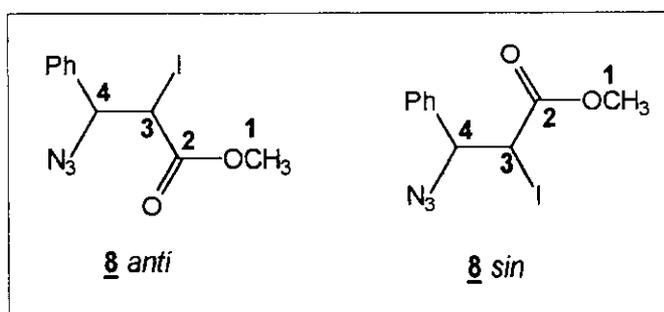


Tabela 16 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **8 anti** e **8 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>8 anti</u>	52,5	168,9	22,3	67,8
<u>8 sin</u>	52,1	168,2	23,9	67,8

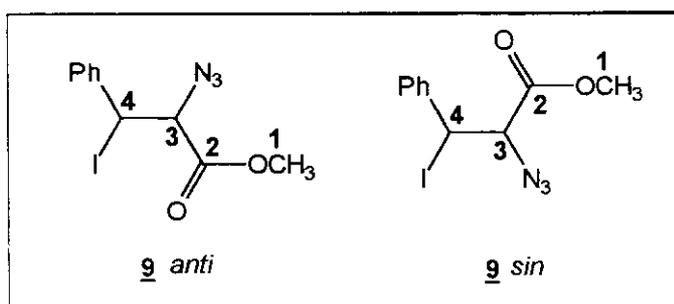


Tabela 18 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **9 anti** e **9 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4
<u>9 anti</u>	52,3	167,2	67,5	25,6
<u>9 sin</u>	52,2	166,3	68,4	28,5

1.7 - α -Metil cinamato de metila 54

Adicionou-se IN_3 ao α -metil cinamato de metila 54, sob ar e sob atmosfera de Argônio, para verificar a influência de um grupo alifático (metila) e um aromático (fenila), juntos no mesmo substrato, no mecanismo de reação. Já foi estudada a influência de um grupo aromático sozinho (item 1.2), assim como a interferência estérica dos grupos metila localizados na posição alfa e beta à carbonila na formação dos adutos de iodo azida (itens 1.3 a 1.6).

Os dados de RMN^{13}C sugerem a presença de quatro adutos de iodo azida (55 *anti*-*sin* e 56 *anti*-*sin*) (Tabela 53), sendo coerentes com os dados obtidos anteriormente para os outros ésteres α , β insaturados alifáticos estudados, assim como para o cinamato de metila 7. A designação dos adutos *anti* e *sin* foi feita baseando-se em dados obtidos anteriormente em nosso laboratório⁹.

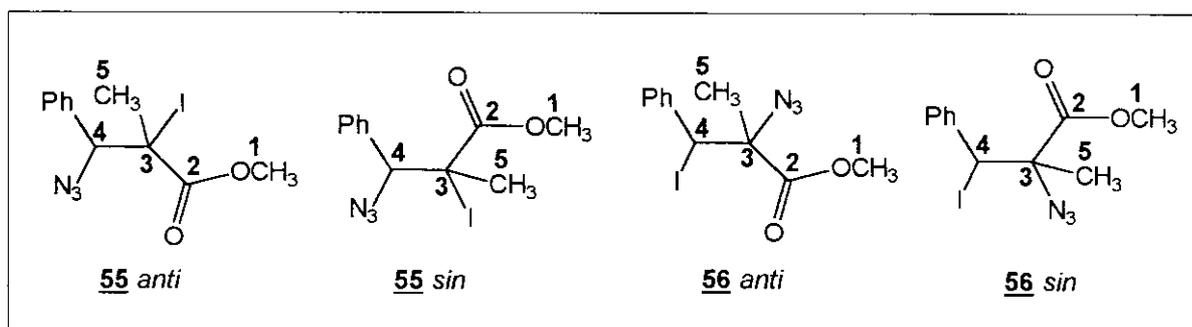
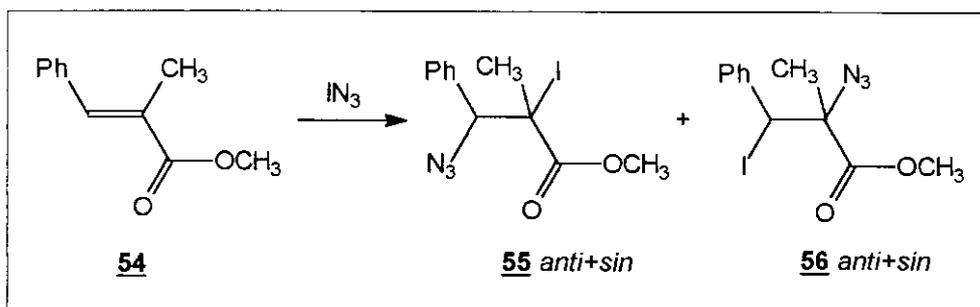


Tabela 53 - Dados de RMN^{13}C (CCl_4/TMS , ppm) para os adutos 55 e 56.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
<u>55</u> <i>anti</i>	52,9	170,8	43,6	72,5	24,3
<u>55</u> <i>sin</i>	52,9	170,8	41,2	71,8	23,6
<u>56</u> <i>anti</i>	52,5	167,9	70,6	36,2	23,8
<u>56</u> <i>sin</i>	52,5	167,9	70,7	33,8	20,8

A adição de IN_3 ao α -metil cinamato de metila 54 forneceu os dois adutos de iodo azida 55 e 56 (Esquema 87), independentemente da atmosfera e tempos reacionais. A introdução de um grupo metila alfa à carbonila aumenta o impedimento estérico à adição de IN_3 , diminuindo a velocidade de reação, assim como foi observado para o tiglato de metila 42, uma vez que se observa uma recuperação de grande parte da olefina de partida 54 (Tabela 54).

Esquema 87 - Adição de IN_3 ao α -metil cinamato de metila **54**.Tabela 54 - Dados obtidos com a adição de IN_3 ao α -metil cinamato de metila **54**.

reação	atm.reac.	tempo	54 : NaN_3 : ICl	rend.(%) [*]	54 : 55 : 56
01	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,11	13,4	21 : 1 : 2,2
02	ar	7 h	1 : 2,5 : 1,13	16,8	20 : 1 : 3
03	ar	12 h	1 : 2,52 : 1,11	87,4	1 : 3 : 13,5
04	Argônio	22 h 30 min	1 : 2,52 : 1,14	97,0	0 : 1 : 2,5

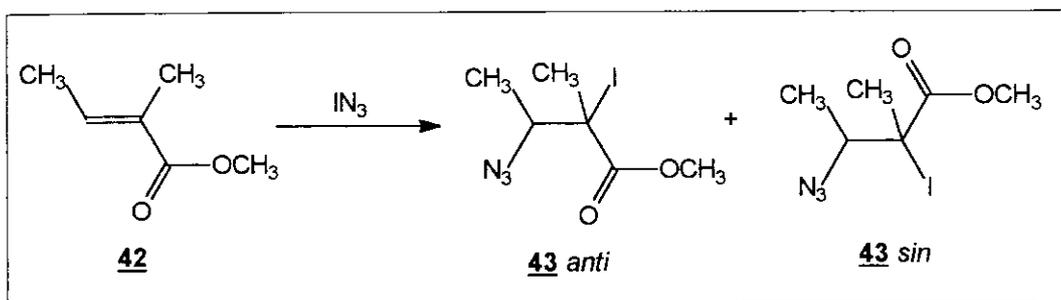
* O rendimento é calculado descontando-se a quantidade de olefina **54** que não reagiu.

Observa-se na Tabela 54 que o aduto **56** é encontrado em maior quantidade do que o aduto **55**, independentemente da atmosfera e tempo reacionais. Interessante notar que o aduto **56** é encontrado como um par de diastereoisômeros (*anti* e *sin*) em todas as reações, o que evidencia e apóia um mecanismo radicalar operando na adição de IN_3 à olefina **54**, mesmo sob ar, da mesma forma que foi observado para os ésteres anteriormente descritos. Por outro lado, o aduto **55** só é encontrado como um par diastereoisomérico *anti* e *sin* na adição sob Argônio (Tabela 55, reação 04), o que sugere e reforça o fato de que um mecanismo radicalar está operando na formação dos produtos, sendo predominante sob atmosfera inerte.

Tabela 55 - Proporção *anti* : *sin* para os adutos de iodo azida **55** e **56**.

reação	atm.reacional	tempo	55 <i>anti</i> : 55 <i>sin</i>	56 <i>anti</i> : 56 <i>sin</i>
01	ar	2 h 30 min	100% <i>anti</i>	1 : 1,6
02	ar	7 h	100% <i>anti</i>	1 : 1,6
03	ar	12 h	100% <i>anti</i>	1,7 : 1
04	Argônio	22 h 30 min	1,6 : 1	1,8 : 1

Como foi observado anteriormente, num pequeno tempo de reação sob ar existe a possibilidade de que um processo radicalar esteja operando concomitantemente com um processo iônico. A presença de uma maior quantidade do aduto **56** *sin* em um pequeno tempo de reação

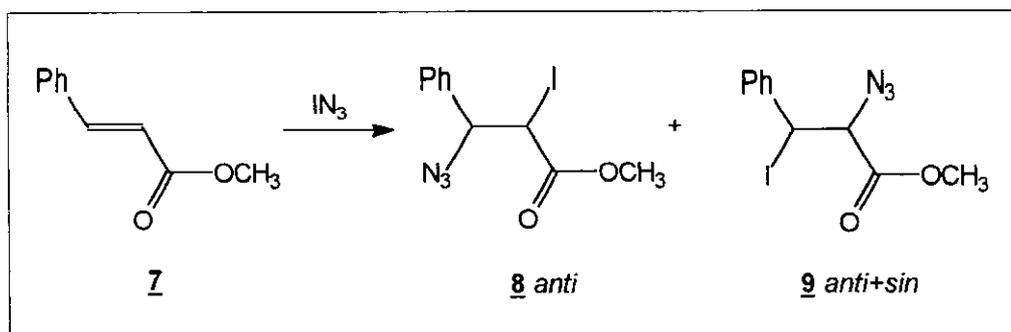


Esquema 67 - Adição de IN_3 ao tiglato de metila **42**.

Tabela 41 - Dados relativos à adição de IN_3 ao tiglato de metila **42**.

reação	atm.reac	tempo	42 : NaN_3 : ICl	rend. (%) [*]	42 : 43 : 44	43 (<i>anti</i> : <i>sin</i>)
01	ar	2h 30min	1 : 2,52 : 1,13	27,9	1,3 : 1 : 0	1 : 1,3
02	ar	17 h	1 : 2,5 : 1,13	45,4	1 : 1,8 : traços	2 : 1
03	Argônio	17 h	1 : 2,51 : 1,13	87,9	100% 43	1,3 : 1

*O rendimento é calculado descontando-se a quantidade de olefina **42** que não reagiu.



Esquema 23 - Adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**.

Tabela 14 - Dados relativos à adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**.

reação	atm.reac.	tempo	7 : NaN_3 : ICl	rend. (%)	7 : 8 : 9
01	ar	30 min	1 : 2,5 : 1,12	42,3	6 : 1 : 4
02	ar	2 h 30 min	1 : 2,52 : 1,14	41,4	3 : 1 : 1,3
03	ar	3 h 30 min	1 : 2,5 : 1,12	43,2	5,2 : 1 : 3
04	ar	6h	1 : 2,53 : 1,13	40,9	3,2 : 1,2 : 1
05	Argônio	2 h 30 min	1 : 2,55 : 1,14	84,3	0 : traços : 1

fortalece essa hipótese, assim como sugere que o aduto *sin* possa ser o produto cinético da reação, da mesma forma que foi observado para o tiglato de metila **42** (Tabela 41).

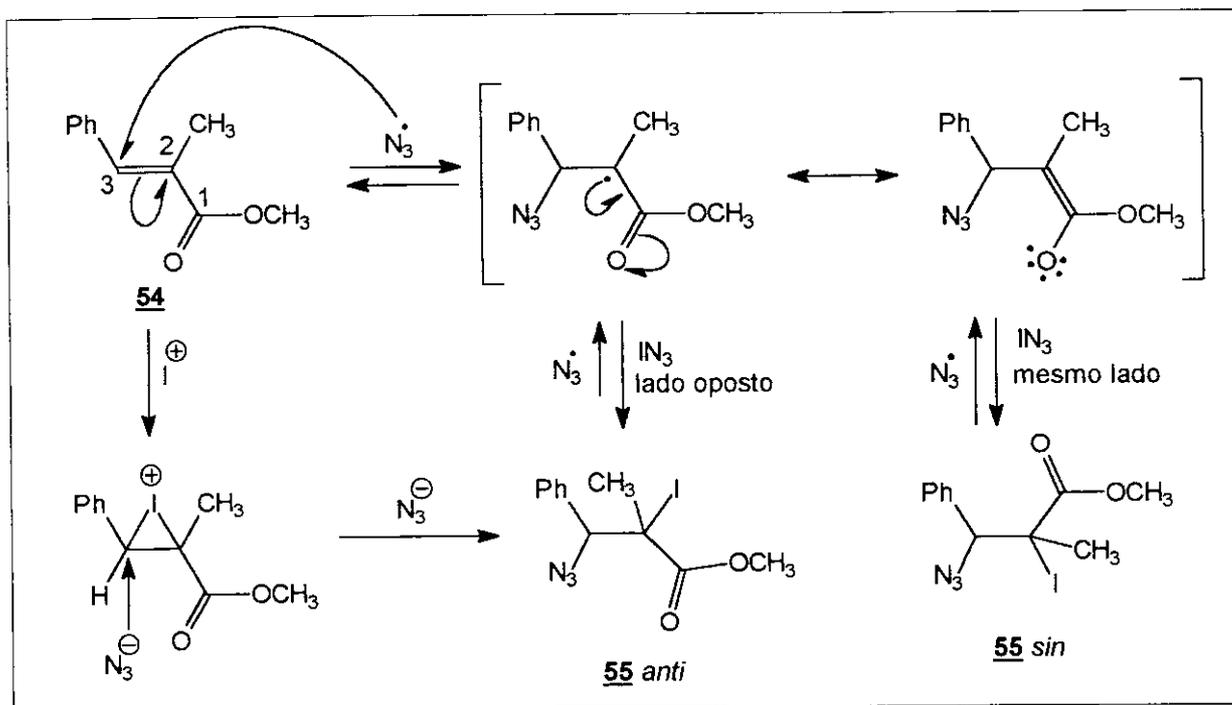
Em um maior tempo de reação (Tabela 55, reação 03), observa-se uma maior proporção do aduto **56** *anti* em relação a **56** *sin*, de modo que é possível sugerir que o aduto *anti* seja o produto termodinâmico da reação. A mesma proporção é obtida para o aduto **56** quando a reação ocorre sob atmosfera inerte (Tabela 55, reação 04).

Da mesma forma que foi observada uma equilibração entre os adutos **9** *anti* e **9** *sin* derivados do cinamato **7** (item 1.2), é possível sugerir uma equilibração entre os adutos **56** *anti* e **56** *sin*, pois a regioquímica desses últimos é igual à de **9** *anti* e **9** *sin*, e se observa um “acúmulo” de **56** *anti* em um maior tempo de reação, sob ar ou atmosfera inerte. Contudo, para o cinamato **7**, em um maior tempo de reação sob ar, se observa somente o aduto **8** *anti*, evidenciando que ocorreu uma equilibração entre os adutos **9** *anti*+**9** *sin* (presentes em maior quantidade em um tempo curto de reação) e **8** *anti* (Esquema 23, Tabela 14), uma vez que o mecanismo radicalar que forma **9** *anti* e **9** *sin* tem sua velocidade diminuída pela interferência do O₂ atmosférico, e o aduto **8** *anti*, oriundo de um processo iônico, é obtido exclusivamente sob ar.

Se observarmos que a regioquímica de **8** *anti* é a mesma de **55** *anti*, poder-se-ia esperar **55** *anti* em maior quantidade que **56**, em um maior tempo de reação sob ar. Entretanto, para o α -metil cinamato de metila **54**, o aduto **56** é o produto majoritário nas adições de IN₃, indicando que não ocorre uma equilibração entre **55** e **56**, para formar **55** *anti* exclusivamente, como ocorreu para os adutos **8** *anti* e **9** *anti*+*sin* derivados do cinamato de metila **7** (item 1.2).

Assim como a introdução de uma fenila no carbono terminal do acrilato de metila **1** (formando o cinamato de metila **7**) aumentou a densidade eletrônica sobre a dupla ligação, o grupo metila alfa à carbonila pode estar causando um impedimento estérico, fazendo com que a fenila saia do plano de conjugação com a dupla ligação. O espectro de RMN¹H da olefina **54** indica uma pequena separação dos CH aromáticos (diferentemente do que foi observado para o cinamato **7**), evidenciando que a fenila está fora do plano, de modo que a dupla ligação está deficiente de elétrons, o que dificulta a adição eletrofílica do I⁺ à insaturação, podendo haver um mecanismo radicalar operando em conjunto com um mecanismo iônico.

Sabe-se que um processo radicalar pode ser favorecido se a adição de IN₃ procede sob atmosfera de Argônio (atmosfera inerte), e a formação de diastereoisômeros *anti* e *sin* derivados dos adutos de iodo azida **55** e **56** reforça essa sugestão, uma vez que o mecanismo iônico forma



Esquema 88 - Mecanismo radicalar e iônico sugeridos para a formação de **55 anti** e **55 sin**.

tipicamente adutos *anti*. Interessante frisar que a estereoquímica do aduto 55 *sin* não foi obtida para a adição de IN_3 /Argônio ao cinamato de metila 7.

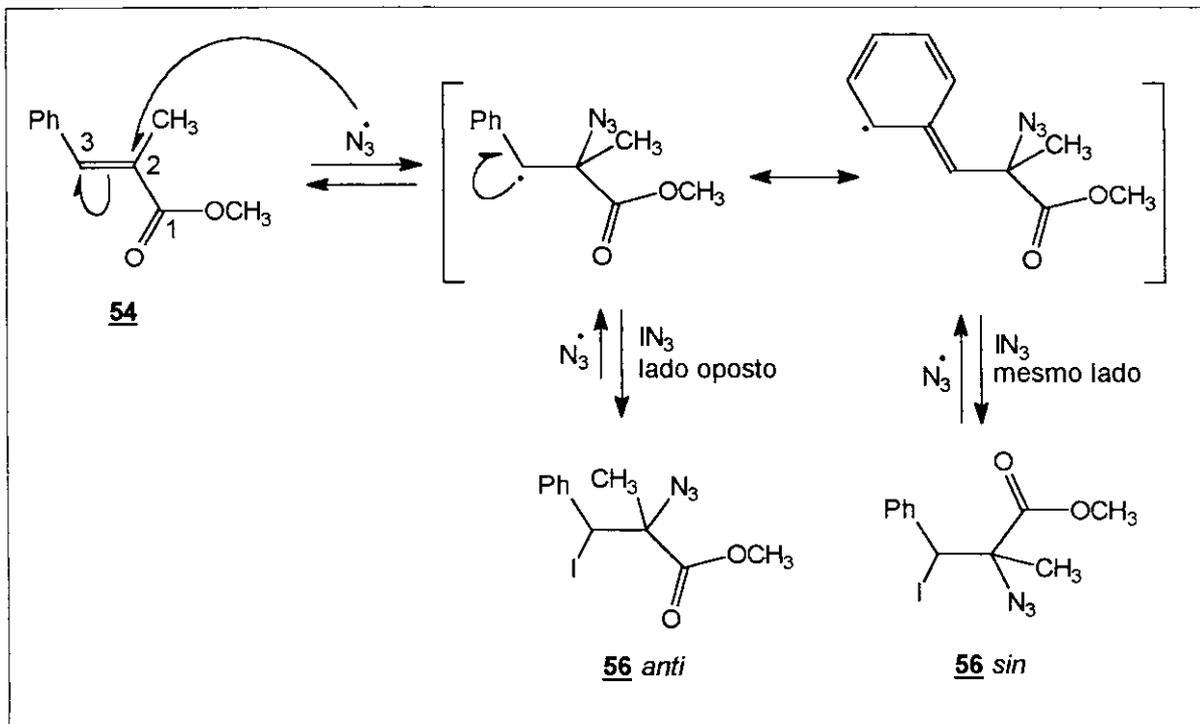
A observação de 55 *anti* nas adições sob ar, pode sugerir uma contribuição iônica para a sua formação, em analogia à formação do aduto 8 *anti* derivado do cinamato de metila 7. Após a adição eletrofílica do I^+ à insaturação, um intermediário com caráter de carbocátion benzílico poderia ser formado. Uma posterior entrada do N_3^- no carbono benzílico forma 55 *anti* (Esquema 88).

Por outro lado, o aduto 55 *sin*, obtido somente na adição sob Argônio, sugere a participação de um processo radicalar. Com a entrada do radical N_3^\bullet no carbono beta à carbonila (C-3), formar-se-ia um radical terciário alfa à carbonila, que pode ser estabilizado através de conjugação com a mesma, diminuindo a energia de ativação do processo. O átomo de iodo entraria pelo mesmo lado do grupo azida, pela proximidade do iodo ao N_3^\bullet , ou por razões estéricas (CH aromáticos dificultam a aproximação do átomo de iodo, que é volumoso), formando 55 *sin* (Esquema 88).

Sugere-se uma reversibilidade na formação de 55 *anti+sin*, uma vez que 55 *anti* é obtido exclusivamente sob ar, em um maior tempo de reação. Por outro lado, a maior proporção de 55 *anti* em relação a 55 *sin* (Tabela 55), pode ser entendida pela formação de 55 *anti* através de um mecanismo iônico (Esquema 88) agindo em conjunto com o mecanismo radicalar sugerido para explicar a formação de 55 *anti+sin*. Num maior tempo de reação, o mecanismo radicalar, que leva à formação de 55 *sin*, tem sua velocidade diminuída, e o mecanismo iônico que forma 55 *anti* predomina.

Em analogia ao metacrilato de metila 29, onde sugere-se que o aduto 30 (cuja regioquímica é a mesma de 55) seja formado através de um processo radicalar, é possível sugerir que 55 *anti* também seja formado através de um processo radicalar, uma vez que um radical terciário alfa à carbonila pode ser formado. Mas, a possibilidade de formação de um carbocátion benzílico no α -metil cinamato de metila 54 permite que um mecanismo iônico opere em conjunto com o mecanismo radicalar para formar 55 *anti*.

Por outro lado, devido ao fato da fenila estar fora do plano de conjugação com a dupla ligação, é coerente sugerir que a insaturação está mais suscetível a um processo radicalar, e a observação de 56 *anti+sin* em maior quantidade reforça a participação de um mecanismo radicalar competindo com o mecanismo iônico que forma 55 *anti*.



Esquema 89 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação de **56 anti** e **56 sin**.

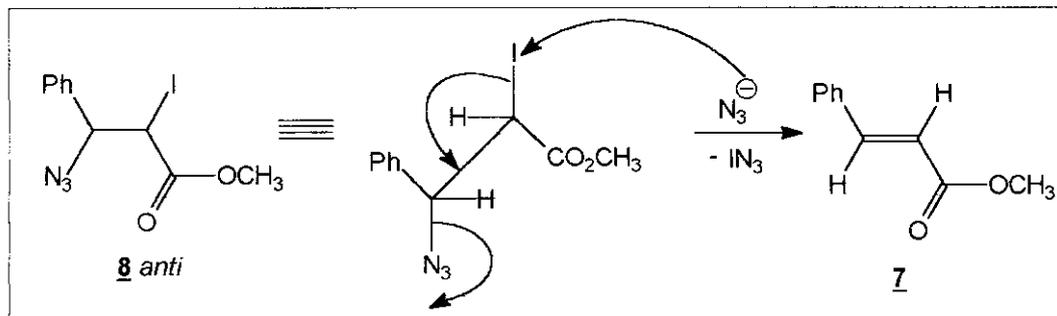
Em coerência com as observações realizadas para o cinamato de metila **7**, sugere-se que a formação dos adutos **56 anti** e **sin** envolva um ataque inicial do radical N_3^\bullet ao carbono alfa à carbonila (C-2), formando um radical benzílico estabilizado pela conjugação com a fenila. A entrada do átomo de iodo pelo mesmo lado ou pelo lado oposto à entrada do grupo azida formaria os adutos **56 sin** e **56 anti** (Esquema 89).

Como há uma predominância de **56 anti** em um maior tempo de reação sob ar (Tabela 55, reações 01-03), deve haver uma reversibilidade na adição de IN_3 a **54**, uma vez que **56 sin** é obtido em maior quantidade, em um curto tempo de reação. O alceno **54** e IN_3 devem ser regenerados a partir da decomposição de **56 sin**, para acumular **56 anti** em um maior tempo de reação, da mesma forma que foi observado para o tiglato de metila **42** (item 1.5).

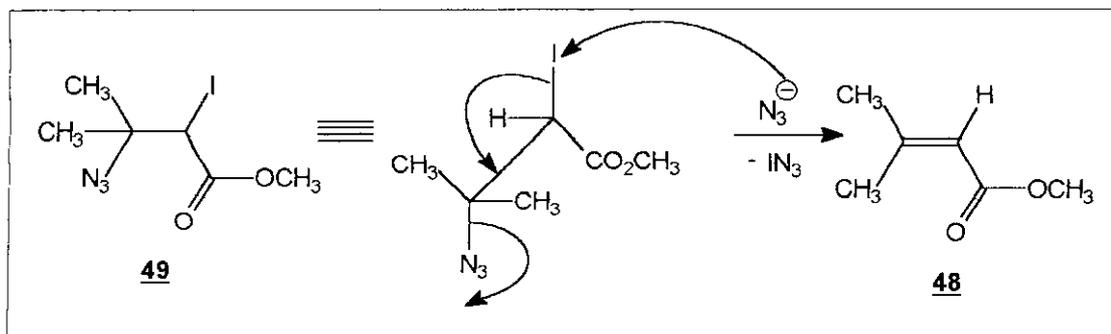
Em concordância com as observações experimentais obtidas para a adição de IN_3 ao cinamato de metila **7**, sugere-se que os mecanismos radicalar e iônico estão operando em conjunto para a formação dos adutos de iodo azida **55** e **56** derivados do α -metil cinamato de metila **54**. Observa-se, entretanto, uma diminuição do rendimento das reações de adição de IN_3 a **54** em relação ao cinamato **7** (Tabelas 54 e 14), uma vez que a metila alfa à carbonila em **54** pode estar causando uma maior aglomeração no estado de transição, com a mudança de hibridização do Csp^2 da olefina para o Csp^3 no aduto de iodo azida, aumentando a energia do estado de transição e diminuindo o rendimento reacional. Essa interferência estérica já foi observada antes para o tiglato de metila **42**, em comparação com o metacrilato de metila **29**.

A presença de uma metila alfa à carbonila na olefina **54** pode fazer com que a fenila saia do plano de conjugação com a dupla ligação, diminuindo a densidade eletrônica sobre a insaturação, desfavorecendo a adição eletrofílica do I^+ e, portanto, desfavorecendo o mecanismo iônico operante na reação de adição de IN_3 a **54** que formaria **55 anti**. Desse modo, a quantidade dos adutos **56 anti** + **56 sin**, provenientes de um mecanismo radicalar, é predominante, independentemente da atmosfera reacional (ar ou Argônio). Por outro lado, para o cinamato de metila **7**, o aduto **8 anti** proveniente de um mecanismo iônico, predomina em um maior tempo de reação sob ar, provavelmente devido ao fato da fenila estar em conjugação com a dupla ligação, deixando-a “rica” em elétrons, o que favorece a adição do I^+ , enquanto que o mecanismo radicalar que forma **9 anti** + **9 sin** tem sua velocidade diminuída pela interferência do O_2 atmosférico.

Tratou-se uma mistura de 1 **55** : 2,5 **56** com NaN_3 /acetona (1 **55**+**56** : 2,04 NaN_3) por um período de 7 dias, com o intuito de sintetizar uma diazida derivada **57** (Esquema 90), à exemplo do que tem sido feito com os outros ésteres α , β insaturados estudados até o momento.



Esquema 37 - Formação de **7** a partir de **8 anti**.



Esquema 83 - Formação de **48** a partir de **49**.

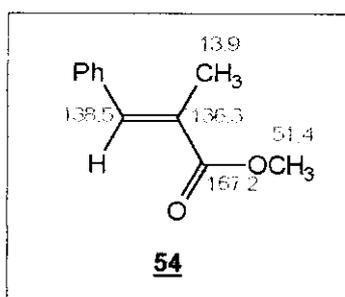
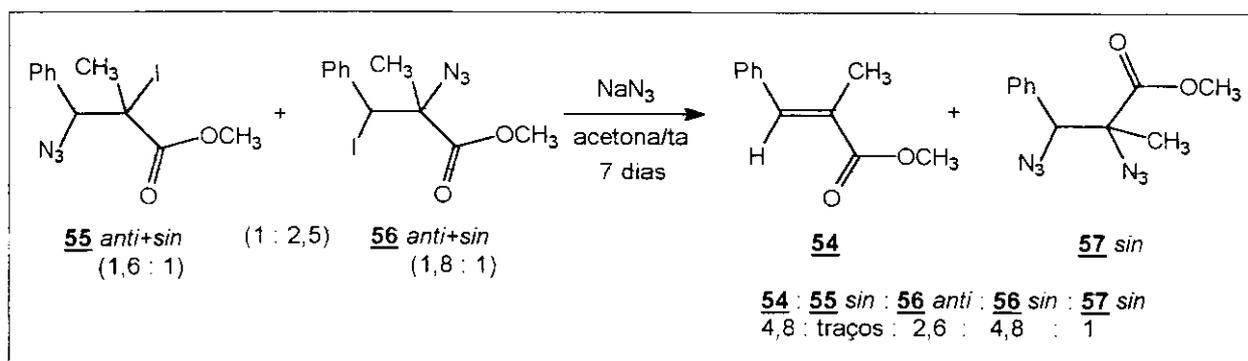
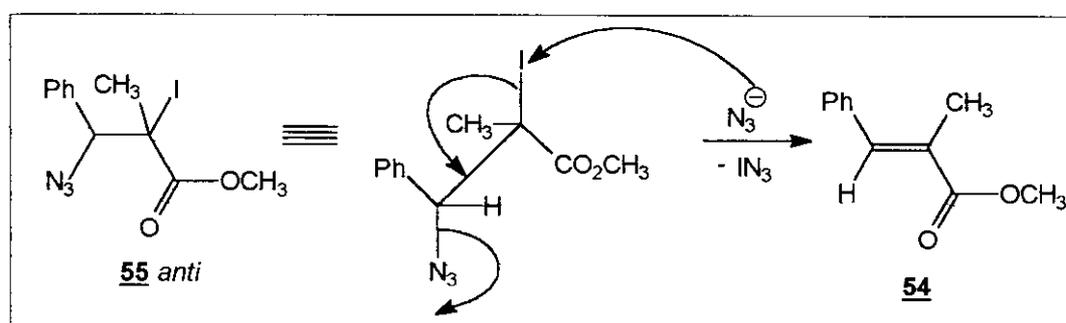


Figura 16 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o α-metil cinamato de metila **54**.



Esquema 90 - Tratamento da mistura de iodo azidas $\underline{55} + \underline{56}$ com $\text{NaN}_3/\text{acetona/ta}$.

Os espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional indicaram a recuperação total de $\underline{56}$ (1,8 *anti* : 1 *sin*), uma pequena quantidade da diazida $\underline{57}$ *sin*, além da olefina $\underline{54}$ (Figura 16) obtida com a eliminação de IN_3 de $\underline{55}$ *anti* (Esquema 91). A eliminação de IN_3 de adutos de iodo azida para dar olefinas correspondentes já foi observada anteriormente para o cinamato de metila $\underline{7}$ (Esquema 37) e para o senecioato de metila $\underline{48}$ (Esquema 83).



Esquema 91 - Formação de $\underline{54}$ a partir de $\underline{55}$ *anti*.

Os ions N_3^- presentes em solução permitiram a eliminação de IN_3 de $\underline{55}$ *anti* para dar $\underline{54}$, em conjunto com uma pequena substituição do átomo de iodo alfa à carbonila de $\underline{55}$ *anti* através de um mecanismo de substituição nucleofílica com caráter $\text{S}_{\text{N}}2$, para formar $\underline{57}$ *sin* (Esquema 92).

Os dados de RMN^{13}C para a diazida de $\underline{57}$ *sin* são consistentes com a estrutura sugerida (Tabela 56). Comparando-se com as iodo azidas $\underline{55}$ e $\underline{56}$ (Tabela 53), observa-se a maior desproteção do átomo de carbono ligado ao grupo azida em relação ao carbono ligado ao átomo de iodo, em concordância com as observações anteriores.

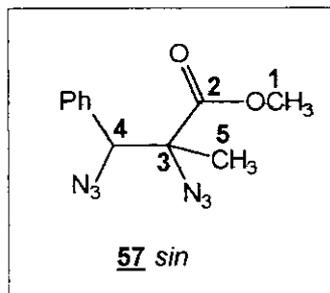


Tabela 56 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para a diazida **57 sin**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
57 sin	53,0	175,3	70,6	75,8	22,8

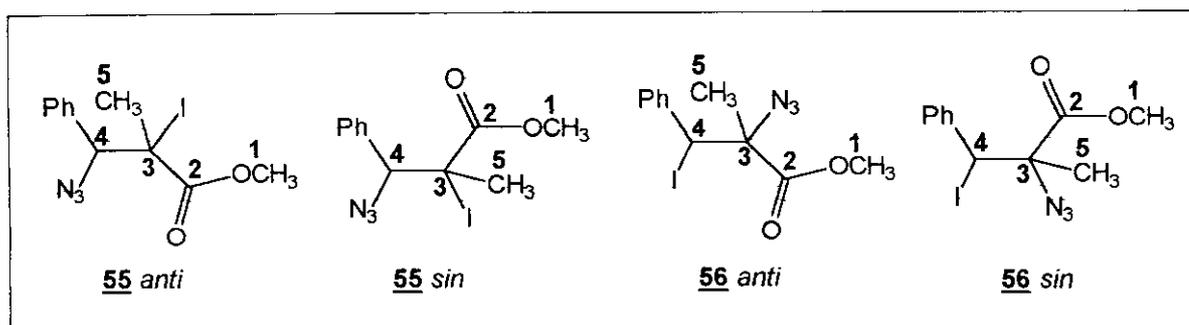
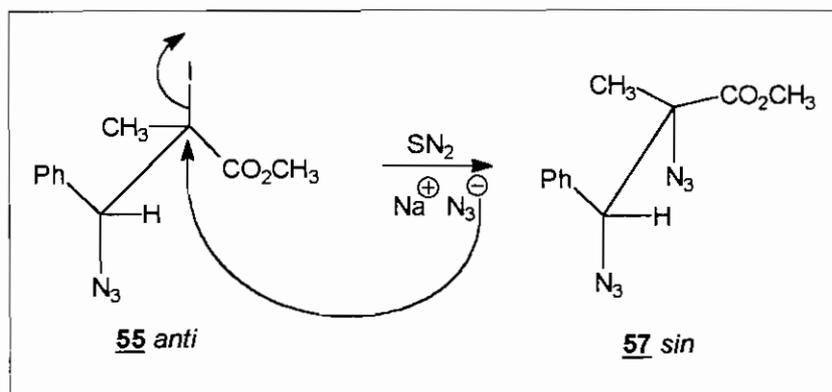


Tabela 53 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos **55** e **56**.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
55 anti	52,9	170,8	43,6	72,5	24,3
55 sin	52,9	170,8	41,2	71,8	23,6
56 anti	52,5	167,9	70,6	36,2	23,8
56 sin	52,5	167,9	70,7	33,8	20,8



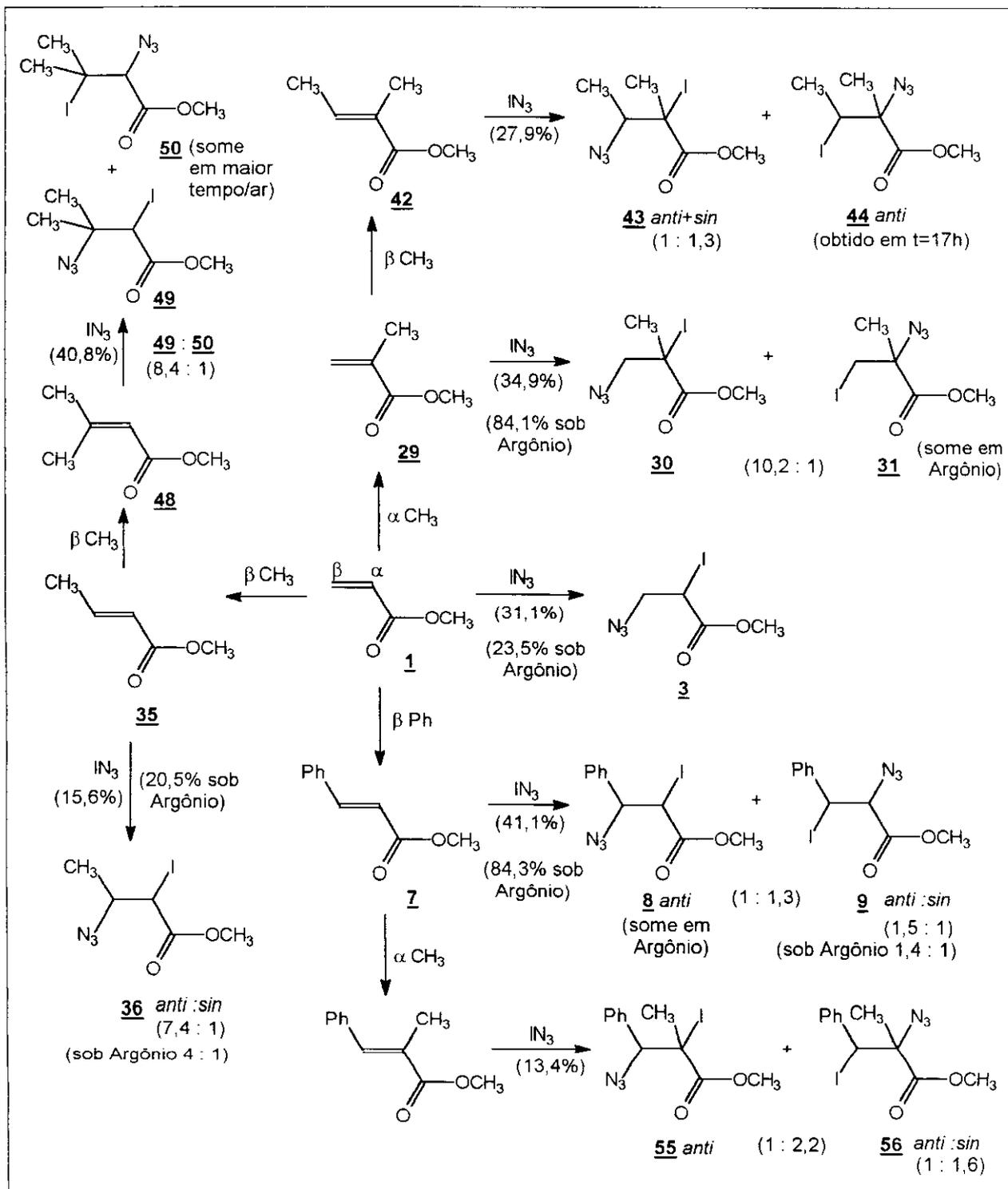
Esquema 92 - Formação de 57 *sin* a partir de 55 *anti*.

Não foi possível sintetizar a diazida 57 com o tratamento dos adutos de iodo azida 55+56 com NaN_3 /acetona/ta, em coerência com as tentativas realizadas para os ésteres α , β insaturados anteriormente estudados. Dessa forma, não é possível generalizar a síntese de α -vinil azidas proposta em 1.1 a partir de eliminações de HN_3 de derivados diazida.

A adição de IN_3 ao α -metil cinamato de metila 54 permitiu sugerir a participação de um processo radicalar predominante para a formação dos adutos 56 *anti* + 56 *sin*, independentemente da atmosfera reacional (ar ou Argônio), devido ao fato da fenila estar fora de conjugação com a dupla ligação, ficando mais suscetível a um processo radicalar favorecido pela formação de um radical benzílico. Por outro lado, a observação de 55 *anti* + 55 *sin* sob atmosfera inerte reforça a participação de um mecanismo radicalar na formação desses adutos, havendo um processo iônico atuando em conjunto para formar 55 *anti*, uma vez que 55 *sin* não é observado nas adições de IN_3 que procederam sob ar.

De uma forma geral, tem-se no Esquema 93 um resumo das adições de IN_3 realizadas aos ésteres α , β insaturados estudados. Para efeitos de comparação, escolheu-se as reações que procederam sob ar, em um período de 2 horas e 30 minutos de reação.

A adição de IN_3 ao metacrilato de metila 29 forneceu dois adutos de iodo azida 30 e 31, numa proporção de 10,2 : 1, e a observação exclusiva de 30 sob atmosfera inerte, num rendimento de 84,1%, permitiu sugerir a participação de um mecanismo radicalar na formação de 30. A entrada do radical N_3^\bullet no carbono beta formaria um radical terciário alfa à carbonila estabilizado pela conjugação com a mesma. Por outro lado, se o aduto 31 não é observado sob atmosfera inerte, e é encontrado em uma proporção de 8 30 : 1 31 em um período de 24 horas sob ar, é possível sugerir a sua formação através de um processo iônico, com a formação de um carbocátion terciário, favorecido em um maior tempo de reação sob ar.



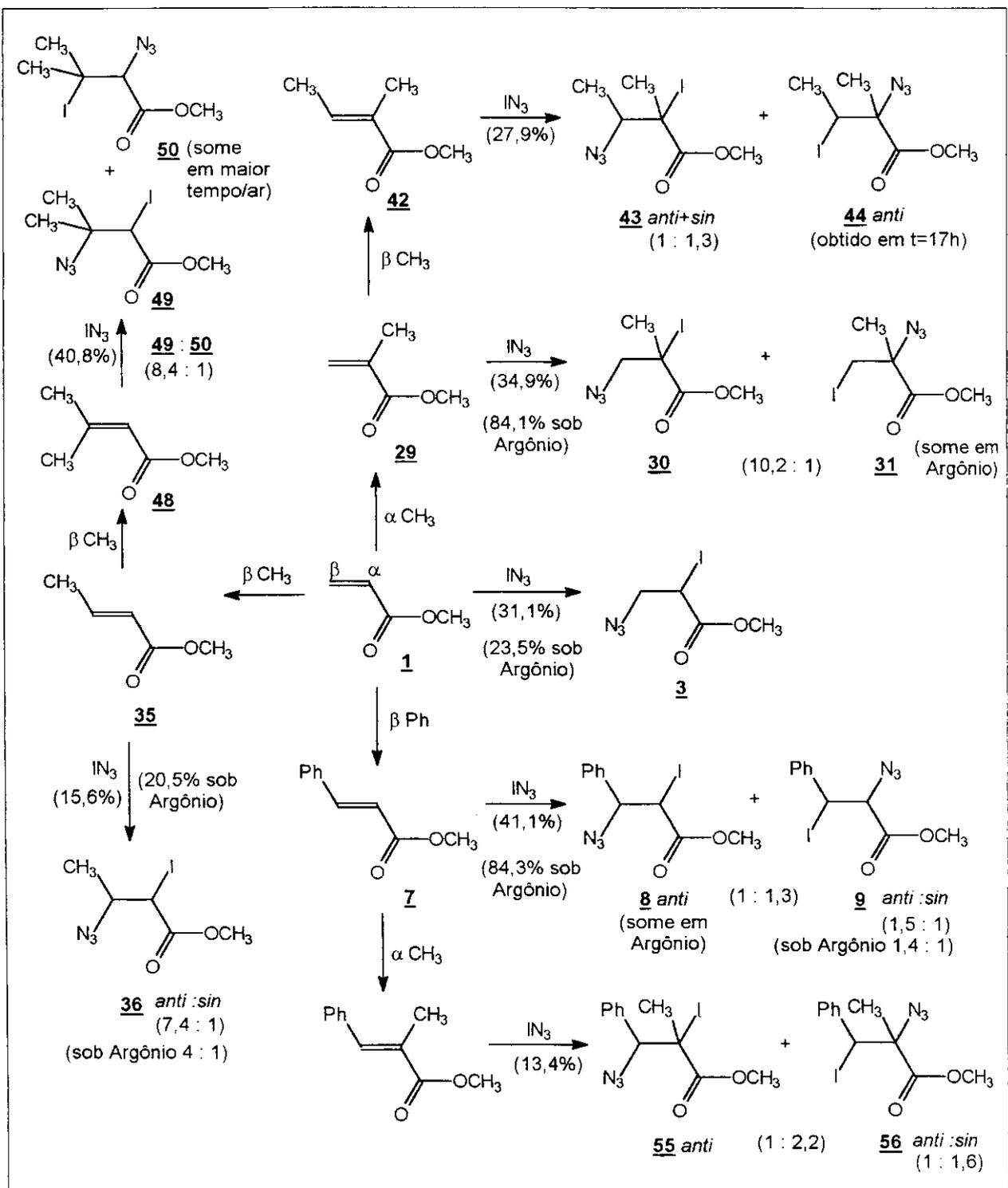
Esquema 93 - Adição de $\text{IN}_3/\text{ar}/2\text{h}30\text{min}$ aos ésteres estudados.

Da mesma forma, a presença de uma metila alfa à carbonila no tigolato de metila **42** permitiu a sugestão da participação de um processo radicalar na formação dos adutos **43 anti+sin**, uma vez que se observou o aduto **43 sin** em um curto tempo de reação sob ar, além de um aumento considerável no rendimento reacional quando a adição procede sob atmosfera inerte, em relação à que procede sob ar, evidenciando uma maior velocidade de um processo radicalar em relação a um processo iônico. A equilibração entre os adutos **43 anti** e **43 sin** ocorre em CH₃CN, não sendo necessária a presença de IN₃ para que ocorra um “acúmulo” do aduto termodinâmico **43 anti** em um maior tempo de reação, independentemente da atmosfera reacional.

Por outro lado, a observação de uma maior quantidade de **43 anti** sob ar, em relação à quantidade de **43 anti** obtida sob atmosfera inerte, e a observação de traços de **44 anti** sob ar, em um maior tempo de reação, permite sugerir a formação de **43 anti** e **44 anti** através de um mecanismo iônico. A regioquímica de **44 anti** é a mesma de **31**, de modo que ocorre a formação de um intermediário com caráter de carbocátion terciário alfa à carbonila após a adição eletrofílica do I⁺ à insaturação.

Se uma metila favoreceu um processo radicalar operante em um curto tempo de reação, a presença de uma metila beta à carbonila diminuiu sensivelmente o rendimento reacional, quando os rendimentos para o tigolato **42** e para o crotonato **35** são comparados. A adição de IN₃ a **35** sob Argônio, em 2 horas e 30 minutos de reação, fornece uma proporção de 4 : 1 entre os adutos **36 anti** : **36 sin** e, quando comparada com a proporção de 7,4 **36 anti** : 1 **36 sin** obtida sob ar, permite sugerir a participação de um processo radicalar na formação de **36 sin**, da mesma forma que foi observado para o aduto **43 sin** derivado do tigolato de metila **42**. A diferença entre a quantidade de **36 anti** obtida em atmosferas distintas também permitiu sugerir uma contribuição do mecanismo iônico para a formação de **36 anti**, mecanismo este que continua operando em um maior tempo de reação sob ar, enquanto que o processo radicalar tem sua velocidade diminuída pela interferência do O₂ atmosférico.

A introdução de uma outra metila beta à carbonila no crotonato **35** forma o senecioato **48**, de modo que a adição de IN₃ a **48** forneceu dois adutos de iodo azida **49** e **50**, numa proporção de 8,4 : 1. O aduto **50** “some” em um maior tempo de reação sob ar, de modo que a sua observação em um curto tempo de reação, e sob atmosfera de Argônio, sugere a participação de um mecanismo radicalar para a sua formação. Por outro lado, a presença exclusiva de **49** em um grande tempo de reação sob ar, e um maior rendimento para as adições a **48** em relação a **35** sugere a participação de um processo iônico para a formação de **49**, uma vez que há a



Esquema 93 - Adição de IN_3 /ar/2h30min aos ésteres estudados.

possibilidade de formação de um carbocátion terciário beta à carbonila, mais estável do que o carbocátion secundário formado no crotonato **35**.

A falta de grupos metila alfa e beta à carbonila que poderiam estabilizar os possíveis intermediários radicalares e iônicos formados com a adição de IN_3 ao acrilato de metila **1**, faz com que o rendimento reacional para **1** seja inferior aos obtidos para o metacrilato **29** e senecioato **48**. Contudo, a regioquímica do único aduto de iodo azida **3** obtido (diferentemente do que foi sugerido na literatura^{1,6}) é coerente com um mecanismo radicalar operante, havendo a formação de um radical secundário alfa à carbonila. Comparando-se com o crotonato **35**, a formação de um radical secundário alfa à carbonila em **1** deve ser favorecida, uma vez que em **35** existe uma metila beta à carbonila que poderia causar um impedimento estérico, mas também ocorre a participação de um mecanismo radicalar para formar um radical secundário alfa à carbonila em **35**. Um rendimento não muito discrepante para a adição que procedeu sob atmosfera inerte permite sugerir que o processo radicalar mantém a mesma velocidade sob ar e sob atmosfera de Argônio, na formação do aduto **3**.

A introdução de uma fenila beta à carbonila no acrilato **1** altera a densidade eletrônica sobre a dupla ligação, permitindo a participação de um processo iônico (que forma **8 anti**) atuando em conjunto com um mecanismo radicalar (que forma **9 anti+sin**). A sugestão da participação de um processo radicalar para a formação de **9 anti+sin** é reforçada pela obtenção exclusiva desses adutos na adição sob atmosfera inerte, num alto rendimento (84,3%), quando comparamos com a adição realizada sob ar, num mesmo tempo.

Esse grande aumento no rendimento reacional com a utilização de atmosferas reacionais distintas permite sugerir que o processo radicalar é mais rápido do que o processo iônico, uma vez que **9** é obtido em maior quantidade que **8 anti** num pequeno tempo de reação sob ar. Uma equilibração entre os adutos **9 anti** e **9 sin**, e entre **9** e **8**, leva à formação exclusiva de **8 anti** através de um mecanismo iônico, em um grande tempo de reação sob ar, como foi sugerido na literatura⁶.

Se a dupla ligação no cinamato **7** estava “rica” em elétrons devido à conjugação com a fenila, a introdução de uma metila alfa à carbonila, formando **54**, faz com que a fenila saia do plano de conjugação com a dupla ligação, permitindo que um processo radicalar (que forma **56 anti+sin**) opere predominantemente ao mecanismo iônico que forma **55 anti**. O rendimento reacional é muito inferior ao obtido para **7** devido à interferência estérica da metila alfa no estado

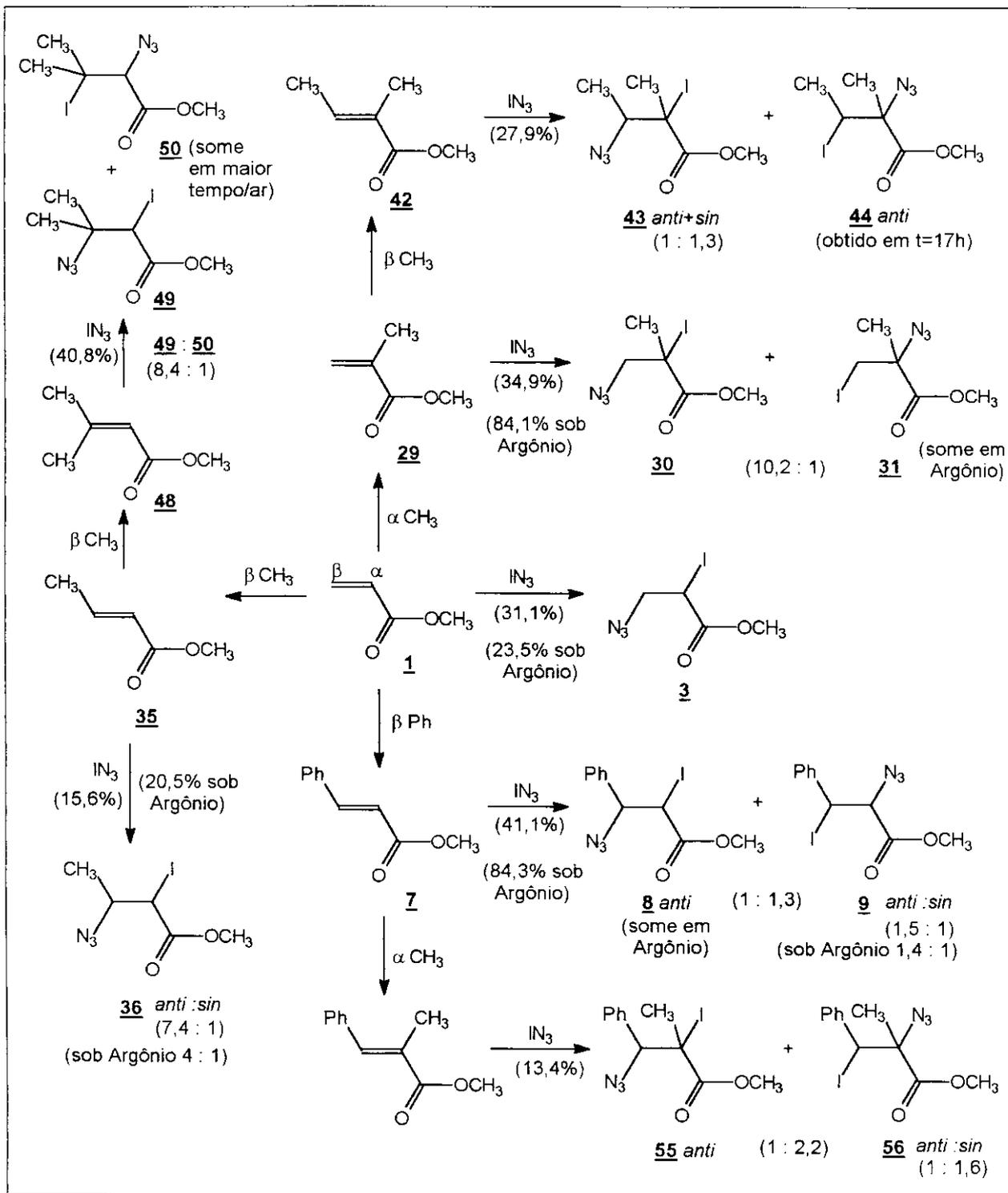
de transição, durante a mudança da hibridização do Csp^2 no alceno para um Csp^3 nos adutos de iodo azida.

A observação do aduto 55 *sin* sob atmosfera de Argônio sugere a participação de um processo radicalar para a sua formação, atuando em conjunto com um mecanismo iônico que forma 55 *anti*, que predomina em relação a 55 *sin* em um grande tempo de reação sob ar. Um processo radicalar também poderia levar à formação de 55 *anti*, de modo que a diferença entre os adutos 55 *anti* : 55 *sin* nas adições sob atmosferas distintas (ar e Argônio) evidencia a participação de um mecanismo iônico na formação de 55 *anti*.

Diferentemente do que foi observado para o cinamato 7, a adição de IN_3 a 54 forneceu os adutos 56 *anti* e 56 *sin* (oriundos de um processo radicalar), preferencialmente ao aduto 55 *anti* (formado através de um processo iônico+radicalar), cuja regioquímica é a mesma de 8 *anti*, o aduto de iodo azida obtido exclusivamente em um grande tempo sob ar, na adição de IN_3 a 7.

Os dados obtidos para as adições de IN_3 aos ésteres α , β insaturados apontam para uma complexidade do estudo devido à possível competição dos mecanismos iônico e radicalar na formação dos adutos de iodo azida. Uma correção da sugestão feita na literatura para a adição de IN_3 ao acrilato de metila 1 permitiu a introdução de uma possível participação radicalar na formação do aduto de iodo azida 3, participação esta que não era coerente com a regioquímica do aduto 2 sugerido como sendo o produto principal da adição de IN_3 a 1. Essa possível participação radicalar foi sugerida para explicar a formação de outros adutos de iodo azida derivados dos diferentes ésteres α , β insaturados.

De posse dos dados obtidos para os ésteres, resolvemos estudar a reação de adição de IN_3 às amidas α , β insaturadas simples, tais como a N-terc-butil cinamamida 11 e N-benzil cinamamida 62, assim como amidas derivadas dos α -aminoácidos α -fenil-glicina 65 e L-prolina 73.



Esquema 93 - Adição de IN_3 /ar/2h30min aos ésteres estudados.

Parte 2 - Adição de IN_3 às amidas α, β insaturadas

2.1 - N-terc-butil cinamamida 11

O estudo da adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida 11 foi iniciado em nosso laboratório há alguns anos⁹, sendo introduzida recentemente uma variação com relação ao tempo reacional, após o estudo dos ésteres α, β insaturados (**Parte 1**). Essa variação do tempo reacional possibilitou um melhor entendimento da contribuição do mecanismo radicalar na formação dos produtos de adição de IN_3 (sob ar e sob atmosfera inerte) a compostos carbonilados α, β insaturados.

Os dados de RMN^{13}C dos brutos reacionais das reações de adição de IN_3 a 11 sugerem a presença de três adutos de iodo azida devido à observação de três sinais relativos a CHI protegidos e outros três sinais relativos a CHN_3 desprotegidos (Tabela 57). Os valores das constantes de acoplamento dos CH metínicos, obtidos através da análise do espectro de RMN^1H dos brutos reacionais, sugerem a formação de 12 anti ($J=9,2$ Hz), 13 anti ($J=6,2$ Hz) e 13 sin ($J=5,1$ Hz), em concordância com os valores de J obtidos para os derivados do cinamato de metila 7 (item 1.2).

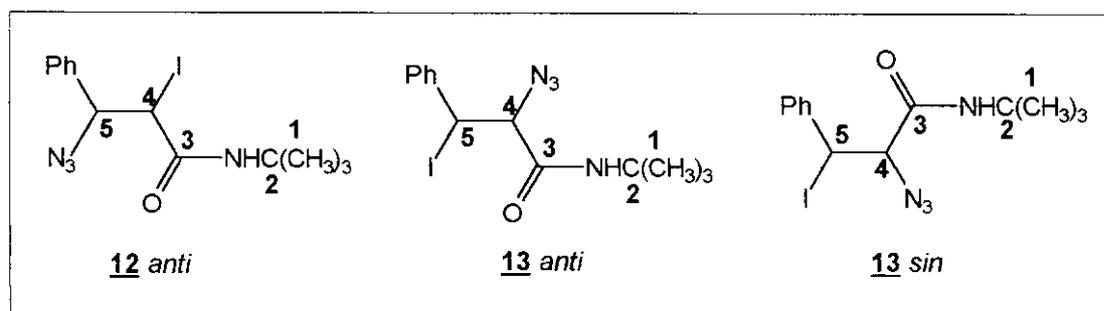
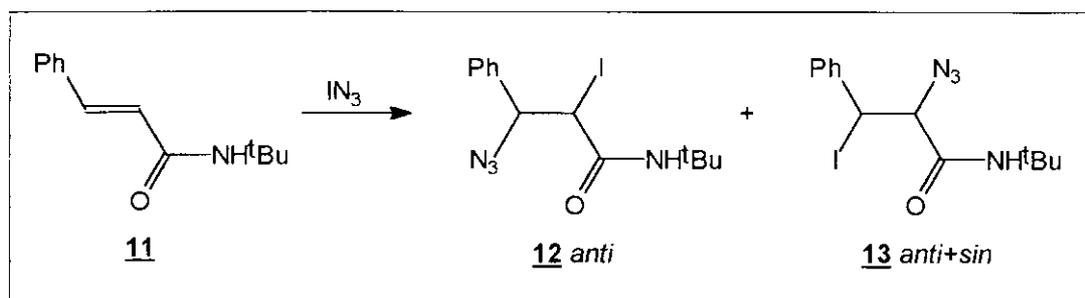


Tabela 57 - Dados de RMN^{13}C (CDCl_3/TMS ; ppm) para os adutos 12 anti e 13 anti+sin.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
<u>12 anti</u>	28,3	51,9	165,0	29,6	68,0
<u>13 anti</u>	28,2	51,8	165,2	71,4	29,5
<u>13 sin</u>	28,4	52,0	165,6	71,2	32,4

Realizou-se a adição de IN_3 a 11 em diferentes tempos, variando-se a atmosfera reacional (Tabela 58), obtendo-se os três adutos de iodo azida caracterizados anteriormente (Esquema 94).

Esquema 94 - Adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida **11**.Tabela 58 - Dados obtidos com a adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida **11**.

reação	atm. reac.	tempo	11 : NaN_3 : ICl	rend. (%) [*]	12 : 13
01	ar	1 h	1 : 2,5 : 1,15	88,7	1 : 1
02	ar	4 h	1 : 2,5 : 1,13	86,4	1 : 1
03	ar	22 h	1 : 2,5 : 1,14	~100%	100% 12
04	Argônio	1 h	1 : 2,5 : 1,13	88,3	1 : 23,3
05	Argônio	3 h 30 min	1 : 2,5 : 1,15	83,5	1 : 12
06	Argônio	10 h	1 : 2,6 : 1,13	87,5	1 : 10,6
07	O_2	3 h 30 min	1 : 2,5 : 1,15	88,2	1 : 1,3

*O rendimento é calculado descontando-se a quantidade de olefina **11** que não reagiu.

Importante ressaltar que há uma variação no volume de acetonitrila utilizado, uma vez que sob atmosfera de Argônio e de O_2 é necessário acrescentar o volume normal (sob ar) de 25%, pois parte do solvente é arrastado com a passagem do gás pela solução.

Pelos dados da Tabela 58, conclui-se que em um maior tempo de reação o aduto **12 anti** é o produto exclusivo na reação sob ar (reação 03). Mais uma vez, somente através dos espectros de RMN^1H (300 MHz) foi possível determinar com precisão a proporção dos adutos. Foram realizadas, também, várias adições sob atmosfera de N_2 , variando-se o volume de acetonitrila, mas os dados obtidos não foram reprodutíveis, de modo que o N_2 foi substituído pelo Argônio, que se mostrou mais eficiente na eliminação do O_2 atmosférico do meio reacional.

Em um curto tempo de reação, sob Argônio (Tabela 58, reação 04), observa-se uma grande quantidade do aduto **13** em relação a **12**, enquanto que, sob ar, no mesmo tempo (reação 01), a proporção é de 1:1 para os adutos **12** e **13**, indicando que os mecanismos radicalar e iônico estão operando em conjunto, tanto sob atmosfera inerte como na reação que procedeu sob ar. Por outro lado, num maior tempo de reação sob ar, observa-se somente o aduto **12 anti** como

produto único em 22 horas de reação (reação 03), em concordância com os dados obtidos para o cinamato de metila 7 (item 1.2).

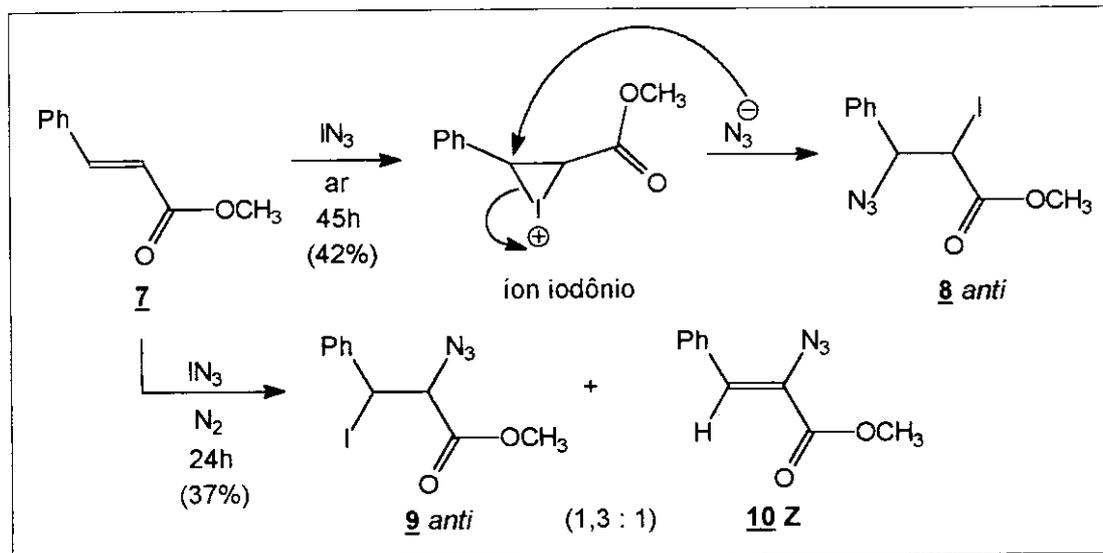
Da mesma forma que foi observada uma equilibração entre 8 e 9, sugere-se que há uma equilibração entre 12 e 13, uma vez que 13 “some” em 22 horas de reação sob ar (Tabela 59, reação 03). O aduto 13 é obtido como uma mistura de diastereoisômeros *anti* e *sin*. Esperar-se-ia, em analogia aos ésteres, uma maior quantidade do aduto *sin* em um curto tempo de reação mas, nesse caso, a proporção *anti* : *sin* são variadas, provavelmente devido à uma equilibração no tubo de ressonância antes que o espectro de RMN¹H fosse obtido. Essa equilibração no tubo de ressonância foi observada em estudos anteriores em nosso laboratório⁹, e é coerente com a obtenção de proporções variadas *anti* : *sin*, diferentemente do que foi observado para o tiglato de metila 42 (item 1.5) e para o α -metil cinamato de metila 54 (item 1.7).

Tabela 59 - Proporção *anti* : *sin* para o aduto 13 em diferentes tempos.

reação	atm.reacional	tempo	<u>12</u> : <u>13</u>	<u>13 anti</u> : <u>13 sin</u>
01	ar	1 h	1 : 1	1,7 : 1
02	ar	4 h	1 : 1	1 : 1
03	ar	22 h	100% <u>12</u>	-
04	Argônio	1 h	1 : 23,3	3,9 : 1
05	Argônio	3 h 30 min	1 : 12	1,9 : 1
06	Argônio	10 h	1 : 10,6	3,2 : 1
07	O ₂	3 h 30 min	1 : 1,3	1 : 1

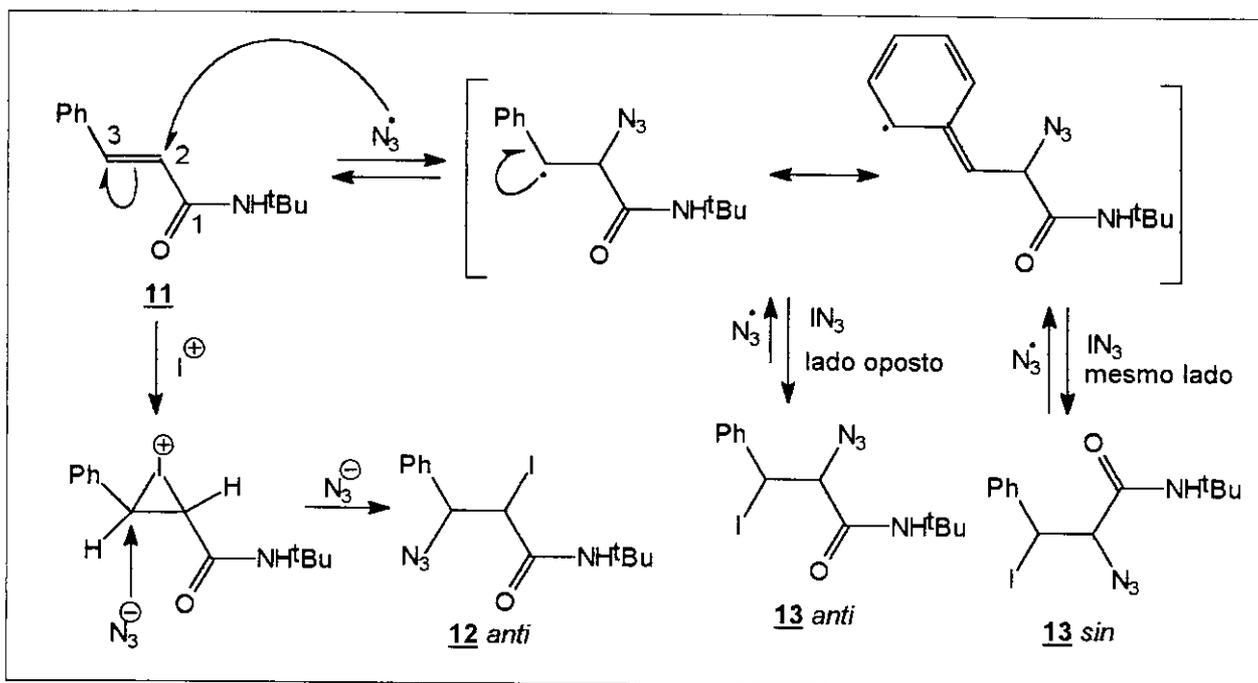
Em analogia às observações experimentais obtidas para o cinamato de metila 7 (item 1.2), pode-se sugerir que o aduto 13 esteja sendo formado através de um mecanismo radicalar, uma vez que a formação de uma maior quantidade de 13 em relação a 12 é favorecida por uma atmosfera inerte, assim como pelo fato de 13 ser encontrado na forma de diastereoisômeros *anti* e *sin*. O processo radicalar é iniciado com a entrada do radical N₃[•] no carbono alfa à carbonila (C-2), formando um radical benzílico que pode ser estabilizado pela conjugação com a fenila. O átomo de iodo pode entrar por uma ou por outra face da molécula, originando os adutos diastereoisoméricos 13 anti e 13 sin (Esquema 95).

Sob atmosfera de O₂ (Tabela 58, reação 07), esperar-se-ia que o produto proveniente de um mecanismo iônico (aduto 12 anti) fosse o produto majoritário, de acordo com a literatura⁶. Mas como a reação ocorreu num tempo curto, verifica-se a presença do aduto 13 em uma



Esquema 3 - Adição de I-N_3 ao cinamato de metila **7**.

quantidade um pouco maior que **12**, indicando que mesmo sob O_2 o processo radicalar é rápido o suficiente para formar **13**.

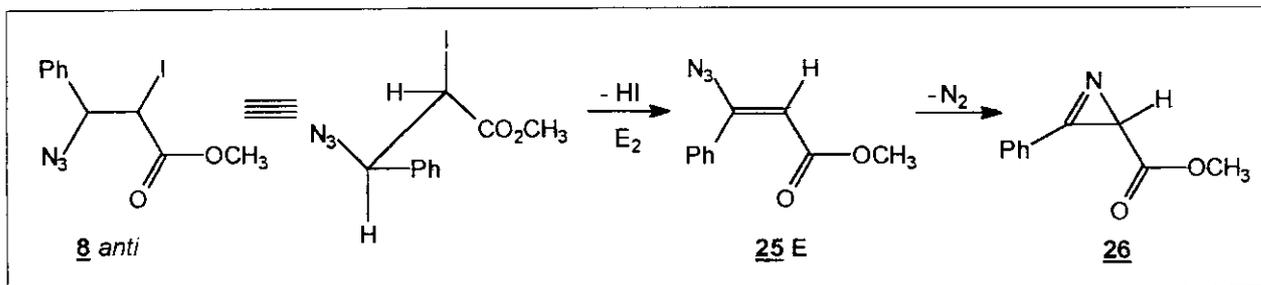


Esquema 95 - Mecanismo radicalar e iônico sugeridos para a formação dos adutos **12** e **13**.

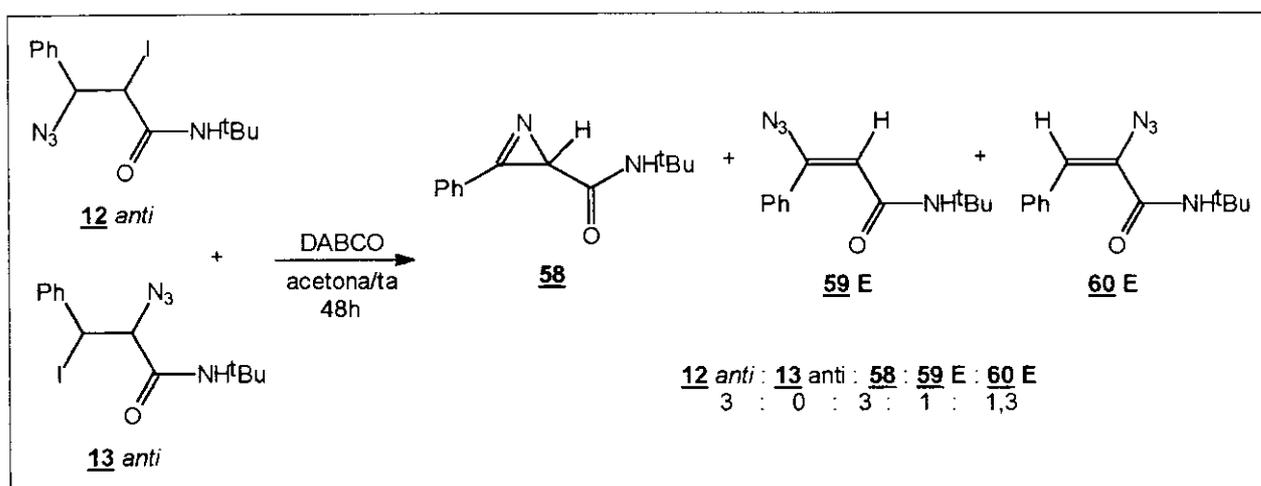
A observação do aduto **12 anti** como único produto em 22 horas de reação sob ar (Tabela 59, reação 03) evidencia um mecanismo iônico operando na sua formação, assim como foi observado o aduto **8 anti** na adição de IN_3 /ar ao cinamato de metila **7**, em um período de 45 horas, descrito na literatura⁶ (Esquema 3). Dessa forma, poder-se-ia pensar na formação de um ion iodônio intermediário após a adição eletrofílica do I^+ à dupla ligação, e uma posterior entrada *anti* do ânion N_3^- no carbono beta à carbonila (carbocátion benzílico) forneceria o aduto **12 anti** (Esquema 95).

Interessante notar que sob atmosfera de Argônio (Tabela 59, reações 04-06) observa-se o aduto **12 anti** oriundo de um processo iônico. Podemos sugerir que o mecanismo iônico ainda compete com o processo radicalar que forma **9 anti+sin** sob atmosfera inerte.

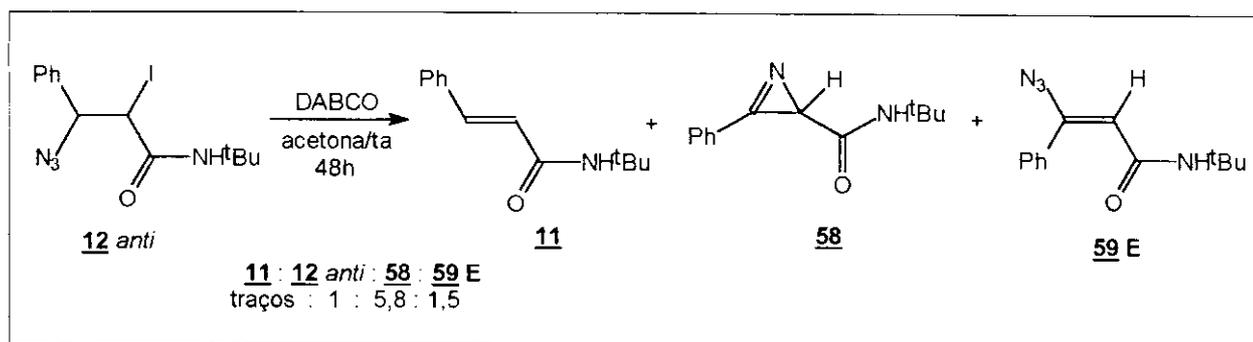
Tratou-se o aduto **12 anti** com DABCO/acetona (1 **12** : 1,21 DABCO), por um período de 48 horas, e os espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional indicaram a presença da azirina **58** e da β -vinil azida **59 E**, além de traços da olefina **11** e da iodo azida reagente **12 anti** (Esquema 96).



Esquema 27 - Obtenção de 26 a partir de 8 anti, passando por 25 E.

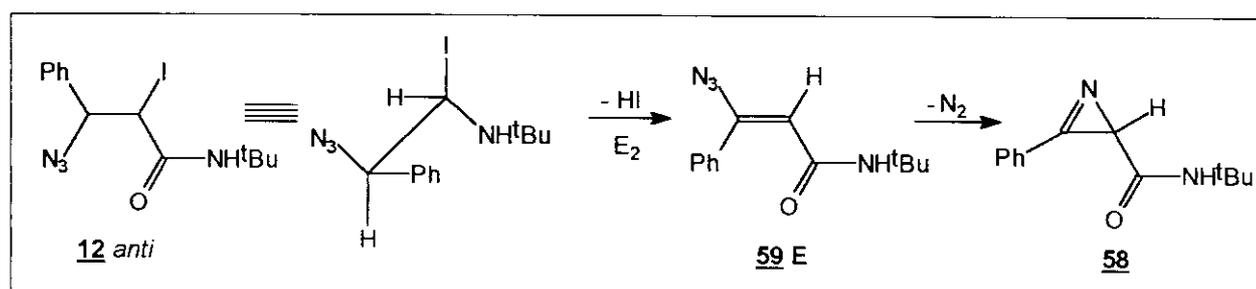


Esquema 98 - Tratamento de 12 anti + 13 anti com DABCO/acetona/ta.



Esquema 96 - Tratamento de 12 anti com DABCO/acetona/ta.

A formação da vinil azida 59 E pode ser entendida através da eliminação de HI do aduto de iodo azida 12 anti através de um mecanismo com caráter E_2 (Esquema 97). Uma posterior decomposição térmica de 59 E fornece a azirina 58, da mesma forma que foi observado para o cinamato de metila 7 (Esquema 27).



Esquema 97 - Obtenção de 58 a partir de 12 anti, passando por 59 E.

Para comparar a variação da proporção dos produtos formados, tratou-se uma mistura dos adutos 12 anti e 13 anti (1 : 5,9) com DABCO/acetona (1 12+13 : 1,24 DABCO), nas mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente, e os espectros de RMN^1H e de ^{13}C acusaram a presença da azirina 58 e das vinil azidas 59 E e 60 E (Esquema 98).

A vinil azida 60 E é formada através da eliminação de HI do aduto de iodo azida 13 anti através de um mecanismo com caráter E_2 (Esquema 99), enquanto que a vinil azida 59 E é formada a partir de 12 anti, como foi mostrado anteriormente (Esquema 97). Os dados de RMN^1H para os compostos 58, 59 E e 60 E encontram-se na Tabela 60.

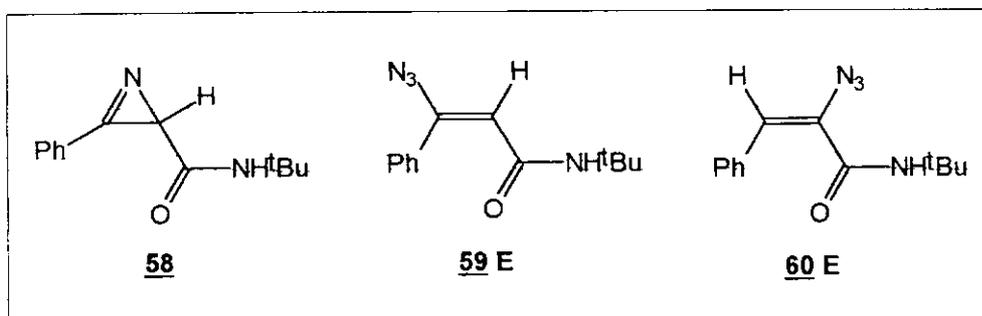
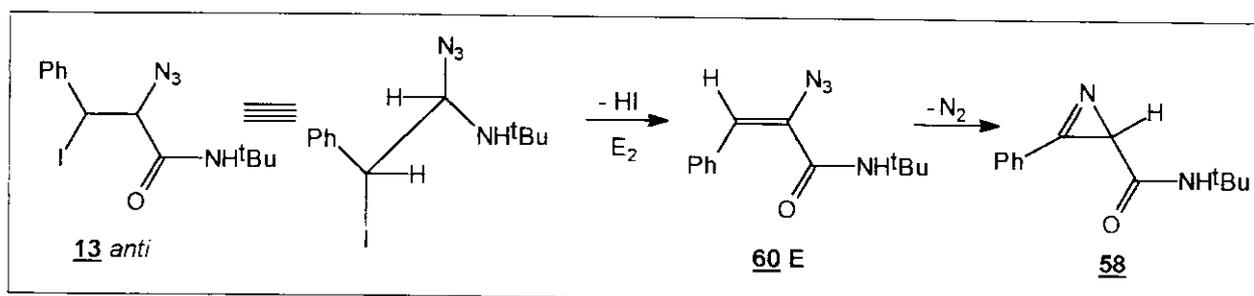
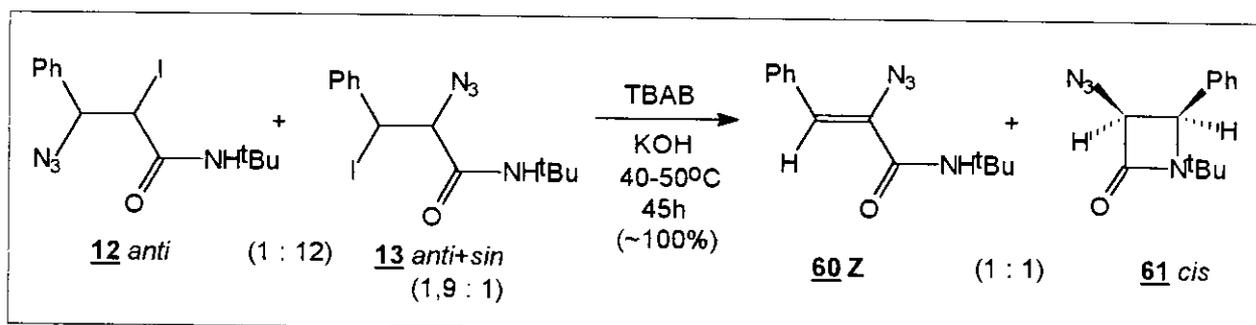


Tabela 60 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para os compostos **58**, **59 E** e **60 E**.

composto	¹ Bu	CH	NH
<u>58</u>	1,31 (s)	2,68 (s)	5,4-5,5 (m)
<u>59 E</u>	1,12 (s)	5,71 (s)	6,2-6,4 (m)
<u>60 E</u>	1,24 (s)	6,38 (s)	6,2-6,4 (m)

Esquema 99 - Formação de **60 E** a partir de **13 anti**.

Realizou-se o tratamento de uma mistura de 1 **12** : 12 **13** (1,9 *anti* : 1 *sin*) com TBAB, em meio básico, na tentativa de sintetizar uma β -lactama **61** derivada (Esquema 100). Os dados de RMN¹H indicaram a presença da β -lactama **61 cis** e da vinil azida termodinâmica **60 Z** numa proporção de 1 : 1, além de traços da olefina **11** e da iodo azida **13** que não reagiu.

Esquema 100 - Tratamento de **12+13** com TBAB/KOH/40-50°C.

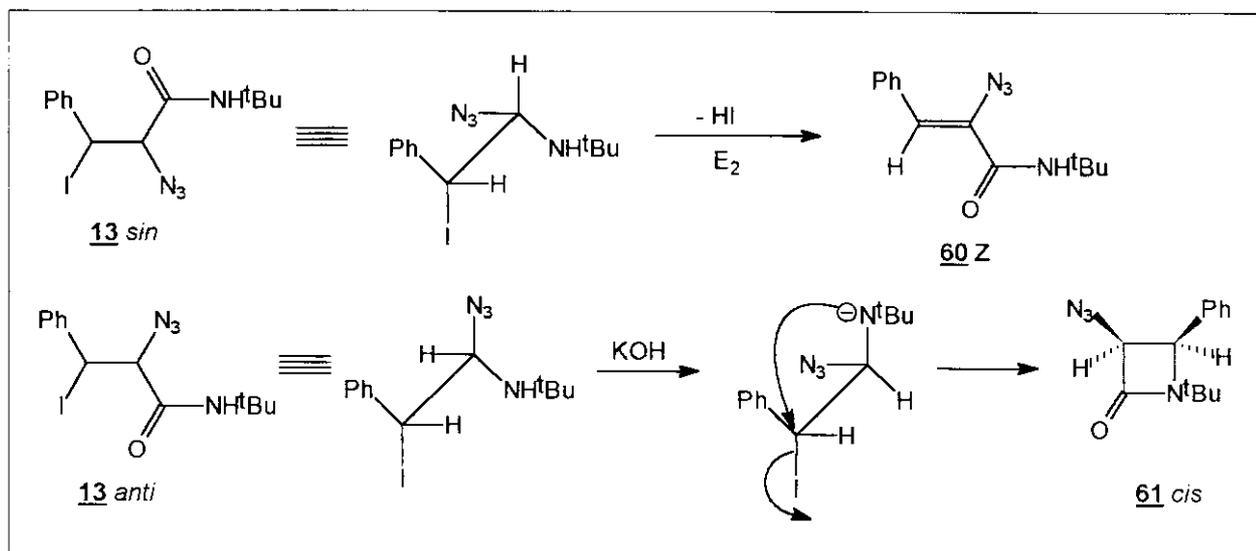
O valor da constante de acoplamento (J) entre os CH da β -lactama **61** é de 5,2 Hz, um valor condizente com a geometria *cis* sugerida. Os dados de RMN¹H para a vinil azida **60 Z** e para a β -lactama **61 cis** encontram-se na Tabela 61.

Tabela 61 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para os compostos **60 Z** e **61 cis**.

composto	¹ Bu	CH	NH
60 Z	1,42 (s)	6,52 (s)	6,29 (s)
61 cis	1,25 (s)	4,64 e 4,78 (d, $J=5,2$ Hz)	-

A β -lactama **61 cis** provém de uma ciclização intramolecular do aduto **13 anti** com a saída do átomo de iodo. A obtenção de uma β -lactama é favorecida pela regioquímica do aduto **13**.

uma vez que o átomo de iodo se encontra no carbono beta à carbonila, havendo uma ligação C-I lábil e um bom grupo abandonador¹⁶. Por outro lado, a vinil azida termodinâmica **60 Z** é formada através de uma eliminação com caráter E₂ do aduto de iodo azida **13 sin** (Esquema 101).



Esquema 101 - Formação da β -lactama **61 cis** e de **60 Z** a partir de **13 anti+sin**.

Os resultados obtidos para a N-terc-butil cinamamida **11** são coerentes com as observações experimentais obtidas para os ésteres α, β insaturados (**Parte 1**), havendo uma ação conjunta dos mecanismos iônico e radicalar para a formação dos adutos **12 anti** e **13 anti+sin** na reação de adição de IN_3 a **11**, sob ar. O predomínio de **12 anti** em um maior tempo de reação sugere a participação de um processo iônico predominante sob ar, uma vez que o processo radicalar que forma **13 anti** e **13 sin** tem sua velocidade diminuída pela interferência do O_2 atmosférico. Uma reversibilidade na formação dos adutos **13 anti+13 sin** e **12 anti** permite o “desaparecimento” de **13** em um maior tempo de reação sob ar.

2.2 - N-benzil cinamamida **62**

Complementando as reações de adição de IN_3 à N-terc-butil cinamamida **11**, realizou-se a adição de IN_3 à N-benzil cinamamida **62** em um período curto de reação, para verificar se haveria a formação de adutos de iodo azida provenientes de um mecanismo radicalar, como foi observado nas adições de IN_3 aos ésteres α, β insaturados (**Parte 1**) e à N-terc-butil cinamamida **11** (item **2.1**).

Os dados de RMN^{13}C apontam para a presença de três adutos de iodo azida devido à existência de três sinais relativos a CHI protegidos (em torno de 27-32 ppm), em concordância com os dados obtidos para os adutos de iodo azida derivados de **11**. Suspeita-se da presença de diastereoisômeros *anti* e *sin* de **64** devido aos valores da constante de acoplamento dos CH metínicos ($J=6,6$ Hz para o aduto *anti* e $J=5,1$ Hz para o aduto *sin*) e pela proximidade dos valores de deslocamento químico de carbono observada no RMN^{13}C (Tabela 62).

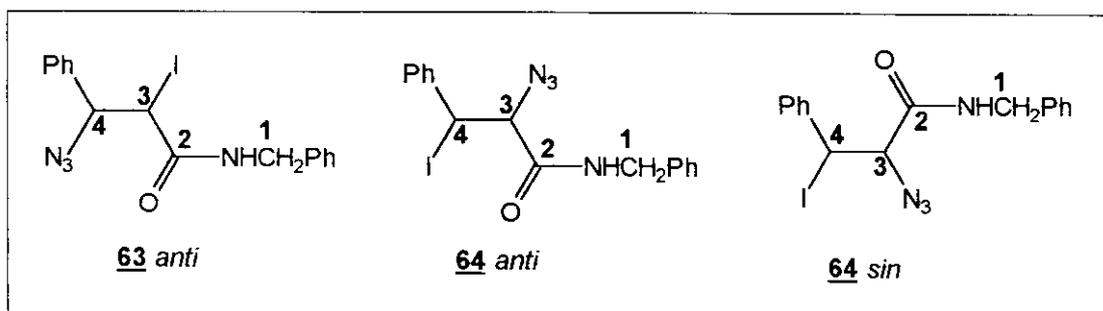
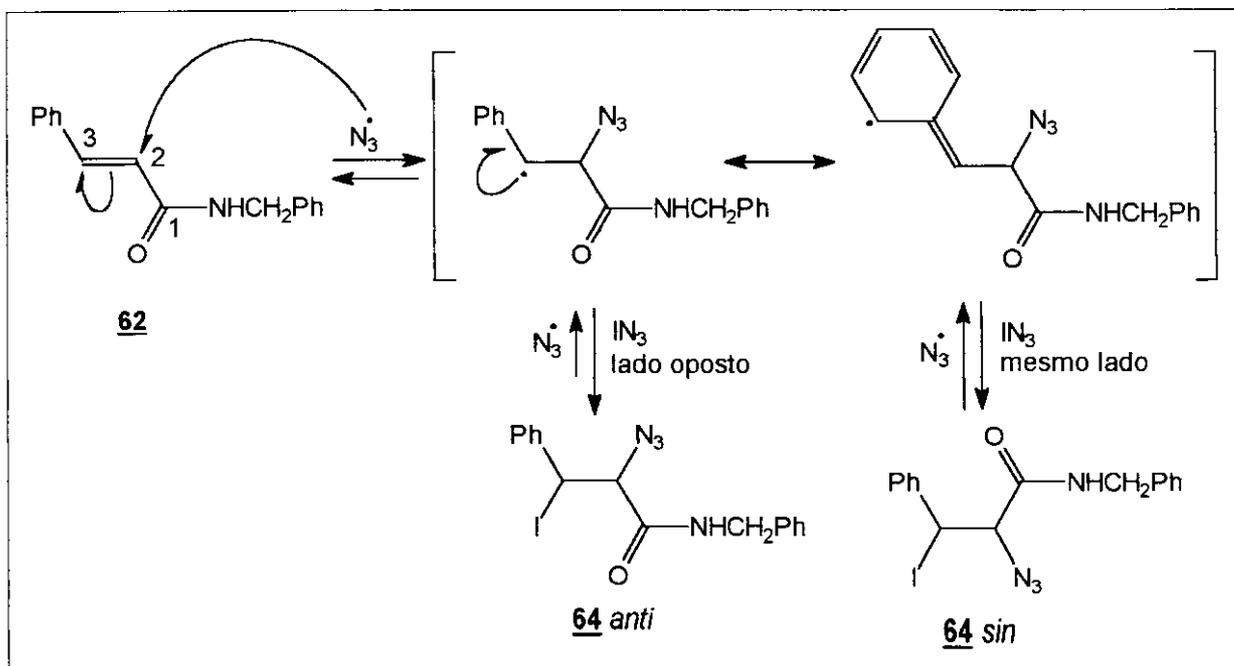


Tabela 62 - Dados de RMN^{13}C (CDCl_3/TMS ; ppm) obtidos para os adutos **63 anti** e **64 anti+sin**.

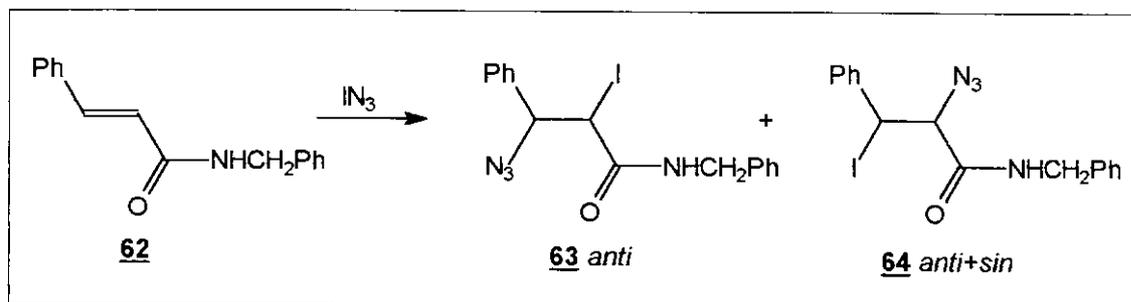
composto	C-1	C-2	C-3	C-4
63 anti	43,8	168,9	27,2	67,9
64 anti	43,3	166,5	70,7	28,6
64 sin	43,5	166,9	70,7	31,7

Como já tem sido uma constante, os dados de RMN^{13}C foram muito mais elucidativos do que os dados de RMN^1H dos brutos reacionais das adições de IN_3 a **62**, uma vez que os CH_2 benzílicos dos adutos se concentram numa região característica dos CH metínicos. Em virtude de serem “gerados” dois centros diastereoisoméricos nos adutos de iodo azida, os hidrogênios do grupo benzila “aparecem” duplicados, dificultando a caracterização dos adutos de iodo azida obtidos.



Esquema 103 - Mecanismo radicalar sugerido para a formação dos adutos **64 anti** e **64 sin**.

A adição de IN_3 a **62** forneceu três adutos de iodo azida previamente caracterizados (Esquema 102, Tabela 63).



Esquema 102 - Adição de IN_3 à N-benzil cinamamida **62**.

Tabela 63 - Dados relativos à adição de IN_3 à N-benzil cinamamida **62**.

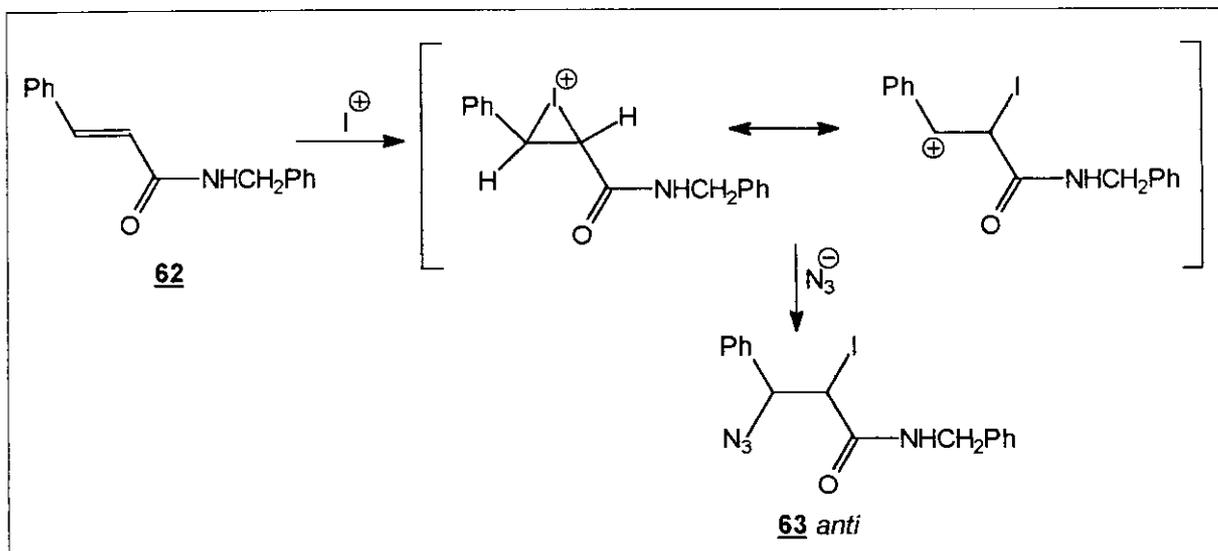
reação	atm. reac.	tempo	62 : NaN_3 : ICI	rend. (%) [*]	62 : 63 : 64	64 anti : sin
01	ar	2 h 30 min	1 : 2,5 : 1,13	74,9	4,4 : 1 : 11	1,5 : 1
02	Argônio	1 h	1 : 2,5 : 1,11	97,6	~100% 64	1,2 : 1

^{*} O rendimento é calculado descontando-se a quantidade da olefina **62** que não reagiu.

Sob ar, observa-se uma maior quantidade do aduto **64** em relação ao aduto **63**, com recuperação da olefina **62**. Por outro lado, sob atmosfera de Argônio, observa-se **64** quase que exclusivamente, pois há indícios da presença de **63** no espectro de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional. A presença de diastereoisômeros *anti* e *sin* do aduto **64** reforça a sugestão de que um mecanismo radicalar pôde estar operando sob ar, em um tempo curto de reação, como já foi sugerido para explicar a presença dos adutos **9 anti** e **9 sin** na reação de adição de IN_3 ao cinamato de metila **7** (item 1.2), de **56 anti+sin** (item 1.7) e de **13 anti+sin** (item 2.1).

O mecanismo radicalar é iniciado com a entrada do radical N_3^\bullet no carbono alfa à carbonila (C-2), formando um radical benzílico estável. O átomo de iodo pode entrar por uma ou pela outra face da molécula, originando os adutos **64 anti** e **64 sin** (Esquema 103), mas deve haver uma reversibilidade na reação para levar a um “acúmulo” de **64 anti** (Tabela 63).

Em coerência com as observações experimentais relativas às reações de adição de IN_3 aos ésteres α, β insaturados, as adições de IN_3 às amidas **11** e **62** também reforçam a sugestão de que um mecanismo radicalar está operando em um curto tempo de reação sob ar, devido a uma maior velocidade de um processo radicalar em relação à velocidade de um processo iônico.



Esquema 104 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **63 anti**.

Num maior tempo de reação sob ar, a velocidade do processo radicalar diminui, uma vez que o O₂ atmosférico interfere na propagação da cadeia radicalar⁸, havendo um predomínio do aduto de iodo azida proveniente de um mecanismo iônico quando a reação procede em um maior tempo (t > 24 horas). Dessa forma, a obtenção de **63 anti** na adição sob ar é coerente com um mecanismo iônico operando para a sua formação (Esquema 104), uma vez que a regioquímica de **63 anti** é a mesma de **12 anti** (derivado da N-terc-butil cinamamida **11**) e de **8 anti** (derivado do cinamato de metila **7**). Tanto **12 anti** como **8 anti** são observados exclusivamente nas adições de IN₃ sob ar em um grande tempo de reação.

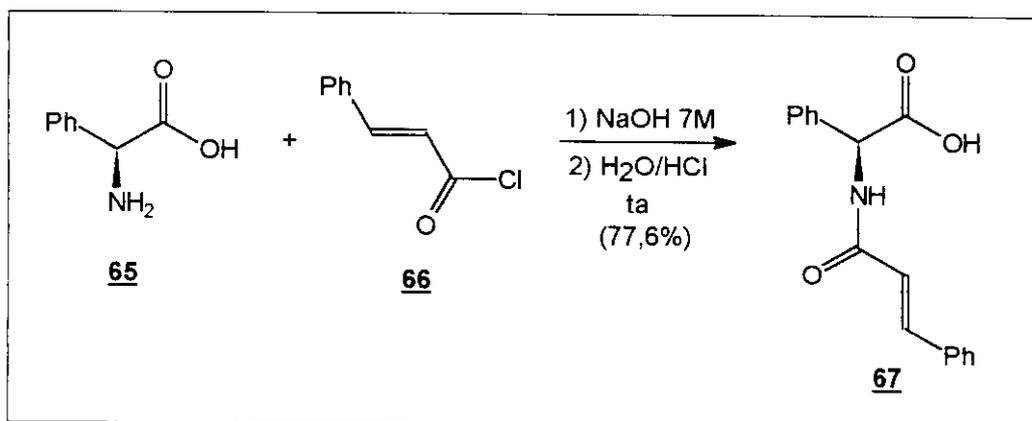
Após a adição eletrofilica do cátion I⁺ à dupla ligação, formar-se-ia um intermediário com um caráter de carbocátion secundário (benzilico) no carbono beta à carbonila. A entrada anti do ânion N₃⁻ ocorreria nesse carbono benzilico, formando o aduto **63 anti**, analogamente ao aduto **12 anti** obtido na adição de IN₃/ar à N-terc-butil cinamamida **11** (item 2.1).

As observações experimentais para os ésteres e amidas α, β insaturados estudados até o presente momento são coerentes com a sugestão de que os mecanismos iônico e radicalar estão operando em conjunto nas adições de IN₃ sob ar, havendo um predomínio do mecanismo radicalar num tempo curto de reação, provavelmente devido a uma maior velocidade de um processo radicalar em relação a um processo iônico.

Baseando-se nesses dados, resolveu-se estudar a influência de um centro quiral na adição de IN₃ a amidas α, β insaturadas, para verificar se haveria uma indução de face de adição, independentemente das condições reacionais (atmosfera e tempo de reação). A seguir, serão apresentados os resultados obtidos para as adições de IN₃ aos derivados da L-prolina **73** e da α-fenil-glicina **65**, aminoácidos de ocorrência natural¹⁰.

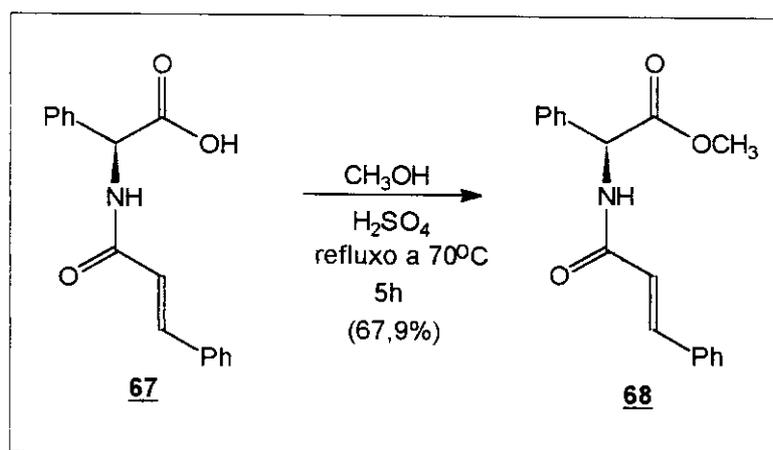
2.3 - N-cinamoil- α -fenil-glicina **67**

A N-cinamoil- α -fenil-glicina **67** foi sintetizada a partir da reação em meio básico da α -fenil-glicina **65** e cloreto de cinamoila **66**, em analogia a uma reação semelhante descrita na literatura²² (Esquema 105).



Esquema 105 - Preparação da N-cinamoil- α -fenil-glicina **67**.

Uma posterior refluxo de **67** em metanol e ácido sulfúrico forneceu o éster metílico **68** derivado da N-cinamoil- α -fenil-glicina (Esquema 106). Os dados de RMN¹H obtidos para **68** (Tabela 64) indicam que não existem rotâmeros.



Esquema 106 - Preparação do éster metílico **68**.

A adição de IN₃ a **68** forneceu três adutos de iodo azida, de acordo com os dados de RMN¹³C e de ¹H (300 MHz) do bruto reacional. Observou-se dois conjuntos de sinais bastante

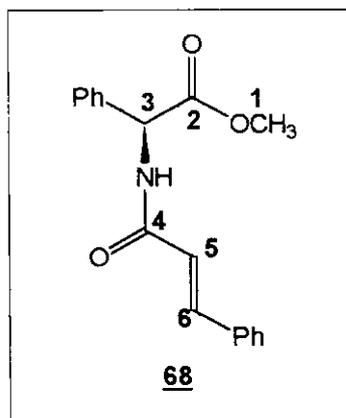
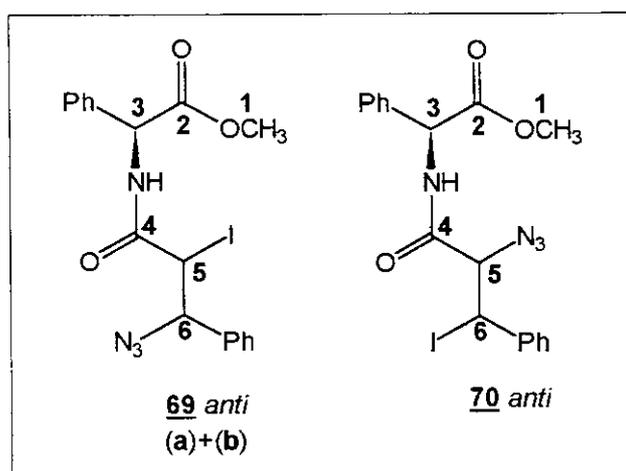


Tabela 64 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para o éster metílico **68**.

composto	OCH ₃	CH (3)	CH (5)	CH (6)	NH
68	3,74	5,73(d,J=7,2Hz)	6,49(d,J=15,7Hz)	7,64(d,J=15,7Hz)	6,8-6,9(m)

próximos, o que nos fez sugerir que esses dois adutos de iodo azida **69 (a)** e **69 (b)** possuem estereoquímica *anti*, em concordância com o valor da constante de acoplamento (J) dos CH metínicos de 9,4 Hz e 9,5 Hz para esses adutos, respectivamente (Tabela 65). O outro aduto de iodo azida identificado como **70 anti** foi obtido como traços, sendo detectado somente através do espectro de RMN¹H.



Com o intuito de facilitar a designação dos deslocamentos químicos de próton e de carbono para os dois adutos **69 anti (a)** e **69 anti (b)**, adotou-se que o aduto (a) é observado em maior quantidade do que o aduto (b).

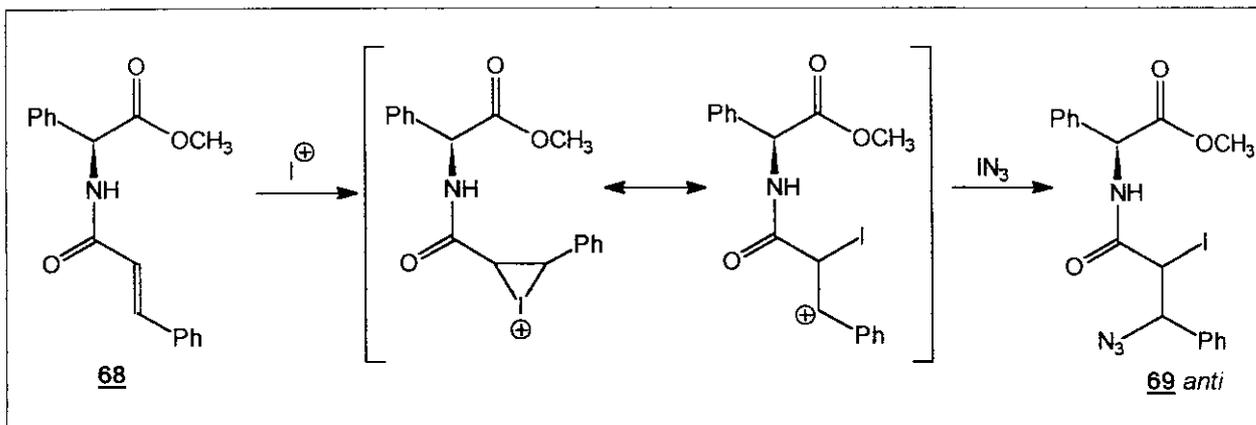
Tabela 65 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para o aduto de iodo azida **69 anti** e **70 anti**.

composto	OCH ₃	CH (3)	CH (5)	CH (6)	NH
69 (a)	3,76	5,60(d,J=6Hz)	5,02(d,J=9,4Hz)	4,46(d,J=9,4Hz)	7,15-7,18(m)
69 (b)	3,75	5,62(d,J=7Hz)	5,04(d,J=9,5Hz)	4,52(d,J=9,5Hz)	7,15-7,18(m)
70	3,77	5,54(d,J=6Hz)	4,43	5,48	7,10-7,15(m)

Tabela 66 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) para o aduto de iodo azida **69 anti**.

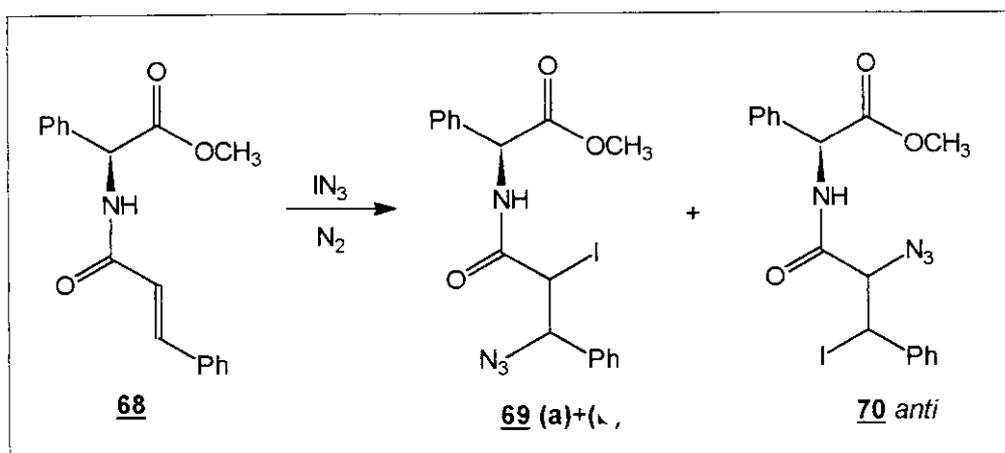
composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
69 (a)	53,0	170,9	57,0	167,7	26,8	68,3
69 (b)	53,1	171,0	56,9	167,5	26,9	67,9

A adição de IN₃ a **68** foi realizada sob atmosfera de N₂ (Esquema 107), mas suspeita-se que o O₂ atmosférico não tenha sido eliminado com eficiência, a exemplo do que foi observado



Esquema 108 - Mecanismo iônico sugerido para a formação de **69 anti**.

para as reações de adição de IN_3/N_2 à N-terc-butil cinamamida **11** estudada anteriormente (item 2.1). Importante ressaltar que as adições de IN_3/N_2 às amidas foram realizadas antes dos ésteres.



Esquema 107 - Adição de IN_3 à N-cinamoil- α -fenil-glicina **68**.

Tabela 67 - Dados obtidos com a adição de IN_3 à N-cinamoil- α -fenil-glicina **68**.

reação	tempo	68 : NaN_3 : ICl	rend.(%)	69 : 70	69 (a) : 69 (b)
01	16 h 30 min	1 : 2 : 1	97,7	1 : traços	1 : 1,3
02	18 h	1 : 2 : 1	89,8	1 : traços	1 : 4,6 / 3 : 1*

*Separou-se dois sólidos, um amarelo (solúvel em CCl_4) e outro branco (insolúvel em CCl_4).

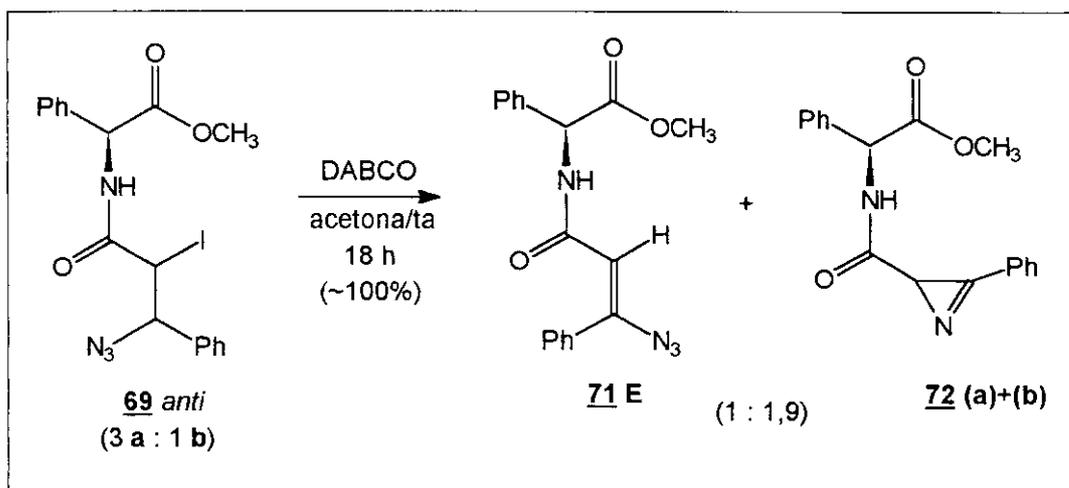
Com o intuito de separar os adutos **69 (a)** de **69 (b)**, passou-se a mistura da reação 01 numa coluna cromatográfica (Florasil), mas obteve-se uma única fração enriquecida de **68 (b)** (1 **(a)** : 2 **(b)**), o aduto de iodo azida para o qual foram designados os valores de deslocamento químico de próton mais desprotegidos. Observa-se **70 anti** apenas como traços, o que apóia a sugestão de que o N_2 não foi eficiente na eliminação do O_2 atmosférico do meio reacional, uma vez que a regioquímica de **70** é semelhante à do aduto de iodo azida **9** (derivado do cinamato de metila **7**) que foi obtido exclusivamente em condições de atmosfera inerte.

Dessa forma, comparando as regioquímicas dos adutos de iodo azida **8 anti** e **69 anti** é possível sugerir a formação de **69 anti** através de um mecanismo iônico, com a entrada anti do ânion N_3^- no carbono beta à carbonila da amida (carbocátion benzílico), após a adição eletrofílica do I^+ à olefina **68** (Esquema 108).

Separou-se dois sólidos da reação que procedeu em 18 horas (Tabela 67, reação 02) por diferença de solubilidade em CCl_4 , obtendo-se um sólido branco (3 **69 (a)** : 1 **69 (b)**) e outro amarelo (1 **69 (a)** : 4,6 **69 (b)**). Tratou-se o sólido branco com DABCO/acetona (1 **69** : 2

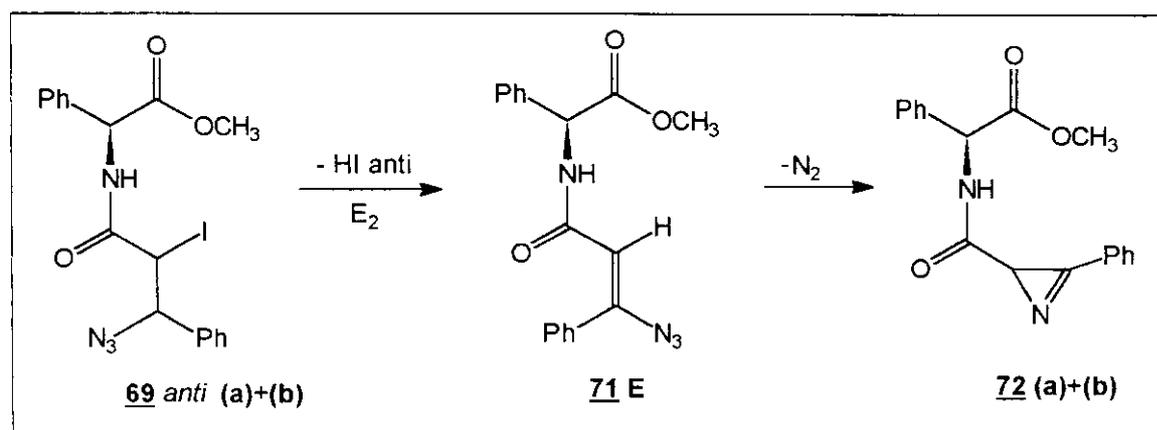
DABCO) e o espectro de RMN¹H do bruto reacional indicou a presença de um singlete em 5,8 ppm relativo à vinil azida **71 E** e outros dois sinais relativos à azirina **72** (Esquema 109).

A obtenção de uma única vinil azida **71 E** é coerente com a sugestão da formação de dois adutos de iodo azida **69 anti**, uma vez que seriam formadas duas vinil azidas isoméricas **E** e **Z** se os adutos de iodo azida fossem diastereoisômeros *anti* e *sin*.



Esquema 109 - Tratamento de **69 anti** com DABCO/acetona/ta.

A vinil azida **71 E** é obtida a partir da eliminação de HI de **69 anti** através de um mecanismo com caráter E₂. A decomposição térmica de **71 E** produz a azirina **72** (Esquema 110).



Esquema 110 - Formação de **72** a partir de **69 anti**, passando por **71 E**.

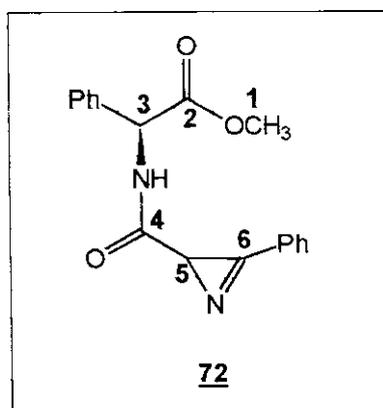


Tabela 68 - Dados de RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) para a azirina 72.

composto	OCH ₃	CH (3)	CH (5)	NH
<u>72</u> (a)	3,72	5,60 (d, J=7,2 Hz)	2,82 (s)	6,67 (d, J=7,0 Hz)
<u>72</u> (b)	3,66	5,59 (d, J=7,4 Hz)	3,16 (s)	6,55 (d, J=7,2 Hz)

Tabela 69 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) para a azirina 72.

composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>72</u> (a)	52,9	171,0	56,3	170,0	31,4	161,4
<u>72</u> (b)	52,7	170,9	56,3	170,1	31,3	161,6

O refluxo da mistura de produtos 71+72 em benzeno, por um período de 17 horas, forneceu a azirina 72 em 82% de rendimento. Os espectros de RMN¹H (Tabela 68) e de ¹³C (Tabela 69) foram importantes para a caracterização de dois adutos diastereoisoméricos 72 (a) e 72 (b) numa proporção de 1,1 : 1, resultando em nenhuma seletividade de face no fechamento do anel da azirina.

Observou-se, entretanto, uma pequena seletividade de face na adição de IN₃ a 68, uma vez que foram obtidos dois adutos 69 anti (a)+(b) em proporções distintas mas, com a formação da vinil azida 71 E, essa seletividade é “perdida”. A formação de duas azirinas diastereoisoméricas 72 numa proporção de 1,1 : 1 sugere que o grupo quiral da α -fenil-glicina não está exercendo uma influência no fechamento do anel da azirina, após a eliminação de N₂ da vinil azida 71 E.

Como não foi observada uma grande seletividade de face na reação de adição de IN₃ a 68, assim como na formação da azirina 72, resolveu-se aumentar o volume do grupo quiral para verificar se um maior impedimento estérico seria responsável por uma indução de seletividade de face de adição de IN₃. Dessa forma, escolheu-se a N-cinamoil-L-prolina 73 para o estudo.

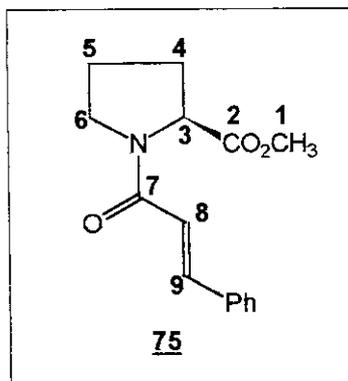


Tabela 70 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para o éster metílico **75**.

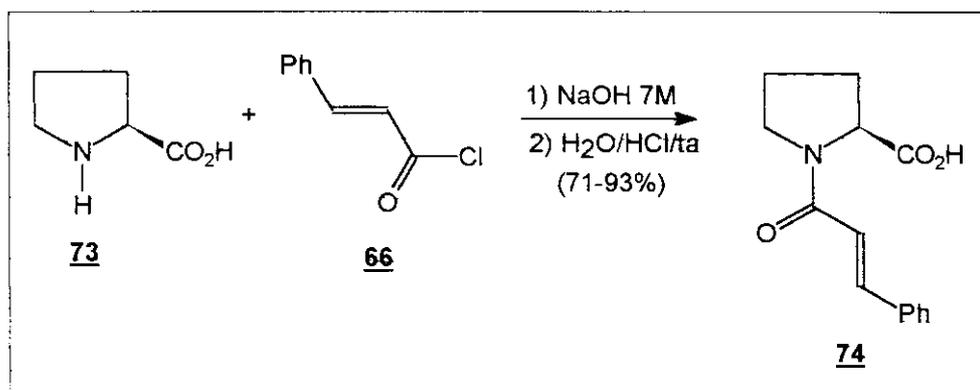
composto	OCH ₃	CH (3)	CH (8)	CH (9)
75 (a)	3,65	4,42 (m)	6,68 (d, J=15,4 Hz)	7,54 (d, J=15,0 Hz)
75 (b)	3,67	4,55 (m)	6,49 (d, J=15,5 Hz)	7,59 (d, J=15,0 Hz)

Tabela 71 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o éster metílico **75**.

comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
75 (a)	51,4	171,7	58,3	28,8	24,6	46,3	163,2	118,2	141,9
75 (b)	51,9	172,0	58,7	31,0	22,5	46,2	163,5	117,8	141,8

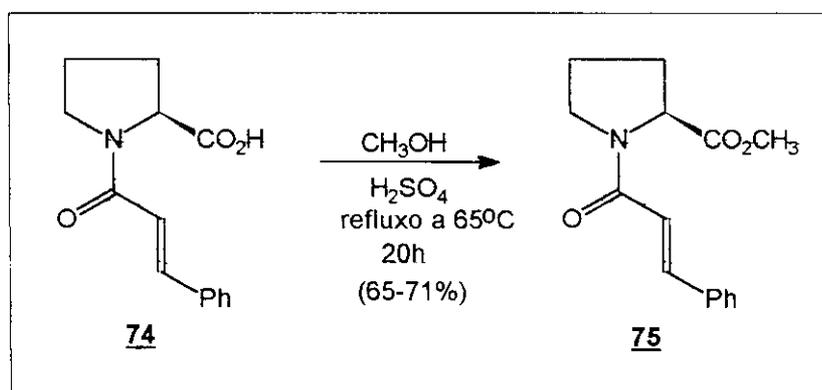
2.4 - N-cinamoil-L-prolina **74**

A N-cinamoil-L-prolina **74** foi preparada através da reação da L-prolina **73** com cloreto de cinamoila **66** na presença de base (NaOH 7M), em bons rendimentos (Esquema 111).



Esquema 111 - Preparação da N-cinamoil-L-prolina **74**.

Um posterior refluxo de **74** em metanol e ácido sulfúrico forneceu o éster metílico **75** derivado da N-cinamoil-L-prolina (Esquema 112).



Esquema 112 - Preparação do éster metílico **75**.

Os espectros de RMN¹H (Tabela 70) e de ¹³C (Tabela 71) de **75** evidenciaram a presença de dois conjuntos de sinais numa proporção de 5 (**a**) : 1 (**b**). Sugere-se que esses sinais sejam rotâmeros, pela proximidade dos mesmos nos espectros de RMN¹H e de ¹³C. A presença de rotâmeros já foi sugerida na literatura²² para a *Roxburghilin*, um composto semelhante a **75**.

Adicionou-se IN₃ à mistura de rotâmeros 5 **75** (**a**) : 1 **75** (**b**), obtendo-se quatro adutos de iodo azida principais, caracterizados através de uma análise minuciosa dos espectros de RMN¹H e

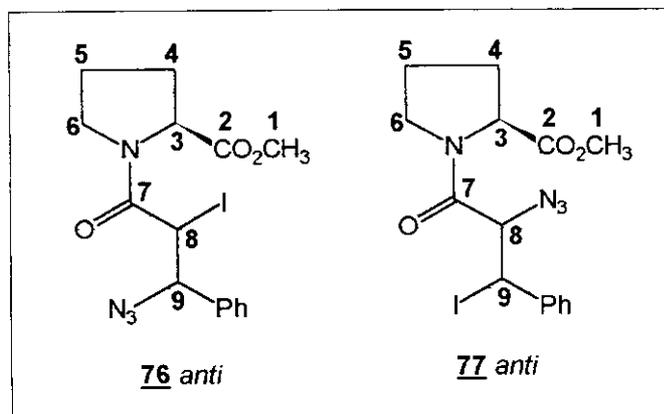


Tabela 72 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos 76 anti e 77 anti.

composto	OCH ₃	CH (3)	CH (8)	CH (9)
76 (a)	3,71	4,49 (m)	5,07 (d, J=10,6 Hz)	4,31 (d, J=10,7 Hz)
76 (b)	3,73	4,49 (m)	5,05 (d, J=10,6 Hz)	4,36 (d, J=10,5 Hz)
77 (a)	3,72	4,51 (m)	5,47 (d, J=11,3 Hz)	4,30 (d, J=11,3 Hz)
77 (b)	3,72	4,51 (m)	5,51 (d, J=11,3 Hz)	4,32 (d, J=11,3 Hz)

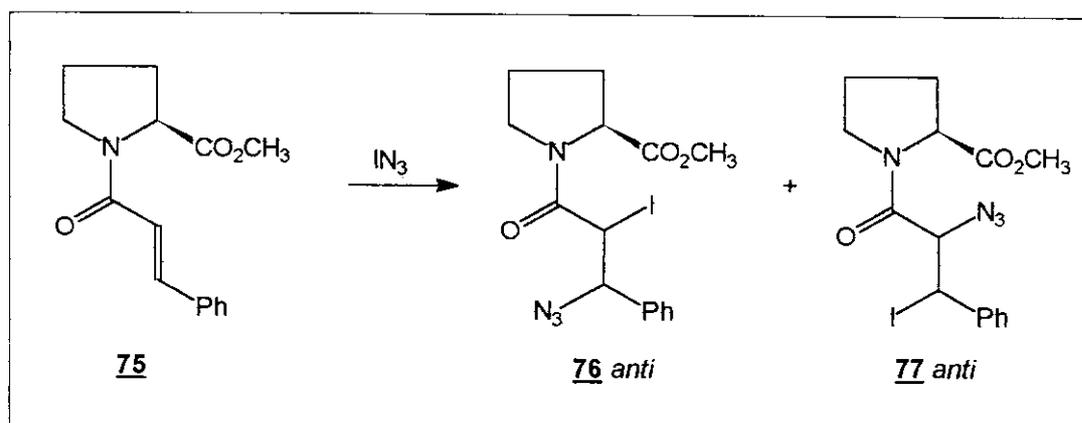
Tabela 73 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para os adutos 76 anti e 77 anti.

comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
76 (a)	51,4	170,7	58,7	28,7	24,3	46,6	165,7	24,2	67,4
76 (b)	51,7	170,8	59,0	28,8	24,5	49,9	166,2	25,1	67,3
77 (a)	52,0	171,3	58,7	28,9	24,5	46,9	165,6	63,9	27,8

de ^{13}C dos brutos reacionais. Sugere-se que dois desses adutos presentes em maior quantidade sejam diastereoisômeros (ou rotâmeros) **76 anti**, devido à proximidade dos valores de deslocamento químico de carbono e pela presença de dois conjuntos de CH metínicos com $J=10,8$ Hz e $10,5$ Hz, um valor de J característico de acoplamento *anti* entre os CH metínicos, em concordância com os dados obtidos anteriormente para os derivados do cinamato de metila **7** e para a N-terc-butil cinamamida **11**.

Os outros dois adutos **77 anti** foram encontrados em menor quantidade que **76 anti**, e a sua caracterização foi feita principalmente através da observação de dois conjuntos relativos a CHI entre 5,4-5,6 ppm com $J=11,3$ Hz, no espectro de RMN^1H do bruto reacional (Tabela 72). Os dados de RMN^{13}C (Tabela 73) dos adutos **76 anti (a)+(b)** são consistentes com as estruturas sugeridas, uma vez que os deslocamentos químicos de carbono relativos aos CH metínicos possuem valores próximos aos obtidos anteriormente para os adutos **12 anti** e **63 anti** (itens 2.1 e 2.2), em coerência com os dados obtidos para a iodo azida **69 anti** derivada da N-cinamoil- α -fenil-glicina (item 2.3).

A adição de IN_3 a **75** forneceu os adutos de iodo azida **76 anti** e **77 anti**, caracterizados anteriormente (Esquema 113, Tabela 74).

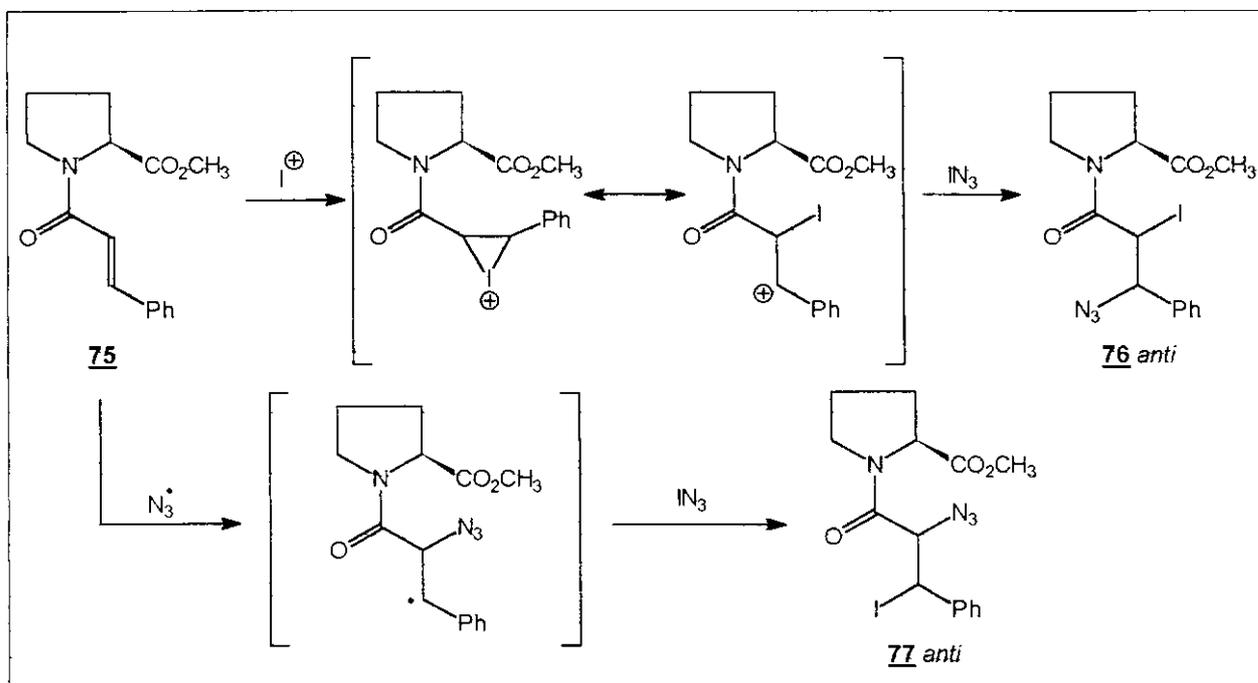


Esquema 113 - Adição de IN_3 à N-cinamoil-L-prolina **75**.

Tabela 74 - Dados obtidos com a adição de IN_3 à N-cinamoil-L-prolina **75**.

reação	tempo	75:NaN ₃ :ICI	rend. (%)	76 : 77	76(a) : 76(b)	77(a) : 77(b)
01*	18 h	1 : 2 : 1	~100	1,5 : 1	2,5 : 1	~1 : 1
02*	20 h	1 : 2 : 1	97,0	1 : traços	2 : 1	-
03	24 h	1 : 2,6 : 1,12	92,3	1,2 : 1	1,6 : 1	1,1 : 1

*Sob atmosfera de N_2 (utilizada anteriormente às reações dos ésteres sob atmosfera de Argônio).



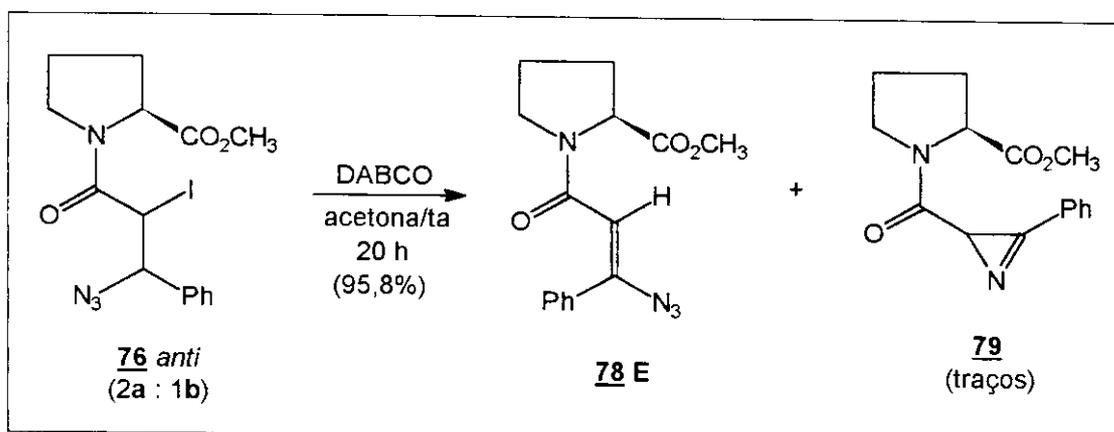
Esquema 114 - Mecanismo iônico e radicalar sugeridos para a formação de **76** e **77**.

Interessante observar a formação de dois adutos **76 anti** em maior quantidade, mesmo utilizando N₂ como atmosfera reacional nas reações 01 e 02. Como os resultados obtidos para a adição de IN₃/N₂ à N-terc-butil cinamamida **11** não foram reprodutíveis, acredita-se que o N₂ utilizado na adição de IN₃ a **75** não foi muito eficiente na remoção do O₂ atmosférico, haja vista que o produto principal **76** é proveniente de um mecanismo iônico, em analogia com as observações experimentais obtidas para os ésteres **7** e **54** (itens 1.2 e 1.7) e para as amidas **11** e **62** (itens 2.1 e 2.2). Dessa forma, consideramos que a adição de IN₃ a **75** ocorrendo sob atmosfera de N₂ esteja “contaminada” pelo O₂ atmosférico.

A regioquímica de **76 anti** permite a sugestão de um mecanismo iônico operando para a sua formação, enquanto que a regioquímica de **77 anti** sugere a participação de um processo radicalar (Esquema 114).

O centro quiral presente no anel da prolina pode ter induzido uma pequena seletividade de face na adição de IN₃ a **75**, uma vez que se observou dois adutos **76 anti (a)** e **76 anti (b)**, em proporções variadas, da mesma forma que foi observada para a adição de IN₃ ao derivado **68** da α-fenil-glicina (item 2.3).

A adição de IN₃ a **75** realizada em 18 horas (Tabela 74, reação 01) forneceu o aduto **76 anti** em uma proporção de 2,5 : 1, juntamente com o aduto **77 anti** (~1 : 1), detectado através da análise do RMN¹H do bruto reacional. Resolveu-se passar o bruto de iodo azidas através de uma coluna cromatográfica (Florisil) utilizando benzeno como eluente, aumentando-se a polaridade gradativamente com éter etílico. Objetivava-se separar o aduto **76 anti** de **77 anti** para que fossem caracterizados em separado, mas o resultado não foi positivo, de modo que o aduto **77 anti** ficou retido na coluna, separando-se apenas **76 anti**.



Esquema 115 - Tratamento de **76 anti** com DABCO/acetona/ta.

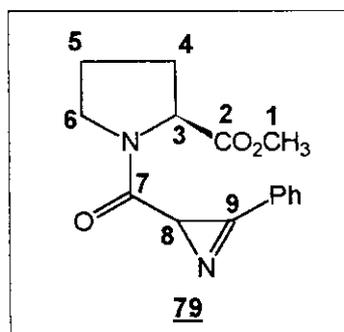


Tabela 75 - Comparação dos dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para a azirina 79.

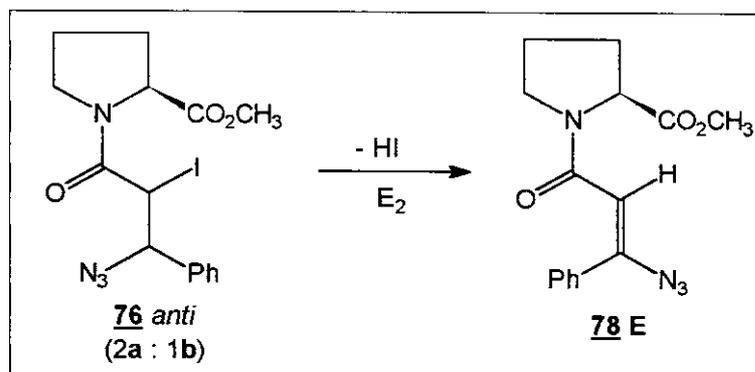
temperatura	OCH ₃	CH (3)	CH (8)
ta (a / b)	3,62	4,39 (m)	2,85 (s) / 2,84 (s)
60°C	3,64	4,45 (m)	~2,8 (l)

Tabela 76 - Comparação dos dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para a azirina 79.

temp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
ta (a)	51,4	171,6	58,5	28,6	24,7	46,4	168,0	29,2	158,5
ta (b)	52,0	172,3	58,7	31,2	22,2	46,6	168,1	29,4	158,4
60°C	51,3	171,7	58,8	28,7	24,9	45,6	168,1	29,8	159,0

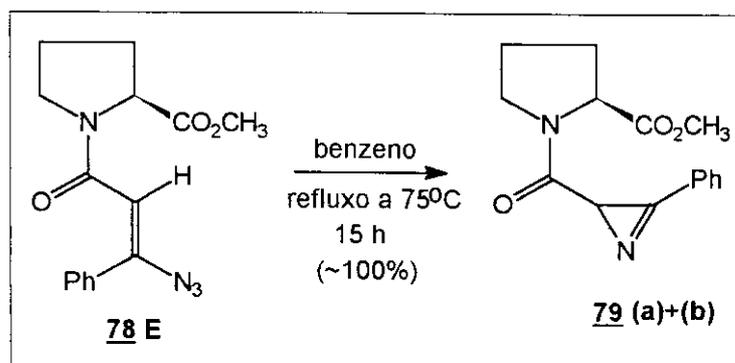
Tratou-se a mistura de iodo azidas **76 anti** (2 **(a)** : 1 **(b)**) provenientes da reação feita em 20 horas (Tabela 74, reação 02) com DABCO/acetona (1 **76** : 1,6 DABCO), e o espectro de RMN¹H (80 MHz) do bruto reacional indicou a presença de um singlete em 5,8 ppm relativo à vinil azida **78 E**, e traços da azirina **79** (singlete em 2,8 ppm) (Esquema 115).

A obtenção de uma única vinil azida **78 E** reforçou a sugestão de que os dois adutos de iodo azida **76** provenientes da adição de IN₃ a **75** (Tabela 74, reação 02) possuem estereoquímica *anti*, de acordo com o valor da constante de acoplamento (J) para os CH metínicos observado no espectro de RMN¹H (Tabela 72). Se os adutos de iodo azida **76** fossem diastereoisômeros *anti* e *sin* haveria a formação de duas vinil azidas **78 E** e **78 Z** após o tratamento de **76 anti+sin** com DABCO/acetona.

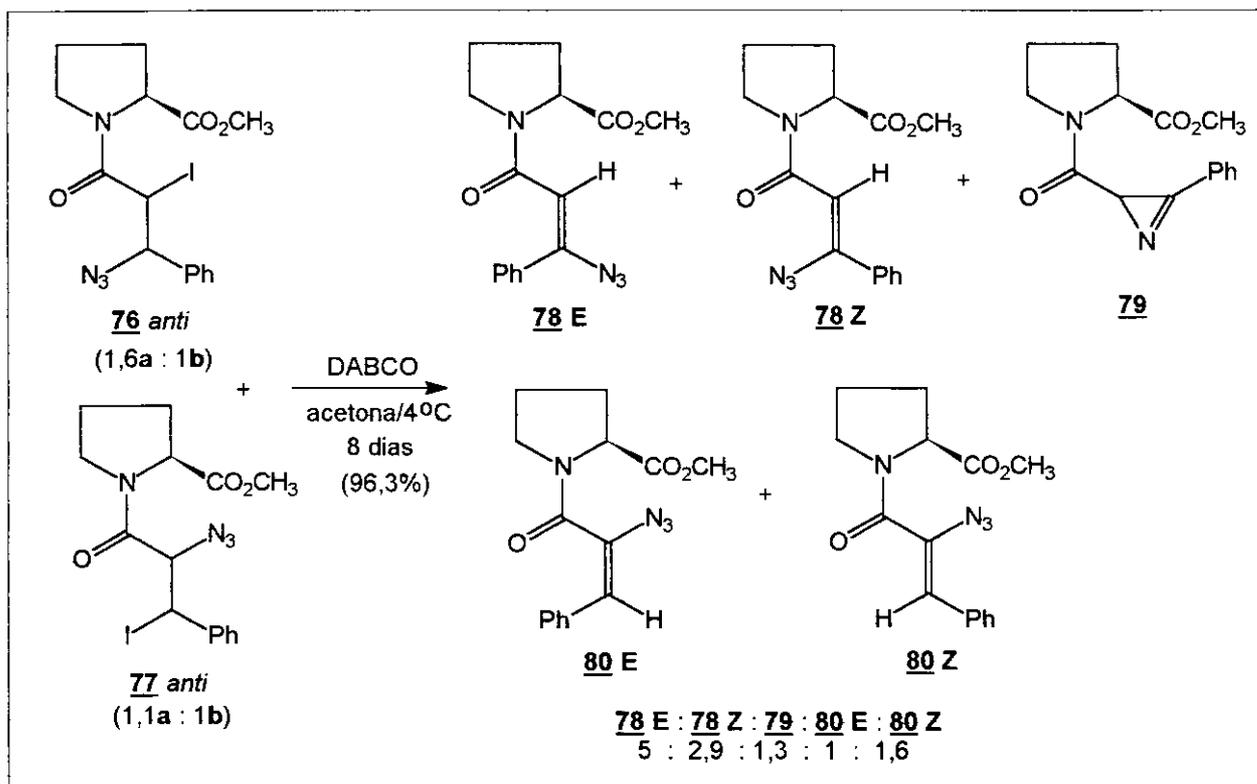


Esquema 116 - Formação de **78 E** a partir de **76 anti**.

A eliminação de HI dos adutos **76 anti**, através de um mecanismo com caráter E₂, fornece a vinil azida mais estável **78 E** (Esquema 116). Um posterior refluxo de **78 E** em benzeno, produziu a azirina **79** em 100% de rendimento (Esquema 117).



Esquema 117 - Preparação da azirina **79**.



Esquema 118 - Tratamento de **76+77** com DABCO/acetona/4°C.

Os espectros de RMN¹H e de ¹³C do bruto reacional de 79 indicaram a presença de duas azirinas diastereoisoméricas (ou rotâmeros), numa proporção de 1,6 : 1. Resolveu-se obter novos espectros de RMN¹H e de ¹³C de 79 a uma temperatura mais alta (60°C) para verificar se haveria coalescência dos sinais (Tabelas 75 e 76).

Observou-se uma perda de resolução no espectro de RMN¹H obtido a 60°C, formando um sinal mais largo em torno de 2,8 ppm. Dessa forma, não é possível afirmar com certeza que os adutos 79 (a) e 79 (b) são rotâmeros ou diastereoisômeros de proporção 1,6 : 1, uma vez que os dois sinais relativos às duas azirinas podem estar sob o sinal largo. Se forem diastereoisômeros, a proporção de 1,6 : 1 sugere uma maior seletividade para a prolina em relação à glicina, uma vez que foram obtidas duas azirinas 72 derivadas da glicina numa proporção de 1,1 : 1.

Os dados de RMN¹³C sugeridos para as duas azirinas 79 são consistentes com as estruturas sugeridas, em analogia às azirinas 72 derivadas da α -fenil-glicina (item 2.3).

A adição de IN₃/ar a 75 que procedeu em 24 horas (Tabela 74, reação 03) forneceu quatro adutos de iodo azida principais 76 anti (a)+(b) e 77 anti (a)+(b), além de traços de outros dois adutos de iodo azida não caracterizados, devido à observação de seis carbonos do tipo CHI no espectro de RMN¹³C do bruto reacional. Obteve-se um RMN¹³C a 60°C desse bruto reacional, havendo uma perda de resolução que não permitiu sugerir se os adutos são rotâmeros ou diastereoisômeros.

O tratamento da mistura de iodo azidas (1,2 76 : 1 77), provenientes da reação 03, com DABCO/acetona (1 76+77 : 1,27 DABCO), a uma temperatura de 4°C, forneceu uma mistura de quatro vinil azidas, além da azirina 79 (Esquema 118).

A vinil azida 78 E, obtida em maior quantidade, é formada através da eliminação de HI da iodo azida 76 anti, como foi mostrado anteriormente (Esquema 116). Interessante observar a presença da vinil azida termodinâmica 78 Z em uma quantidade razoável.

Se um mecanismo com caráter E₂ estivesse operando para formar 78 Z, seria necessário que a iodo azida 76 sin estivesse presente no meio reacional. Como 76 sin não é obtida na reação de adição de IN₃ a 75, sugere-se que 78 Z seja formada através de um mecanismo com caráter E_{1cb}. O volume do anel da prolina pode estar causando um impedimento estérico, de modo que a eliminação de HI de 76 anti produzirá a vinil azida termodinâmica 78 Z (Esquema 119).

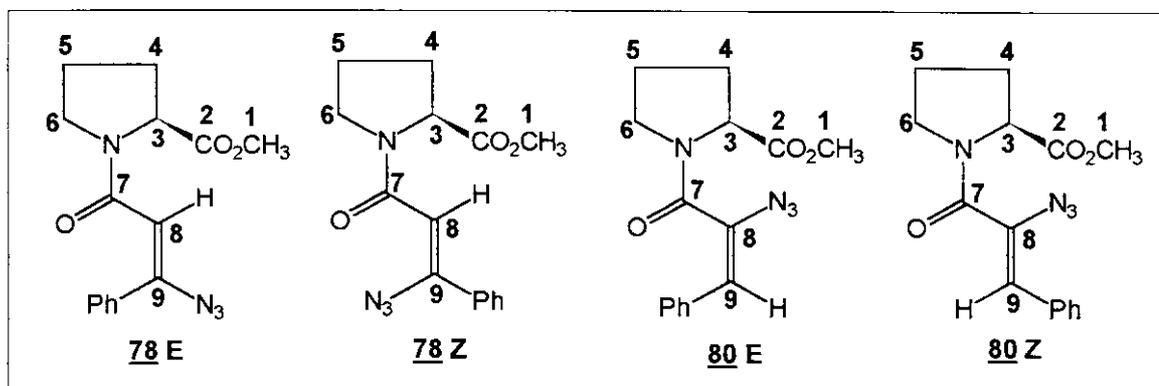
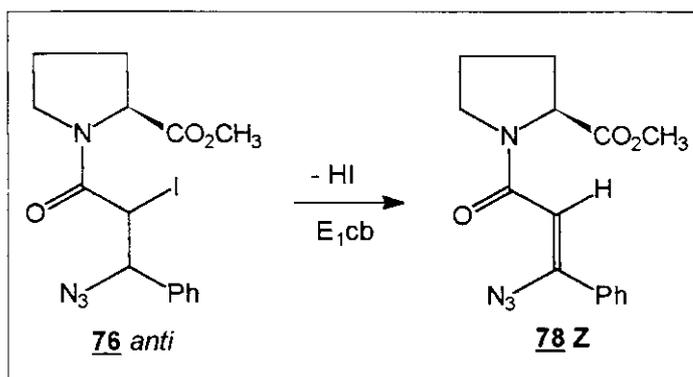


Tabela 77 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para as vinil azidas **78 E**, **78 Z**, **80 E** e **80 Z**.

composto	OCH ₃	CH (8)	CH (9)
78 E	3,63	5,81	-
78 Z	3,71	6,19	-
80 E	3,67	-	5,62
80 Z	3,69	-	6,11

Tabela 78 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para as vinil azidas **78 E**, **78 Z**, **80 E** e **80 Z**.

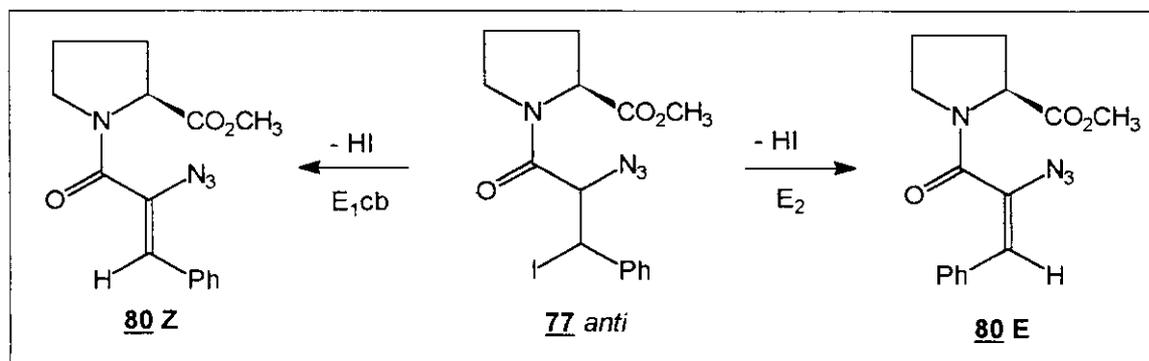
composto	C-1	C-2	C-7	C-8	C-9
78 E	51,6	172,1	163,5	108,8	147,8
78 Z	51,9	171,3	162,2	117,2	146,7
80 E	52,2	172,3	163,8	141,3	109,3
80 Z	52,1	171,5	162,3	140,8	115,8



Esquema 119 - Formação da vinil azida **78 Z** a partir da iodo azida **76 anti**.

Por outro lado, as α -vinil azidas **80 E** e **80 Z** são formadas a partir da eliminação de HI da iodo azida **77 anti**. Através de um mecanismo com caráter E_2 ocorre a formação de **80 E**, enquanto que a vinil azida **80 Z** é obtida através de um mecanismo E_{1cb} , em analogia à formação da vinil azida **78 Z** (Esquema 120).

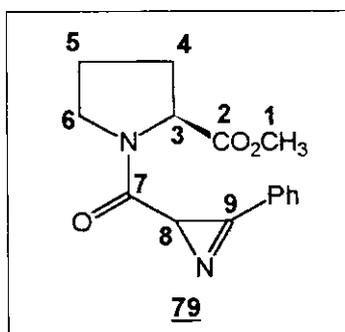
A proporção das vinil azidas **78 E**+**78 Z** : **80 E**+**80 Z** (3 : 1) não reflete a proporção dos adutos **76** : **77** (1,2 : 1) porque pode ter havido uma decomposição das vinil azidas presentes do meio reacional para formar a azirina **79**, como já foi mostrado anteriormente (Esquema 117).



Esquema 120 - Formação das vinil azidas **80 E** e **80 Z** a partir de **77 anti**.

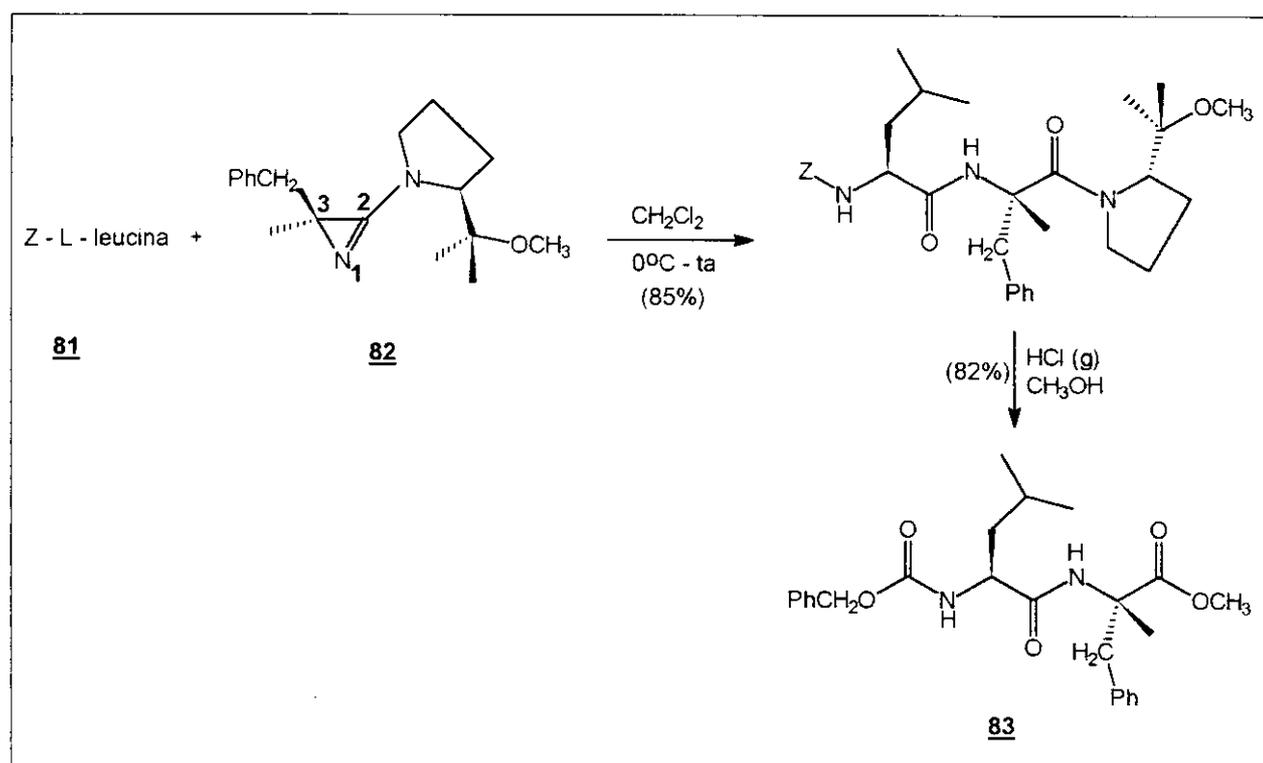
Os dados de RMN^1H e de ^{13}C para as vinil azidas **78 E**, **78 Z**, **80 E** e **80 Z** encontram-se nas Tabelas 77 e 78 e são consistentes com as estruturas sugeridas, comparando-se com as vinil azidas derivadas do cinamato de metila **7** (item 1.2) e da N-terc-butil cinamamida **11** (item 2.1).

A observação de dois adutos de iodo azida **76 anti** na adição de IN_3 a **75**, e a formação de duas azirinas **79** no tratamento de **76** com DABCO e posterior refluxo em benzeno, permite sugerir que houve uma pequena indução de seletividade de face na adição de IN_3 e no fechamento



do anel da azirina, uma vez que a proporção dos adutos seria a mesma se o anel da prolina não estivesse causando um impedimento estérico, e induzindo uma seletividade de face. Essa indução não foi observada para a azirina **72** derivada da α -fenil-glicina (item **2.3**).

A azirina **79** possui um indutor de quiralidade no C-8 devido à presença do anel da prolina. Tal azirina nos chamou a atenção pelo fato de que, recentemente, Heimgartner e colaboradores²³ descreveram uma síntese de polipeptídeos quirais **83**, a partir de azirinas quirais **82** (contendo o grupo indutor no C-2) e α -aminoácidos protegidos **81** (Esquema 121).



Esquema 121 - Obtenção de um polipeptídeo quiral **83**.

Da mesma forma, a partir da azirina quiral **79** poder-se-ia formar ligações peptídicas **85** através da reação da azirina com nucleófilos específicos, tais como α -aminoácidos protegidos **84** (Esquema 122).

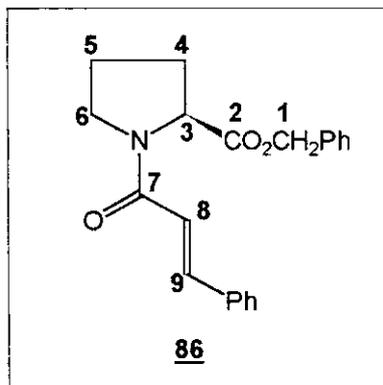
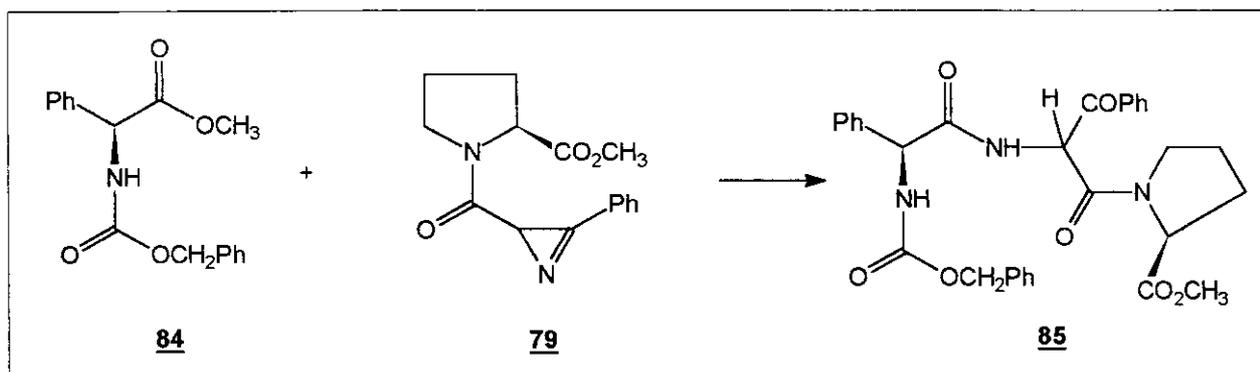


Tabela 79 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para o éster benzílico **86**.

composto	CH ₂ (1)	CH (3)	CH (8)	CH (9)
<u>86</u> (a)	5,02 (d, J=2,2Hz)	4,45 (m)	6,58 (d, J=15,5 Hz)	7,50 (d, J=15,5 Hz)

Tabela 80 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o éster benzílico **86**.

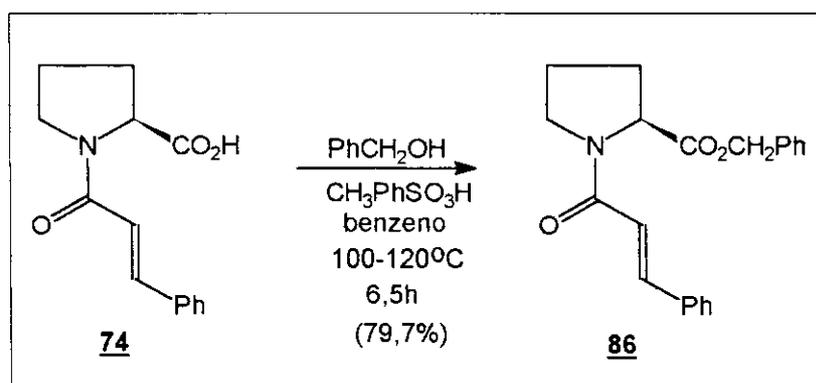
comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
<u>86</u> (a)	66,2	171,3	58,7	28,7	24,5	46,5	164,2	117,7	142,7
<u>86</u> (b)	66,7	171,3	58,9	30,9	22,4	46,4	164,4	117,6	142,6



Esquema 122 - Sugestão de formação de um polipeptídeo quiral **85**.

Apesar da obtenção de polipeptídeos quirais ser extremamente interessante, resolvemos nos concentrar na tentativa de aumentar a seletividade de face na adição de IN_3 a derivados da N-cinamoil-L-prolina **74** ao invés de tentar sintetizar polipeptídeos quirais **85** análogos aos descritos na literatura²³.

Com o intuito de aumentar a seletividade, resolveu-se aumentar o tamanho do grupo éster da N-cinamoil-L-prolina derivada **75**, para impedir a aproximação do IN_3 por uma face da molécula. Inicialmente, sintetizou-se o éster benzílico derivado **86** através da reação de **74** com álcool benzílico, na presença de cristais de ácido p-tolueno sulfônico (Esquema 123).



Esquema 123 - Preparação do éster benzílico **86**.

Os espectro de RMN^{13}C de **86** indicou a presença de rotâmeros, numa proporção de 3,8 : 1 (Tabelas 79 e 80), apesar do RMN^1H ter indicado a presença de um único isômero.

À exemplo da complexidade que foi observada para a caracterização dos adutos de iodo azida derivados da N-benzil cinamamida **62** (item 2.2) devido aos grupos CH_2 benzílicos “aparecerem” numa região característica de CH metínicos no espectro de RMN^1H , resolveu-se

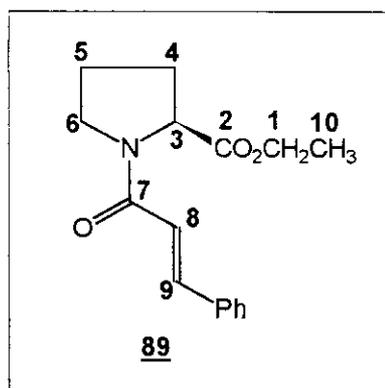


Tabela 81 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para o éster etílico 89.

composto	CH ₂ (1)	CH (3)	CH (8)	CH (9)	CH ₃ (10)
<u>89</u> (a)	4,13 (q)	4,43 (m)	6,65 (d, J=15,5 Hz)	7,57 (d, J=15,5 Hz)	1,3 (t)
<u>89</u> (b)	4,13 (q)	4,50 (m)	6,48 (d, J=15,5 Hz)	7,56 (d, J=16,0 Hz)	1,3 (t)

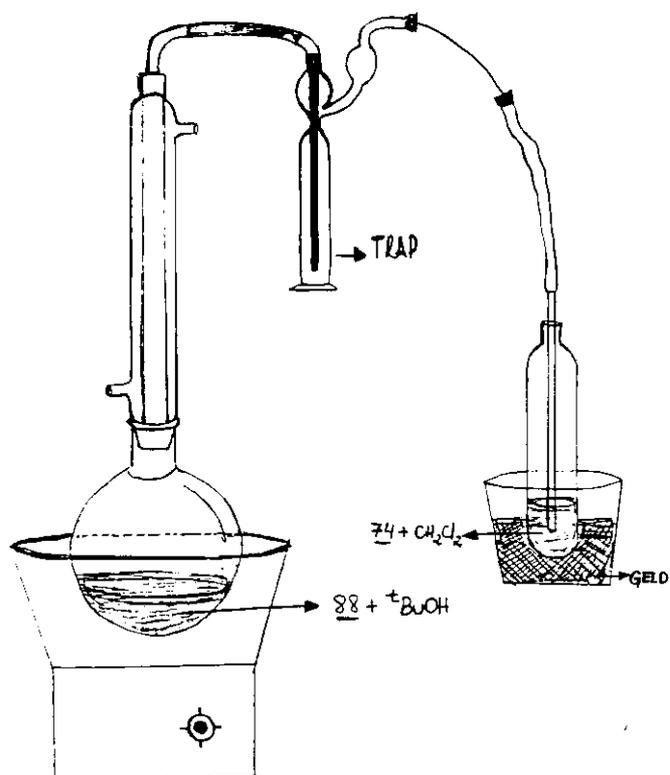


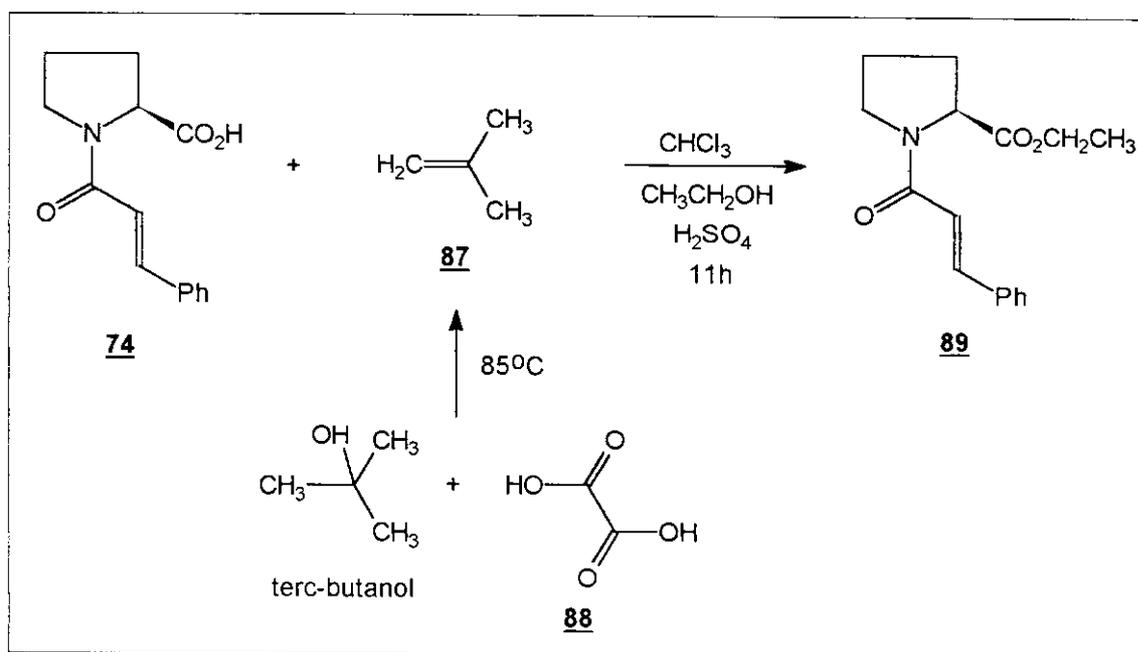
Figura 17 - Sistema utilizado^{24,30} para gerar isobutileno 87

deixar de lado o éster benzílico **86** para evitar complicações futuras na caracterização dos adutos de iodo azida resultantes da adição de IN_3 a **86**.

Pensando num grupo éster que pudesse causar um maior impedimento estérico, o grupo terc-butil nos pareceu mais promissor. Um aumento no volume do anel da prolina seria desejado para impedir a aproximação do IN_3 por uma face da molécula, induzindo uma seletividade de face de adição. Montou-se um sistema desenvolvido e aperfeiçoado em nosso laboratório²⁴ para a obtenção de um éster terc-butílico derivado da N-cinamoil-L-Prolina **74**.

Utilizando-se esse sistema (Figura 17), isopreno **87** é borbulhado numa solução levemente ácida (H_2SO_4) de **74** em CHCl_3 contida numa ampola. O isopreno **87**, por sua vez, é gerado através de uma reação entre terc-butanol e ácido oxálico **88**, sob aquecimento.

Após 11 horas de passagem de isopreno **87** pela solução, obteve-se um espectro de RMN^1H (300MHz) do bruto reacional, que indicou a formação do éster etílico **89** derivado da L-prolina, ao invés do éster terc-butílico desejado (Esquema 124). Observou-se dois conjuntos de sinais numa proporção de 3,8 : 1 entre os rotâmeros (Tabela 81), a mesma proporção obtida para o éster benzílico **86**.



Esquema 124 - Primeira tentativa de preparação do éster terc-butílico.

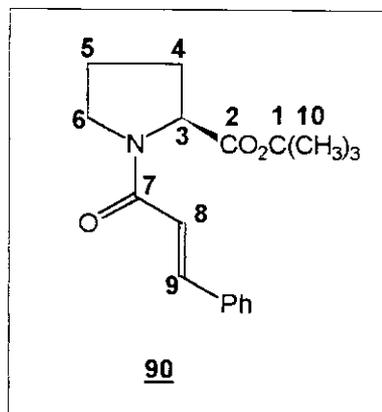


Tabela 82 - Dados de RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) para o éster terc-butílico **90**.

temperatura	CH (3)	CH (8)	CH (9)	CH ₃ (10)
ta (a)	4,30 (m)	6,66 (d, J=15,4 Hz)	7,55 (d, J=15,4 Hz)	1,45 (s)
ta (b)	4,37 (m)	6,50 (d, J=15,3 Hz)	7,53 (d, J=15,3 Hz)	1,40 (s)
60°C	4,36 (m)	6,61 (d)	7,55 (d, J=15,4 Hz)	1,43 (s)

Tabela 83 - Dados de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) para o éster terc-butílico **90**.

temp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
ta (a)	79,8	170,5	59,1	28,8	24,5	46,3	162,9	118,3	141,7	27,8
ta (b)	80,8	170,8	59,6	31,1	22,6	46,2	163,2	118,4	141,4	27,7

Resolveu-se substituir o CHCl_3 pelo CH_2Cl_2 , uma vez que o etanol (utilizado para estabilizar o CHCl_3) presente em solução forneceu o éster etílico indesejado **89** em detrimento do éster terc-butílico.

Mantendo-se as mesmas condições anteriores, passou-se isopreno **87** por uma solução de **74** em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$, durante 5 horas. Após esse tempo, tampou-se a ampola, mantendo-a fechada por um período de dois dias e, após o tratamento da reação, obteve-se o éster terc-butílico **90** em 50% de rendimento.

O espectro de RMN^1H de **90** indicou uma proporção de 3,3 (**a**) : 1 (**b**) entre os rotâmeros. A obtenção de um espectro de RMN^1H a alta temperatura (70°C) confirmou a presença de rotâmeros, uma vez que o conjunto de sinais na proporção de 3,3 : 1 coalesceram para um único sinal (Tabelas 82 e 83).

A adição de IN_3/ar ao éster terc-butílico **90** forneceu uma mistura complexa de produtos, de difícil caracterização através dos espectros de RMN^1H e de ^{13}C do bruto reacional. A complexidade é devido à existência de rotâmeros, de modo que a duplicação dos sinais dificulta a caracterização dos adutos de iodo azida. Após uma análise minuciosa dos espectros, comparando-se com dados obtidos anteriormente, sugere-se a presença de quatro adutos principais, dois deles relativos a **91** e outros dois relativos a **92** (Tabelas 84 e 85).

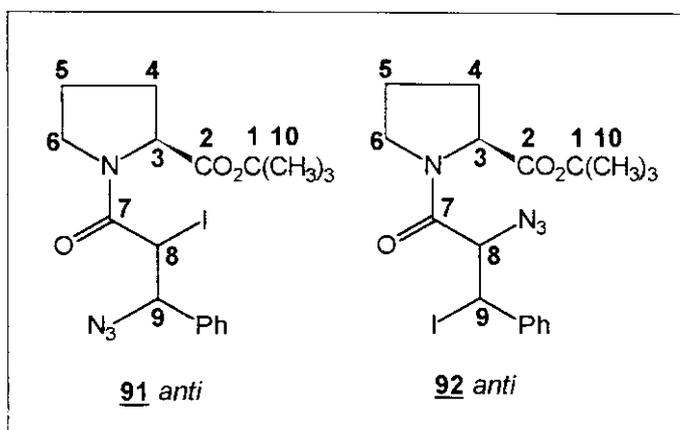
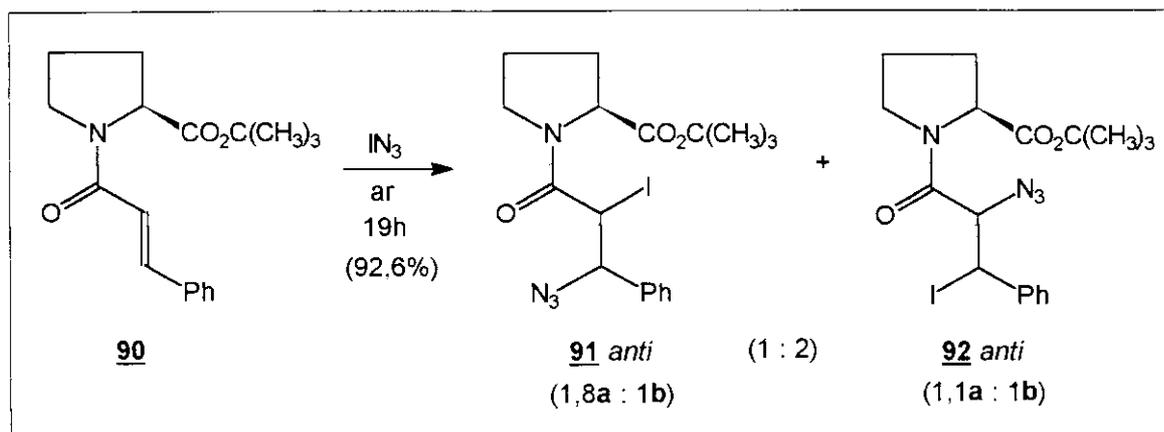


Tabela 84 - Dados de RMN^1H (CDCl_3/TMS ; ppm) para os adutos de iodo azida **91** e **92**.

composto	CH (3)	CH (8)	CH (9)	CH ₃ (10)
91 (a)	4,46 (m)	5,22 (d, J=10 Hz)	4,10 (d, J=10 Hz)	1,50 (s)
91 (b)	4,46 (m)	5,23 (d, J=10 Hz)	4,17 (d, J=10 Hz)	1,43 (s)
92 (a)	4,46 (m)	4,34 (d, J=11,2 Hz)	5,57 (d, J=11,2 Hz)	1,47 (s)
92 (b)	4,46 (m)	4,28 (d, J=11,2 Hz)	5,58 (d, J=11,2 Hz)	1,49 (s)

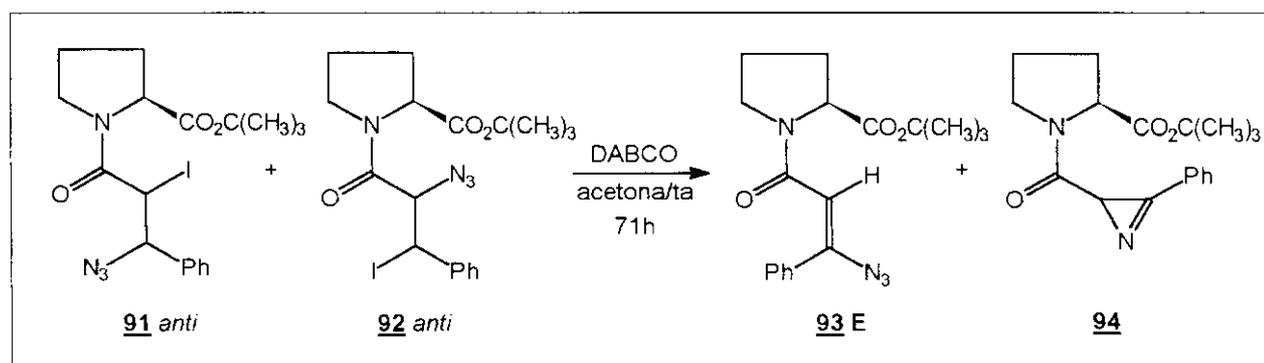
Tabela 85 - Dados de RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) para os adutos de iodo azida **91** e **92**.

comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
91 (a)	83,0	170,4	60,7	28,8	22,7	46,9	166,8	26,1	66,6	27,5
91 (b)	81,2	170,3	59,9	31,0	22,2	47,0	166,9	25,0	67,8	28,2
92 (a)	81,6	170,7	60,1	29,2	24,6	47,4	165,8	64,3	27,7	27,9
92 (b)	81,7	170,6	60,3	31,2	24,3	47,3	165,7	64,5	28,5	28,1

Esquema 125 - Adição de I-N₃ à N-cinamoil-L-prolina **90**.

Em coerência com o mecanismo sugerido para a formação dos adutos **76** e **77** (Esquema 114), sugere-se que o aduto **91** seja formado a partir de um mecanismo iônico, enquanto que a participação de um processo radicalar fornece **92**.

O espectro de RMN¹H (300 MHz) do bruto reacional do tratamento da mistura de adutos **91+92** com DABCO/acetona (1 **91+92** : 1,9 DABCO) sugere a presença da vinil azida **93 E** e da azirina **94** (Esquema 126), além de outros produtos não caracterizados.

Esquema 126 - Tratamento de **91+92** com DABCO/acetona/ta.

A formação da vinil azida **93 E** ocorre através de uma eliminação de HI do aduto de iodo azida **91 anti**, e uma posterior decomposição térmica de **93 E** produz **94**, como foi mostrado para o éster metílico (Esquema 116 e 117).

Comparando-se os dados obtidos para a adição de IN_3 à α -fenil-glicina **67** com os dados obtidos para a L-prolina **74**, observa-se uma maior seletividade de face na adição de IN_3 a **74**, assim como na formação da azirina derivada **79**, talvez devido a um maior volume do anel da prolina em relação à glicina, uma vez que foi obtida uma proporção de 1,6 : 1 para a azirina **79** em detrimento de uma proporção de 1,1 : 1 para a azirina **72** derivada da glicina.

Poder-se-ia esperar uma maior seletividade de face no fechamento da azirina **94**, uma vez que o grupo terc-butil pode causar um maior impedimento estérico do que um grupo metila presente em **79**, mas o estudo das amidas quirais derivadas de α -aminoácidos não foi aprofundado. Realizou-se apenas uma análise exploratória das possibilidades de indução de seletividade de face por um grupo quiral presente na molécula.

Os produtos de adição de IN_3 aos derivados da prolina foram caracterizados com muita dificuldade, pela falta de análogos na literatura e devido à presença de rotâmeros, o que causa uma duplicação de sinais. A obtenção de um espectro a alta temperatura poderia indicar se os adutos obtidos eram diastereoisômeros ou rotâmeros (haveria coalescência dos sinais), mas uma perda de resolução do espectro não permitiu uma conclusão a respeito.

CONCLUSÕES

Com o objetivo de elaborar um mecanismo coerente com as reações de adição de IN_3 a ésteres α , β insaturados simples, repetiu-se algumas reações que tinham sido realizadas na literatura. A análise dos espectros de RMN^{13}C dos brutos reacionais foi de extrema importância para a caracterização dos adutos de iodo azida, uma vez que um átomo de carbono sp^3 ligado a um átomo de iodo é mais protegido do que o átomo de carbono sp^3 ligado a um grupo azida.

Dessa forma, foi possível corrigir um erro da literatura^{1,6} referente à adição de IN_3 ao acrilato de metila **1**. A obtenção de um único aduto de iodo azida **3** permitiu a sugestão da participação de um mecanismo radicalar na sua formação, mecanismo este que não é coerente com a regioquímica do aduto de iodo azida **2** sugerido na literatura como sendo o produto principal da adição de IN_3 a **1**.

A redução do tempo reacional possibilitou a observação de adutos de iodo azida *syn*, provenientes de um mecanismo radicalar operante na adição de IN_3 ao crotonato **35**, tigolato **42**, cinamato **7** e α -metil cinamato de metila **54**. Um aumento do rendimento reacional para as adições que procederam em atmosfera inerte, em relação às que procederam sob ar, num mesmo tempo reacional, permitiu sugerir que um mecanismo radicalar é mais rápido do que um mecanismo iônico.

Por outro lado, em um maior tempo de reação, observou-se uma predominância do aduto de iodo azida oriundo de um mecanismo iônico, com exceção dos adutos derivados do metacrilato **29** e do α -metil cinamato de metila **54**. A presença de uma metila alfa à carbonila favorece a formação de um radical terciário estabilizado pela conjugação com a carbonila (no caso de **29**), e também permite diminuir a densidade eletrônica sobre a dupla ligação, deslocando a fenila para fora do plano (no caso de **54**), favorecendo a formação de um radical benzílico estável, com a entrada de N_3^\bullet no carbono alfa à carbonila.

Um impedimento estérico pode ser observado nas adições de IN_3 ao crotonato **35**, ao tigolato **42** e ao senecioato **48**, mas a possibilidade de formação de um carbocátion terciário beta à carbonila (para **48**) possibilita um maior rendimento reacional para a adição ao senecioato de metila. No caso de **42**, a formação do aduto de iodo azida **43 anti** envolve a participação dos mecanismos iônico e radicalar, uma vez que existe a possibilidade de formação de um radical terciário alfa à carbonila, assim como de um carbocátion secundário beta à carbonila. Para **35**, o radical formado é secundário, o que explica um maior rendimento para **42** e **48**, em relação a **35**.

A adição de IN_3/ar ao cinamato de metila **7** forneceu os adutos de iodo azida **8** *anti* e **9** *anti+sin*, em um curto tempo de reação. Interessante observar que há uma equilibração entre esses adutos, pois em um maior tempo ocorre a formação exclusiva do aduto **8** *anti*, oriundo de um processo iônico. A presença de uma ligação C-I benzílica lábil (no aduto **9**) deve ser responsável por essa equilibração. No caso do α -metil cinamato de metila **54** essa equilibração não ocorre, havendo um predomínio do aduto **56** proveniente de um processo radicalar.

Em analogia aos ésteres α, β insaturados, a adição de IN_3 às amidas **11** e **62** forneceu adutos oriundos de processos radicalares e iônicos, uma vez que os dois mecanismos operam em conjunto, mas com velocidades diferentes. A observação de adutos *sin* em um curto tempo reforçou a sugestão de que o mecanismo radicalar é mais rápido do que o iônico.

No caso das amidas quirais derivadas da α -fenil-glicina e da L-prolina, a adição de IN_3 forneceu uma mistura de produtos, caracterizados através de uma análise minuciosa dos espectros de RMN^1H (300 MHz) e de ^{13}C dos brutos reacionais. Observou-se uma maior seletividade de face na adição de IN_3 aos derivados da L-prolina, em relação à glicina, devido à possibilidade de um impedimento estérico causado pelo anel da prolina.

A obtenção de azirinas quirais derivadas dos α -aminoácidos estudados poderiam formar polipeptídeos quirais, como foi descrito na literatura²³. Devido ao fato do estudo dos ésteres ter se mostrado mais interessante na elucidação do mecanismo de adição de IN_3 a compostos carbonilados α, β insaturados, uma vez que os dados fornecidos pela literatura^{1,6} são discrepantes, o estudo relativo às amidas ficou reduzido, embora uma versatilidade na obtenção de derivados de α -aminoácidos permita uma exploração mais profunda.

PARTE EXPERIMENTAL

Informações adicionais

Os Pontos de Fusão (P.F.) foram medidos em aparelho UNIMELT-CAPILAR Thomas Hoover e não foram corrigidos. Os espectros de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrofotômetro FT-IR 1600 PERKIN-ELMER, sendo que as amostras líquidas e óleos obtidas em filme (CH_2Cl_2) e as amostras sólidas em pastilha (KBr); a frequência das bandas apresentada em cm^{-1} .

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN^1H) foram obtidos em BRUKER AW-80, GEMINI-300 VARIAN e BRUKER AC 300/P. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN^{13}C) foram obtidos em GEMINI-300 VARIAN e BRUKER AC 300/P. O solvente utilizado na maioria das amostras de RMN foi o CCl_4 , utilizando um capilar de D_2O como padrão interno nos aparelhos de 7,05T, e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Outro solvente menos utilizado (como CDCl_3/TMS) será indicado no texto. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Em todas as colunas cromatográficas utilizou-se como fase estacionária FLORISIL (100-200 mesh, ASTM Aldrich). Os solventes para eluição (diclorometano, benzeno, éter etílico) e tratamento das reações foram destilados. Os solventes utilizados nas reações foram de grau P.A. (diclorometano, acetonitrila, benzeno, acetona, metanol, tetracloreto de carbono, dimetilsulfóxido). Nos tratamentos de reação onde foi realizada a lavagem da fase orgânica com água, em um funil de extração, a fase orgânica foi posteriormente seca com sulfato de sódio (ou magnésio) anidro, filtrada por gravidade e o solvente retirado em evaporado rotativo (P=50-150 mmHg), utilizando nenhum aquecimento.

Parte 1 - Ésteres α , β insaturados

1.1 - Preparação dos ésteres α , β insaturados.

O acrilato de metila **1** e o metacrilato de metila **29** são compostos comercializados (MERCK). Os dados espectroscópicos para essas olefinas foram obtidos para efeitos de comparação com as outras olefinas sintetizadas.

Acrilato de metila **1**

IV (filme; cm^{-1}): 1731 (C=O), 1635 (C=C), 1208 e 1182 (C-O).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm): 3,71 (s, 3H, OCH_3); 5,79 (dd, 1H, CH, $J=1,5$ e 10,2 Hz); 6,08 (dd, 1H, CH, $J=10,2$ e 17,2 Hz); 6,35 (dd, 1H, CH, $J=1,5$ e 17,2 Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm): 165,5 (C=O); 130,2 (CH_2); 128,5 (CH); 51,1 (OCH_3).

Metacrilato de metila **29**

IV (filme; cm^{-1}): 1725 (C=O), 1638 (C=C), 1199 e 1163 (C-O).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm): 1,92 (s, 3H, CH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 5,50 (d, 1H, CH, $J=1,8$ Hz); 6,02 (d, 1H, CH, $J=1,8$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm): 166,4 (C=O); 136,3 (C_0); 124,7 (CH_2); 51,2 (OCH_3); 18,3 (CH_3).

1.1.1 - Preparação^{25,26} do crotonato de metila **35**.

Solubilizou-se 4,0034 g (46,5 mmol) de ácido crotônico em 7,6 ml de metanol e, após a adição de 0,22 ml de ácido sulfúrico concentrado, refluxou-se a 72°C por um período de 23 horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 20 ml de água destilada, havendo uma separação de fases, e prosseguiu-se a extração da fase aquosa com diclorometano (5 x 5 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com uma solução aquosa diluída de Na_2CO_3 (2 x 20 ml) e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Após filtração por gravidade, destilou-se o solvente, obtendo-se 4,4771 g (44,7 mmol) de um óleo incolor pouco viscoso, num rendimento de 96,1%.

IV (filme; cm^{-1}): 1725 (C=O), 1661 (C=C), 1199 e 1181 (C-O).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm): 1,90 (dd, 3H, CH_3 , $J=1,5$ e 7 Hz); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 5,78 (dd, 1H, CH, $J=7$ e 15,5 Hz); 6,90 (m, 1H, CH, $J=1,8$ e 15,4 Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm): 165,6 (C=O); 143,5 ($\text{CH}\beta$); 122,5 ($\text{CH}\alpha$); 50,7 (OCH_3); 17,7 (CH_3).

1.1.2 - Preparação²⁶ do tiglate de metila 42.

Uma solução de 1,5166 g (15,1 mmol) de ácido tiglico em 30 ml de metanol e 0,07 ml de ácido sulfúrico concentrado foi mantida em refluxo a 70°C, por um período de 21 horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se NaHCO₃, sob agitação magnética, e evaporou-se parte do metanol. Adicionou-se 30 ml de diclorometano, e lavou-se com água destilada (3 x 20 ml). Juntou-se as frações orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ anidro e, após filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se 745,9 mg (6,5 mmol) de um óleo amarelo claro pouco viscoso, num rendimento de 43,3%.

IV (filme; cm⁻¹) : 1718 (C=O), 1654 (C=C), 1191 e 1139 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : 1,78 (d, 3H, CH₃, J=1,1 Hz); 1,80 (s, 3H, CH₃); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 6,76 (m, 1H, CH, J=1,1 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : 166,7 (C=O); 135,7 (CH); 128,4 (C₀); 50,9 (OCH₃); 14,0 (CH₃β); 11,9 (CH₃α).

1.1.3 - Preparação^{26,27} do senecioato de metila 48.

Uma solução de 2,5512 g (25,5 mmol) de ácido seneciólico em 4,1 ml de metanol e 0,11 ml de ácido sulfúrico foi refluxada a 72°C por um período de 20 horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se Na₂CO₃, sob agitação magnética, e evaporou-se parte do metanol. Adicionou-se 30 ml de diclorometano e lavou-se com água destilada (3 x 20 ml). Juntou-se as frações orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ anidro e, após filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se 2,2331 g (19,6 mmol) de um óleo pouco viscoso levemente amarelo ouro.

IV (filme; cm⁻¹) : 1723 (C=O), 1663 (C=C), 1232 e 1152 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : 1,89 (d, 3H, CH₃, J=1,1 Hz); 2,14 (d, 3H, CH₃, J=1,1 Hz); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 5,59 (m, 1H, CH, J=1,5 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : 165,6 (C=O); 155,2 (C₀); 116,1 (CH); 50,1 (OCH₃); 27,1 (CH₃); 19,8 (CH₃).

1.1.4 - Preparação do cinamato de metila 7.

Refluxou-se uma solução de 2,9639 g (20 mmol) de ácido cinâmico em 40 ml de metanol e 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado, por 20 horas a 75°C. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se NaHCO₃ sólido, sob agitação magnética. Evaporou-se parte do metanol, adicionou-se 30 ml de diclorometano, e lavou-se com água destilada (3 x 15 ml). Secou-se com

Na₂SO₄ anidro e, após filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se 3,1449 g (19,4 mmol) de um sólido branco, num rendimento de 97%.

IV (KBr; cm⁻¹) : 1718 (C=O), 1638 (C=C), 1204 e 1171 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : 3,74 (s, 3H, OCH₃); 6,35 (d, 1H, CH, J=16 Hz); 7,30-7,49 (m, 5H, Ph); 7,60 (d, 1H, CH, J=16 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : 165,6 (C=O); 144,0 (CH); 134,4 (C_i); 129,6 (C_p); 128,4 e 127,7 (C_{o,m}); 117,8 (CH); 50,9 (OCH₃).

1.1.5 - Preparação do α-metil cinamato de metila **54**.

Solubilizou-se 973,4 mg (6 mmol) do ácido α-metil cinâmico em 40 ml de metanol e, após adicionar 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado, refluxou-se a 70°C por um período de 17 horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se NaHCO₃, sob agitação magnética e evaporou-se parte do metanol. Adicionou-se 30 ml de diclorometano, lavou-se com água destilada (3 x 15 ml), separando uma fase orgânica que foi seca com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se 977,1 mg (5,6 mmol) de um óleo levemente amarelado e pouco viscoso, que cristalizou posteriormente no freezer, num rendimento de 92,5%.

IV (KBr; cm⁻¹) : 1703 (C=O), 1636 (C=C), 1259 e 1119 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : 2,08 (d, 3H, CH₃, J=1,5 Hz); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 7,24-7,33 (m, 5H, Ph); 7,60 (m, 1H, CH, J=1,5 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : 167,2 (C=O); 138,5 (CH); 136,3 (C₀); 135,8 (C_i); 129,8 e 124,5 (C_{o,m}); 128,3 (C_p); 51,4 (OCH₃); 13,9 (CH₃).

1.2 - Adição de IN₃ aos ésteres α, β insaturados.

Procedimento geral a (sob ar) : Uma suspensão de 1,6252g (25 mmol) de NaN₃ em 10 ml de acetonitrila, sob forte agitação magnética, é resfriada a -15°C, utilizando-se um banho de gelo e sal grosso. Após estabilização da temperatura do banho, 0,58 ml (11,3 mmol) de ICl é adicionado, havendo o desenvolvimento de uma coloração alaranjada. Passados 20 minutos, 10 mmol de olefina são adicionados de uma só vez, mantendo-se a temperatura abaixo de -10°C por mais de seis horas, deixando-se o sistema atingir a temperatura ambiente nas horas seguintes, iniciando o tratamento da reação após 24 horas da adição da olefina. Para o tratamento da

reação, adicionou-se 25 ml de água destilada, e prosseguiu-se a extração da fase aquosa com diclorometano (5 x 5 ml), juntando-se as frações orgânicas para uma lavagem com 25 ml de uma solução aquosa 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, e depois com água destilada (3 x 25 ml). Após secagem com Na_2SO_4 anidro e uma posterior filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral b (sob atmosfera inerte) : Utilizando-se um balão de três bocas, uma suspensão de 1,6252 g (25 mmol) de NaN_3 em 13 ml de acetonitrila é mantida sob forte agitação magnética, enquanto que Argônio é passado pela solução por um período de três horas e meia, antes de se resfriar o balão a -15°C . Após uma hora, mantendo-se a temperatura abaixo de -10°C , suspendeu-se a agulha da solução, para adicionar 0,58 ml (11,3 mmol) de ICl , havendo o desenvolvimento de uma coloração alaranjada. Passados 20 minutos, adicionou-se 10 mmol da olefina de uma só vez, mantendo-se o fluxo de Argônio pelo balão por mais três horas (pelo menos), e uma temperatura abaixo de -10°C por mais de seis horas. O sistema foi deixado atingir a temperatura ambiente, tratando-se a reação 17 horas após a adição da olefina. Adicionou-se 25 ml de água destilada, extraíndo-se com diclorometano (5 x 5 ml) e, após juntar todas as frações orgânicas, lavou-se com uma solução aquosa 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, e com água destilada (3 x 25 ml), secando com Na_2SO_4 anidro. Após filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

1.2.1 - Adição de IN_3 ao acrilato de metila 1.

Seguindo o procedimento geral a, utilizou-se 0,9 ml (10 mmol) do acrilato de metila, obtendo-se 2,4215 g (9,5 mmol) de um óleo levemente alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 89,1%. Como foram realizadas várias adições de IN_3 a 1, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 3 (item 1.1).

Seguindo o procedimento geral b, utilizou-se 0,9 ml (10 mmol) do acrilato de metila, obtendo-se após 2 horas e 30 minutos de reação 600,4 mg (2,35 mmol) de um óleo levemente alaranjado pouco viscoso, num rendimento de 23,5%.

IV (filme; cm^{-1}) : 2107 (N_3), 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1278 e 1228 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : 3,57 (dd, 1H, CH, $J=12,4$ Hz); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,91 (dd, 1H, CH, $J=10,2$ e $12,4$ Hz); 4,30 (dd, 1H, CH, $J=10,2$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : 169,0 ; 54,4 ; 52,6 ; 14,2.

1.2.2 - Adição de IN_3 ao metacrilato de metila **29**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 1,07 ml (10 mmol) do metacrilato de metila, obtendo-se 2,6313 g (9,8 mmol) de um óleo alaranjado pouco viscoso, num rendimento de 97,8%. Como foram realizadas várias adições de IN_3 a **29**, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 20 (item **1.3**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 1,07 ml (10 mmol) do metacrilato de metila, obtendo-se após 2 horas e 30 minutos de reação 2,2620 g (8,4 mmol) de um óleo levemente alaranjado pouco viscoso, num rendimento de 84,1%.

IV (filme; cm^{-1}): 2108 (N_3), 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1266 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm): **30** 2,08 (s, 3H, CH_3); 3,61 (d, 1H, CH, $J=12$ Hz); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,13 (d, 1H, CH, $J=12$ Hz) / **31** 1,60 (s, 3H, CH_3); 3,39 (s, 2H, CH_2); 3,83 (s, 3H, OCH_3).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm): **30** 170,8 ; 61,5 ; 52,8 ; 34,2 ; 27,7 / **31** 169,1 ; 64,8 ; 52,6 ; 22,8 ; 9,3.

1.2.3 - Adição de IN_3 ao crotonato de metila **35**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 1,06 ml (10 mmol) do crotonato de metila, por um período de 17 horas e 40 minutos, obtendo-se 1,8535 g (6,8 mmol) de um óleo amarelo ouro pouco viscoso, num rendimento corrigido de 66,2%. Como foram realizadas várias adições de IN_3 a **35**, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 29 (item **1.4**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 1,06 ml (10 mmol) do crotonato de metila, por um período de 2 horas e 30 minutos, obtendo-se 740,6 mg (2,75 mmol) de um óleo amarelo ouro pouco viscoso, num rendimento corrigido de 20,5%.

IV (filme; cm^{-1}): 2112 (N_3), 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1289 e 1251 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm): **36 anti** 1,52 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,85 (m, 1H, CH); 4,12 (d, 1H, CH, $J=9,4$ Hz) / **36 sin** 1,39 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,85 (m, 1H, CH); 4,22 (d, 1H, CH, $J=8,4$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm): **36 anti** 169,5 ; 59,0 ; 52,5 ; 23,6 ; 19,2 / **36 sin** 169,0 ; 59,5 ; 52,6 ; 24,3 ; 17,8.

1.2.4 - Adição de IN_3 ao tiglatato de metila **42**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 513,0 mg (4,5 mmol) do tiglatato de metila, 4,5 ml de acetonitrila, 737,7 mg (11,3 mmol) de NaN_3 , e 0,26 ml (5,1 mmol) de ICl , obtendo-se após 17 horas de reação, 694,8 mg (2,46 mmol) de um óleo alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 45,4%. Como foram realizadas várias adições de IN_3 a **42**, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 41 (item **1.5**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 456,6 mg (4,0 mmol) do tiglatato de metila, 5,2 ml de acetonitrila, 654,1 mg (10,0 mmol) de NaN_3 , e 0,23 ml (4,5 mmol) de ICl , obtendo-se 996,0 mg (3,5 mmol) de um óleo alaranjado pouco viscoso, num rendimento de 87,9%.

IV (filme; cm^{-1}) : 2122 (N_3), 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1256 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **43 anti** 1,56 (d, 3H, CH_3 , $J=6,8$ Hz); 1,93 (s, 3H, CH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 4,31 (q, 1H, CH, $J=6,8$ Hz) / **43 sin** 1,26 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 1,94 (s, 3H, CH_3); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 4,17 (q, 1H, CH, $J=6,6$ Hz) / **44 anti** 1,60 (s, 3H, CH_3); 1,86 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,45 (q, 1H, CH, $J=6,9$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **43 anti** 170,8 ; 63,8 ; 52,6 ; 41,1 ; 23,4 ; 16,5 / **43 sin** 170,7; 65,1 ; 52,7 ; 43,0 ; 24,4 ; 15,3 / **44 anti** 173,0; 72,0 ; 52,0 ; 29,7 ; 23,3 ; 22,7.

1.2.5 - Adição de IN_3 ao senecioato de metila **48**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 583,4 mg (5,1 mmol) do senecioato de metila, 5,1 ml de acetonitrila, 820,8 mg (12,6 mmol) de NaN_3 , e 0,29 ml (5,7 mmol) de ICl , obtendo-se após 17 horas e 30 minutos de reação, 1,2132 g (4,29 mmol) de um óleo amarelo levemente alaranjado pouco viscoso, num rendimento de 84,1%. Como foram realizadas várias adições de IN_3 a **48**, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 48 (item **1.6**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 443,0 mg (3,9 mmol) do senecioato de metila, 5,2 ml de acetonitrila, 650,7 mg (10,0 mmol) de NaN_3 , e 0,23 ml (4,5 mmol) de ICl , obtendo-se 790,3 mg (2,79 mmol) de um óleo alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 65,7%.

IV (filme; cm^{-1}) : 2104 (N_3), 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1246 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **49** 1,57 (s, 6H, $\text{CH}_3\beta$); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 4,29 (s, 1H, CH) / **50** 2,03 (s, 6H, $\text{CH}_3\beta$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,05 (s, 1H, CH).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **49** 168,8 ; 61,4 ; 52,3 ; 29,7 ; 25,5 ; 23,1 / **50** 166,5 ; 73,5 ; 52,0 ; 42,0 ; 34,1 ; 33,7.

1.2.6 - Adição de IN₃ ao cinamato de metila **7**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 810,9 mg (5,0 mmol) do cinamato de metila, 5 ml de acetonitrila, 822,2 mg (12,6 mmol) de NaN₃, e 0,29 ml (5,7 mmol) de ICl, obtendo-se após 6 horas de reação, 1,1543 g (3,49 mmol) de um óleo amarelo levemente rosado, num rendimento corrigido de 40,9%. Como foram realizadas várias adições de IN₃ a **7**, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 13 (item **1.2**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 805,8 mg (4,9 mmol) do cinamato de metila, 6,5 ml de acetonitrila, 831,3 mg (12,7 mmol) de NaN₃, e 0,29 ml (5,7 mmol) de ICl, obtendo-se após 2 horas e 30 minutos de reação, 1,3876 g (4,19 mmol) de um óleo alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 84,3%.

IV (filme; cm⁻¹) : 2108 (N₃), 1741 (C=O), 1274 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **8 anti** 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 4,36 (d, 1H, CH_β, J=11 Hz); 4,90 (d, 1H, CH_α, J=11 Hz); 7,21-7,50 (m, 5H, Ph) / **9 anti** 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,34 (d, 1H, CH_α, J=10 Hz); 5,31 (d, 1H, CH_β, J=10 Hz); 7,21-7,50 (m, 5H, Ph) / **9 sin** 3,61 (s, 3H, OCH₃); 4,11 (d, 1H, CH_α, J=8 Hz); 5,30 (d, 1H, CH_β, J=8 Hz); 7,21-7,50 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **8 anti** 168,9 ; 136,2 ; 67,8 ; 52,5 ; 22,3 / **9 anti** 167,2 ; 139,0 ; 67,5 ; 52,3 ; 25,6 / **9 sin** 166,3 ; 139,6 ; 68,4 ; 52,2 ; 28,5.

1.2.7 - Adição de IN₃ ao α-metil cinamato de metila **54**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 530,7 mg (3,0 mmol) do α-metil cinamato de metila, 3 ml de acetonitrila, 491,3 mg (7,5 mmol) de NaN₃, e 0,17 ml (3,3 mmol) de ICl, obtendo-se após 12 horas de reação, 932,3 mg (2,7 mmol) de um óleo amarelo alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 87,4%. Como foram realizadas várias adições de IN₃ a **54**, os rendimentos obtidos para os diversos tempos reacionais encontram-se na Tabela 54 (item **1.7**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 527,8 mg (3,0 mmol) do α-metil cinamato de metila, 3,9 ml de acetonitrila, 492,2 mg (7,6 mmol) de NaN₃, e 0,18 ml (3,3 mmol) de ICl, obtendo-se após 22 horas e 30 minutos de reação, 1,0034 g (2,9 mmol) de um óleo alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 97,0%.

IV (filme; cm⁻¹) : 2113 (N₃), 1713 (C=O), 1257 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **55 anti** 1,89 (s, 3H, CH₃); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 5,36 (s, 1H, CH); 7,19-7,49 (m, 5H, Ph) / **55 sin** 1,91 (s, 3H, CH₃); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 5,36 (s, 1H, CH); 7,19-7,49 (m, 5H, Ph) / **56 anti** 1,73 (s, 3H, CH₃); 3,59 (s, 3H, OCH₃); 5,32 (s, 1H, CH); 7,19-7,49 (m, 5H, Ph) / **56 sin** 1,35 (s, 3H, CH₃); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,32 (s, 1H, CH); 7,19-7,49 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **55 anti** 170,8 ; 134,4 ; 72,5 ; 52,9 ; 43,6 ; 24,3 / **55 sin** 170,8 ; 135,0 ; 71,8 ; 52,9 ; 41,2 ; 23,6 / **56 anti** 167,9 ; 139,1 ; 70,6 ; 52,5 ; 36,2 ; 23,8 / **56 sin** 167,9 ; 138,5 ; 70,7 ; 52,5 ; 33,8 ; 20,8.

1.2.8 - Competição crotonato X cinamato.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 810,2 mg (5 mmol) do cinamato de metila **7**, 0,53 ml (5 mmol) do crotonato de metila **35**, 817,9 mg (12,6 mmol) de NaN₃, 0,29 ml (5,7 mmol) de ICl e 5 ml de acetonitrila, por um período de 22 horas de reação. As olefinas foram previamente misturadas e resfriadas antes de serem adicionadas à solução alaranjada. Após o tratamento da reação, obteve-se 2,1590 g de um óleo alaranjado pouco viscoso (item **1.4**).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **8 anti** 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 4,36 (d, 1H, CH_β, J=11 Hz); 4,90 (d, 1H, CH_α, J=11 Hz), 7,21-7,50 (m, 5H, Ph) / **36 anti** 1,52 (d, 3H, CH₃, J=6,6 Hz); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (m, 1H, CH); 4,12 (d, 1H, CH, J=9,4 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **8 anti** 168,9 ; 136,2 ; 67,8 ; 52,5 ; 22,3 / **36 anti** 169,5 ; 59,0 ; 52,5 ; 23,6 ; 19,2.

1.3 - Tratamento da iodo azida com base.

Procedimento geral a (DABCO) : À uma solução de 1 mmol da iodo azida em 10 ml de acetona foram adicionados 134,6 mg (1,2 mmol) de DABCO. Após solubilização total da base, o sistema foi deixado tampado, à temperatura ambiente, por um período de 24 horas. Passado esse tempo de repouso, os cristais de DABCOHI foram removidos, evaporou-se a acetona, e adicionou-se 15 ml de água destilada. Prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml), lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 15 ml) e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral b (K_2CO_3) : À uma solução de 1 mmol da iodo azida em 10 ml de acetona foram adicionados 165,8 mg (1,2 mmol) de K_2CO_3 , sob agitação magnética. Deixou-se o sistema tampado, à temperatura ambiente, sob agitação, por um período de 24 horas. Evaporou-se a acetona, adicionou-se 15 ml de água destilada, e prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com água destilada (2 x 15 ml) e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

1.3.1 - Tratamento de **3** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 256,7 mg (1 mmol) da iodo azida **3** e 141,6 mg (1,26 mmol) de DABCO, obtendo-se 98,6 mg de um óleo amarelo ouro pouco viscoso, num rendimento corrigido de 38,4 %. Como foram realizadas várias reações de **3** com DABCO, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 5 (item 1.1).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 255,2 mg (1 mmol) da iodo azida **3** e 166,0 mg (1,2 mmol) de K_2CO_3 , obtendo-se 100,9 mg de um óleo amarelo ouro pouco viscoso, num rendimento corrigido de 39,6 %. Como foram realizadas várias reações de **3** com K_2CO_3 , os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 9 (item 1.1).

IV (filme; cm^{-1}) : 2113 (N_3), 1745 (C=O), 1622 (C=C), 1249 e 1211 (C-O).

RMN¹H ($CDCl_3/TMS$; ppm) : **4** 3,81 (s, 3H, OCH_3); 5,34 (d, 1H, CH, $J=1,5$ Hz); 5,83 (d, 1H, CH, $J=1,5$ Hz) / **5** 3,74 (s, 3H, OCH_3); 5,67 (d, 1H, CH, $J=13,6$ Hz); 7,32 (d, 1H, CH, $J=13,6$ Hz) / **21** 3,66 (t, 2H, CH_2); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,15 (q, 1H, CH) / **22** 3,80 (s, 3H, OCH_3); 6,56 (d, 1H, CH, $J=1,1$ Hz); 7,41 (d, 1H, CH, $J=1,1$ Hz).

RMN¹³C ($CDCl_3/TMS$; ppm) : **4** 162,7 ; 136,6 ; 111,5 ; 53,1 / **5** 166,5 ; 144,5 ; 109,4 ; 51,4 / **21** 169,0 ; 61,7 ; 53,4 ; 52,1 / **22** 161,7 ; 139,1 ; 95,8 ; 53,2.

1.3.2 - Tratamento de **30+31** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 134,4 mg (0,5 mmol) da mistura de iodo azidas **30+31**, 5 ml de acetona e 67,7 mg (0,6 mmol) de DABCO, obtendo-se 76,5 mg de um sólido amarelo na forma de agulhas, num rendimento corrigido de 56,9 %. Como foram realizadas várias reações de **30+31** com DABCO, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 22 (item 1.3).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 122,9 mg (0,46 mmol) da mistura de iodo azidas **30+31**, 4,6 ml de acetona e 81,5 mg (0,58 mmol) de K_2CO_3 , obtendo-se 81,5 mg de um

óleo amarelo ouro pouco viscoso, num rendimento corrigido de 66,3 %. Como foram realizadas várias reações de **30+31** com K_2CO_3 , os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 22 (item 1.3).

IV (filme; cm^{-1}) : 2117 (N_3), 1733 e 1706 (C=O), 1624 (C=C), 1233 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **32 E** 1,77 (d, 3H, CH₃, J=1,1 Hz); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 7,41 (d, 1H, CH, J=1,1 Hz) / **33** 1,38 (s, 3H, CH₃); 3,35 (d, 2H, CH₂, J=10 Hz); 3,84 (s, 3H, OCH₃).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **32 E** 165,6 ; 137,1 ; 117,4 ; 51,1 ; 10,5 / **33** 174,5 ; 74,8 ; 58,1 ; 52,5 ; 23,1.

1.3.3 - Tratamento de **36 anti+sin** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 182,5 mg (0,68 mmol) da mistura de iodo azidas **36 anti+sin**, 6,8 ml de acetona e 92,1 mg (0,82 mmol) de DABCO, obtendo-se 86,8 mg de um óleo amarelo pouco viscoso. Como foram realizadas várias reações de **36 anti+sin** com DABCO, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 32 (item 1.4).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 101,8 mg (0,38 mmol) da mistura de iodo azidas **36 anti+sin**, 3,8 ml de acetona e 64,5 mg (0,47 mmol) de K_2CO_3 , obtendo-se 52,2 mg de um óleo amarelo ouro pouco viscoso. Como foram realizadas várias reações de **36 anti+sin** com K_2CO_3 , os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 35 (item 1.4).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **37 E** 2,32 (s, 3H, CH₃); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 5,45 (s, 1H, CH) / **37 Z** 2,12 (s, 3H, CH₃); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 5,36 (s, 1H, CH) / **38 Z** 1,97 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 7,28 (q, 1H, CH, J=6,9 Hz) / **39 Z** 1,79 (d, 3H, CH₃, J=7,1 Hz); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 6,16 (q, 1H, J=7,1 Hz) / **40 anti** 1,33 (d, 3H, CH₃, J=6,6 Hz); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (m, 2H, CH) / **40 sin** 1,39 (d, 3H, CH₃, J=6,7 Hz); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (m, 2H, CH).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **37 E** 165,3 ; 154,2 ; 104,7 ; 50,6 ; 15,9 / **37 Z** 165,2 ; 154,9 ; 105,5 ; 50,4 ; 17,5 / **38 Z** 162,4 ; 147,5 ; 100,1 ; 52,7 ; 22,5 / **39 Z** 162,0 ; 128,6 ; 125,3 ; 51,9 ; 12,7 / **40 anti** 167,5 ; 65,3 ; 56,9 ; 52,3 ; 14,6 / **40 sin** 167,7 ; 65,3 ; 57,6 ; 52,4 ; 16,0.

1.3.4 - Tratamento de **43 anti+sin** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 140,4 mg (0,5 mmol) da mistura de iodo azidas **43 anti+sin**, 5 ml de acetona e 71,1 mg (0,63 mmol) de DABCO, por um período de 72 horas, obtendo-se 114,6 mg de um óleo amarelo pouco viscoso, num rendimento corrigido de

70,0 %. Como foram realizadas várias reações de **43** *anti+sin* com DABCO, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 42 (item 1.5).

IV (filme; cm^{-1}) : 2113 (N_3), 1735 e 1706 ($\text{C}=\text{O}$), 1624 ($\text{C}=\text{C}$), 1277 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **45 E** 1,79 (d, 3H, $\text{CH}_3\alpha$, $J=1,5$ Hz); 2,42 (d, 3H, $\text{CH}_3\beta$, $J=1,5$ Hz); 3,67 (s, 3H, OCH_3) / **45 Z** 1,85 (d, 3H, $\text{CH}_3\alpha$, $J=1,1$ Hz); 2,07 (d, 3H, $\text{CH}_3\beta$, $J=1,1$ Hz); 3,68 (s, 3H, OCH_3) / **46 anti** 1,24 (d, 3H, $\text{CH}_3\beta$, $J=6,9$ Hz); 1,41 (s, 3H, $\text{CH}_3\alpha$); 3,34 (m, 1H, CH, $J=6,9$ Hz); 3,79 (s, 3H, OCH_3) / **46 sin** 1,29 (s, 3H, $\text{CH}_3\alpha$); 1,36 (d, 3H, $\text{CH}_3\beta$, $J=6,9$ Hz); 3,44 (m, 1H, CH, $J=6,9$ Hz); 3,80 (s, 3H, OCH_3).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **45 E** 166,9 ; 143,9 ; 114,0 ; 51,0 ; 15,6 ; 13,7 / **45 Z** 166,7 ; 137,3 ; 129,0 ; 51,6 ; 15,7 ; 15,4 / **46 anti** 175,3 ; 77,2 ; 61,8 ; 52,6 ; 22,9 ; 13,6 / **46 sin** 175,6 ; 76,7 ; 61,5 ; 52,7 ; 22,5 ; 11,8.

1.3.5 - Tratamento de **49** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 286,8 mg (1,0 mmol) da iodo azida **49** e 141,7 mg (1,26 mmol) de DABCO, por um período de 72 horas, obtendo-se 266,8 mg de um óleo amarelo pouco viscoso, cujo espectro de **RMN¹H** é idêntico ao da iodo azida **49**, evidenciando que não houve reação (item 1.6, Esquema 82).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 286,2 mg (1,0 mmol) da iodo azida **49** e 172,3 mg (1,24 mmol) de K_2CO_3 , por um período de 72 horas, obtendo-se 75,9 mg de um óleo amarelo pouco viscoso (item 1.6).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **52** 1,73 (s, 3H, CH_3); 2,07 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, OCH_3) / **53** 1,22 (d, 6H, CH_3 , $J=5,1$ Hz); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 4,70 (s, 1H, CH).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **52** 162,7 ; 152,1 ; 118,3 ; 51,5 ; 26,8 ; 20,0 / **53** 170,5 ; 78,1 ; 61,9 ; 51,9 ; 23,5 ; 22,1.

1.3.6 - Tratamento de **8 anti** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 332,7 mg (1,0 mmol) da iodo azida **8 anti** e 145,9 mg (1,3 mmol) de DABCO, por um período de 22 horas, obtendo-se 217,0 mg de um óleo amarelo.

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 335,9 mg (1,0 mmol) da iodo azida **8 anti** e 178,1 mg (1,3 mmol) de K_2CO_3 , por um período de 22 horas, obtendo-se 292,8 mg de um óleo

alaranjado. O espectro de RMN¹H indicou que a iodo azida **8 anti** foi recuperada, sem que houvesse reação.

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **10 Z** 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,80 (s, 1H, CH); 7,20-7,80 (m, 5H, Ph) / **25 E** 3,51 (s, 3H, OCH₃); 5,64 (s, 1H, CH); 7,25-7,86 (m, 5H, Ph) / **25 Z** 3,62 (s, 3H, OCH₃); 5,87 (s, 1H, CH); 7,25-7,86 (m, 5H, Ph) / **26** 2,69 (s, 1H, CH); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 7,25-7,86 (m, 5H, Ph) / **27 Z** 3,84 (s, 3H, OCH₃); 8,21 (s, 1H, CH); 7,25-7,86 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **10 Z** 163,6 ; 133,5 ; 125,3 ; 52,5 / **25 E** 163,8 ; 157,6 ; 124,7 ; 50,4 / **25 Z** 163,6 ; 154,0 ; 105,5 ; 52,1 / **26** 170,4 ; 166,1 ; 51,3 ; 28,9 / **27 Z** 162,8 ; 147,5 ; 89,6 ; 53,0.

1.3.7 - Tratamento de **9 anti+sin** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 170,3 mg (0,51 mmol) da mistura de iodo azidas **9 anti+sin**, 5 ml de acetona e 74,0 mg (0,66 mmol) de DABCO, por um período de 48 horas, obtendo-se 109,4 mg de um óleo alaranjado um pouco viscoso, num rendimento de ~100%.

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **10 Z** 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,80 (s, 1H, CH), 7,20-7,80 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **10 Z** 163,6 ; 135,5 ; 133,5 ; 125,2 ; 52,5.

1.4 - Tratamento da iodo azida com NaN₃.

Procedimento geral a : À uma solução de 1 mmol da iodo azida em 10 ml de acetona foram adicionados 130 mg (2 mmol) de NaN₃, sob agitação magnética vigorosa. Deixou-se o sistema tampado, à temperatura ambiente, sob agitação, por um período de 7 dias. Evaporou-se a acetona, adicionou-se 20 ml de água destilada, e prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com água destilada (2 x 20 ml) e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral b : À uma solução de 1 mmol da iodo azida em 2 ml de DMSO foram adicionados 84,5 mg (1,3 mmol) de NaN₃. Deixou-se o sistema tampado, à temperatura ambiente, em repouso, por um período de 46 horas. Adicionou-se 15 ml de água destilada, e

prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com água destilada (3 x 15 ml) e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral c : À uma solução de 1 mmol da iodo azida em 10 ml de acetonitrila foram adicionados 78,0 mg (1,2 mmol) de NaN₃, sob agitação magnética vigorosa. Deixou-se o sistema tampado, à temperatura ambiente, sob agitação, por um período de 22 horas. Evaporou-se a acetonitrila, adicionou-se 15 ml de água destilada, e prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com água destilada (2 x 15 ml) e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

1.4.1 - Tratamento de **3** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 264,3 mg (1,0 mmol) da iodo azida **3** e 136,5 mg (2,0 mmol) de NaN₃, obtendo-se 169,2 mg de um óleo marrom avermelhado viscoso, num rendimento de 96,6%. Como foram realizadas várias reações de **3** com NaN₃, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 10 (item **1.1**).

IV (filme; cm⁻¹) : 2108 (N₃), 1746 (C=O), 1272 e 1214 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : 3,58 (t, 2H, CH₂); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 4,03 (q, 1H, CH).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : 167,5 ; 61,0 ; 52,5 ; 51,5.

1.4.2 - Tratamento de **30+31** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 277,7 mg (1,03 mmol) da mistura de iodo azidas **30+31** e 135,9 mg (2,09 mmol) de NaN₃, obtendo-se 142,8 mg de um óleo escuro misturado a um sólido, num rendimento de 63,5 %. Como foram realizadas duas reações de **30+31** com NaN₃, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 25 (item **1.3**).

IV (filme; cm⁻¹) : 2107 (N₃), 1738 (C=O), 1260 e 1228 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **32 E** 1,77 (d, 3H, CH₃, J=1,1 Hz); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 7,41 (d, 1H, CH, J=1,1 Hz) / **33** 1,38 (s, 3H, CH₃); 3,35 (d, 2H, CH₂, J=10 Hz); 3,84 (s, 3H, OCH₃).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **32 E** 165,6 ; 137,1 ; 117,4 ; 51,1 ; 10,5 / **33** 174,5 ; 74,8 ; 58,1 ; 52,5 ; 23,1.

1.4.3 - Tratamento de **36 anti+sin** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 143,8 mg (0,53 mmol) da mistura de iodo azidas **36 anti+sin** e 73,5 mg (1,13 mmol) de NaN_3 , obtendo-se 145,5 mg de um óleo alaranjado escuro e viscoso, num rendimento de 39,6 %. Como foram realizadas outras reações de **36 anti+sin** com NaN_3 , os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 38 (item **1.4**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 279,0 mg (1,04 mmol) da mistura de iodo azidas **36 anti+sin** e 88,2 mg (1,36 mmol) de NaN_3 , obtendo-se 151,2 mg de um óleo levemente amarelo.

Seguindo o procedimento geral **c**, utilizou-se 140,1 mg (0,52 mmol) da mistura de iodo azidas **36 anti+sin**, 5 ml de acetonitrila e 41,1 mg (0,63 mmol) de NaN_3 , obtendo-se 88,2 mg de um óleo alaranjado viscoso.

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **37 E** 2,32 (s, 3H, CH_3); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 5,45 (s, 1H, CH) / **37 Z** 2,12 (s, 3H, CH_3); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 5,36 (s, 1H, CH) / **38 Z** 1,97 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 7,28 (q, 1H, CH, $J=6,9$ Hz) / **39 Z** 1,79 (d, 3H, CH_3 , $J=7,1$ Hz); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 6,16 (q, 1H, $J=7,1$ Hz) / **40 anti** 1,33 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,95 (m, 2H, CH) / **40 sin** 1,39 (d, 3H, CH_3 , $J=6,7$ Hz); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,95 (m, 2H, CH) / **41 anti** 1,27 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 4,03 (m, 1H, CH_α , $J=4,3$ Hz) / **41 sin** 1,43 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,20 (m, 1H, CH_α , $J=3,7$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **37 E** 165,3 ; 154,2 ; 104,7 ; 50,6 ; 15,9 / **37 Z** 165,2 ; 154,9 ; 105,5 ; 50,4 ; 17,5 / **38 Z** 162,4 ; 147,5 ; 100,1 ; 52,7 ; 22,5 / **39 Z** 162,0 ; 128,6 ; 125,3 ; 51,9 ; 12,7 / **40 anti** 167,5 ; 65,3 ; 56,9 ; 52,3 ; 14,6 / **40 sin** 167,7 ; 65,3 ; 57,6 ; 52,4 ; 16,0 / **41 anti** 172,8 ; 73,5 ; 57,9 ; 52,4 ; 14,9 / **41 sin** 172,6 ; 73,7 ; 58,7 ; 52,3 ; 13,6.

1.4.4 - Tratamento de **43 anti+sin** com NaN_3 .

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 287,4 mg (1,01 mmol) da mistura de iodo azidas **43 anti+sin** e 144,0 mg (2,21 mmol) de NaN_3 , obtendo-se 173,1 mg (0,87 mmol) de um óleo escuro misturado a um sólido, num rendimento de 86,5 %.

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **46 anti** 1,24 (d, 3H, $\text{CH}_3\beta$, $J=6,9$ Hz); 1,41 (s, 3H, $\text{CH}_3\alpha$); 3,34 (m, 1H, CH, $J=6,9$ Hz); 3,79 (s, 3H, OCH_3) / **46 sin** 1,29 (s, 3H, $\text{CH}_3\alpha$); 1,36 (d, 3H, $\text{CH}_3\beta$, $J=6,9$ Hz); 3,44 (m, 1H, CH, $J=6,9$ Hz); 3,80 (s, 3H, OCH_3).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **46 anti** 175,3 ; 77,2 ; 61,8 ; 52,6 ; 22,9 ; 13,6 / **46 sin** 175,6 ; 76,7 ; 61,5 ; 52,7 ; 22,5 ; 11,8.

1.4.5 - Tratamento de **49** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 284,7 mg (1,0 mmol) da iodo azida **49** e 135,9 mg (2,09 mmol) de NaN₃, obtendo-se 227,3 mg de um óleo amarelo-alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 22,8%.

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **51** 1,32 (d, 6H, CH₃, J=3,3 Hz); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,89 (s, 1H, CH).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **51** 172,8 ; 76,6 ; 62,5 ; 52,4 ; 23,3 ; 22,4.

1.4.6 - Tratamento de **8 anti** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 169,8 mg (0,5 mmol) da iodo azida **8 anti**, 5 ml de acetona e 40,5 mg (1,2 mmol) de NaN₃, por um período de 66 horas, obtendo-se 132,9 mg de um óleo escuro e viscoso (item **1.2**).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **7** 3,74 (s, 3H, OCH₃); 6,35 (d, 1H, CH_α, J=16 Hz); 7,39 (m, 5H, Ph); 7,60 (d, 1H, CH_β, J=16 Hz) / **8 anti** 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 4,36 (d, 1H, CH_β, J=11 Hz); 4,90 (d, 1H, CH_α, J=11 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph) / **8 sin** 3,52 (s, 3H, OCH₃); 4,43 (d, 1H, CH_β, J=10,4 Hz); 4,84 (d, 1H, CH_α, J=10,4 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **7** 165,6 ; 144,0 ; 134,4 ; 117,8 ; 50,9 / **8 anti** 168,9 ; 136,2 ; 67,8 ; 52,5 ; 22,3 / **8 sin** 168,2 ; 135,8 ; 67,8 ; 52,1 ; 23,9.

1.4.7 - Tratamento de **9 anti+sin** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 193,1 mg (0,58 mmol) da mistura de iodo azidas **9 anti+sin**, 5,8 ml de acetona e 78,2 mg (2,07 mmol) de NaN₃, por um período de 72 horas, obtendo-se 131,1 mg de um óleo escuro e viscoso (item **1.2**).

IV (filme; cm⁻¹) : 2121 (N₃), 1738 e 1714 (C=O), 1263 e 1212 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **10 Z** 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,80 (s, 1H, CH); 7,40-7,67 (m, 5H, Ph) / **28 anti** 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,77-3,90 (m, 1H, CH_α); 5,12 (d, 1H, CH_β, J=4,4 Hz); 7,25-7,86 (m, 5H, Ph) / **28 sin** 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,77-3,90 (m, 1H, CH_α); 4,89 (d, 1H, CH_β, J=7,3 Hz); 7,25-7,86 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **10 Z** 163,6 ; 135,5 ; 133,5 ; 125,2 ; 52,5 / **28 anti** 169,0 ; 140,1 ; 74,4 ; 67,4 ; 52,3 / **28 sin** 169,4 ; 139,9 ; 73,8 ; 66,8 ; 52,2.

1.4.8 - Tratamento de **55+56** com NaN₃.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 187,9 mg (0,54 mmol) da mistura de iodo azidas **55+56** (*anti+sin*), 5 ml de acetona e 72,1 mg (1,1 mmol) de NaN_3 , obtendo-se 173,1 mg de um óleo escuro e viscoso (item **1.7**).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **57** *sin* 1,11 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 4,55 (s, 1H, CH); 7,19-7,84 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **57** *sin* 175,3 ; 134,0 ; 75,8 ; 70,6 ; 53,0 ; 22,8.

1.5 - Tratamento da diazida com base.

Procedimento geral a (DABCO) : À uma solução de 1 mmol da diazida em 10 ml de acetona foram adicionados 134,6 mg (1,2 mmol) de DABCO. Após solubilização total da base, o sistema foi deixado tampado, à temperatura ambiente, por um período de 48 horas. Passado esse tempo de repouso, evaporou-se a acetona, e adicionou-se 20 ml de água destilada. Prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml), lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 15 ml) e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral b (K_2CO_3) : À uma solução de 1 mmol da diazida em 10 ml de acetona foram adicionados 165,8 mg (1,2 mmol) de K_2CO_3 , sob agitação magnética. Deixou-se o sistema tampado, à temperatura ambiente, sob agitação, por um período de 48 horas. Evaporou-se a acetona, adicionou-se 20 ml de água destilada, e prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com água destilada (2 x 15 ml) e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

1.5.1 - Tratamento de **21** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 160,2 mg (0,94 mmol) da diazida **21**, 9,4 ml de acetona e 131,2 mg (1,17 mmol) de DABCO, obtendo-se 86,9 mg de um óleo amarelo-alaranjado pouco viscoso, num rendimento corrigido de 60,9%. Como foram realizadas outras reações de **21** com DABCO, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 11 (item **1.1**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 157,9 mg (0,93 mmol) da diazida **21**, 9,3 ml de acetona e 155,3 mg (1,21 mmol) de K_2CO_3 , obtendo-se 73,5 mg de um óleo alaranjado pouco

viscoso, num rendimento de 62,3%. Como foram realizadas outras reações de **21** com K_2CO_3 , os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 11 (item 1.1).

IV (filme; cm^{-1}) : 2111 (N_3), 1734 (C=O), 1633 (C=C), 1267 (C-O).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **4** 3,83 (s, 3H, OCH_3); 5,28 (d, 1H, CH, $J=1,5$ Hz); 5,66 (d, 1H, CH, $J=1,5$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **4** 161,5 ; 135,7 ; 110,6 ; 52,3.

1.5.2 - Tratamento de **40** *anti+sin* com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 133,6 mg (0,50 mmol) da mistura de iodo azidas **36**(*anti+sin*)+diazidas **40**(*anti+sin*), 5,3 ml de acetona e 74,2 mg (0,66 mmol) de DABCO, por um período de 72 horas, obtendo-se 63,7 mg de um óleo amarelo-alaranjado pouco viscoso (item 1.4, Esquema 65).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 127,3 mg (0,69 mmol) da mistura de diazidas **40** *anti+sin*, 7 ml de acetona e 118,4 mg (0,86 mmol) de K_2CO_3 , obtendo-se 80,4 mg de um óleo amarelo pouco viscoso (item 1.4, Esquema 66).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **37 E** 2,32 (s, 3H, CH_3); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 5,45 (s, 1H, CH) / **37 Z** 2,12 (s, 3H, CH_3); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 5,36 (s, 1H, CH) / **39 Z** 1,79 (d, 3H, CH_3 , $J=7,1$ Hz); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 6,16 (q, 1H, $J=7,1$ Hz) / **41 anti** 1,27 (d, 3H, CH_3 , $J=6,9$ Hz); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 4,03 (m, 1H, $CH\alpha$, $J=4,3$ Hz) / **41 sin** 1,43 (d, 3H, CH_3 , $J=6,6$ Hz); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,20 (m, 1H, $CH\alpha$, $J=3,7$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **37 E** 165,3 ; 154,2 ; 104,7 ; 50,6 ; 15,9 / **37 Z** 165,2 ; 154,9; 105,5 ; 50,4 ; 17,5 / **39 Z** 162,0 ; 128,6 ; 125,3 ; 51,9 ; 12,7 / **41 anti** 172,8 ; 73,5 ; 57,9 ; 52,4 ; 14,9 / **41 sin** 172,6 ; 73,7 ; 58,7 ; 52,3 ; 13,6.

1.5.3 - Tratamento de **46** *anti+sin* com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 68,0 mg (0,34 mmol) da mistura de diazidas **46** *anti+sin*, 3,5 ml de acetona e 81,9 mg (0,73 mmol) de DABCO, obtendo-se 44,3 mg de um óleo amarelo ouro pouco viscoso, cujo espectro de RMN^1H é idêntico a **46**, evidenciando que não houve reação (item 1.5, Esquema 74).

1.6 - Tratamento da iodo azida com solvente.

1.6.1 - Tratamento de **3** com acetona.

Uma solução de 74,4 mg (0,29 mmol) da iodo azida **3** em 3 ml de acetona foi deixada à temperatura ambiente, em repouso, por 48 horas. Evaporou-se o solvente, e o RMN¹H obtido é idêntico ao da iodo azida **3**, evidenciando que não houve qualquer decomposição do reagente.

1.6.2 - Tratamento de **43** *anti+sin* com acetonitrila.

Uma solução de 188,8 mg (0,67 mmol) da mistura de iodo azidas **43** *anti+sin* em 5 ml de acetonitrila foi deixada à temperatura ambiente, sob agitação magnética, por um período de 24 horas. Evaporou-se o solvente, obtendo-se 168,7 mg de um óleo escuro, cujo RMN¹H indicou uma pequena transformação entre os adutos **43** *anti* e **43** *sin* (item 1.5).

Parte 2 - Amidas α , β insaturadas

2.1 - Preparação das amidas α , β insaturadas.

2.1.1 - Preparação da N-terc-butil cinamamida **11**.

Uma solução de 2,5472 g (15,3 mmol) de cloreto de cinamoila em benzeno foi resfriada em banho de gelo por cerca de 15 minutos. À parte, misturou-se 1,6 ml (15,3 mmol) de terc-butil amina e 2,2 ml (15,8 mmol) de trietilamina. Gotejou-se a solução de aminas à solução de benzeno, com agitação. Observou-se a precipitação de um sólido branco, que foi deixado em repouso, no banho de gelo, por 1 hora. Adicionou-se água destilada o suficiente para separar as fases, extraído com benzeno (5 x 10 ml). Lavou-se a fase orgânica com 25 ml de uma solução saturada de NaHCO₃, depois com água destilada (3 x 25 ml) e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido amarelo amorfo, que foi recristalizado com diclorometano/éter de petróleo. Obteve-se 2,2912 g (11,3 mmol) de um sólido branco fino, num rendimento de 73,8%.

P.F. : 147-147,5°C (literatura²⁸ 152-154°C).

IV (KBr; cm⁻¹) : 3271 (N-H), 1654 (C=O), 1618 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : 1,43 (s, 9H, CH₃); 5,74-5,82 (m, 1H, NH); 6,40 (d, 1H, CH, J=15,5 Hz); 7,57 (d, 1H, CH, J=15,5 Hz); 7,24-7,56 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : 165,2 ; 135,0 ; 140,1 ; 122,1 ; 51,4 ; 28,8.

2.1.2 - Preparação da N-benzil cinamamida **62**.

Aqueceu-se uma mistura de 1,5 ml (20,6 mmol) de cloreto de tionila e 1,5667 g (10,6 mmol) de ácido cinâmico a 75°C, por 45 minutos²⁹. Adicionou-se benzeno até total solubilização, resfriou-se em banho de gelo, e gotejou-se 2,4 ml (22,2 mmol) de benzilamina, sob agitação. Após repouso por 1 hora, em banho de gelo, adicionou-se 25 ml de água destilada, extraindo-se com benzeno (5 x 10 ml). Lavou-se a fase orgânica com 20 ml de uma solução saturada de NaHCO₃, água destilada (3 x 20 ml), e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido cristalino levemente amarelo, que foi recristalizado com diclorometano/éter de petróleo. Separou-se 1,7907g de uma sólido mais claro, num rendimento de 71,2%.

P.F. : 109-110°C.

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : 4,50-4,52 (m, 2H, CH₂); 6,44-6,50 (m, 1H, NH); 6,48 (d, 1H, CH, J=15,6 Hz); 7,22-7,46 (m, 5H, Ph); 7,64 (d, 1H, CH, J=15,6 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : 165,9 ; 136,8 ; 141,2 ; 120,6 ; 43,6.

2.1.3 - Preparação²² da N-cinamoil- α -fenil-glicina **67**.

Uma mistura de 749,9 mg (4,96 mmol) de α -fenil-glicina e 1,5 ml de uma solução de NaOH 7M foi mantida sob agitação magnética, por 15 minutos, formando uma suspensão esbranquiçada. Adicionou-se 847,1 mg (5,0 mmol) de cloreto de cinamoila, 5 ml de água destilada e deixou-se o sistema sob agitação vigorosa por mais 10 minutos, quando 3 gotas de HCl concentrado foram adicionadas. Formou-se um sólido amorfo que foi levado ao freezer por uma noite. Separou-se o sólido por filtração a vácuo, lavando-o com pequenas quantidades de água destilada, deixando-o secar por um período de 2 horas. Obteve-se 1,0819 g (3,85 mmol) de um sólido amorfo fino amarelo claro, num rendimento de 77,6%.

P.F. : 140-145°C.

IV (KBr; cm⁻¹) : 3348 (N-H), 1736 (COOH), 1685 (C=O), 1631 (C=C).

2.1.3.1 - Preparação do éster metílico derivado **68**.

Refluxou-se uma solução de 1,1039 g (3,92 mmol) da N-cinamoil- α -fenil-glicina **67** em 10 ml de metanol e 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado a 68°C, por um período de cinco horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 335,4 mg de NaHCO₃, sob agitação

magnética. Evaporou-se a maior parte do metanol, adicionou-se 20 ml de diclorometano, lavou-se com água destilada (4 x 10 ml), e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo que foi cristalizado com diclorometano/éter de petróleo. Separou-se 785,5 mg (2,66 mmol) de um sólido branco, num rendimento de 67,9 %.

P.F. : 122-124°C.

IV (KBr; cm⁻¹) : 3300 (N-H), 1734 (C=O), 1654 (C=O), 1621 (C=C), 1532 (C-N-H), 1208 e 1173 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : 3,74 (s, 3H, OCH₃); 5,73 (d, 1H, CH, J=7,2 Hz); 6,49 (d, 1H, CH, J=15,7 Hz); 6,8-6,9 (m, 1H, NH); 7,26-7,49 (m, 5H, Ph); 7,64 (d, 1H, CH, J=15,7 Hz).

2.1.4 - Preparação²² da N-cinamoil-L-prolina **74**.

Uma mistura de 696,3 mg (6,1 mmol) de L-prolina e 1,8 ml de uma solução de NaOH 7M foi mantida sob agitação magnética, por 15 minutos, formando uma suspensão esbranquiçada. Adicionou-se 1,0211 g (6,1 mmol) de cloreto de cinamoila, 2 ml de água destilada e deixou-se o sistema sob agitação vigorosa por mais 15 minutos, quando 3 gotas de HCl concentrado foram adicionadas. Formou-se um sólido amorfo que foi levado ao freezer por uma noite. Separou-se o sólido por filtração a vácuo, lavando-o com pequenas quantidades de água destilada, deixando-o secar por um período de 2 horas. Obteve-se 1,0742 g (4,38 mmol) de um sólido amorfo fino branco, num rendimento de 71,9%.

P.F. : 153-162°C.

IV (KBr; cm⁻¹) : 3441 (O-H), 1734 (COOH), 1646 (C=O), 1570 (C=C), 1189 (C-O).

2.1.4.1 - Preparação do éster metílico derivado **75**.

Refluxou-se uma solução de 248,3 mg (1,01 mmol) da N-cinamoil-L-prolina **74** em 10 ml de metanol e 0,05 ml de ácido sulfúrico concentrado a 75°C, por um período de 15 horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 87,9 mg (1,05 mmol) de NaHCO₃, sob agitação magnética. Evaporou-se a maior parte do metanol, adicionou-se 20 ml de diclorometano, lavou-se com água destilada (3 x 10 ml), e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelo que foi cristalizado com diclorometano/éter de petróleo. Separou-se 166 mg (0,64 mmol) de um sólido cristalino branco, num rendimento de 65,0%.

P.F. : 65-67,5°C.

IV (KBr; cm⁻¹) : 3461 (O-H), 1739 (C=O), 1652 (C=O), 1604 (C=C), 1198 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **(a)** 1,87-2,14 (m, 4H, CH₂); 3,55-3,77 (m, 2H, CH₂); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 4,42 (m, 1H, CH); 6,68 (d, 1H, CH, J=15,4 Hz); 7,23-7,48 (m, 5H, Ph); 7,54 (d, 1H, CH, J=15,0 Hz) / **(b)** 1,87-2,14 (m, 4H, CH₂); 3,55-3,77 (m, 2H, CH₂); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 4,55 (m, 1H, CH); 6,49 (d, 1H, CH, J=15,5 Hz); 7,23-7,48 (m, 5H, Ph); 7,59 (d, 1H, CH, J=15,0 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **(a)** 171,7 ; 163,2 ; 141,9 ; 118,2 ; 58,3 ; 51,4 ; 46,3 ; 28,8 ; 24,6 / **(b)** 172,0 ; 163,5 ; 141,8 ; 117,8 ; 58,7 ; 51,9 ; 46,2 ; 31,0 ; 22,5.

2.1.4.2 - Preparação do éster benzílico derivado **86**.

Solubilizou-se 917,3 mg (3,74 mmol) da N-cinamoil-L-prolina **74** em 5 ml de metanol e 0,65 ml (6,28 mmol) de álcool benzílico. Adicionou-se um cristal de ácido p-tolueno sulfônico e, utilizando um tubo de Dean-Stark, refluxou-se a 115°C, por um período de 6 horas e meia. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml), extraíndo-se com benzeno (5 x 10 ml). Juntou-se as frações orgânicas, lavou-se com água destilada (3 x 10 ml), e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se 448,8 mg (1,34 mmol) de um óleo amarelo pouco viscoso, num rendimento corrigido de 79,7%.

IV (filme, cm⁻¹) : 1742 (C=O), 1648 (C=C), 1452 e 1430 (C-H), 1172 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : 1,82-2,06 (m, 4H, CH₂); 3,48-3,69 (m, 2H, CH₂); 4,45 (m, 1H, CH); 5,02 (d, 2H, CH₂Ph, J=2,2 Hz); 6,58 (d, 1H, CH, J=15,5 Hz); 7,07-7,42 (m, 5H, Ph); 7,50 (d, 1H, CH, J=15,5 Hz).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **(a)** 171,3 ; 164,2 ; 142,7 ; 117,7 ; 66,2 ; 58,7 ; 46,5 ; 28,7 ; 24,5 / **(b)** 171,3 ; 164,4 ; 142,6 ; 117,6 ; 66,7 ; 58,9 ; 46,4 ; 30,9 ; 22,4.

2.1.4.3 - Preparação³⁰ do éster terc-butílico derivado **90**.

Solubilizou-se 539,0 mg (2,2 mmol) da N-cinamoil-L-prolina **74** em 10 ml de diclorometano e 0,05 ml de ácido sulfúrico concentrado, transferindo essa solução para uma ampola de vidro (Figura 17) resfriada com um banho de gelo. Uma mistura de 15 g de ácido oxálico e 40 ml de terc-butanol foi aquecida a 85°C, fornecendo isobutileno, que foi borbulhado na solução de **74** em diclorometano até que o volume de solução fosse dobrado. Observou-se um sólido branco sendo precipitado durante a passagem de isobutileno. Após 5 horas, tampou-se a ampola, que permaneceu lacrada à temperatura ambiente por um período de 2 dias. Antes de

abrir a ampola, resfriou-se a mesma com um banho de gelo e sal. Transferiu-se a solução para um funil, adicionou-se 6 ml de uma solução aquosa de Na_2CO_3 , extraiu-se com clorofórmio (5 x 10 ml), lavou-se com água destilada (3 x 10 ml) e secou-se com Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se 461,2 mg de um óleo amarelo pouco viscoso, que foi cristalizado com éter etílico/éter de petróleo, fornecendo 332,9 mg (1,11 mmol) de um sólido amarelo cristalino, num rendimento de 50%.

P.F. : 75-78°C.

IV (KBr , cm^{-1}) : 1735 (C=O), 1652 (C=O), 1604 (C=C), 1449 e 1420 (C-H), 1166 (C-O).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **(a)** 1,45 (s, 9H, CH_3); 1,85-2,15 (m, 4H, CH_2); 3,55-3,85 (m, 2H, CH_2); 4,30 (m, 1H, CH); 6,66 (d, 1H, CH, $J=15,4$ Hz); 7,24-7,51 (m, 5H, Ph); 7,55 (d, 1H, CH, $J=15,4$ Hz) / **(b)** 1,40 (s, 9H, CH_3); 1,85-2,15 (m, 4H, CH_2); 3,55-3,85 (m, 2H, CH_2); 4,37 (m, 1H, CH); 6,50 (d, 1H, CH, $J=15,3$ Hz); 7,24-7,51 (m, 5H, Ph); 7,53 (d, 1H, CH, $J=15,3$ Hz).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **(a)** 170,5 ; 162,9 ; 141,7 ; 117,7 ; 79,8 ; 59,1 ; 46,3 ; 28,8 ; 27,8 ; 24,5 / **(b)** 170,8 ; 163,2 ; 141,4 ; 118,4 ; 80,8 ; 59,6 ; 46,2 ; 31,1 ; 27,7 ; 22,6.

2.2 - Adição de IN_3 às amidas α , β insaturadas.

Procedimento geral a (sob ar) : Uma suspensão de 585,0 mg (9 mmol) de NaN_3 em 3,6 ml de acetonitrila, sob forte agitação magnética, é resfriada a -15°C , utilizando-se um banho de gelo e sal grosso. Após estabilização da temperatura do banho, 0,21 ml (4,1 mmol) de ICl é adicionado, havendo o desenvolvimento de uma coloração alaranjada. Passados 20 minutos, 3,6 mmol de olefina são adicionados de uma só vez, mantendo-se a temperatura abaixo de -10°C por mais de seis horas, deixando-se o sistema atingir a temperatura ambiente nas horas seguintes, iniciando o tratamento da reação após 22 horas da adição da olefina. Para o tratamento da reação, adicionou-se 15 ml de água destilada, e prosseguiu-se a extração da fase aquosa com diclorometano (5 x 5 ml), juntando-se as frações orgânicas para uma lavagem com 15 ml de uma solução aquosa 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, e depois com água destilada (3 x 15 ml). Após secagem com Na_2SO_4 anidro e uma posterior filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral b (sob atmosfera inerte - Argônio ou N₂) : Utilizando-se um balão de três bocas, uma suspensão de 325 mg (5 mmol) de NaN₃ em 2,5 ml de acetonitrila é mantida sob forte agitação magnética, enquanto que Argônio é passado pela solução por um período de três horas e meia, antes de se resfriar o balão a -15°C. Após uma hora, mantendo-se a temperatura abaixo de -10°C, suspendeu-se a agulha da solução, para adicionar 0,12 ml (2,3 mmol) de ICl, havendo o desenvolvimento de uma coloração alaranjada. Passados 20 minutos, adicionou-se 2 mmol da olefina de uma só vez, mantendo-se o fluxo de Argônio pelo balão por mais três horas (pelo menos), e uma temperatura abaixo de -10°C por mais de seis horas. O sistema foi deixado atingir a temperatura ambiente, tratando-se a reação 20 horas após a adição da olefina. Adicionou-se 15 ml de água destilada, extraíndo-se com diclorometano (5 x 5 ml) e, após juntar todas as frações orgânicas, lavou-se com 25 ml de uma solução aquosa 5% de Na₂S₂O₃, e com água destilada (3 x 20 ml), secando com Na₂SO₄ anidro. Após filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

Procedimento geral c (sob atmosfera de O₂) : Utilizando-se um balão de três bocas, uma suspensão de 552,5 mg (8,5 mmol) de NaN₃ em 4,5 ml de acetonitrila é mantida sob forte agitação magnética, enquanto que O₂ é passado pela solução por um período de três horas, antes de se resfriar o balão a -15°C. Após uma hora, mantendo-se a temperatura abaixo de -10°C, suspendeu-se a agulha da solução, para adicionar 0,2 ml (3,9 mmol) de ICl, havendo o desenvolvimento de uma coloração alaranjada. Passados 20 minutos, adicionou-se 3,4 mmol da olefina de uma só vez, mantendo-se o fluxo de O₂ pelo balão por mais três horas e meia, mantendo a temperatura abaixo de -10°C, quando foi realizado o tratamento da reação. Adicionou-se 15 ml de água destilada, extraíndo-se com diclorometano (6 x 5 ml) e, após juntar todas as frações orgânicas, lavou-se com 12 ml de uma solução aquosa 5% de Na₂S₂O₃, e com água destilada (3 x 15 ml), secando com Na₂SO₄ anidro. Após filtração, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

2.2.1 - Adição de IN₃ à N-terc-butil cinamamida **11**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 733,9 mg (3,6 mmol) de **11**, obtendo-se 1,3332g (3,58 mmol) de um sólido branco levemente amarelado, num rendimento de ~100%. Como foram realizadas outras adições de IN₃ a **11**, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 58 (item 2.1).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 403,3 mg (1,9 mmol) de **11**, obtendo-se após 10 horas de reação 651,3 mg (1,75 mmol) de um sólido branco, num rendimento corrigido de 87,5%.

Seguindo o procedimento geral **c**, utilizou-se 690,6 mg (3,4 mmol) de **11**, obtendo-se 1,1163 g (3,0 mmol) de um sólido amarelo, num rendimento de 88,2%.

P.F. : 144-146°C.

IV (KBr, cm^{-1}) : 3295 (N-H), 2098 (N_3), 1650 (C=O), 1558 (C-N-H).

RMN¹H (CDCl_3/TMS ; ppm) : **12 anti** 1,39 (s, 9H, CH_3); 4,35 (d, 1H, CH, $J=9,6$ Hz); 5,05 (d, 1H, CH, $J=9,2$ Hz); 5,95-6,05 (m, 1H, NH); 7,24-7,56 (m, 5H, Ph) / **13 anti** 1,17 (s, 9H, CH_3); 4,31 (d, 1H, CH, $J=6,5$ Hz); 5,63 (d, 1H, CH, $J=6,2$ Hz); 6,02-6,08 (m, 1H, NH); 7,24-7,56 (m, 5H, Ph) / **13 sin** 1,31 (s, 9H, CH_3); 3,74 (d, 1H, CH, $J=4,5$ Hz); 5,63 (d, 1H, CH, $J=4,4$ Hz); 6,15-6,22 (m, 1H, NH); 7,24-7,56 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl_3/TMS ; ppm) : **12 anti** 165,0 ; 136,8 ; 68,0 ; 51,9 ; 29,6 ; 28,3 / **13 anti** 165,2 ; 138,4 ; 71,4 ; 51,8 ; 29,5 ; 28,2 / **13 sin** 165,6 ; 139,7 ; 71,2 ; 52,0 ; 32,4 ; 28,4.

2.2.2 - Adição de IN_3 à N-benzil cinamamida **62**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 479,8 mg (2,0 mmol) de **62**, 2 ml de acetonitrila, 325,4 mg (5,0 mmol) de NaN_3 e 0,12 ml de ICl (2,3 mmol), obtendo-se após 2 horas e 30 minutos de reação, 738,9 mg (1,82 mmol) de um óleo amarelo ouro viscoso, num rendimento corrigido de 74,9%. Como foram realizadas outras adições de IN_3 a **62**, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 63 (item **2.2**).

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 478,5 mg (2,02 mmol) de **62**, obtendo-se após 1 hora de reação 800,8 mg (1,97 mmol) de um óleo amarelo ouro misturado a um sólido, num rendimento de 97,6%.

RMN¹H (CDCl_3/TMS ; ppm) : **63 anti** 4,59 (d, 1H, CH, $J=9,9$ Hz); 5,08 (d, 1H, CH, $J=9,9$ Hz); 7,21-7,51 (m, 5H, ϕ) / **64 anti** 4,49 (d, 1H, CH, $J=6,6$ Hz); 5,66 (d, 1H, CH, $J=6,6$ Hz); 7,21-7,51 (m, 5H, Ph) / **64 sin** 3,99 (d, 1H, CH, $J=5,1$ Hz); 5,65 (d, 1H, CH, $J=5,1$ Hz); 7,21-7,51 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl_3/TMS ; ppm) : **63 anti** 168,9 ; 137,8 ; 67,9 ; 43,8 ; 27,2 / **64 anti** 166,5 ; 138,6 ; 70,7 ; 43,3 ; 28,6 / **64 sin** 166,9 ; 137,1 ; 70,7 ; 43,5 ; 31,7.

2.2.3 - Adição de IN_3 à N-cinamoil- α -fenil-glicina **67**.

2.2.3.1 - Adição de IN_3 ao éster metílico derivado **68**.

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 1,0181 g (3,45 mmol) de **68**, 5,5 ml de acetonitrila, 488,2 mg (7,5 mmol) de NaN_3 e 0,2 ml (3,9 mmol) de ICl , sob atmosfera de N_2 , obtendo-se após 18 horas de reação 1,4679 g (3,16 mmol) de um sólido branco, num rendimento corrigido de 89,8%. Como foram realizadas outras adições de IN_3 a **68**, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 67 (item **2.3**).

P.F. : 167-169°C.

IV (KBr , cm^{-1}) : 3317 (N-H), 2100 (N_3), 1743 (C=O), 1653 (C=O), 1544 (C-N-H).

RMN¹H (CDCl_3/TMS ; ppm) : **69 (a)** 3,76 (s, 3H, OCH_3); 4,46 (d, 1H, CH, $J=9,4$ Hz); 5,02 (d, 1H, CH, $J=9,4$ Hz); 5,60 (d, 1H, CH, $J=6,0$ Hz); 7,15-7,18 (m, 1H, NH); 7,26-7,44 (m, 5H, Ph) / **69 (b)** 3,75 (s, 3H, OCH_3); 4,52 (d, 1H, CH, $J=9,5$ Hz); 5,04 (d, 1H, CH, $J=9,5$ Hz); 5,62 (d, 1H, CH, $J=7,0$ Hz); 7,15-7,18 (m, 1H, NH); 7,26-7,44 (m, 5H, Ph) / **70 anti** 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,43 (d, 1H, CH); 5,48 (d, 1H, CH); 5,54 (d, 1H, CH, $J=6,0$ Hz); 7,10-7,15 (m, 1H, NH); 7,26-7,44 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl_3/TMS ; ppm) : **69 (a)** 170,9 ; 167,7 ; 136,5 ; 68,3 ; 57,0 ; 53,0 ; 26,8 / **69 (b)** 171,0 ; 167,5 ; 135,8 ; 67,9 ; 56,9 ; 53,1 ; 26,9.

2.2.4 - Adição de IN_3 à N-cinamoil-L-Prolina **74**.

2.2.4.1 - Adição de IN_3 ao éster metílico derivado **75**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 450,8 mg (1,74 mmol) de **75**, 1,7 ml de acetonitrila, 293,5 mg (4,5 mmol) de NaN_3 e 0,1 ml (1,92 mmol) de ICl , obtendo-se após 24 horas de reação 687,4 mg (1,61 mmol) de um óleo amarelo ouro viscoso, num rendimento corrigido de 92,3%.

Seguindo o procedimento geral **b**, utilizou-se 676,8 mg (2,6 mmol) de **75**, 4,5 ml de acetonitrila, 404,4 mg (6,2 mmol) de NaN_3 e 0,15 ml (2,9 mmol) de ICl , sob atmosfera de N_2 , obtendo-se 1,1200 g (2,6 mmol) de um óleo amarelo, num rendimento corrigido de 97,0%. Como foram realizadas outras adições de IN_3 a **75**, os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 74 (item **2.4**).

IV (filme, cm^{-1}) : 2103 (N_3), 1743 (C=O), 1649 (C=O).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **76 (a)** 1,87-2,27 (m, 4H, CH₂); 3,53-3,79 (m, 2H, CH₂); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 4,31 (d, 1H, CH, J=10,7 Hz); 4,49 (m, 1H, CH); 5,07 (d, 1H, CH, J=10,6 Hz); 7,20-7,38 (m, 5H, Ph) / **76 (b)** 1,87-2,27 (m, 4H, CH₂); 3,53-3,79 (m, 2H, CH₂); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 4,36 (d, 1H, CH, J=10,5 Hz); 4,49 (m, 1H, CH); 5,05 (d, 1H, CH, J=10,6 Hz); 7,20-7,38 (m, 5H, Ph) / **77 (a)** 1,87-2,27 (m, 4H, CH₂); 3,53-3,79 (m, 2H, CH₂); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (d, 1H, CH, J=11,3 Hz); 4,51 (m, 1H, CH); 5,47 (d, 1H, CH, J=11,3 Hz); 7,20-7,38 (m, 5H, Ph) / **77 (b)** 1,87-2,27 (m, 4H, CH₂); 3,53-3,79 (m, 2H, CH₂); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 4,32 (d, 1H, CH, J=11,3 Hz); 4,51 (m, 1H, CH); 5,51 (d, 1H, CH, J=11,3 Hz); 7,20-7,38 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) : **76 (a)** 170,7 ; 165,7 ; 67,4 ; 58,7 ; 51,4 ; 46,6 ; 28,7 ; 24,3 ; 24,2 / **76 (b)** 170,8 ; 166,2 ; 67,3 ; 59,0 ; 51,7 ; 49,9 ; 28,8 ; 25,1 ; 24,5 / **77 (a)** 171,3 ; 165,6 ; 63,9 ; 58,7 ; 52,0 ; 46,9 ; 28,9 ; 27,8 ; 24,5 / **77 (b)** 171,2 ; 165,7 ; 64,0 ; 58,6 ; 52,4 ; 48,0 ; 29,0 ; 25,9 ; 24,2.

2.2.4.2 - Adição de IN₃ ao éster terc-butílico derivado **90**.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 279,9 mg (0,93 mmol) de **75**, 2 ml de acetonitrila, 127,8 mg (1,96 mmol) de NaN₃ e 0,05 ml (0,98 mmol) de ICl, obtendo-se após 19 horas de reação 404,7 mg (0,86 mmol) de um óleo amarelo alaranjado, num rendimento de 92,6%.

IV (filme, cm⁻¹) : 2102 (N₃), 1736 (C=O), 1654 (C=O), 1153 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : **91 (a)** 1,50 (s, 9H, CH₃); 1,80-2,35 (m, 4H, CH₂); 3,55-4,05 (m, 2H, CH₂); 4,10 (d, 1H, CH, J=10 Hz); 4,46 (m, 1H, CH); 5,22 (d, 1H, CH, J=10 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph) / **91 (b)** 1,43 (s, 9H, CH₃); 1,80-2,35 (m, 4H, CH₂); 3,55-4,05 (m, 2H, CH₂); 4,17 (d, 1H, CH, J=10 Hz); 4,46 (m, 1H, CH); 5,23 (d, 1H, CH, J=10 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph) / **92 (a)** 1,47 (s, 9H, CH₃); 1,80-2,35 (m, 4H, CH₂); 3,55-4,05 (m, 2H, CH₂); 4,34 (d, 1H, CH, J=11,2 Hz); 4,46 (m, 1H, CH); 5,57 (d, 1H, CH, J=11,2 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph) / **92 (b)** 1,49 (s, 9H, CH₃); 1,80-2,35 (m, 4H, CH₂); 3,55-4,05 (m, 2H, CH₂); 4,28 (d, 1H, CH, J=11,2 Hz); 4,46 (m, 1H, CH); 5,58 (d, 1H, CH, J=11,2 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph)

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : **91 (a)** 170,4 ; 166,8 ; 83,0 ; 66,6 ; 60,7 ; 46,9 ; 28,8 ; 27,5 ; 26,1 ; 22,7 / **91 (b)** 170,3 ; 166,9 ; 81,2 ; 67,8 ; 59,9 ; 47,0 ; 31,0 ; 28,2 ; 25,0 ; 22,2 / **92 (a)** 170,7 ; 165,8 ; 81,6 ; 64,3 ; 60,1 ; 47,4 ; 29,2 ; 27,9 ; 27,7 ; 24,6 / **92 (b)** 170,6 ; 165,7 ; 81,7 ; 64,5 ; 60,3 ; 47,3 ; 31,2 ; 28,5 ; 28,1 ; 24,3.

2.3 - Tratamento da iodo azida com base.

Procedimento geral a (DABCO) : À uma solução de 1 mmol da iodo azida em 10 ml de acetona foram adicionados 134,6 mg (1,2 mmol) de DABCO. Após solubilização total da base, o sistema foi deixado tampado, à temperatura ambiente, por um período de 48 horas. Passado esse tempo de repouso, os cristais de DABCOHI foram removidos, evaporou-se a acetona, e adicionou-se 20 ml de água destilada. Prosseguiu-se a extração com diclorometano (5 x 5 ml), lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 20 ml) e secou-se com Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se o produto desejado.

2.3.1 - Tratamento de **12 anti** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 375,8 mg (1,01 mmol) da iodo azida **12 anti**, obtendo-se 235,8 mg de um óleo amarelo ouro viscoso (item **2.1**).

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : **58** 1,31 (s, 9H, CH₃); 2,68 (s, 1H, CH); 5,4-5,5 (m, 1H, NH); 7,30-7,90 (m, 5H, Ph) / **59 E** 1,12 (s, 9H, CH₃); 5,71 (s, 1H, CH); 6,2-6,4 (m, 1H, NH); 7,30-7,90 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : **58** 170,4 ; 147,3 ; 137,7 ; 51,6 ; 32,3 ; 28,8 / **59 E** 162,7 ; 132,9 ; 123,2 ; 112,9 ; 51,3 ; 28,4.

2.3.2 - Tratamento de **13 anti** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 374,1 mg (1,01 mmol) da iodo azida **12 anti**, obtendo-se 242,8 mg de um óleo amarelo ouro viscoso (item **2.1**).

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : **58** 1,31 (s, 9H, CH₃); 2,68 (s, 1H, CH); 5,4-5,5 (m, 1H, NH); 7,20-7,92 (m, 5H, Ph) / **59 E** 1,12 (s, 9H, CH₃); 5,71 (s, 1H, CH); 6,2-6,4 (m, 1H, NH); 7,20-7,92 (m, 5H, Ph) / **60 E** 1,24 (s, 9H, CH₃); 6,38 (s, 1H, CH); 7,20-7,92 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : **58** 170,4 ; 147,3 ; 137,7 ; 51,6 ; 32,3 ; 28,8 / **59 E** 162,7 ; 132,9 ; 123,2 ; 112,9 ; 51,3 ; 28,4 / **60 E** 167,7 ; 134,4 ; 118,8 ; 53,7.

2.3.3 - Tratamento de **69 anti** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 153,1 mg (0,33 mmol) da iodo azida **69 anti**, 7 ml de acetona e 77,6 mg (0,69 mmol) de DABCO, obtendo-se após 18 horas de repouso, 161,0 mg de um óleo amarelo ouro viscoso (item **2.3**).

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : **71 E** 3,70 (s, 3H, OCH₃); 5,80 (s, 1H, CH); 6,10-6,40 (m, 1H, NH); 7,23-7,93 (m, 5H, Ph) / **72 (a)** 2,82 (s, 1H, CH); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 5,60 (d, 1H, CH, J=7,2 Hz); 6,67 (d, 1H, NH, J=7,0 Hz); 7,23-7,93 (m, 5H, Ph) / **72 (b)** 3,16 (s, 1H, CH); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 5,59 (d, 1H, CH, J=7,4 Hz); 6,55 (d, 1H, NH, J=7,2 Hz); 7,23-7,93 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : **72 (a)** 171,0 ; 170,0 ; 161,4 ; 136,2 ; 56,3 ; 52,9 ; 31,4 / **72 (b)** 170,9 ; 170,1 ; 161,6 ; 136,1 ; 56,3 ; 52,7 ; 31,3.

2.3.4 - Tratamento de **76 anti** com base.

Seguindo o procedimento geral **a**, utilizou-se 437,2 mg (1,02 mmol) da iodo azida **76 anti**, 10 ml de acetona e 180,3 mg (1,61 mmol) de DABCO, obtendo-se após 20 horas de repouso, 312,8 mg de um óleo alaranjado viscoso, num rendimento de 95,8% (item **2.4**).

IV (filme, cm⁻¹) : 2110 (N₃), 1744 (C=O), 1648 (C=O), 1647 (C=C).

RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) : **78 E** 1,70-2,12 (m, 4H, CH₂); 3,30-3,80 (m, 2H, CH₂); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 4,25 (m, 1H, CH); 5,81 (s, 1H, CH); 7,20-7,80 (m, 5H, Ph).

2.4 - Preparação da azirina derivada.

2.4.1 - Preparação da azirina **72**.

Refluxou-se uma solução de 160,9 mg (0,48 mmol) da vinil azida **71 E** em 25 ml de benzeno, por 17 horas a 80°C. Evaporou-se o solvente, obtendo-se 121,8 mg (mmol) de um sólido amarelo, num rendimento de %.

RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) : **72 (a)** 2,82 (s, 1H, CH); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 5,60 (d, 1H, CH, J=7,2 Hz); 6,67 (d, 1H, NH, J=7,0 Hz); 7,23-7,93 (m, 5H, Ph) / **72 (b)** 3,16 (s, 1H, CH); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 5,59 (d, 1H, CH, J=7,4 Hz); 6,55 (d, 1H, NH, J=7,2 Hz); 7,23-7,93 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) : **72 (a)** 171,0 ; 170,0 ; 161,4 ; 136,2 ; 56,3 ; 52,9 ; 31,4 / **72 (b)** 170,9 ; 170,1 ; 161,6 ; 136,1 ; 56,3 ; 52,7 ; 31,3.

2.4.2 - Preparação da azirina **79**.

Uma solução de 312,8 mg (1,0 mmol) da vinil azida **78 E** em 40 ml de benzeno foi refluxada a 75°C por um período de 15 horas. Evaporou-se o benzeno, obtendo-se 315,4 mg de um óleo alaranjado viscoso, num rendimento de ~100% (item **2.4**).

IV (filme, cm^{-1}) : 1742 (C=O), 1648 (C=O), 1648 (C=N).

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **79 (a)** 1,87-2,19 (m, 4H, CH_2); 2,85 (s, 1H, CH); 3,55-3,84 (m, 2H, CH_2); 3,62 (s, 3H, OCH_3); 4,39 (m, 1H, CH); 7,20-7,87 (m, 5H, Ph) / **79 (b)** 1,87-2,19 (m, 4H, CH_2); 2,84 (s, 1H, CH); 3,55-3,84 (m, 2H, CH_2); 3,62 (s, 3H, OCH_3); 4,39 (m, 1H, CH); 7,20-7,87 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (CCl_4/TMS ; ppm) : **79 (a)** 171,6 ; 168,0 ; 158,5 ; 58,5 ; 51,4 ; 46,4 ; 29,2 ; 28,6 ; 24,7 / **79 (b)** 172,3 ; 168,1 ; 158,4 ; 58,7 ; 52,0 ; 46,6 ; 31,2 ; 29,4 ; 22,2.

2.5 - Tratamento com TBAB.

2.5.1 - Tratamento de **13 anti** com TBAB.

Uma solução de 114,9 mg (0,31 mmol) da iodo azida **13 anti**, 26,2 mg (0,46 mmol) de KOH e 41,0 mg (0,13 mmol) de TBAB, em 8 ml de benzeno e 1 gota de água foi aquecida a 45°C por um período de 45 horas. Após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 15 ml de benzeno e lavou-se a fase orgânica com água destilada. Secou-se com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente, obtendo-se 77,1 mg de um óleo alaranjado.

RMN¹H (CCl_4/TMS ; ppm) : **60 Z** 1,42 (s, 9H, CH_3); 6,29 (s, 1H, NH); 6,52 (s, 1H, CH); 7,12-7,82 (m, 5H, Ph) / **61 cis** 1,25 (s, 9H, CH_3); 4,64 (d, 1H, CH, $J=5,2$ Hz); 4,78 (d, 1H, CH, $J=5,2$ Hz); 7,12-7,82 (m, 5H, Ph).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Hassner, A. ; Fowler, F. ; Levy, L. ; **J.Am.Chem.Soc.** , 89 , 2077 (1967).
- (2) Hassner, A. ; Fowler, F. ; **J.Org.Chem.** , 33 , 2686 (1968).
- (3) Hassner, A. ; Boerwinkle, F. ; Levy, L. ; **J.Am.Chem.Soc.** , 92 , 4879 (1970).
- (4) Hassner, A. ; Boerwinkle, F. ; **J.Am.Chem.Soc.** , 90 , 216 (1968).
- (5) L'abbé, G. ; Hassner, A. ; **J.Org.Chem.** , 36 , 258 (1971).
- (6) Cambie, R. ; Jurlina, J. ; Rutledge, P. ; Woodgate, P. ; **J.Chem.Soc.Perkin I** , 327 (1982).
- (7) Hassner, A. ; Boerwinkle, F. ; **Tetr. Lett.** , 38 , 3309 (1969).
- (8) Cambie, R. ; Jurlina, J. ; Rutledge, P. ; Woodgate, P. ; **J.Chem.Soc.Perkin I** , 315 (1982).
- (9) Nobre, C.M.S. - Tese de Doutorado em andamento.
- (10) Voet, D.; Voet, J.; "Biochemistry", John Wiley&Sons, 1990.
- (11) Breitmaier, E. ; Volter, W. "Carbon-13 NMR Spectroscopy", VCH, 199-200 (1989).
- (12) Hassner, A. ; Levy, L. ; **J.Am.Chem.Soc.** , 87 , 4203 (1965).
- (13) Cambie, R. ; Jurlina, J. ; Rutledge, P. ; Woodgate, P. ; **J.Chem.Soc.Perkin I** , 180 (1979).
- (14) Sá, Marcus M.; Tese de Doutorado, UNICAMP (1995).
- (15) Hassner, A. ; **J.Org.Chem.** , 33 , 2684 (1968).
- (16) a-)Morrison, R. ; Boyd, R. ; "Organic Chemistry", Allyn and Bacon Inc., New York, 5 ed., (1987); b-) Carey, F. ; Sundberg, R. ; "Advanced Organic Chemistry", 3 ed, Plenum Press, 1990; c-) Scudder, P.; "Electron Flow in Organic Chemistry", John Wiley&Sons, 186-189 (1992).
- (17) Hassner, A. ; L'abbé, G. ; Miller, M. ; **J.Am.Chem.Soc.** , 93 , 981 (1971).
- (18) L'abbé, G. ; Hassner, A. ; **Angew.Chem.Int.** , 10 , 98 (1971).
- (19) Heasley, V. ; Spaite, D. ; Shellhamer, D. ; **J.Org.Chem.** , 44 , 2608 (1979).
- (20) Hassner, A. ; Fowler, F. ; **J.Am.Chem.Soc.** , 90 , 2869 (1968).
- (21) Harvey, G. ; Ratts, K. ; **J.Org.Chem.** , 31 , 3907 (1966).
- (22) Connoly, J. ; Aikinniyi, J. ; Purushothaman, K. ; Sarada, A. ; **J.Chem.Soc.Perkin I** , 12 , 3171 (1979).
- (23) Bucher, C. ; Linden, A.; Heimgartner, H.; **Helv.Chim.Acta**, 78 , 935 (1995).
- (24) O sistema mostrado na Figura 17 foi desenvolvido e aperfeiçoado por Silvio Cunha a partir da referência : **J.Am.Chem.Soc.** , 51 , 3561 (1929).

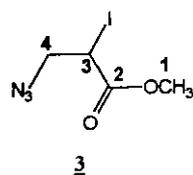
- (25) Vogel, A. I.; "A Textbook of Practical Organic Chemistry", 3 ed., 927 (1956).
- (26) Orsini, F.; Ricca, G.; **Org.Magn.Resson.**, 22, 653 (1984).
- (27) Mohacsi, E.; **Synth.Comm.**, 12 (6), 453 (1982).
- (28) Mitchell, P.J.S. **P 14771a**, 16-jul-1965, CA : 63 (1965).
- (29) **Org. Synth., Coll. vol. 3**, 714 (1955).
- (30) Anderson, G.; Callahan, F.M.; **J.Am.Chem.Soc.** , 82 , 3359 (1960).

ESPECTROS

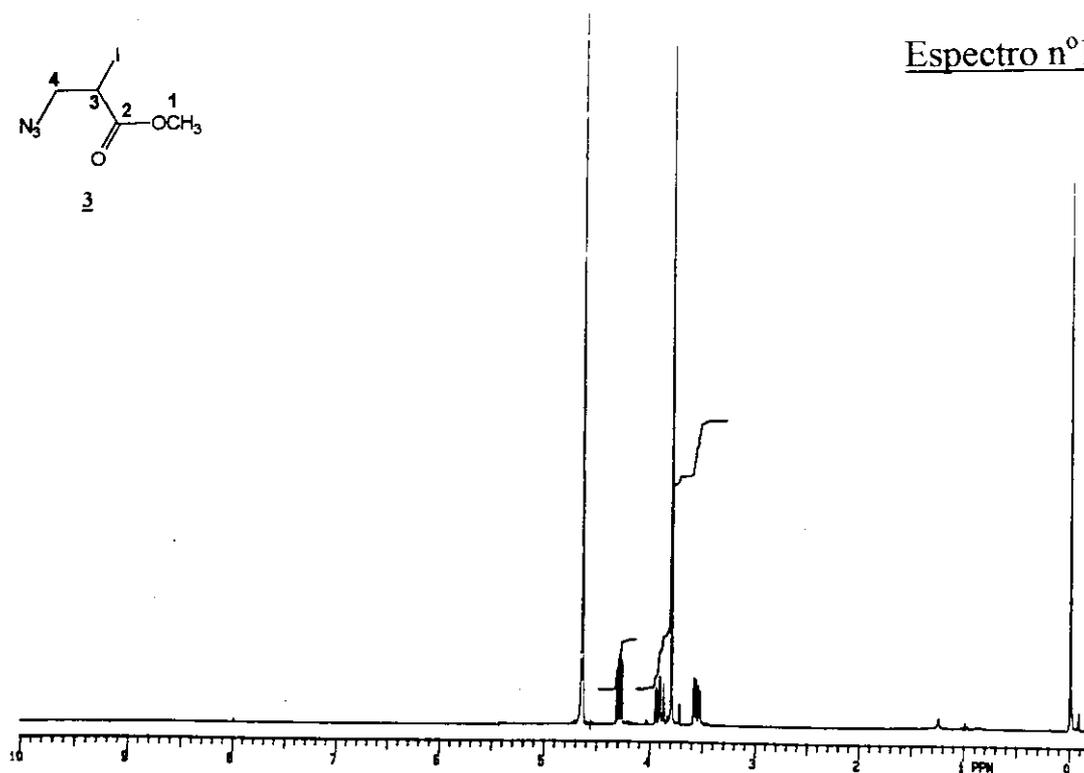
<u>Espectro n°1</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 3	151(verso)
<u>Espectro n°2</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 3	152
<u>Espectro n°3</u> - RMN ¹³ C/DEPT 135 (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 3	152
<u>Espectro n°4</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) da diazida 21	152(verso)
<u>Espectro n°5</u> - RMN ¹³ C (CDCl ₃ /TMS; ppm) da diazida 21	152(verso)
<u>Espectro n°6</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da vinil azida 4	153
<u>Espectro n°7</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das vinil azidas 4 e 22	153
<u>Espectro n°8</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 30	153(verso)
<u>Espectro n°9</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 30	153(verso)
<u>Espectro n°10</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas 30 e 31	154
<u>Espectro n°11</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas 30 e 31	154
<u>Espectro n°12</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da vinil azida 32 E	154(verso)
<u>Espectro n°13</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) da vinil azida 32 E	154(verso)
<u>Espectro n°14</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da diazida 33	155
<u>Espectro n°15</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) da diazida 33	155
<u>Espectro n°16</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas 36 anti e 36 sin	155(verso)
<u>Espectro n°17</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas 36 anti e 36 sin	155(verso)
<u>Espectro n°18</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da vinil azida 37 E	156
<u>Espectro n°19</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das vinil azidas 37 E , 37 Z e 39 Z	156
<u>Espectro n°20</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas 43 anti e 43 sin	156(verso)
<u>Espectro n°21</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas 43 anti e 43 sin	156(verso)
<u>Espectro n°22</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das diazidas 46 anti e 46 sin	157
<u>Espectro n°23</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) das diazidas 46 anti e 46 sin	157
<u>Espectro n°24</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das vinil azidas 47 E e 47 Z	157(verso)
<u>Espectro n°25</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 49	157(verso)
<u>Espectro n°26</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 49	158
<u>Espectro n°27</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 49 e da diazida 51	158
<u>Espectro n°28</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 49 e da diazida 51	158(verso)
<u>Espectro n°29</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da iodo azida 8 anti	158(verso)

<u>Espectro n°30</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>9 anti</u> e <u>9 sin</u>	159
<u>Espectro n°31</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>9 anti</u> e <u>9 sin</u>	159
<u>Espectro n°32</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>55 anti + sin</u> e <u>56 anti + sin</u>	159(verso)
<u>Espectro n°33</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) da iodo azida <u>12 anti</u>	159(verso)
<u>Espectro n°34</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>12 anti</u> e <u>13 anti + sin</u>	160
<u>Espectro n°35</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) da vinil azida <u>10 Z</u>	160
<u>Espectro n°36</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) dos compostos <u>58</u> , <u>59 E</u> e <u>60 E</u>	160(verso)
<u>Espectro n°37</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>63 anti</u> e <u>64 anti + sin</u>	160(verso)
<u>Espectro n°38</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) do éster metílico <u>68</u> derivado da α-fenil-glicina	161
<u>Espectro n°39</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) da iodo azida <u>69 anti</u>	161
<u>Espectro n°40</u> - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS; ppm) da azirina <u>72</u>	161(verso)
<u>Espectro n°41</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>76 anti</u> e <u>77 anti</u> (T= 273 K)	161(verso)
<u>Espectro n°42</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das iodo azidas <u>76 anti</u> e <u>77 anti</u> (T= 373 K)	162
<u>Espectro n°43</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) das vinil azidas <u>78 E</u> , <u>78 Z</u> , <u>80 E</u> , <u>80 Z</u> , e da azirina <u>79</u>	162
<u>Espectro n°44</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) do éster terc-butílico <u>90</u> derivado da L-prolina (T=273 K)	162(verso)
<u>Espectro n°45</u> - RMN ¹³ C (CCl ₄ /TMS; ppm) do éster terc-butílico <u>90</u> derivado da L-prolina (T=273 K)	162(verso)
<u>Espectro n°46</u> - RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS; ppm) do éster terc-butílico <u>90</u> derivado da L-prolina (T=343 K)	163

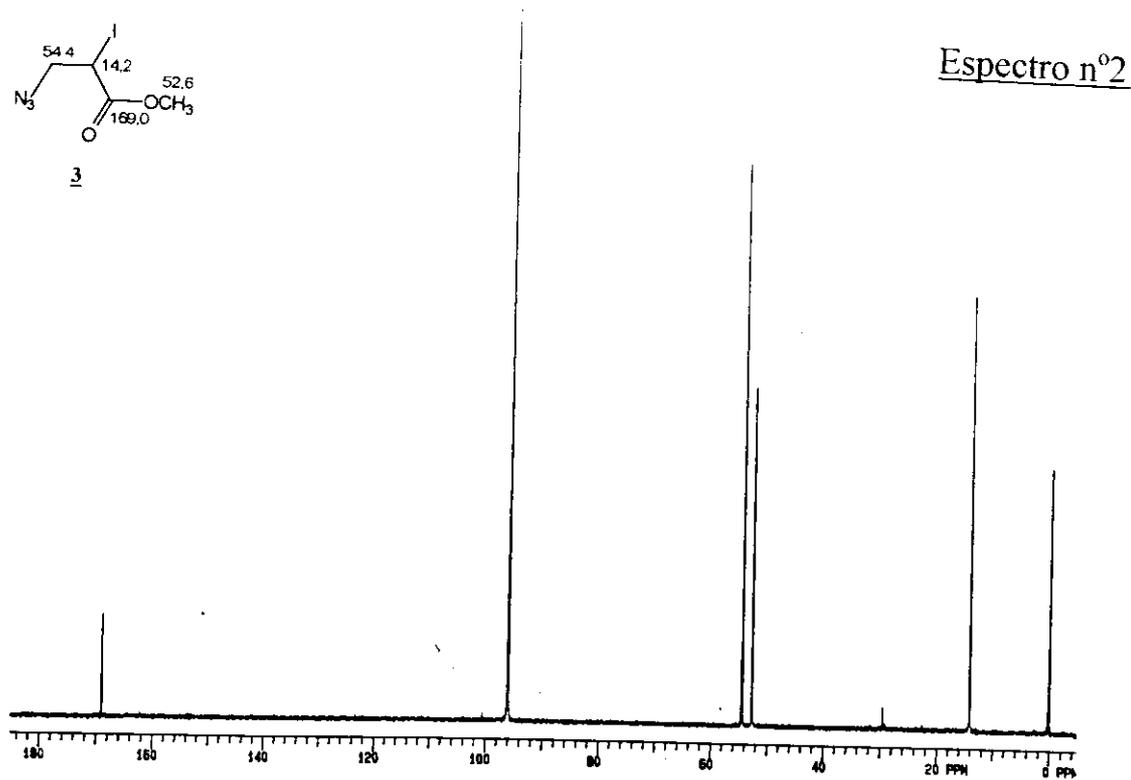
Espectro nº1 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 3.



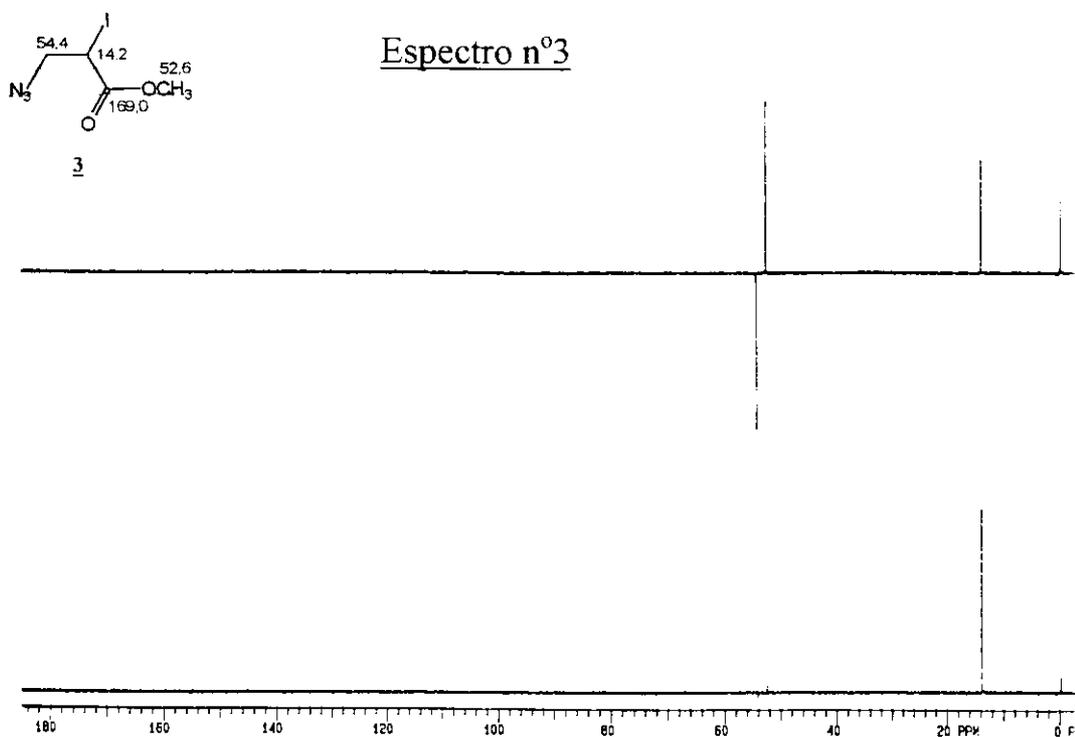
Espectro nº1



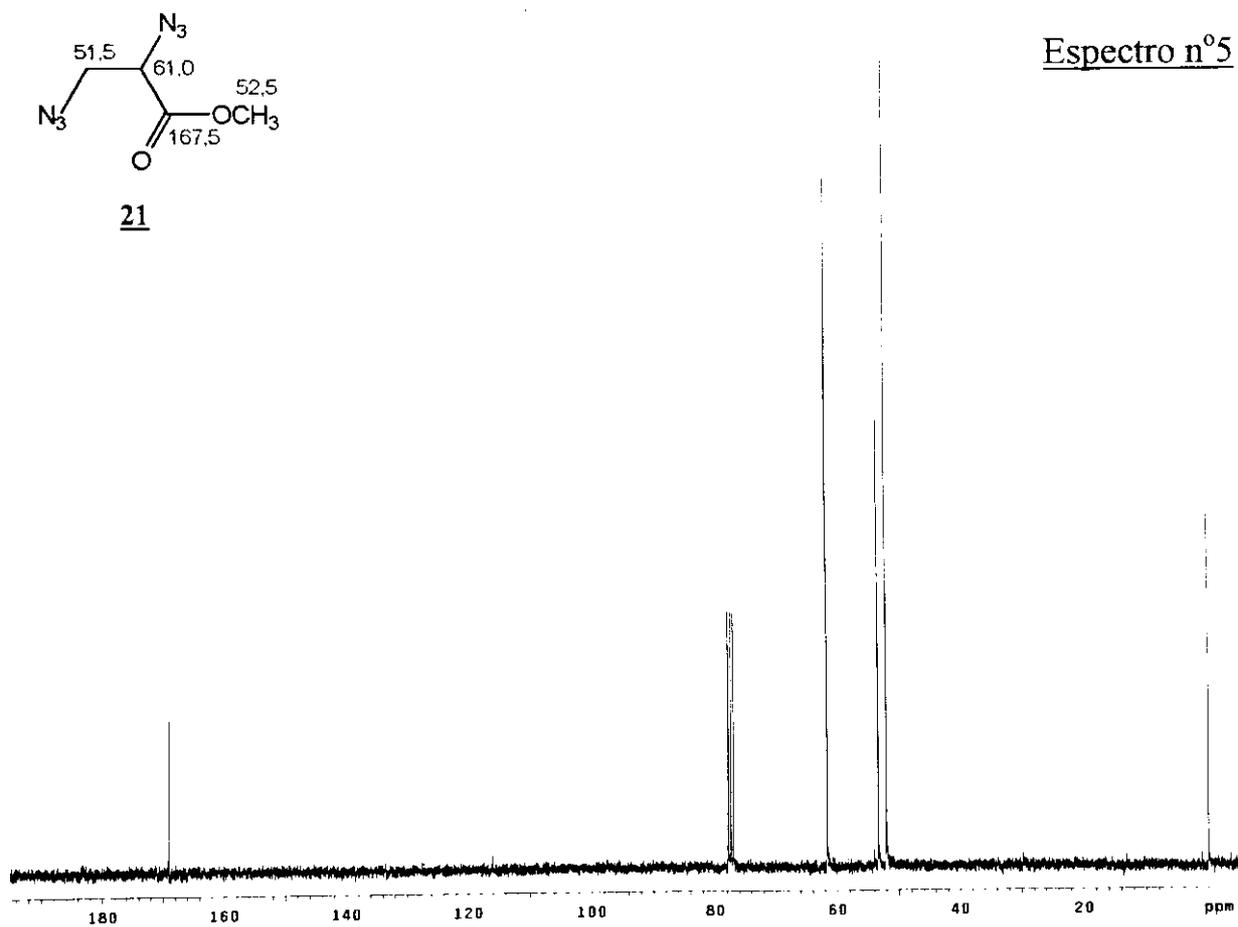
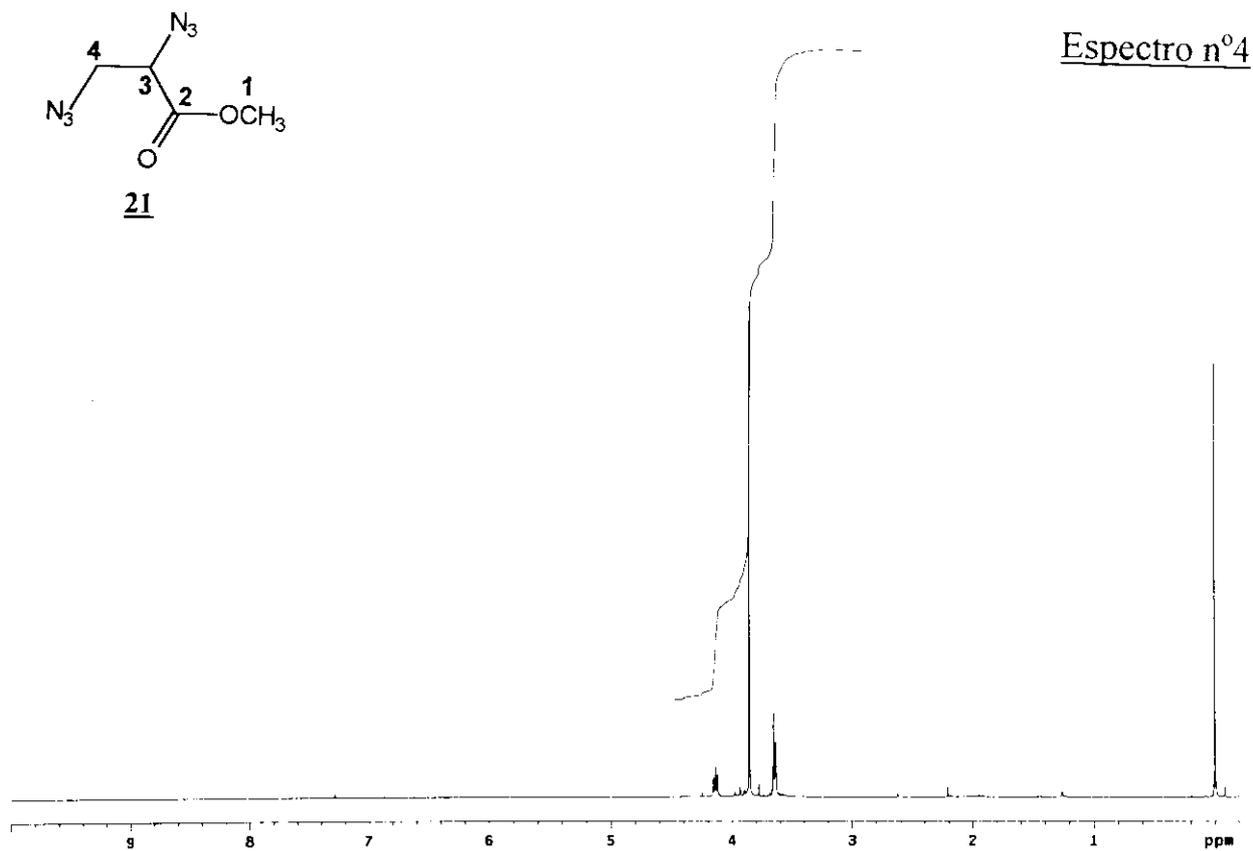
Espectro n°2 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 3.



Espectro n°3 - RMN¹³C/DEPT 135 (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 3.

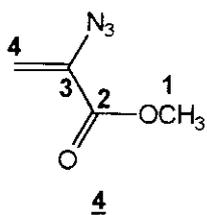


Espectro n°4 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) da diazida 21.

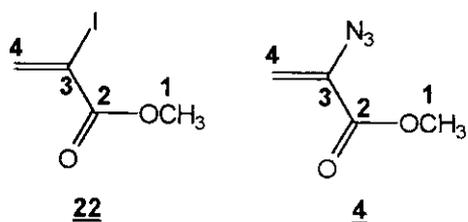
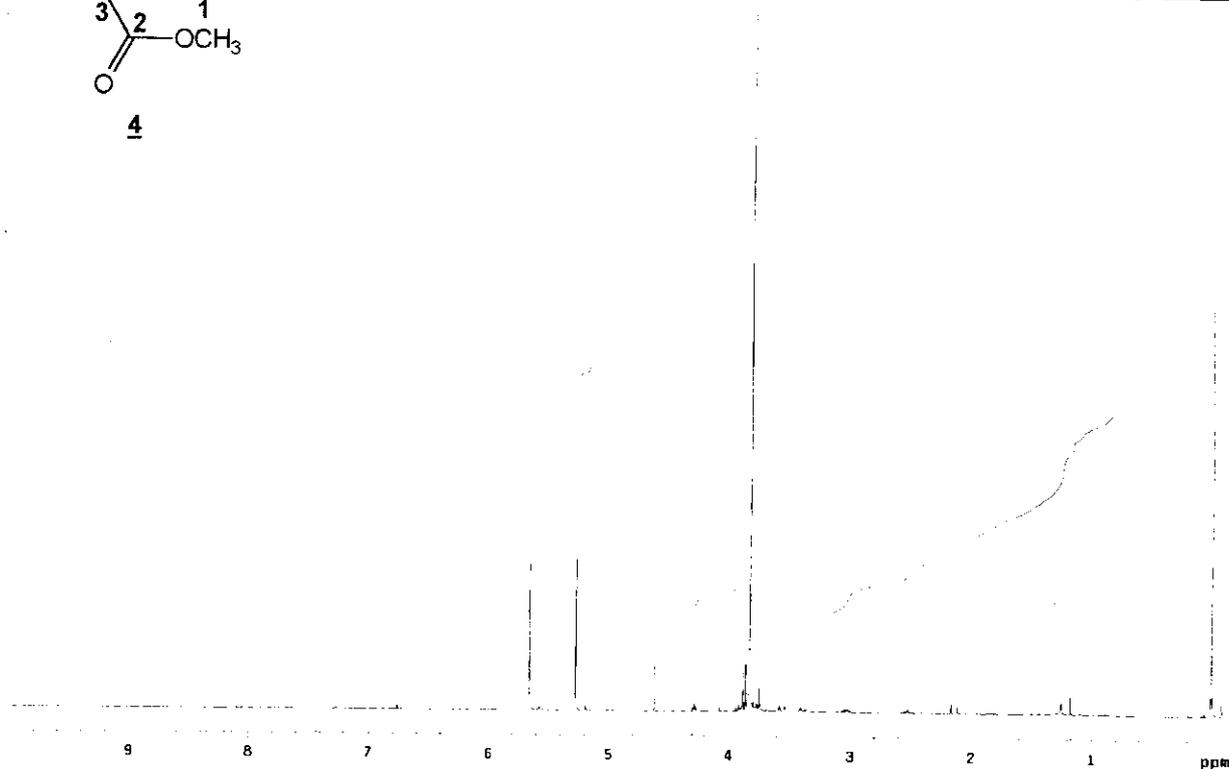


Espectro n°5 - RMN¹³C (CDCl₃/TMS; ppm) da diazida 21

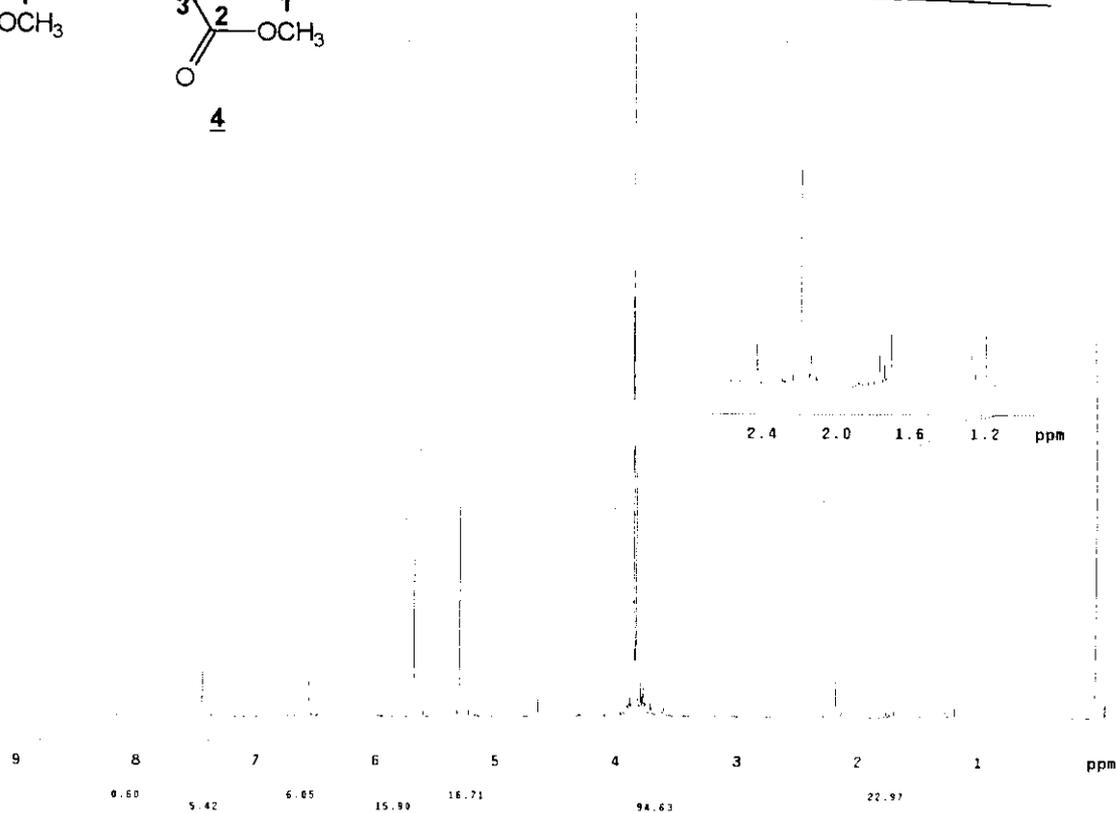
Espectro n°6 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da vinil azida 4.



Espectro n°6

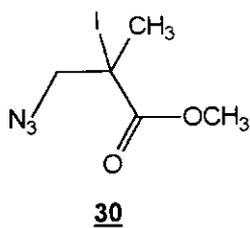


Espectro n°7

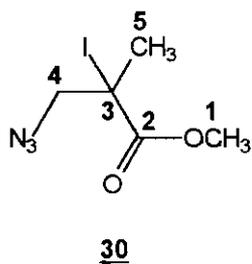
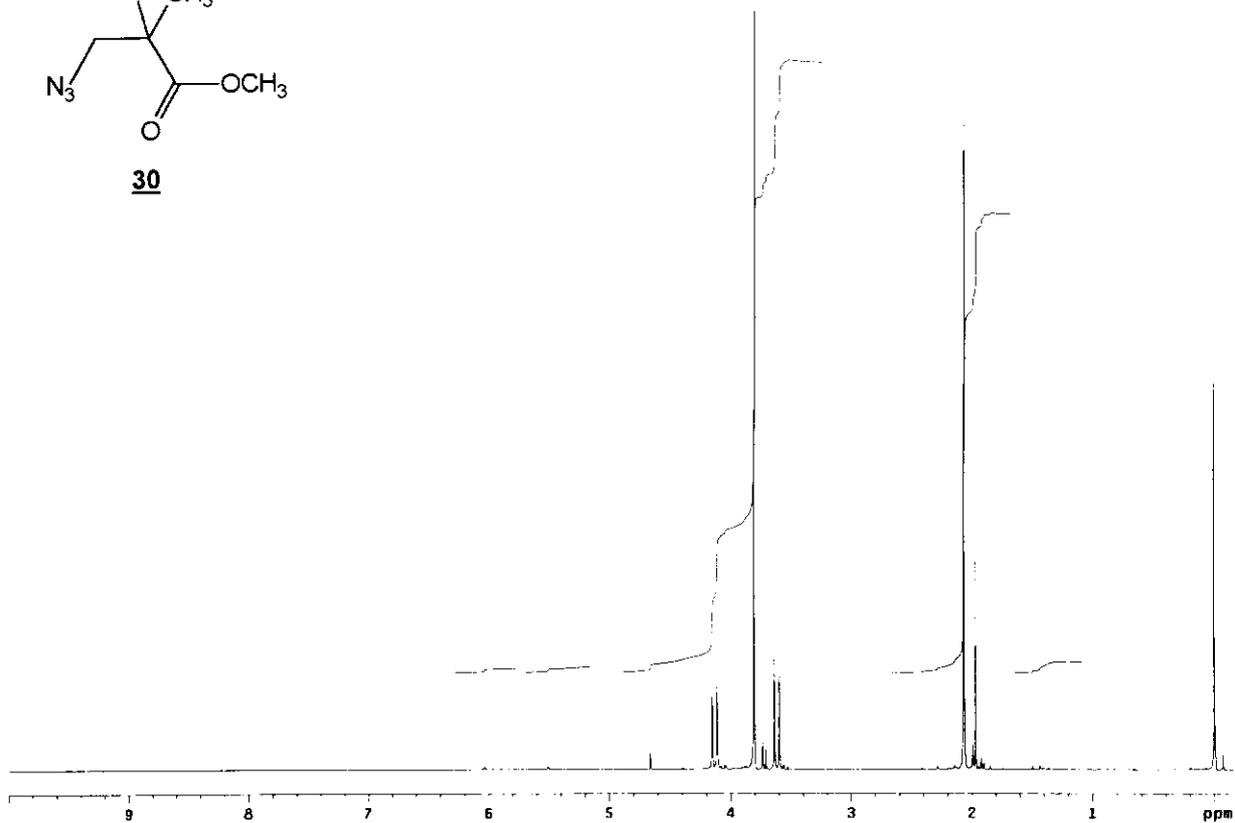


Espectro n°7 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das vinil azidas **4** e **22**

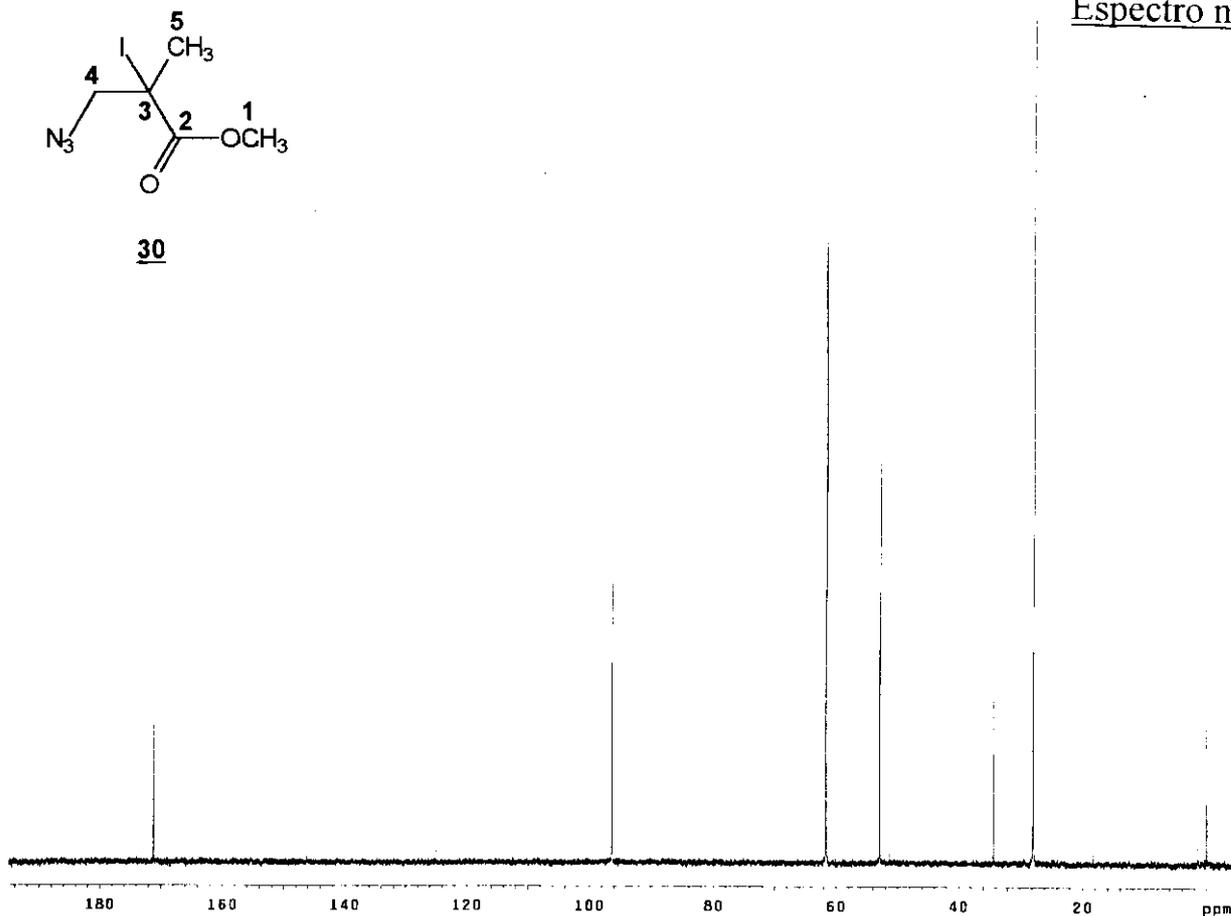
Espectro n°8 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 30.



Espectro n°8

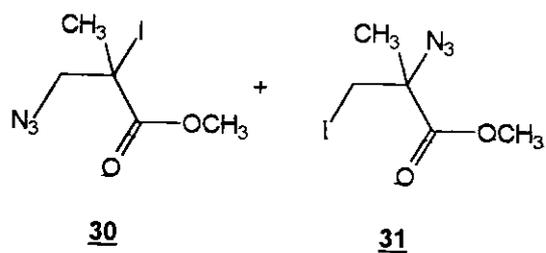


Espectro n°9

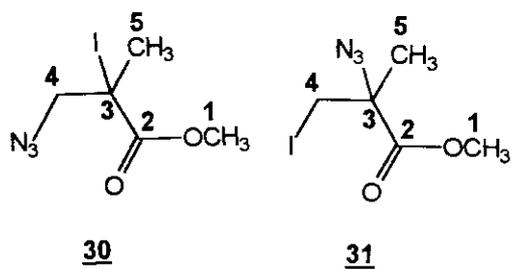
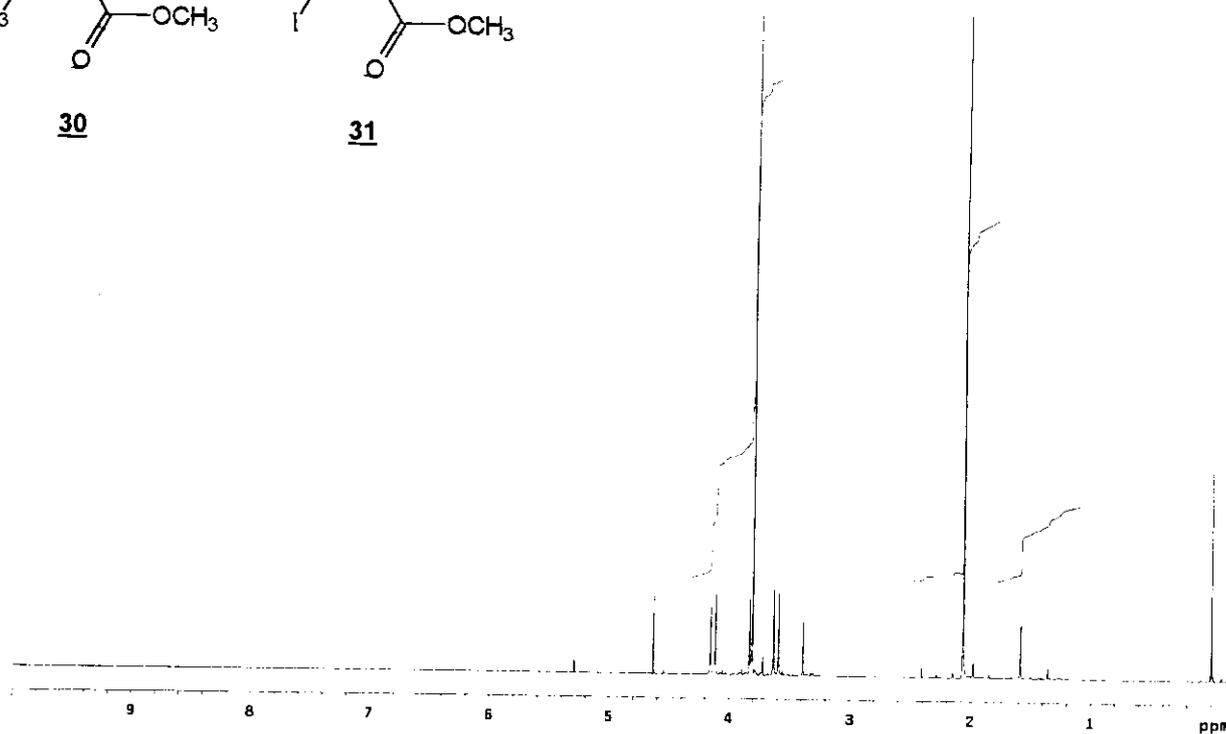


Espectro n°9 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 30

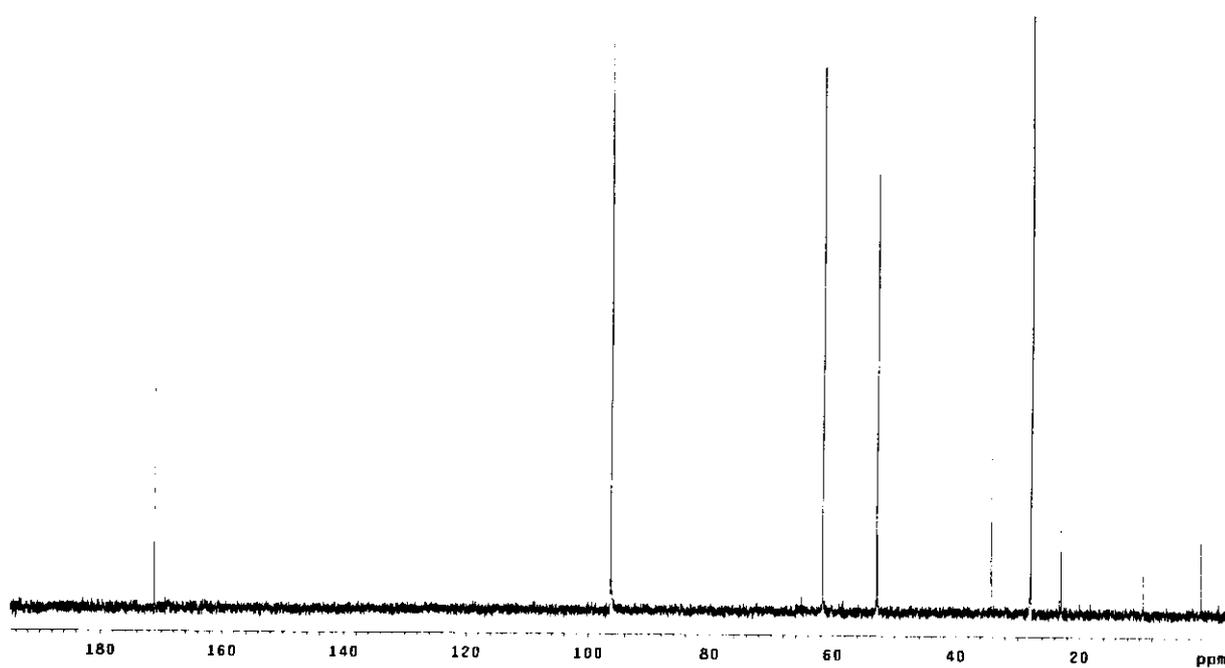
Espectro n°10 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 30 e 31.



Espectro n°10



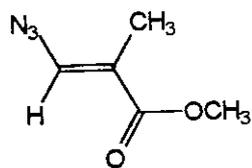
Espectro n°11



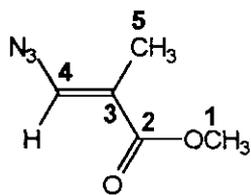
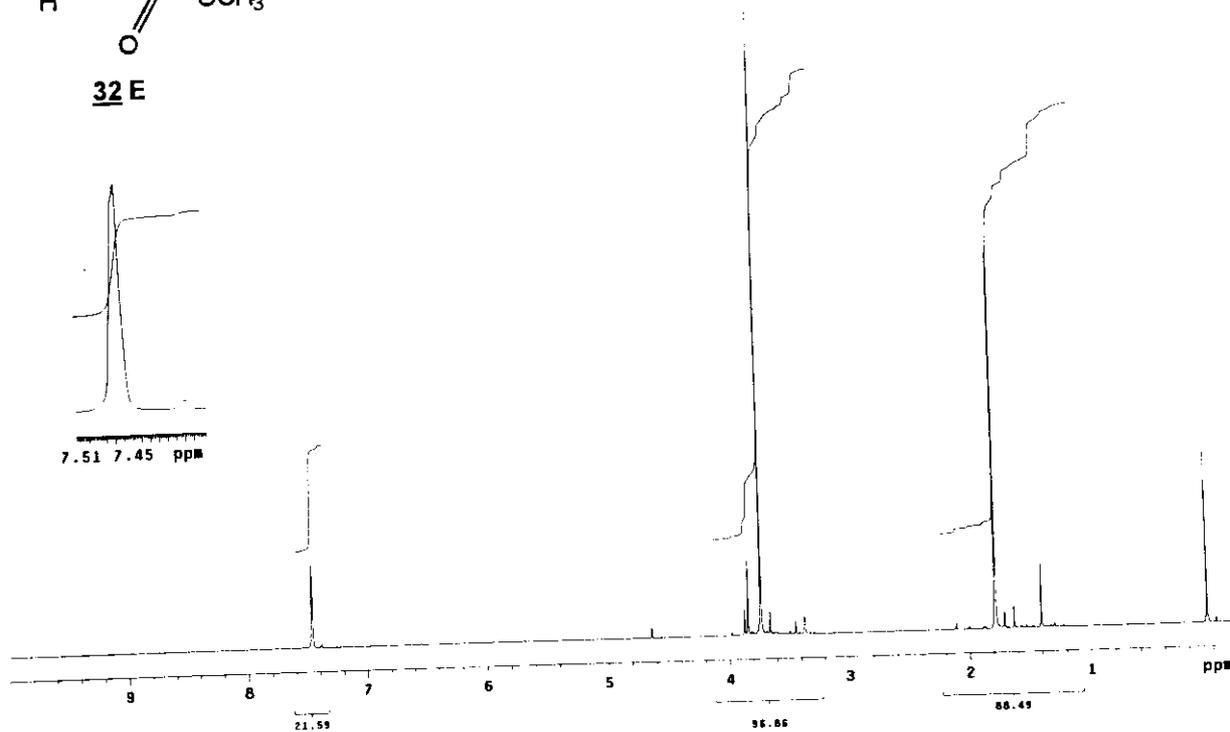
Espectro n°11 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 30 e 31.

Espectro nº12 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da vinil azida **32 E**.

Espectro nº12

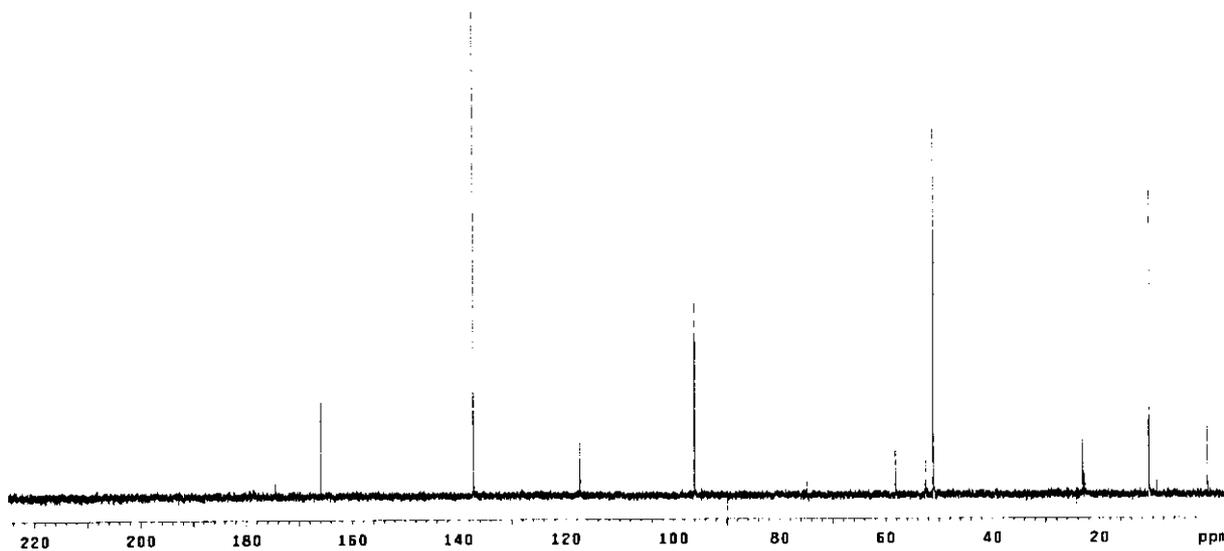


32 E



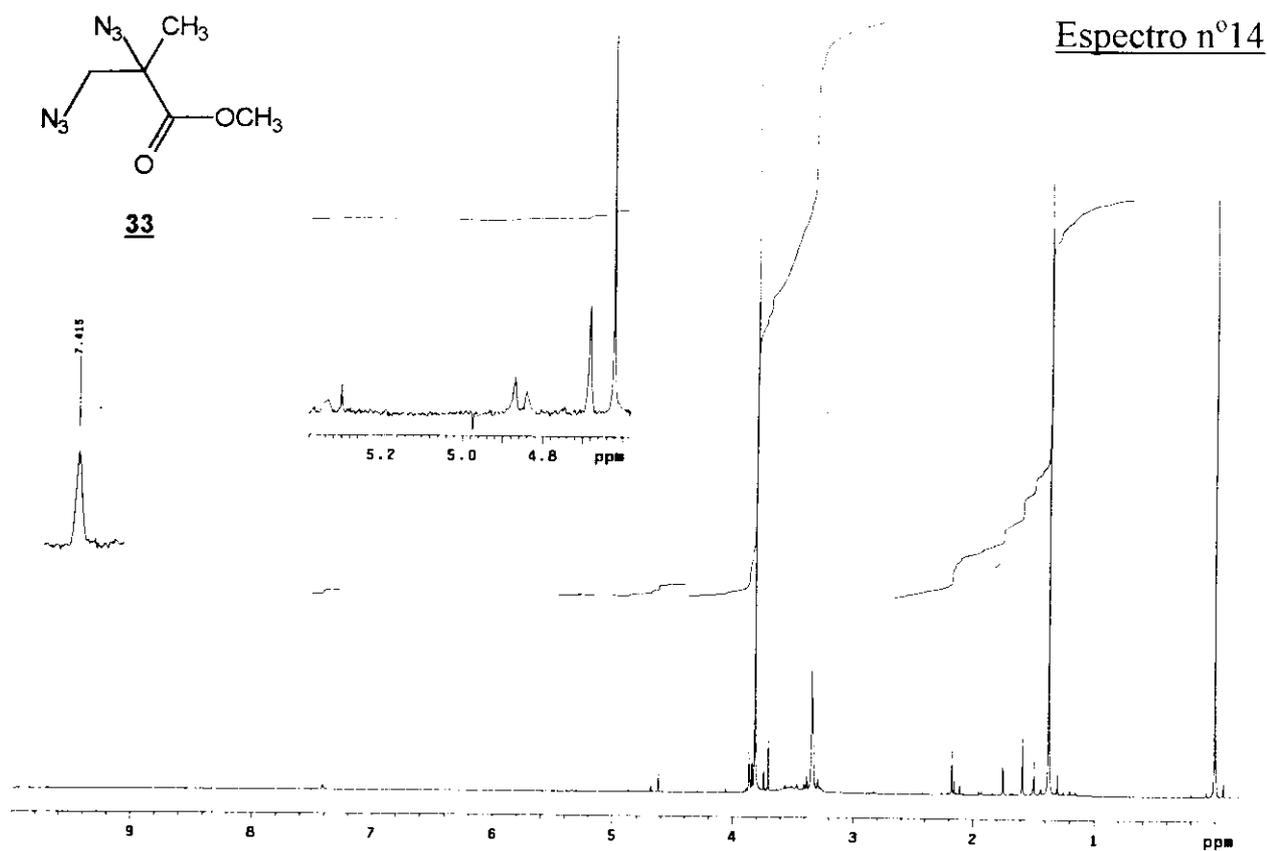
32 E

Espectro nº13

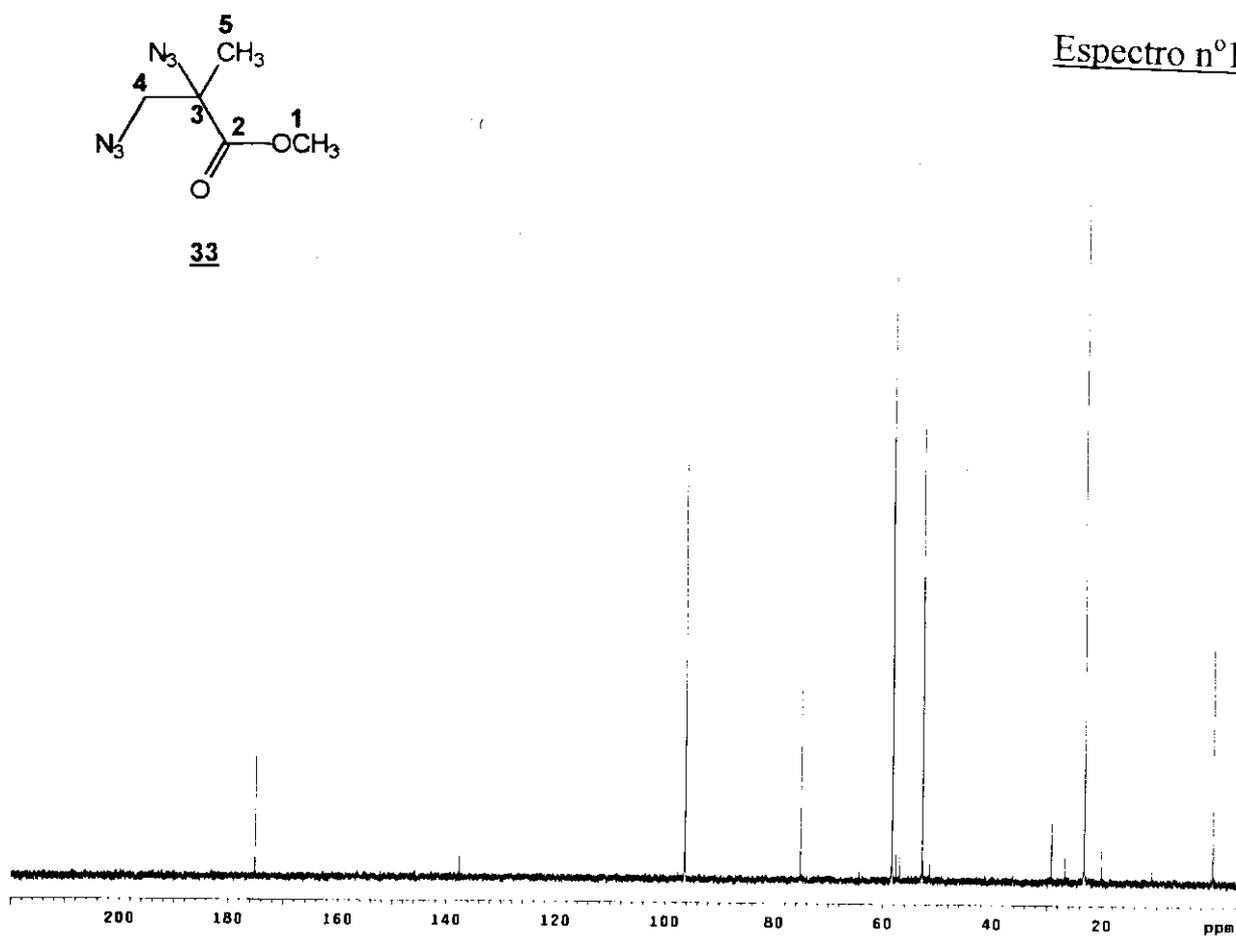


Espectro nº13 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) da vinil azida **32 E**.

Espectro nº14 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da diazida **33**.

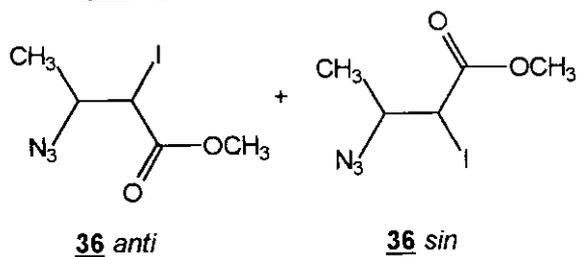


Espectro nº15

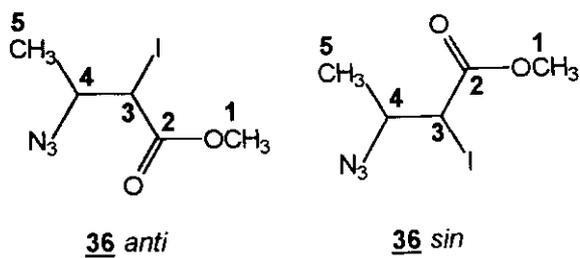
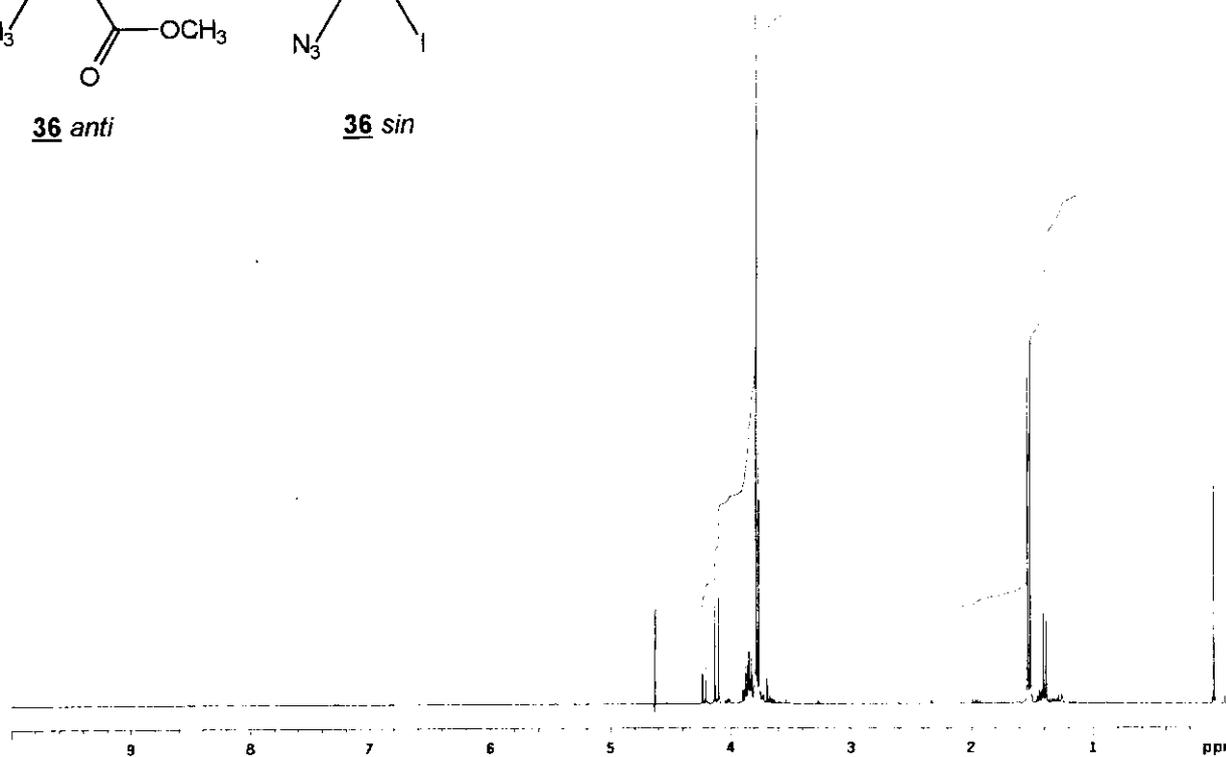


Espectro nº15 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) da diazida **33**.

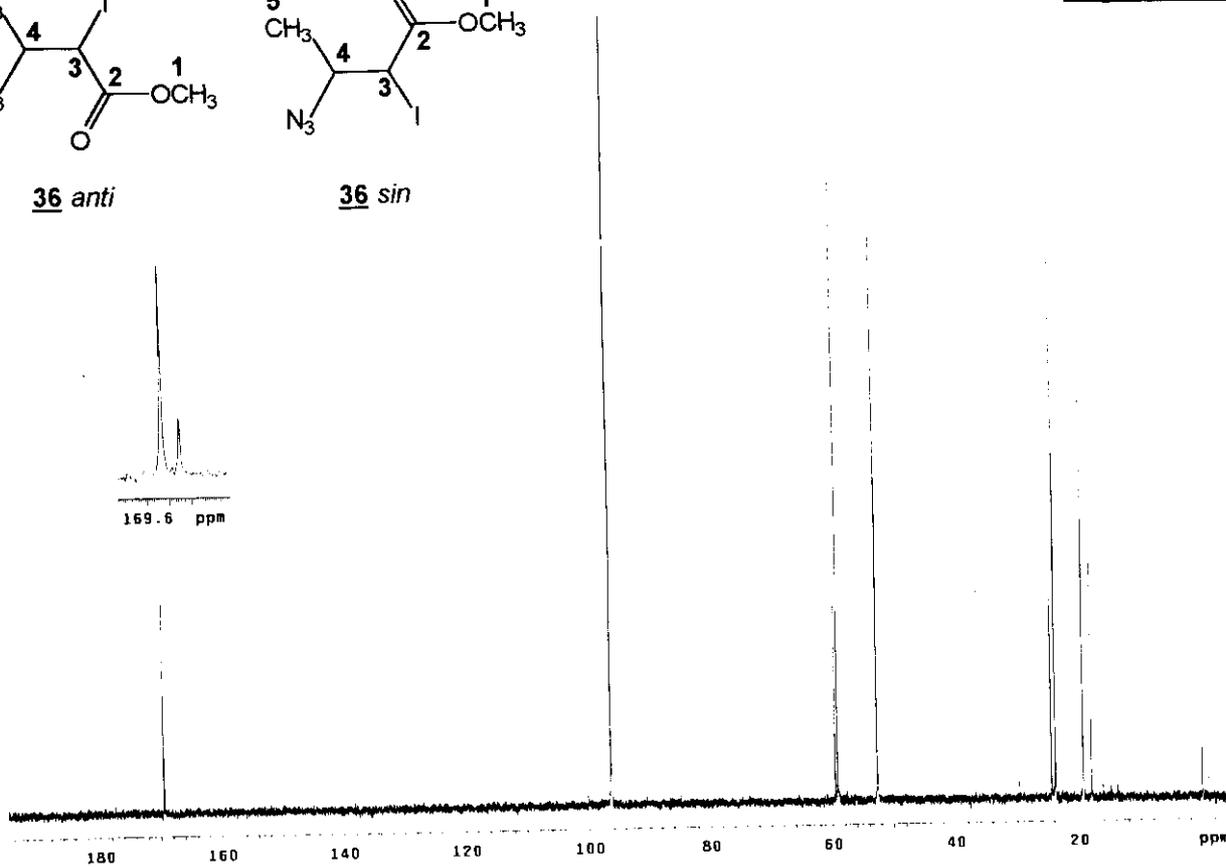
Espectro nº16 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 36 anti e 36 sin.



Espectro nº16

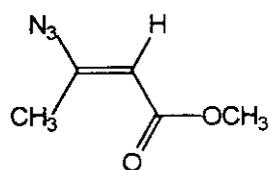


Espectro nº17



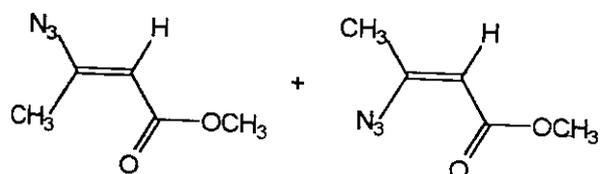
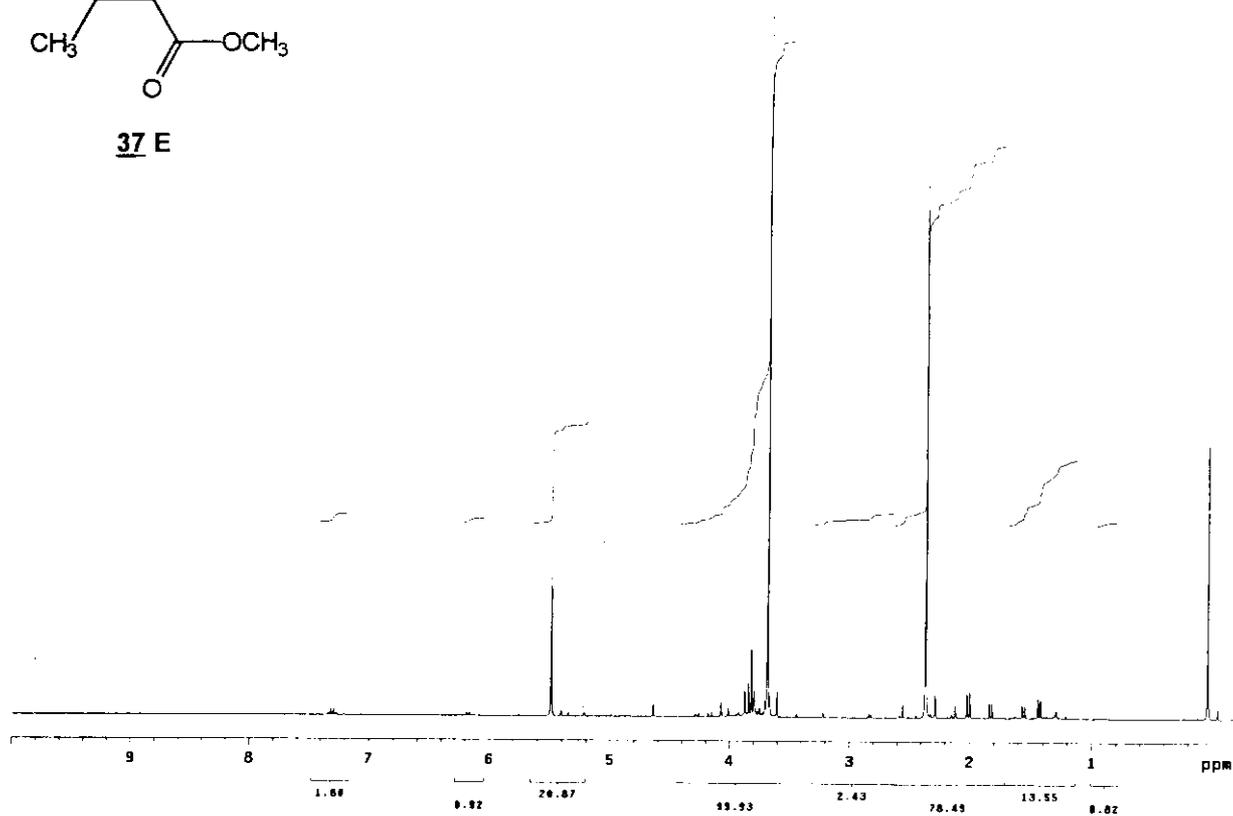
Espectro nº17 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 36 anti e 36 sin.

Espectro nº18 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da vinil azida 37 E.



37 E

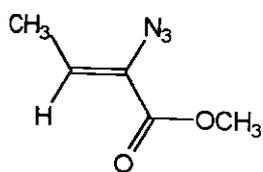
Espectro nº18



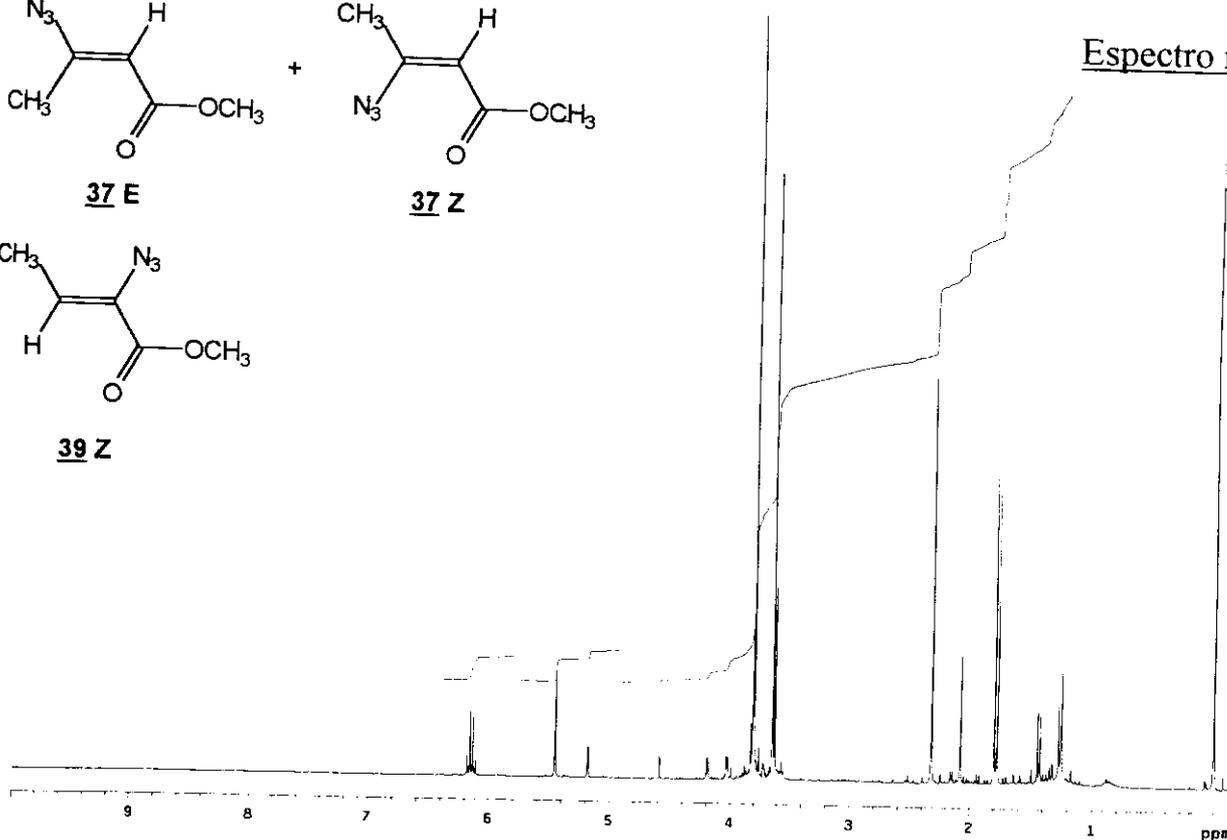
37 E

37 Z

Espectro nº19

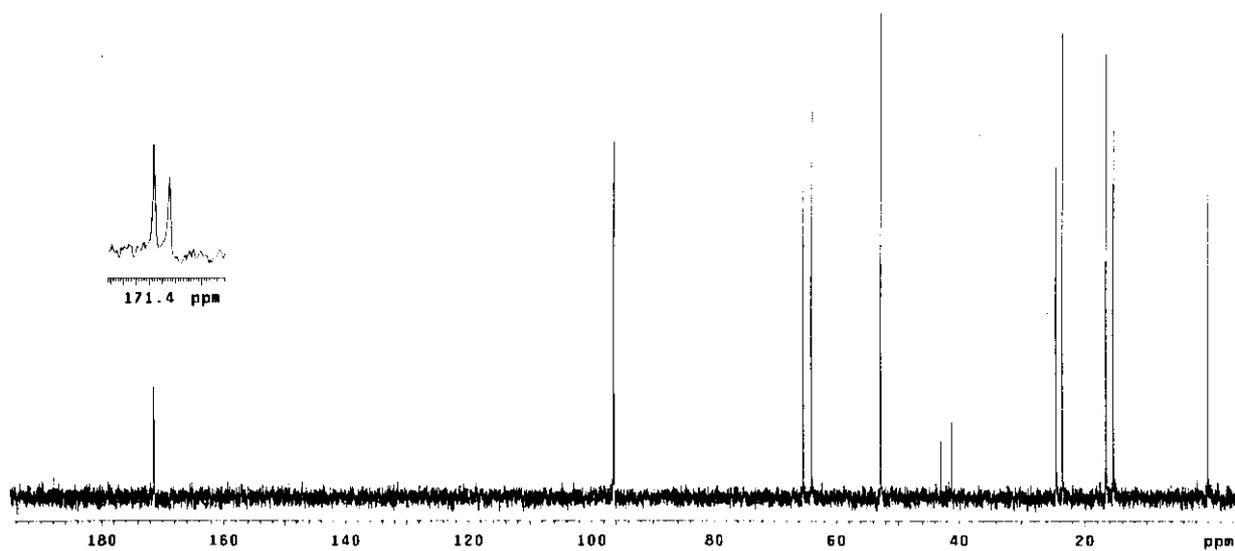
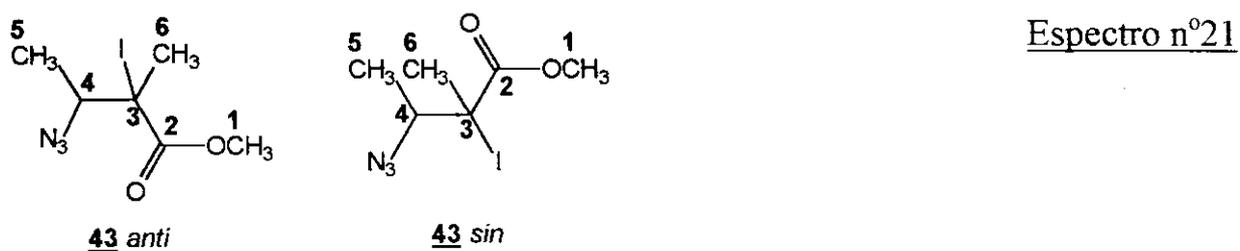
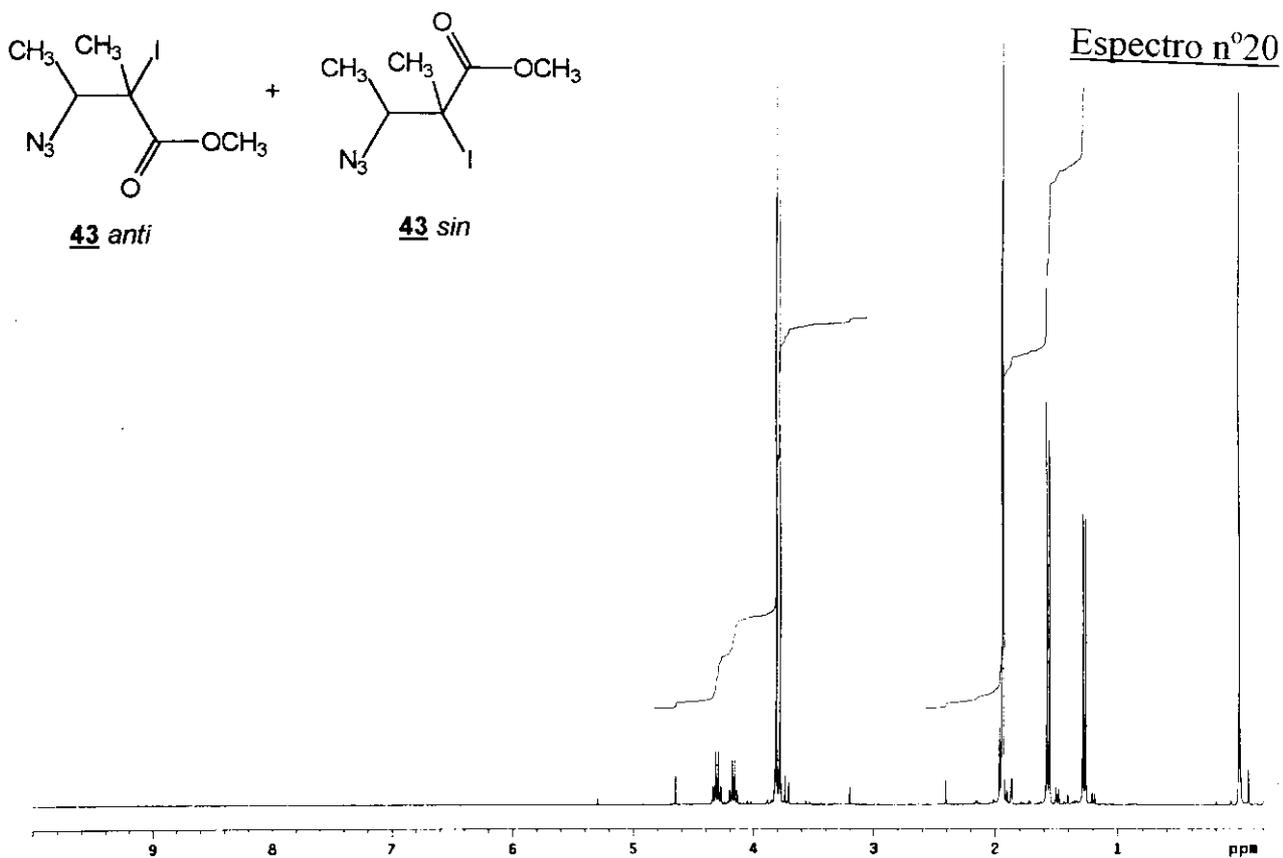


39 Z

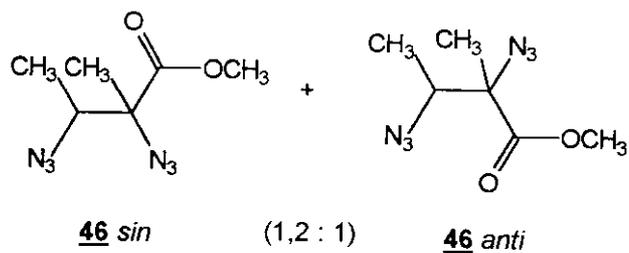


Espectro nº19 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das vinil azidas 37 E/Z e 39 Z.

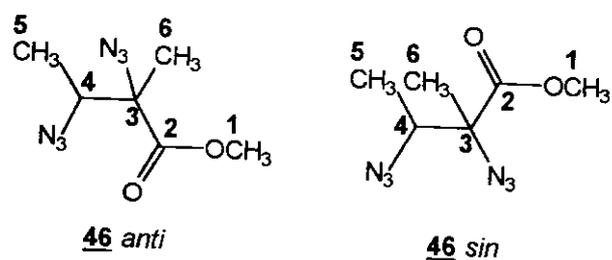
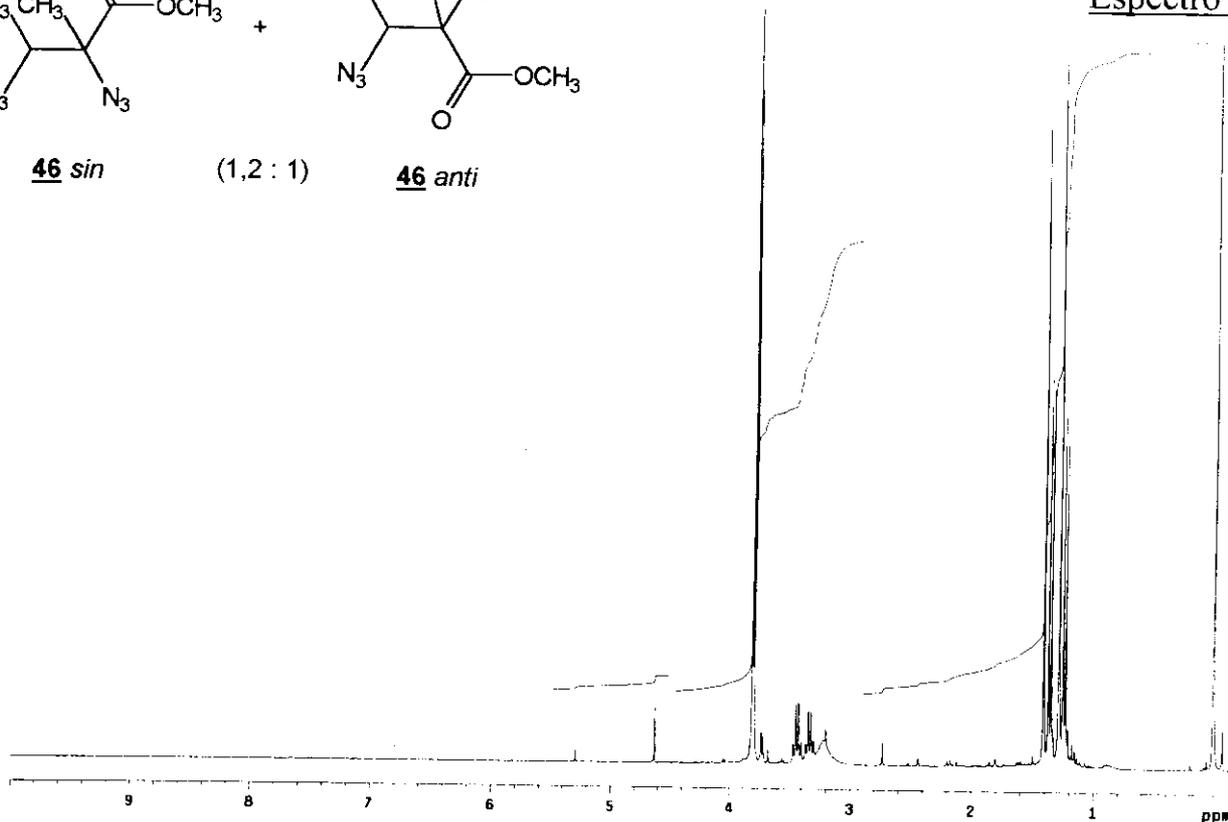
Espectro n°20 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas **43 anti** e **43 sin**.



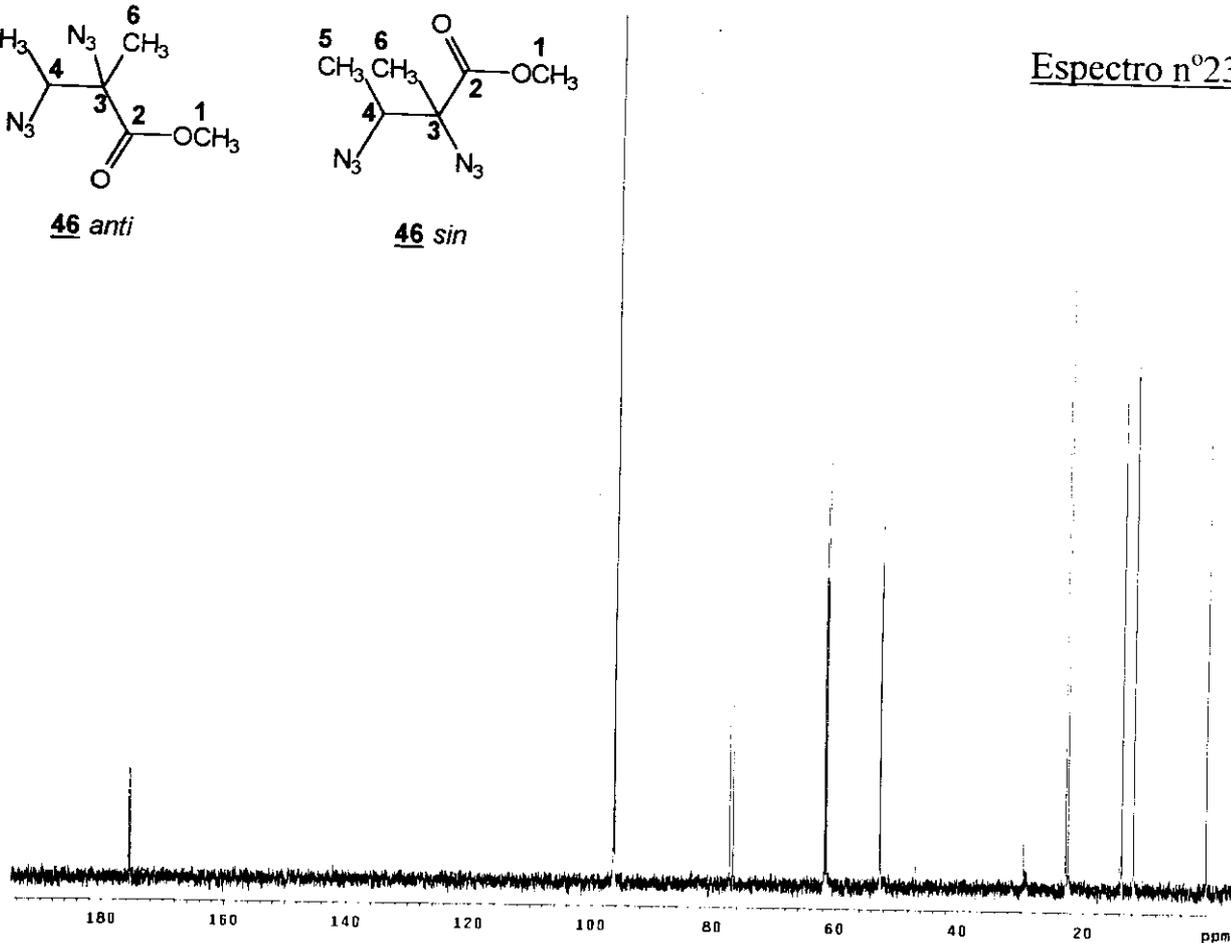
Espectro n°21 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas **43 anti** e **43 sin**.



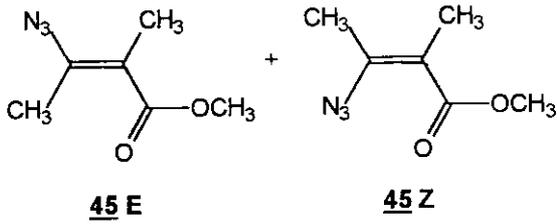
Espectro n°22



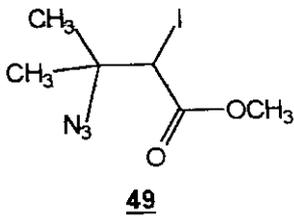
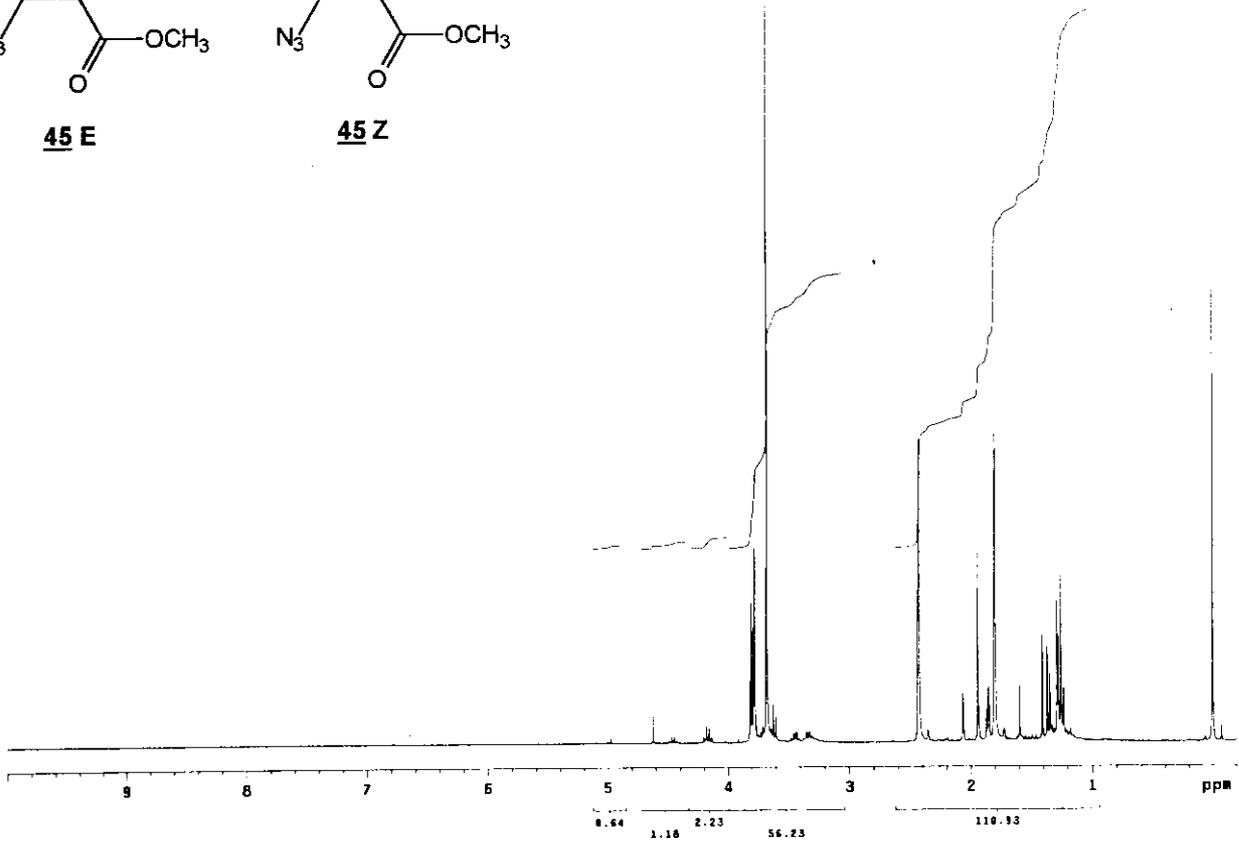
Espectro n°23



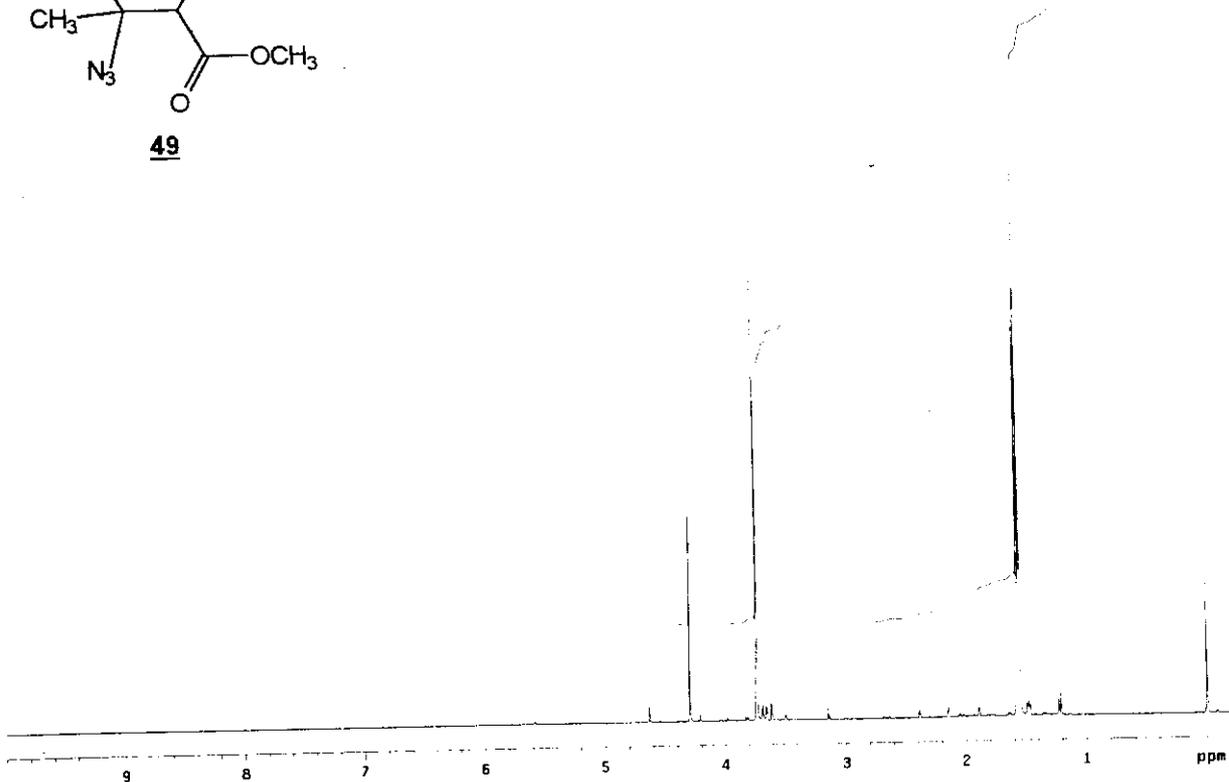
Espectro n°24 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das vinil azidas 47 E e 47 Z.



Espectro n°24

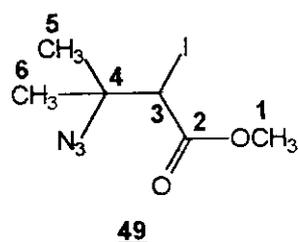


Espectro n°25

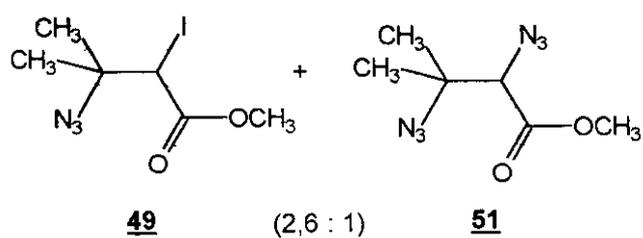
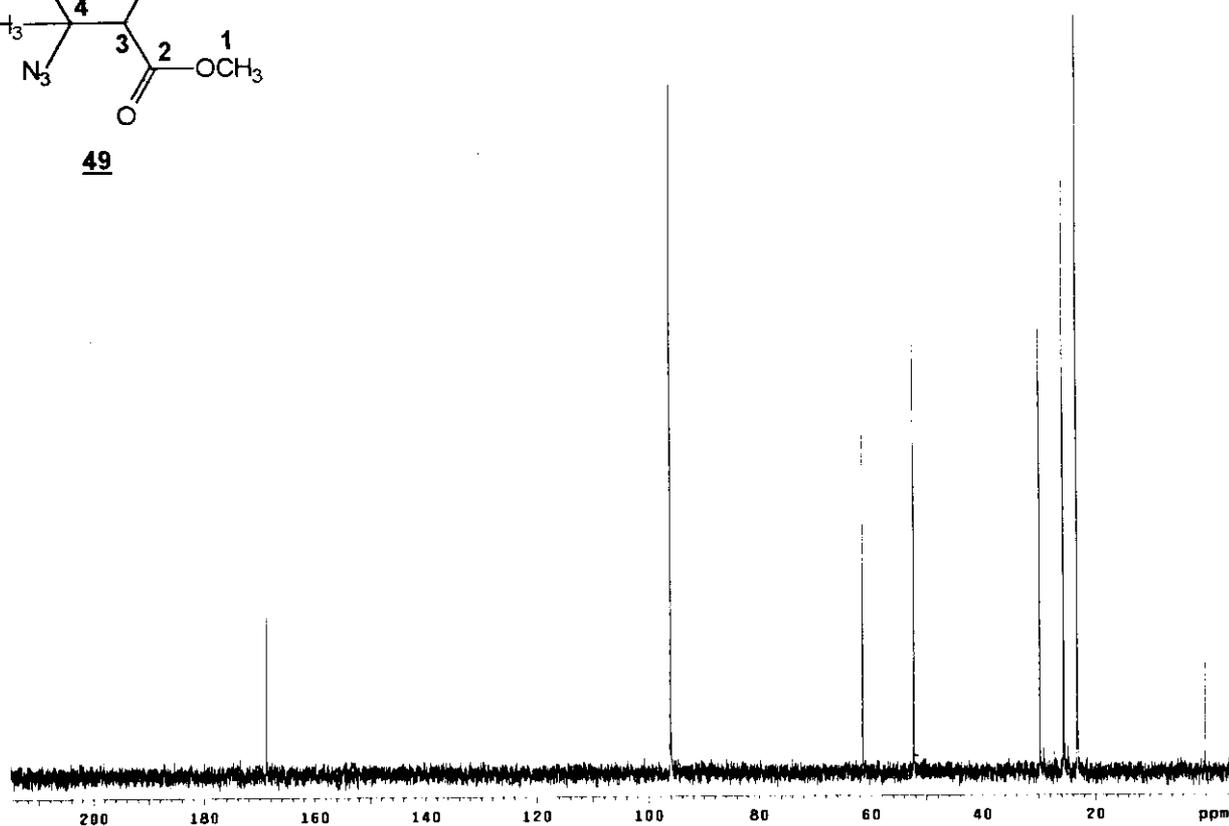


Espectro n°25 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 49.

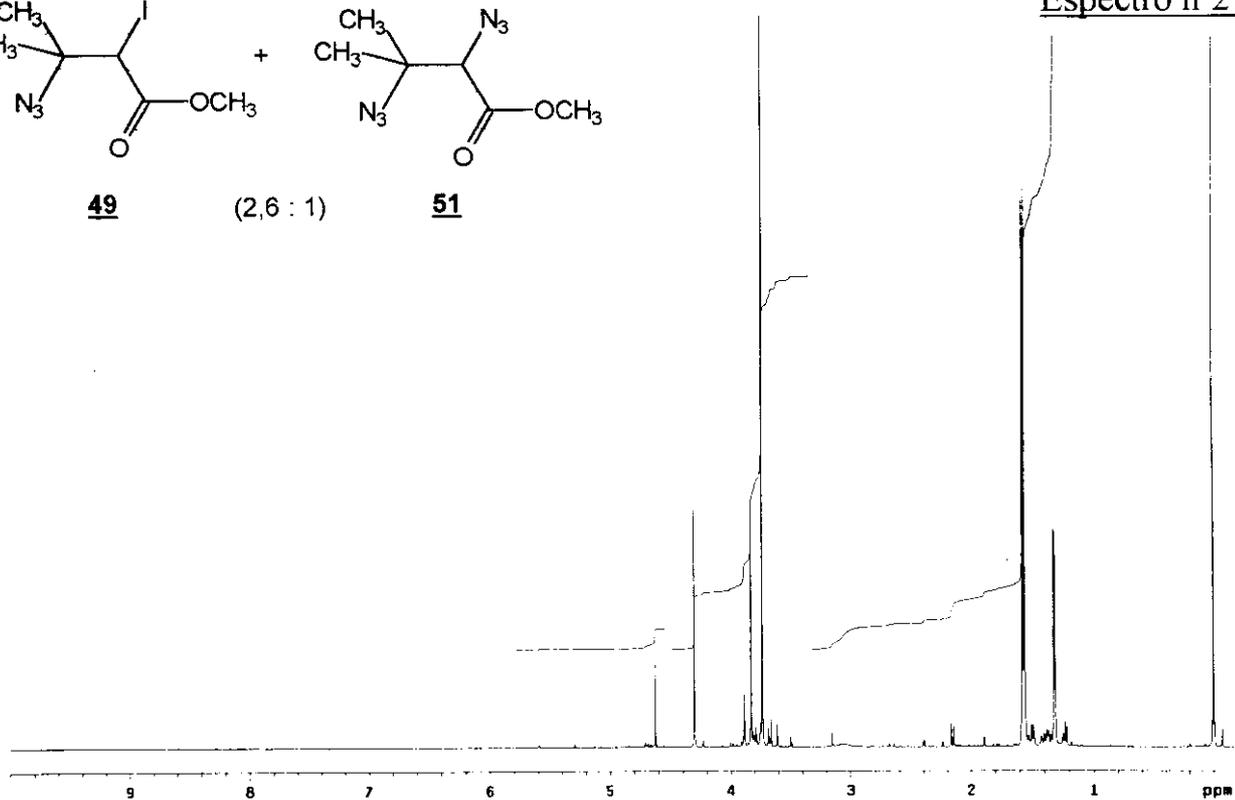
Espectro n°26 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 49.



Espectro n°26

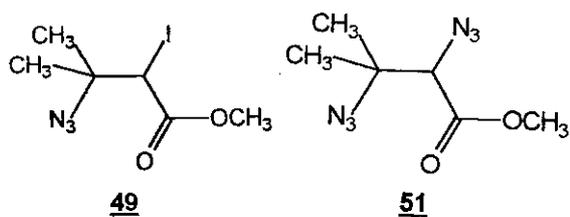


Espectro n°27

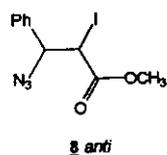
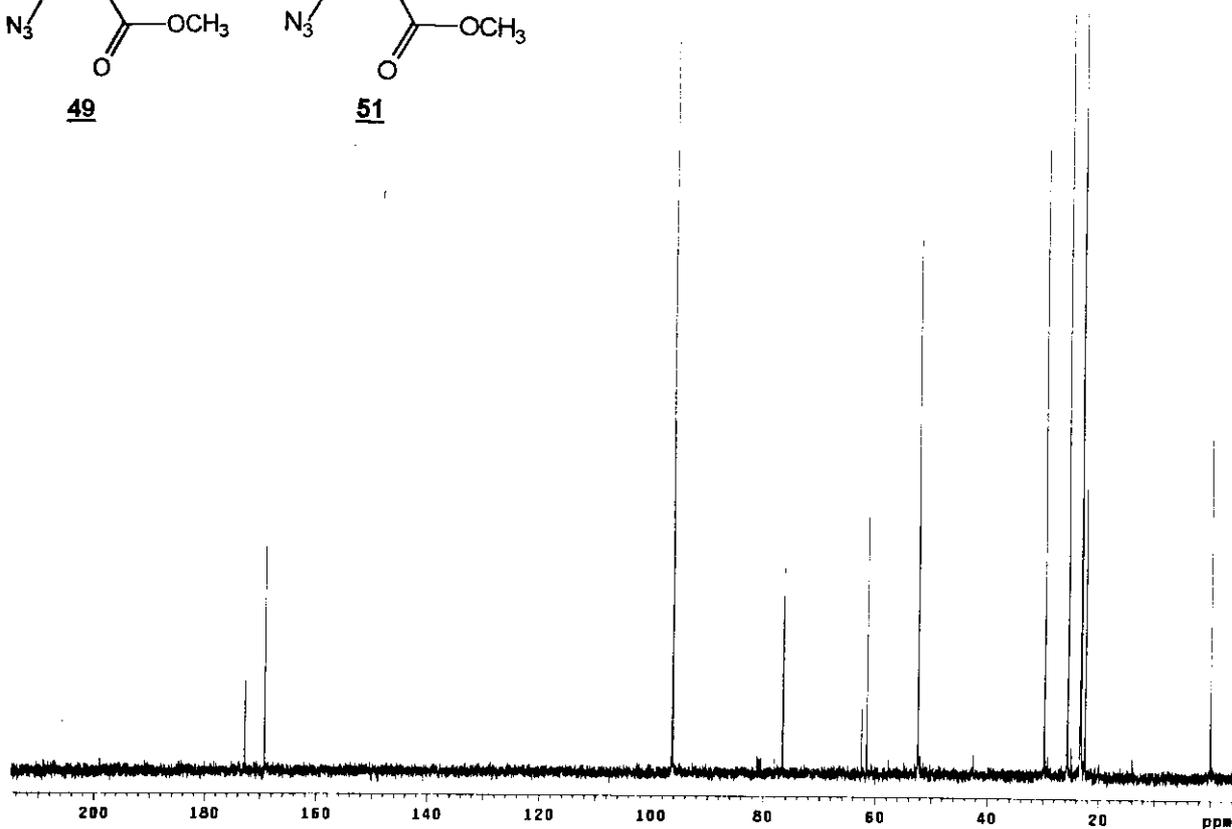


Espectro n°27 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida 49 e da diazida 51.

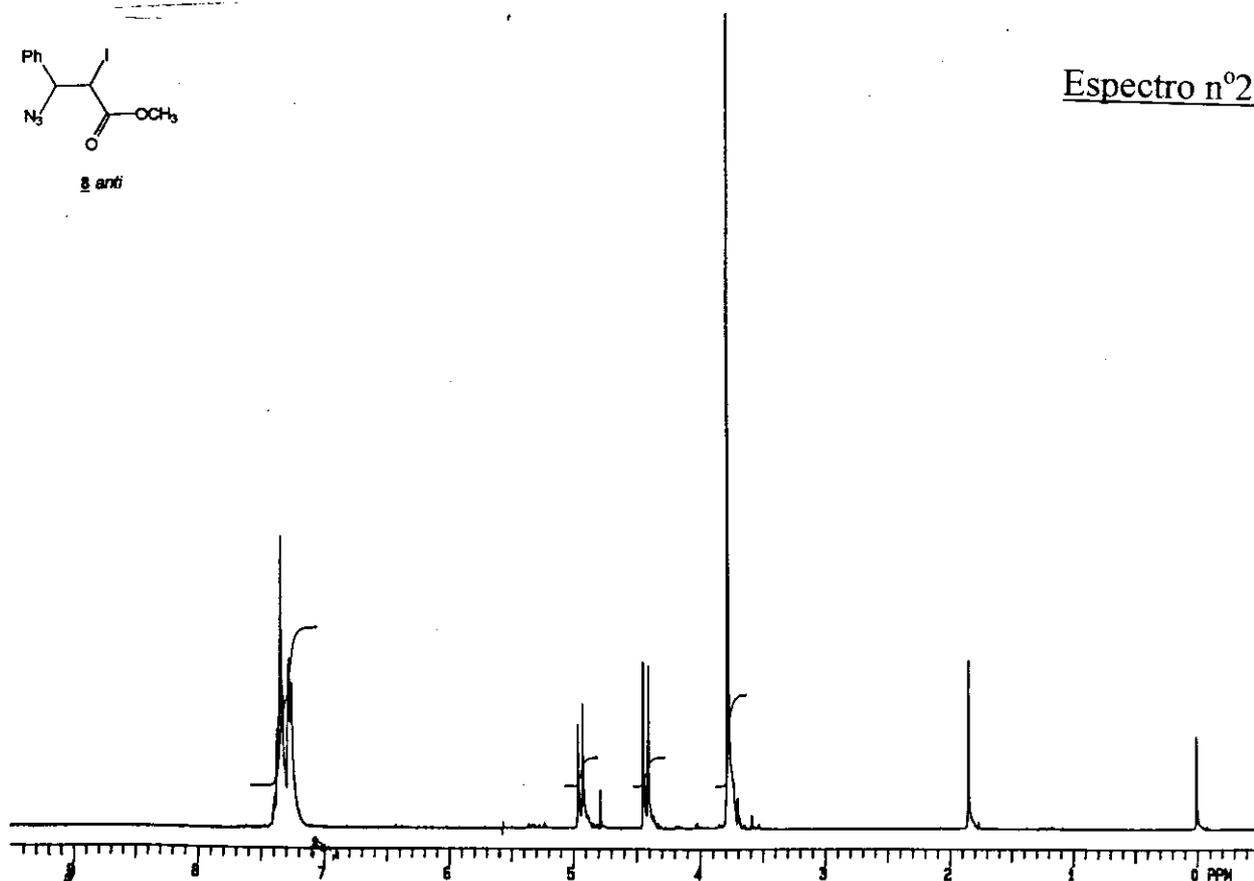
Espectro n°28 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida **49** e da diazida **51**.



Espectro n°28

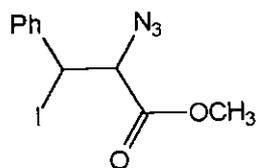


Espectro n°29



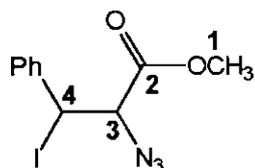
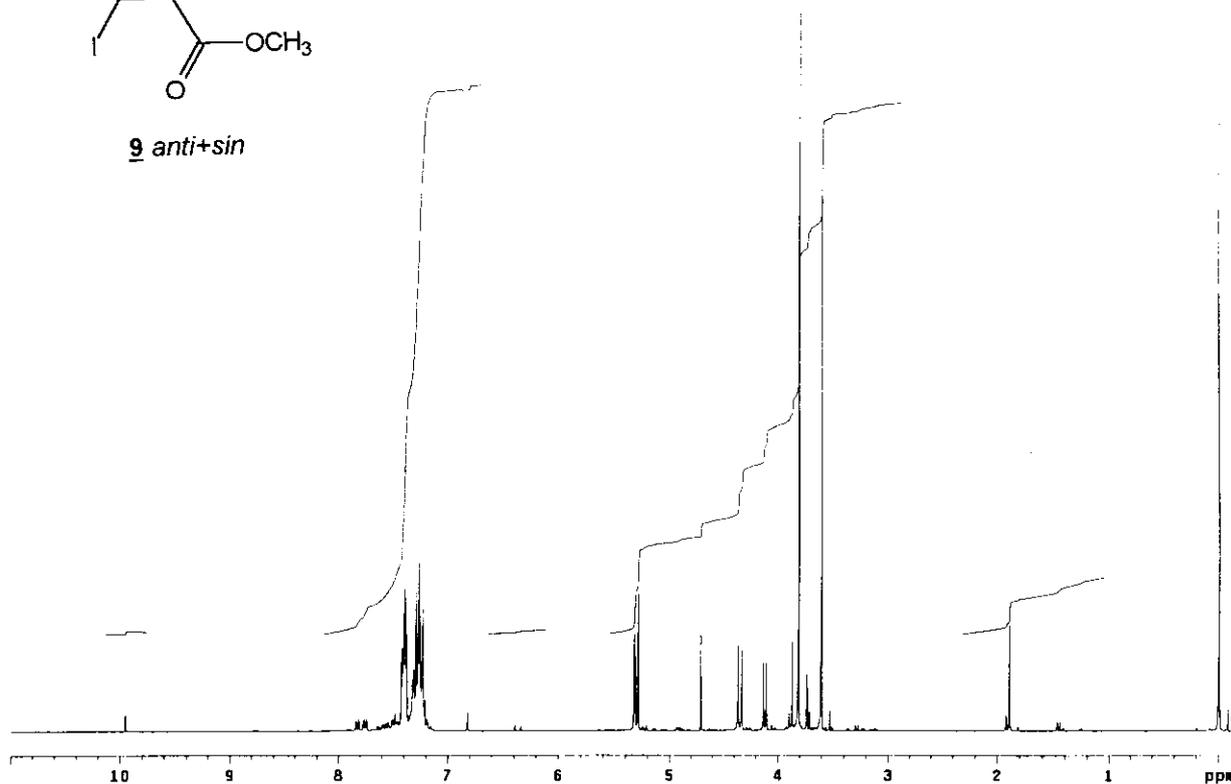
Espectro n°29 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da iodo azida **8 anti**.

Espectro n°30 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 9 anti e 9 sin.



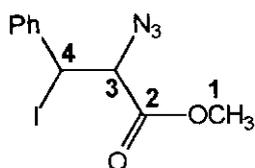
9 anti+sin

Espectro n°30

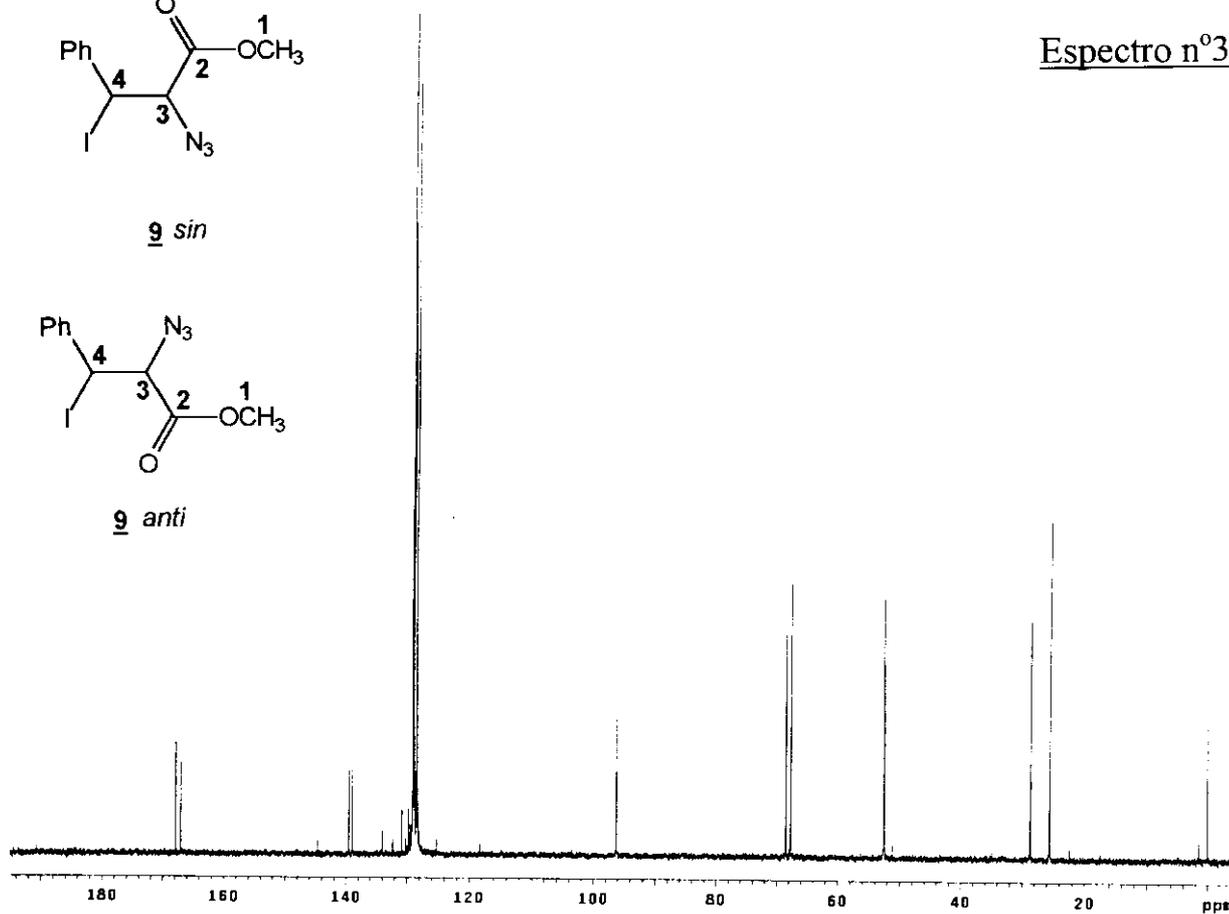


9 sin

Espectro n°31



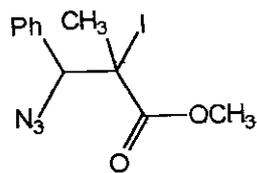
9 anti



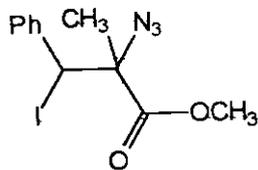
Espectro n°31 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 9 anti e 9 sin.

Espectro n°32 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 55 *anti* + *sin* e 56

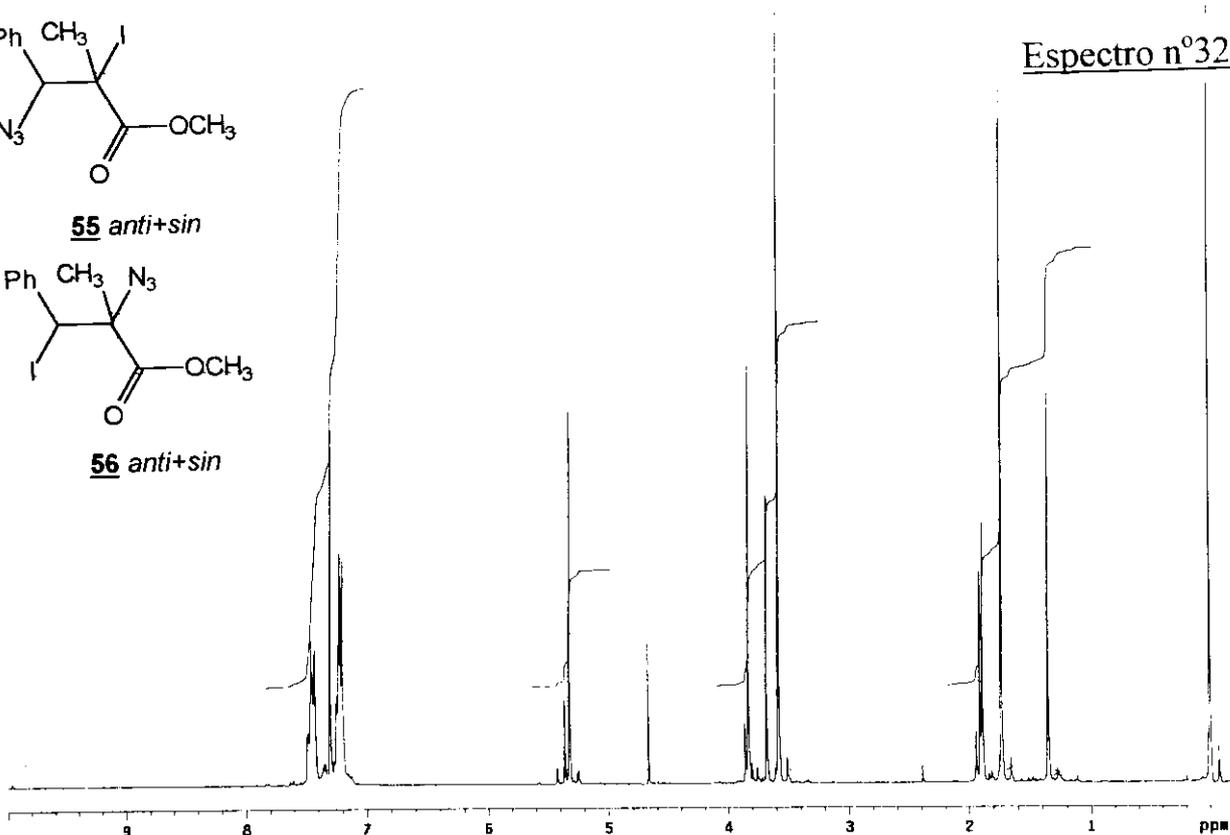
anti + *sin*.



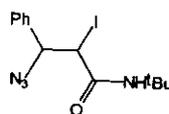
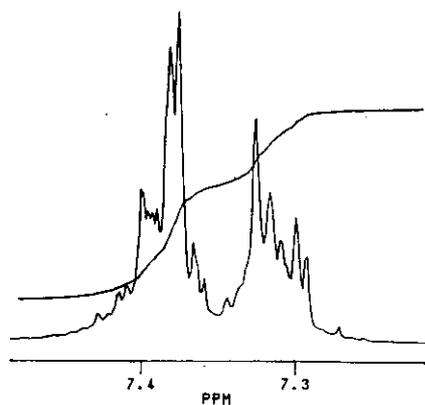
55 *anti+sin*



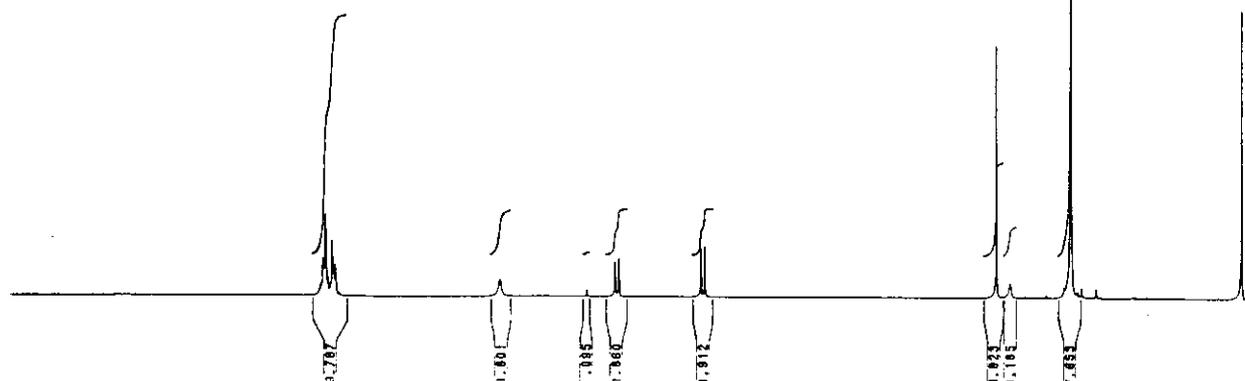
56 *anti+sin*



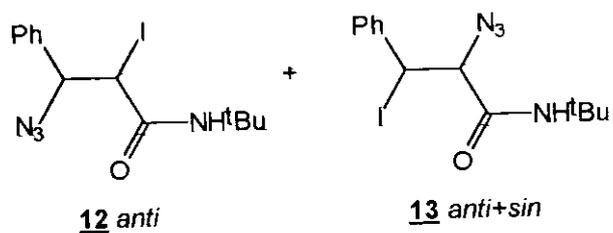
Espectro n°33



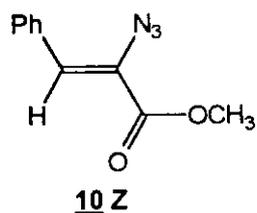
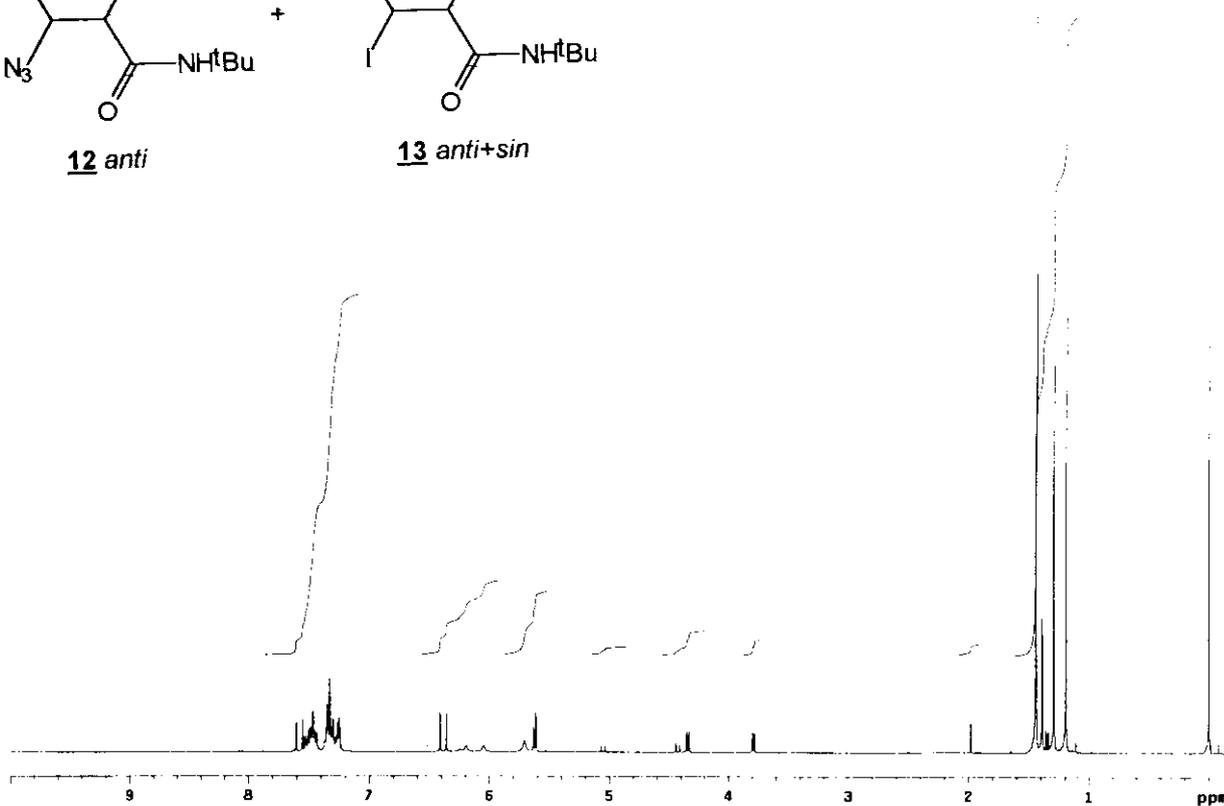
12 *anti*



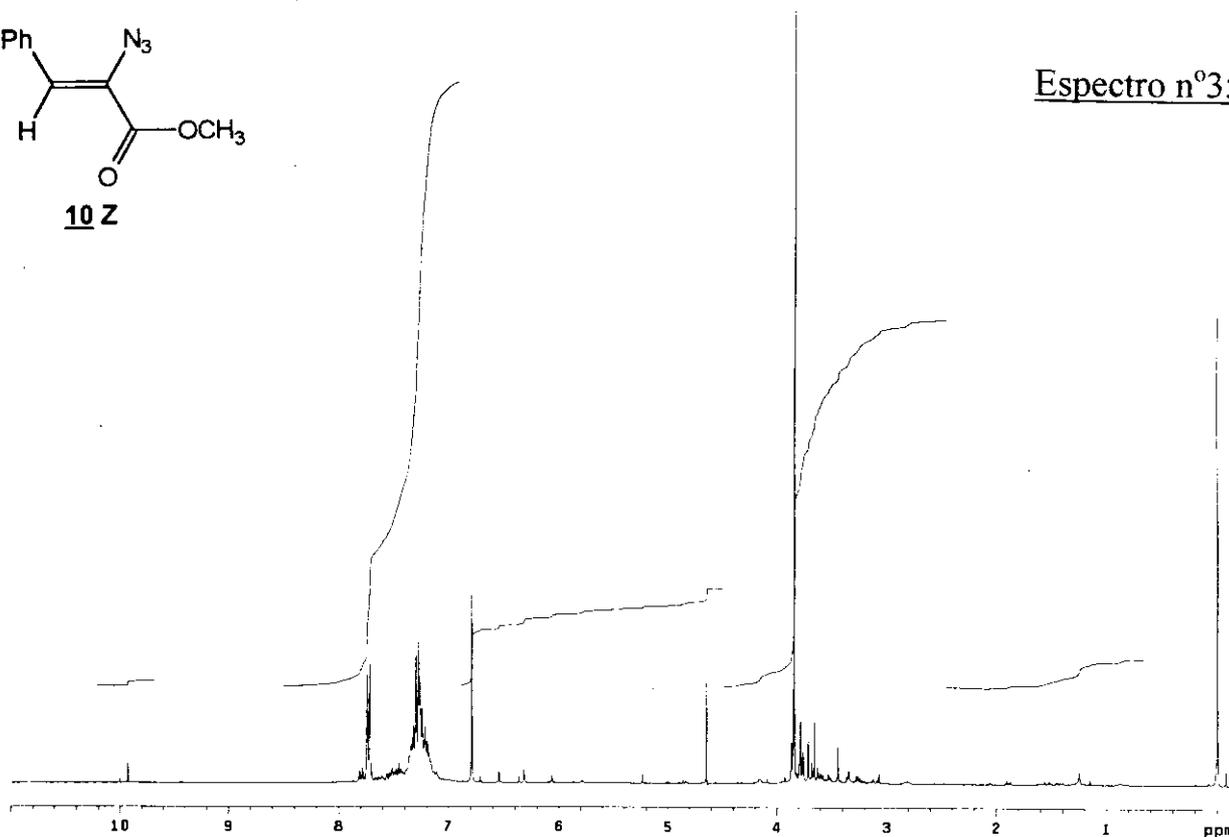
Espectro n°33 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) da iodo azida 12 *anti*



Espectro n°34

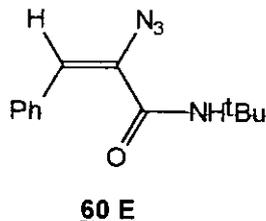
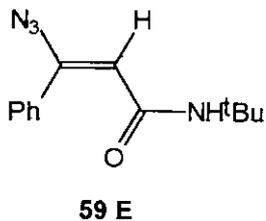
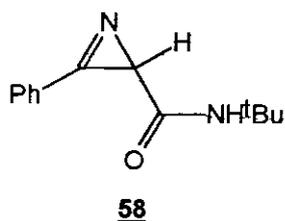


Espectro n°35

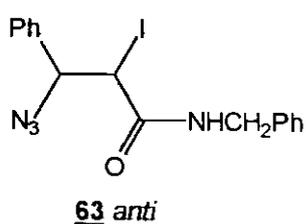
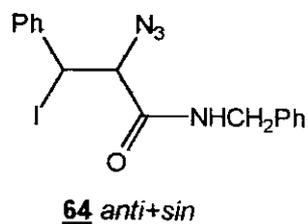
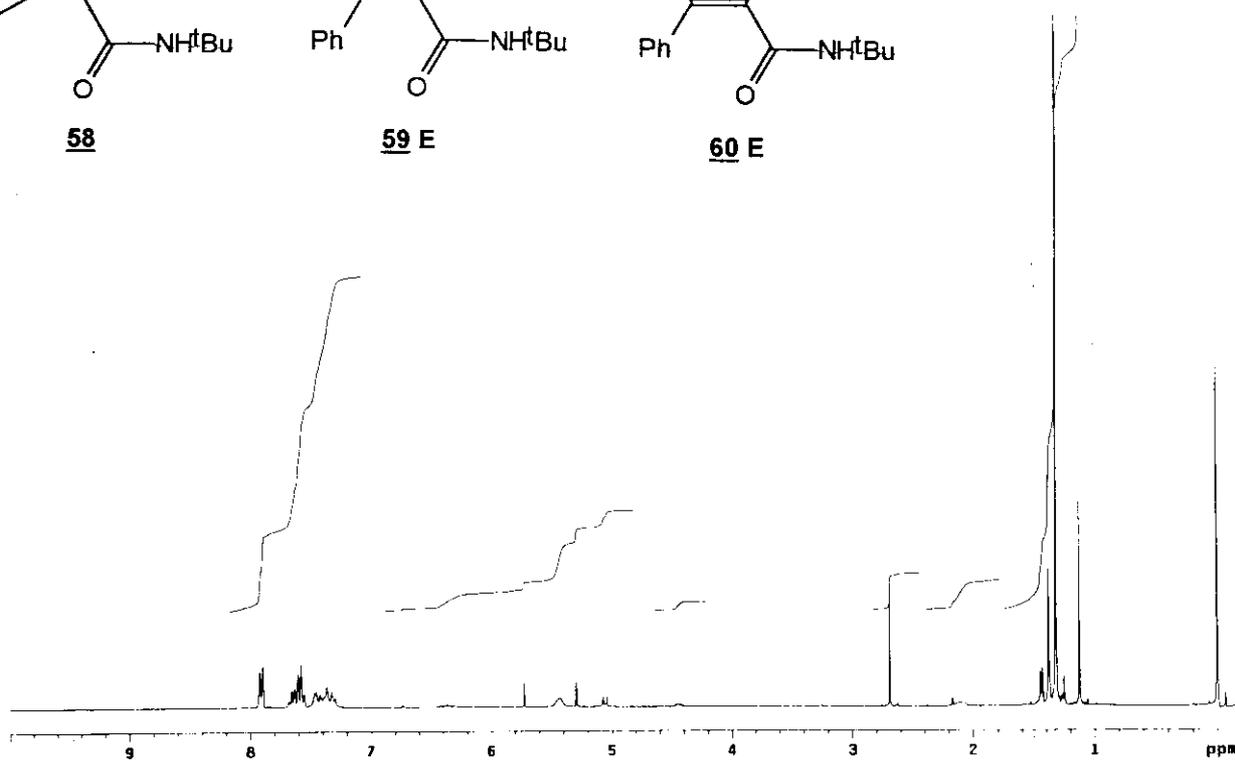


Espectro n°35 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) da vinil azida **10 Z**.

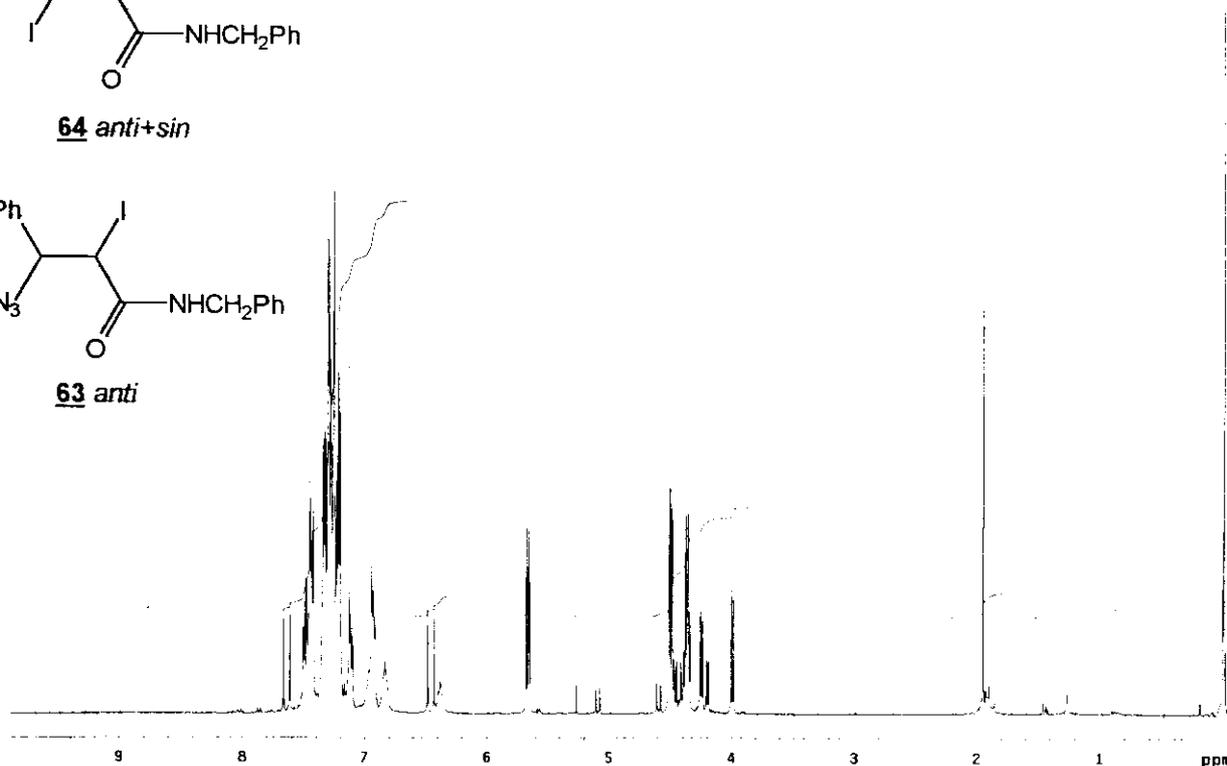
Espectro nº36 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) dos compostos **58**, **59 E** e **60 E**.



Espectro nº36



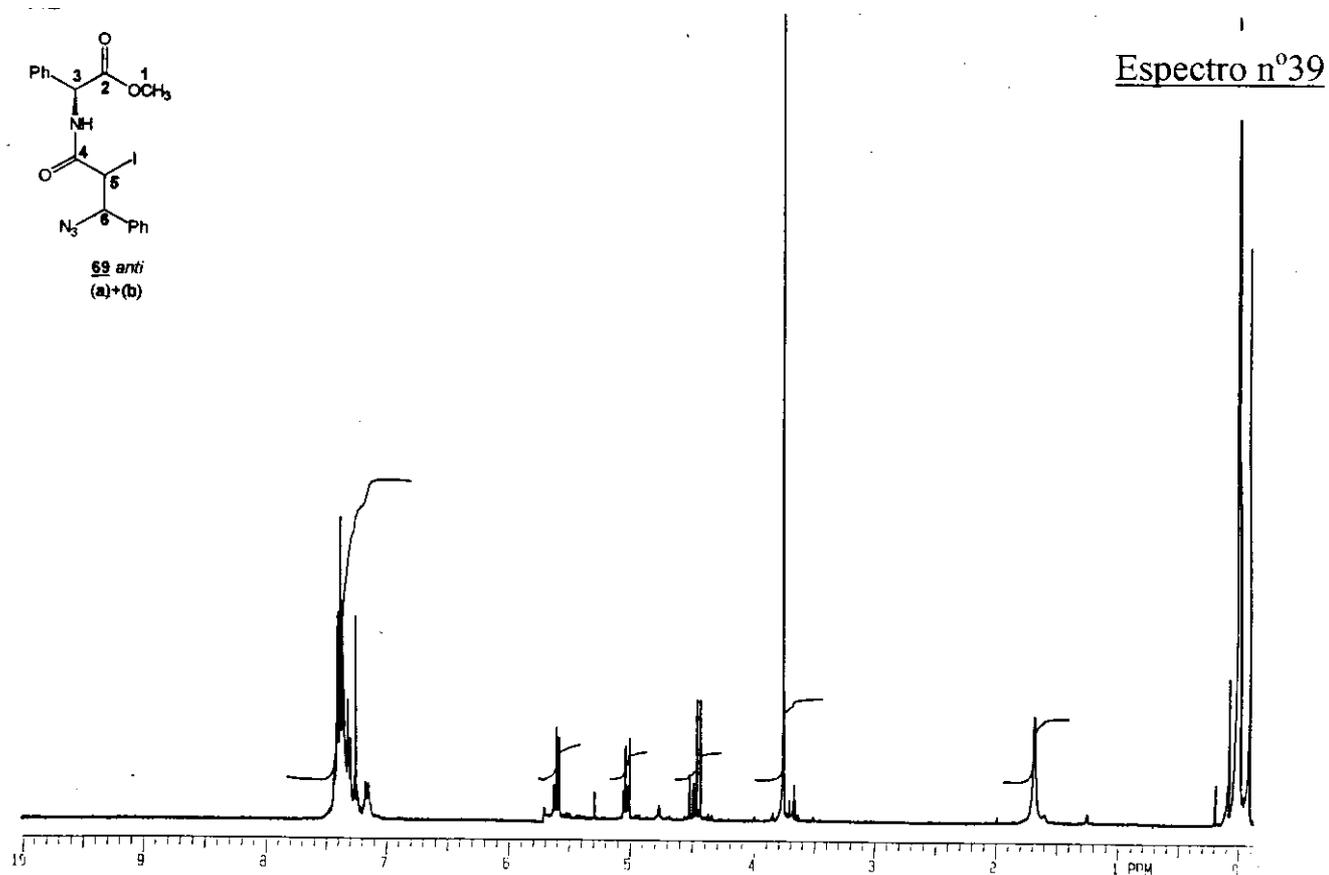
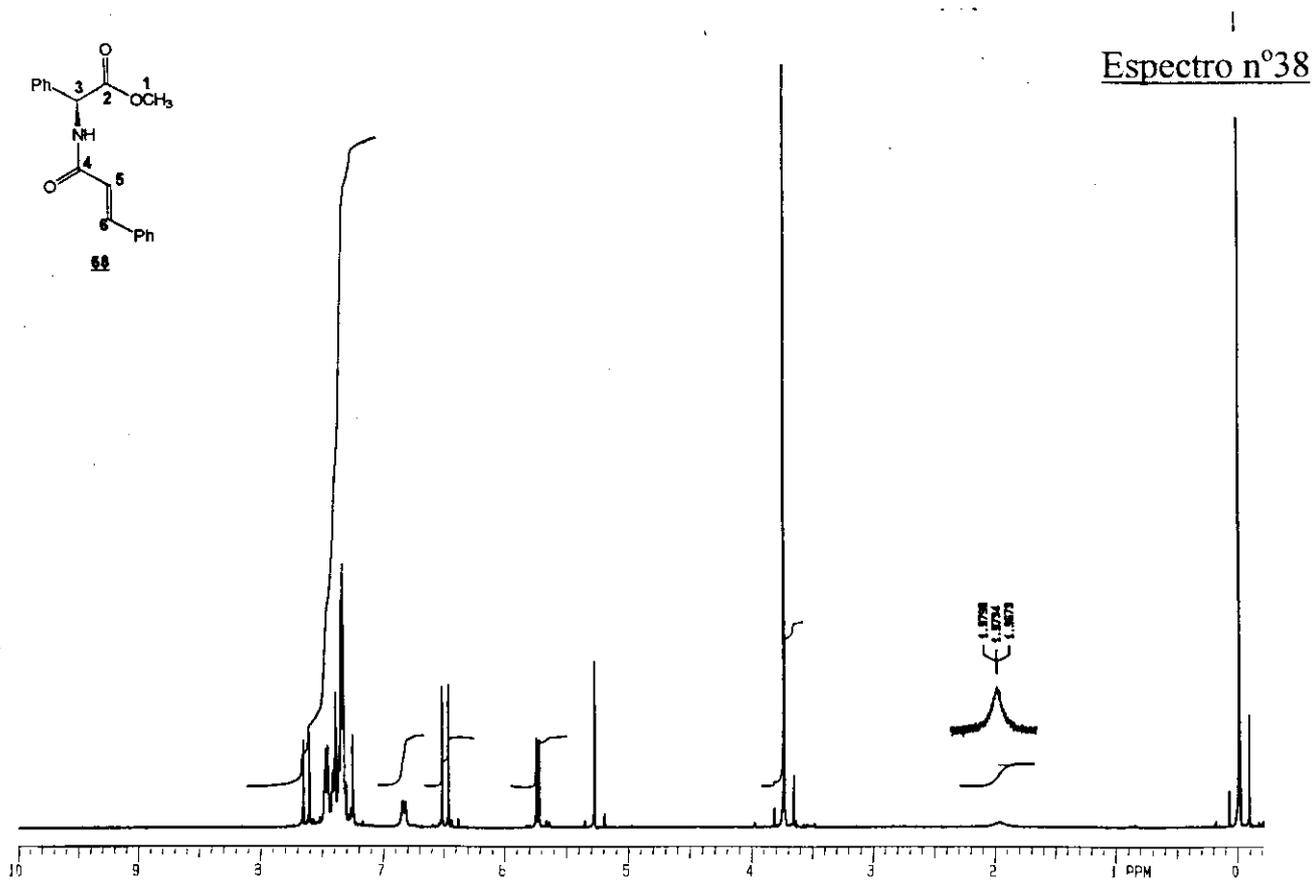
Espectro nº37



Espectro nº37 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) das iodo azidas **63 anti** e **64 anti + sin**.

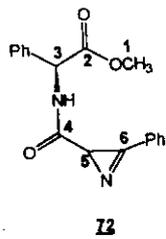
Espectro n°38 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) do éster metílico **68** derivado da α-fenil-glicina.

161

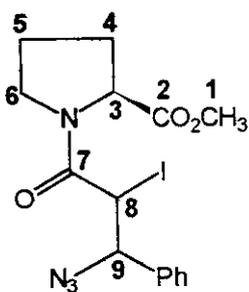
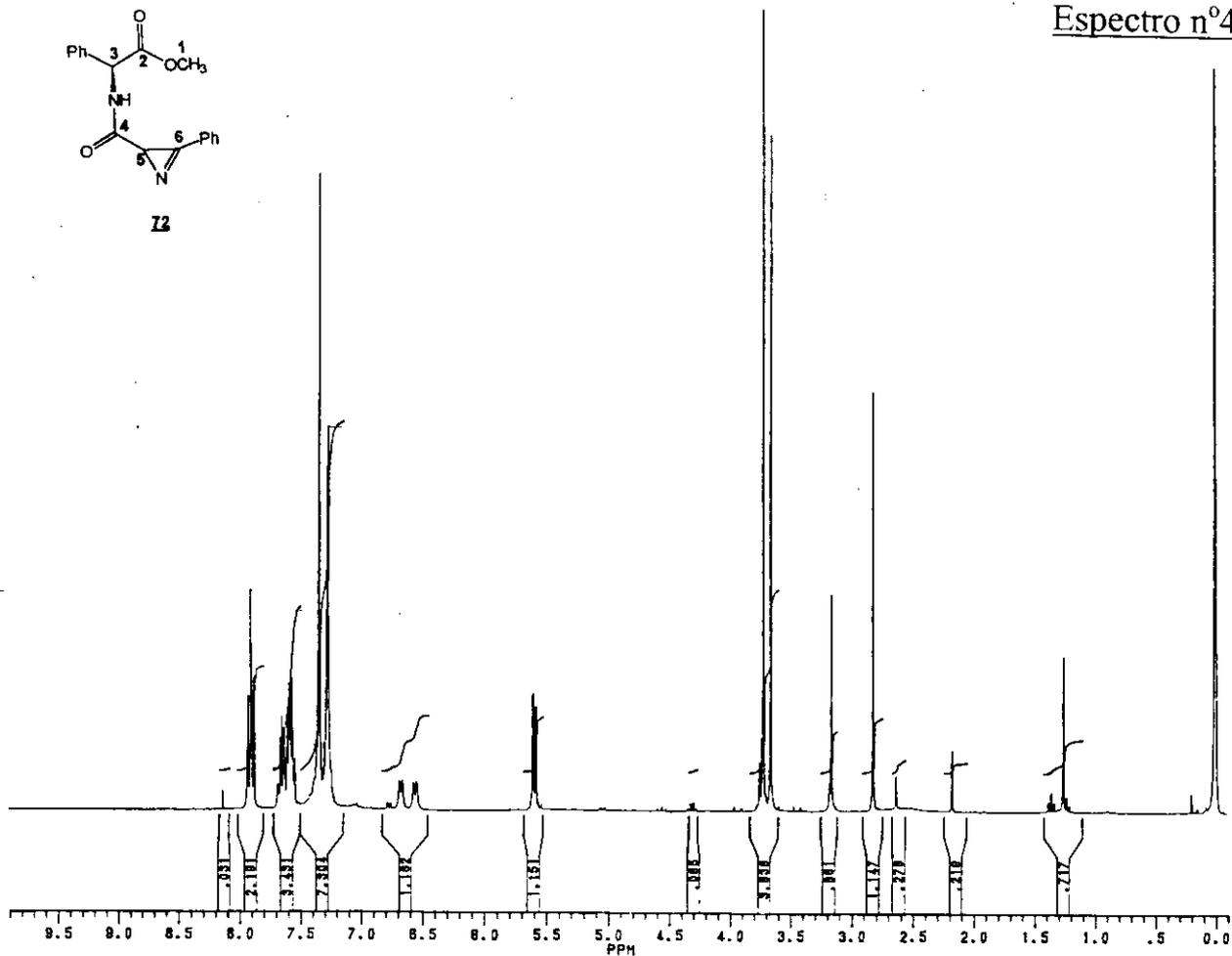


Espectro n°39 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) da iodo azida **69 anti**.

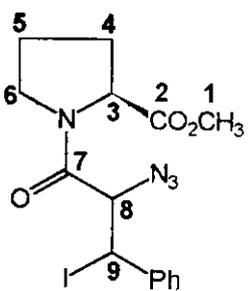
Espectro n°40 - RMN¹H (CDCl₃/TMS; ppm) da azirina 72.



Espectro n°40

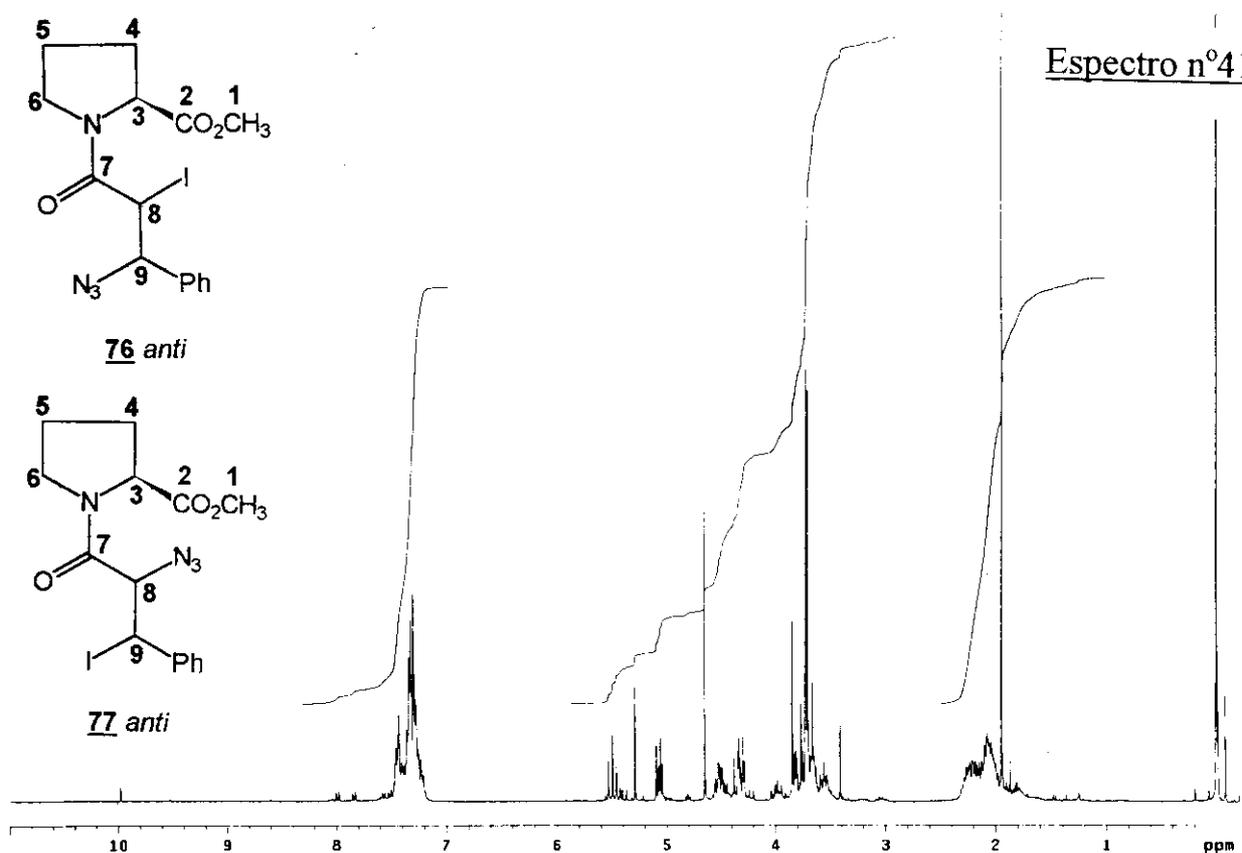


76 anti



77 anti

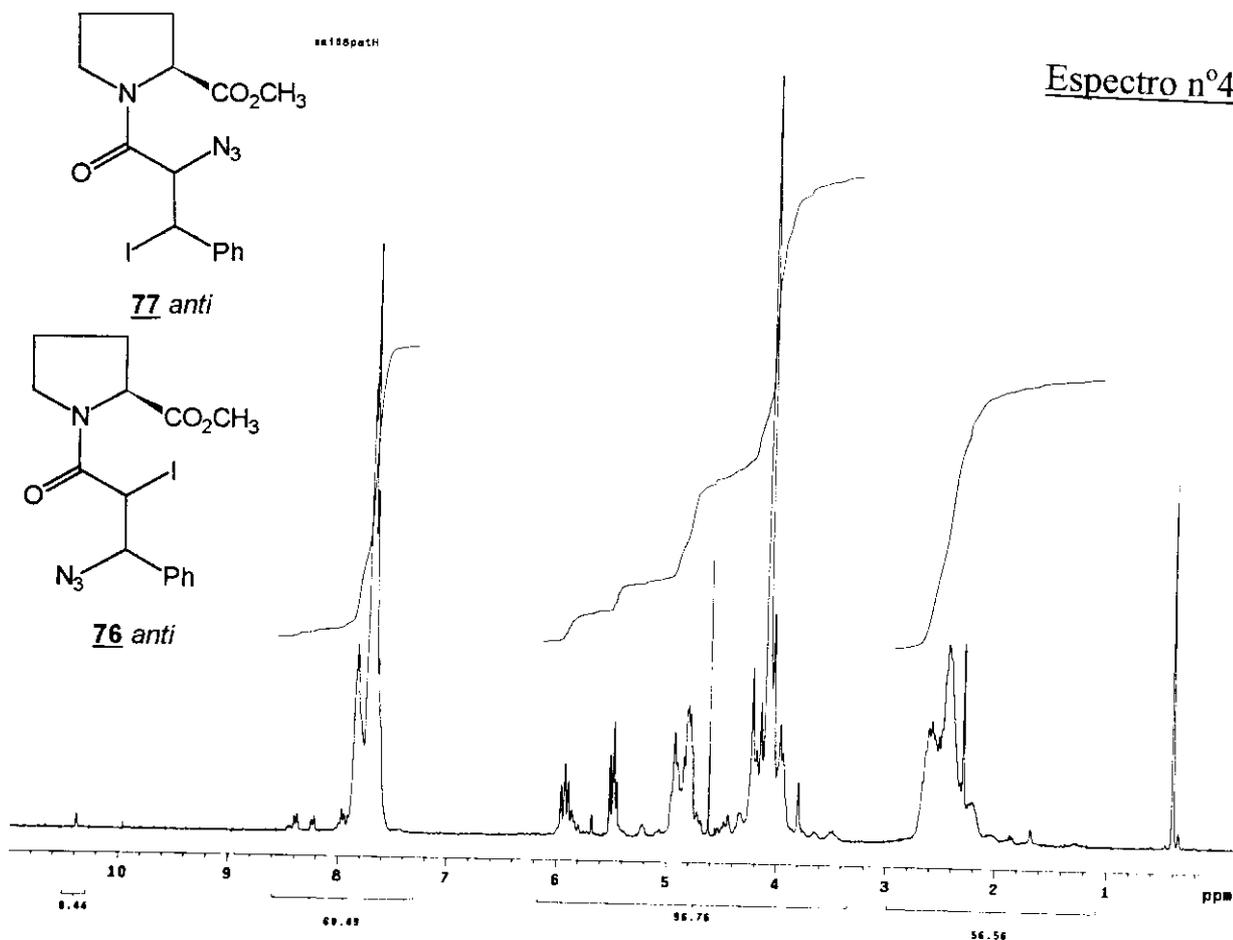
Espectro n°41



Espectro n°41 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) das iodo azidas 76 anti e 77 anti

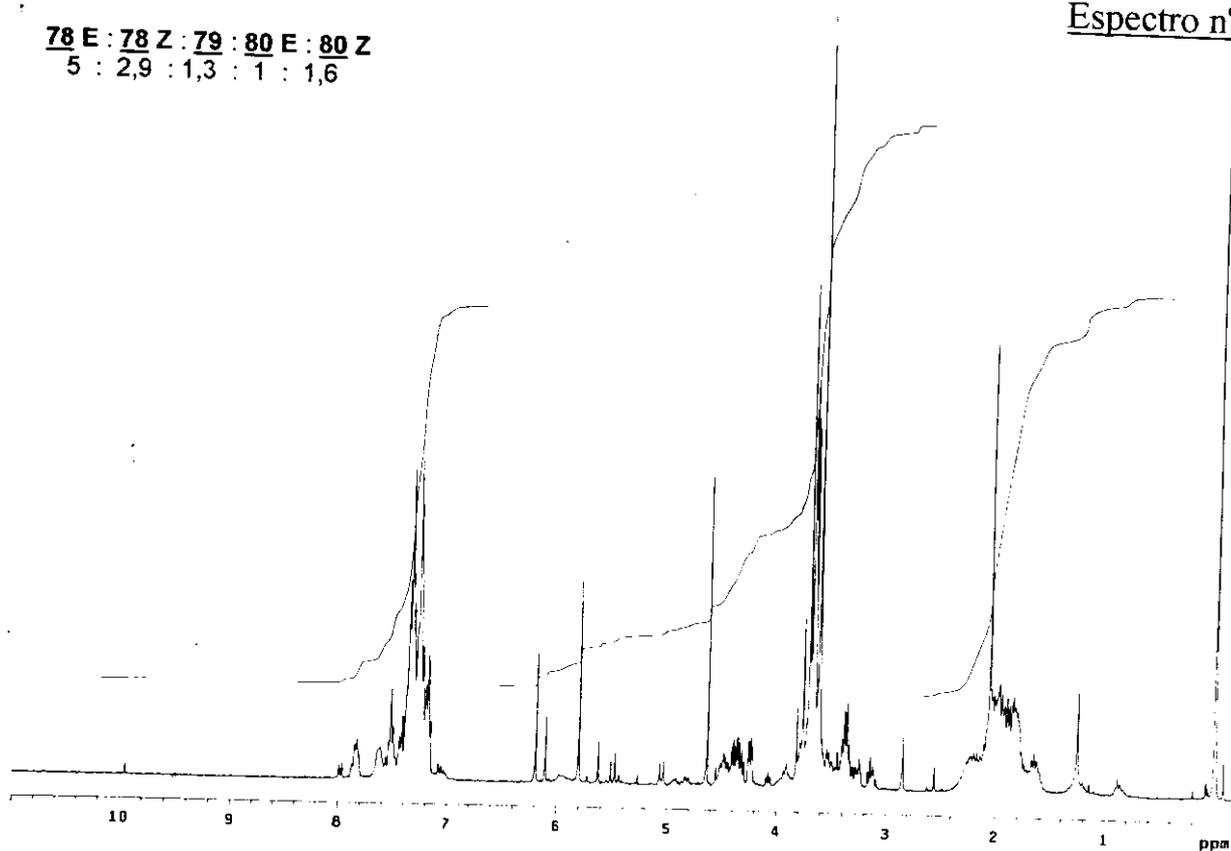
(T= 373 K).

Espectro n°42

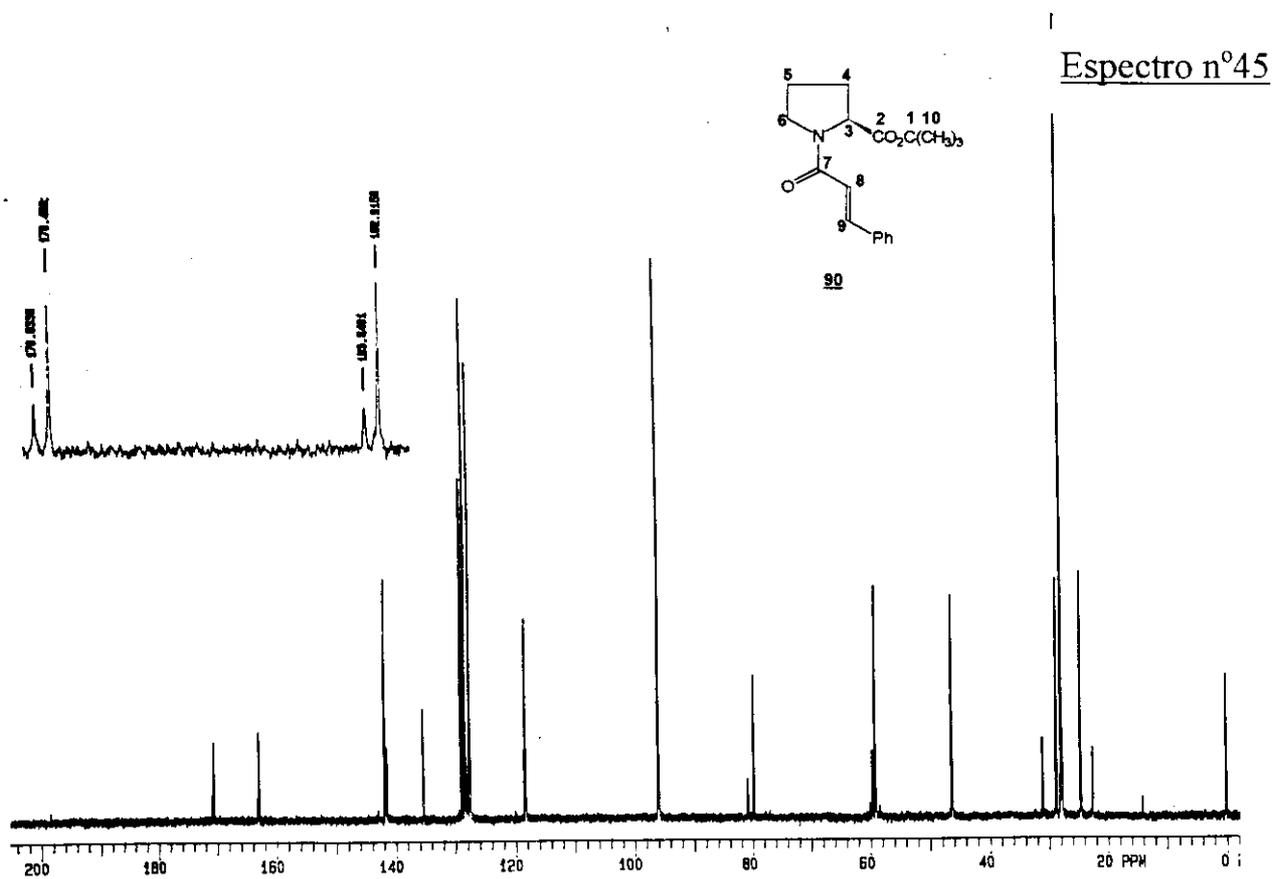
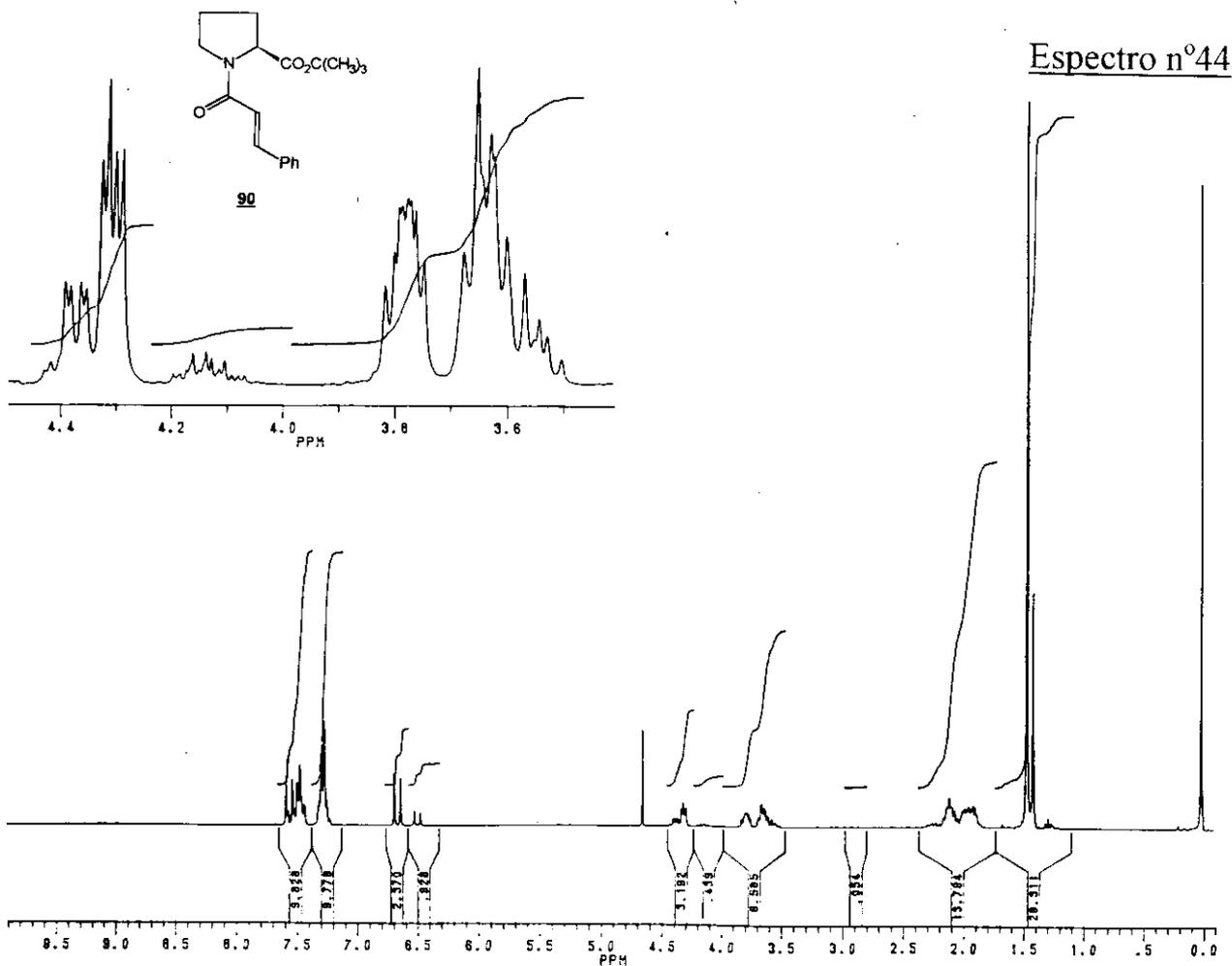


Espectro n°43

78 E : 78 Z : 79 : 80 E : 80 Z
5 : 2,9 : 1,3 : 1 : 1,6

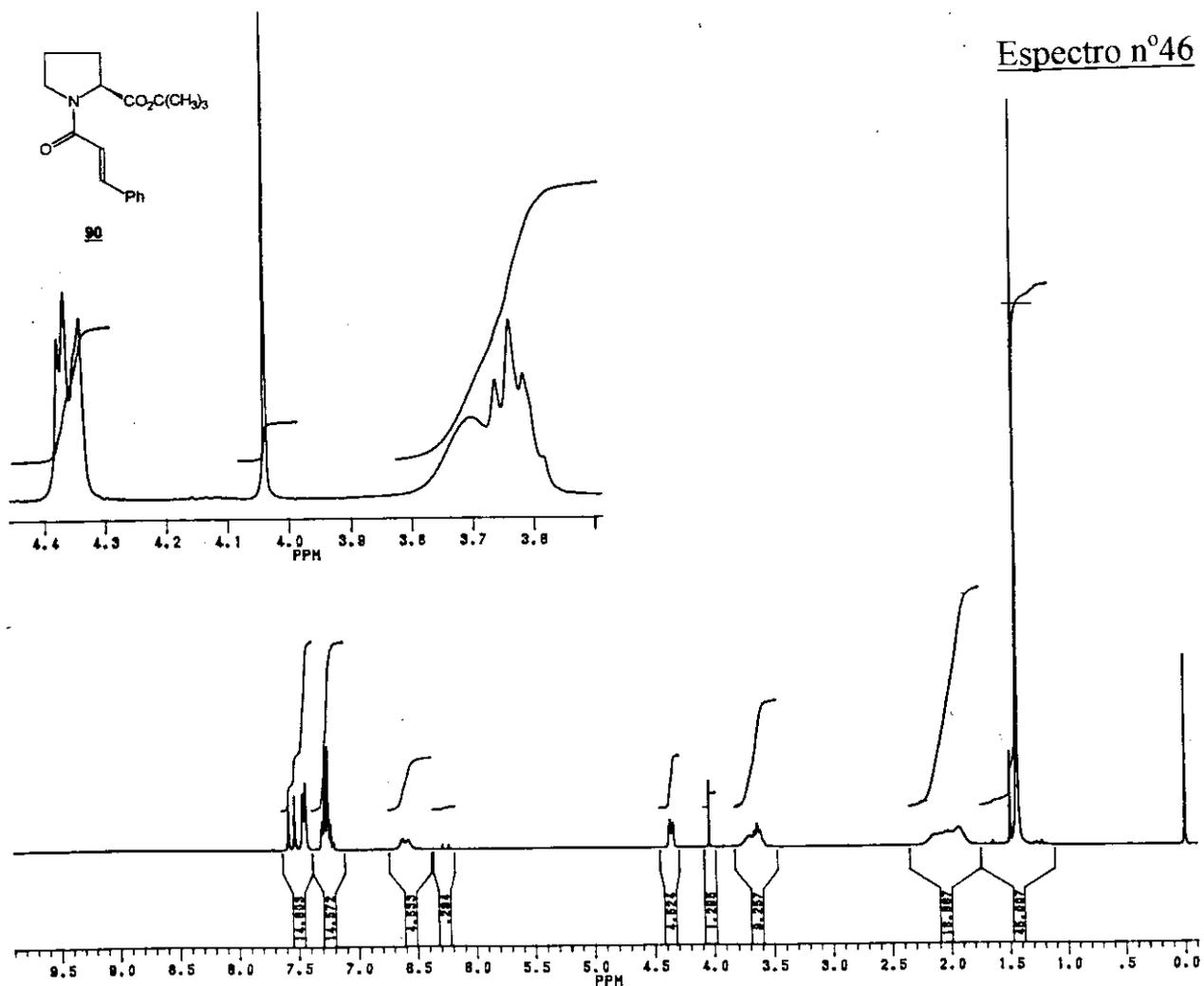


Espectro n°44 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) do éster terc-butílico 90 derivado da L-prolina (T=273 K).

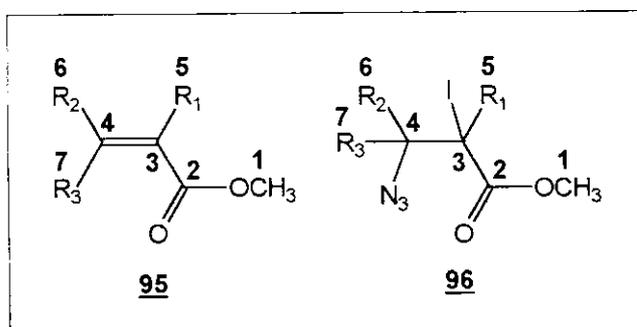


Espectro n°45 - RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) do éster terc-butílico 90 derivado

Espectro n°46 - RMN¹H (CCl₄/TMS; ppm) do éster terc-butílico 90 derivado da L-prolina (T=343 K).



TABELAS GERAIS

Tabela 86 - Correlação de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) entre olefinas 95.

composto	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>29</u>	<u>35</u>	<u>42</u>	<u>48</u>	<u>54</u>
R₁	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
R₂	H	Ph	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph
R₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H
C-1	51,1	50,9	51,2	50,7	50,9	50,1	51,4
C-2	165,5	165,6	166,4	165,6	166,7	165,5	167,2
C-3	128,5	117,8	136,3	122,5	128,4	116,1	136,3
C-4	130,2	144,0	124,7	143,5	135,8	155,2	138,5
C-5	-	-	18,3	-	11,9	-	13,9
C-6		134,4	-	17,1	14,0	19,8	135,8
C-7	-	-	-	-	-	27,1	-

Tabela 87 - Correlação de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) entre adutos de iodo azida anti 96.

composto	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>29</u>	<u>35</u>	<u>42</u>	<u>48</u>	<u>54</u>
R₁	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
R₂	H	Ph	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph
R₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H
C-1	52,6	52,5	52,8	52,5	52,6	52,3	52,9
C-2	169,0	168,9	170,8	169,5	170,8	168,8	170,8
C-3	14,2	22,3	34,2	23,6	41,1	29,7	43,6
C-4	54,4	67,8	61,5	59,0	63,8	61,4	72,5
C-5	-	-	27,7	-	23,4	-	24,3
C-6		136,2	-	19,2	16,5	23,1	134,4
C-7	-	-	-	-	-	25,5	-

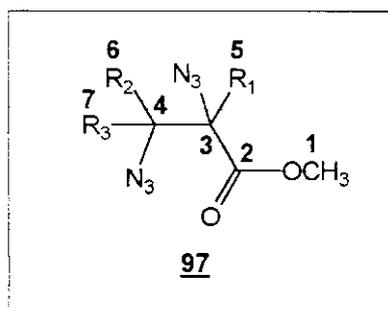


Tabela 88 - Correlação de RMN¹³C (CCl₄/TMS; ppm) entre adutos diazida anti **97**.

composto	1	7	29	35	42	48	54
R₁	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
R₂	H	Ph	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph
R₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H
C-1	52,5	52,2	52,5	52,3	52,6	52,4	-
C-2	167,5	169,0	174,5	167,5	175,3	172,8	-
C-3	61,0	67,4	74,9	65,3	77,2	76,6	-
C-4	51,5	74,4	58,1	56,9	61,8	62,5	-
C-5	-	-	23,1	-	22,9	-	-
C-6	-	140,1	-	14,6	13,6	22,4	-
C-7	-	-	-	-	-	23,3	-