

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**ESTUDOS DE SÍNTESE
DE HETEROCICLOS DE NITROGÉNIO
VIA CICLO-ADIÇÃO E REACTIVIDADE DE 2H-AZIRINAS**

CLARA SOFIA BARREIRO GOMES

Coimbra 2003

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**ESTUDOS DE SÍNTESE
DE HETEROCICLOS DE NITROGÉNIO
VIA CICLO-ADIÇÃO E REACTIVIDADE DE 2H-AZIRINAS**

Dissertação apresentada a provas de
Mestrado em Química na Universidade de Coimbra

CLARA SOFIA BARREIRO GOMES

Coimbra 2003

Aos meus Pais

PREFÁCIO

O trabalho apresentado nesta dissertação foi realizado entre Novembro de 2000 e Julho de 2003 no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Os estudos de dicroísmo circular foram realizados no Centro de Química Estrutural do Instituto Superior Técnico.

Ao Professor Doutor António M. d'A. Rocha Gonçalves, coordenador da linha de investigação de Processos Químicos e Síntese Orgânica, gostaria de manifestar o meu agradecimento pela oportunidade de realizar o trabalho apresentado nesta dissertação no seu grupo de investigação e pelo apoio e ensinamentos que sempre me transmitiu.

À Doutora Teresa M. V. D. Pinho e Melo fico a dever a orientação científica desta dissertação. Gostaria de expressar o meu sincero agradecimento por todo o empenho científico que dispensou ao programa de investigação, assim como o incansável apoio, disponibilidade, ensinamentos e amizade demonstrada ao longo deste período.

Agradeço ao Doutor João Costa Pessoa por me ter dado a possibilidade de desenvolver os estudos de dicroísmo circular no seu grupo de investigação e por todo o empenho demonstrado.

Agradeço igualmente ao Doutor José A. Paixão, à Doutora Ana M. Beja, à Doutora Manuela R. Silva e ao Doutor Luiz Alte da Veiga pela colaboração na elucidação estrutural de alguns compostos por cristalografia de raios-X.

A todos os elementos do grupo de Processos Químicos e Síntese Orgânica um obrigado especial pelo companheirismo e amizade sempre presentes.

Às minhas amigas Ana, Isabel e Mónica sempre presentes, desejo agradecer a amizade, apoio e companheirismo que sempre demonstraram... assim como a preciosa ajuda na correcção final deste texto!

A todos os meus amigos e familiares, bem como a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste projecto, aqui fica o meu agradecimento.

Um agradecimento à *Fundação para a Ciência e Tecnologia* pela atribuição de uma Bolsa de Investigação Científica (BIC), no âmbito do projecto POCTI/36137/2000, cuja colaboração financeira ajudou à realização do trabalho apresentado nesta dissertação.

Finalmente, um agradecimento muito especial... *aos meus pais*.

ÍNDICE

| | |
|---|------------|
| RESUMO | i |
| ABSTRACT | iv |
| NOMENCLATURA | vii |
| ABREVIATURAS | ix |
| | |
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| Introdução | |
| 1.1 | 2 |
| Preâmbulo | |
| 1.2 | 3 |
| A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de <i>münchnones</i> | |
| 1.2.1 | 6 |
| Síntese de <i>münchnones</i> | |
| 1.2.2 | 8 |
| Reacções de ciclo-adição de <i>münchnones</i> | |
| 1.2.2.1 | 9 |
| Reacções de ciclo-adição com acetilenos | |
| 1.2.2.2 | 19 |
| Reacções de ciclo-adição com alquenos | |
| 1.2.2.3 | 23 |
| Reacções de ciclo-adição com iminas | |
| 1.3 | 25 |
| <i>2H</i> -Azirinas: síntese e reactividade | |
| 1.3.1 | 27 |
| Estrutura e propriedades espectroscópicas de <i>2H</i> -azirinas | |
| 1.3.2 | 28 |
| Síntese de <i>2H</i> -azirinas | |
| 1.3.2.1 | 29 |
| Processos intramoleculares | |
| 1.3.2.2 | 34 |
| Processos intermoleculares | |
| 1.3.2.3 | 35 |
| Síntese assimétrica de <i>2H</i> -azirinas | |
| 1.3.3 | 37 |
| Reactividade de <i>2H</i> -azirinas | |
| 1.3.3.1 | 38 |
| Reacções térmicas e fotoquímicas | |
| 1.3.3.2 | 41 |
| Reacções com electrófilos | |
| 1.3.3.3 | 42 |
| Reacções com nucleófilos | |
| 1.3.3.4 | 45 |
| Reacções de ciclo-adição | |
| | |
| CAPÍTULO 2 | 50 |
| Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de 5H,7H-tiazolo[3,4-c]oxazol-4-io-1-olatos: Síntese de pirrolo[1,2-c]tiazóis | |
| 2.1 | 54 |
| Síntese de <i>N</i> -aciltiazolidinas | |
| 2.2 | 63 |
| Síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>d</i>]tiazóis | |
| 2.2.1 | 63 |
| Geração e reactividade de (5 <i>R</i>)- e (5 <i>S</i>)-3-aryl-5-fenil-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>d</i>]oxazol-4-io-1-olatos | |
| 2.2.2 | 81 |
| Geração e reactividade de (5 <i>R</i>)-3-carboxi-5-fenil-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>d</i>]oxazol-4-io-1-olato | |
| 2.3 | 86 |
| Estudos de dicroísmo circular | |
| 2.4 | 96 |
| Conclusão | |

| | | |
|--------------------|---|------------|
| CAPÍTULO 3 | Síntese e Reactividade de 2-Halo-2H-Azirinas | 99 |
| 3.1 | Reacções térmicas de 2-halo-2 <i>H</i> -azirinas e de haloazidoalquenos | 100 |
| 3.2 | Reacções com nucleófilos | 106 |
| 3.3 | Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar | 112 |
| 3.4 | Conclusão | 122 |
| | | |
| CAPÍTULO 4 | Parte Experimental | 124 |
| 4.1 | Aparelhagem utilizada | 125 |
| 4.2 | Solventes e Reagentes | 127 |
| 4.3 | Sínteses referentes ao Capítulo 2 | 128 |
| 4.3.1 | Síntese de tiazolidinas | 128 |
| 4.3.2 | Síntese de <i>N</i> -aciltiazolidinas | 129 |
| 4.3.3 | Síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>d</i>]tiazóis | 132 |
| 4.4 | Sínteses referentes ao Capítulo 3 | 142 |
| 4.4.1 | Síntese de iletos de fósforo | 142 |
| 4.4.2 | Síntese de cloro- e bromoazidoalquenos | 143 |
| 4.4.3 | Síntese de 2 <i>H</i> -azirinas | 145 |
| 4.4.4 | Síntese de 4-cloro- e 4-bromoisoxazóis | 146 |
| 4.4.5 | Síntese de quinoxalinas | 148 |
| 4.4.6 | Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar | 150 |
| 4.5 | Cristalografia de raios-X | 154 |
| 4.6 | Dicroísmo circular | 156 |
| | | |
| REFERÊNCIAS | | 158 |
| | | |
| APÊNDICES | | 166 |
| Apêndice 1 | Informação cristalográfica do composto 2.16 | 167 |
| Apêndice 2 | Informação cristalográfica do composto 2.26 | 174 |
| Apêndice 3 | Informação cristalográfica do composto 2.41 | 180 |

RESUMO

O trabalho apresentado nesta dissertação foi desenvolvido com vista à síntese de heterociclos de nitrogénio pela utilização de duas vias, a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*η*]oxazol-4-*io*-1-olatos e a reactividade de 2-halo-2*H*-azirinas.

No âmbito da primeira aproximação, promoveram-se reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de espécies mesoiónicas 3-*aril* e 3-carboxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*η*]oxazol-4-*io*-1-olatos, gerados a partir de ácidos (2*R*,4*R*) ou (2*S*,4*R*)-*N*-*acil*-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos diastereoisomericamente puros. A utilização de vários dipolarófilos originou a formação de compostos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*η*]tiazóis enantiomericamente puros.

A estratégia sintética utilizada requereu o desenvolvimento de métodos diastereosselectivos de *N*-*acilação* de tiazolidinas, obtendo-se com bons rendimentos *N*-*aril* e *N*-*etoxioxaliltiazolidinas* com configuração (2*R*,4*R*) ou (2*S*,4*R*), precursoras das espécies mesoiónicas estudadas.

As reacções de 3-*aril*-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*η*]oxazol-4-*io*-1-olatos com o dipolarófilo acetileno dicarboxilato de dimetilo conduziram à formação de compostos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*η*]tiazóis enantiomericamente puros com rendimentos elevados. Estas espécies mesoiónicas revelaram ser 1,3-dípolos mais reactivos do que os 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*η*]oxazol-4-*io*-1-olatos substituídos na posição três com um grupo metilo.

A utilização de propiolato de metilo como dipolarófilo conduziu a rendimentos análogos aos obtidos no estudo da reactividade de 3-metil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*η*]oxazol-4-*io*-1-olatos. No entanto, as reacções não foram regioselectivas originando a formação da mistura dos dois possíveis regioisómeros, 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*η*]tiazole-6-carboxilato e 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*η*]tiazole-7-carboxilato. Nos vários exemplos estudados, os regioisómeros foram separados e caracterizados, verificando-se que o composto maioritário é o derivado que possui o substituinte carboxilato na posição C-6. No caso da ciclo-adição de 3-metil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*η*]oxazol-4-*io*-1-olato foi obtido exclusivamente o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*η*]tiazole-7-carboxilato quiral.

O estudo desenvolvido permitiu igualmente concluir que os 3-aryl-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-yl-olatos participam em ciclo-adições com alquenos, nomeadamente com metil vinil cetona e com fumarato de dimetilo.

A ciclo-adição 1,3-dipolar de 3-aryl-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-yl-olatos mostrou ser uma estratégia simples mas eficiente de obtenção de 3,5-diaril-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis com configuração *R* e *S*.

A espécie (5*R*)-3-carboxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-yl-olato foi gerada a partir do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, revelando ser menos reactiva na reacção de ciclo-adição com acetileno dicarboxilato de dimetilo do que os derivados 3-aryl ou 3-metil-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-yl-olatos. No entanto, este *münchone* não é suficientemente deficiente em electrões para permitir a ciclo-adição com dipolarófilos ricos em electrões.

A termólise em anidrido acético do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico conduziu à interessante síntese da *N*-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina, num processo envolvendo como intermediário o *münchone* (5*R*)-3-carboxi-5-fenil-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-yl-olato.

Estudos de dicroísmo circular a alguns dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis permitiram confirmar a estereoquímica atribuída ao centro quiral C-3, verificando-se que os derivados que possuem configuração absoluta *R* em C-3 apresentam efeito de Cotton negativo na região dos 205 nm.

A segunda via utilizada para a síntese de heterociclos de nitrogénio consistiu no estudo da reactividade de 2*H*-azirinas.

A termólise de 3-halo-2-azido-4-oxopent-2-enedioato de dietilo ou de 3-halo-2-azido-4-oxopent-2-enoato de metilo, de acordo com a via sintética desenvolvida anteriormente no grupo de investigação, conduziu à formação de novos compostos 4-bromo e 4-cloroisoxazóis. Os resultados obtidos permitiram demonstrar que a metodologia utilizada não se encontra limitada à utilização de haloazidoalquenos com um grupo benzoílo conjugado.

Tendo como objectivo a obtenção de α -di-iminas quirais que possam ser utilizadas como ligandos em catálise assimétrica, foi estudada a reacção de 2-halo-2*H*-azirina com o bis-nucleófilo 1,2-diaminociclo-hexano. Optimizaram-se condições de reacção que permitiram obter com rendimento elevado α -di-iminas cíclicas com retenção dos centros quirais provenientes do bis-nucleófilo.

No trabalho realizado explorámos igualmente reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de *2H*-azirinas actuando como dipolarófilos e alguns estudos de reactividade de *2H*-azirinas e aziridinas sob condições de fotólise.

Foi preparada uma nova 2-halo-*2H*-azirina, a 2-bromo-3-fenil-*2H*-azirina-2-carboxilato de alilo. No entanto, estudos preliminares da sua participação em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do tipo intramolecular sob condições de fotólise não permitiram o isolamento de qualquer produto de ciclo-adição.

A participação da 2-bromo-3-fenil-*2H*-azirina-2-carboxilato de metilo como dipolarófilo na reacção de ciclo-adição com o ileto azometino, gerado por termólise da (3*S*,2*R*)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo foi estudada. A reacção conduziu à formação da 2,5-difenilpirimidinadicarboxilato de 6-etilo-4-metilo e representa o segundo exemplo conhecido de ciclo-adição envolvendo 2-halo-*2H*-azirinas como dipolarófilos.

ABSTRACT

The work presented in this thesis was developed aiming at the synthesis of nitrogen heterocycles *via* 1,3-dipolar cycloaddition of 5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olates and reactivity of 2-halo-2*H*-azirines.

In the first approach, 1,3-dipolar cycloaddition reactions of münchnones 3-aryl and 3-carboxy-5-phenyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olates, generated from diastereoisomerically pure (2*R*,4*R*) or (2*S*,4*R*)-*N*-acyl-2-phenyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acids, were promoted. The use of several dipolarophiles allowed the synthesis of enantiomerically pure 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*q*]thiazoles.

The synthetic strategy used required the development of diastereoselective methods for the *N*-acylation of thiazolidines leading to *N*-aryl and *N*-ethoxyoxalylthiazolidines with (2*R*,4*R*) or (2*S*,4*R*) configuration, precursors of the studied münchnones, in good yields.

The reactions of 3-aryl-5-phenyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olates and dimethyl acetylene dicarboxylate as dipolarophile led to the efficient synthesis of enantiomerically pure 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*q*]thiazoles. These münchnones revealed to be more reactive than 5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olates bearing a methyl group at C-3.

The use of methyl propiolate as dipolarophile originated yields similar to those obtained in the study of the reactivity of 3-methyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olates. However, the reactions weren't regioselective and mixtures of the two possible regioisomers, 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*q*]thiazole-6-carboxylate and 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*q*]thiazole-7-carboxylate, were obtained. The regioisomers were separated and characterized, showing that the major compound was the one having the carboxylate group at C-6. In the cycloaddition of 3-methyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olate the only chiral 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*q*]thiazole obtained was the product substituted with the carboxylate group at C-7.

Furthermore, the studies developed allowed us to conclude that 3-aryl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*q*]oxazol-4-ium-1-olates can also participate in cycloadditions with methyl vinyl ketone or dimethyl fumarate.

1,3-Dipolar cycloaddition of 3-aryl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-ium-1-olates was shown to be a simple but efficient strategy to obtain 3,5-diaryl-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*d*]thiazoles with *R* or *S* configuration.

The species (5*R*)-3-carbethoxy-5-phenyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-ium-1-olate was generated from (2*R*,4*R*)-*N*-ethoxyoxalyl-2-phenyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid, thus demonstrating lower reactivity in the cycloaddition with dimethyl acetylene dicarboxylate than the 3-aryl or 3-methyl-5-phenyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-ium-1-olates. On the other hand, this molecule is not sufficiently electron-deficient to allow the cycloaddition with electron rich dipolarophiles. The thermolysis of (2*R*,4*R*)-*N*-ethoxyoxalyl-2-phenyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid led to an interesting synthesis of *N*-(1-ethoxycarbonyl-2-phenylvinyl)-2-phenyl-4-thioxo-1,3-thiazolidine, *via* (5*R*)-3-carbethoxy-5-phenyl-5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-ium-1-olate as intermediate.

Circular dichroism studies of some 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*d*]thiazoles allowed the confirmation of the stereochemistry attributed to the chiral center C-3, showing that derivatives with absolute configuration *R* at C-3 have negative Cotton effect at 205 nm.

The second approach used for the synthesis of nitrogen heterocycles was based on the study of the reactivity of 2*H*-azirines.

Thermolysis of diethyl 3-halo-2-azido-4-oxopent-2-enedioate or methyl 3-halo-2-azido-4-oxopent-2-enoate, according to the synthetic strategy developed in the research group, allowed for the synthesis of new 4-bromo and 4-chloroisoxazoles. The results obtained allowed to demonstrate that the methodology wasn't limited to the use of systems bearing a conjugative benzoyl group.

Aiming at the synthesis of chiral α -diimines that can be used in asymmetric catalysis, we studied the reaction of 2-halo-2*H*-azirines with the nucleophile 1,2-diaminocyclohexane. Optimisation of reaction conditions led to the efficient synthesis of cyclic α -diimines with retention of configuration at the chiral centers from the nucleophile.

In the work accomplished we also explored 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 2*H*-azirines acting as dipolarophiles and carried out preliminary studies on the reactivity of 2*H*-azirines and aziridines under photolysis conditions.

A new 2-halo-2*H*-azirine, allyl 2-bromo-3-phenyl-2*H*-azirine-2-carboxylate was prepared. However, preliminary studies of its participation in intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions under photolysis conditions didn't allow the isolation of any cycloaddition product.

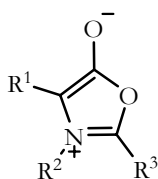
The participation of methyl 2-bromo-3-phenyl-2*H*-azirine-2-carboxylate as dipolarophile in the cycloaddition reaction with the azomethine ylide, generated from thermolysis of ethyl (3*S*,2*R*)-3-phenylaziridine-2-carboxylate, was also studied. The cycloaddition led to the synthesis of 6-ethyl-4-methyl-2,5-diphenylpyrimidine-4,6-dicarboxylate, which represents the second known example of 2-halo-2*H*-azirines as dipolarophiles.

NOMENCLATURA

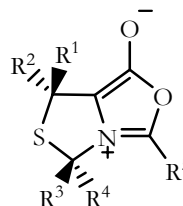
A nomenclatura utilizada nesta dissertação segue as regras gerais da nomenclatura IUPAC. Foi utilizado o sistema Hantzsch-Widman para compostos heterociclos monocíclicos e o sistema de nomenclatura para anéis fundidos.

A nomenclatura dos sistemas mesoiônicos foi atribuída considerando a forma canônica representada no exemplo 1, em que ao anel foi atribuído o nome do catião apropriado e ao grupo exocíclico o nome do substituinte aniônico. A nomenclatura dos sistemas mesoiônicos bicíclicos (exemplo 2) foi atribuída combinando o sistema de nomenclatura de compostos monocíclicos com o sistema de nomenclatura para anéis fundidos. Para os sistemas mesoiônicos 1,3-oxazol-3-íon-5-olato e 1,2,3-oxadiazólio-5-olato surgem também os nomes *münchnone* e *sydnone*, respectivamente. Para dipolarófilos do tipo representado no exemplo 3 são igualmente utilizados os nomes triviais, neste caso metil vinil cetona.

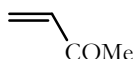
Exemplo 1 – 1,3-oxazol-3-íon-5-olato



Exemplo 2 – 5H,7H-tiazolo[3,4-d]oxazol-4-íon-1-olato



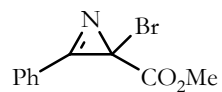
Exemplo 3 – Cetona metílica e vinílica



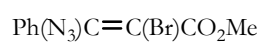
A nomenclatura utilizada nos compostos heterocíclicos de três membros com o heteroátomo nitrogênio e uma ligação imínica encontra-se representada no exemplo 4. Para

os alquenos do tipo representado no exemplo 5 surge também o nome trivial haloazidoalqueno.

Exemplo 4 – 2-Bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo



Exemplo 5 – 3-Azido-3-fenil-2-bromopropenoato de metilo



ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------|---|
| aprox. | Aproximadamente |
| CD | Dicroísmo circular |
| CDCl₃ | Clorofórmio deuterado |
| CI | Ionização química, do inglês <i>Chemical Ionization</i> |
| COSY | do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i> |
| d | Dubleto |
| DBN | 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno |
| DCC | <i>N,N'</i> -Diciclo-hexilcarbodi-imida |
| DCN | 1,4-naftalenodicarbonitrilo |
| dd | Duplo dubleto |
| DMAD | Acetileno dicarboxilato de dimetilo |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| dt | Duplo tripleto |
| EI | Impacto electrónico, do inglês <i>Electronic Impact</i> |
| GC-MS | Cromatografia gasosa com detecção de espectrometria de massa |
| HOMO | Orbital molecular ocupada de maior energia, do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> |
| HRMS | Espectrometria de massa de alta resolução, do inglês <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> |
| IV | Espectroscopia de infra-vermelho |
| LUMO | Orbital molecular desocupada de menor energia, do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> |
| m | Multiplete |
| NBS | <i>N</i> -Bromossucinimida |
| NCS | <i>N</i> -Clorossucinimida |
| PAF | do inglês <i>Platelet Activating Factor</i> |
| PET | Transferência de electrão foto-induzida, do inglês <i>Photoinduced Electron Transfer</i> |

| | |
|---------------------------|--|
| ppm | Partes por milhão |
| q | Quarteto |
| RMN | Espectroscopia de ressonância magnética nuclear |
| RMN ¹³C | Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono treze |
| RMN ¹H | Espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica |
| s | singleto |
| sl | singleto largo |
| t | triplete |
| t.a. | Temperatura ambiente |
| THF | Tetra-hidrofurano |
| TLC | Cromatografia em camada fina, do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i> |
| TMS | Tetrametilsilano |
| UV | Espectroscopia de ultra-violeta |

CAPÍTULO 1

Introdução

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1.1 | Preâmbulo | 2 |
| 1.2 | A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de <i>münchnones</i> | 3 |
| 1.2.1 | Síntese de <i>münchnones</i> | 6 |
| 1.2.2 | Reacções de ciclo-adição de <i>münchnones</i> | 8 |
| 1.2.2.1 | Reacções de ciclo-adição com acetilenos | 9 |
| 1.2.2.2 | Reacções de ciclo-adição com alquenos | 19 |
| 1.2.2.3 | Reacções de ciclo-adição com iminas | 23 |
| 1.3 | 2H-Azirinas: síntese e reactividade | 25 |
| 1.3.1 | Estrutura e propriedades espectroscópicas de 2H-azirinas | 27 |
| 1.3.2 | Síntese de 2H-azirinas | 28 |
| 1.3.2.1 | Processos intramoleculares | 29 |
| 1.3.2.2 | Processos intermoleculares | 34 |
| 1.3.2.3 | Síntese assimétrica de 2H-azirinas | 35 |
| 1.3.3 | Reactividade de 2H-azirinas | 37 |
| 1.3.3.1 | Reacções térmicas e fotoquímicas | 38 |
| 1.3.3.2 | Reacções com electrófilos | 41 |
| 1.3.3.3 | Reacções com nucleófilos | 42 |
| 1.3.3.4 | Reacções de ciclo-adição | 45 |

1.1 Preâmbulo

O trabalho apresentado nesta dissertação é dirigido à síntese de heterociclos de nitrogénio. Uma das aproximações utilizadas envolveu a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de *5H,7H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-*olatos*. Estas espécies mesoiónicas, também designadas de *münchnones*, são geradas *in situ* por ciclo-desidratação de *N*-aciltiazolidinas e podem participar em reacções de ciclo-adição com vários dipolarófilos originando derivados de *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis quirais. A outra aproximação envolveu o estudo da reactividade de *2H*-azirinas. As *2H*-azirinas são compostos heterocíclicos insaturados de três membros constituídos por dois átomos de carbono e um de nitrogénio. Estes heterociclos, devido à sua elevada tensão de anel, são espécies muito reactivas que participam num grande número de reacções.

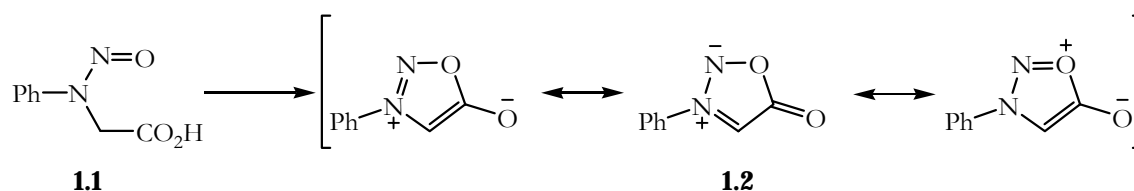
O primeiro capítulo desta dissertação pretende ser uma abordagem teórica dos temas desenvolvidos no decurso do projecto de investigação. No sub-capítulo 1.2, apresentamos alguns métodos de síntese de *münchnones* e os exemplos mais relevantes da reactividade destes sistemas em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar envolvendo como dipolarófilos acetilenos, alquenos e iminas. No sub-capítulo 1.3 são discutidos os aspectos mais importantes da síntese e reactividade de *2H*-azirinas, nomeadamente os vários métodos de síntese descritos na literatura e exemplos seleccionados dos vários tipos de reacção em que podem participar, designadamente reacções térmicas, fotoquímicas, com electrófilos, com nucleófilos e reacções de ciclo-adição.

No segundo e terceiro capítulos da dissertação encontra-se a apresentação e discussão dos resultados obtidos no decorrer do trabalho de investigação, enquanto que o quarto capítulo consiste na descrição dos procedimentos experimentais utilizados.

1.2 A reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar de münchnones

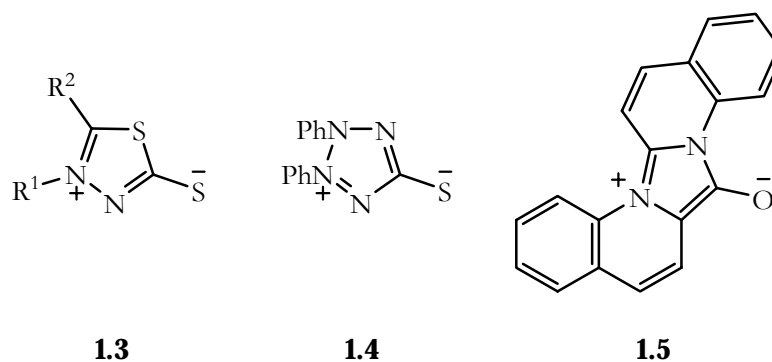
Os compostos mesoiónicos são sistemas muito úteis em síntese química, pois permitem a preparação de uma vasta gama de heterociclos que estariam inacessíveis através da utilização de outros métodos.¹

O conceito de sistema mesoiónico foi introduzido por Schonberg² em 1937 e mais tarde elucidado por Baker e Ollis que reconheceram que o produto da ciclo-desidratação da *N*-nitroso-*N*-fenilglicina **1.1**, o *N*-fenilsydnone ou 3-fenil-3,4,5-oxadiazólio-1-olato **1.2**, possuía uma estrutura que apenas podia ser representada através de um híbrido de ressonância das suas várias formas canónicas (esquema 1.1).³



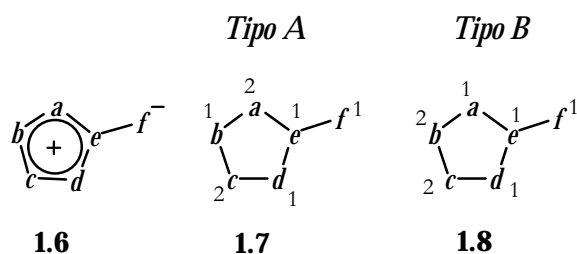
Esquema 1.1

No entanto, já eram conhecidos alguns exemplos pontuais destes sistemas heterocíclicos,⁴ nomeadamente os compostos 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolatos **1.3** (Busch, 1895), 1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato **1.4** (Emil Fisher, 1882) e o pigmento Bestohorn's Red **1.5** (1904) (esquema 1.2).



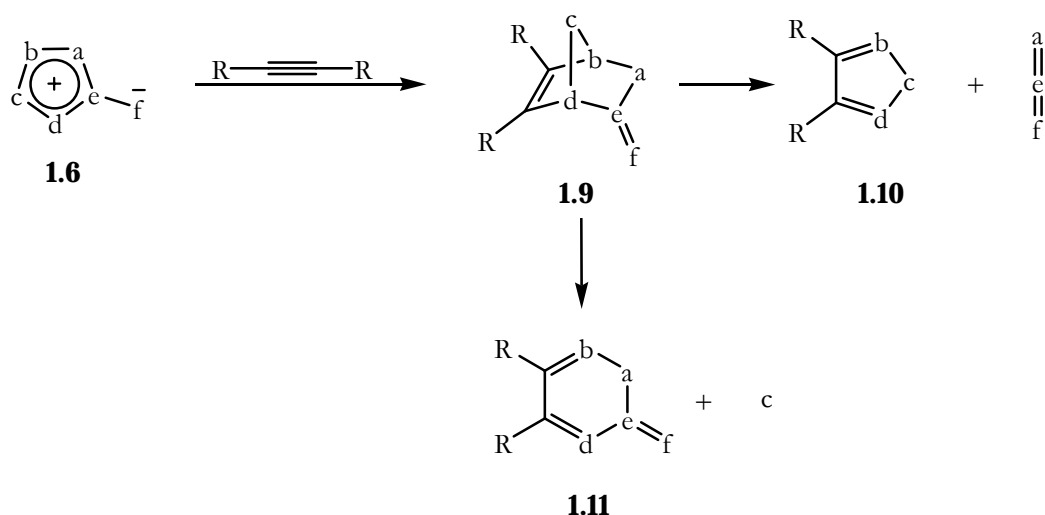
Esquema 1.2

As espécies mesoiónicas são sistemas heterocíclicos de cinco membros que apenas podem ser representados por estruturas de ressonância dipolares e que possuem oito electrões π , encontrando-se seis destes electrões associados ao anel e os restantes dois ao grupo exocíclico que constitui o sistema. Estas espécies possuem a estrutura geral **1.6** (esquema 1.3), na qual as letras *a-f* representam átomos de carbono ou heteroátomos convenientemente substituídos. A carga positiva assinalada no interior do anel simboliza uma deslocalização cíclica de electrões π no anel mesoiónico e está associada a uma carga parcial positiva, enquanto que ao grupo exocíclico *f* está associado a correspondente carga parcial negativa. Os compostos mesoiónicos podem ainda ser divididos em duas classes gerais – *Tipo A* e *Tipo B* (estruturas **1.7** e **1.8**, esquema 1.3). Estas duas classes possuem estruturas electrónicas distintas, diferindo na proveniência dos oito electrões que constituem o sistema π (indicada pelos números em sobrescrito). Estes arranjos requerem que na estrutura **1.7** *a* e *c* representem heteroátomos di ou trivalentes e que na estrutura **1.8** estes sejam representados pelos caracteres *b* e *c*.⁵ Observando estas estruturas, verifica-se que o *N*-fenilsydnone **1.2** e os 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolatos **1.3** são compostos mesoiónicos do *Tipo A*, enquanto que o 1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato **1.4** pertence ao *Tipo B*.



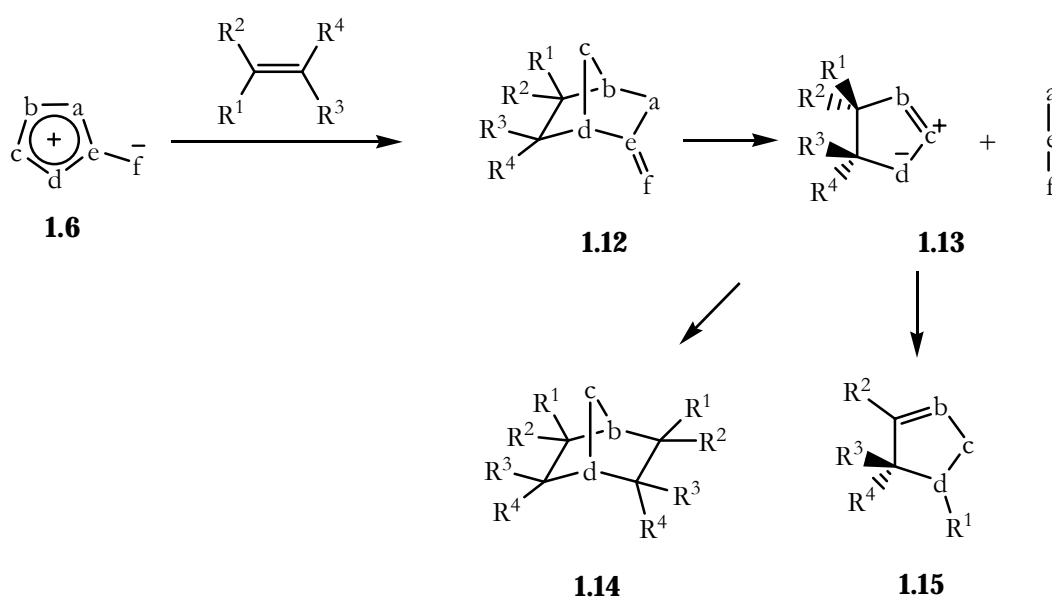
Esquema 1.3

Os sistemas mesoiónicos do *Tipo A* podem participar em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com uma grande variedade de dipolarófilos, nomeadamente acetilenos e alquenos. Nos esquemas 1.4 e 1.5, apresentamos a representação genérica deste tipo de reacções com acetilenos e com alquenos, respectivamente.⁴



Esquema 1.4

Uma análise ao esquema anterior mostra que a reacção de ciclo-adicção com acetilenos inicialmente origina o aducto bicíclico **1.9**, o qual raramente é isolado, sofrendo fragmentação para originar o sistema representado por **1.10**. Nalguns casos, quando o sistema mesoiónico possui átomos de enxofre ou selénio na posição ζ , verifica-se uma fragmentação alternativa, originando o produto de seis membros **1.11**.



Esquema 1.5

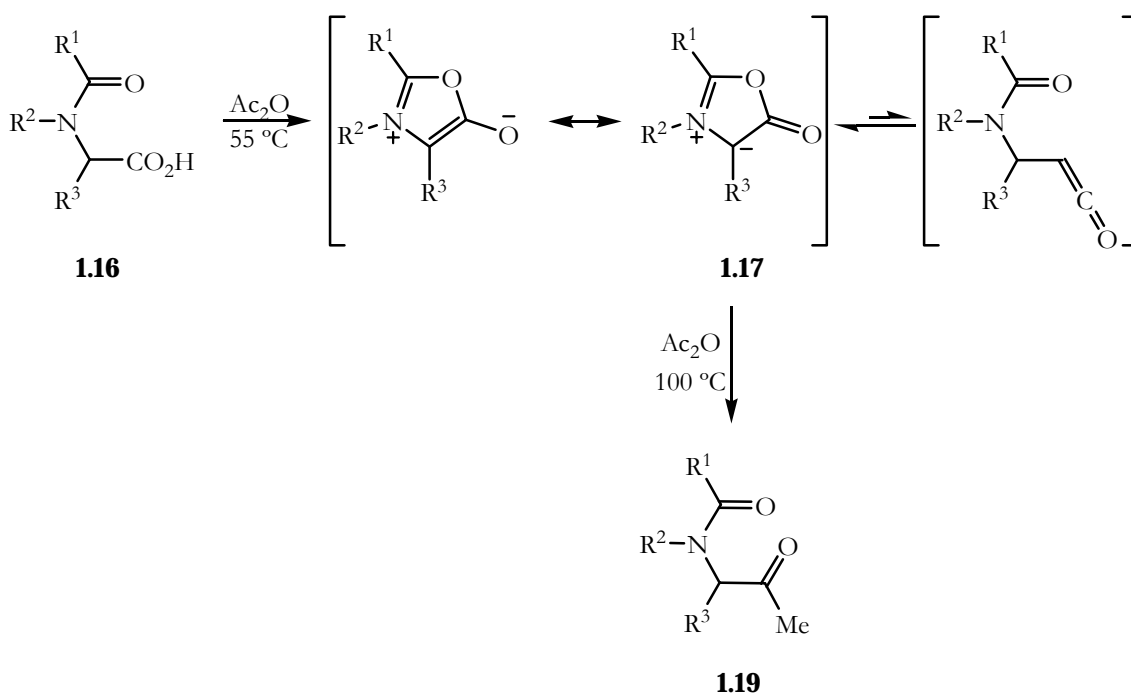
No caso do dipolarófilo ser um alqueno, a reacção de ciclo-adicção origina igualmente um aducto bicíclico, **1.12**, que em muitos casos possui estabilidade suficiente

para ser isolado. Noutros casos, porém, este aducto sofre uma retro ciclo-adição 1,3-dipolar originando a espécie **1.13**. Esta pode formar o aducto **1.14**, se existir excesso do dipolarófilo na mistura reaccional, ou rearranjar para o isómero mais estável **1.15**, por transferência de um próton se $R^1=H$.

Os oxazóis mesoiônicos são espécies que pertencem ao *Tipo A* da classificação anteriormente descrita, contêm 1,3-dipolos “mascarados” que podem, entre outros, ser do tipo ileto azometino e são igualmente designados de oxazol-4-io-1-olatos. As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar deste tipo de compostos têm sido extensivamente estudadas, especialmente por Huisgen e seus colaboradores,⁶ os quais lhes atribuíram a designação de *münchnones*, por analogia com os *sydnones* (3,4,5-oxadiazólio-1-olatos) já existentes.

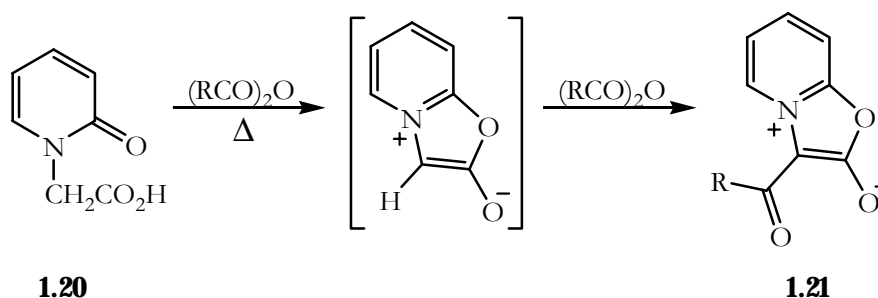
1.2.1 Síntese de münchnones

O método clássico de preparação de *münchnones* envolve a ciclo-desidratação de *N*-acilamino-ácidos com um anidrido de um ácido carboxílico, geralmente anidrido acético, a temperaturas que não excedam os 60 °C. A temperaturas mais elevadas (100 °C) a espécie mesoiônica **1.17** pode reagir com o anidrido, originando metil cetonas **1.19** (esquema 1.6).⁴



Esquema 1.6

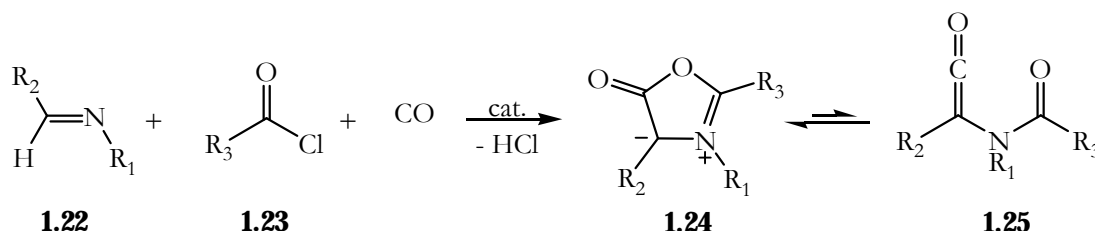
Quando $R^3=H$, verifica-se que a espécie mesoiónica é rapidamente acilada pelo anidrido, originando 2-aciloxazol-4-io-1-olatos. Este método de preparação de *münchnones* também é aplicável a sistemas bicíclicos, como foi demonstrado por Lawson e Miles⁷ (esquema 1.7). Utilizando o ácido 1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilacético **1.20** os autores verificaram que, nas condições de reacção utilizadas, os *münchnones* inicialmente formados sofriam acilação originando os derivados **1.21**.



Esquema 1.7

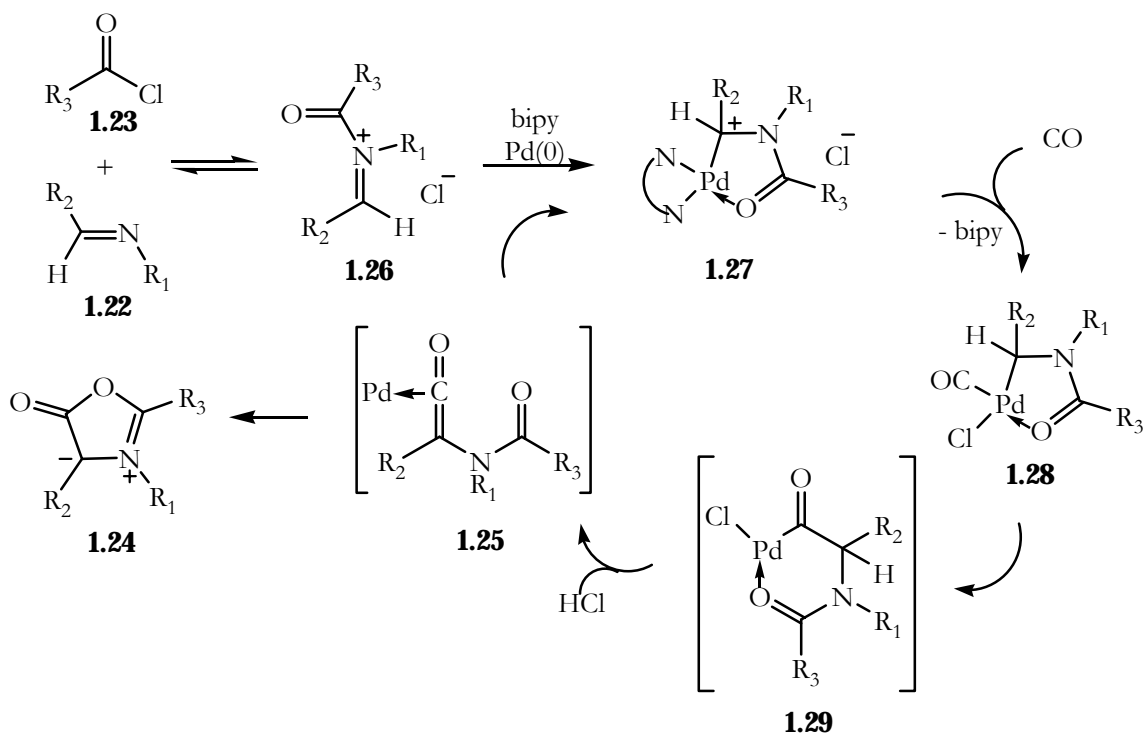
O anidrido acético não é o único agente desidratante utilizado na preparação de *münchnones*. Entre outros, têm sido utilizados para esta função anidrido trifluoroacético, cloreto de oxalilo e *N,N'*-dicio-hexilcarbodiimida (DCC). A DCC é particularmente eficaz, não apenas devido ao fácil isolamento dos produtos da reacção e aos elevados rendimentos que origina, mas também porque através da sua utilização se evitam reacções secundárias de acilação do anel mesoiónico.⁵

Recentemente, Arndtsen e colaboradores descreveram um novo método para a síntese de *münchnones* estáveis através de catálise de iões metálicos, nomeadamente através da utilização de um catalisador de paládio, envolvendo um acoplamento entre iminas, monóxido de carbono e cloretos de ácido (esquema 1.8).⁸



Esquema 1.8

O mecanismo envolvido encontra-se representado no esquema 1.9 e consiste na adição oxidativa da imina **1.22** e do cloreto de ácido **1.23** ao Pd(0), seguida de coordenação de uma molécula de CO, inserção e β -eliminação formando-se a espécie **1.25** que isomeriza para o *münchnone* **1.24**.



1.2.2 Reacções de ciclo-adição de münchnones

As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar, também designadas de reacções de ciclo-adição $[3+2]$ ou $[4\pi s+2\pi s]$, são processos muito utilizados para a síntese de compostos heterocíclicos de cinco membros.⁹⁻¹² Estas reacções envolvem a adição de um sistema de quatro electrões π , o 1,3-dipolo, a um sistema de ligações múltiplas, o dipolarófilo, ocorrendo, na maioria dos casos, através de um estado de transição cíclico aromático de seis electrões.

A ocorrência de reacção é favorecida se existir uma interacção favorável entre as orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO dos reagentes, isto é, entre uma orbital ocupada de uma das espécies e uma orbital desocupada da outra espécie. Para que ocorra

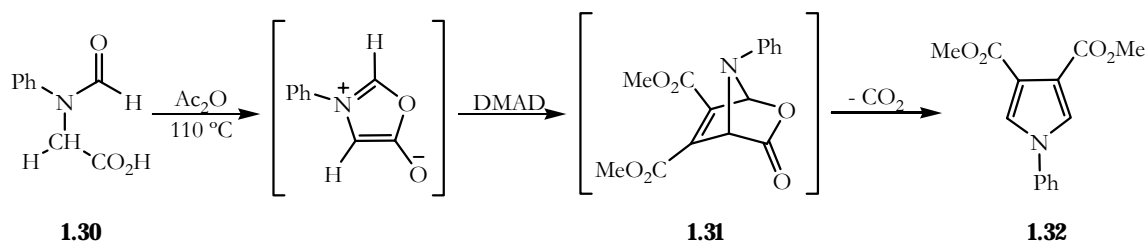
interacção orbital, as orbitais devem possuir simetria semelhante, a interacção deve ser estereicamente favorável e será tanto mais forte quanto mais próximas em energia estiverem as orbitais.

Os oxazol-4-io-1-olatos são espécies mesoiónicas que contêm iletos azometinos cíclicos, sendo as suas reacções de ciclo-adicção caracterizadas por elevada estereo e regioselectividade. De acordo com a teoria das orbitais moleculares de fronteira, a reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar de iletos azometinos é um processo controlado pela interacção da orbital HOMO do 1,3-dipolo e da orbital LUMO do dipolarófilo, ou seja, é um processo pertencente ao *Tipo I* da classificação de Sustmann.¹³ A reactividade destes processos é aumentada pela diminuição da diferença de energia entre as orbitais envolvidas. Assim, a presença de grupos que provoquem um aumento da energia da orbital HOMO do 1,3-dipolo, nomeadamente grupos dadores de electrões, e de grupos que originem uma diminuição da energia da orbital LUMO do dipolarófilo, como grupos atractores de electrões, permitem uma aproximação destas mesmas orbitais moleculares e o conseqüente aumento da reactividade.

Houk e colaboradores¹⁴ sugeriram que iletos azometinos com substituição não simétrica, como os *münchnones*, participam em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar do *Tipo II*, devido à pequena separação energética das orbitais de fronteira, sendo a regioquímica controlada pela assimetria causada pelos grupos substituintes nessas mesmas orbitais.

1.2.2.1 Reacções de ciclo-adicção com acetilenos

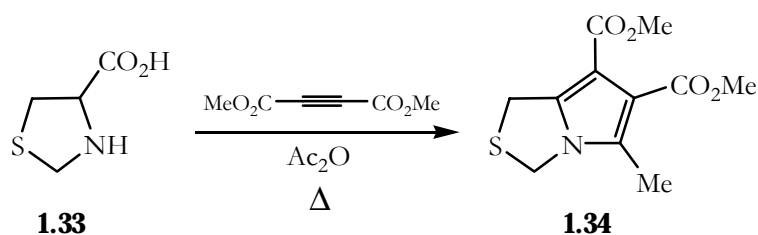
Os oxazol-4-io-1-olatos comportando-se como iletos azometinos cíclicos raramente são isolados pois, devido à sua instabilidade, hidrolisam para o *N*-acilamino-ácido inicial. No entanto, estas espécies são 1,3-dipolos muito reactivos e podem participar em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar, sendo um método extremamente útil quando a espécie mesoiónica é gerada *in situ* na presença do dipolarófilo apropriado.¹⁵ A reacção destas espécies com dipolarófilos acetilénicos constitui um método de síntese de uma grande variedade de pirróis. Huisgen e colaboradores¹⁶ prepararam o pirrole **1.32** utilizando este método (esquema 1.10).



Esquema 1.10

O aquecimento de *N*-fenil-*N*-formilglicina **1.30**, a 110°C , com anidrido acético e na presença de acetileno dicarboxilato de dimetilo (DMAD) originou o ciclo-aducto **1.31**, que após eliminação de dióxido de carbono, conduziu à formação do pirrole **1.32** com rendimento de 91%.

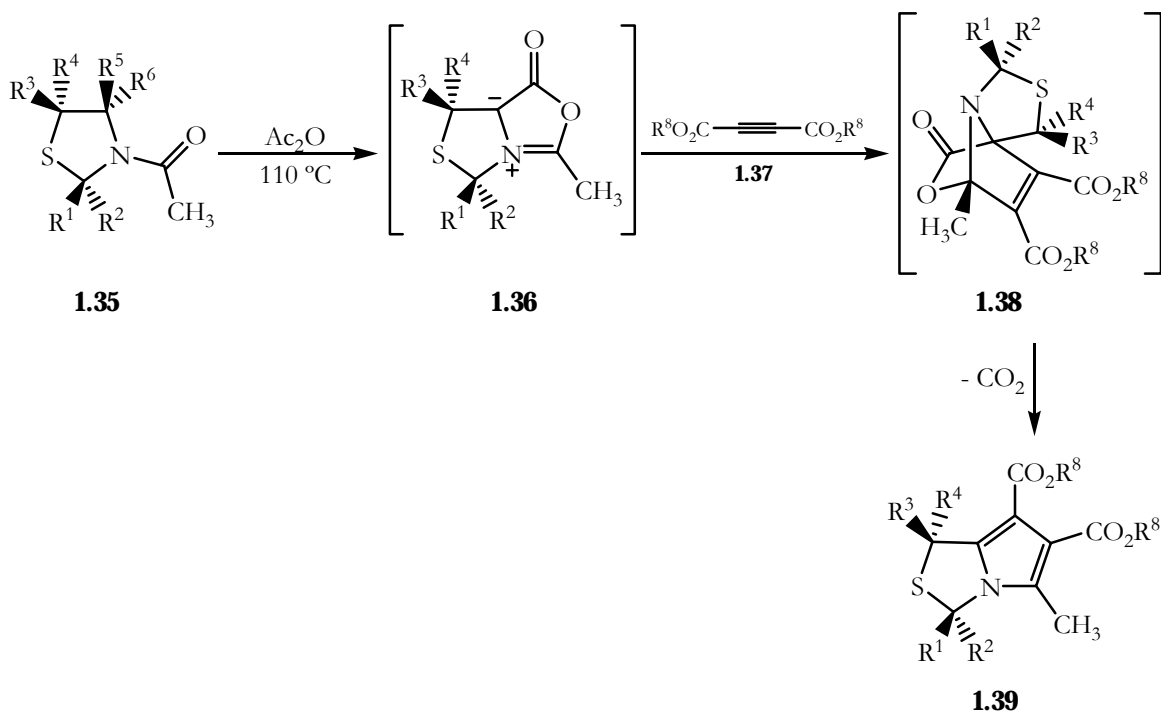
No caso da espécie mesoiónica ser bicíclica, o produto obtido será um heterociclo em que um anel se encontra fundido com o anel pirrólico. Na década de 80 surgiram os primeiros exemplos de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar envolvendo *münchnones* do tipo 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-*io*-1-olato como intermediários e acetileno dicarboxilato de dimetilo¹⁷⁻²⁰ e 2-cloroacrilonitrilo^{21,22} como dipolarófilos. Kane¹⁷ preparou o 5-metil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **1.34**, com 49% de rendimento, mediante aquecimento do ácido tiazolidina-4-carboxílico **1.33** em anidrido acético na presença de acetileno dicarboxilato de dimetilo (esquema 1.11).



Esquema 1.11

Györgydeák²³ demonstrou ser possível a obtenção de derivados de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-6,7-dicarboxilatos quirais **1.39**, com elevados excessos enantioméricos, através da utilização de ácidos *N*-acil-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos **1.35**, substituídos em C-2 e diastereoisomericamente puros, em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar (esquema 1.12). As reacções ocorrem *via* um intermediário mesoiónico do tipo 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-

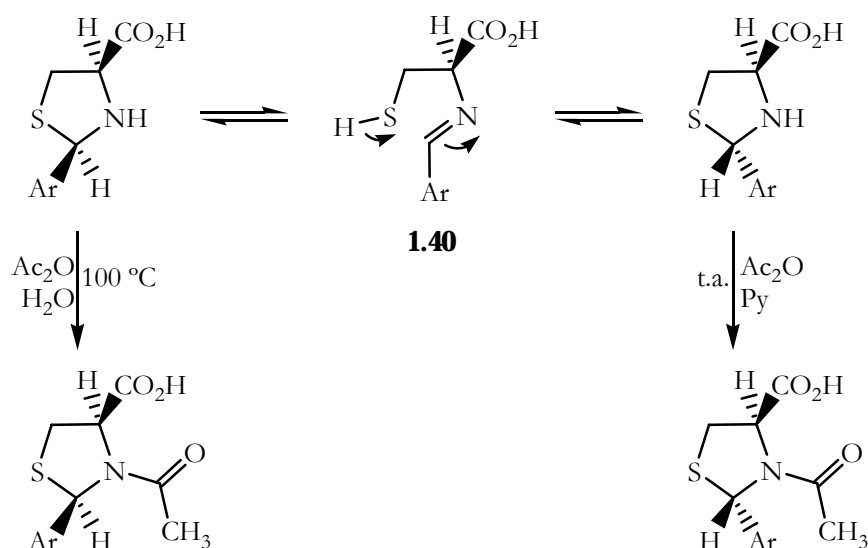
4-io-1-olato **1.36**, verificando-se perda de quiralidade no carbono C-4 da tiazolidina e retenção da mesma no carbono C-2 (C-3 no produto).



Esquema 1.12

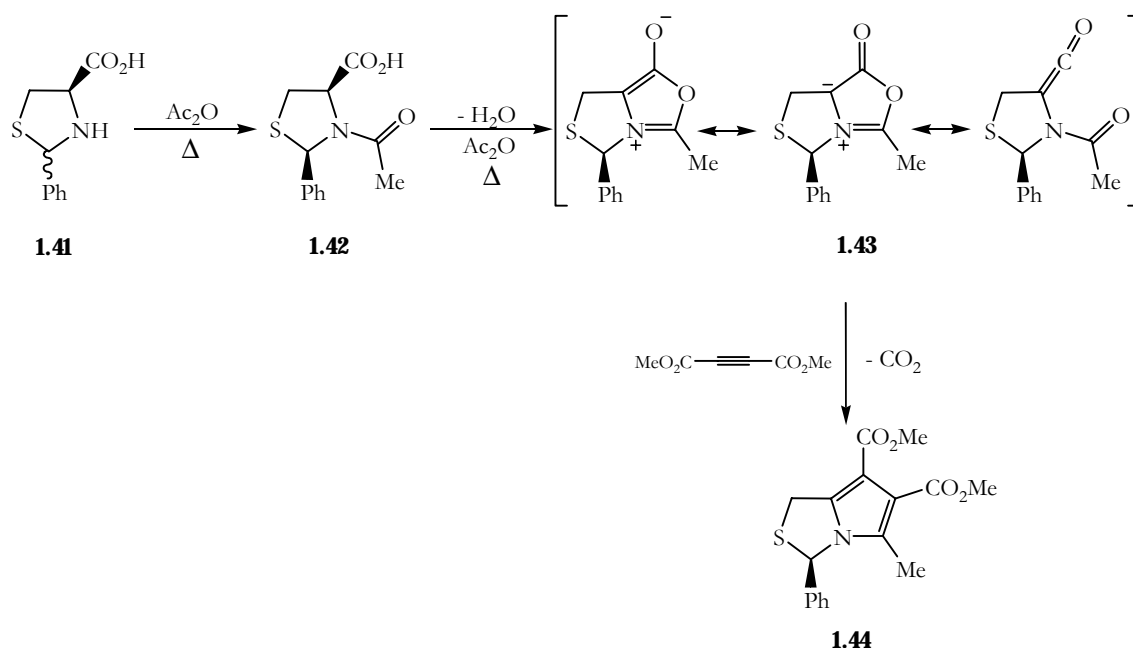
As *N*-acil-1,3-tiazolidinas utilizadas foram preparadas a partir dos respectivos ácidos 1,3-tiazolidina-4-carboxílicos. Györgydeák^{24,25} demonstrou que a reacção de cisteína com aldeídos não é estereoespecífica e que a aparente estereoespecificidade verificada por outros autores^{26,27} se deve a inversões selectivas ocorridas no carbono C-2 durante a *N*-acetilação, sob condições específicas. A isomerização por catálise básica de tiazolidinas envolvendo como intermediários bases de Schiff é um processo já anteriormente demonstrado por outros autores.²⁸ Utilizando uma mistura de anidrido acético e água, a 100 °C, ou anidrido acético e piridina, a 25 °C, Györgydeák obteve os epímeros 2,4-*cis* e 2,4-*trans*, respectivamente, mostrando que estes processos ocorrem com inversão selectiva no carbono C-2 da tiazolidina através de um mecanismo de abertura de anel, envolvendo como intermediário uma base de Schiff, **1.40**. A confirmação deste mecanismo consistiu na acetilação da mistura diastereoisomérica do ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico com anidrido acético em água deuterada, D₂O, a 100 °C. Através da utilização de espectroscopia

de RMN ^1H , não se verificou a incorporação de átomos de deutério no carbono C-2 ou em qualquer outra posição do anel tiazolidínico, o que excluiu a possibilidade de um mecanismo envolvendo desprotonação-reprotonação nesta posição, antes ou depois do passo de *N*-acetilação. O mecanismo proposto por Györgydeák encontra-se representado no esquema 1.13.



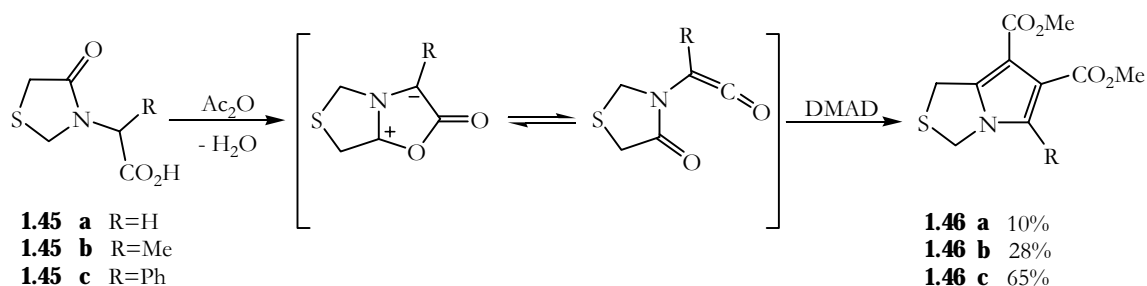
Esquema 1.13

Pinho e Melo e colaboradores estudaram a reactividade de *5H,7H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-*io*-1-olatos em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar do tipo intermolecular.^{29,30} A estratégia sintética consistiu na utilização de uma mistura diastereoisomérica do ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico substituído na posição C-2 como precursor da espécie mesoiónica. Os primeiros estudos consistiram na preparação do (*3R*)-3-fenil-5-metil-1*H,3H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **1.44**, já descrito na literatura por Györgydeák²³ (esquema 1.14). O ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **1.41**, preparado a partir da reacção de *L*-cisteína com benzaldeído, foi aquecido em solução de anidrido acético e na presença do dipolarófilo, acetileno dicarboxilato de dimetilo.²⁹ Nestas condições de reacção, a *N*-acilação ocorre *in situ* e, após a reacção de ciclo-adicção *via* um intermediário oxazole mesoiónico, obteve-se o 1*H,3H*-pirrolo[1,2- η]tiazole quiral **1.44**, com configuração *R* em C-3 e com um elevado excesso enantiomérico.



Esquema 1.14

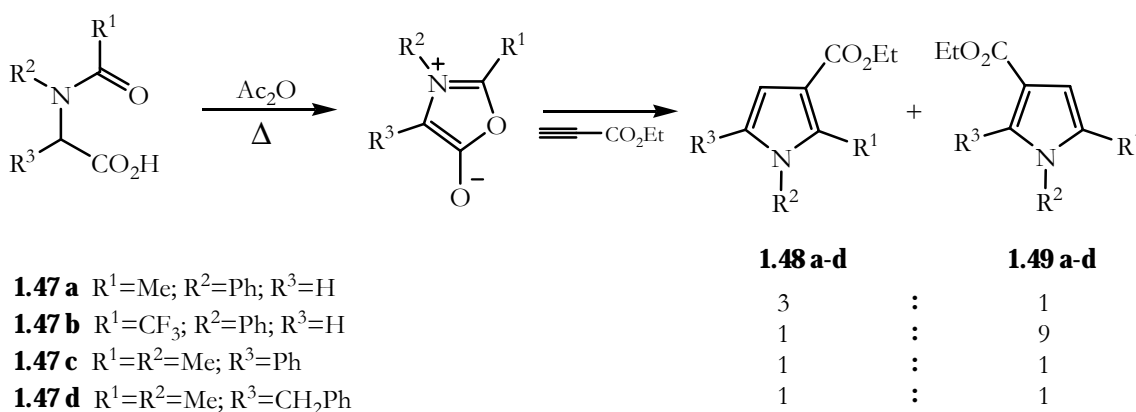
Recentemente, Croce e La Rosa³¹ estudaram as reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de novos compostos mesoiónicos com dipolarófilos acetilénicos, nomeadamente a ciclo-adição 1,3-dipolar de derivados de *2H,5H,7H*-tiazolo[4,3-*b*]oxazol-2-ona com acetileno dicarboxilato de dimetilo (esquema 1.15). O aquecimento dos compostos **1.45 a-c** em refluxo de anidrido acético conduziu à formação dos derivados pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **1.46 a-c** com rendimentos que variaram de 10 a 65%, respectivamente.



Esquema 1.15

A utilização de dipolarófilos acetilénicos não simétricos em ciclo-adições 1,3-dipolares de *münchnones* introduz o aspecto da regioselectividade neste tipo de reacções. Para a previsão da regioselectividade de uma reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de *münchnones* torna-se necessária a determinação das magnitudes relativas dos coeficientes das orbitais HOMO e LUMO do 1,3-dipolo e do dipolarófilo. A regioselectividade observada será então o resultado da melhor sobreposição orbital, ou seja, os átomos com os maiores coeficientes combinar-se-ão preferencialmente.

Padwa e colaboradores estudaram a regioselectividade da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de *münchnones* com dipolarófilos acetilénicos não simétricos.³² As espécies mesoiónicas foram obtidas por tratamento do α -amino-ácido apropriado com anidrido acético, a 100-130 °C, na presença de propiolato de etilo, o que conduziu à formação de misturas regioisoméricas de pirróis substituídos (esquema 1.16).



Esquema 1.16

A reacção da espécie mesoiónica formada por ciclo-desidratação do α -amino-ácido **1.47a** com propiolato de metilo originou os pirróis **1.48a** e **1.49a** na proporção de 3:1. A substituição do grupo metilo por um grupo trifluorometilo, conduziu a uma inversão na distribuição dos produtos, sendo uma excepção à regioselectividade geralmente observada neste tipo de reacções. Os pirróis **1.48b** e **1.49b** foram obtidos com elevada selectividade e na proporção de 1:9. No caso das reacções das espécies mesoiónicas geradas a partir dos compostos **1.47c** e **1.47d** não se verificou regioselectividade, pois os respectivos pirróis foram obtidos na proporção 1:1. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que a regioselectividade associada às ciclo-adições de *münchnones* está relacionada com a natureza

dos substituintes presentes no anel heterocíclico, podendo ser explicada com base nas possíveis interações das orbitais moleculares de fronteira.

Na década de 90, Coppola e colaboradores examinaram os factores relacionados com a regioselectividade nas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de espécies mesoiónicas, sugerindo que a regioselectividade é melhor explicada com base na estrutura do estado de transição do que através da teoria das orbitais moleculares de fronteira.^{33,34} Nos estudos realizados encontraram evidências de que o grau de simetria da estrutura no estado de transição poderá estar relacionado com as interações entre os substituintes do dipolo e do dipolarófilo. Para que se verifique uma minimização das interações entre os vários substituintes, o estado de transição adopta uma conformação bastante assimétrica, passando a ter uma maior relevância na regioselectividade do que os efeitos electrónicos das orbitais moleculares de fronteira.

A ciclo-adição de *münchnones* monocíclicos não simétricos com propiolato de metilo tem sido a reacção mais estudada no âmbito da interpretação da regioselectividade. Na maioria dos casos, o produto formado preferencialmente é aquele em que o impedimento estéreo é mínimo. Com base nestes resultados e em cálculos teóricos, Coppola propôs um estado de transição assimétrico favorável para os casos em que o *münchnone* possua como substituinte um átomo de hidrogénio nas posições três ou cinco (figura 1.1).

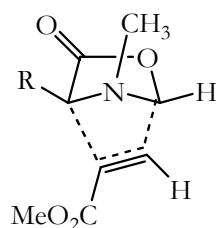
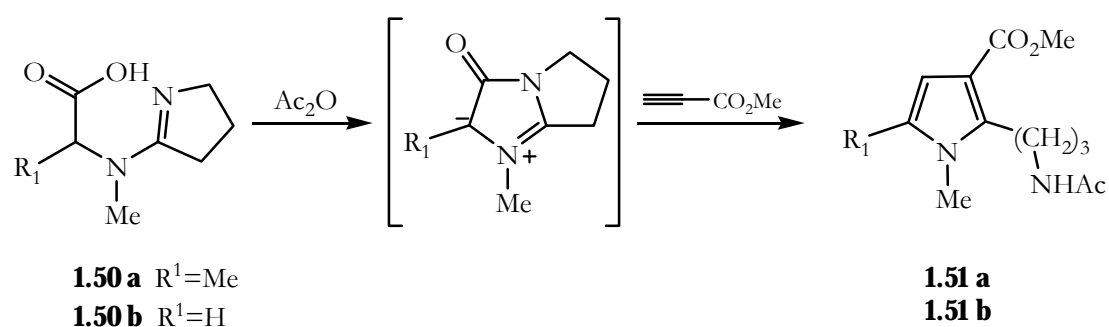


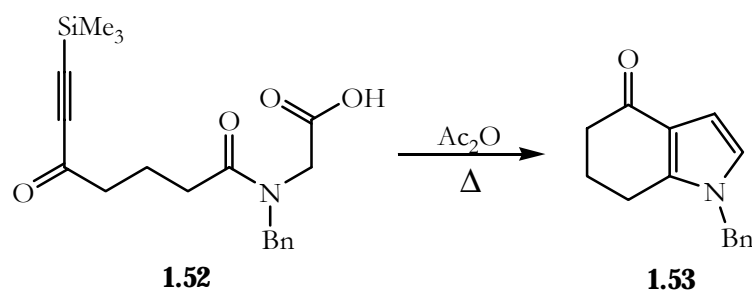
Figura 1.1- Estado de transição proposto por Coppola e colaboradores.

Coppola e colaboradores estudaram igualmente a regioselectividade observada em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de espécies mesoiónicas bicíclicas.³⁷ As ciclo-adições de *N*-(2-pirrolinil)-*N*-metilalanina **1.50a** e de *N*-(2-pirrolinil)sarcosina **1.50b** com propiolato de metilo conduziram à formação regioespecífica dos pirróis **1.51a** e **1.51b** com rendimentos de 71 e 25%, respectivamente (esquema 1.17). A regioespecificidade observada em ambas as reacções mostra que o carbono- β do éster insaturado se liga preferencialmente ao carbono da espécie mesoiónica que possui menor impedimento estéreo.



Esquema 1.17

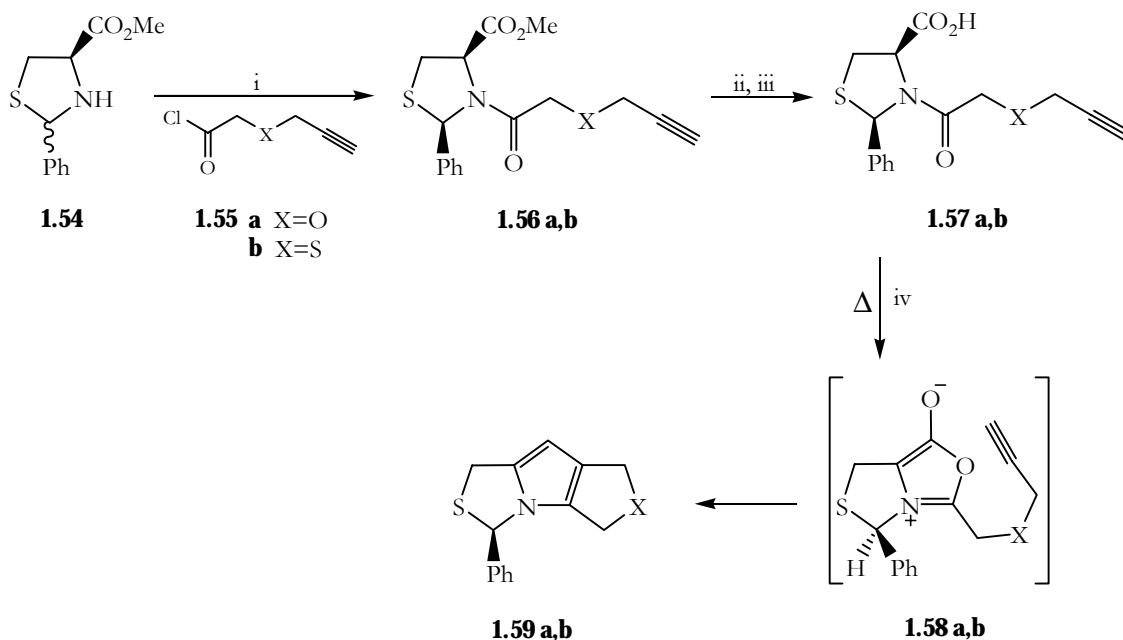
Os *münchnones* podem igualmente participar em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do tipo intramolecular. Em 1997, Nayar e colaboradores³⁵ descreveram um novo método para a síntese de oxotetra-hidroindóis que consistia na utilização de *münchnones*, possuindo um alquino activado como dipolarófilo interno. O aquecimento do derivado da *N*-benzilglicina **1.52** em anidrido acético originou o 1-benzil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidroindole **1.53** com 59% de rendimento (esquema 1.18). No entanto, a tentativa de utilização de um dipolarófilo interno não activado não permitiu o isolamento de qualquer produto proveniente de reacção de ciclo-adição intramolecular.



Esquema 1.18

A reactividade de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olatos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do tipo intramolecular foi estudada por Pinho e Melo e colaboradores.^{36,37} A utilização destes *münchnones* contendo dipolarófilos internos não activados permitiu a síntese de novos derivados 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis (esquema 1.19). A reacção da 2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo **1.54** com o composto **1.55**, originou a *N*-aciltiazolidina **1.56** que foi convertida no correspondente ácido carboxílico **1.57**. O aquecimento deste composto em anidrido acético, a 135 °C, permitiu a geração da espécie mesoiónica **1.58** que após reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular conduziu à

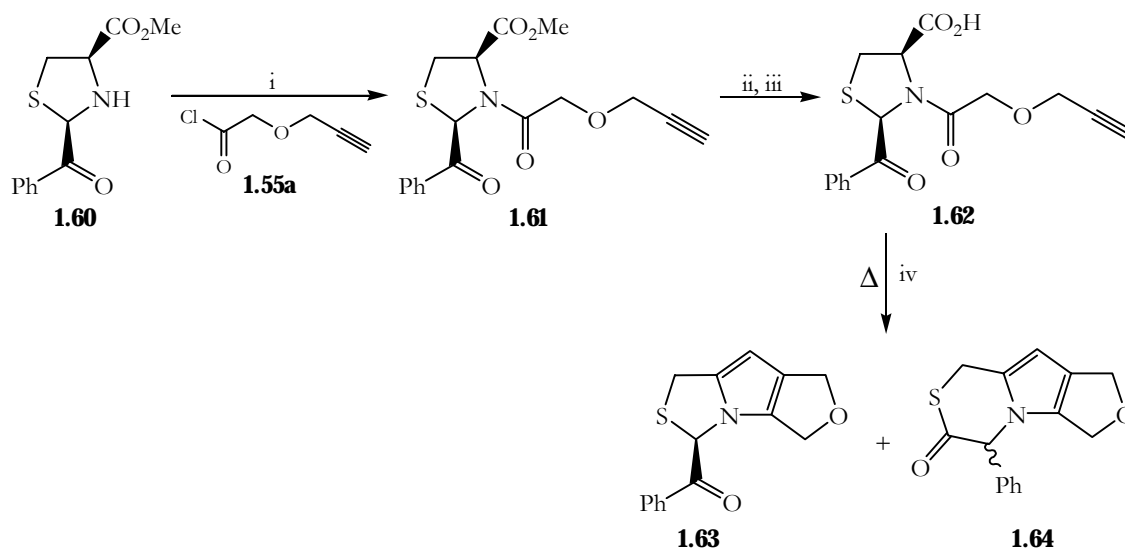
formação do sistema tricíclico 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **1.59** quiral com configuração *R* com rendimento de 44%.



Reagentes: i, K₂CO₃, CH₂Cl₂; ii, LiI; iii, HCl aq.; iv, Ac₂O.

Esquema 1.19

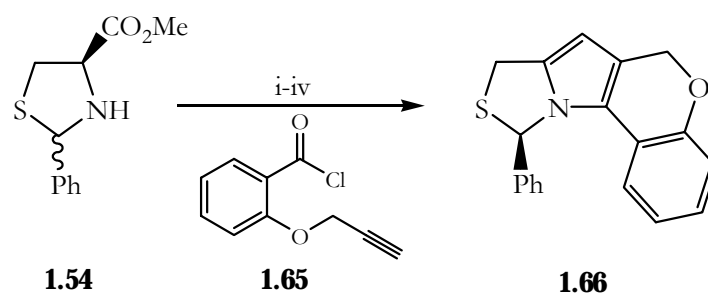
Utilizando o cloreto de ácido **1.55a** foi igualmente possível a *N*-acilação da (2*R*,4*R*)-2-benzoil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **1.60**, formando-se o composto **1.61** (esquema 1.20). A conversão ao ácido carboxílico **1.62** correspondente, seguido de aquecimento em anidrido acético, a 135 °C, permitiu a síntese do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **1.63** quiral com configuração *R* e da pirrolo[1,2-*d*][1,4]tiazina **1.64**. O aquecimento do composto **1.63** em solução de anidrido acético conduziu igualmente à formação da pirrolo[1,2-*d*][1,4]tiazina **1.64**. O mecanismo proposto para a síntese do composto **1.64** consiste na acetilação do átomo de enxofre com anidrido acético, formando-se um intermediário que é posteriormente convertido no produto final envolvendo uma reacção de expansão do anel tiazolidina.³⁷



Reagentes: i, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; ii, LiI ; iii, HCl aq.; iv, Ac_2O .

Esquema 1.20

A utilização da mesma estratégia sintética permitiu a preparação do composto tetracíclico **1.66**. Neste caso, a reacção de acilação da tiazolidina **1.54** foi efectuada com o cloreto do ácido 2-prop-2-iniloxibenzóico **1.65**. Após conversão no correspondente ácido carboxílico, a espécie mesoiónica gerada por aquecimento em anidrido acético conduziu à formação do sistema tetracíclico (10*R*)-10-fenil-6*H*,8*H*-cromeno[3',4':4,5]pirrolo[1,2- η]tiazole **1.66** com rendimento de 38%.

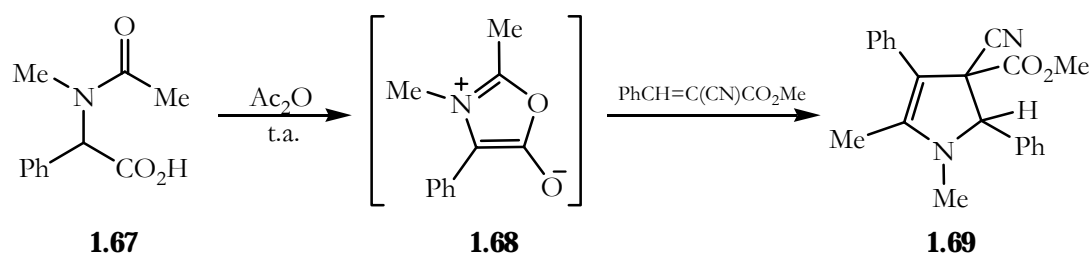


Reagentes: i, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; ii, LiI ; iii, HCl aq.; iv, Ac_2O .

Esquema 1.21

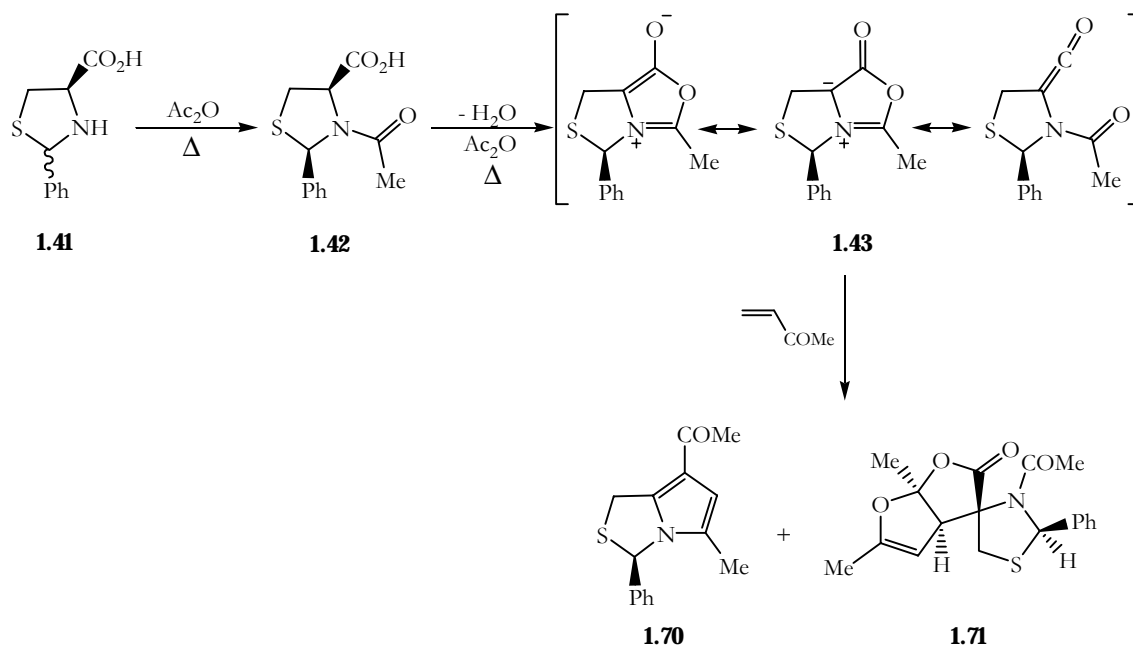
1.2.2.2 Reacções de ciclo-adição com alquenos

A utilização de alquenos como dipolarófilos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com *münchnones* conduz, na maioria dos casos, a pirrolinas. Texier e colaboradores mostraram que a reacção de ciclo-adição do *münchnone* **1.68**, gerado *in situ* a partir do *N*-acetilamino-ácido **1.67** em anidrido acético, com α -cianocinamato de metilo origina uma mistura de isómeros não separáveis da pirrolina **1.69**, com 65% de rendimento (esquema 1.22).³⁸



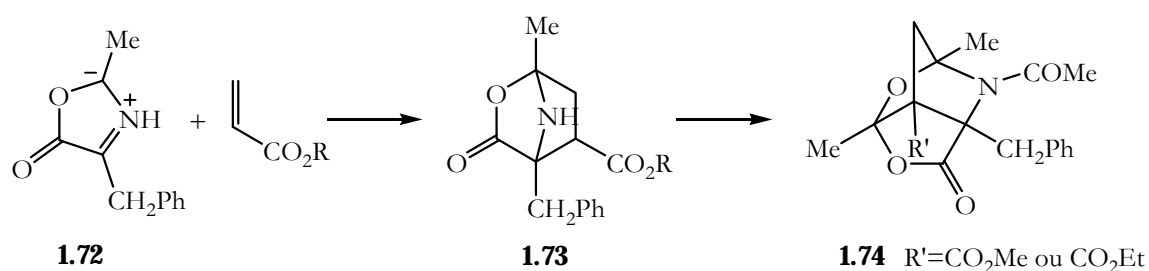
Esquema 1.22

Pinho e Melo e colaboradores descreveram a utilização de metil e etil vinil cetona como dipolarófilos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de derivados de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olatos (esquema 1.23).^{29,30} O aquecimento do ácido 2-feniltiazolidina-4-carboxílico **1.41** em solução de anidrido acético, na presença de metil vinil cetona, conduziu à formação *in situ* da espécie mesoiónica **1.43** por ciclo-desidratação da *N*-acetiltiazolidina **1.42**. A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar originou uma mistura dos compostos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **1.70** esperado e do espirano **1.71** com rendimentos de 25 e 7%, respectivamente.



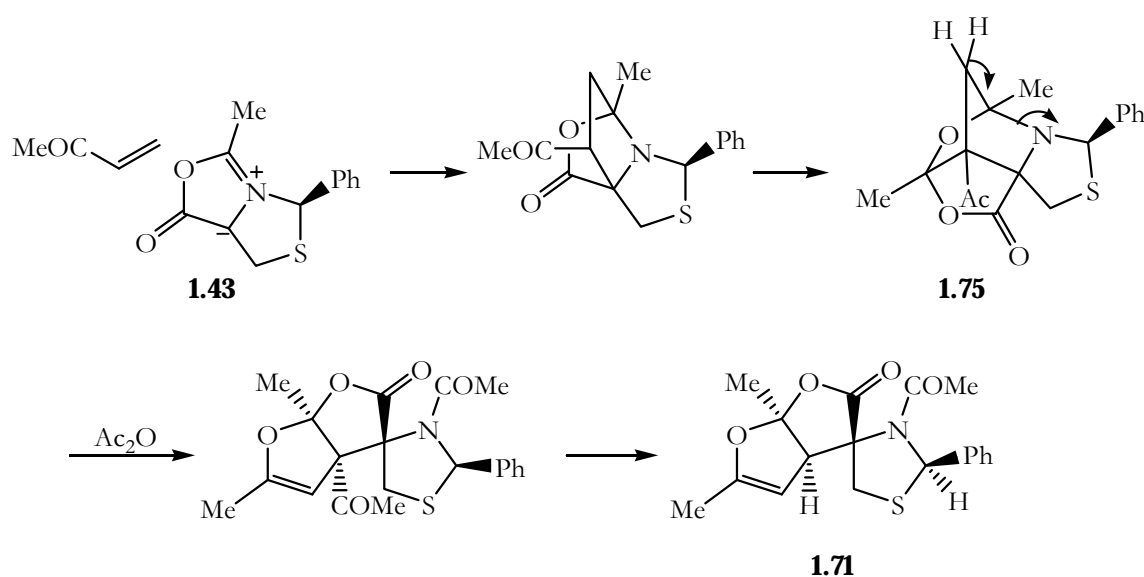
Esquema 1.23

Na tentativa de compreender a formação do composto **1.71**, foi proposto um mecanismo por analogia ao trabalho descrito por Texier e colaboradores para a reacção de ciclo-adição de derivados de α -amino-ácidos com acrilato de metilo e etilo.³⁹ A reacção de ciclo-adição do derivado de oxazol-4-io-1-olato **1.72** com acrilatos conduziu à formação da carbolactona **1.74** após rearranjo do ciclo-aducto inicial, sem extrusão de dióxido de carbono (esquema 1.24).



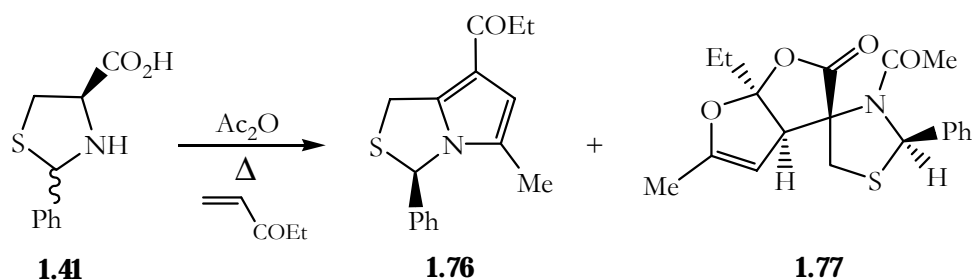
Esquema 1.24

Neste caso, se a formação do composto **1.71** envolvesse um mecanismo idêntico ao descrito por Texier, na reacção do *münchnone* **1.43** com metil vinil cetona formar-se-ia o ciclo-aducto **1.75** análogo ao composto **1.74**. O espirano **1.71** seria formado a partir da abertura de um dos anéis, seguida de uma reacção de desacilação onde se perderia o grupo acetilo proveniente da metil vinil cetona (esquema 1.25).



Esquema 1.25

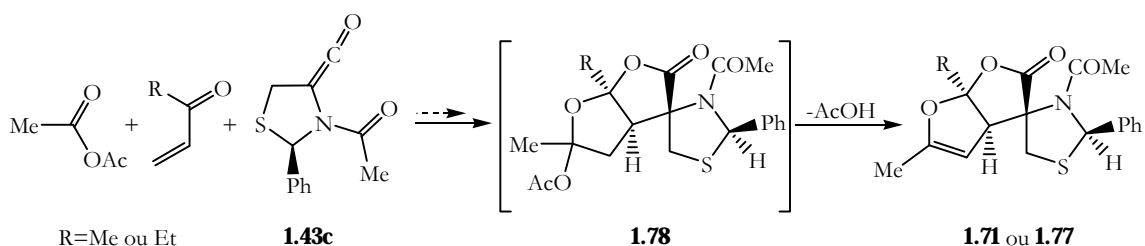
No sentido de confirmar o mecanismo proposto para a formação do composto **1.71**, foi realizada a reacção de ciclo-adicção da espécie **1.43** com etil vinil cetona, pois a formação de um composto espirocíclico análogo a **1.71** evidenciaria um mecanismo semelhante ao descrito no esquema anterior. No entanto, como produtos da reacção foram obtidos o *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **1.76** e o espirano **1.77** com rendimentos de 10 e 8%, respectivamente (esquema 1.26).



Esquema 1.26

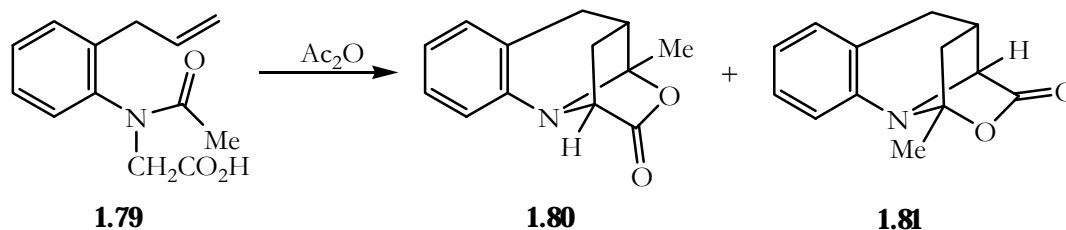
Os resultados obtidos na reacção com etil vinil cetona excluíram a formação dos compostos espirocíclicos através do mecanismo apresentado no esquema 1.25, pois o espirano obtido não deveria possuir o grupo etilo, mas sim ser semelhante ao composto **1.71**. Foi então proposto um novo mecanismo para a formação do espirano **1.71** envolvendo a espécie mesoiónica **1.43** na forma de ceteno que ao reagir com metil ou etil

vinil cetona e anidrido acético, gera o intermediário **1.78**, o qual conduz à obtenção do espirano **1.71** por eliminação de ácido acético (esquema 1.27).



Esquema 1.27

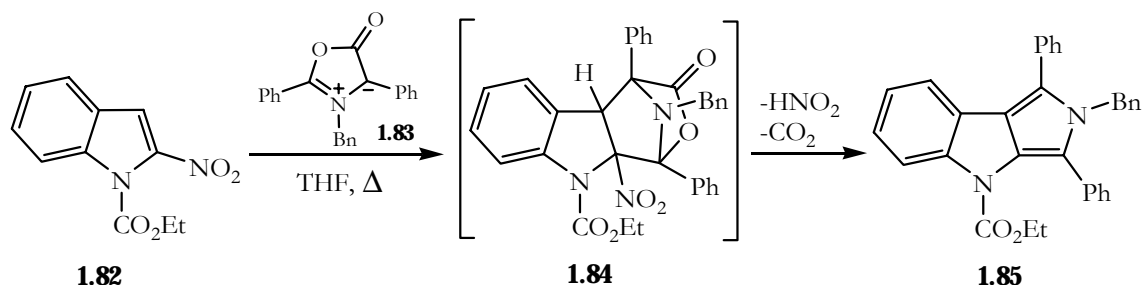
Os oxazol-4-io-1-olatos podem igualmente participar em reacções de ciclo-adição intramolecular envolvendo uma ligação π olefínica interna não activada, possibilitando o isolamento dos ciclo-actos iniciais. Padwa e colaboradores prepararam derivados de oxazoloquinolinonas e de oxazoloisoquinolinonas utilizando esta metodologia.⁴⁰ O aquecimento de *N*-acetil-*N*-(*o*-alilfenil)-glicina **1.79** em anidrido acético a 100 °C origina o intermediário mesoiónico *in situ* que participa na ciclo-adição intramolecular para dar, sem extrusão de dióxido de carbono, uma mistura dos ciclo-actos **1.80** e **1.81**, na proporção de 85:15 e com 92% de rendimento (esquema 1.28).



Esquema 1.28

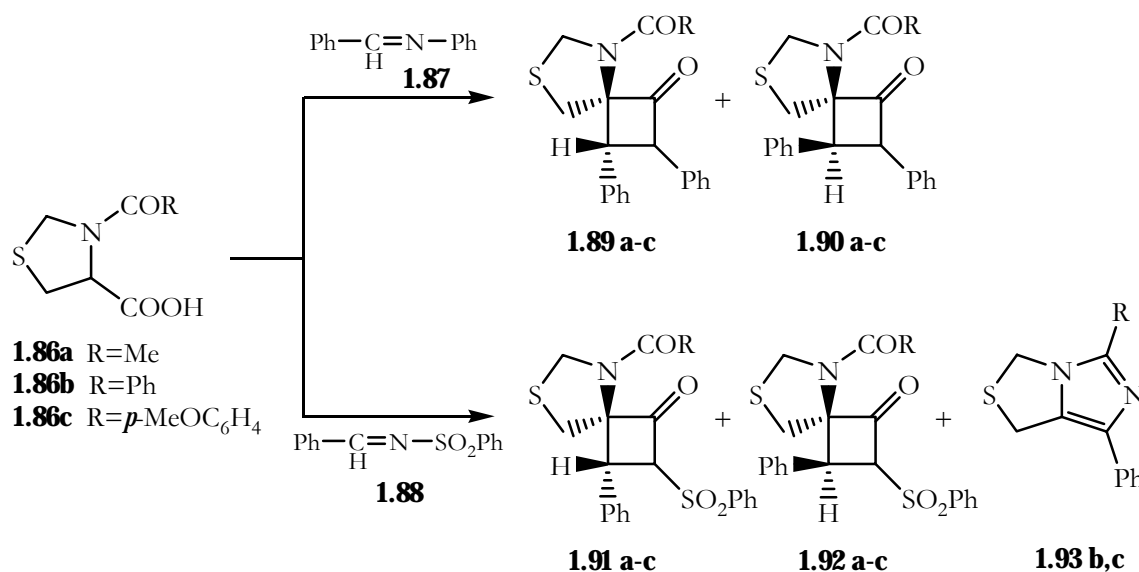
A reacção de ciclo-adição de *münchnones* com uma dupla ligação carbono-carbono integrada em sistemas heterocíclicos foi estudada recentemente por Gribble e colaboradores, conduzindo a um novo método para a síntese de pirrolo[3,4-*d*]indóis.⁴¹ A reacção do 1-etoxicarbonil-2-nitroindole **1.82** com a espécie mesoiónica **1.83** gerou o intermediário **1.84** que, por eliminação de HNO_2 e CO_2 , permitiu a síntese do pirrolo[3,4-*b*]indole **1.85** com rendimento de 94% (esquema 1.29). Foram igualmente estudadas as reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de *münchnones* não-simétricos com este tipo de dipolarófilos, evidenciando elevada regioselectividade. No entanto, a regioquímica dos

produtos obtidos não se encontra de acordo com o esperado para a teoria das orbitais moleculares de fronteira, o que sugere que o controlo da regioquímica destas reacções seja uma combinação de vários efeitos, nomeadamente, electrónicos, estéreo e possivelmente interacções dipolares.



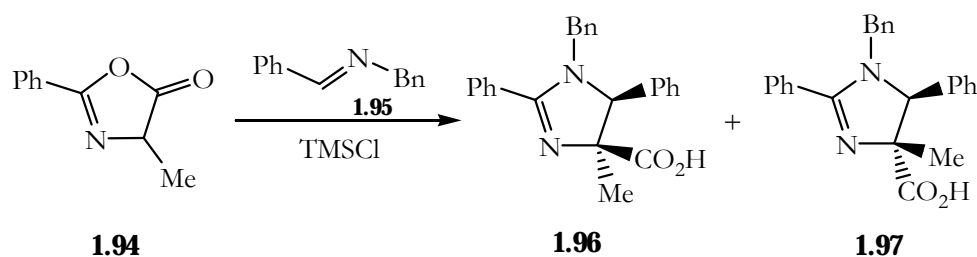
1.2.2.3 Reacções de ciclo-adição com iminas

Croce e colaboradores^{42,43} investigaram as reacções de ciclo-adição de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olatos derivados dos ácidos *N*-aciltiazolidina-4-carboxílicos **1.86** com as iminas *N*-(fenilmetileno)anilina **1.87** e *N*-(fenilmetileno)benzenossulfonamida **1.88**, na presença de ciclo-hexilcarbodiimida (esquema 1.30). Como produtos obtiveram os diastereoisómeros das β -lactamas espirocíclicas **1.89-1.92**. No caso das reacções de **1.86b** e **1.86c** com a imina **1.88**, como produto principal obtiveram o derivado de imidazo[1,5-*d*]tiazole **1.93**, que resulta da eliminação de dióxido de carbono e de ácido benzenossulfónico do ciclo-aducto tricíclico formado inicialmente na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar. Estes resultados são indicativos de que a reacção de ciclo-adição é marcadamente influenciada pela natureza dos substituintes presentes no dipolarófilo (R=fenil ou fenilsulfonil) e na espécie mesoiónica (R=metil ou aril). A diferença de comportamento observada foi explicada com base na presença do grupo *N*-fenilsulfonilo. Este grupo origina uma maior polarização da ligação imínica, aumentando a reactividade da imina como dipolarófilo e conduzindo a reacções completamente regioselectivas. A presença de um grupo arilo no carbono C-2 do *münchnone* é um requisito fundamental para a formação dos derivados **1.93**, pois a presença de um grupo metilo conduz exclusivamente à obtenção das β -lactamas espirocíclicas.



Esquema 1.30

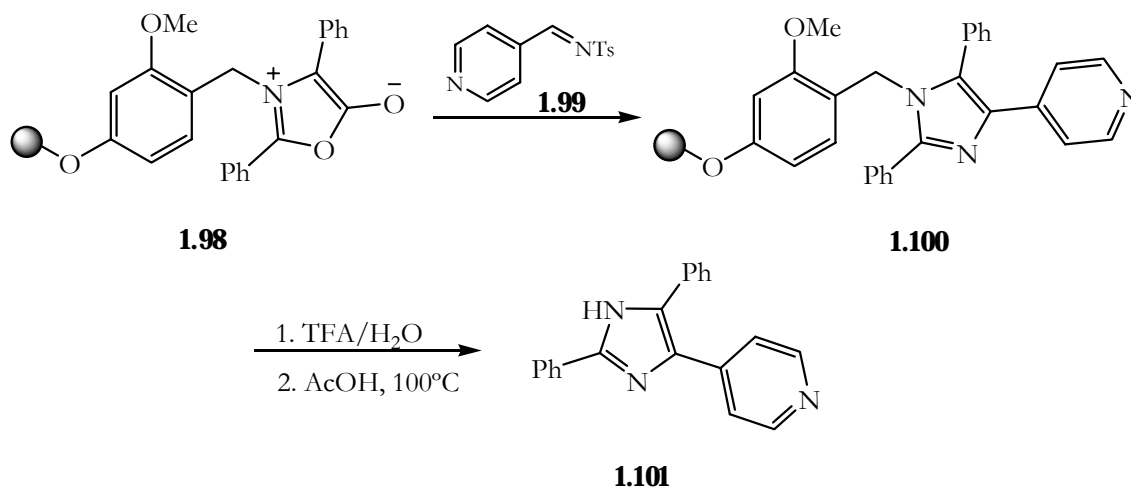
Recentemente, Tepe e colaboradores descreveram a síntese de imidazolidinas através da utilização de íletos azometinos, formados na presença de um ácido de Lewis, em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com iminas (esquema 1.31).⁴⁴ O aquecimento do composto **1.94** em solução de diclorometano, na presença de trimetilclorossilano e da imina **1.95**, conduziu à formação das imidazolidinas **1.96** e **1.97** na proporção de 95:5.



Esquema 1.31

Os oxazol-4-io-1-olatos podem igualmente ser utilizados em reacções de ciclo-adição para a síntese de heterociclos em suporte sólido. A estratégia de preparação de imidazóis *via* reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de *münchnones* com nitrilos apresenta algumas limitações, nomeadamente a baixa reactividade dos dipolarófilos e a possibilidade de dimerização dos *münchnones* envolvidos. A dimerização destas espécies pode ser facilmente suprimida através da utilização de um suporte sólido. Bilodeau e colaboradores descreveram a síntese de imidazóis directamente ligados a uma resina de poliestireno-

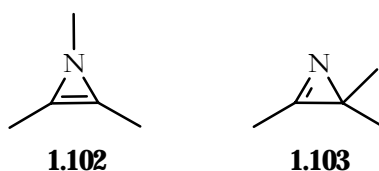
polietilenoglicol através da utilização deste método (esquema 1.32).⁴⁵ A ciclo-adição do *münchnone* **1.98** com a tosylimina **1.99**, seguida de eliminação de CO₂ e de ácido toluenossulfínico origina o imidazole **1.100** ligado ao suporte sólido. O tratamento da resina com uma solução a 90% de ácido trifluoroacético em água, seguido de tratamento com ácido acético glacial a 100 °C, permitiu a purificação do composto **1.101** e a sua separação do suporte sólido, respectivamente.



Esquema 1.32

1.3 2H-Azirinas: síntese e reactividade

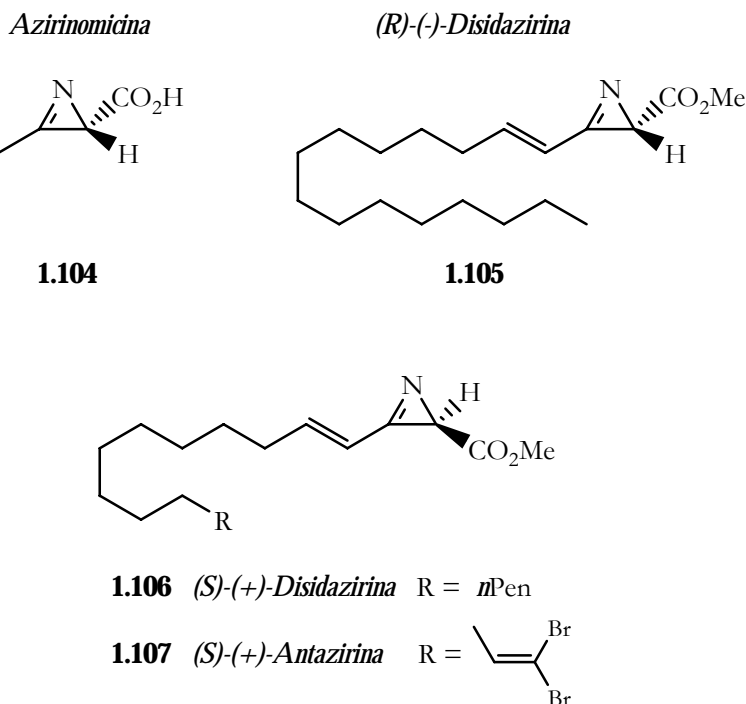
As azirinas são sistemas heterocíclicos insaturados de três membros constituídos por dois átomos de carbono e um de nitrogénio. As duas formas isoméricas possíveis **1.102** e **1.103** encontram-se representadas na figura seguinte e são designadas de *1H*- e *2H*-azirina, respectivamente.⁴⁶



Existem inúmeras descrições de isolamento e caracterização de $2H$ -azirinas. No entanto, o isolamento e caracterização espectroscópica de uma $1H$ -azirina foi apenas conseguido recentemente por Elguero e colaboradores.⁴⁷ Este heterociclo suscita bastante interesse a nível teórico uma vez que representa um sistema cíclico conjugado com quatro electrões π que, de acordo com a regra de Hückel, não é estabilizado por deslocalização electrónica, sendo classificado de anti-aromático.⁴⁸

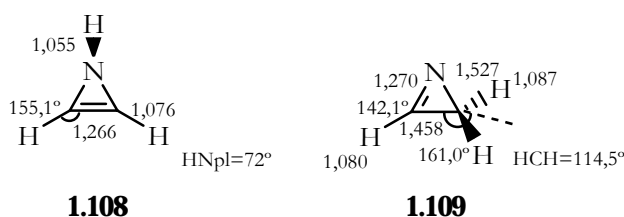
As $2H$ -azirinas têm sido extensivamente estudadas desde meados da década de 60. O interesse crescente nestes heterociclos de três membros contendo nitrogénio prende-se com a sua elevada reactividade, influência da tensão de anel a que estão sujeitos, e do facto dos seus derivados serem potenciais precursores na síntese de compostos heterocíclicos mais complexos.⁴⁹

Apesar de serem consideradas como iminas sob tensão, conhecem-se várias $2H$ -azirinas estáveis, podendo o sistema ser encontrado em alguns produtos naturais.⁵⁰ A primeira $2H$ -azirina a ser isolada a partir de um produto natural, uma bactéria do solo designada de *Streptomyces aureus*, foi a azirinomicina⁵¹ **1.104**. Esta $2H$ -azirina e o seu éster metílico exibem um largo espectro de actividade antibiótica *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.⁵² Em 1988, Ireland e Molinski isolaram a (*R*)-(-)-disidazirina **1.105** a partir da esponja marinha *Dysidea fragilis*, verificando que este composto apresentava actividade citotóxica e antibacteriana.⁵³ Alguns anos mais tarde, Salomon e colaboradores isolaram a partir deste mesmo substrato as $2H$ -azirinas (*S*)-(+)-disidazirina **1.106** e a (*S*)-(+)-antazirina **1.107**.⁵⁰ No entanto, verificaram que o enantiómero (*S*)-(+)- de ambas as azirinas **1.106** e **1.107** era biologicamente inactivo perante um grupo padrão de microorganismos, o que aponta para que a configuração do centro assimétrico tenha um papel preponderante na actividade biológica destes compostos.



1.3.1 Estrutura e propriedades espectroscópicas de 2H-azirinas

A estrutura e estabilidade relativa de 2H-azirinas têm sido objecto de consideráveis estudos teóricos. Pople e colaboradores efectuaram cálculos teóricos para os sistemas 1H-**1.108** e 2H-azirina **1.109**.⁴⁸ Para o anel 2H-azirina **1.109** e assumindo que este possui um centro de simetria C_s , os autores verificaram que a estrutura apresentava o valor do comprimento da ligação C-C menor que o valor encontrado em moléculas acíclicas, enquanto que o valor obtido para a ligação C-N era superior. No caso da 1H-azirina **1.108**, considerando a existência de um centro de simetria C_s e a inexistência de planaridade no átomo de N, verificaram que a ligação C-N é ligeiramente mais longa, enquanto que a ligação C=C é ligeiramente menor do que no anel de ciclopropeno. O valor calculado para o ângulo entre o plano da ligação N-H e o plano do anel foi de 72.1°.



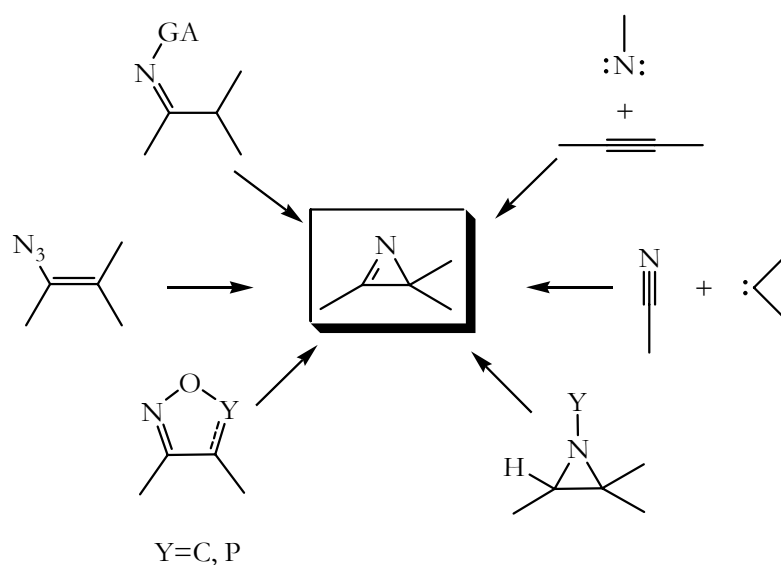
Recentemente, Sordo e colaboradores efectuaram cálculos *ab initio* para a estimativa dos comprimentos de ligação no anel *2H*-azirina.⁵⁴ Estas previsões foram confirmadas experimentalmente através da determinação dos ângulos e comprimentos de ligação de um derivado de *2H*-azirina e do seu complexo de paládio através da técnica de cristalografia de raios-X.^{55,56}

As várias técnicas espectroscópicas são ferramentas muito úteis para o estudo e caracterização de *2H*-azirinas. Estes sistemas apresentam absorções características do anel insaturado na região do infravermelho. Sistemas que possuam substituintes arílicos ou alquílicos no carbono C-3 apresentam bandas de absorção para a elongação da ligação C=N na região de 1730 a 1780 cm⁻¹. No caso de *2H*-azirinas não substituídas na posição C-3, verifica-se que a absorção da ligação C=N ocorre a 1650 cm⁻¹, região onde normalmente se observam as absorções de iminas acíclicas. Na espectroscopia de absorção electrónica, verifica-se que enquanto 3-alkil-*2H*-azirinas apresentam bandas de absorção de fraca intensidade na região dos 230 nm, as correspondentes 3-aryl-*2H*-azirinas geralmente exibem bandas de absorção intensas a 245 nm.⁴⁶ Apesar da espectrometria de massa não ser uma técnica muito utilizada para elucidação estrutural desta classe de compostos, verifica-se que o anel *2H*-azirina geralmente sofre fragmentação, originando iões nitrilo (RCN⁺) ou nitrílio (RCNH⁺).⁵⁰

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN ¹H) e de carbono treze (RMN ¹³C) tem sido extensivamente utilizada no estudo de *2H*-azirinas, especialmente a técnica de ¹³C. O espectro de RMN ¹H de uma *2H*-azirina não substituída apresenta desvios químicos para os protões ligados ao carbono C-2 e ao carbono C-3 a 1.26 e 9.93 ppm, respectivamente. O seu espectro de ¹³C apresenta valores de desvios químicos de 14.4 e 164.2 ppm para os carbonos C-2 e C-3, respectivamente. No caso de *2H*-azirinas substituídas, verifica-se que o protão ligado ao carbono C-2 pode apresentar desvios químicos entre 0.20 e 4.00 ppm, enquanto que no seu espectro de ¹³C apresentará valores entre 19.0 e 45.0 ppm para o carbono C-2 e entre 160.0 e 170.0 ppm para o carbono imínico.^{48,49}

1.3.2 Síntese de *2H*-azirinas

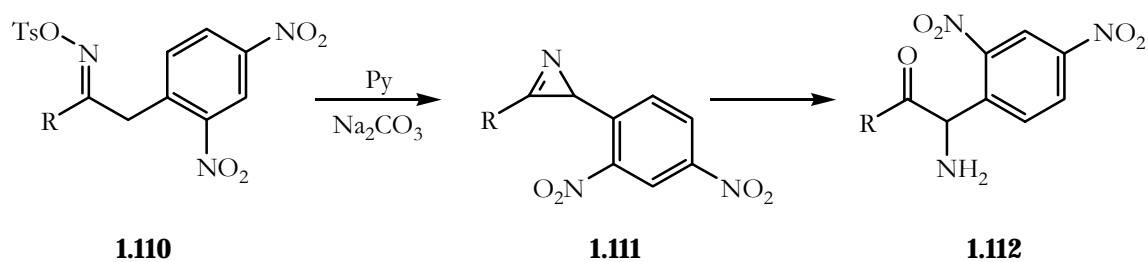
A síntese de *2H*-azirinas pode ser conseguida através da utilização de diferentes métodos, que incluem processos do tipo intra e intermolecular para a construção do anel *2H*-azirina e processos envolvendo modificações em anéis aziridina (esquema 1.33).



Esquema 1.33

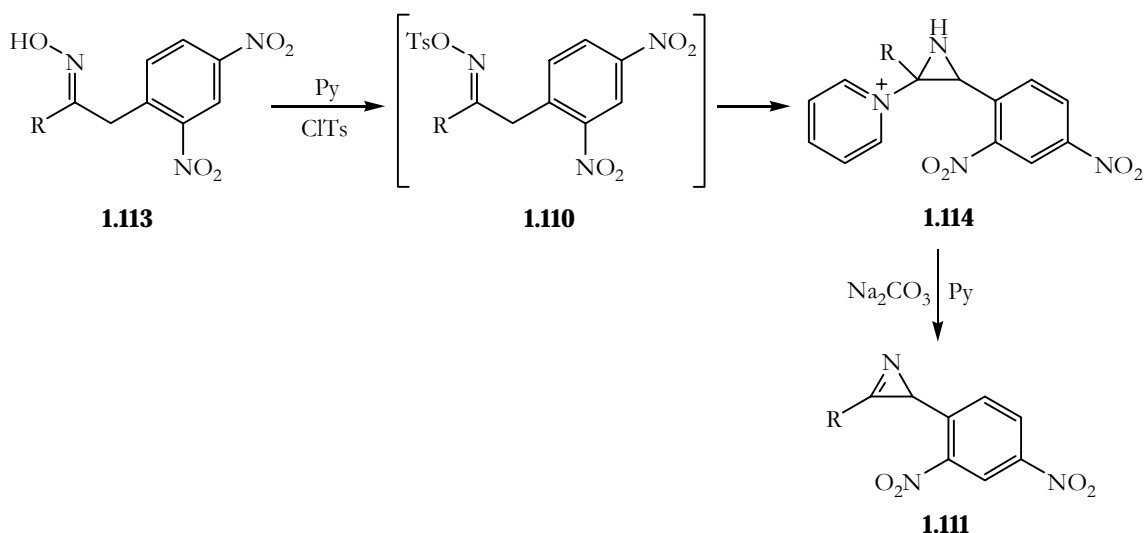
1.3.2.1 Processos intramoleculares

Em 1932, Neber e colaboradores descreveram pela primeira vez a síntese de *2H*-azirinas, verificando que estas eram formadas como intermediários na síntese de α -aminocetonas, mediante tratamento da *O*-tosiloxima **1.110** com base (esquema 1.34).⁵⁷



Esquema 1.34

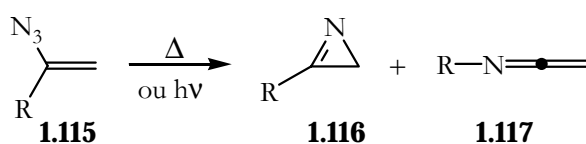
A estrutura do intermediário *2H*-azirina **1.111** foi confirmada por Cram e Hatch em 1953.⁵⁸ Estes autores verificaram que, na presença de cloreto de tosilo e piridina, a oxima **1.113** era convertida na aziridina **1.114** *via* **1.110**. A síntese da *2H*-azirina **1.111** foi conseguida por tratamento da aziridina correspondente com carbonato de sódio (esquema 1.35).



Esquema 1.35

Posteriormente, foram introduzidas modificações na reacção de Neber, nomeadamente a utilização de *o*-benzoíl oximas,⁵⁹ carbamatos de oxima⁶⁰ ou halogenetos de trimetil-hidrazónio⁶¹ como substitutos das tosioximas, o que permitiu a síntese de um elevado número de *2H*-azirinas com bons rendimentos.

Em 1961, Smolinsky descreveu o primeiro método geral para a síntese de *2H*-azirinas, *via* termólise de azidas vinílicas **1.115**.⁶² As correspondentes *2H*-azirinas **1.116** foram obtidas com rendimentos moderados (50-60%), obtendo-se juntamente cetiminas **1.117** com baixos rendimentos (5%). Harvey and Ratts descreveram a síntese de *2H*-azirinas através da fotólise de β -azidocrotonatos, verificando-se igualmente a formação de cetiminas no passo da fotólise (esquema 1.36).⁶³



Esquema 1.36

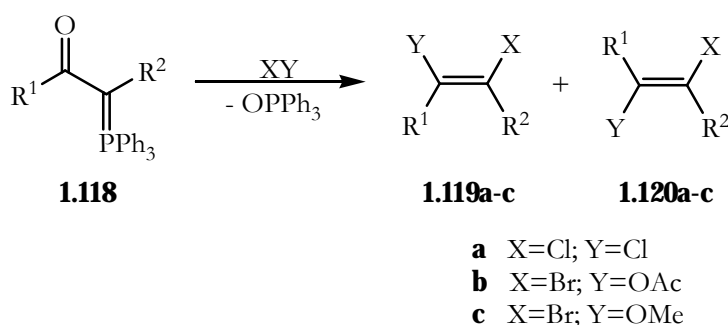
Devido ao desenvolvimento de várias estratégias de preparação de azidas vinílicas, a sua utilização em reacções de termólise ou fotólise, envolvendo como intermediários nitrenos vinílicos, tornou-se no método mais geral para a síntese de *2H*-azirinas. No

entanto, a formação das *2H*-azirinas mediante termólise está directamente relacionada com a estrutura da azida vinílica. A existência de um substituinte arilo, alquilo, alcoxilo, amino ou carboxilo na posição um da azida vinílica promove sínteses mais eficientes de *2H*-azirinas. Na tabela 1.1 apresentamos alguns exemplos de *2H*-azirinas preparadas por este método.

Tabela 1.1- Exemplos de *2H*-azirinas obtidas por termólise (Δ) ou fotólise ($h\nu$) de azidas vinílicas.

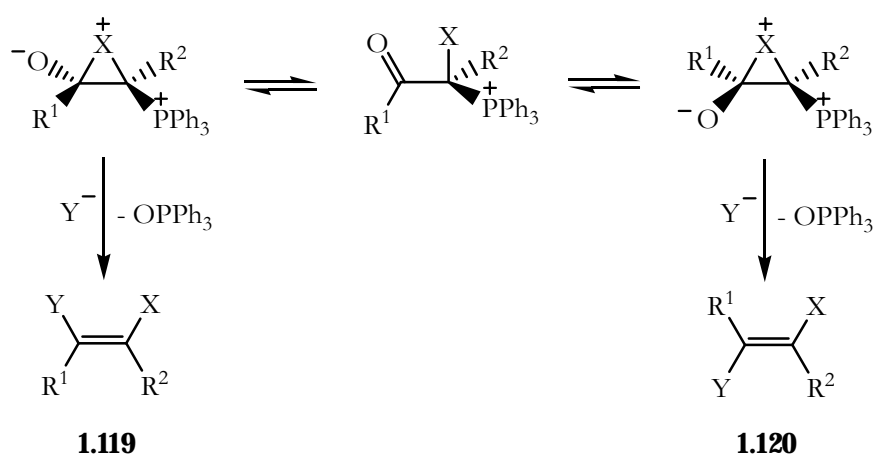
| R¹ | R² | R³ | Condições | Referência |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------|-------------------|
| H | H | CO ₂ ^t Bu | Δ | 64 |
| CHO | H | Ph | Δ | 65 |
| CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | Δ | 66 |
| CO ₂ Et | Me | Me | $h\nu$ | 63 |
| 2-MeC ₆ H ₄ | H | CO ₂ Et | $h\nu$ | 67 |
| Ph | H | CO ₂ Et | $h\nu$ | 68 |

Na literatura não existem muito exemplos de *2H*-azirinas halogenadas.^{69,70} No entanto, Pinho e Melo e colaboradores desenvolveram recentemente um novo método para a síntese de 2-halo-*2H*-azirinas.^{71,72} Trabalhos iniciais consistiram no estudo da reactividade de ileto de fósforo e conduziram ao desenvolvimento de um método geral para a síntese de alquenos tetrassubstituídos através de uma reacção de Wittig não-clássica.⁷³ A reacção do ileto de fósforo **1.118** com electrófilos dadores de halogéneo, na presença de vários nucleófilos, conduziu à síntese de alquenos tetrassubstituídos com a estrutura geral **1.119** e **1.120** com eliminação de óxido de trifenilfosfina (esquema 1.37).



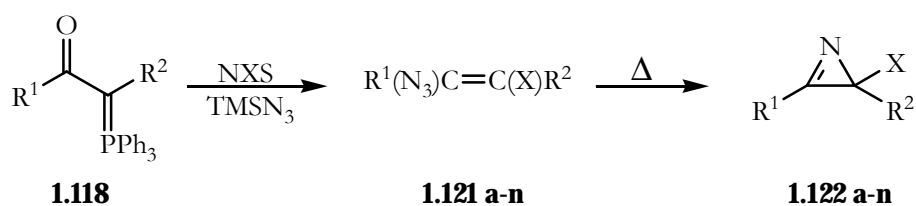
Esquema 1.37

A proposta mecanística apresentada para a formação dos alquenos de estrutura geral **1.119** e **1.120** envolve a formação de iões halónio isoméricos como intermediários, que se podem interconverter *via* um catião acíclico (esquema 1.38). A abertura de anel destes iões halónio por reacção com um nucleófilo origina os alquenos tetrassubstituídos após eliminação de óxido de trifenilfosfina. Estudos posteriores mostraram que o electrófilo reage exclusivamente no carbono do grupo fosforalínideno do ileto inicial e que o oxigénio eliminado é proveniente do carbonilo cetónico, confirmando assim a proposta mecanística apresentada.⁷⁴



Esquema 1.38

O método de síntese de alquenos tetrassubstituídos apresentado no esquema 1.37 permite igualmente a síntese de haloazidoalquenos, mediante reacção de iletos de fósforo com *N*-halosuccinimidas na presença de azidotrimetilsilano. Utilizando esta metodologia, foi preparado um conjunto alargado de haloazidoalquenos, potenciais precursores de 2-halo-2*H*-azirinas. Estes compostos são facilmente convertidos nas 2-halo-2*H*-azirinas correspondentes por decomposição térmica, constituindo um novo método de síntese destes sistemas (esquema 1.39).^{71,72} Na tabela 1.2 apresentamos alguns exemplos de 2-halo-2*H*-azirinas preparadas.

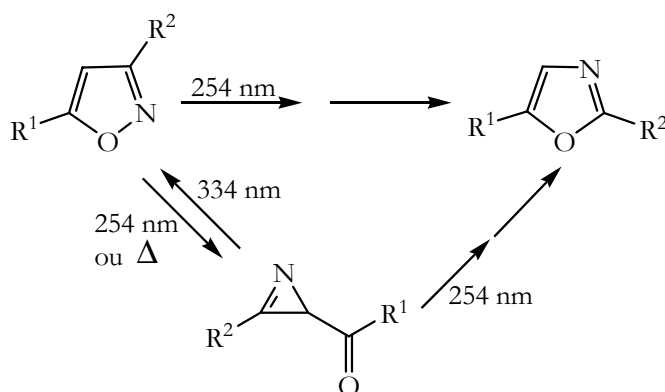


Esquema 1.39

Tabela 1.2- 2-Halo-2*H*-azirinas **1.122** preparadas por decomposição térmica dos haloazidoalquenos **1.121** correspondentes.

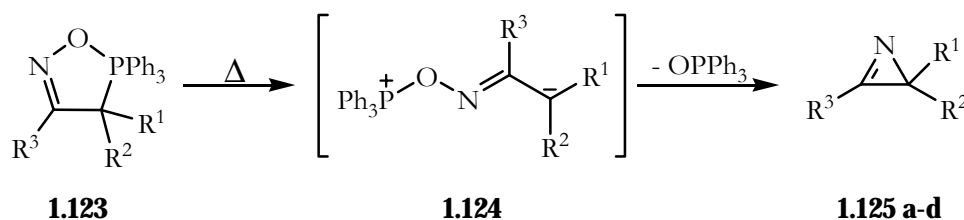
| 2H-Azirina | R ¹ | R ² | X |
|---------------|--------------------|--------------------|----|
| 1.122a | CO ₂ Et | CO ₂ Et | Cl |
| 1.122b | CO ₂ Me | CO ₂ Me | Cl |
| 1.122c | CO ₂ Me | CO ₂ Me | Br |
| 1.122d | Ph | CO ₂ Et | Cl |
| 1.122e | Ph | CO ₂ Et | Br |
| 1.122f | Ph | CO ₂ Et | I |
| 1.122g | Ph | CO ₂ Me | Br |
| 1.122h | Ph | CO ₂ Me | I |
| 1.122i | CO ₂ Me | COPh | Cl |
| 1.122j | CO ₂ Me | COPh | Br |
| 1.122l | CO ₂ Me | COPh | I |
| 1.122m | Me | CO ₂ Me | Br |
| 1.122n | Me | CO ₂ Me | I |

Um outro processo para a síntese de 2*H*-azirinas consiste na utilização do anel isoxazole como substrato. Através de tratamento térmico ou fotoquímico, verifica-se a ocorrência de contração do anel isoxazole gerando acil-2*H*-azirinas (esquema 1.40).⁷⁵ No entanto, este processo apresenta como desvantagens a possibilidade de reversibilidade da reacção através da alteração do comprimento de onda da radiação e a necessidade de utilização de temperaturas muito elevadas.⁴⁹



Esquema 1.40

A utilização de 1,3,5- ou 1,2,5-oxazafosfóis conduz igualmente à síntese de *2H*-azirinas (esquema 1.41). A formação das *2H*-azirinas **1.125** resulta da clivagem inicial da ligação fósforo-carbono do oxazafosfole **1.123**, seguida de eliminação de óxido de trifenilfosfina. Este método permite a síntese de *2H*-azirinas que não são facilmente acessíveis através da utilização de azidas vinílicas.⁴⁸



Esquema 1.41

Na tabela 1.3 apresentamos alguns exemplos de *2H*-azirinas preparadas através de contracção de anel de isoxazóis e de oxazafosfóis.

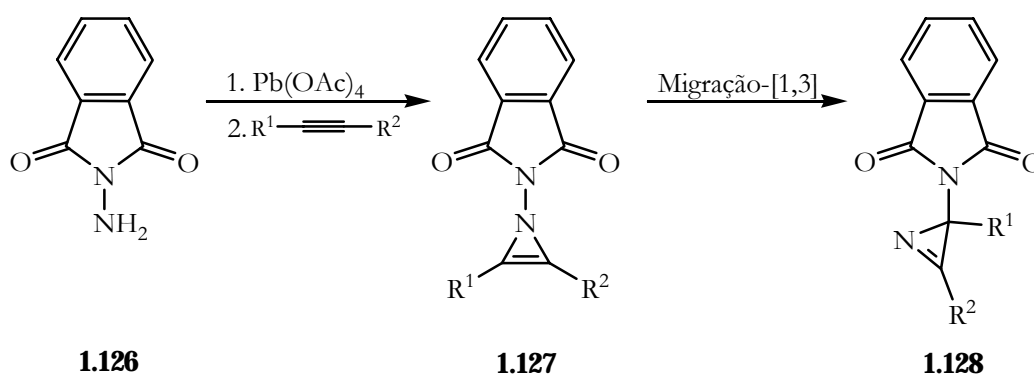
Tabela 1.3- Exemplos de *2H*-azirinas preparadas por termólise ou fotólise de isoxazóis ou oxazafosfóis.

| R¹ | R² | R³ | Condições | Referência |
|----------------------|----------------------|---|------------------|-------------------|
| H | Ph | CO ₂ <i>n</i> -Bu | Δ | 76a |
| H | CO ₂ Me | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | Δ | 76b |
| COMe | COMe | Me | <i>hν</i> | 77 |
| H | H | ^t Bu | Δ | 78 |

1.3.2.2 Processos intermoleculares

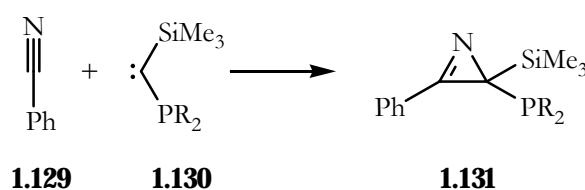
Os processos intermoleculares para a síntese de *2H*-azirinas consistem em reacções de adição de nitrenos a acetilenos ou de carbenos a nitrilos. No entanto, estes processos apresentam valores muito baixos para os rendimentos de reacção, não sendo aplicáveis como métodos gerais de síntese.⁴⁹

A adição de nitrenos a acetilenos foi estudada por Rees e colaboradores com o objectivo inicial do desenvolvimento de um método de síntese de $1H$ -azirinas (esquema 1.42).⁷⁹ O nitreno foi gerado por oxidação do composto **1.126**, uma N -aminofalimida, com tetra-acetato de chumbo. Reacções de adição do nitreno com alquinos *via* $1H$ -azirinas como intermediários, geraram $2H$ -azirinas com baixos rendimentos (<15%). Para a elucidação do mecanismo da reacção foram efectuados estudos de pirólise de 1-ftalimido-1,2,3-triazóis substituídos nas posições quatro e cinco, o que demonstrou a participação da espécie $1H$ -azirina como intermediário na síntese de $2H$ -azirinas.⁸⁰



Esquema 1.42

Conhecem-se muito poucos exemplos de $2H$ -azirinas preparadas através de reacções de ciclo-adição [1+2] de carbenos a nitrilos. No esquema 1.43, apresentamos como exemplo a síntese da $2H$ -azirina **1.131** com rendimento de 85%, por reacção do carbeno **1.130** com benzonitrilo.⁸¹

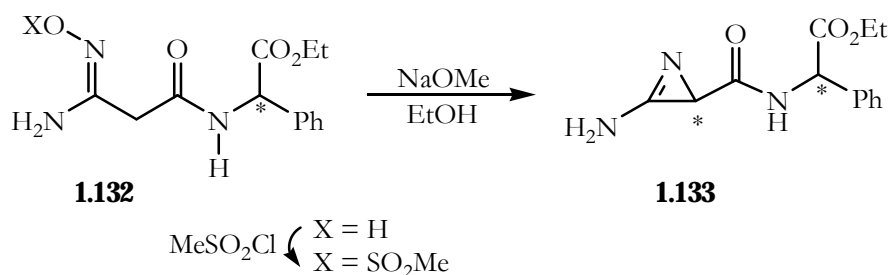


Esquema 1.43

1.3.2.3 Síntese assimétrica de $2H$ -azirinas

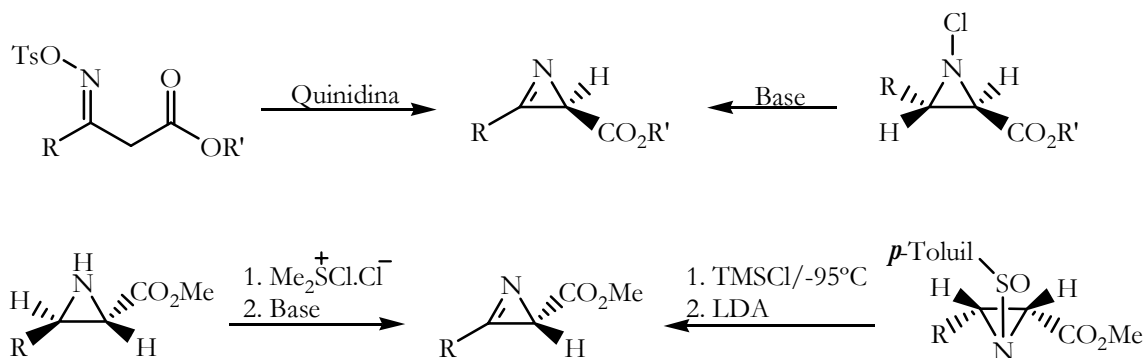
As primeiras $2H$ -azirinas preparadas diastereosselectivamente foram formadas através do rearranjo de Neber do derivado da amidoxima O -mesilado **1.132** no qual foi

introduzida fenilglicina quiral como auxiliar quiral (esquema 1.44). O tratamento deste derivado com base originou a 3-amino-2*H*-azirina **1.133** com dois centros estereogénicos, um exocíclico e um endocíclico (C-2 da azirina), com elevado rendimento (82%) e estereosseletividade (96:4).⁸²



Esquema 1.44

Nos últimos anos foram desenvolvidos vários métodos para a síntese assimétrica de 2*H*-azirinas. As principais estratégias envolvidas na síntese de 2*H*-azirinas-2-carboxilatos quirais consistem em rearranjos de Neber⁸³ e em reacções de eliminação de aziridinas *N*-substituídas, nomeadamente eliminação de HCl de *N*-cloroaziridinas^{84a}, oxidação de Swern^{84b} de aziridinas e reacções de eliminação de *N*-sulfinilaziridinas,^{84c,d} encontrando-se representadas no esquema 1.45.



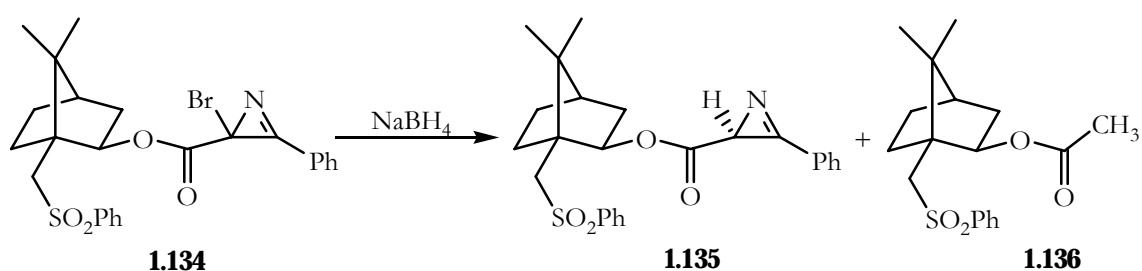
Esquema 1.45

Os métodos representados no esquema anterior que utilizam aziridinas como material de partida apresentam como desvantagem o facto de requererem compostos com elevado grau de pureza óptica. O rearranjo de Neber ao utilizar um auxiliar quiral, a quinidina, que é regenerada *in situ* mediante adição de carbonato de potássio, apresenta-se como alternativa aos métodos anteriores. No entanto, este método não pode ser aplicado à

síntese de azirinas não substituídas em C-3 (R=H) devido à inacessibilidade das correspondentes oximas tosiladas.⁵⁰

Pinho e Melo e colaboradores descreveram recentemente a síntese diastereosselectiva de uma *2H*-azirina através da reacção de desalogenação da correspondente 2-halo-*2H*-azirina.⁸⁵

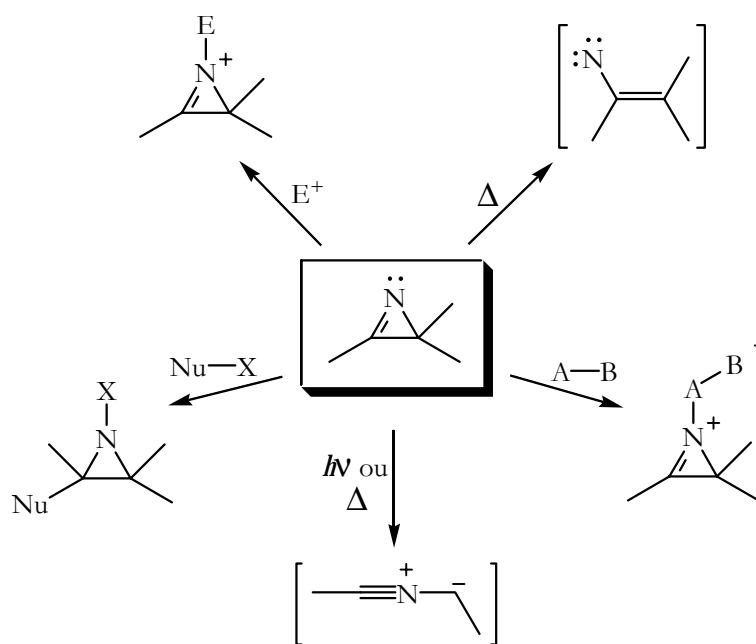
Os estudos iniciais incidiram em reacções de desalogenação da 2-bromo-3-fenil-*2H*-azirina-2-carboxilato de etilo com boro-hidreto de sódio ou hidreto de *n*-tributilestanho como agentes redutores. Os resultados obtidos conduziram à preparação e estudo da desalogenação da 2-halo-*2H*-azirina **1.134** possuindo um auxiliar quiral na posição C-2 do heterociclo (esquema 1.46). A *2H*-azirina utilizada foi preparada por decomposição térmica do haloazidoalqueno correspondente, de acordo com o método desenvolvido no mesmo grupo de investigação. A desalogenação da *2H*-azirina **1.134** com boro-hidreto de sódio conduziu à formação diastereosselectiva da (*2S*)-3-fenil-*2H*-azirina-2-carboxilato de 10-fenilsulfonilisobornilo **1.135** (24%) e formando-se igualmente o acetato de 10-fenilsulfonilisobornilo **1.136** quiral (27%).



Esquema 1.46

1.3.3 Reactividade de *2H*-azirinas

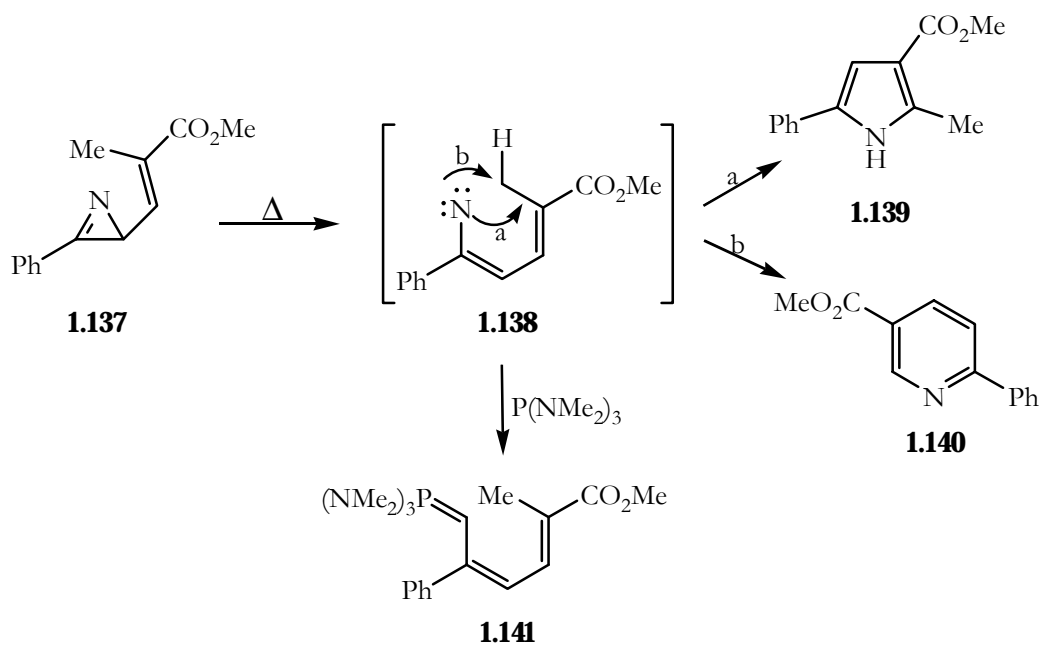
O sistema *2H*-azirina tem sido extensivamente explorado devido à sua elevada versatilidade e reactividade.⁴⁷⁻⁵⁰ Estas espécies são compostos ambivalentes podendo actuar como electrófilos ou nucleófilos e também como dienófilos ou dipolarófilos em reacções de ciclo-adição. A sua elevada tensão de anel, a existência de uma ligação π reactiva e o par de electrões não-ligante no átomo de nitrogénio favorecem a abertura regioselectiva do anel em condições térmicas ou fotoquímicas gerando espécies como nitrenos vinílicos, iminocarbenos e iletos de nitrilo (esquema 1.47).



Esquema 1.47

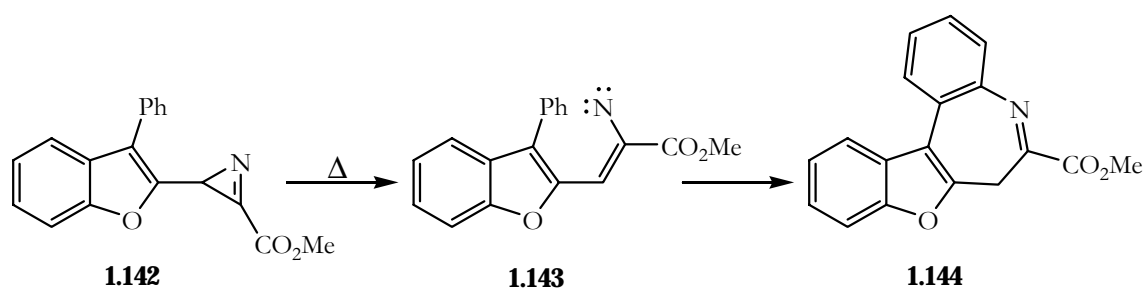
1.3.3.1 Reacções térmicas e fotoquímicas

As reacções térmicas e fotoquímicas de *2H*-azirinas envolvem a abertura regioselectiva do anel insaturado. A termólise de *2H*-azirinas envolve a clivagem regioselectiva da ligação N-C2 originando a formação de nitrenos vinílicos como intermediários. A evidência da formação destes intermediários foi demonstrada por Padwa e colaboradores.⁸⁶ A termólise da azirina vinílica **1.137** originou uma reacção de expansão de anel, envolvendo o intermediário vinílico **1.138**, com a formação do pirrole **1.139** e da piridina **1.140** (esquema 1.48). A síntese deste dois produtos pode ser explicada devido à existência de duas possíveis vias de ciclização do intermediário formado. Na via *a*, a ciclização electrocíclica do nitreno vinílico **1.138** origina um *2H*-pirrole que após um rearranjo sigmatrópico-[1,5] conduz ao pirrole **1.139**. No caso *b*, ocorre uma reacção de inserção do intermediário nitreno no grupo metilo alílico, formando-se uma dihidropiridina que é facilmente oxidada à piridina **1.140**. Quando a termólise da azirina **1.137** foi efectuada na presença de tris(dimetilamino)fosfina foi possível a intersecção do nitreno vinílico **1.138** na forma do fosfazeno **1.141**, verificando-se igualmente uma diminuição do rendimento dos outros produtos da reacção.



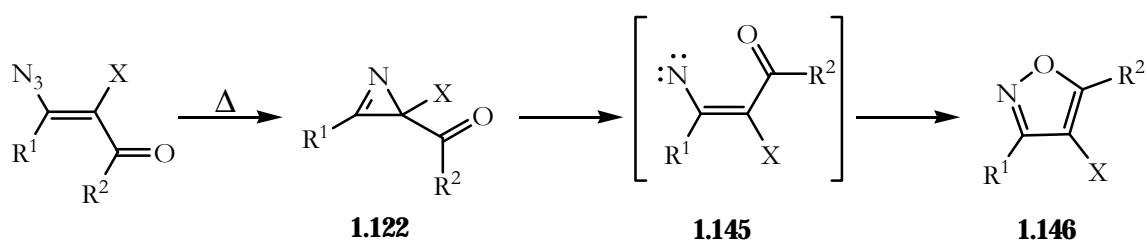
Esquema 1.48

A termólise de *2H*-azirinas pode igualmente ser utilizada para a síntese de compostos heterocíclicos policíclicos (esquema 1.49).⁴⁹ O aquecimento da *2H*-azirina **1.142** levou à formação da azepina **1.144** *via* **1.143**.



Esquema 1.49

Pinho e Melo e colaboradores descreveram um novo método de síntese de 4-haloisoxazóis, envolvendo a reacção de expansão de anel de 2-halo-*2H*-azirinas (esquema 1.50).⁸⁷



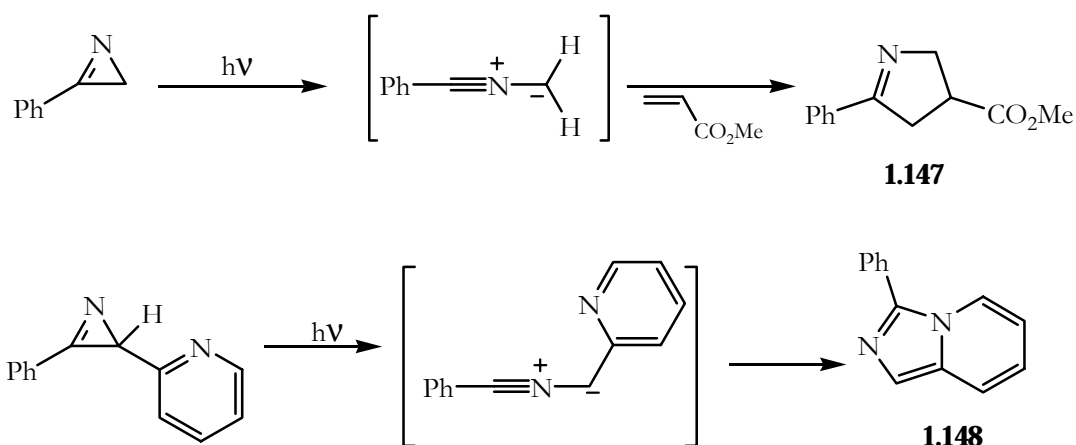
Esquema 1.50

O mecanismo envolvido na reacção consiste na clivagem regioselectiva da ligação N-C2 do anel *2H*-azirina seguida de ciclização, envolvendo o intermediário nitreno vinílico **1.145**. A natureza do carbonilo da posição C-2 influencia marcadamente a reacção, verificando-se que a presença de um grupo benzóilo nesta posição torna as reacções mais eficientes do que um grupo carboxilato. Na tabela 1.4 apresentamos exemplos dos 4-haloisoxazóis **1.146** preparados por este método.

Tabela 1.4 4-Haloisoxazóis preparados por reacção térmica de expansão de anel de *2H*-azirinas.⁸⁷

| 4-Haloisoxazole | R ¹ | R ² | X |
|-----------------|--------------------|----------------|----|
| 1.146a | CO ₂ Me | Ph | Br |
| 1.146b | CO ₂ Me | Ph | Cl |
| 1.146c | Ph | OEt | Br |
| 1.146d | Ph | Ph | Br |

A fotólise de *2H*-azirinas envolve a clivagem heterolítica da ligação C2-C3 originando íletos de nitrilo como intermediários reactivos.⁸⁸ Estas espécies são 1,3-dipolos que podem participar em reacções de ciclo-adição dos tipos inter ou intramolecular.^{48,50} A 2-fenilpirrolidina-4-carboxilato de metilo **1.147** foi preparada através de ciclo-adição 1,3-dipolar da 3-fenil-*2H*-azirina na presença de excesso de acrilato de metilo. O composto 3-fenilimidazol[1,5-*a*]piridina **1.148** foi preparado por electrociclização, através de irradiação da 3-fenil-2-(2-piridil)-*2H*-azirina (esquema 1.51).

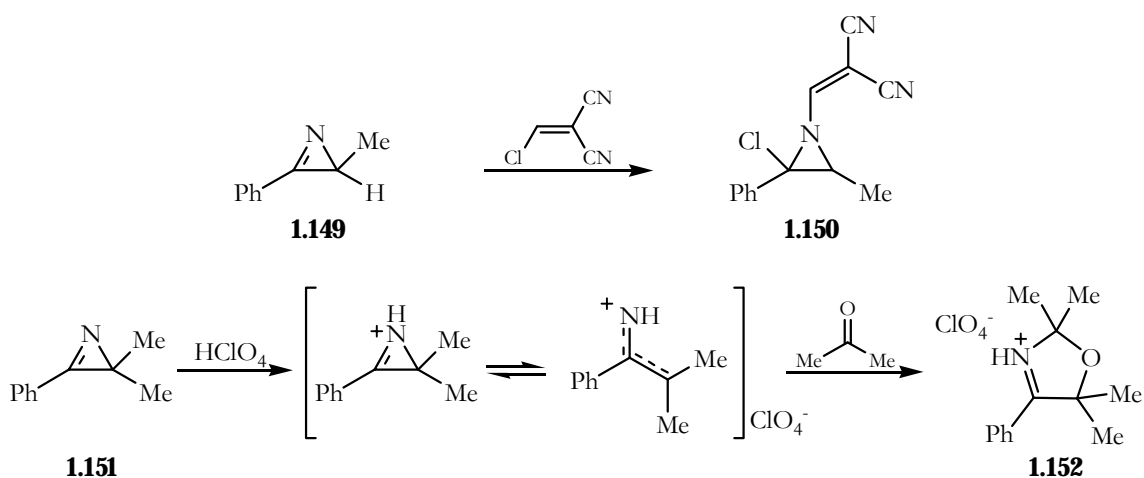


Esquema 1.51

1.3.3.2 Reacções com electrófilos

As *2H*-azirinas, devido à basicidade do átomo de nitrogénio presente no heterociclo, podem participar em várias reacções como nucleófilos originando compostos heterocíclicos de três ou cinco membros.

A *N*-funcionalização de azirinas pode ser conseguida através da utilização de halogenetos vinílicos como reagentes electrófilos (esquema 1.52). A utilização deste método permitiu a síntese da 2-cloro-*N*-vinilaziridina **1.150** a partir da 3-fenil-2-metil-*2H*-azirina **1.149**. No segundo exemplo, tratamento da azirina **1.151** com HClO₄ e acetona conduziu à síntese do perclorato de oxazolina **1.152**.⁶⁷ Em ambos os casos, o primeiro passo da reacção envolve o ataque nucleófilo da azirina ao reagente electrófilo, formando-se o sal respectivo.

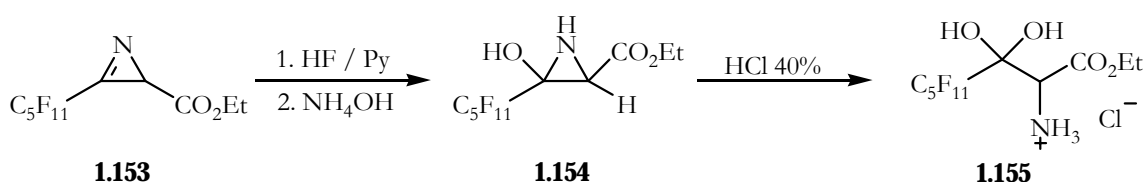


Esquema 1.52

1.3.3.3 Reacções com nucleófilos

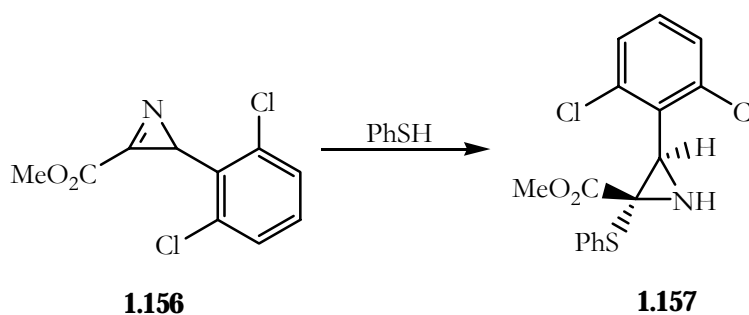
As reacções mais frequentes de *2H*-azirinas envolvem a adição de nucleófilos à ligação imínica do sistema heterocíclico, originando aziridinas substituídas que podem sofrer reacções posteriores, nomeadamente reacções de abertura de anel. A electrofilicidade das *2H*-azirinas está associada com a natureza da ligação C=N polarizada, sendo o seu valor superior ao encontrado em iminas acíclicas.⁴⁶

A 3-(perfluoroalquil)-*2H*-azirina **1.153** é uma azirina que apresenta carácter altamente electrófilo. A sua reacção com o reagente de Olah (HF/piridina) conduziu à síntese da 2-hidroxi-aziridina **1.154** (esquema 1.53). Tratamento com HCl aquoso levou à abertura do anel aziridina, formando-se o sal **1.155**.⁸⁹



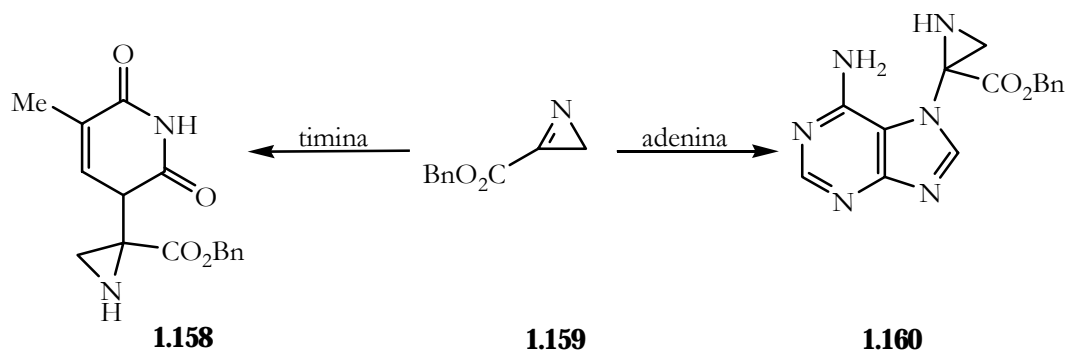
Esquema 1.53

No entanto, existem exemplos em que a aziridina formada é suficientemente estável para ser isolada. Gilchrist e colaboradores têm dedicado particular atenção ao estudo da reactividade de *2H*-azirina-3-carboxilatos com nucleófilos.⁹⁰⁻⁹³ A reacção da 2-*2H*-azirina-3-carboxilato de metilo **1.156** com tiofenol conduziu à síntese da aziridina **1.157** com rendimento de 71% (esquema 1.54).⁹¹



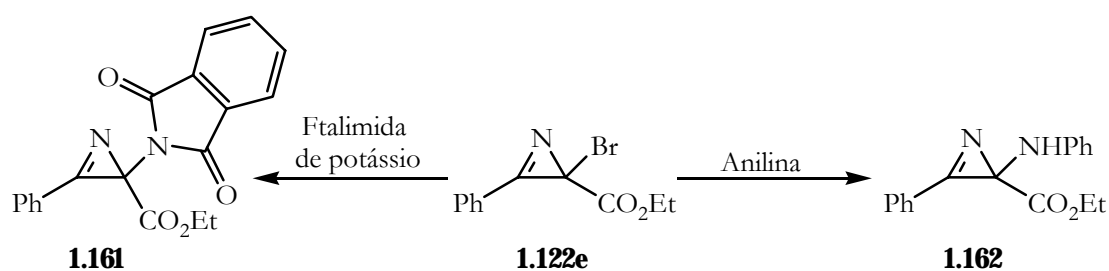
Esquema 1.54

A utilização de bases nucleosídicas como nucleófilos conduziu igualmente à síntese de aziridinas estáveis.⁹² A reacção da 2*H*-azirina-3-carboxilato de benzilo **1.159** com timina e adenina, na presença de carbonato de potássio anidro, originou as aziridinas **1.158** e **1.160**, respectivamente (esquema 1.55).



Esquema 1.55

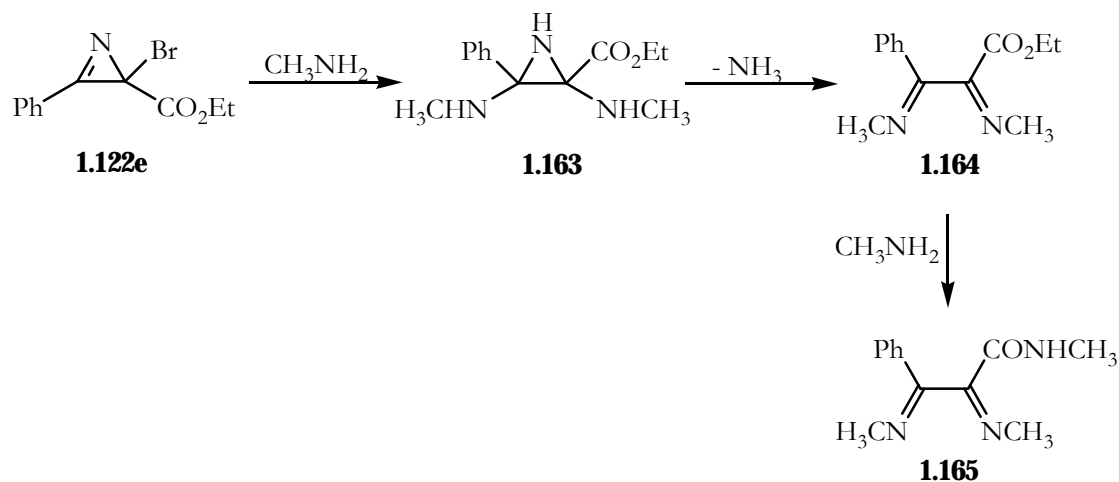
Recentemente, Pinho e Melo e colaboradores descreveram estudos de reactividade de 2-halo-2*H*-azirinas com nucleófilos.^{94,95} O estudo de reacções de substituição nucleófila do halogéneo de 2-halo-2*H*-azirinas, utilizando ftalimida de potássio ou anilina como nucleófilos, permitiu a síntese dos novos derivados 2*H*-azirina **1.161** e **1.162**, não se verificando evidência de adição nucleófila à ligação imínica do sistema heterocíclico (esquema 1.56).



Esquema 1.56

A utilização de metilamina como nucleófilo foi igualmente estudada.^{94,95} No entanto, verificou-se a formação da α -di-imina **1.164** em substituição da 2*H*-azirina esperada (esquema 1.57). O mecanismo da formação desta α -di-imina envolve a substituição nucleófila do halogéneo e adição à ligação imínica do heterociclo, formando-se

a aziridina **1.163**. A abertura do anel aziridina seguida de eliminação de amoníaco conduz à síntese do composto **1.164**. Utilizando-se um grande excesso do nucleófilo verifica-se a ocorrência de aminólise do grupo éster, obtendo-se a α -di-imina **1.165**.



Face aos resultados obtidos nas reacções com metilamina, Pinho e Melo e colaboradores decidiram explorar a utilização de reagentes duplamente nucleófilos em reacções com 2-halo-2*H*-azirinas.⁹⁵ A reacção da 2*H*-azirina de estrutura geral **1.122** com 1,2-fenilenodiamina, em condições de ultra-sons, conduziu à síntese da quinoxalina **1.167** (esquema 1.58). A reacção envolve um processo análogo ao da reacção com metilamina, formando-se o composto **1.166** por substituição do halogéneo e adição à ligação imínica. Este sofre abertura do anel aziridina seguida de eliminação de amoníaco, o que origina a correspondente quinoxalina. Na tabela 1.5 apresentamos as quinoxalinas preparadas de acordo com esta nova metodologia.

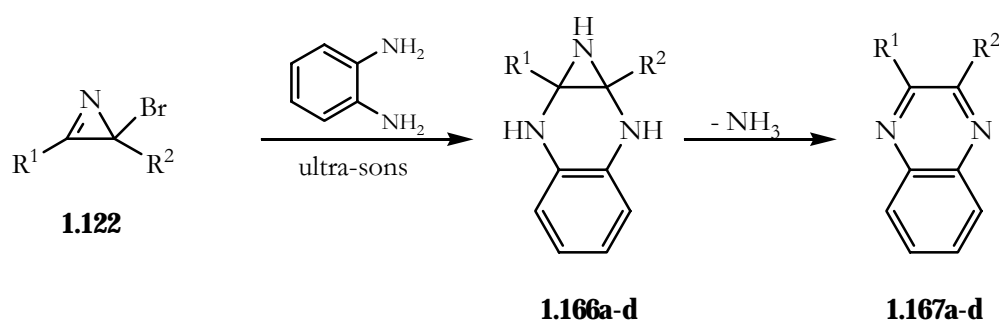
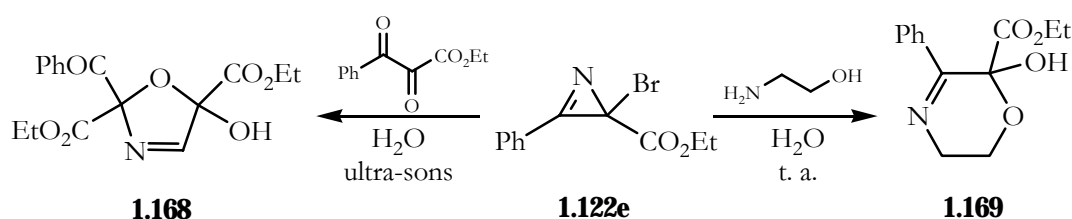


Tabela 1.5- Quinoxalinas preparadas por reacção de 2-halo-2*H*-azirinas e 1,2-fenilenodiamina.⁹⁵

| Quinoxalina | R ¹ | R ² | Rendimento (%) |
|---------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 1.167a | Ph | CO ₂ Et | 86 |
| 1.167b | CO ₂ Me | COPh | 73 |
| 1.167c | CO ₂ Me | CO ₂ Me | 69 |
| 1.167d | Me | CO ₂ Me | 80 |

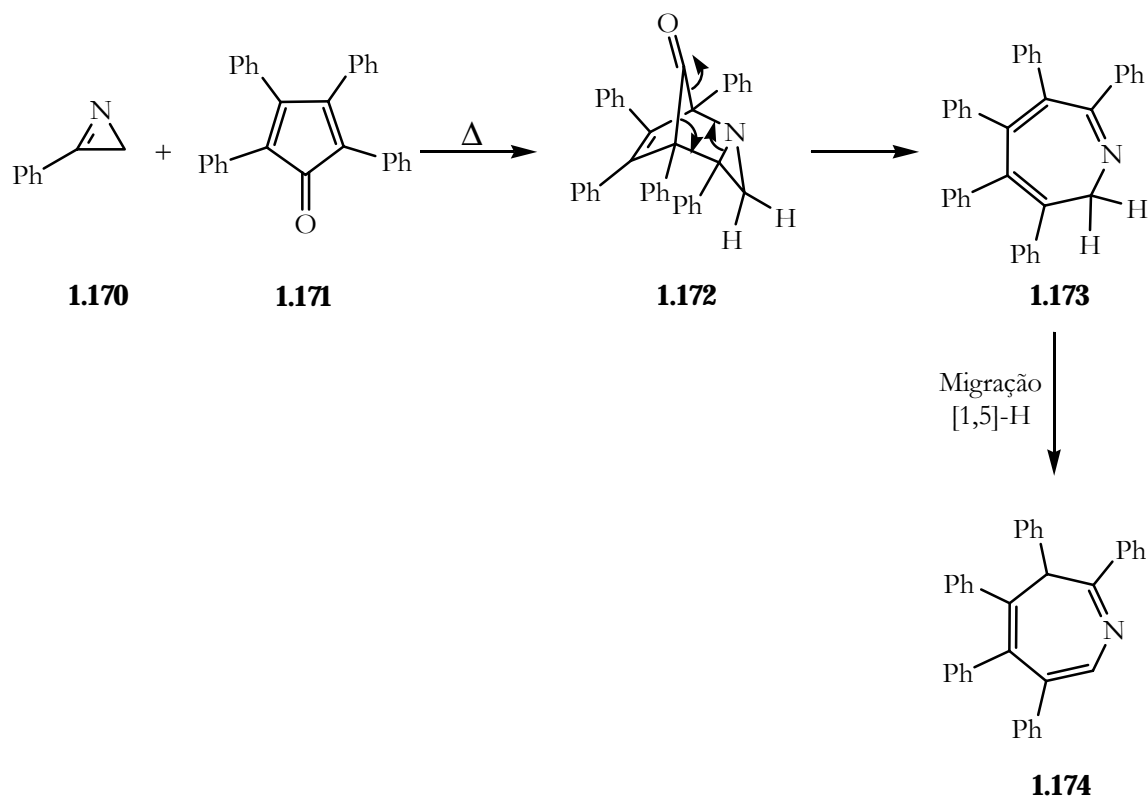
A 2-halo-2*H*-azirina **1.122e** foi igualmente utilizada em reacções de substituição nucleófila utilizando água como reagente nucleófilo, o que permitiu a síntese das 3-oxazolina **1.168** e 2*H*-[1,4]-oxazina **1.169** com rendimentos moderados (esquema 1.59).

**Esquema 1.59**

1.3.3.4 Reacções de ciclo-adição

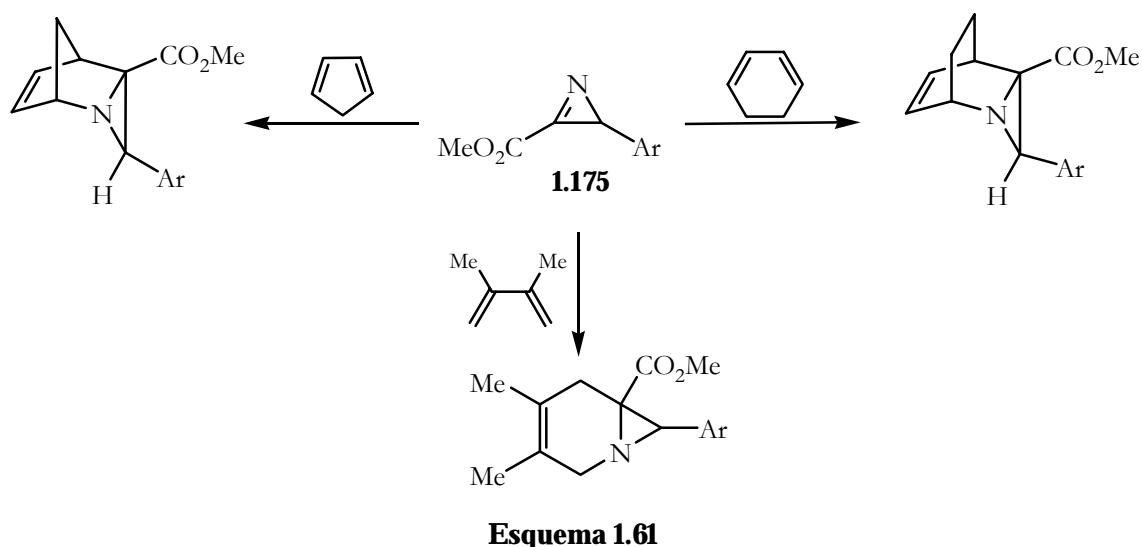
As 2*H*-azirinas podem participar em reacções de ciclo-adição Diels-Alder como dienófilos e em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar como dipolarófilos.⁹⁶

Hassner e Anderson descreveram um dos primeiros exemplos de reacção de ciclo-adição Diels-Alder envolvendo o sistema 2*H*-azirina.⁹⁷ A reacção da 3-fenil-2*H*-azirina **1.170** com a ciclopentadiona **1.171** ocorre em refluxo de benzeno, conduzindo à síntese da 3*H*-azepina **1.174** (esquema 1.60). O mecanismo envolvido consiste na reacção de ciclo-adição [4+2] formando-se o ciclo-aducto inicial **1.172** do tipo *endo* que, após eliminação da molécula de CO, origina a 2*H*-azepina **1.173**. O composto **1.173** sofre uma migração sigmatrópica-[1,5] de hidrogénio conduzindo à formação da 3*H*-azepina **1.174**, termodinamicamente mais estável que a anterior.



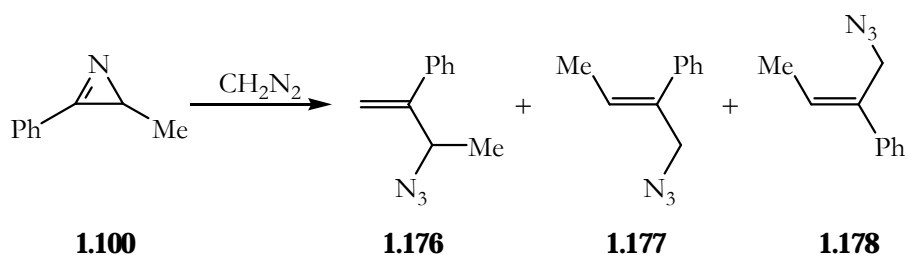
Esquema 1.60

A presença de grupos atratores de electrões no carbono C-3 de *2H*-azirinas aumenta a reactividade destes sistemas, o que faz com que as 2-aryl-*2H*-azirina-3-carboxilato de metilo **1.175** sejam bons dienófilos. Gilchrist e colaboradores estudaram reacções de ciclo-adição de *2H*-azirinas com vários dienos, nomeadamente ciclopentadieno, ciclo-hexa-1,3-dieno e 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno (esquema 1.61).^{98,99} As reacções ocorrem com condições suaves de temperatura e são estereosselectivas, verificando-se que os ciclo-ductos obtidos resultam de um estado de transição em que o anel de três membros é *endo* relativamente ao dieno.



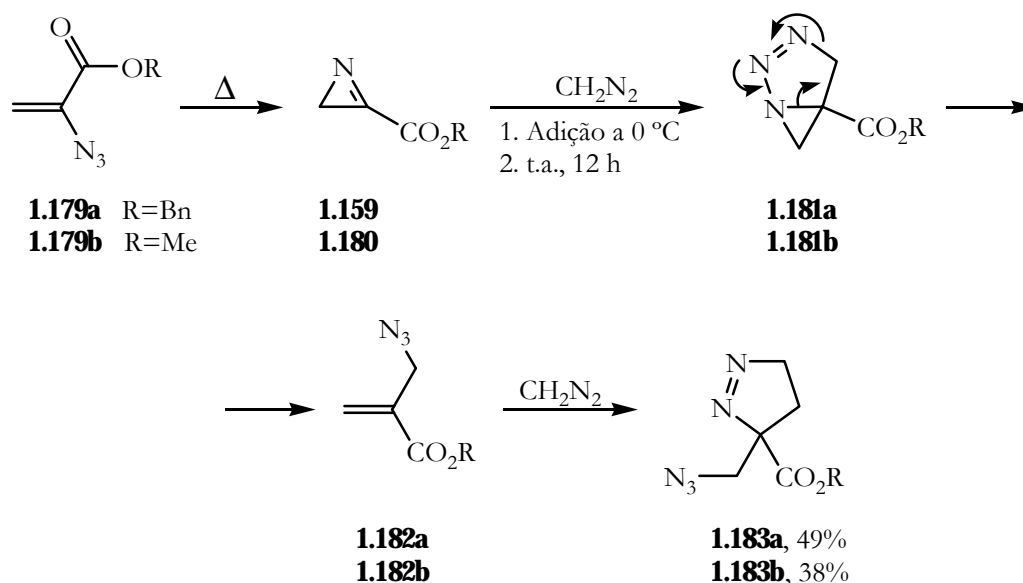
As $2H$ -azirinas podem participar como dipolarófilos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com alguns 1,3-dipolos, nomeadamente diazometano, óxidos de nitrilo e iletos azometinos.⁴⁶

O primeiro exemplo de uma ciclo-adição 1,3-dipolar envolvendo estes sistemas foi descrito por Logothesis¹⁰⁰ e mais tarde elucidado por Nair.¹⁰¹ A reacção consistia na ciclo-adição de $2H$ -azirinas com diazometano à temperatura ambiente, obtendo-se como produto uma mistura das azidas alílicas isoméricas 3-azido-2-fenilbuteno **1.176**, *cis*-1-azido-2-fenilbut-2-eno **1.177** e *trans*-1-azido-2-fenilbut-2-eno **1.178** (esquema 1.62).



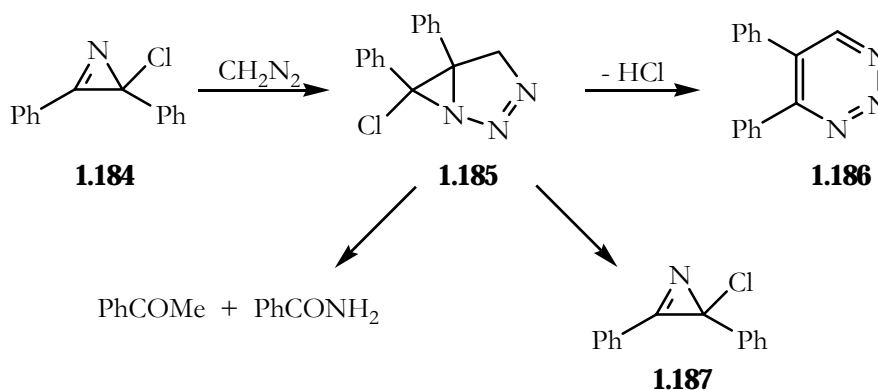
Recentemente, Pinho e Melo e colaboradores descreveram os primeiros exemplos de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de $2H$ -azirina-3-carboxilatos **1.159** e **1.180** com diazometano, originando 4,5-di-hidro-3- H -pirazole-3-carboxilatos **1.183a** e **1.183b** (esquema 1.63).¹⁰² O mecanismo envolvido no processo consiste na reacção de ciclo-adição [3+2] da $2H$ -azirina com diazometano formando-se o ciclo-aducto **1.181** que, após rearranjo, origina a azida vinílica **1.182**. Este composto participa numa segunda reacção de ciclo-adição 1,3-

dipolar com o excesso de diazometano presente no meio reaccional, conduzindo à formação do 4,5-di-hidro-3*H*-pirazole-3-carboxilato **1.183**.



Esquema 1.63

Storr e Gallagher¹⁰³ descreveram a síntese de 1,2,3-triazinas utilizando a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar da 2-cloro-2,3-difenil-2*H*-azirina **1.184** com diazometano (esquema 1.64). O ciclo-adiucto inicial **1.185** sofre abertura de anel de três modos diferentes, gerando a 1,2,3-triazina **1.186** e a clorometilazirina **1.187** juntamente com acetofenona e benzamida.

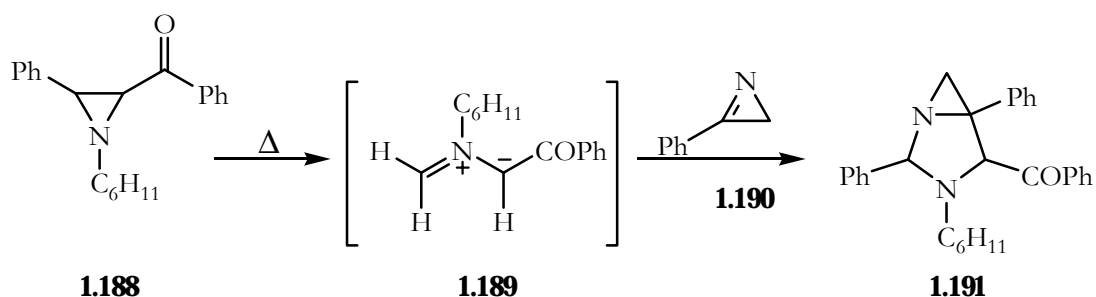


Esquema 1.64

Óxidos de nitrilo e iletos azometinos são 1,3-dipolos que podem igualmente participar em ciclo-adições 1,3-dipolares com 2*H*-azirinas.⁵⁰ A utilização de óxidos de

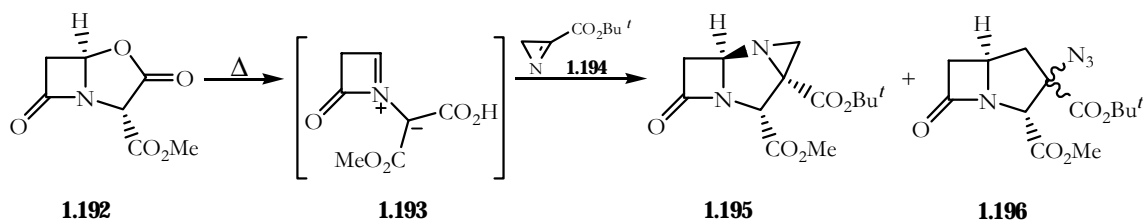
nitrilo aromáticos neste tipo de reacção foi descrita pela primeira vez por Nair para a síntese de carbodiimidas, obtendo produtos com rendimentos elevados.¹⁰⁴

Os ileto azometinos podem ser gerados termicamente através da abertura conrotatória do anel aziridina.⁴⁸ Estes 1,3-dipolos podem participar em reacções de ciclo-adução 1,3-dipolar com *2H*-azirinas nas quais é possível o isolamento do ciclo-ducto bicíclico inicial.¹⁰⁵ A reacção da 3-fenil-*2H*-azirina **1.190** com o ileto azometino **1.189**, gerado a partir da aziridina **1.188**, origina o aducto bicíclico **1.191** como mistura de estereoisómeros (esquema 1.65).



Esquema 1.65

Recentemente, Gallagher e colaboradores descreveram a síntese de β -lactamas *via* ciclo-adução 1,3-dipolar de ileto azometinos com *2H*-azirina-3-carboxilatos.¹⁰⁶ A termólise da *2H*-azirina-3-carboxilato de *t*-butilo **1.194** na presença da oxazolidinona β -lactâmica **1.192** conduziu à síntese dos ciclo-ductos **1.195** e **1.196** com rendimentos de 20% e 17%, respectivamente (esquema 1.66).



Esquema 1.66

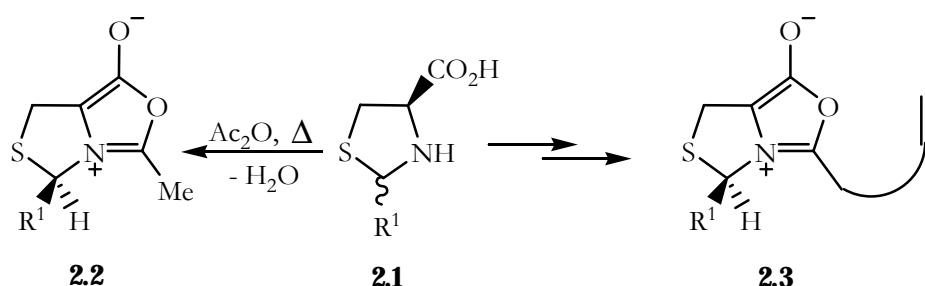
CAPÍTULO 2

Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de 5H,7H-tiazolo[3,4-c]oxazol-4-io-1-olatos: Síntese de pirrolo[1,2-c]tiazóis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.1 | Síntese de N-aciltiazolidinas | 54 |
| 2.2 | Síntese de 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazóis | 63 |
| 2.2.1 | Geração e reactividade de (5 <i>R</i>)- e (5 <i>S</i>)-3-aril-5-fenil-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>d</i>]oxazol-4-io-1-olatos | 63 |
| 2.2.2 | Geração e reactividade de (5 <i>R</i>)-3-carboxi-5-fenil-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>d</i>]oxazol-4-io-1-olato | 81 |
| 2.3 | Estudos de dicroísmo circular | 86 |
| 2.4 | Conclusão | 96 |

As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de oxazol-4-io-1-olatos são um método muito versátil para a síntese de uma grande variedade de pirróis. A utilização de espécies mesoiónicas bicíclicas do tipo ileto azometino conduz à formação de heterociclos em que pelo menos um anel se encontra fundido com o do pirrole.¹

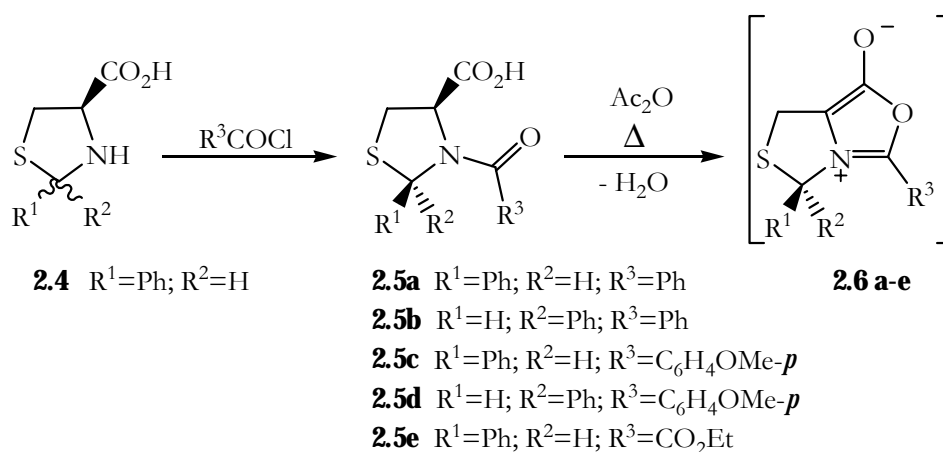
O grupo de investigação onde foi desenvolvido o projecto apresentado nesta dissertação tem dedicado particular interesse ao estudo de reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar dos tipos inter^{29,30} e intramolecular^{36,37} de espécies mesoiónicas 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-io-1-olatos derivadas de tiazolidinas. Os estudos iniciais de ciclo-adição envolveram reacções de espécies mesoiónicas contendo substituintes alquílicos na posição C-3 do *münchnone* (esquema 2.1) com vários dipolarófilos, nomeadamente dipolarófilos acetilénicos. Nas reacções do tipo intermolecular, a *N*-acilação da tiazolidina é efectuada *in situ* com anidrido acético à temperatura de 135 °C. No caso das reacções do tipo intramolecular a *N*-acilação é efectuada por reacção da tiazolidina **2.1** com um cloreto de ácido adequado. Em ambos os casos, as condições utilizadas na *N*-acilação permitem a síntese diastereosselectiva de epímeros (2*R*,4*R*). Dada a impossibilidade de ocorrência de inversão de configuração em *N*-aciltiazolidinas, a selectividade nesta reacção tem um papel preponderante na estereoquímica dos produtos finais, pois a quiralidade do carbono C-4 da tiazolidina é perdida, enquanto que a quiralidade no carbono C-2 (C-3 no produto) é mantida. O método desenvolvido para ambos os tipos de ciclo-adição 1,3-dipolar permitiu a síntese de novos compostos (3*R*)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazóis quirais partindo do ácido tiazolidina-4-carboxílico, substituído em C-2.



Esquema 2.1

A reacção de ciclo-adição de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*g*]oxazol-4-*io*-1-olatos é um importante método de síntese de compostos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*g*]tiazóis quirais.

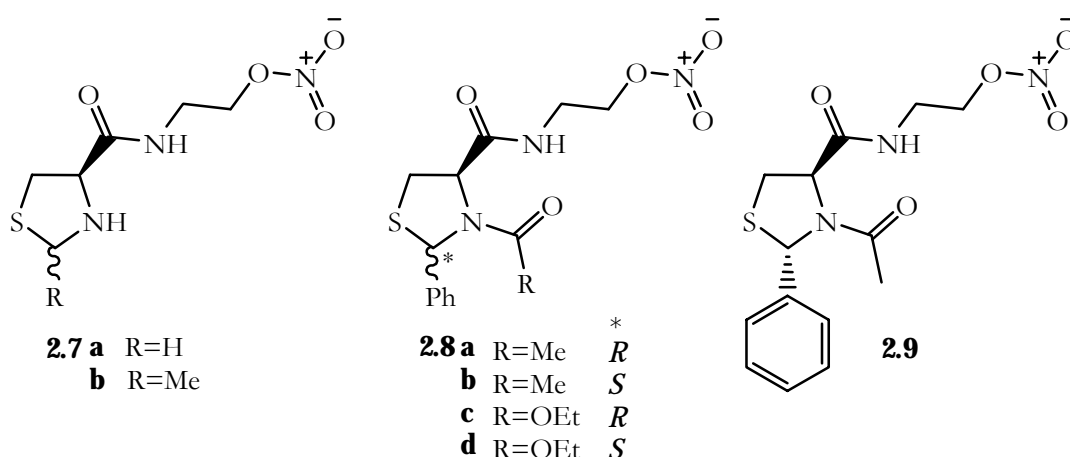
No projecto apresentado nesta dissertação pretendemos utilizar (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*)-*N*-aciltiazolidinas **2.5** como precursoras de *münchnones* bicíclicos do tipo 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*g*]oxazol-4-*io*-1-olatos **2.6** (esquema 2.2). Esta aproximação possibilitará a extensão do método à síntese de novos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*g*]tiazóis quirais com configuração absoluta 3*R* ou 3*S* e o estudo da influência da introdução de substituintes do tipo arilo ou carboxilato no carbono C-3 da espécie mesoiónica na reactividade da ciclo-adição.¹⁰⁷



Esquema 2.2

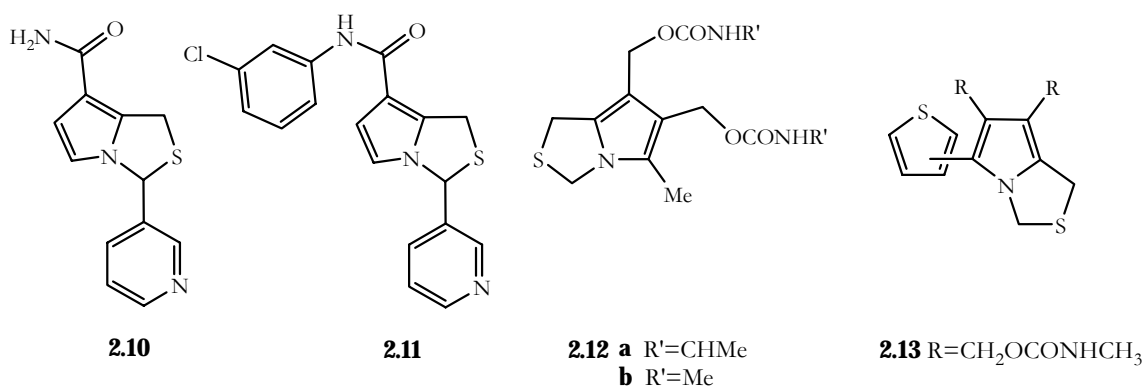
O interesse no desenvolvimento de métodos de síntese de derivados de tiazolidinas e de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*g*]tiazóis encontra-se reforçado pela possibilidade destes sistemas exibirem actividade biológica.

Ferrario e colaboradores prepararam os compostos **2.7-2.9**, derivados do ácido tiazolidina-4-carboxílico contendo o grupo 2-nitro-oxietilamina, como uma pró-droga da cisteína, uma vez que estes compostos podem exibir actividade biológica como vasodilatadores no tratamento de várias doenças cardiovasculares.¹⁰⁸



Alguns pirrolo[1,2-*d*]tiazóis apresentam actividade biológica como inibidores de PAF (Platelet Activating Factor), nomeadamente os derivados de pirrolo[1,2-*d*]tiazol-7-carboxamida **2.10** e **2.11** que exibem actividade anti-inflamatória.^{21,22} O PAF é um fosfolípido mediador da inflamação muito potente, cuja actividade pode ser atribuída a interacções com receptores específicos das membranas de várias células. Esta interacção pode provocar um aumento da permeabilidade vascular, hipotensão e bronco-constricção.¹⁰⁹ Têm sido desenvolvidos esforços no sentido de identificar possíveis antagonistas deste potente mediador através da síntese de compostos estruturalmente relacionados. Esta metodologia conduziu à síntese do composto **2.10**, o qual pode ser considerado o primeiro composto sintético não lipídico antagonista de PAF.

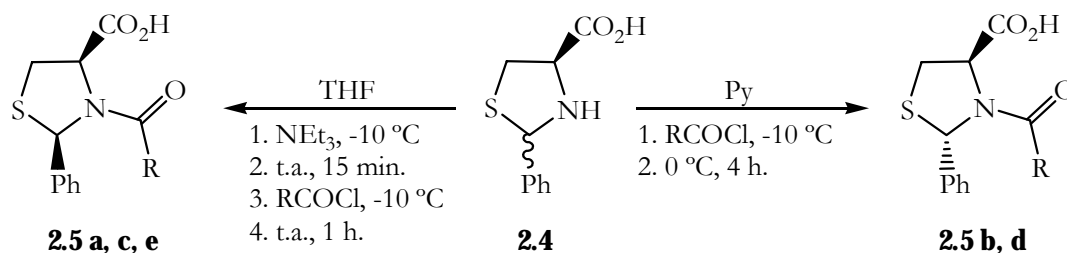
Os compostos **2.12** e **2.13** são exemplos de pirrolo[1,2-*d*]tiazóis substituídos na posição cinco que exibem actividade anti-tumoral, nomeadamente anti-leucémica.^{19,20}



2.1 Síntese de N-aciltiazolidinas

Iniciámos o trabalho de investigação com a preparação de *N*-aciltiazolidinas diastereoisomericamente puras por reacção da mistura dos ácidos (*2R,4R*)- e (*2S,4R*)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos¹¹⁰ com cloretos de ácido.

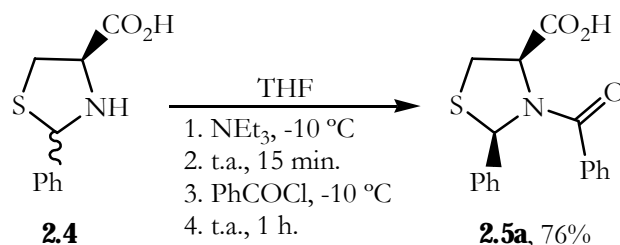
Para a obtenção dos diastereoisómeros (*2R,4R*) utilizámos um procedimento adaptado da literatura, descrito para a síntese do ácido (*2R,4R*)-*N*-carbetoxi-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico.¹⁰⁸ O método utilizado consistiu no tratamento do ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, em solução de THF arrefecida à temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, com trietilamina. O sal formado foi tratado com um cloreto de ácido adequado, a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, ocorrendo a reacção de acilação à temperatura ambiente durante uma hora. A preparação dos diastereoisómeros (*2S,4R*) foi igualmente conseguida através da adaptação de um procedimento descrito na literatura para a síntese do ácido (*2S,4R*)-*N*-carbetoxi-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico.¹⁰⁸ O método consistiu no tratamento de uma solução do ácido tiazolidina-4-carboxílico em piridina, arrefecida a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, com um cloreto de ácido adequado, seguida de agitação da mistura reaccional à temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante quatro horas (esquema 2.3).



Esquema 2.3

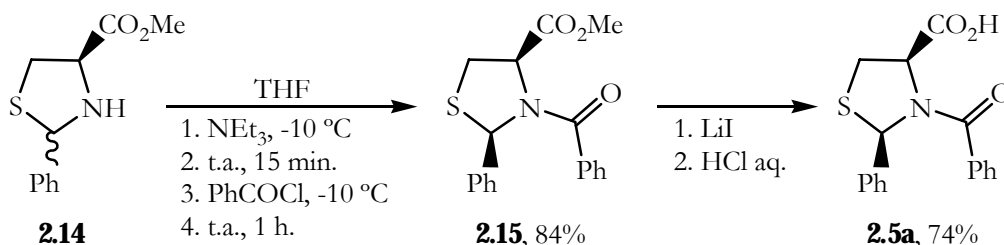
O agente acilante com que iniciámos o nosso estudo foi o cloreto de benzoílo. Para a preparação do diastereoisómero (*2R,4R*), inicialmente utilizámos 2.4 equivalentes de cloreto de ácido. No entanto, verificamos algumas dificuldades no processo de purificação do produto, devido à existência no meio reaccional de ácido benzóico resultante da esperada conversão do excesso de cloreto de benzoílo no respectivo ácido carboxílico. De modo a conseguirmos uma optimização deste processo, optámos pela utilização de apenas 1.2 equivalentes do agente acilante. Da sua reacção com o ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-

carboxílico **2.4** resultou o ácido $(2R,4R)$ -*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a** (esquema 2.4), um sólido branco com 76% de rendimento. O valor medido para a rotação específica foi de $[\alpha]_D^{25} = +147$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).



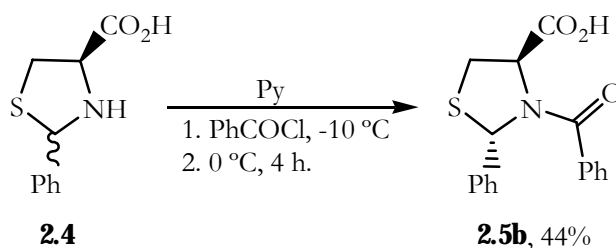
Esquema 2.4

Em estudos anteriores efectuados no grupo de investigação³⁶ onde foi desenvolvido este trabalho verificou-se que, na maioria dos casos, a acilação directa do ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico com cloretos de ácido originava misturas complexas de produtos, obtendo-se sínteses muito mais eficientes através da acilação do éster da tiazolidina e posterior conversão no ácido carboxílico respectivo. Procedemos à preparação da 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo¹¹⁰ **2.14** e efectuámos a reacção de *N*-acilação com cloreto de benzoilo, da qual resultou a $(2R,4R)$ -*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.15**, com 84% de rendimento. A conversão do composto **2.15** ao ácido carboxílico correspondente **2.5a** foi efectuada mediante reacção com 4 equivalentes de iodeto de lítio em acetato de etilo, seguido de tratamento com solução aquosa de ácido clorídrico (esquema 2.5)¹¹¹. A reacção originou selectivamente o ácido $(2R,4R)$ -*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a**, que foi identificado por comparação com o ácido preparado anteriormente por acilação directa de **2.4**, com 74% de rendimento. No entanto, o rendimento global foi apenas de 62%.



Esquema 2.5

No caso do diastereoisómero (*2S,4R*), o método utilizado inicialmente consistia no tratamento de uma solução do ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico em piridina, à temperatura de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, com cloreto de benzoílo. Nestas condições de reacção não foi possível a síntese da *N*-benzoiltiazolidina pretendida, recuperando-se apenas a tiazolidina de partida. No entanto, quando a adição do cloreto de ácido foi efectuada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a mistura reaccional agitada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas, verificou-se a obtenção do ácido (*2S,4R*)-*N*-benzoíl-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5b**. O composto **2.5b** é uma espuma cor de laranja e foi obtido com um rendimento de 44% (esquema 2.6). O valor medido para a actividade óptica foi de $[\alpha]_D^{25} = -146$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).



Esquema 2.6

Os compostos **2.5a** e **2.5b** apesar de apresentarem polaridades muito próximas, quando tratados com diazometano podem ser identificados por TLC, verificando-se menor polaridade no caso do diastereoisómero (*2R,4R*).

Estudos anteriores demonstraram que, à temperatura ambiente, os espectros de RMN de *N*-aciltiazolidinas são bastante complexos devido à existência de isómeros rotacionais, simplificando-se no entanto a temperaturas elevadas.^{24,25,36,108} Os resultados por nós obtidos encontram-se em concordância com estes estudos, pois os espectros de RMN ^1H das *N*-aciltiazolidinas **2.5a**, **2.15** e **2.5b** à temperatura ambiente apresentam sinais largos e pouco definidos, tal como se ilustra na figura 2.1 para o caso do composto **2.5a**. No entanto, quando se procedeu ao aumento da temperatura para $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, verificámos que os sinais se tornaram definidos evidenciando a existência de um único diastereoisómero (figura 2.2).

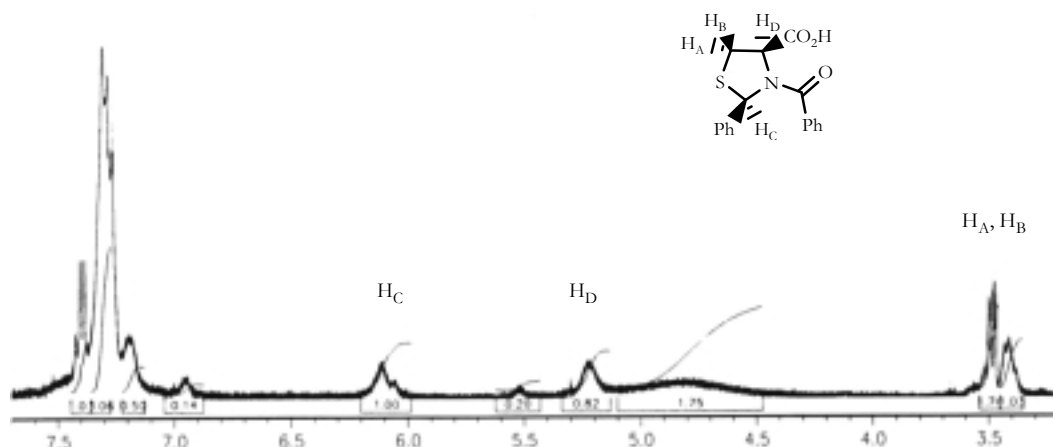


Figura 2.1- Espectro de RMN ¹H do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a**, obtido à temperatura ambiente.

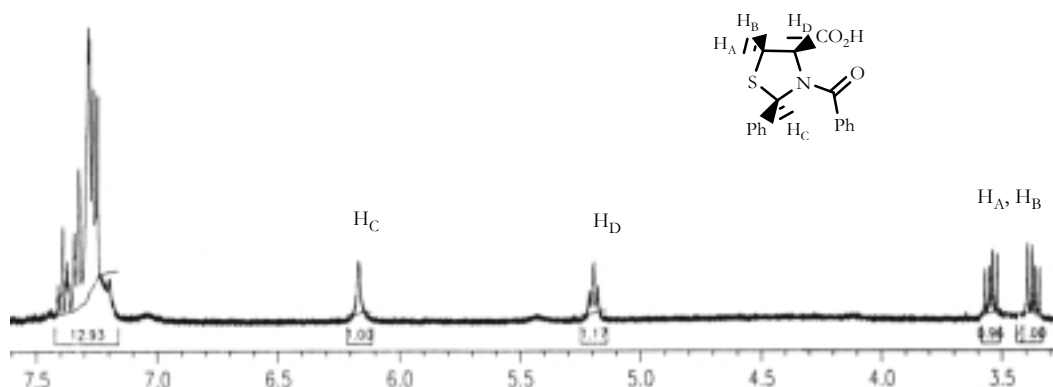
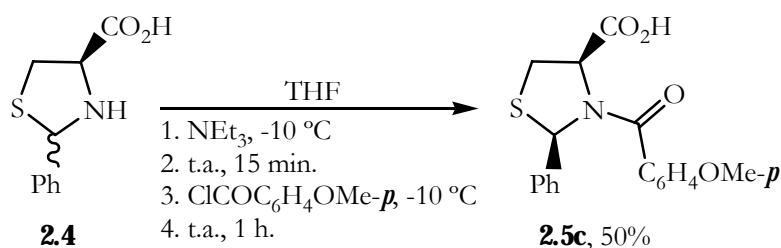


Figura 2.2- Espectro de RMN ¹H do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a**, obtido a 50 °C.

O segundo cloreto de ácido a ser utilizado foi o cloreto de *p*-metoxibenzoil. A utilização do método de síntese de diastereoisômeros (2*R*,4*R*) conduziu à formação do ácido (2*R*,4*R*) 2-fenil-*N*-(*p*-metoxibenzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5c**, isolado como uma espuma branca e com rendimento de 50% (esquema 2.7).



Esquema 2.7

À temperatura ambiente, o espectro de RMN ^1H do composto **2.5c**, ao contrário do verificado nos casos anteriores, apresenta sinais bem definidos e evidência de um único diastereoisómero (figura 2.3).

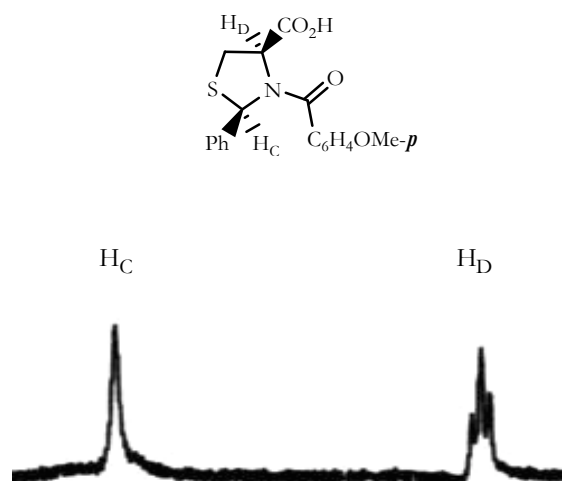
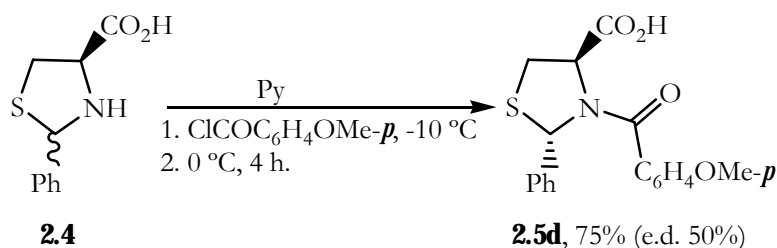


Figura 2.3- Expansão do espectro de RMN ^1H do ácido $(2R,4R)$ -2-fenil- N -(p -metoxibenzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5c**.

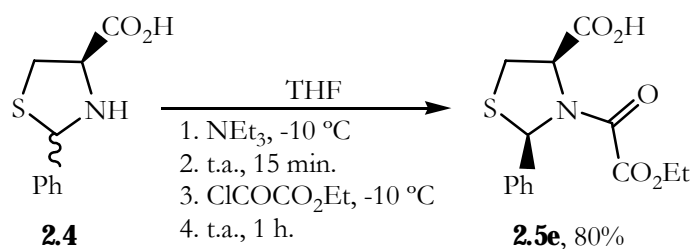
Utilizando as condições de reacção para a preparação de diastereoisómeros $(2S,4R)$ e cloreto de p -metoxibenzoílo como agente acilante obtivemos uma mistura dos diastereoisómeros $(2S,4R)$ - e $(2R,4R)$ - do ácido 2-fenil- N -(p -metoxibenzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, com 75% de rendimento e com excesso diastereoisomérico de 50% (esquema 2.8). Por cristalização selectiva com éter etílico foi possível separar o ácido $(2S,4R)$ -2-fenil- N -(p -metoxibenzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5d** como um sólido amarelo pálido com rendimento de 25% e diastereoisomericamente puro, ficando o produto restante como mistura dos diastereoisómeros $(2R,4R)$ e $(2S,4R)$. Posteriormente, foram utilizadas ambas as fracções em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar com acetileno dicarboxilato de dimetilo e foram igualmente medidos os valores da rotação específica dos $1H,3H$ -pirrolo[1,2- d]tiazóis quirais obtidos. O excesso diastereoisomérico foi determinado baseando-nos nas quantidades obtidas dos compostos **2.5c** e **2.5d** e nos valores determinados para a rotação específica dos produtos obtidos na ciclo-adicção.



Esquema 2.8

Os compostos **2.5c** e **2.5d** podem igualmente ser identificados por TLC mediante tratamento com diazometano. O padrão de polaridade verificado é semelhante ao do par de diastereoisómeros **2.5a** e **2.5b**. O espectro de RMN ^1H do composto **2.5d** que apresenta sinais largos e pouco definidos foi determinado em solução de CDCl_3 e DMSO devido à baixa solubilidade deste composto em CDCl_3 .

A utilização do cloreto de etilo oxalilo na reacção com o ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.4** originou selectivamente o ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5e**, com 80% de rendimento (esquema 2.9).



Esquema 2.9

O espectro de RMN ^1H do composto **2.5e**, ao contrário do espectro do composto **2.5a** que apresentava sinais largos e pouco definidos, é bastante complexo à temperatura ambiente, evidenciando a existência de dois isómeros rotacionais (figura 2.4).

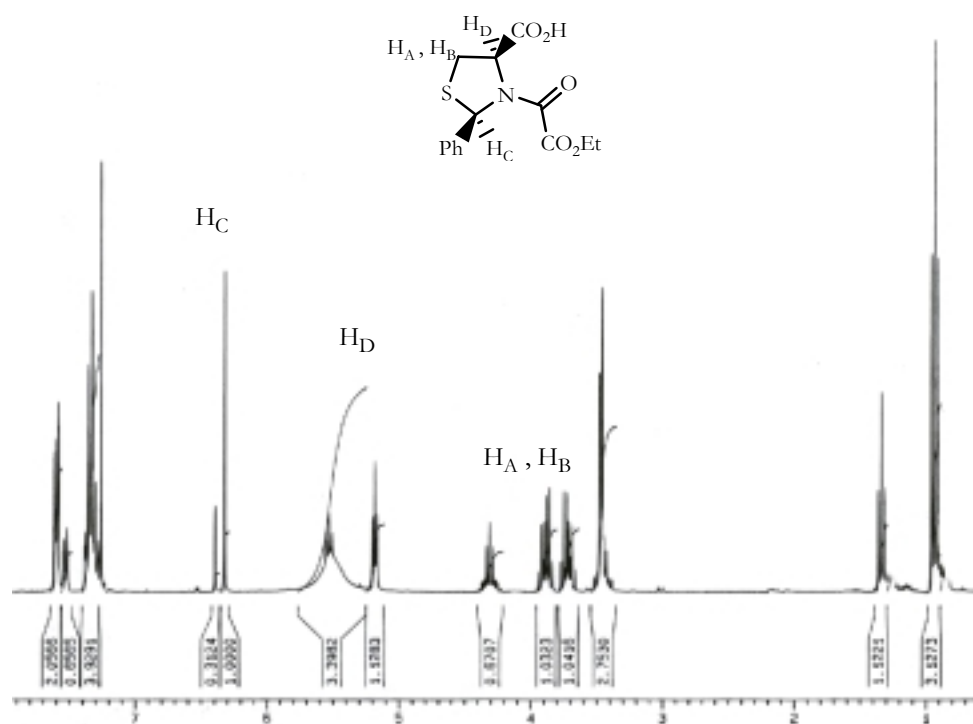
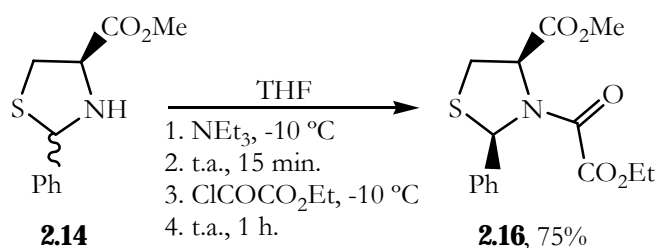


Figura 2.4- Espectro de RMN ¹H do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, **2.5e**.

Devido à maior facilidade existente na caracterização de compostos com grupos funcionais éster em relação aos ácidos carboxílicos correspondentes, procedemos à reacção da 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.14** com cloreto de etilo oxalilo, utilizando as condições de reacção para formação de diastereoisómeros (2*R*,4*R*). A (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.16** é um sólido cristalino e foi obtida com rendimento de 75% (esquema 2.10).



Esquema 2.10

O espectro de RMN do composto **2.16** obtido à temperatura ambiente, apresentou-se igualmente bastante complexo. No entanto, quando se procedeu ao aumento da temperatura verificou-se uma simplificação do espectro, evidenciando a existência de um

único diastereoisómero (figura 2.5). A estrutura do composto **2.16** foi igualmente estabelecida por cristalografia de raios-X (figura 2.6).

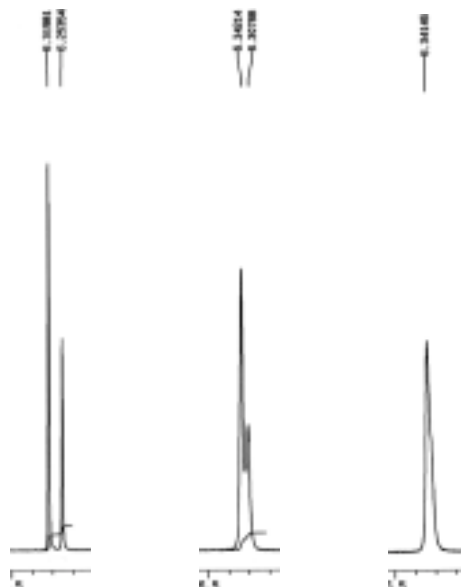


Figura 2.5- Expansões do sinal a 6.3 ppm dos espectros de RMN ^1H correspondente ao próton da posição C-2 do $(2R,4R)$ -*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.16**, obtidos à temperatura ambiente, a 60 °C e a 70 °C, respectivamente.

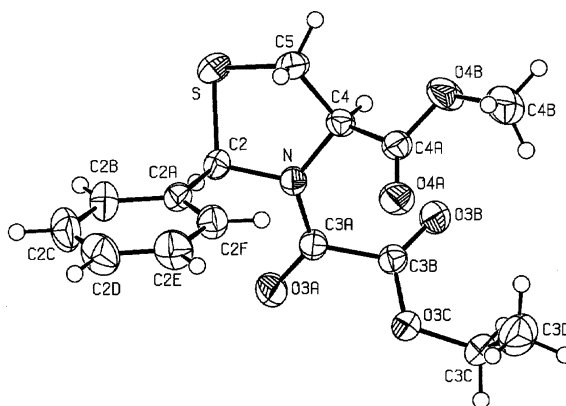


Figura 2.6- Estrutura de $(2R,4R)$ -*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.16**, determinada por cristalografia de raios-X.

Na tabela 2.1 apresentamos os valores de ângulos e comprimentos de ligação seleccionados.

Tabela 2.1: Selecção de ângulos e comprimentos de ligação do composto **2.16**.

| Comprimentos de ligação / Å | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| S-C5 | 1.79988(17) | S-C2 | 1.8162(16) | C2-N | 1.4697(18) |
| N-C4 | 1.4653(18) | C4-C5 | 1.531(2) | C2-C2A | 1.509(2) |
| N-C3A | 1.3468(19) | C4-C4A | 1.528(2) | | |
| Ângulos de ligação (°) | | | | | |
| C5-S-C2 | 89.51(7) | N-C2-S | 104.00(10) | C4-N-C5 | 106.10(12) |
| C4-C5-S | 103.93(10) | C4-N-C2 | 115.58(12) | N-C2-C2A | 113.18(12) |
| N-C4-C4A | 113.24(12) | C4A-C4-C5 | 110.23(12) | C3A-N-C4 | 126.74(12) |
| C3A-N-C2 | 117.42(12) | C2A-C2-S | 113.76(10) | | |
| Ângulos torsionais (°) | | | | | |
| C5-S-C2-N | -35.37(10) | C5-S-C2-C2A | 88.21(11) | C2A-C2-N-C4 | -105.06(14) |

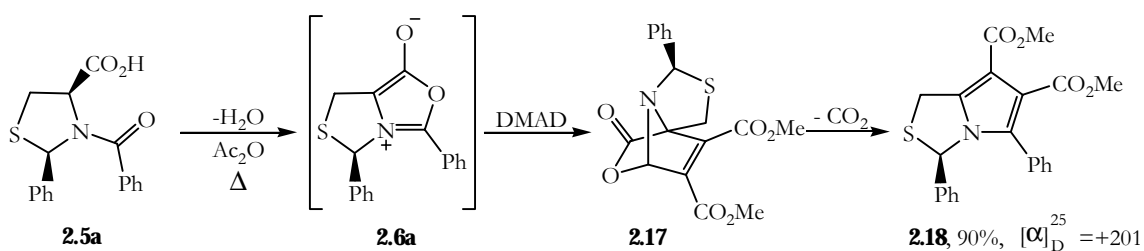
A configuração absoluta da molécula foi estabelecida utilizando o método de Flack, que atribui a configuração *R,R* aos dois centros quirais C2 e C4 do composto **2.16** (o parâmetro de Flack refinado a $\eta=0.031(3)$ deverá ser 0 para a estrutura correcta e 1 para a invertida). O anel tiazolidínico possui uma conformação dobrada com um pseudo-eixo de grau dois que passa pelo átomo N3 e pelo meio da ligação S1-C5. O parâmetro de assimetria¹¹² $\Delta C_2[S1-S5]$ do eixo de grau dois é $5.15(18)^\circ$. Os parâmetros de empacotamento¹¹³ do anel $q2$ e $\phi2$ são $0.509(2)$ Å e $347.4(2)^\circ$, respectivamente. O ângulo de fase da conformação dobrada pura é 342° . S1 e C5 encontram-se em lados opostos do plano que passa por C2, N3 e C4 em $0.569(5)$ e $-0.302(5)$ Å, respectivamente. Os ângulos exocíclicos na região de N3 mostram alguma assimetria. No entanto, a soma dos ângulos de valência em N3 é $359.7(2)^\circ$, indicando que não existe uma pirimidização significativa deste átomo. Os grupos carboxilato de metilo e oxalilo encontram-se, respectivamente, nas posições bi-seccional e equatorial em relação ao anel tiazolidínico e ambos possuem as geometrias esperadas. O grupo fenil encontra-se numa posição axial com ângulos torsionais de $88.01(14)^\circ$ [C5-S-1-C2-C8] e $104.87(17)^\circ$ [C4-N3-C2-C8]. Os anéis tiazolidínico e fenílico encontram-se praticamente em posição perpendicular, sendo o ângulo diedro entre os planos dos mínimos quadrados de $80.82(8)^\circ$.

2.2 Síntese de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis

2.2.1 Geração e reactividade de (5*R*)- e (5*S*)-3-*aryl*-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*δ*]oxazol-4-*io*-1-olatos

A geração de 3-*aryl*-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*δ*]oxazol-4-*io*-1-olatos e o estudo das suas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com vários dipolarófilos foi efectuada após obtenção das *N*-aciltiazolidinas diastereoisomericamente puras. O método utilizado consistiu no aquecimento da *N*-aciltiazolidina em anidrido acético e na presença do dipolarófilo apropriado.

Iniciámos o estudo com a utilização de acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo. O aquecimento do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoíl-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a** em anidrido acético permitiu a geração da espécie (5*R*)-3,5-difenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*δ*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6a** que, ao reagir com o acetileno dicarboxilato de dimetilo, originou o ciclo-actado **2.17**. O composto (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*δ*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **2.18** foi obtido por ciclo-reversão de dióxido de carbono do ciclo-actado **2.17** com rendimento de 90% (esquema 2.11).

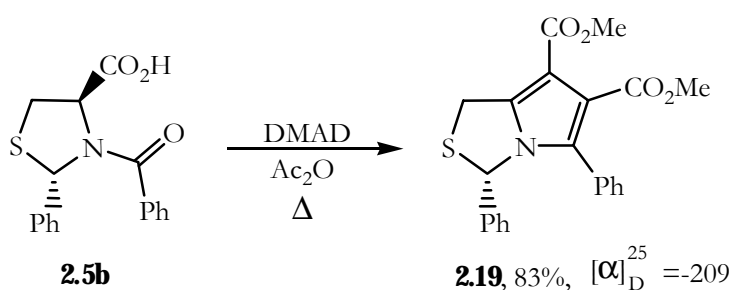


Esquema 2.11

Györgydeák e colaboradores estudaram a estereoquímica de vários pirrolo[1,2-*δ*]tiazóis com base em dados obtidos por cristalografia de raios-X, dicroísmo circular e rotação específica, verificando que compostos com configuração absoluta *R* apresentavam valores positivos para a rotação específica e que os de configuração *S* apresentavam valores negativos.²³ O composto **2.18** que foi obtido como único enantiómero e valor de rotação específica $[\alpha]_D^{25} = +201$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2), possui configuração absoluta *R* no centro quiral

C-3. A utilização da *N*-aciltiazolidina **2.5a** com configuração (*2R,4R*) diastereoisomericamente pura apenas poderia conduzir ao produto obtido, já que a epimerização no carbono C-2 da tiazolidina *N*-acilada está impossibilitada.

Partindo do ácido (*2S,4R*)-*N*-benzoil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5b** e utilizando a metodologia apresentada no esquema anterior foi possível a síntese do (*3S*)-3,5-difenil-1*H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **2.19**, enantiómero do composto **2.18**, com 83% de rendimento (esquema 2.12). O valor medido para a rotação específica foi de $[\alpha]_D^{25} = -209$ ($c=0.1$ em CH_2Cl_2).



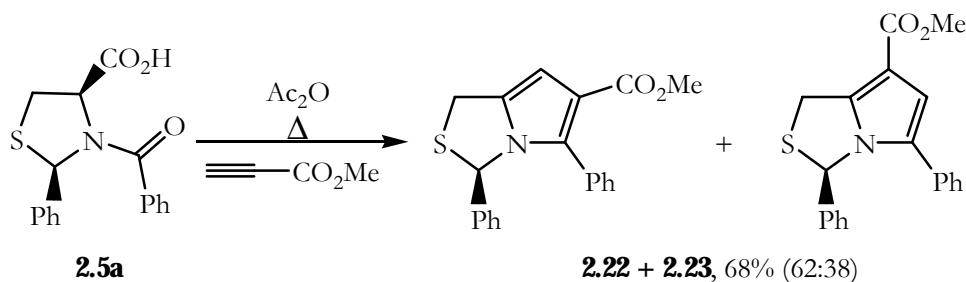
Esquema 2.12

A estereoquímica atribuída ao par de enantiómeros **2.18** e **2.19**, *R* e *S* respectivamente, foi confirmada com base em estudos de dicroísmo circular que efectuámos e que se encontram descritos na secção 2.3.

As espécies mesoiónicas **2.6c** e **2.6d** foram geradas a partir dos ácidos (*2R,4R*)- e (*2S,4R*)-2-fenil-*N*-(*p*-metoxibenzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos **2.5c** e **2.5d** e as respectivas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com acetileno dicarboxilato de dimetilo foram igualmente estudadas. O aquecimento da *N*-aciltiazolidina **2.5c** em anidrido acético e na presença do dipolarófilo originou o (*3R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **2.20** com 85% de rendimento e $[\alpha]_D^{25} = +230$ ($c=1$, CH_2Cl_2). A utilização do composto **2.5d** nas mesmas condições de reacção conduziu à formação do (*3S*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **2.21**, enantiómero do composto **2.20**, com rendimento de 92% e rotação específica de $[\alpha]_D^{25} = -224$ ($c=1$, CH_2Cl_2) (esquema 2.13). A estereoquímica atribuída aos compostos **2.20** e **2.21** foi igualmente confirmada através de estudos de dicroísmo circular.

mesoiônicos bicíclicos gerados a partir das *N*-aciltiazolidinas **2.5a-d** com propiolato de metilo.

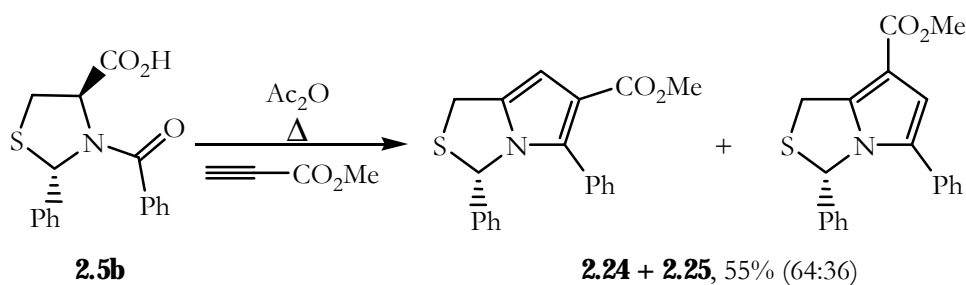
Aquecendo o ácido **2.5a** em anidrido acético e na presença de propiolato de metilo obtivemos uma mistura dos regioisómeros (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato de metilo **2.22** e (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-7-carboxilato de metilo **2.23** na proporção de 62:38 e com rendimento de 68% (esquema 2.14).



Esquema 2.14

A proporção dos regioisómeros **2.22** e **2.23** foi determinada através da utilização de GC-MS e de espectroscopia de RMN ¹H. O componente maioritário da mistura, o composto **2.22**, é um sólido cor de laranja que foi separado por cristalização selectiva em éter etílico e hexano.

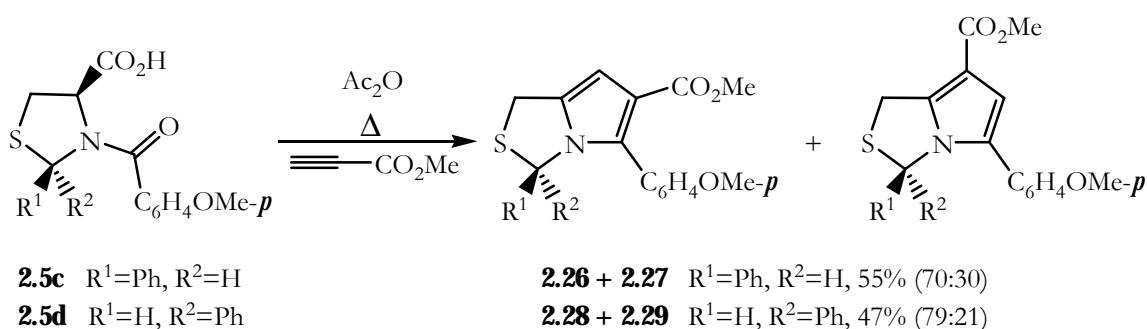
A utilização do diastereoisómero (2*S*,4*R*)- do ácido *N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5b** nas mesmas condições de reacção conduziu à formação dos regioisómeros **2.24** e **2.25**, enantiómeros dos compostos **2.22** e **2.23** respectivamente, com rendimento de 55% e na proporção de 64:36 (esquema 2.15).



Esquema 2.15

O componente maioritário da mistura de regioisómeros anterior foi igualmente separado por cristalização selectiva em éter etílico e hexano e a proporção determinada por RMN ¹H e GC-MS.

As tiazolidinas **2.5c** e **2.5d** foram utilizadas como precursoras das espécies (5*R*)- e (5*S*)-5-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6c** e **2.6d**, respectivamente. O seu aquecimento em solução de anidrido acético na presença de propiolato de metilo permitiu a síntese de novos derivados de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole quirais. No primeiro caso, a reacção de formação dos compostos **2.26** e **2.27** ocorre com rendimento de 55% (70:30). No caso da formação dos pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.28** e **2.29** com configuração absoluta *S* no carbono C-3 o rendimento obtido foi de 47%, encontrando-se os compostos na proporção de 79:21, respectivamente (esquema 2.16).



Esquema 2.16

Em ambos os casos, a separação do componente maioritário das misturas de regioisómeros foi igualmente conseguida por cristalização selectiva com uma mistura de éter etílico e hexano. Os compostos enantioméricos **2.26** e **2.28** são sólidos de cor amarelo pálido, enquanto que os enantiómeros **2.27** e **2.29** são óleos cor de laranja. As proporções dos regioisómeros foram determinadas recorrendo a espectroscopia de RMN ¹H e a GC-MS.

Nas figuras 2.8 e 2.9 apresentamos os espectros de RMN ¹H dos regioisómeros **2.22** e **2.23**, respectivamente. De salientar que os regioisómeros **2.22** e **2.23** são facilmente distinguíveis por espectroscopia de RMN ¹H, pois além de apresentarem desvios químicos diferentes para os seus núcleos, apresentam igualmente um diferente padrão de acoplamento.

Os espectros de RMN ¹H dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.22-2.29**, tal como acontece nos compostos **2.18-2.21**, apresentam acoplamento do próton do carbono C-3, H_C, com um dos prótons do carbono C-1, sistema AB. Observando o espectro de RMN ¹H da figura 2.8 podemos igualmente verificar a existência de acoplamento do próton do

carbono C-7, H_D, com ambos os prótons do sistema AB, o que aponta para que o regioisômero representado seja o que possui o grupo carboxilato na posição C-6 do anel pirrolo[1,2-*d*]tiazole, ou seja, o composto **2.22**.

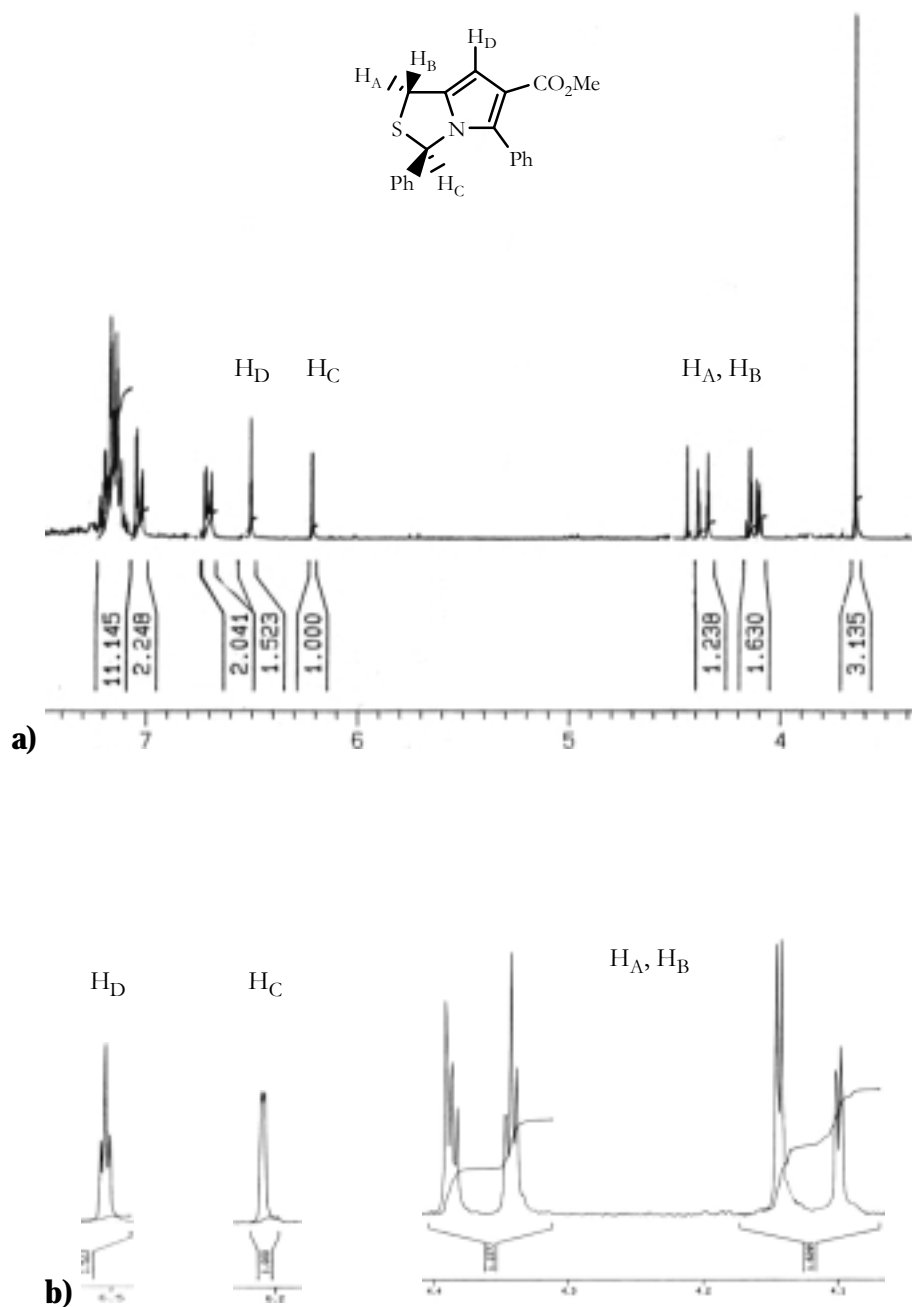


Figura 2.8 a) Espectro de RMN ¹H do composto **2.22**; b) Expansões seleccionadas do espectro de RMN ¹H do composto (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato de metilo **2.22**.

Uma análise ao espectro da figura 2.9 mostra-nos apenas a existência de acoplamento entre o próton H_C e um dos prótons do sistema AB. Neste caso, o sinal correspondente ao próton pirrólico, H_D , é um singlete bem definido o que aponta para que a estrutura correspondente seja a do $1H,3H$ -pirrólo[1,2- η]tiazole-7-carboxilato **2.23**.

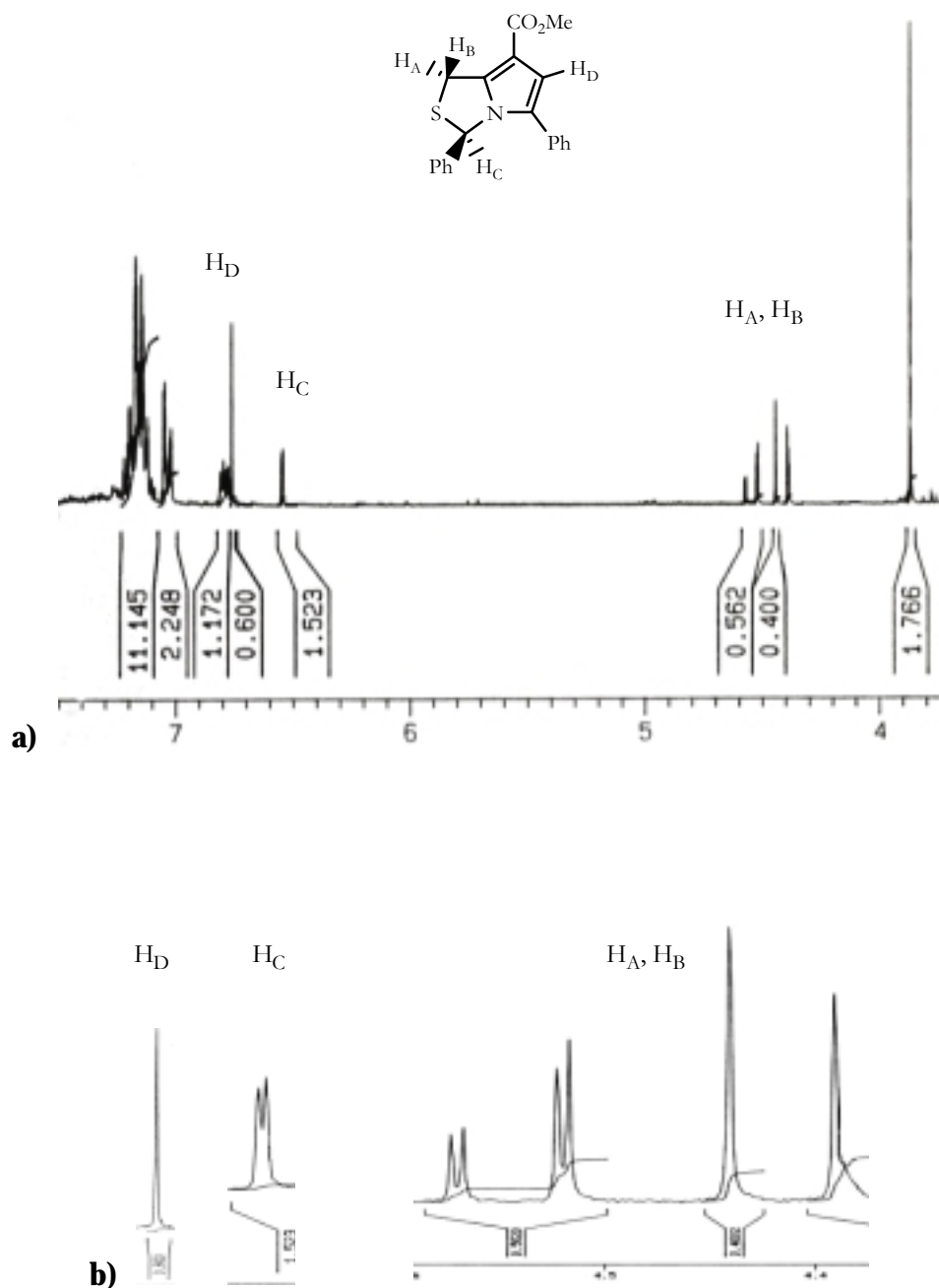
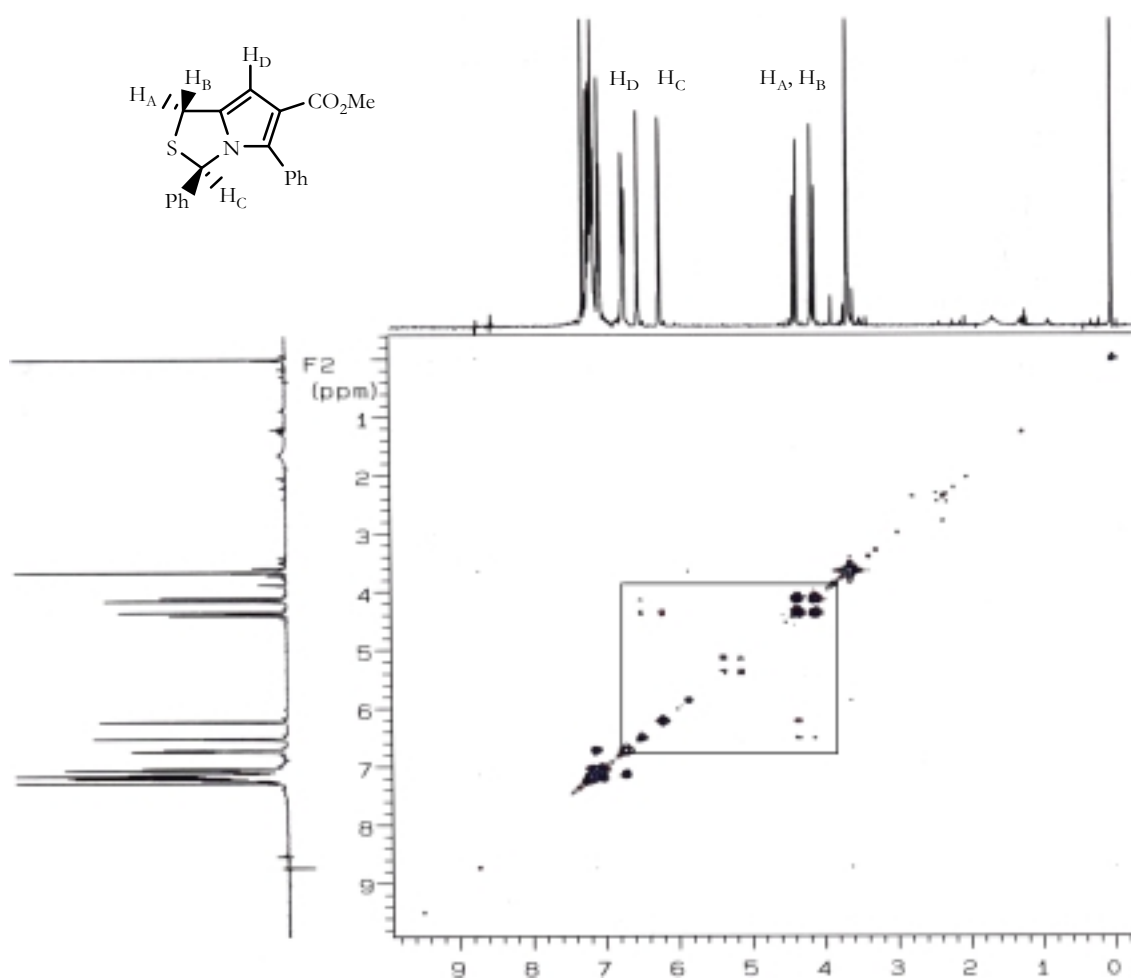


Figura 2.9- a) Espectro de RMN 1H do composto **2.23**; b) Expansões seleccionadas do espectro de RMN 1H do composto (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrólo[1,2- η]tiazole-7-carboxilato de metilo **2.23**.

Os espectros bidimensionais, COSY, são obtidos tirando partido da existência de mecanismos de transferência de magnetização que são conseguidos através da adequada selecção de sequências de impulsos, obtendo-se não apenas o registo dos picos equivalentes aos do espectro unidimensional (situados sobre a diagonal), mas também os picos correspondentes a núcleos entre os quais exista transferência de magnetização coerente *via* acoplamento spin-spin, J (situados fora da diagonal, picos cruzados). A análise de um espectro COSY determinado para o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole **2.22** permitiu confirmar a existência de acoplamento do protão do carbono C-7, H_D, com ambos os protões do carbono C-1, H_A e H_B. Este acoplamento pode ser verificado através da análise dos picos cruzados que se encontram representados na expansão seleccionada do espectro bidimensional (figura 2.10).

a)



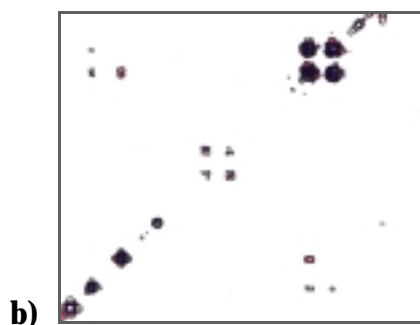


Figura 2.10- a) COSY de (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato de metilo, **2.22**. b) Expansão da região entre aproximadamente os 4 e os 7 ppm.

Nos espectros de RMN ^1H dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.24**, **2.26** e **2.28** observamos o mesmo padrão de acoplamento verificado no caso do composto (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato **2.22**. A análise dos espectros de RMN ^1H dos regioisômeros **2.23**, **2.25**, **2.27** e **2.29** mostra-nos apenas a existência de acoplamento entre o próton do carbono C-3 e um dos prótons do carbono C-1, o que é consistente com a regioquímica atribuída a estes pirrolo[1,2-*d*]tiazóis.

O NOE ou Efeito de Overhauser Nuclear é um fenômeno de perturbação induzida na intensidade dos sinais de RMN, que resulta da irradiação de um núcleo vizinho do núcleo em observação. Este efeito depende da distância linear dos átomos e observa-se independentemente de existir ou não entre esses núcleos acoplamento spin-spin, *J*. A elucidação estrutural do composto **2.26** foi igualmente conseguida através da análise de um espectro bidimensional NOESY (figura 2.11). A ausência de picos cruzados entre o próton do carbono C-7, H_D , e os prótons aromáticos do grupo *p*-metoxifenilo e a existência de picos cruzados entre estes prótons e o grupo carboxilato são indicativos de que o derivado do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole possui o grupo carboxilato na posição C-6.

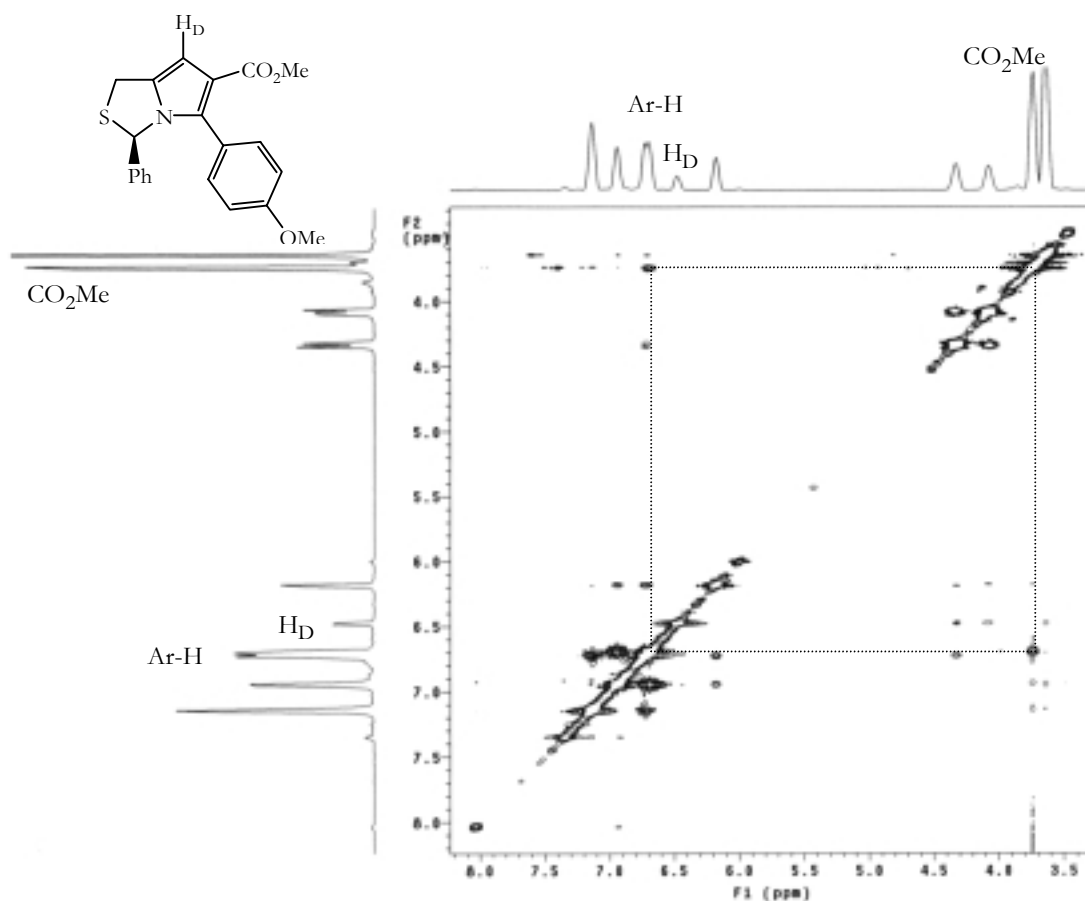


Figura 2.11- NOESY de (3*R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.26**.

A estrutura do composto **2.26** foi igualmente estabelecida por cristalografia de raios-X confirmando, assim, a regioquímica atribuída (figura 2.12).

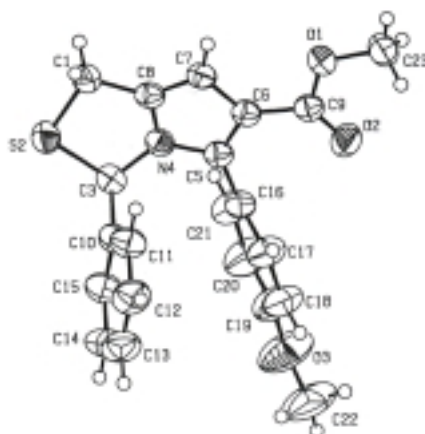


Figura 2.12- Estrutura de (3*R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato de metilo, **2.26**, estabelecida por cristalografia de raios-X.

Na tabela 2.2 apresentamos os valores de alguns ângulos e comprimentos de ligação do (3*R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato de metilo, **2.26**.

Tabela 2.2- Selecção de ângulos e comprimentos de ligação do composto **2.26**.

| Comprimentos de ligação (Å) | | | | | |
|------------------------------------|-------------|--------------|------------|--------------|-------------|
| S2-C1 | 1.819(2) | S2-C3 | 1.840(2) | N4-C5 | 1.374(3) |
| N4-C8 | 1.376(2) | N4-C3 | 1.459(2) | C1-C8 | 1.497(3) |
| C3-C10 | 1.508(3) | C5-C6 | 1.389(3) | C5-C16 | 1.483(3) |
| C6-C7 | 1.433(3) | C6-C9 | 1.459(3) | C7-C8 | 1.354(3) |
| Ângulos de ligação (°) | | | | | |
| C1-S2-C3 | 96.02(9) | C5-N4-C8 | 110.14(17) | C5-N4-C3 | 128.84(16) |
| C8-N4-C3 | 119.03(16) | C8-C1-S2 | 105.42(14) | N4-C3-C10 | 111.95(16) |
| N4-C3-S2 | 103.75(12) | C10-C3-S2 | 112.20(14) | N4-C5-C6 | 106.56(16) |
| C5-C6-C7 | 107.63(17) | C7-C8-N4 | 108.49(16) | N4-C8-C1 | 114.13(18) |
| Ângulos torsionais (°) | | | | | |
| C3-S2-C1-C8 | -3.61(16) | C5-N4-C3-C10 | 52.3(3) | C8-N4-C3-C10 | -109.95(19) |
| C5-N4-C3-S2 | 173.50(16) | C1-S2-C3-C10 | 117.53(15) | C8-N4-C5-C6 | -0.9(2) |
| C3-N4-C5-C6 | -164.38(17) | C8-N4-C5-C16 | 178.21(17) | N4-C5-C6-C7 | 0.6(2) |

A configuração absoluta da molécula foi estabelecida a partir dos dados de difracção de Raios-X utilizando o método de Flack¹¹² que atribui a configuração *R* ao centro quiral C-3 (o parâmetro de Flack refinado a $\eta=0.011(18)$ deverá ser 0 para a estrutura correcta e 1 para a invertida). O anel pirrólico é planar e possui um desvio rms do plano dos mínimos quadrados de apenas 0.0025 Å. O anel tiazolidínico possui uma conformação dobrada com um pseudo-eixo de grau dois que passa pelo átomo S2 e pelo meio da ligação C8-N4. O parâmetro de assimetria de grau dois¹¹³ $\Delta C_2[C8-N4]$ é 0.4(2)°. Os parâmetros de empacotamento¹¹⁴ do anel q_2 e ϕ_2 são 0.111(2) Å e 88.1(11)°, respectivamente. O ângulo de fase da conformação dobrada pura é 90°. Os átomos C8 e N4 encontram-se em lados opostos do plano que passa nos átomos S2, C1 e C3 nas

distâncias $-0.079(4)$ e $0.095(5)$ Å, respectivamente. O ângulo diedro entre os dois anéis fenílicos é $26.4(2)^\circ$.

Coppola e colaboradores mostraram que as reacções de ciclo-adição de compostos mesoiónicos bicíclicos que possuem como substituinte um átomo de hidrogénio num dos seus centros são caracterizadas por um tipo de regioselectividade em que o carbono- β do grupo propiolato se combina preferencialmente com esse mesmo centro.³⁴ Os autores atribuíram os resultados obtidos a uma maior capacidade de piramidalização do centro do 1,3-dipolo que contém o átomo de hidrogénio no estado de transição, permitindo a formação de uma ligação mais extensa com o carbono- β do propiolato.

Os estudos já realizados no grupo de investigação no âmbito deste projecto envolveram reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar da espécie ($5R$)-5-fenil-3-metil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-io-1-olato com propiolato de metilo.²⁹ Estas reacções originaram um único regioisómero que está de acordo com a regioselectividade determinada nos estudos de Coppola.

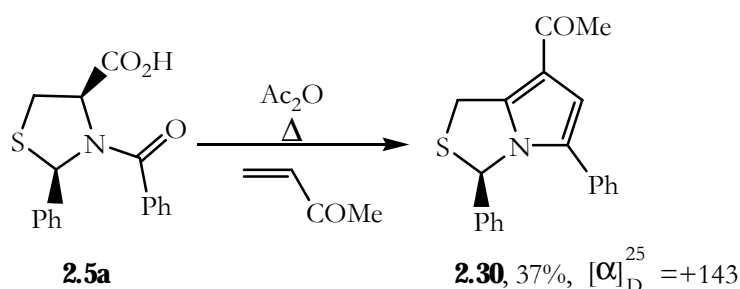
Os resultados obtidos no nosso estudo de reacções de ciclo-adição de ($5R$)-3-aril-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-io-1-olatos e ($5S$)-3-aril-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-io-1-olatos, gerados a partir dos ácidos ($2R,4R$)- e ($2S,4R$)-*N*-aril-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a-d**, com propiolato de metilo encontram-se em oposição às observações anteriores. De facto, como produto das reacções de ciclo-adição estudadas, verificamos a formação de uma mistura dos dois regioisómeros possíveis na qual o produto maioritário é o resultado da regioselectividade em que o carbono- β do dipolarófilo se liga ao terminal da espécie mesoiónica que possui maior impedimento estéreo. Este resultado pode dever-se ao facto das espécies mesoiónicas bicíclicas utilizadas no nosso estudo possuírem um grupo arilo como substituinte na posição C-3 do anel mesoiónico, o que pode impedir a piramidalização deste centro no estado de transição e favorecer a formação do regioisómero com o substituinte carboxilato na posição C-6.

Os resultados obtidos para a estereoquímica destas reacções de ciclo-adição com propiolato de metilo estão de acordo com as observações de Coppola e colaboradores para o caso de ciclo-adições de *münchnones* monocíclicos. Neste caso, verifica-se a formação de uma mistura de regioisómeros como produtos da reacção, na qual o produto maioritário é o composto que resulta da interacção do carbono- β do propiolato de metilo com o terminus da espécie mesoiónica que possui o substituinte carbonílico.³⁴

A presença do grupo *p*-metoxilo no substituinte arílico que se encontra na posição C-3 da espécie mesoiónica origina produtos um maior grau de regioselectividade. O efeito deste grupo na selectividade pode ser atribuída a um reduzido grau de piramidalização do terminus C-3 do 1,3-dipolo no estado de transição devido à contribuição da forma de ressonância quinóide.

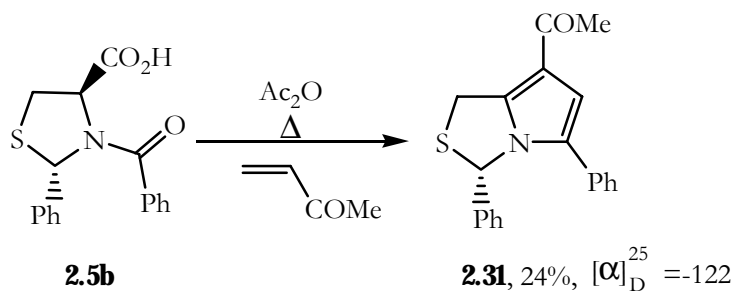
No sentido de alargarmos a metodologia desenvolvida para a síntese de derivados de (3*R*)- e (3*S*)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis, procedemos ao estudo das reacções de cicloadição de *münchnones* com dipolarófilos que anteriormente se revelaram menos reactivos com espécies mesoiónicas deste tipo, nomeadamente a metil vinil cetona e o fumarato de dimetilo.

O aquecimento do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a**, na presença de metil vinil cetona e em anidrido acético durante 15 horas levou à formação regioselectiva do (3*R*)-7-acetil-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.30** com 37% de rendimento (esquema 2.17). O valor medido para a rotação específica foi de $[\alpha]_D^{25} = +143$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).



Esquema 2.17

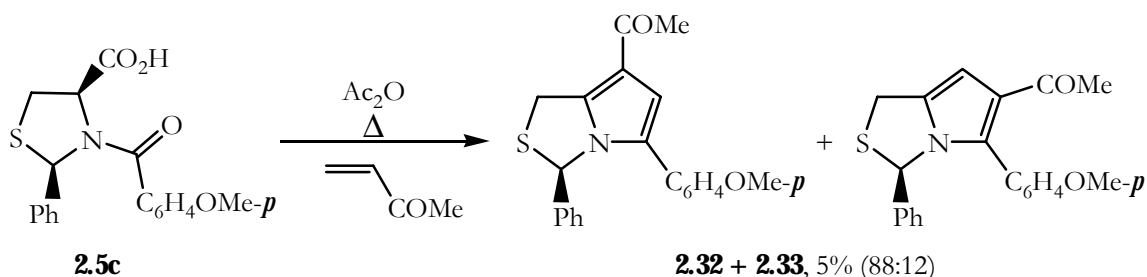
A utilização do ácido (2*S*,4*R*)-*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5b**, precursor da espécie (5*S*)-3,5-difenil-5*H*,7*H*-tiazolo[1,2-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato, nas mesmas condições de reacção originou o derivado pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.31** com 24% de rendimento (esquema 2.18). O valor medido para a rotação específica foi de $[\alpha]_D^{25} = -122$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).



Esquema 2.18

Os espectros de RMN ^1H dos compostos **2.30** e **2.31** apresentam acoplamento do próton do carbono C-3 com um dos prótons do sistema AB e um singlete bem definido para o sinal correspondente ao próton pirrólico. Comparando os espectros obtidos com os dos derivados preparados por reacção com propiolato de metilo, por exemplo o composto **2.23**, concluímos que o regioisómero formado em ambos os casos é o que possui o grupo acetilo na posição C-7.

A reacção de ciclo-adicção da espécie (5*R*)-5-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- δ]oxazol-4-*io*-1-olato, gerada a partir do ácido **2.5c**, com metil vinil cetona foi igualmente estudada, formando-se uma mistura dos regioisómeros **2.32** e **2.33** com rendimento de 5% e na proporção de 88:12 (esquema 2.19).



Esquema 2.19

Ao contrário do verificado com os pirrolo[1,2- δ]tiazóis preparados por reacção com propiolato de metilo, não foi possível a separação do componente maioritário por cristalização selectiva ou pela utilização de técnicas cromatográficas, nomeadamente cromatografia em coluna ou em camada fina. A proporção dos compostos **2.32** e **2.33** foi determinada recorrendo a técnicas de espectroscopia de RMN ^1H e de GC-MS.

A elucidação estrutural do composto **2.32** foi igualmente baseada na análise de um espectro NOESY. Através da sua observação, verificamos a existência de picos cruzados

entre o próton do carbono C-6 e os prótons aromáticos do grupo *p*-metoxifenilo e a inexistência de picos cruzados entre o grupo acetilo e os prótons aromáticos do grupo *p*-metoxifenilo, como se encontra representado na figura 2.13, o que aponta para que o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.32** seja o derivado que possui o grupo acetilo na posição C-7.

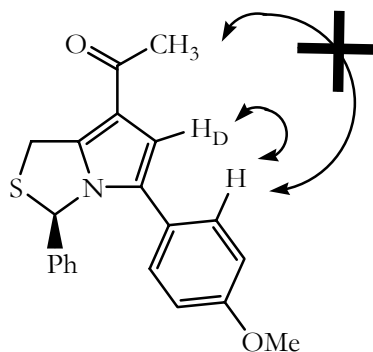


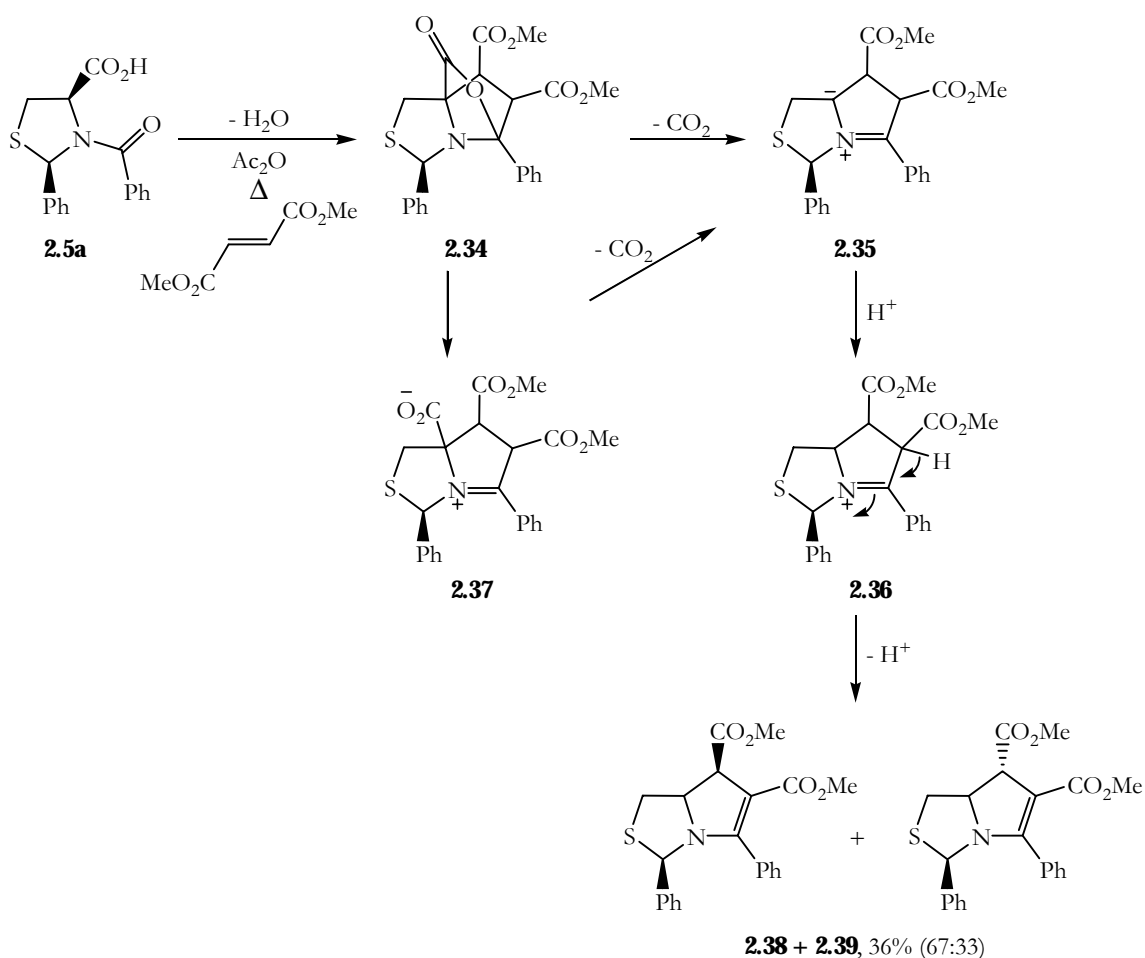
Figura 2.13-Representação do efeito NOE verificado para o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.32**.

Na tabela 2.3 apresentamos uma compilação de desvios químicos seleccionados dos espectros de RMN ¹H dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.22-2.33**. Através da análise da tabela, podemos verificar que os espectros de RMN ¹H de derivados de pirrolo[1,2-*d*]tiazóis que possuem um grupo carboxilato ou um grupo acetilo na posição C-6, se caracterizam por apresentarem ressonâncias para os prótons dos carbonos C-1 e C-3 a desvios químicos mais baixos do que os derivados que possuem estes mesmos grupos na posição C-7.

Tabela 2.3- Selecção de desvios químicos dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.22-2.33**.

| | δ (ppm) | | | | δ (ppm) | | |
|-------------|----------------|------|------|-------------|----------------|------|------|
| | H-1a e H-1b | H-3 | H-7 | | H-1a e H-1b | H-3 | H-6 |
| 2.22 | 4.12 e 4.36 | 6.21 | 6.50 | 2.23 | 4.41 e 4.54 | 6.54 | 6.75 |
| 2.24 | 4.12 e 4.36 | 6.21 | 6.50 | 2.25 | 4.42 e 4.55 | 6.54 | 6.76 |
| 2.26 | 4.10 e 4.35 | 6.19 | 6.48 | 2.27 | 4.40 e 4.53 | 6.46 | 6.67 |
| 2.28 | 4.10 e 4.35 | 6.19 | 6.48 | 2.29 | 4.40 e 4.52 | 6.46 | 6.67 |
| | | | | 2.30 | 4.45 e 4.58 | 6.52 | 6.67 |
| | | | | 2.31 | 4.43 e 4.56 | 6.50 | 6.67 |
| 2.32 | 4.10 e 4.36 | 6.07 | 6.51 | 2.33 | 4.44 e 4.56 | 6.44 | 6.60 |

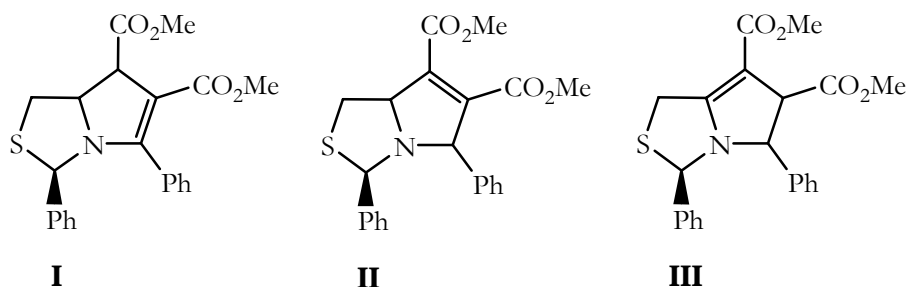
O segundo alqueno a ser utilizado no trabalho apresentado nesta dissertação foi o fumarato de dimetilo. O aquecimento do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5a** em anidrido acético e na presença deste dipolarófilo originou uma mistura dos diastereoisómeros **2.38** e **2.39** com rendimento de 36% e na proporção de 67:33 (esquema 2.20). Os compostos **2.38** e **2.39** correspondem aos diastereoisómeros (3*R*,7*R*)- e (3*S*,7*R*)-3,5-difenil-7,7*a*-di-hidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo.



Esquema 2.20

A elucidação estrutural e a proporção dos compostos **2.38** e **2.39** foram determinadas por espectroscopia de RMN ¹H e por GC-MS. Uma observação do cromatograma obtido permitiu verificar a existência de dois compostos com tempos de retenção de 32'61" e 34'41", dos quais o componente maioritário é o que apresenta um menor tempo de retenção. Por espectrometria de massa foi detectado para ambos os compostos um pico a *m/z* 395 cujo valor apenas poderia ser atribuído ao íão molecular de

produtos de ciclo-adição não aromatizados. Através do espectro de RMN ^1H foi possível a determinação da posição da ligação dupla. O espectro apresentava uma grande complexidade de sinais, apontando igualmente para que o produto obtido se tratasse de uma mistura de isômeros de posição da dupla ligação ou de diastereoisômeros. Os possíveis isômeros de posição da dupla ligação dos derivados não aromatizados de pirrolo[1,2-*d*]tiazóis encontram-se representados no esquema 2.21.



Esquema 2.21

Observando as estruturas **I**, **II** e **III** podemos aproximadamente prever os seus espectros de RMN ^1H . A estrutura **I** deverá apresentar um espectro bastante complexo pois possui um sistema ABMX, envolvendo os prótons dos carbonos das posições C-1, C-7 e C-7a, traduzindo-se em dois duplos dubletos referentes aos prótons de C-1, um dubleto referente ao próton de C-7 e um multipletto relativo ao próton de C-7a na região compreendida entre os 3 e os 4.5 ppm. A estrutura **II** deverá apresentar os sinais do sistema ABX referente aos prótons das posições C-1 e C-7a e um singlete na região dos 5 ppm, relativo ao próton da posição C-5. No caso da estrutura **III**, o seu espectro deverá consistir em quatro dubletos, dois referentes ao sistema AB da posição C-1 e os restantes dois relativos ao sistema AX das posições C-5 e C-6.

Analisando o espectro de RMN ^1H do produto obtido excluiu-se a possibilidade da ligação dupla se encontrar na posição C-6 (estrutura **II**), devido à inexistência de um singlete na zona dos 5 ppm. A estrutura **III** foi igualmente excluída pois o espectro não apresentava os sinais correspondentes à presença de sistemas AB e AX. Observando o espectro podemos verificar a existência de um sistema ABMX na região entre os 2.8 e os 4.6 ppm, o que é consistente com a estrutura **I**, ou seja, com a dupla ligação localizada na posição C-5. Uma vez que foi eliminada a hipótese de existência de mistura de isômeros de posição, concluímos que os produtos obtidos se tratavam de uma mistura dos diastereoisômeros **2.38** e **2.39**.

O mecanismo proposto para a formação dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.38** e **2.39** encontra-se apresentado no esquema 2.20. Nas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de *münchnones*, os primeiros ciclo-adiuctos formados raramente são isolados, devido à facilidade com que sofrem eliminação de dióxido de carbono. Maryanoff e colaboradores estudaram a reacção de ciclo-adição do *münchnone* gerado a partir da 3-(4-clorofenil)-alanina com 1,2-dicianociclobuteno em anidrido acético.¹¹⁵ No entanto, a eliminação de dióxido de carbono não necessita de ser um processo concertado podendo ocorrer por passos envolvendo um possível intermediário ziteriónico, originando derivados de ácidos carboxílicos. No mecanismo proposto, o ciclo-adiucto **2.34** inicialmente formado pode eliminar dióxido de carbono através de um mecanismo concertado ou de um mecanismo por passos. Em ambos os casos, verifica-se a formação do ileto azometino **2.35** como intermediário que é posteriormente convertido nos produtos da reacção **2.38** e **2.39**.

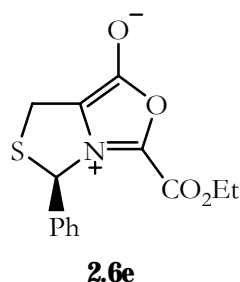
No estudo efectuado no âmbito das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar das espécies (5*R*)- e (5*S*)-3-aryl-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6a-d** utilizando acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo obtivemos derivados de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis quirais com rendimentos elevados. Comparando estes resultados com os obtidos anteriormente no estudo da reacção de ciclo-adição de (5*R*)-3-metil-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato²⁹ com o mesmo dipolarófilo, podemos verificar que a presença de substituintes arílicos na posição três do oxazole mesoiónico aumenta a eficácia deste tipo de reacção.

A utilização de outros dipolarófilos conduziu a rendimentos semelhantes aos obtidos no estudo da reactividade da espécie (5*R*)-3-metil-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato.²⁹ No entanto, as reacções das espécies **2.6a-d** com propiolato de metilo originaram misturas dos regioisómeros 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato e 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-7-carboxilato, enquanto que no caso da espécie (5*R*)-3-metil-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato foi obtido exclusivamente o derivado substituído na posição C-7. No caso das reacções com metil vinil cetona, a regioquímica obtida foi semelhante à verificada anteriormente,²⁹ ou seja, o regioisómero formado preferencialmente foi o derivado acetilado na posição C-7.

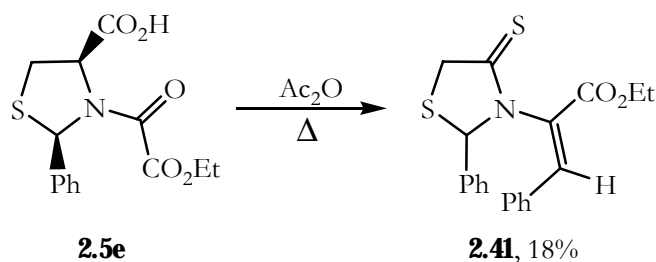
2.2.2 Geração e reactividade de (5*R*)-3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olato

No trabalho até agora apresentado nesta dissertação, descrevemos reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar em que a espécie mesoiónica contém um grupo arilo como substituinte no carbono C-3, ou seja, a participação desta espécie em reacções com dipolarófilos deficientes em electrões. Estas reacções são designadas de ciclo-adições do *tipo I*, de acordo com a classificação de Sustmann.¹³

Decidimos explorar a geração do *münchnone* (5*R*)-3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6e** contendo um grupo atractor de electrões no carbono C-3, de forma a determinar a possibilidade da sua participação em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do tipo intermolecular com dipolarófilos ricos em electrões, ou seja, em reacções do *tipo III*.



Utilizámos o ácido (2*R*,4*R*)-*N*-(etoxioxalil)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5e**, o qual foi aquecido em anidrido acético para gerar a espécie mesoiónica (5*R*)-3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6e** *in situ*. No entanto, as tentativas efectuadas para promover a sua reacção de ciclo-adição com éter etil vinílico e com di-hidrofurano levaram à formação do mesmo produto, o composto **2.41**, com 18% de rendimento (esquema 2.22).



Esquema 2.22

A elucidação estrutural do composto **2.41** foi conseguida através de cristalografia de raios-X (figura 2.14, tabela 2.4). A estrutura é um racemato contendo uma molécula de cada enantiómero por célula unitária. O anel tiazolidínico possui uma conformação dobrada com um pseudo-eixo de grau dois que passa pelo átomo C4 e pelo meio da ligação S1-C2. O parâmetro de assimetria¹¹³ $\Delta C_2[S1-C2]$ é 8.7(6)°. Os parâmetros de empacotamento do anel¹¹⁴ q_2 e ϕ_2 são 0.280(5) Å e 22.0(11)°, respectivamente. O ângulo de fase da conformação dobrada pura é 18°. S1 e C2 encontram-se em lados opostos do plano que passa pelos átomos C5, N3 e C4 nas posições 0.156(15) e -0.326(13) Å, respectivamente. Não existe pirimidização do átomo N3 (a soma dos ângulos de ligação em torno de N3 é 359.7(5)°). O anel fenílico possui uma quantidade significativa de desordem rotacional em torno da ligação simples C2-C17, como se pode verificar pela observação dos tensores de deslocação anisotrópicos. Esta desordem explica os valores de R e R_w maiores do que o habitual. O anel fenílico encontra-se numa posição bi-seccional e quase perpendicular ao anel tiazolidínico. Os dois outros substituintes encontram-se em posições equatoriais.

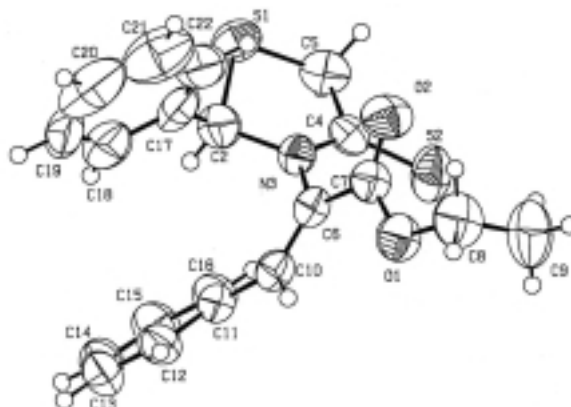


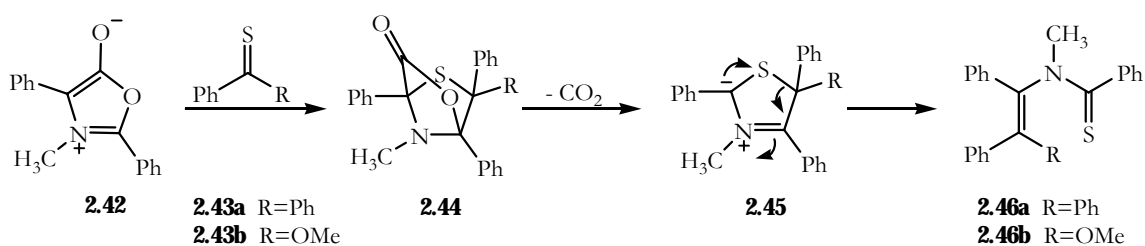
Figura 2.14 Estrutura de *N*-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina, **2.41**, determinada por cristalografia de raios-X.

Apesar da análise cristalográfica nos indicar que o monocristal é um racemato, possuindo um par de enantiómeros por célula unitária, o composto **2.41** não foi isolado como uma mistura racémica, pois o valor determinado para a sua rotação específica foi de $[\alpha]_D^{25} = -152$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).

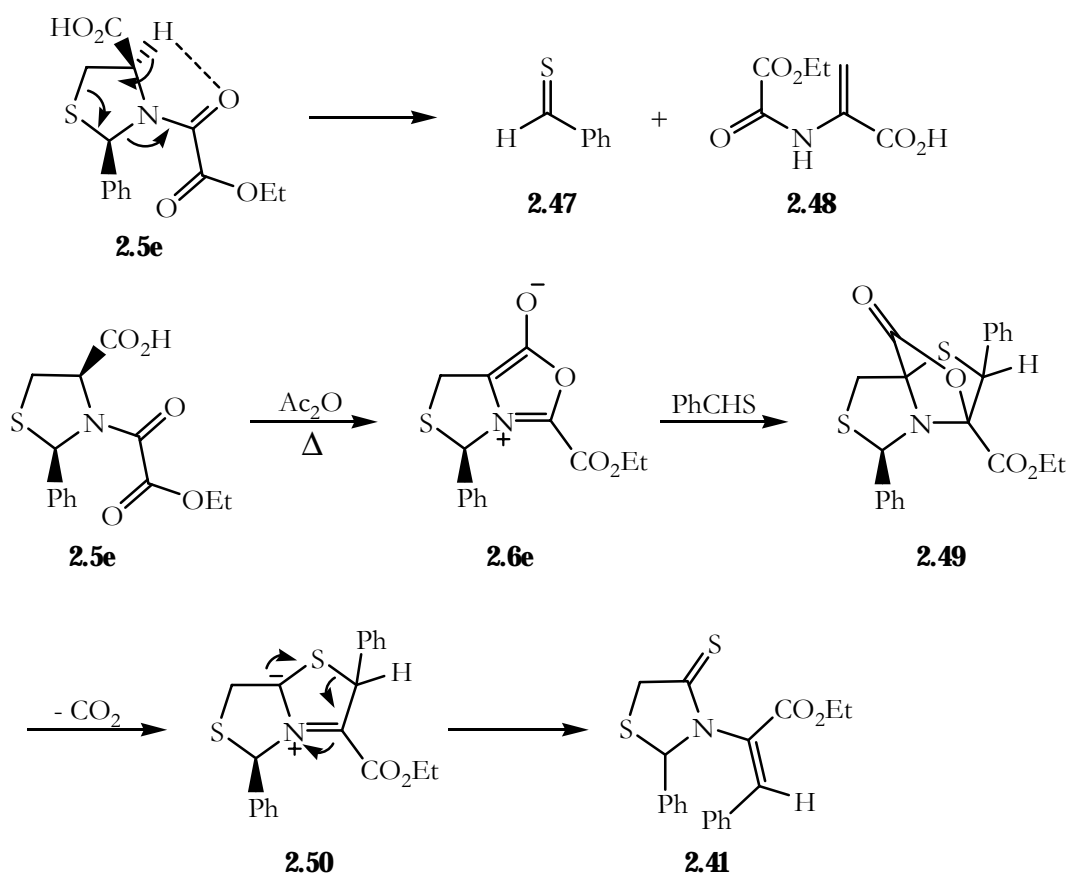
Tabela 2.4 - Seleção de ângulos e comprimentos de ligação do composto **2.41**.

| Comprimentos de ligação (Å) | | | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| S1-C5 | 1.785(6) | S1-C2 | 1.840(6) | S2-C4 | 1.637(5) |
| N3-C4 | 1.336(6) | N3-C6 | 1.428(6) | N3-C2 | 1.505(7) |
| C2-C17 | 1.526(9) | C6-C10 | 1.332(6) | C6-C7 | 1.494(6) |
| Ângulos de ligação (°) | | | | | |
| C5-S1-C2 | 93.0(3) | C4-N3-C6 | 121.4(4) | C4-N3-C2 | 117.7(4) |
| C6-N3-C2 | 120.6(4) | N3-C2-C17 | 113.2(5) | N3-C2-S1 | 102.0(4) |
| C17-C2-S1 | 110.6(4) | N3-C4-C5 | 112.6(4) | N3-C4-S2 | 124.5(4) |
| C5-C4-S2 | 122.9(4) | C4-C5-S1 | 108.2(4) | C10-C6-N3 | 124.3(4) |
| C10-C6-C7 | 122.2(4) | N3-C6-C7 | 113.4(4) | | |
| Ângulos torsionais (°) | | | | | |
| C4-N3-C2-C17 | -144.3(5) | C6-N3-C2-C17 | 41.5(6) | C4-N3-C2-S1 | -25.4(5) |
| C6-N3-C2-S1 | 160.3(3) | C5-S1-C2-N3 | 22.7(4) | C5-S1-C2-C17 | 143.4(4) |
| C6-N3-C4-C5 | -171.6(4) | C6-N3-C4-S2 | 7.8(6) | C2-N3-C4-S2 | -166.4(4) |
| S2-C4-C5-S1 | -174.2(3) | C4-N3-C6-C10 | -122.0(5) | C2-N3-C6-C7 | -123.6(5) |

No sentido de compreender o mecanismo associado à formação da tioxotiazolidina **2.41** foi proposto um mecanismo por analogia ao trabalho descrito por Huisgen e colaboradores¹¹⁶ para a síntese de tioxobenzoilenaminas *via* ciclo-adição 1,3-dipolar. A reacção do 3,5-difenil-4-metiloxazol-4-ilo-1-olato **2.42** com tiobenzofenona **2.43a** ou tiobenzoato de metilo **2.43b** origina o ciclo-adiuto **2.44** que após eliminação de dióxido de carbono, sofre um rearranjo originando os produtos **2.46a** e **2.46b** (esquema 2.23).

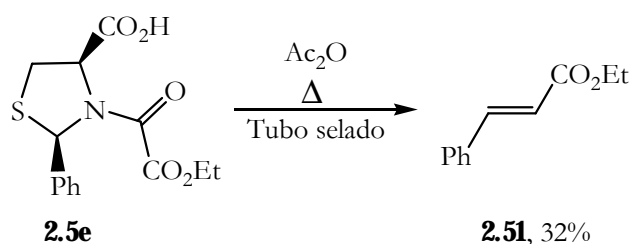
**Esquema 2.23**

A proposta mecanística que apresentamos para a síntese da tioxotiazolidina **2.41** consiste na geração *in situ* de tiobenzaldeído a partir do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-(etoxioxalil)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.5e**. A participação do tiobenzaldeído formado na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com a espécie mesoiónica (5*R*)-3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-io-1-olato **2.6e** conduz à formação do ciclo-aducto **2.49** (esquema 2.24). De forma análoga ao exemplo descrito na literatura, o ciclo-aducto inicial sofre ciclo-reversão de dióxido de carbono formando-se o intermediário **2.50** que, após rearranjo, origina a *N*-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina **2.41**.



Esquema 2.24

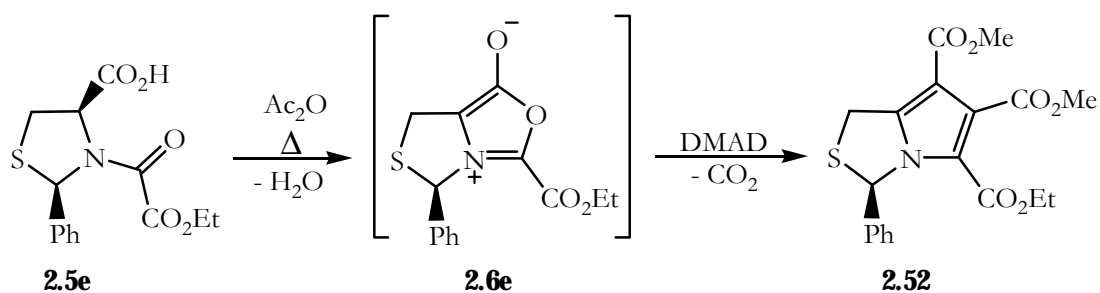
Foram realizados alguns estudos no laboratório onde foi desenvolvido este projecto de investigação no sentido de tornar a síntese da tioxotiazolidina **2.41** mais eficiente.¹¹⁷ No entanto, estas tentativas mostraram-se ineficazes. O aquecimento em tubo selado de uma solução da tiazolidina **2.5e** em anidrido acético, à temperatura de 200 °C durante duas horas conduziu à formação de um único produto, cinamato de etilo **2.51**, com rendimento de 32% (esquema 2.25).



Esquema 2.25

Considerando que o composto **2.51** poderia ser o produto de clivagem da tioxotiazolidina **2.41**, decidimos realizar a reacção da tiazolidina **2.5e** utilizando condições de reacção mais suaves. Aquecendo a *N*-aciltiazolidina **2.5e** em solução de anidrido acético, à temperatura de 85 °C durante duas horas, verificou-se a detecção por TLC de dois produtos de reacção. Um dos compostos isolados foi a tioxotiazolidina **2.41** com rendimento de apenas 3%. O segundo produto isolado apresentou-se bastante instável, o que poderá ser indicativo de estarmos na presença da espécie mesoiónica (5*R*)-3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6e**.

Foi igualmente realizada a reacção do composto **2.5e** em anidrido acético e na presença de acetileno dicarboxilato de dimetil, durante duas horas a 85 °C, permitindo o isolamento do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.52** com baixo rendimento (esquema 2.26). A utilização de éter etil vinílico nestas condições de reacções não permitiu o isolamento de qualquer produto de ciclo-adição.



Esquema 2.26

No estudo da geração e reactividade de (5*R*)-3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6e** verificamos que a introdução de um grupo atractor de electrões na posição três da espécie mesoiónica não conduziu a uma activação suficiente do 1,3-dipolo de modo a que este pudesse participar em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com dipolarófilos ricos em electrões, ou seja, reacções de ciclo-adição do *tipo III* da classificação

de Sustmann. Por outro lado, verificamos que a introdução do substituinte carboxilato no *münchone* levou à desactivação do 1,3-dipolo para a participação em reacções do *tipo I*, uma vez que a reacção desta espécie com acetileno dicarboxilato de dimetilo originou o correspondente 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole com baixo rendimento.

2.3 Estudos de dicroísmo circular

A interacção da radiação electromagnética da região ultravioleta com a matéria permite-nos obter informações acerca da estereoquímica das moléculas. O sinal obtido da rotação específica para um único comprimento de onda não tem significado absoluto. No entanto, as curvas de dicroísmo circular, CD, e de dispersão óptica rotatória, ORD, fornecem informação que permite interpretar a estereoquímica absoluta ou estabelecer comparações com curvas de compostos em que a estereoquímica absoluta é conhecida.¹¹⁸

No âmbito de trabalhos anteriores realizados no grupo de investigação onde foi desenvolvido o trabalho apresentado nesta dissertação, foram realizados estudos de dicroísmo circular de alguns 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis.³⁷

Os espectros de UV e de CD dos derivados que possuem substituintes arílicos em C-3 apresentam bandas de absorção de forte intensidade, enquanto que os que possuem grupos alquilo nesta posição apresentam bandas de intensidade média. O sinal das bandas de CD depende, salvo raras excepções, da configuração do centro quiral C-3.

Os espectros de CD na região dos 200 a 300 nm apresentam um conjunto complexo de bandas de intensidade variável, detectando-se normalmente cinco bandas para os derivados de (3*R*)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole (tabela 2.5).

A atribuição de bandas individuais foi conseguida por analogia a compostos estruturalmente semelhantes estudados anteriormente por Györgydeák.^{23,25,119} De acordo com este autor, o sinal da banda a 205 nm nos espectros de CD está directamente relacionado com a configuração absoluta do centro quiral C-3. Compostos com configuração (3*R*) apresentam efeito de Cotton negativo a 205 nm, enquanto que os derivados (3*S*) apresentam efeito de Cotton positivo. A banda dos 205 nm corresponde à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo S-C-N-C(pirrole), sendo o sinal e a sua amplitude determinados pela elipsicidade do cromóforo e pelo tipo de grupo ligado ao centro quiral.

Tabela 2.5- Bandas de CD para compostos (3*R*)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis.

| Banda | Intervalo de comprimento de onda (nm) | Sinal | Intensidade | Atribuição |
|--------------|--|-------------------|----------------------------------|---|
| I | 270-290 | + | Média | Banda-B dos cromóforos arílicos ¹²⁰ |
| II | 245-255 | +, - ^b | Média | Transição n→π* dos cromóforos S-C-N ^{23,25,119} |
| III | 230-240 | + | Forte | Banda-K dos cromóforos arílicos ¹²⁰ |
| IV | 220-225 | + | Média (geralmente como ombro) | Transição n→π* dos cromóforos ésteres ^{23,25,119,120} |
| V | 201-207 ^a | - | Forte | Transição π→π* dos cromóforos S-C-N(=pirrol) ^{23,25,119} |

^a A visualização e o sinal do efeito de Cotton para esta transição pode ser confundido com outras absorções no intervalo de comprimento de onda 190-205 nm (por exemplo, a transição n→π* do carbonilo do grupo éster) e também por absorção forte do etanol que se inicia nesta gama de comprimentos de onda.

^b Esta banda geralmente é ocultada por bandas de absorção mais fortes (I e III).

Nas figuras 2.16 e 2.17 apresentamos os espectros de CD obtidos para os pares de enantiómeros de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.53a/2.53b** e **2.54a/2.54b**, respectivamente.³⁷ Uma análise aos espectros apresentados permite verificar que enquanto os enantiómeros **2.53a/2.53b** apresentam os efeitos de Cotton esperados, os compostos **2.54a/2.54b** apresentam efeitos de Cotton contrários, constituindo uma exceção a este comportamento.

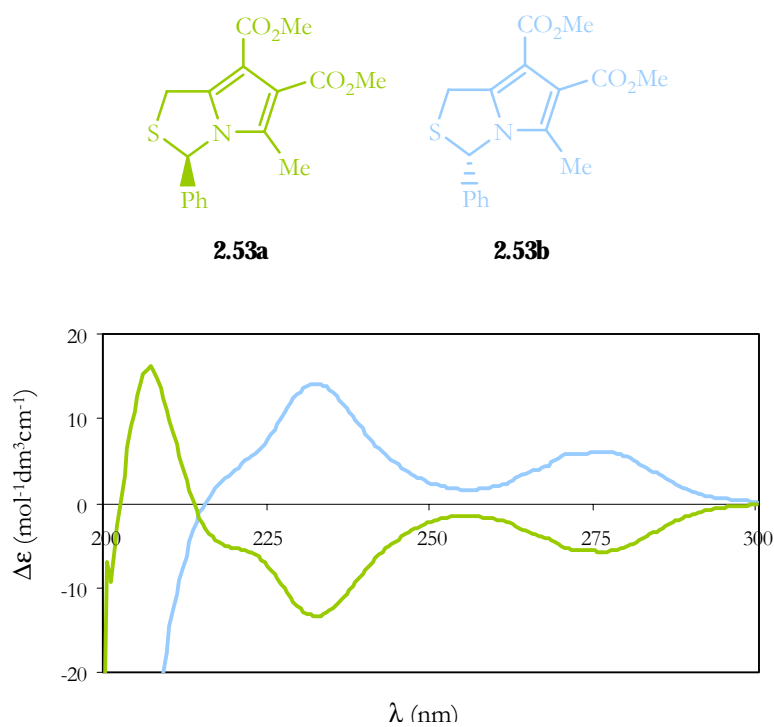


Figura 2.15 Espectros de CD do par de enantiómeros de *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.53a** e **2.53b**.

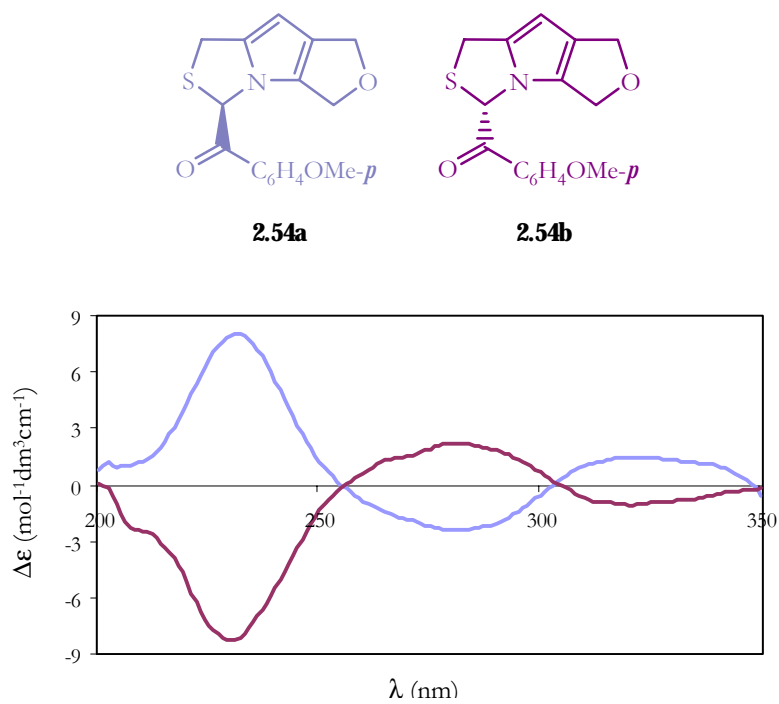
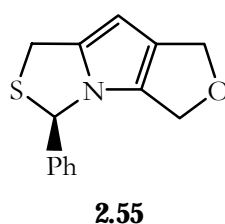


Figura 2.16 Espectros de CD do par de enantiómeros de *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.54a** e **2.54b** (ampliação 3x).

No sentido de uma melhor compreensão dos factores que determinam o sinal do efeito de Cotton da banda a 205 nm, Pinho e Melo e colaboradores utilizaram o programa HyperChem (optimização Polak-Ribiere) para estimar as estruturas dos vários compostos estudados e deste modo determinar a conformação do anel tiazolidina.³⁷ A estrutura calculada para o composto *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.55** através de cálculos de mecânica molecular encontra-se em concordância com a determinada por cristalografia de raios-X.³⁶



De acordo com a estrutura determinada por cristalografia de raios-X, à excepção do átomo de enxofre, todos os átomos dos anéis tiazolidina, pirrole e furano se encontram aproximadamente no mesmo plano, o que corresponde a uma disposição bastante rígida dos átomos (figura 2.18).

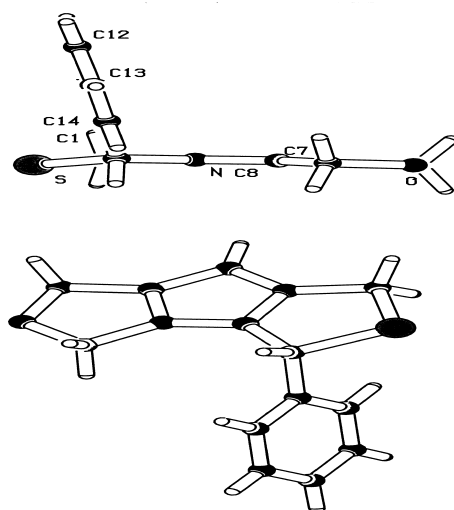


Figura 2.17- Disposição de duas moléculas que constituem a célula unitária do cristal isolado do derivado de *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole **2.55**.

Os resultados obtidos através dos cálculos de mecânica molecular permitiram concluir que as posições relativas dos átomos do anel tiazolidina e dos substituintes na

posição C-3, dadas pelos sinais dos ângulos diedros, determinam com rigor o efeito de Cotton da banda V, sendo que valores negativos para os ângulos diedros N-C-C-S e N-C-S-C e positivos para C-N-C-S correspondem a um efeito de Cotton negativo para a banda a 205 nm.

Apenas os derivados benzoílo de compostos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis constituem uma exceção a este comportamento, sendo observado para os derivados com configuração absoluta *R* no centro quiral efeito de Cotton positivo para a banda a 205 nm.

Os nossos estudos de dicroísmo circular foram iniciados com a obtenção dos espectros de absorção dos vários 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis na região do ultravioleta. Uma vez que os espectros de CD seriam obtidos com radiação nesta gama de comprimentos de onda, este procedimento possibilitou-nos o conhecimento prévio do tipo de absorção desta classe de compostos.

Os cromóforos mais relevantes para este tipo de compostos são o grupo carbonilo, sistemas aromáticos e heteroaromáticos. Para o grupo carbonilo, a transição que corresponde a um máximo de absorção é a transição de menor energia $n \rightarrow \pi^*$ e ocorre no intervalo de 275 a 330 nm. No caso de ésteres carboxílicos verifica-se um desvio hipsocrômico, ocorrendo a transição entre os 200 e 220 nm. O benzeno apresenta bandas a 204 nm (banda-K) e a 254 nm (banda-B), podendo estes valores sofrer alterações de acordo com o tipo de substituição presente no anel.^{120,121} Em sistemas heteroaromáticos, a presença de substituintes que aumentem a conjugação origina desvios batocrômicos. O átomo de enxofre do anel tiazolidina pode igualmente provocar um desvio dos máximos de absorção de grupos cromóforos vizinhos.¹¹⁸

Os espectros de absorção foram obtidos em solução de etanol no intervalo de comprimentos de onda de 200 a 350 nm e encontram-se apresentados na figura 2.18. Na tabela 2.6 apresentamos os valores dos máximos de absorção, $\lambda_{\text{máx}}$ (nm), e os correspondentes coeficientes de extinção molar, ϵ ($\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), calculados a partir dos valores da absorvância.

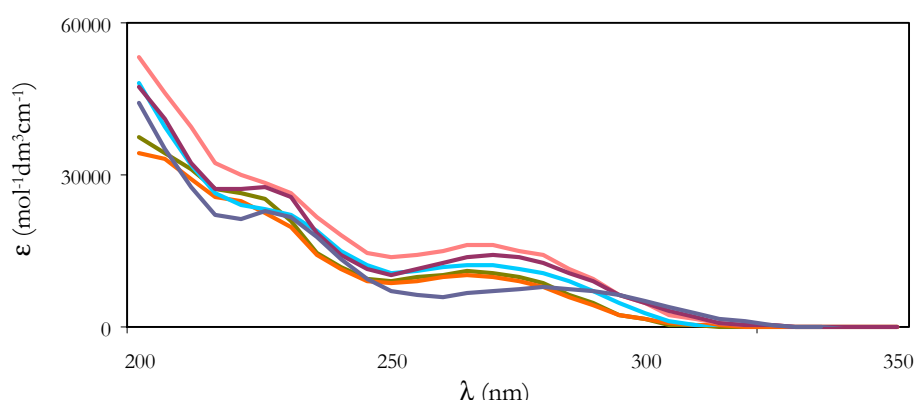
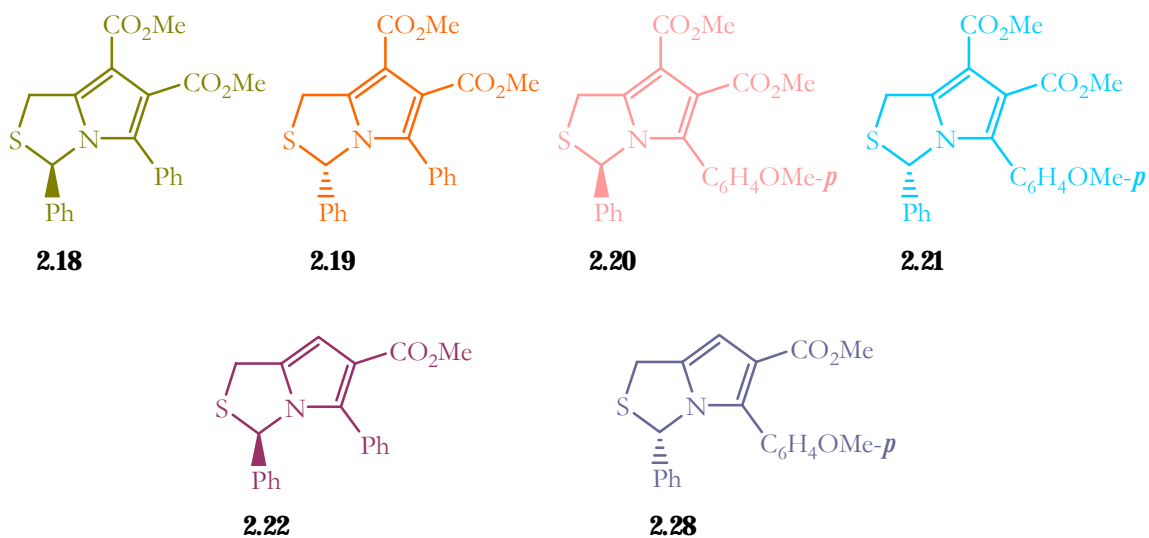


Figura 2.18- Espectros de absorção na região UV dos *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.18-2.22** e **2.28**.

Uma análise aos espectros de ultravioleta obtidos permite-nos verificar que todos os *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.18-2.22** e **2.28** estudados exibem uma banda de absorção na zona dos 220 nm correspondente ao cromóforo éster metílico. Observa-se igualmente a existência de uma banda na região dos 265 a 280 nm atribuída aos sistemas aromáticos.

Tabela 2.6 Máximos de absorção, $\lambda_{\text{máx}}$ (nm), e coeficientes de extinção molar, ϵ ($\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), determinados para os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.18-2.22** e **2.28**.

| | $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) | ϵ ($\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$) |
|-------------|-----------------------------|---|
| 2.18 | ~224 ^a | 25230 |
| | 268 | 10770 |
| 2.19 | ~224 ^a | 23600 |
| | 268 | 10000 |
| 2.20 | 226 | 28750 |
| | 268 | 16125 |
| 2.21 | ~225 | 23460 |
| | 270 | 12240 |
| 2.22 | 224 | 27690 |
| | 272 | 14050 |
| 2.28 | 225 | 22880 |
| | 280 | 7850 |

^a Banda que apenas aparece como ombro.

Os espectros de dicroísmo circular dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis em estudo foram obtidos no intervalo de comprimento de onda de 200 a 350 nm e são gráficos de elipsicidade ou absorção diferencial, m ϵ , em função do comprimento de onda, nm. A elipsicidade foi posteriormente convertida em absorvidade diferencial molar ou coeficiente de extinção molar ($\Delta\epsilon$, $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

Nas figuras 2.19 a 2.22 apresentamos uma compilação dos vários espectros obtidos. A semelhança das curvas de CD de compostos que possuem a mesma estereoquímica é facilmente observável. Nas figuras 2.19 e 2.20 apresentamos uma comparação dos vários pirrolo[1,2-*d*]tiazóis com configuração absoluta *R* e *S*, respectivamente. Nas figuras 2.21 e 2.22 apresentamos os espectros de CD dos pares de enantiômeros **2.18/2.19** e **2.20/2.21**, respectivamente.

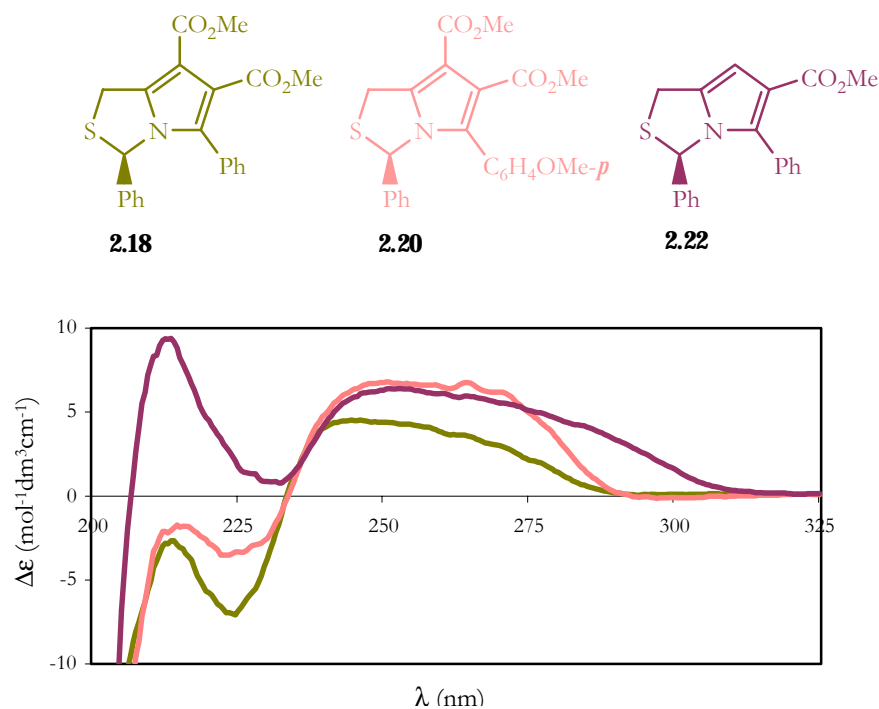


Figura 2.19- Espectros de CD dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.18**, **2.20** e **2.22**, com configuração absoluta *R*.

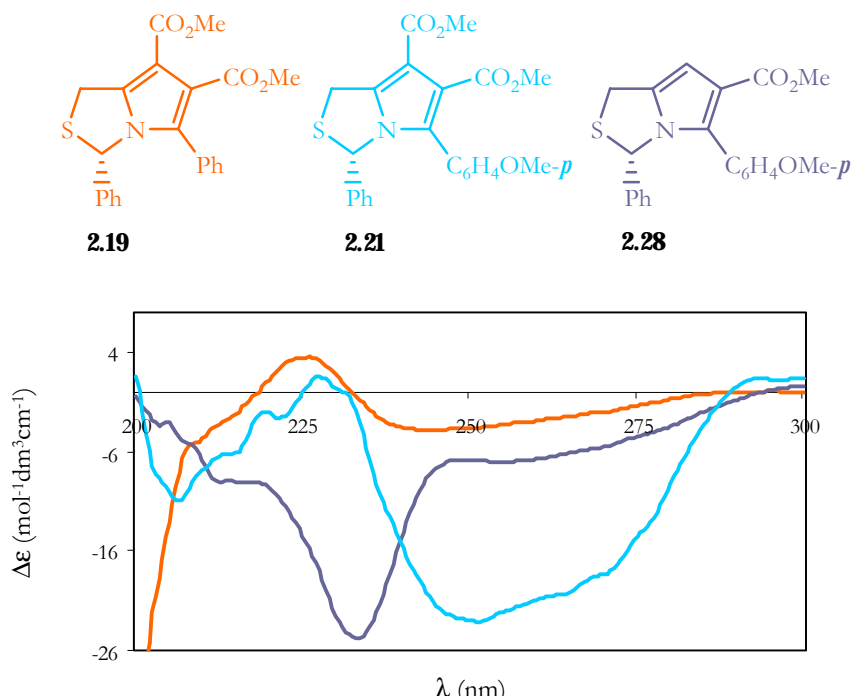


Figura 2.20- Espectros de CD dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.19**, **2.21** (ampliação 6x) e **2.28**, com configuração absoluta *S*.

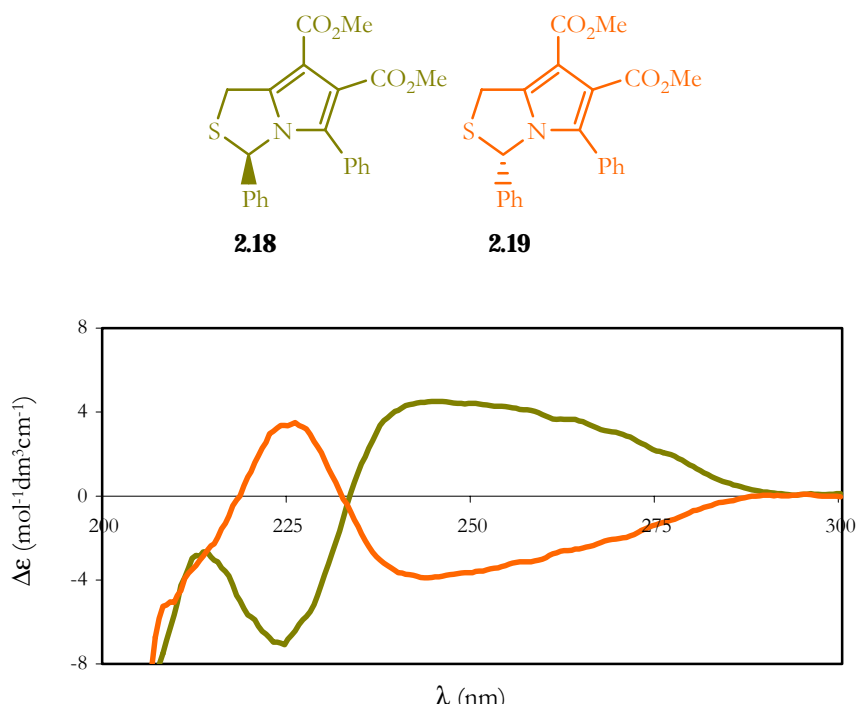


Figura 2.21- Espectros de CD do par de enantiómeros de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.18** e **2.19**.

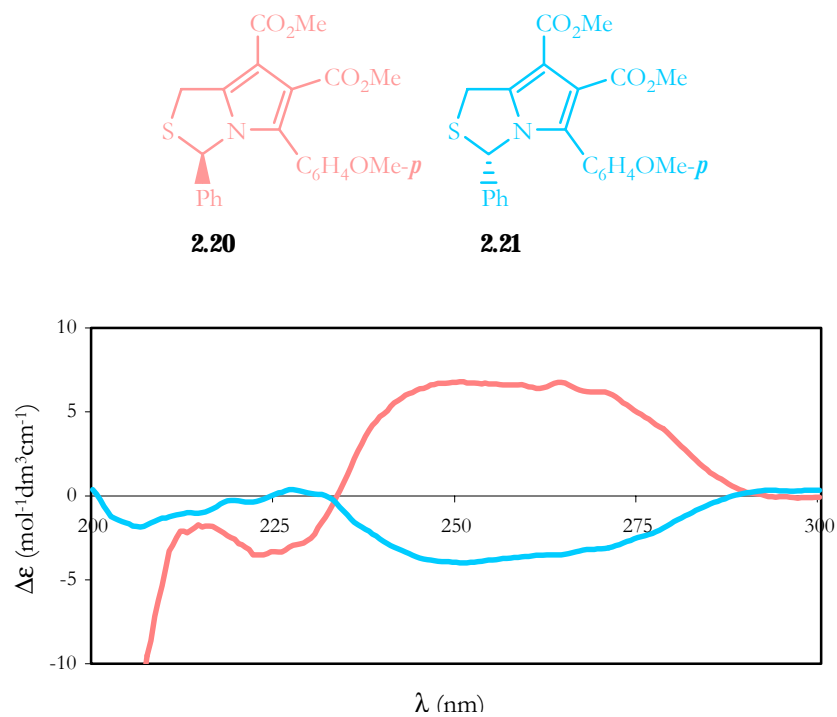


Figura 2.22- Espectros de CD do par de enantiómeros de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.20** e **2.21**.

A presença dos pares de enantiómeros **2.18/2.19** e **2.20/2.21** é comprovada pela análise dos respectivos espectros de CD, uma vez que estes apresentam curvas simétricas entre si. Além disso, podemos verificar que a pureza óptica dos compostos com configuração absoluta *R* em C-3 é na maioria dos casos superior à dos (3*S*)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis, especialmente no caso do par de enantiómeros **2.20/2.21**.

Os valores dos máximos de absorção, $\lambda_{\text{máx}}$ (nm), e os valores de absortividade diferencial molar, $\Delta\epsilon$ ($\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), respectivos encontram-se apresentados na tabela 2.7. Uma análise à tabela permite verificar que os compostos em estudo exibem um conjunto de bandas relativamente complexo na região dos 200 a 315 nm e de intensidade variável, sendo que para compostos pirrolo[1,2-*d*]tiazóis são geralmente detectadas pelo menos cinco bandas (tabela 2.5).

Tabela 2.7- Bandas de CD determinadas para os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.18-2.22** e **2.28**.

| Dicroísmo Circular | | | | |
|---|--------------|--------------|---------------|-------------|
| $\lambda_{\text{máx}}$ [$\Delta\epsilon$ ($\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$)] | | | | |
| 2.18 (<i>R</i>) | 205 (-12.95) | 214 (-2.66) | 246 (+4.52) | 314 (+0.16) |
| | | ~224 (-7.08) | 263 (+3.65) | |
| 2.19 (<i>S</i>) | 205 (-13.19) | 210 (-4.76) | 244 (-3.91) | 295 (+0.09) |
| | | 224 (3.36) | ~262 (-2.61) | |
| 2.20 (<i>R</i>) | 205 (-21.83) | ~214 (-1.74) | ~250 (+6.80) | |
| | | 223 (-3.52) | 264 (+6.76) | |
| 2.21 (<i>S</i>) | 199 (+0.51) | 214 (-1.01) | 251 (-3.99) | |
| | 207 (-1.84) | ~221 (-0.38) | 264 (-3.52) | |
| | | 227 (+0.35) | | |
| 2.22 (<i>R</i>) | 205 (-6.82) | ~213 (+9.38) | 251 (+6.40) | 285 (+4.10) |
| | 207 (+1.18) | 222 (+3.46) | 264 (+5.96) | |
| 2.28 (<i>S</i>) | 198 (+0.69) | 214 (-8.83) | ~233 (-24.89) | 255 (-7.12) |
| | ~205 (-3.04) | | | 303 (+0.68) |

Comparando os espectros de UV com os de CD podemos verificar uma coincidência dos máximos de absorção dos espectros de UV com os dos espectros de CD. Esta observação permite-nos concluir que a proximidade existente entre os cromóforos

responsáveis pela absorção na região UV e o centro quiral é suficiente para que ocorra simultaneamente absorção diferencial e birrefringência circular.

Os resultados obtidos no nosso estudo encontram-se de acordo com os existentes na literatura para compostos *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis.^{23,25,37,119} O sinal da banda V dos espectros de CD desta classe de compostos depende da configuração absoluta do centro quiral, verificando-se que os compostos que possuem configuração absoluta *R* em C-3 apresentam efeito de Cotton negativo a aproximadamente 205 nm, enquanto que os (*3S*)-*1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis apresentam sinal contrário, ou seja, efeito de Cotton positivo.

2.4 Conclusão

Neste capítulo apresentámos o trabalho desenvolvido no âmbito das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar do tipo intermolecular de (*5R*)- e (*5S*)-*5H,7H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-io-1-olatos gerados por ciclo-desidratação de 2-fenil-*N*-aciltiazolidinas que originaram *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis quirais.

A estratégia sintética explorada requereu a *N*-acilação diastereosselectiva de tiazolidinas. Foi possível desenvolver uma metodologia para a preparação de *N*-aciltiazolidinas com a configuração (*2R,4R*) e (*2S,4R*), com bons rendimentos e diastereoisomericamente puras.

As *N*-aciltiazolidinas foram utilizadas como precursoras de oxazóis mesoiónicos possuindo substituintes do tipo arilo ou carboxilato na posição C-3 do heterociclo, o que permitiu o estudo do efeito da natureza deste substituinte na reactividade destas espécies em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.

Foram realizados estudos envolvendo os *münchnones* do tipo 3-aril-*5H,7H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-io-1-olato **2.6a-d** e dipolarófilos contendo grupos atractores de electrões, nomeadamente acetileno dicarboxilato de dimetilo, propiolato de metilo, metil vinil cetona e fumarato de dimetilo.

As reacções de ciclo-adição utilizando acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo permitiram a síntese dos *1H,3H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis quirais **2.18-2.21** com rendimentos a variar entre 83 e 92%. Este dipolarófilo já havia sido utilizado em trabalhos realizados anteriormente no âmbito das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de (*5R*)-3-metil-5-fenil-*5H,7H*-tiazolo[3,4-*d*]oxazol-4-io-1-olato.²⁹ Comparando os resultados obtidos em ambos os estudos podemos constatar que *münchnones* que possuem substituintes arílicos

na posição C-3 do oxazole mesoiónico se apresentam mais reactivos neste tipo de reacção, o que está de acordo com o previsto pela teoria das orbitais moleculares de fronteira.

A utilização do dipolarófilo propiolato de metilo originou os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazóis **2.22-2.29** com rendimentos semelhantes aos obtidos com a espécie (5*R*)-3-metil-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-*io*-1-olato, compreendidos entre 47 e 68%. No entanto, as reacções de ciclo-adicção não foram regioselectivas obtendo-se para os vários exemplos estudados mistura dos dois possíveis regioisómeros, o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-6-carboxilato de metilo e o 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-7-carboxilato de metilo, que foram separados e devidamente caracterizados. O componente maioritário das várias misturas verificou tratar-se do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole substituído na posição C-6. A estrutura do (3*R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-6-carboxilato de metilo foi igualmente elucidada por cristalografia de raios-X, o que em conjunção com estudos de dicroísmo circular nos permitiu assegurar a configuração absoluta atribuída ao centro quiral C-3 dos vários compostos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazóis preparados.

Nas reacções de ciclo-adicção efectuadas com metil vinil cetona pudemos constatar que partindo da (2*R*,4*R*)- ou da (2*S*,4*R*)-*N*-benzoiltiazolidina se obtêm reacções regioselectivas, formando-se o (3*R*)-7-acetil-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole **2.30** ou o (3*S*)-7-acetil-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole **2.31**, com rendimentos de 37 e 24% respectivamente. No caso da reacção da espécie (5*R*)-5-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-*io*-1-olato **2.6c** com este dipolarófilo, obtivemos a uma mistura dos regioisómeros 7-acetil e 6-acetil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole **2.32** e **2.33** (88:12) com rendimento de 5% e com configuração absoluta *R* no centro quiral C-3.

A utilização de fumarato de dimetilo como dipolarófilo permitiu a síntese dos derivados não aromatizados (3*R*,7*R*)- e (3*S*,7*R*)-3,5-difenil-7,7*a*-di-hidro-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo **2.38** e **2.39** com rendimento de 36% e na proporção de 67:33.

A reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar de 3-*aril*-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-*io*-1-olatos estudada revelou ser uma estratégia simples mas eficaz de obtenção de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazóis enantiomericamente puros.

O *münchnone* 3-carboxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-*io*-1-olato foi gerado a partir do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico e a sua reactividade foi estudada. Este *münchnone*, que possui um grupo atractor de electrões na posição C-3, mostrou-se menos reactivo na reacção de ciclo-adicção com acetileno dicarboxilato de dimetilo do que os derivados que possuem substituintes arílicos ou

metálicos nesta posição do anel. Por outro lado, esta espécie não se mostrou suficientemente deficiente em electrões para permitir a ciclo-adicção 1,3-dipolar com dipolarófilos ricos em electrões. A termólise do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico em anidrido acético conduziu à síntese da *N*-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina **2.41**, envolvendo a geração do *münchnone* 3-carbetoxi-5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4- η]oxazol-4-1-olato como intermediário.

Estudos de dicroísmo circular efectuados para 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2- η]tiazóis encontram-se em concordância com os anteriormente descritos^{23,25,37,119} para esta classe de compostos, verificando-se que os derivados que possuem configuração absoluta *R* em C-3 apresentam efeito de Cotton negativo na região dos 205 nm, enquanto que os compostos com configuração absoluta *S* em C-3 apresentam efeito de Cotton positivo.

CAPÍTULO 3

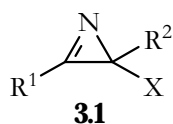
Síntese e Reactividade de 2-Halo-2H-Azirinas

| | | |
|------------|---|------------|
| 3.1 | Reacções térmicas de 2-halo-2H-azirinas e de haloazidoalquenos | 100 |
| 3.2 | Reacções com nucleófilos | 106 |
| 3.3 | Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar | 112 |
| 3.4 | Conclusão | 122 |

As *2H*-azirinas são sistemas heterocíclicos insaturados de três membros que, devido à sua elevada reactividade, são muito utilizados em síntese química. A reactividade das *2H*-azirinas é dominada pela tensão de anel existente, estando favorecidos os processos nos quais ocorre uma diminuição dessa mesma tensão. Além disso, são compostos que, tal como os produtos que originam, podem apresentar actividade biológica.⁴⁶

A versatilidade destes sistemas manifesta-se na variedade de reacções em que podem participar. As *2H*-azirinas podem actuar como nucleófilos ou electrófilos e em reacções de ciclo-adicção [4+2] podem participar actuando como o componente- 2π , dienófilo ou dipolarófilo. Sob condições de fotólise, estes sistemas sofrem clivagem heterolítica da ligação C2-C3, formando iletos de nitrilo que actuam como 1,3-dipolos em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar. Sob condições de termólise, a clivagem do anel *2H*-azirina ocorre selectivamente na ligação N-C2 gerando nitrenos que podem conduzir a reacções de expansão de anel.⁴⁸

No trabalho apresentado nesta dissertação utilizámos 2-halo-*2H*-azirinas de estrutura geral **3.1**, preparadas por decomposição térmica de haloazidoalquenos, como unidades de síntese de compostos heterocíclicos mais complexos.

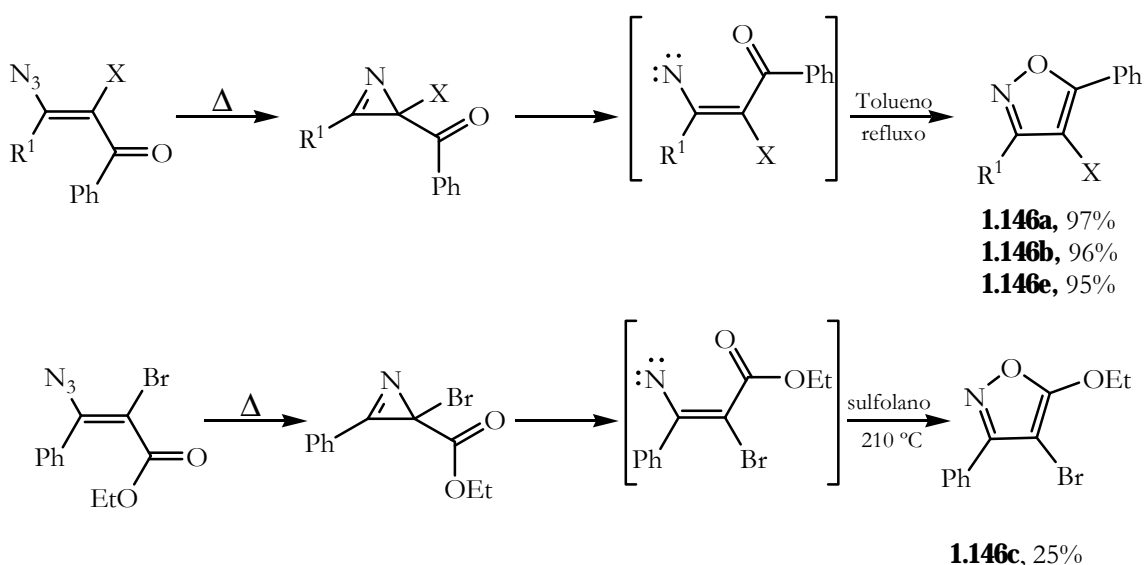


O trabalho apresenta como objectivos a extensão do método de síntese de 2-halo-*2H*-azirinas desenvolvido no grupo de investigação à preparação de novos derivados e o estudo da sua reactividade, nomeadamente em reacções térmicas de expansão de anel, reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar e em reacções com nucleófilos.

3.1 Reacções térmicas de 2-halo-*2H*-azirinas e de haloazidoalquenos

O grupo de investigação onde foi realizado o trabalho apresentado nesta dissertação desenvolveu recentemente uma nova metodologia sintética para a síntese de 4-haloisoxazóis (esquema 3.1).⁸⁷ O método desenvolvido consiste na utilização de 2-halo-*2H*-azirinas que, por reacção térmica de expansão de anel envolvendo um intermediário nitreno vinílico, originam os correspondentes 4-haloisoxazóis. Os exemplos estudados mostraram

que a natureza do substituinte carbonilo na posição C-2 do anel 2*H*-azirina desempenha um papel preponderante na reactividade. Verifica-se que a expansão de anel do sistema 2*H*-azirina para o correspondente 4-haloisoxazole ocorre facilmente quando na reacção estão envolvidos um grupo benzoílo em C-2 e grupos atractores de electrões ou arilo em C-3. A presença de um grupo éster em C-2 torna as ciclizações menos eficientes, tornando-se necessária a utilização de condições de reacção mais drásticas, nomeadamente a utilização de aquecimento em sulfolano a 210 °C.

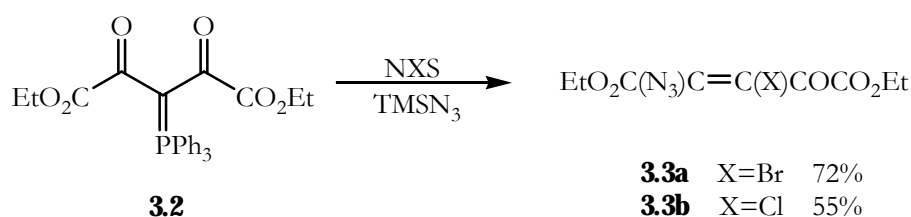


Esquema 3.1

Com o objectivo de estudar o efeito na reactividade da natureza do substituinte na posição C-2 do sistema heterocíclico e de alargar a metodologia sintética que foi desenvolvida para a síntese de 4-haloisoxazóis, iniciámos o trabalho de investigação com a utilização do ileto de fósforo estabilizado 2,4-dioxo-3-(trifenilfosforanilideno)pentanoato de dietilo **3.2**. Com a escolha deste ileto pretendíamos averiguar a possibilidade da reacção de expansão de anel não se encontrar apenas limitada à presença de um grupo benzoílo na posição C-2 do heterociclo e estudar a sua eficácia se o substituinte envolvido na ciclização se tratasse de um carbonilo activado por um grupo carboxilato.

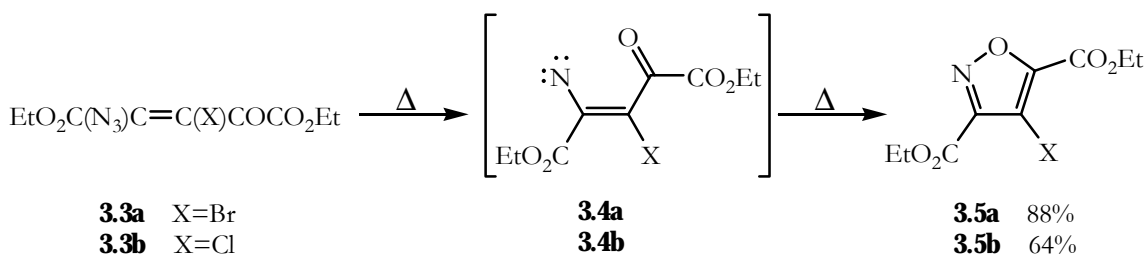
A preparação do composto **3.2** foi efectuada de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹²³ As reacções do ileto de fósforo **3.2** com *N*-bromo e *N*-clorosuccinimida na presença de azidotrimetilsilano foram realizadas, obtendo-se rendimentos de 72 e 55% para os respectivos haloazidoalquenos (esquema 3.2). Ao contrário das reacções anteriormente estudadas no nosso grupo de investigação,^{71,72} as

reações do ileto **3.2** com as *N*-halosuccinimidas não ocorreram com total consumo dos reagentes após cinco minutos, mas sim após quarenta minutos de reação (controlo por TLC). O composto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e hexano na proporção de 3:1. Por espectroscopia de RMN ^{13}C verificamos que as reações foram selectivas, obtendo-se exclusivamente um dos estereoisómeros (*Z*) dos compostos **3.3a** e **3.3b**, por analogia ao determinado em estudos anteriores.⁸⁷



Esquema 3.2

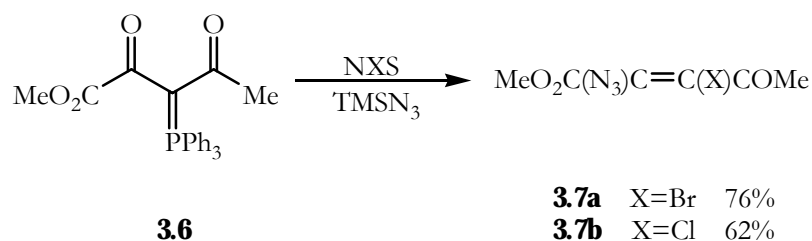
O aquecimento dos haloazidoalquenos **3.3a** e **3.3b** em refluxo de *n*-heptano durante sete horas permitiu a sua conversão nos 4-haloisoxazóis **3.5a** e **3.5b** com rendimentos de 88 e 64%, respectivamente (esquema 3.3). O evoluir da reacção foi controlado por espectroscopia de infravermelho, acompanhando o desaparecimento da banda do grupo azida ($\approx 2100 \text{ cm}^{-1}$). Foi igualmente efectuado o controlo das reacções por TLC. No entanto, a semelhança dos factores de retenção, R_f , dos haloazidoalquenos e dos 4-haloisoxazóis correspondentes não nos permitiu retirar muita informação. Em ambos os casos, não foi possível o isolamento da *2H*-azirina correspondente pois tempos de reacção mais curtos conduziram à obtenção de uma mistura de reagentes e produtos.



Esquema 3.3

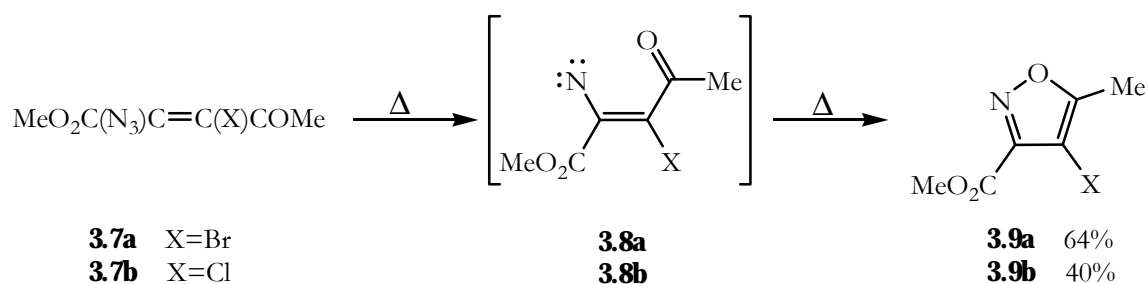
O segundo ileto de fósforo a ser utilizado foi o composto **3.6**.¹²⁴ A escolha deste ileto prendeu-se igualmente com o estudo da natureza do carbonilo envolvido na ciclização

do intermediário nitreno, pois neste caso o substituinte directamente ligado ao carbonilo será um grupo alquilo. A sua reacção do composto **3.6** com *N*-bromosuccinimida, na presença de azidotrimetilsilano foi realizada, obtendo-se o 2-azido-3-bromo-4-oxopent-2-enoato de metilo **3.7a**, com 76% de rendimento. A reacção do ileto **3.6** com *N*-clorosuccinimida permitiu a preparação do haloazidoalqueno **3.7b** com 62% de rendimento (esquema 3.4). Em ambos os casos, verificou-se a conversão total dos reagentes em apenas cinco minutos de reacção, o que está de acordo com os resultados obtidos anteriormente no nosso grupo de investigação.⁷²



Esquema 3.4

Sob condições de termólise, os alquenos **3.7a** e **3.7b** geraram os intermediários nitrenos **3.8a** e **3.8b**, respectivamente, que conduziram à formação dos isoxazóis **3.9a** (64%) e **3.9b** (40%) após sete horas de reacção (esquema 3.5). As reacções foram controladas por TLC e por espectroscopia de infravermelho.



Esquema 3.5

A utilização de tempos mais curtos de reacção, nomeadamente três horas, levaram à obtenção de uma mistura de haloazidoalquenos e respectivos 4-haloisoxasóis, não havendo por isso a possibilidade de isolamento das 2*H*-azirinas correspondentes.

Na figura 3.1 apresentamos o espectro de RMN ¹³C do haloazidoalqueno **3.7a**, o qual evidencia a existência de um único estereoisómero

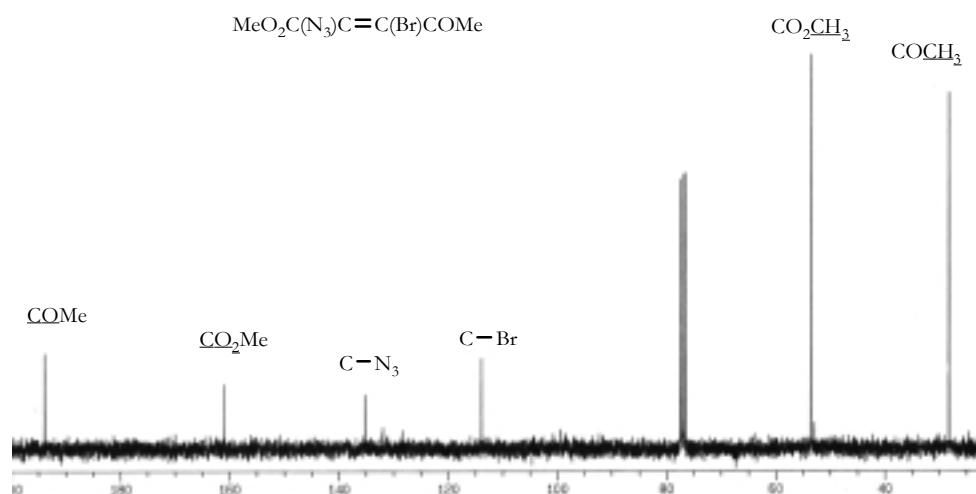


Figura 3.1-Espectro de RMN ^{13}C do 2-azido-3-bromo-4-oxopent-2-enoato de metilo **3.7a**.

Na figura 3.2 apresentamos o espectro de RMN ^{13}C do produto obtido por termólise do composto **3.7a**. Analisando o espectro, podemos verificar o desaparecimento do sinal a aproximadamente 195 ppm, referente ao carbonilo do grupo acetilo. O espectro do produto obtido não possui nenhum sinal na região esperada para os carbonos sp^3 de 2-halo-2*H*-azirinas (região de 40 a 50 ppm), exibindo, no entanto, dois sinais a 150 ppm. Os resultados obtidos estão de acordo com a estrutura do 4-haloisoxazole **3.9a**.

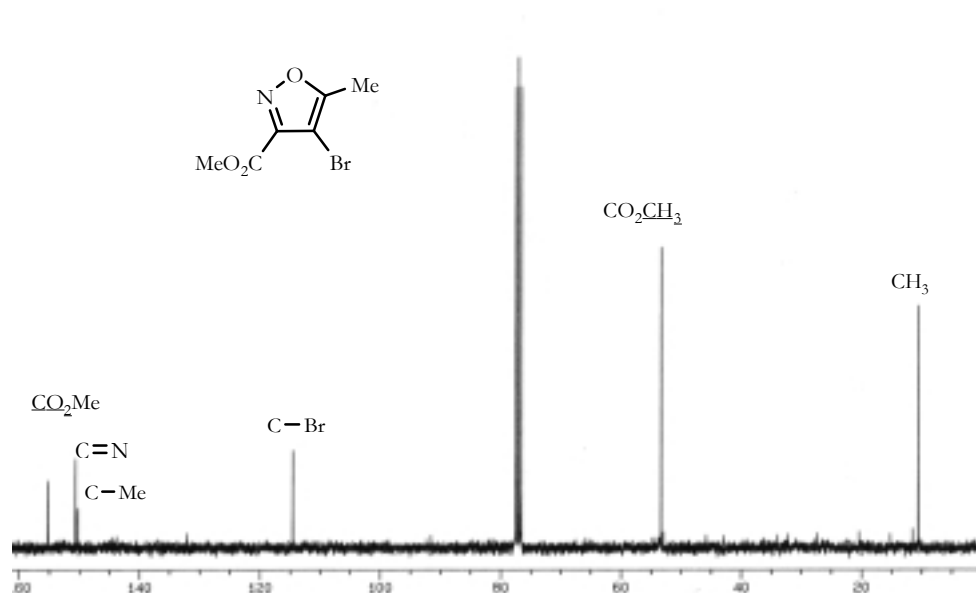


Figura 3.2- Espectro de RMN ^{13}C do 4-bromo-5-metilisoxazole-3-carboxilato de metilo **3.9a**.

Na tabela 3.1 apresentamos uma comparação dos desvios químicos referentes aos carbonos C-3, C-4 e C-5 dos espectros de RMN ^{13}C dos 4-haloisoxazóis **3.5a**, **3.5b**, **3.9a** e **3.9b** com os dos 4-bromo e 4-cloro-5-fenilisoxazole-3-carboxilato de metilo **1.146a** e **1.146b**, respectivamente.

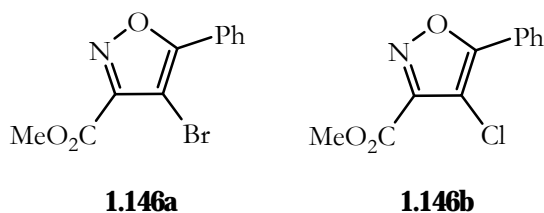


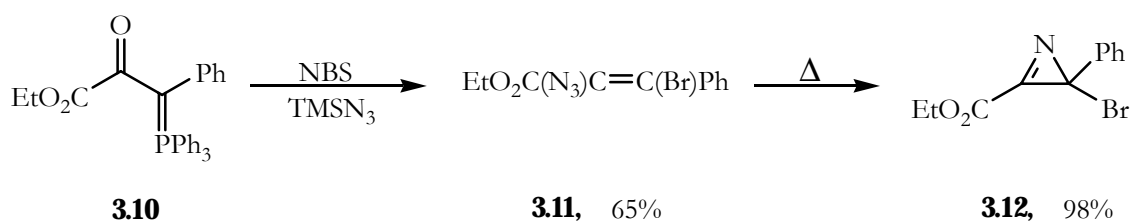
Tabela 3.1- Desvios químicos (ppm) seleccionados dos espectros de RMN ^{13}C de 4-haloisoxazóis.

| 4-Haloisoxazole | C-3 | C-4 | C-5 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| 3.5a | 152.3 | 123.9 | 141.1 |
| 3.5b | 151.2 | 137.5 | 138.6 |
| 3.9a | 150.6 | 114.5 | 150.2 |
| 3.9b | 147.9 | 128.0 | 130.0 |
| 1.146a ⁸⁷ | 150.0 | 112.7 | 149.9 |
| 1.146b ⁸⁷ | 148.7 | 126.6 | 147.8 |

Observando a tabela anterior podemos constatar que os valores dos desvios químicos obtidos para os carbonos C-3, C-4 e C-5 dos vários 4-haloisoxazóis se encontram entre os 112.7 e os 152.3 ppm. De notar que os carbonos da posição C-4 dos compostos clorados por se encontrarem mais desblindados apresentam desvios químicos mais elevados que os correspondentes compostos bromados. O desvio químico de C-5 é essencialmente dependente do padrão de substituição, verificando-se uma maior desblindagem no caso do substituinte ser um grupo fenilo.

Decidimos igualmente explorar a possibilidade de preparação de novos sistemas heterocíclicos, nomeadamente haloindóis, através da utilização de reacções de expansão de anel de 2-halo-2*H*-azirinas que possuíssem um grupo fenilo na posição C-2. A estratégia sintética utilizada consistiu na preparação do ileto de fósforo 2-oxo-3-fenil-3-(trifenilfosforanilideno)propionato de etilo **3.10**, por adaptação de um procedimento descrito na literatura,¹²⁵ seguido de reacção com *N*-bromosuccinimida e azidotrimetilsilano

para originar a formação do 2-azido-3-bromo-3-fenilacrilato de etilo **3.11** com rendimento de 65%. O aquecimento do alqueno **3.11** em solução de *n*-heptano durante duas horas permitiu a síntese da 2-bromo-2-fenil-2*H*-azirina-3-carboxilato de etilo **3.12** (98%) (esquema 3.6). No entanto, a termólise da 2*H*-azirina **3.12** nas condições de reacção estudadas até ao momento não conduziu à formação do indole esperado que resulta da reacção de expansão de anel.



Esquema 3.6

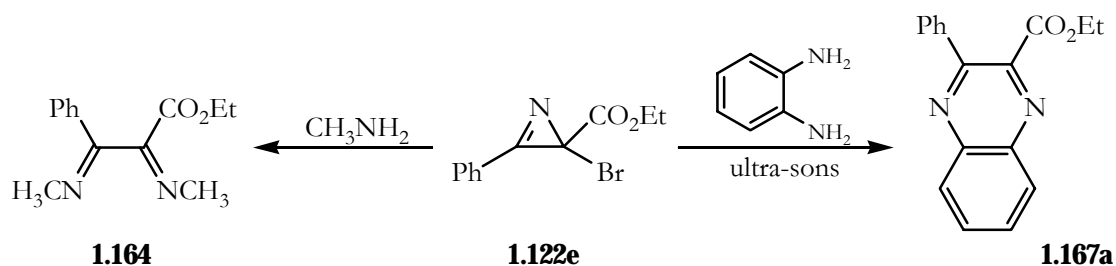
A utilização dos iletos de fósforo **3.2** e **3.6** permitiu atingir os objectivos propostos para este trabalho de investigação, nomeadamente a expansão do método⁸⁷ desenvolvido no grupo de investigação para a síntese de novos derivados de 4-haloisoxazóis. A introdução de um substituinte atractor de electrões ou de um grupo alquilo directamente ligado ao carbonilo envolvido na ciclização do intermediário nitreno permitiu-nos a obtenção de reacções eficientes, demonstrando que o método utilizado não se encontra limitado à utilização de sistemas 2-benzoil-2*H*-azirina.

3.2 Reacções com nucleófilos

Em estudos anteriores^{94,95} realizados no grupo de investigação onde foi realizado o trabalho apresentado nesta dissertação, foram já demonstradas as potencialidades de utilização de 2-halo-2*H*-azirinas como bis-electrófilos.

A reacção da 2*H*-azirina **1.122e** com metilamina levou à formação da α-di-imina **1.164** num processo que envolve a substituição do átomo de halogéneo seguida de adição à ligação imínica da 2*H*-azirina (esquema 3.7). Os resultados obtidos conduziram à utilização de reagentes duplamente nucleófilos em reacções com 2*H*-azirinas, nomeadamente a 1,2-

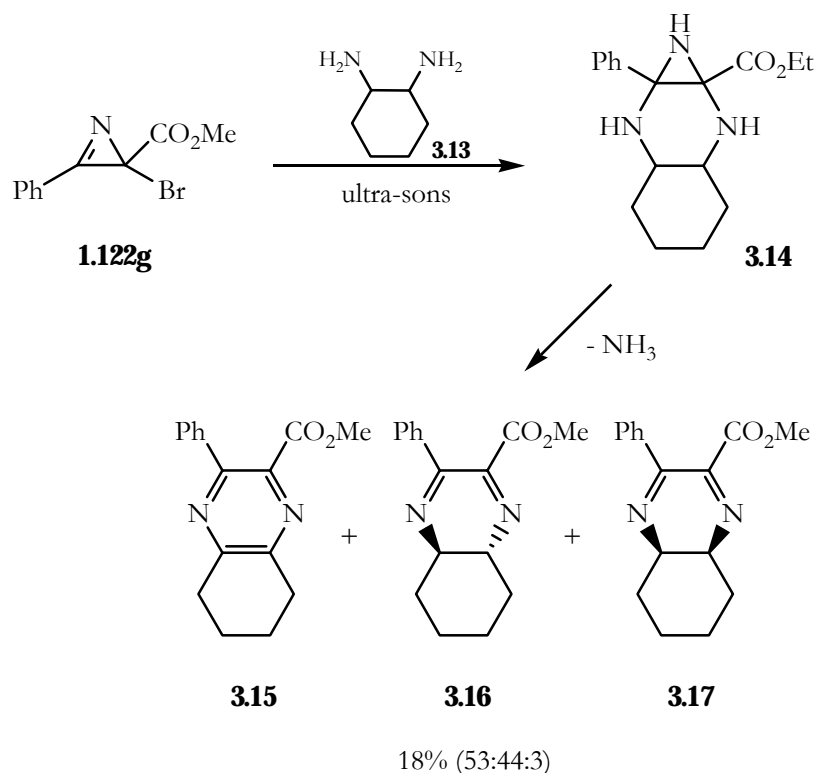
fenilenodiamina. As tentativas para promover a reacção deste nucleófilo com a 2*H*-azirina à temperatura ambiente e a 65°C não foram bem sucedidas. No entanto, quando se procedeu à mesma reacção num banho de ultra-sons, verificou-se a formação da quinoxalina **1.167a** com elevado rendimento (esquema 3.7).



Esquema 3.7

No trabalho desenvolvido pretendemos tirar partido desta característica da reactividade de 2-halo-2*H*-azirinas de forma a promover a síntese de α -di-iminas quirais que possam ser utilizadas em catálise assimétrica. Seleccionámos um bis-nucleófilo com dois centros quirais, o 1,2-diaminociclo-hexano, para o qual averiguámos condições experimentais que nos permitissem manter esses mesmos centros quirais.

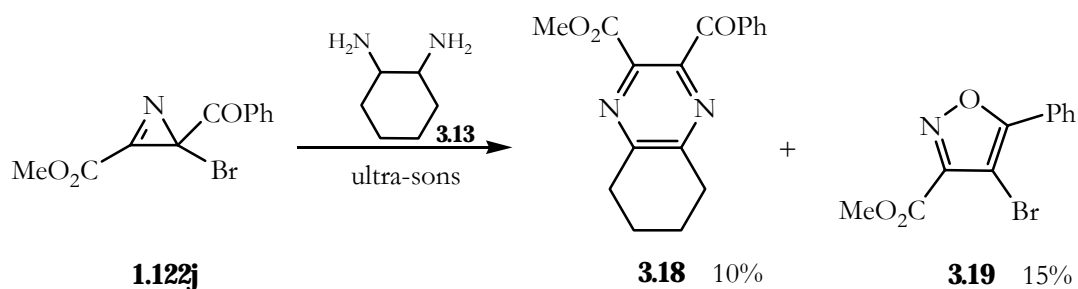
Iniciámos o nosso estudo com a reacção do bis-nucleófilo seleccionado **3.13**, como mistura de isómeros *cis* e *trans*, com a 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo⁷² **1.122g** durante uma hora em banho de ultra-sons (esquema 3.8). Nestas condições, a reacção conduziu à formação da mistura dos produtos **3.15**, **3.16** e **3.17** com rendimento de 18%. Os produtos da reacção foram caracterizados através da utilização de espectroscopia de RMN ¹H e de espectrometria de massa acoplada a cromatografia gasosa, verificando tratar-se da 3-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.15** e das *trans*- e *cis*-3-fenil-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.16** e **3.17** na proporção de 53:44:3, respectivamente.



Esquema 3.8

O mecanismo envolvido na formação dos compostos **3.15-3.17** envolve a substituição do átomo de halogéneo e a adição à ligação imínica da *2H*-azirina por reacção com o bis-nucleófilo **3.13**, originando o composto **3.14**. A abertura do anel aziridina, seguida de eliminação de amoníaco conduziu à formação da mistura dos compostos **3.15-3.17**.

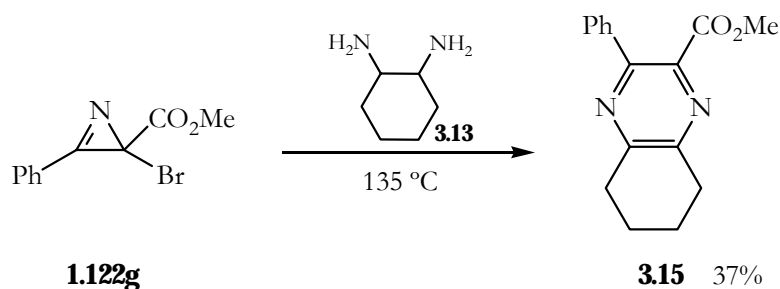
Utilizando a mesma metodologia foi igualmente efectuada a reacção da 2-benzoil-2-bromo-*2H*-azirina-3-carboxilato de metilo⁷² **1.122j** com o nucleófilo 1,2-diaminociclohexano **3.13**. A *2H*-azirina **1.122j** devido à presença do grupo benzoil na posição C-2 do anel sofre clivagem regioselectiva da ligação N-C2 muito facilmente, convertendo-se no respectivo isoxazole. De facto, a reacção da *2H*-azirina **1.122j** com o bis-nucleófilo **3.13** foi realizada num banho de ultra-sons, durante uma hora, originando a 3-benzoil-5,6,7,8-tetra-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.18** e o isoxazole **3.19** com rendimentos de 10 e 15%, respectivamente (esquema 3.9).



Esquema 3.9

O resultado obtido, nomeadamente a eliminação dos centros quirais por aromatização do anel heterocíclico da α -di-imina, mostraram claramente que as condições de reacção utilizadas foram muito vigorosas. Na realidade, sendo a diamina **3.13** um bis-nucleófilo mais forte do que a diamina aromática utilizada em estudos anteriores,⁸⁷ esperava-se que não fosse necessária a utilização de condições de ultra-sons.

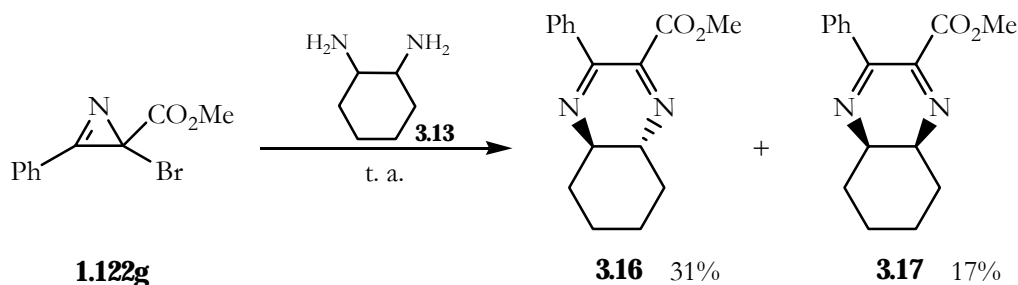
Decidimos reproduzir a reacção da 2*H*-azirina **1.122g** com o 1,2-diaminociclohexano **3.13**, em solução de dimetilformamida, à temperatura de 135°C (esquema 3.10). A reacção foi controlada por cromatografia em camada fina, verificando-se que após uma hora de reacção os reagentes tinham sido completamente consumidos. As condições de reacção utilizadas conduziram à obtenção de um único produto de reacção que revelou tratar-se da tetra-hidroquinoxalina **3.15**. O rendimento obtido para a reacção foi de 37%.



Esquema 3.10

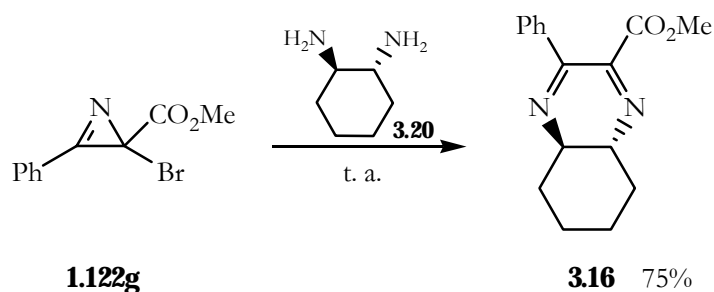
Tentámos então a utilização de condições de reacção mais suaves, nomeadamente agitação à temperatura ambiente, de forma a evitar a ocorrência de aromatização do anel heterocíclico da α -di-imina. Nestas condições, a reacção da 2*H*-azirina **1.122g** com o 1,2-diaminociclohexano **3.13**, como mistura de isómeros *cis* e *trans*, durante duas horas originou a formação do par de estereoisómeros *trans*- e *cis*-3-fenil-4a,5,6,7,8,8a-hexa-

hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.16** e **3.17** com rendimentos de 31 e 17%, respectivamente (esquema 3.11).



Esquema 3.11

Utilizando o *trans*-1,2-diaminociclo-hexano **3.20** como nucleófilo verifica-se que após uma hora de reacção a 2-bromo-2*H*-azirina **1.122g** tinha sido completamente consumida (esquema 3.12). O produto *trans*-3-fenil-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.16** foi obtido com rendimento de 75%.



Esquema 3.12

Nas figuras 3.3a e 3.3b apresentamos o espectro de RMN ^1H do composto **3.16** e uma expansão da região do espectro compreendida entre os 1.2 e os 3.2 ppm, respectivamente. A complexidade de sinais exibida no espectro mostra-nos claramente estarmos na presença de um produto cujo anel heterocíclico não sofreu aromatização.

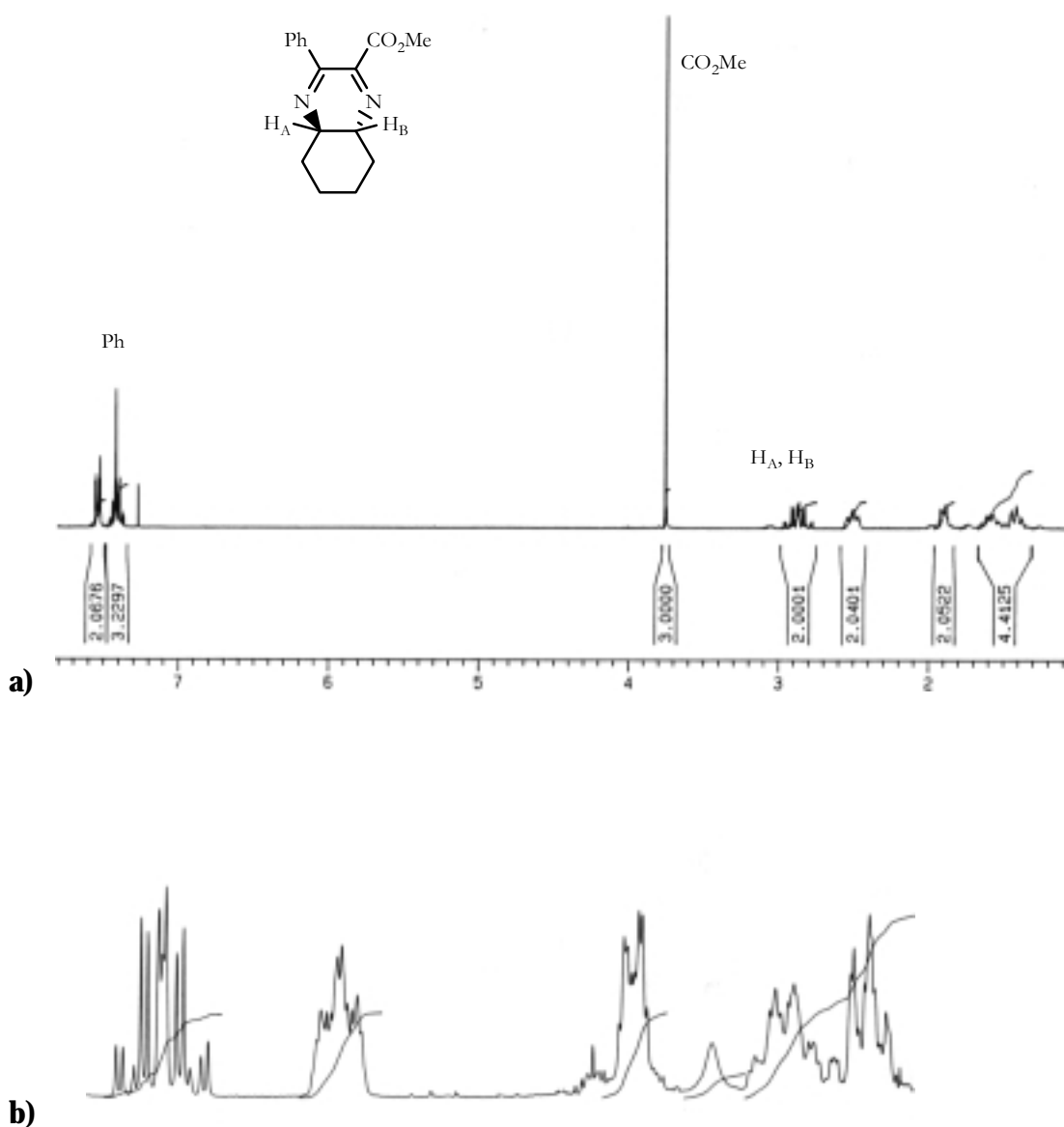
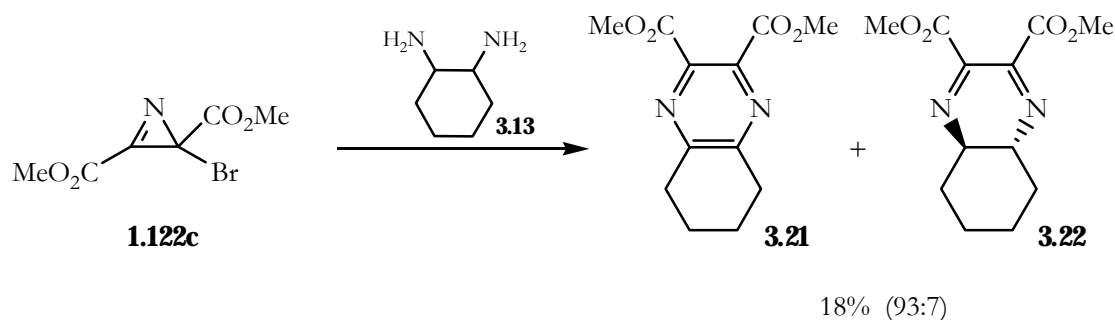


Figura 3.3- a) Espectro de RMN ¹H da hexa-hidroquinoxalina **3.16**. **b)** Expansão da região compreendida entre 1.2 e 3.2 ppm.

A utilização destas condições de reacção permitiu a obtenção com bom rendimento da hexa-hidroquinoxalina com retenção dos centros quirais provenientes do bis-nucleófilo utilizado.

Tendo como objectivo a obtenção de hexa-hidroquinoxalinas quirais, procedemos à utilização de 2-halo-2*H*-azirinas que possuíssem substituintes iguais nas posições dois e três do anel, nomeadamente a 2-bromo-2*H*-azirina-2,3-dicarboxilato de dimetilo **1.122c**. A reacção da 2*H*-azirina **1.122c** com o composto **3.13** foi realizada à temperatura ambiente, durante uma hora (esquema 3.13). No entanto, o produto obtido da reacção verificou

tratar-se de uma mistura dos compostos **3.21** e **3.22**, na proporção de 93:7 e com rendimento de 18%.



Esquema 3.13

O resultado verificado na reacção do composto **1.122c** deve-se ao facto desta *2H*-azirina ser mais instável e reactiva que a 2-halo-*2H*-azirina **1.122g**, o que conduz a uma maior tendência para a formação de produtos aromatzados. No entanto, será de esperar que a utilização de 2-halo-*2H*-azirinas mais estáveis, nomeadamente a 2-bromo-2,3-difenil-*2H*-azirina, favoreça a eficiência do processo de síntese de hexa-hidroquinoxalinas quirais.

Os resultados obtidos neste estudo de reactividade de 2-halo-*2H*-azirinas com 1,2-diaminociclo-hexano demonstraram a possibilidade de preparação de α -di-iminas cíclicas com retenção dos centros quirais procedentes do nucleófilo.

3.3 Reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar

As *2H*-azirinas podem participar em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar como dipolarófilos do tipo imínico ou podem ser utilizadas como precursores de 1,3-dipolos do tipo aleno-propargilo. Sob condições de fotólise, esta classe de compostos sofre clivagem regioselectiva irreversível na ligação C2-C3 do anel, originando iletos de nitrilo que podem participar em ciclo-adicções 1,3-dipolar com uma grande variedade de dipolarófilos.

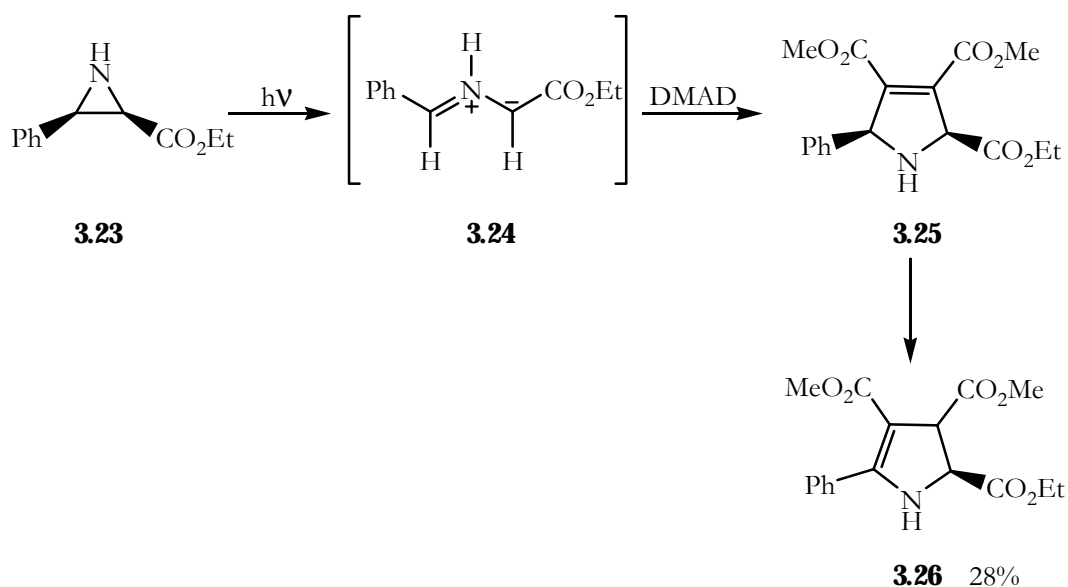
No projecto de investigação apresentado nesta dissertação desenvolvemos estudos de reactividade de *2H*-azirinas actuando como dipolarófilos em ciclo-adicções 1,3-dipolar e também alguns estudos preliminares de reactividade de aziridinas e de *2H*-azirinas em condições de fotólise.

Nos ensaios de fotólise realizados utilizamos uma lâmpada de mercúrio de 6W com um filtro de quartzo, emitindo radiação com comprimento de onda de 254 nm e uma lâmpada de 125 W, utilizando um filtro de vidro.

As aziridinas são compostos heterocíclicos saturados de três membros constituídos por um átomo de nitrogénio e dois de carbono, que sofrem abertura disrotatória do anel quando irradiadas com luz ultravioleta, formando íletos azometinos que podem participar em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. Na literatura existem vários exemplos de estudos de reactividade de aziridinas em condições de fotólise. No entanto, a maioria dos exemplos reporta-se a aziridinas *N*-funcionalizadas.¹²⁶

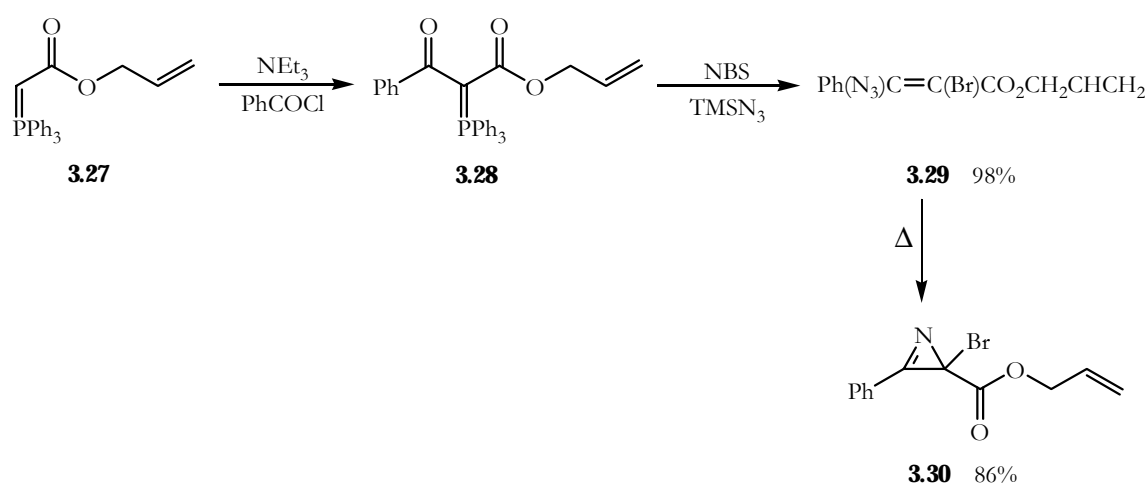
Iniciámos o nosso estudo com a utilização da (3*S*,2*R*)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **3.23**, como precursora de íletos azometinos, na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com acetileno dicarboxilato de dimetilo sob condições de fotólise. A (3*S*,2*R*)-aziridina foi preparada de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹²⁷

A irradiação de uma solução de aziridina **3.23** e acetileno dicarboxilato de dimetilo em acetonitrilo durante uma hora permitiu-nos o isolamento do composto **3.26** com 28% de rendimento (esquema 3.14). O mecanismo envolvido na reacção consiste na abertura disrotatória do anel aziridina **3.23** com a formação do íleto azometino **3.24** como intermediário. A reacção de **3.24** com DMAD conduziu à formação do composto **3.25**, que isomerizou para o 5-fenil-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole-tricarboxilato de 2-etil-3,4-dimetilo **3.26**.



Esquema 3.14

Utilizando estas condições de reacção, estudamos a possibilidade de *2H*-azirinas participarem em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar do tipo intramolecular. A ocorrência da ciclização só será possível se a *2H*-azirina possuir uma cadeia lateral insaturada na posição C-2 do anel. De forma a atingir este objectivo, procedemos à preparação da *2H*-azirina **3.30**, através da metodologia sintética desenvolvida no nosso grupo de investigação⁸⁷ (esquema 3.15). A estratégia utilizada envolveu a preparação do novo ileto de fósforo **3.28** por reacção do ileto **3.27** disponível comercialmente com cloreto de benzoílo, na presença de trietilamina, através da adaptação de um procedimento descrito na literatura.¹²⁴ A reacção deste ileto com *N*-bromosuccinimida na presença de azidotrimetilsilano conduziu à formação do haloazidoalqueno **3.29** com rendimento de 98%. A termólise da azida vinílica **3.29** em solução de *n*-heptano permitiu a síntese da nova *2H*-azirina **3.30**, obtendo-se o produto com rendimento de 86%. A reacção foi controlada por TLC e por espectroscopia de infravermelho, verificando-se o desaparecimento da banda a aproximadamente 2100 cm⁻¹ correspondente ao grupo azida do haloazidoalqueno **3.29** após duas horas de reacção.



Esquema 3.15

Na figura 3.4 apresentamos o espectro de RMN ¹³C da *2H*-azirina **3.30**. Através da observação do espectro podemos facilmente atribuir os vários sinais relativos à estrutura do composto **3.30**. Na região compreendida entre os 40 e os 70 ppm encontram-se os dois carbonos sp³, ou seja, o sinal correspondente ao carbono C-2 do heterociclo a 44 ppm e o sinal do grupo CH₂ do éster alílico a 68 ppm. Entre os 115 e os 140 ppm encontram-se os seis sinais referentes aos vários carbonos sp² da estrutura, nomeadamente, os dois carbonos

da ligação dupla do éster alílico (dois sinais a aproximadamente 120 ppm) e os restantes quatro sinais referentes ao grupo fenilo. Os sinais a 165 ppm correspondem a carbonos sp, sendo atribuídos ao carbono C-3 da 2*H*-azirina e ao grupo carbonilo do éster alílico.

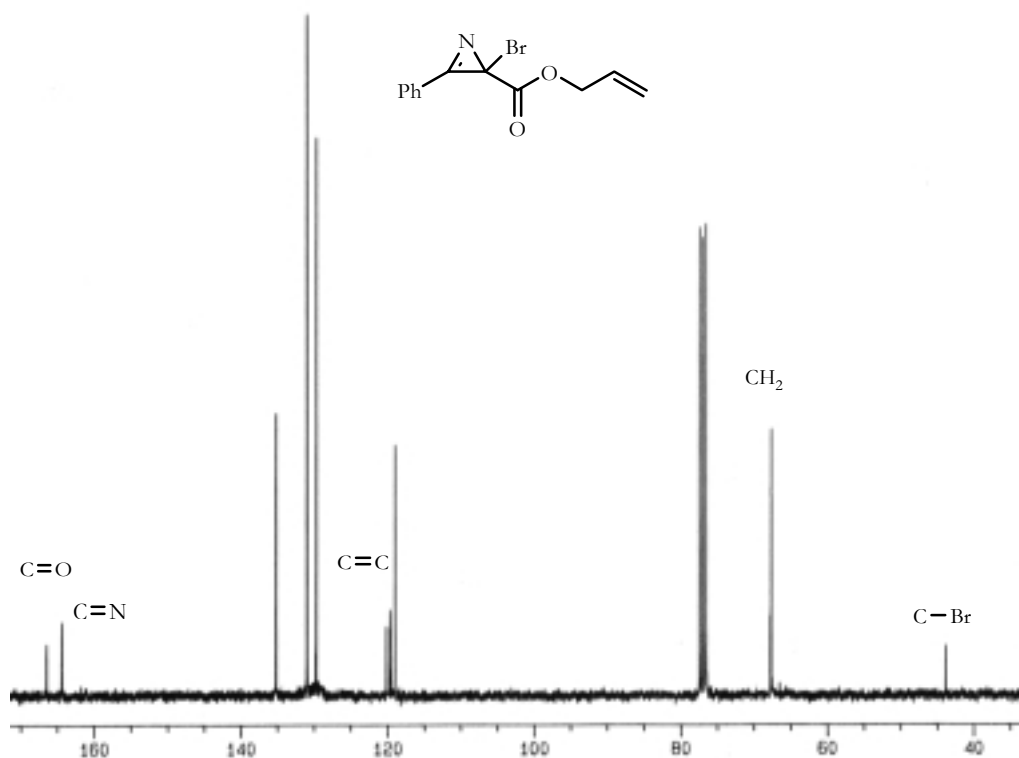
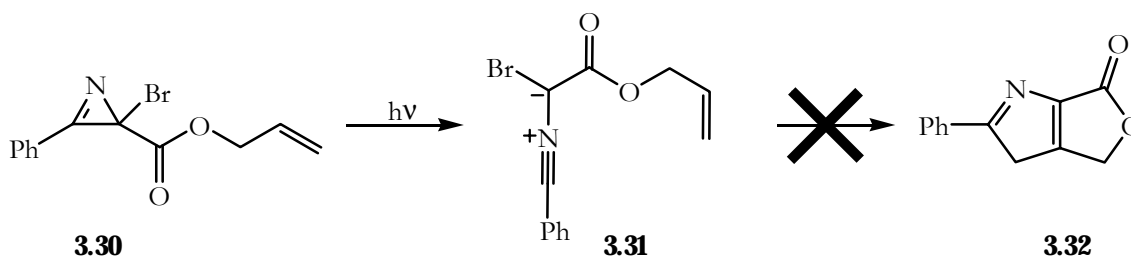


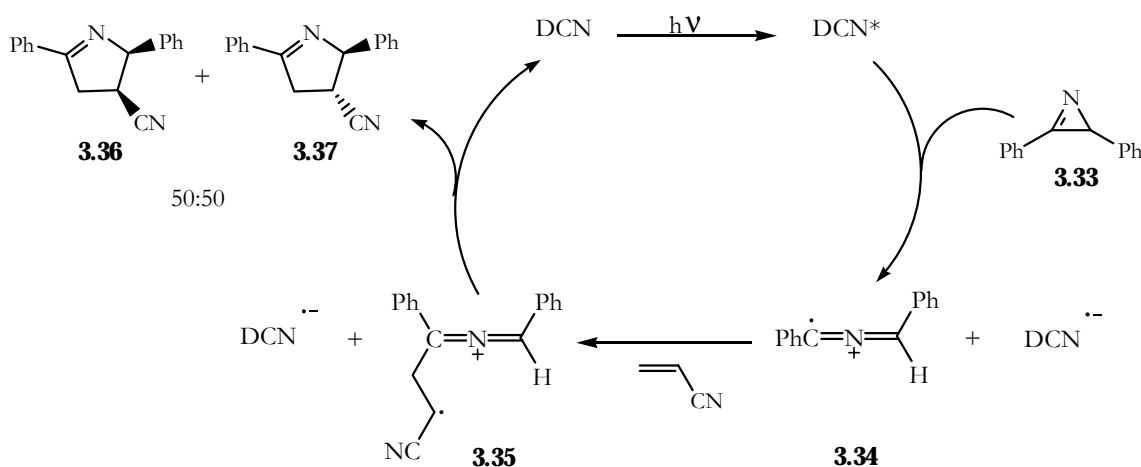
Figura 3.4 Espectro de RMN ^{13}C da 2*H*-azirina **3.30**.

Os ensaios de fotólise envolvendo a 2*H*-azirina **3.30** foram realizados em solução de acetonitrilo, sob atmosfera de argon, com uma lâmpada de mercúrio de 6W (esquema 3.16). A utilização de tempos curtos de irradiação permitiu-nos controlar as reacções por TLC. No entanto, nas condições estudadas até ao momento, não houve evidência de formação do ciclo-aducto **3.32** esperado ou de qualquer outro produto de reacção.



Esquema 3.16

A irradiação directa da ligação $n \rightarrow \pi^*$ de aril-2*H*-azirinas com luz de comprimento de onda de 280 nm conduz à abertura do anel heterocíclico e à formação do ileto de nitrilo correspondente. 2*H*-Azirinas com substituintes alquílicos absorvem na região dos 230 nm, o que implica que a utilização de radiação na região do ultravioleta e a destruição dos produtos eventualmente formados na reacção de ciclo-adição. No sentido de ultrapassar estas limitações, Mattay e colaboradores estudaram reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar de 2*H*-azirinas sob condições de *transferência de electrão foto-induzida* (PET).¹²⁸ Nestas condições, a irradiação na região da banda de absorção de um aceitador de electrões, o 1,4-naftaleno dicarbonitrilo (DCN), com luz de comprimento de onda apropriado (350 nm) induz a transferência de um electrão do anel 2*H*-azirina para o fotossensibilizador excitado. O radical catião azirina formado sofre abertura de anel espontânea, originando um radical catião aza-alenilo **3.34** que pode ser capturado por um dipolarófilo adequado (esquema 3.17). No entanto, esta espécie não reage através de um mecanismo concertado mas envolve um processo de dois passos *via* **3.35**, originando produtos sem qualquer excesso diastereoisomérico.



Esquema 3.17

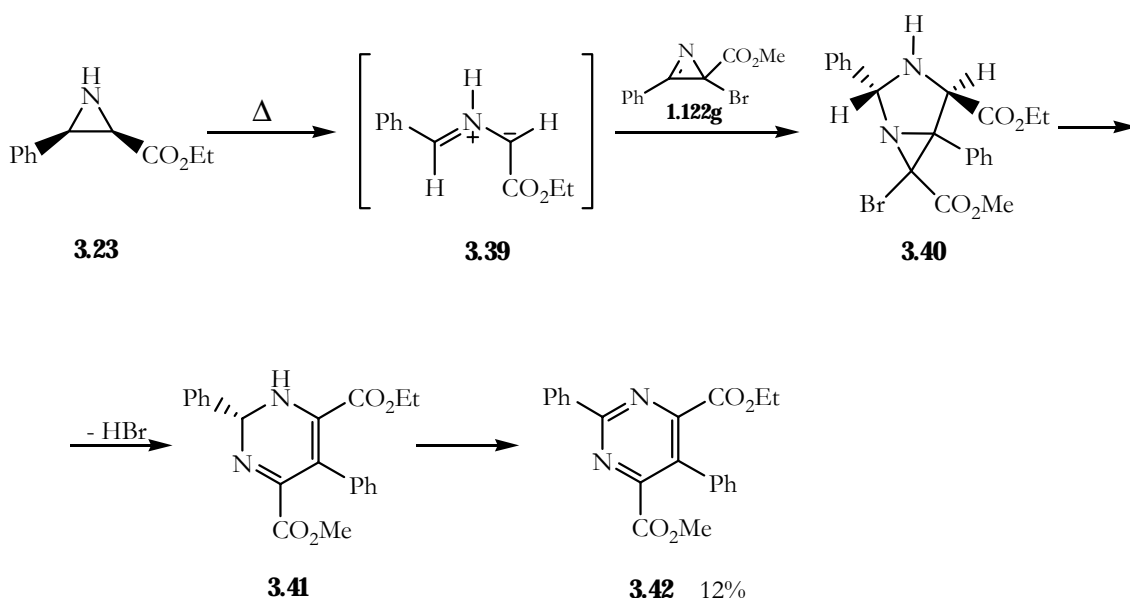
Os resultados obtidos por Mattay e colaboradores levaram-nos a considerar a possibilidade de utilização de condições de transferência de electrão foto-induzida em sistemas 2-halo-2*H*-azirina, encontrando-se esses estudos a decorrer correntemente no grupo de investigação.

Motivados pelo resultado obtido na reacção de ciclo-adição da aziridina **3.23** em condições de fotólise, decidimos explorar a sua reactividade em condições de termólise

com 2-halo-2*H*-azirinas, sendo que a utilização destes sistemas como dipolarófilos foi apenas descrita por Storr e Gallagher¹⁰³ para a síntese de 1,2,3-triazinas.

Em condições de termólise, o anel aziridina sofre abertura conrotatória gerando 1,3-dipolos do tipo ileto azometino que podem participar em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com uma grande variedade de dipolarófilos. A estereoquímica é mantida no decorrer do processo, ou seja, *cis*-aziridinas originam dipolos-*S* que reagem eficientemente com uma gama variada de dipolarófilos com retenção da geometria. As *trans*-aziridinas originam dipolos-*W* que apenas podem participar em reacções com dipolarófilos muito reactivos, como acetileno dicarboxilato de dimetilo.¹²⁹

O aquecimento de uma solução contendo a aziridina **3.23** e a 2*H*-azirina **1.122g** em tolueno a refluxo durante duas horas, levou à formação da pirimidina **3.42** com rendimento de 12% (esquema 3.18).¹⁰² O mecanismo envolvido na reacção consiste na formação do ileto azometino **3.39** por abertura conrotatória do anel aziridina, seguida de reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com a 2-halo-2*H*-azirina **1.122g**. O ciclo-aducto **3.40** formado sofre uma reacção de abertura de anel com eliminação de HBr, gerando a dihidropirimidina **3.41** que posteriormente aromatiza conduzindo à 2,5-difenilpirimidina-4,6-dicarboxilato **3.42**.

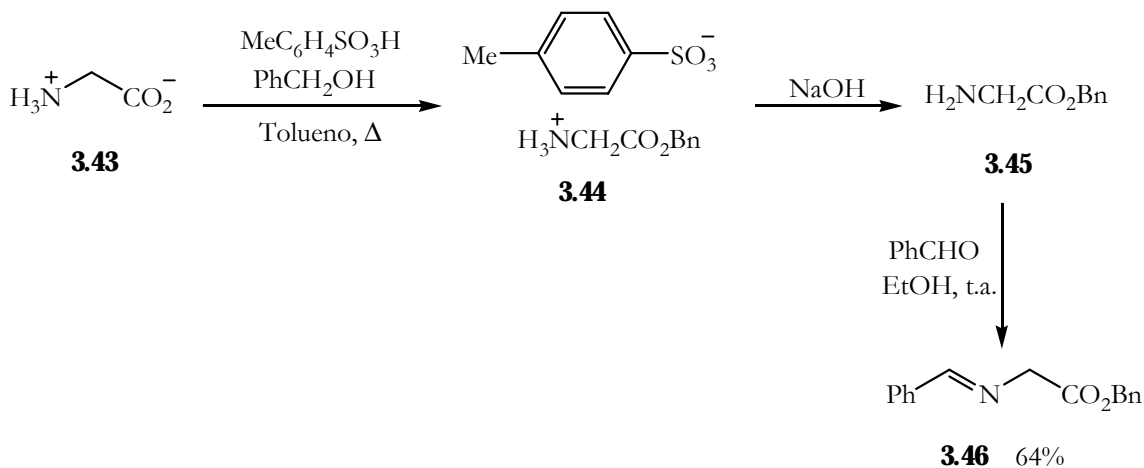


Esquema 3.18

O baixo rendimento obtido na reacção de ciclo-adição anterior pode dever-se à baixa estabilidade da 2*H*-azirina em solução à temperatura a que foi realizada a reacção. No entanto, quando reproduzimos esta mesma reacção utilizando condições de temperatura

mais suaves, nomeadamente a 50°C, não se verificou uma melhoria do rendimento da mesma. Neste caso, a estabilidade da 2*H*-azirina não será o factor preponderante, mas sim o facto de que a temperatura utilizada poderá não ser a indicada para que a abertura do anel da aziridina seja eficiente.

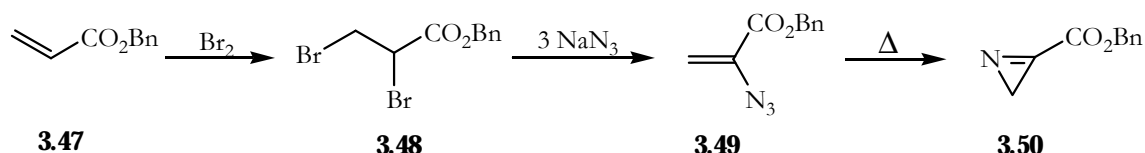
Para tentar obter uma melhor eficácia nas reacções de ciclo-adição utilizando 2-halo-2*H*-azirinas como dipolarófilos, decidimos utilizar iminas *N*-funcionalizadas como precursores de iletos azometinos, pois estes substratos permitir-nos-iam utilizar condições de reacção mais suaves. A imina que seleccionámos para o nosso estudo foi o *N*-benzilidenoglicinato de benzilo **3.46** e foi preparada por adaptação de um procedimento descrito na literatura (esquema 3.19).¹³¹ A estratégia utilizada envolveu a preparação do *p*-toluenossulfonato do éster benzílico da glicina **3.44** por esterificação da glicina **3.43** mediante reacção com álcool benzílico e ácido *p*-toluenossulfónico em refluxo de tolueno. A neutralização do composto **3.44** com uma solução de NaOH permitiu a obtenção do éster benzílico da glicina **3.45** na forma livre. A reacção de condensação do composto **3.45** com benzaldeído foi conseguida em solução de etanol, com agitação à temperatura ambiente durante a noite e na presença de peneiros moleculares. O *N*-benzilidenoglicinato de benzilo **3.46** foi obtido como um óleo incolor com rendimento de 64%.



Esquema 3.19

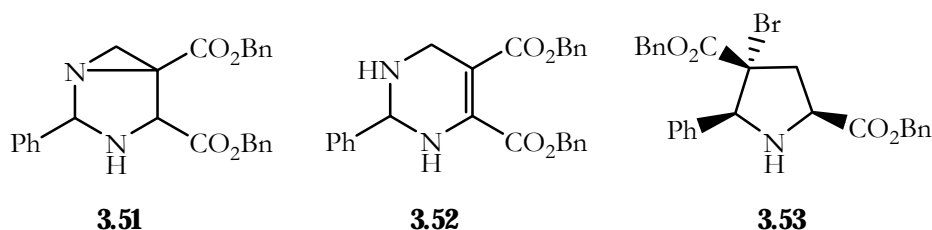
Os primeiros ensaios que efectuámos de reacções de ciclo-adição do composto **3.46** com a 2-halo-2*H*-azirina **1.122g** não mostraram evidência de formação de qualquer produto. Optamos, então, pela utilização da 2*H*-azirina-3-carboxilato de benzilo **3.50**, pois esta é uma azirina que possui um grupo atrator de electrões na posição C-3 do anel, o que a torna num dipolarófilo mais reactivo neste tipo de reacções.

A 2*H*-azirina **3.50** foi preparada de acordo com um procedimento descrito na literatura⁹² que está representado no esquema 3.20. O primeiro passo da síntese envolve a formação do composto dibromado **3.48** por reação de acrilato de benzilo **3.47** com bromo, durante três dias. A reação do composto **3.48** com três equivalentes de azida de sódio, durante oito minutos a 65°C, origina a azida vinílica **3.49**. A 2*H*-azirina **3.50** é então formada por decomposição térmica da azida vinílica **3.49** em tolueno durante cinco horas.



Esquema 3.20

Após a termólise da azida vinílica **3.49** foi realizada a reação com o ileto azometino, gerado a partir da imina **3.46** na presença de acetato de prata e DBN, da qual se isolou um produto com 9% de rendimento. Seria de esperar que a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar do ileto azometino com a 2*H*-azirina **3.50**, conduzisse à formação do ciclo-aducto **3.51** ou **3.52**, produto da abertura de anel de **3.51**.



Observando as estruturas **3.51** e **3.52** podemos aproximadamente prever os seus espectros de RMN ¹H. O composto **3.51** deverá apresentar dois singletos correspondendo aos prótons das posições dois e quatro, um sistema AB referente aos prótons da posição seis do anel e dois sistemas AB relativos ao grupo metileno dos dois ésteres benzílicos. A estrutura **3.52** deverá apresentar um singletto referente ao próton da posição dois, um sistema AB relativo aos prótons da posição seis e dois sistemas AB referentes ao grupo metileno dos ésteres benzílicos.

Analisando o espectro de RMN ¹H (figura 3.5) do produto obtido podemos claramente constatar a existência de um sistema ABX, encontrando-se os duplos dubletos a aproximadamente 2.7, 3.0 e 4.4 ppm e um singletto a aproximadamente 4.9 ppm. O

espectro apresenta igualmente dois sistemas AB correspondentes aos grupos metileno de dois ésteres benzílicos.

Por outro lado, a análise do espectro de RMN ^{13}C (figura 3.6) revelou a existência de seis sinais na região dos carbonos sp^3 , um dos quais um carbono quaternário a aproximadamente 67 ppm. Na região dos carbonos sp^2 encontram-se os sinais correspondentes aos grupos aromáticos e a aproximadamente 170 ppm, dois sinais correspondentes aos grupos carbonilo dos ésteres benzílicos.

De acordo com a informação espectroscópica, os compostos **3.51** e **3.52** são excluídos, uma vez que os espectros de RMN não são consistentes com as possibilidades apresentadas.

O produto da reacção foi igualmente analisado por espectrometria de massa. O espectro de massa apresenta os valores com m/z 494 e 496 de igual intensidade, correspondendo ao ião molecular, o que aponta para que o produto obtido possua um átomo de bromo na sua estrutura. Analisando os picos individualmente por MS/MS, verificou-se um padrão de fragmentação semelhante e, em ambos os casos, a existência de um pico a m/z 323 correspondente à perda do átomo de bromo.

Face aos vários dados espectroscópicos, a estrutura proposta para o produto da reacção consiste na 4-bromo-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de benzilo **3.53**.

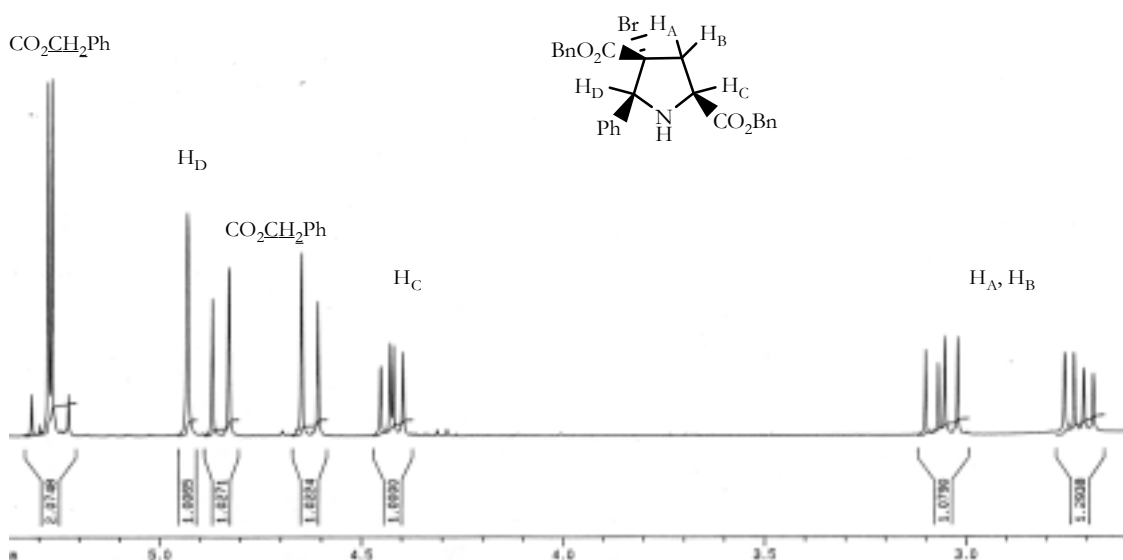


Figura 3.5-Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **3.53**.

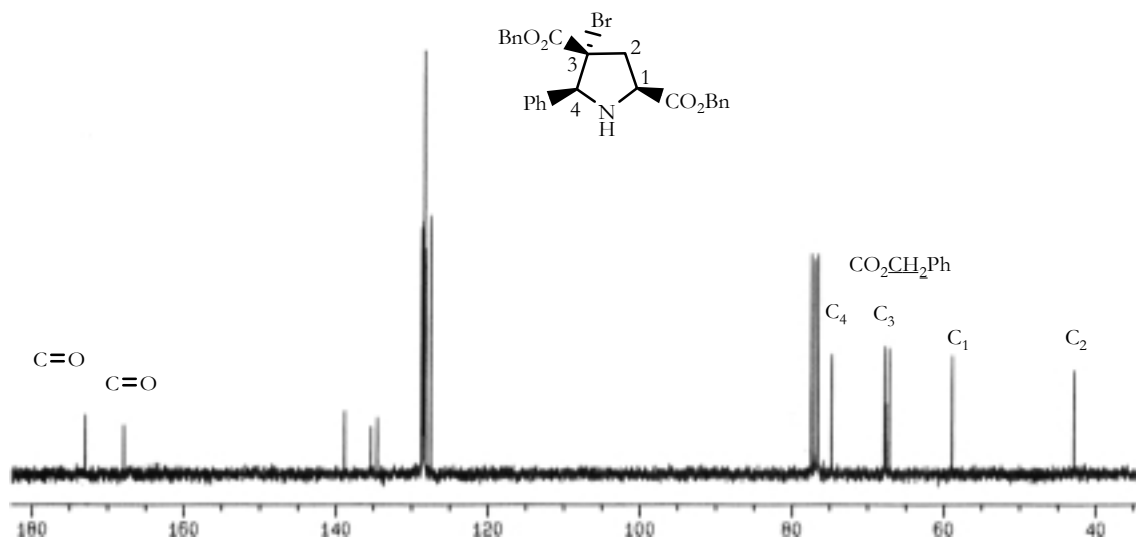
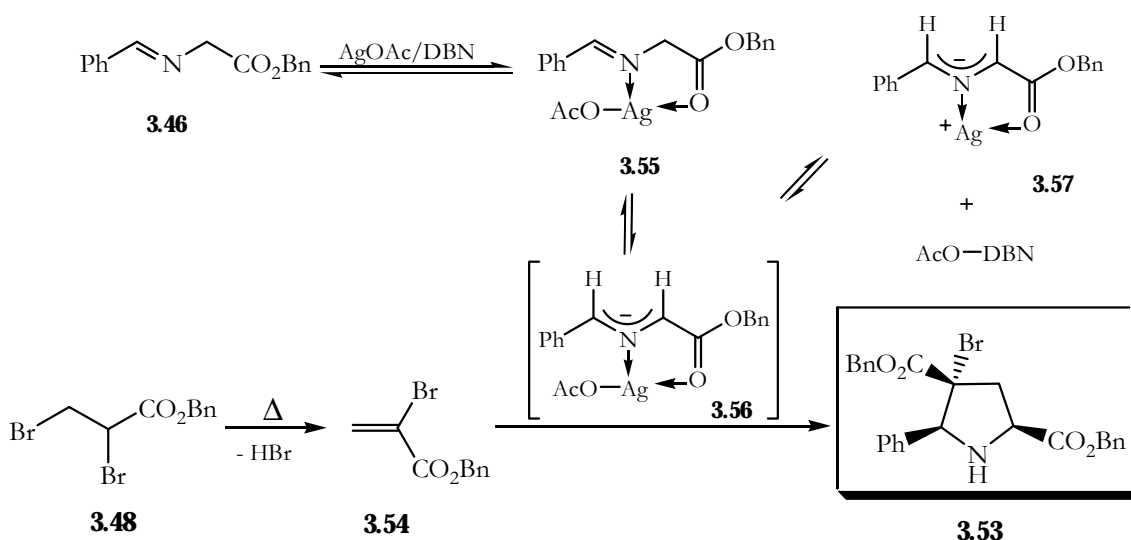


Figura 3.6-Espectro de RMN ^{13}C do composto **3.53**.

A formação do composto **3.53** só é possível considerando a hipótese da azida vinílica **3.49** se encontrar contaminada com o seu precursor, o composto dibromado **3.48**, que na reacção de termólise poderia dar origem ao 1-bromoacrilato de benzilo. Este dipolarófilo reagiria com o ileto azometino **3.56**, gerado por reacção da imina **3.46** com acetato de prata e DBN, originando a pirrolidina bromada **3.53**.

No sentido de confirmar esta observação, foi realizada a termólise do composto **3.48** durante 5 horas, que efectivamente gerou o alqueno **3.54** *in situ* por eliminação de HBr, seguida de reacção de ciclo-adição com o ileto azometino **3.56** (esquema 3.21). Nestas condições, a pirrolidina **3.53** foi obtida com rendimento de 29%.



3.4 Conclusão

Neste capítulo descrevemos o trabalho desenvolvido no âmbito da síntese e reactividade de 2-halo-2*H*-azirinas, nomeadamente em reacções térmicas de 2-halo-2*H*-azirinas e de haloazidoalquenos, em reacções com o nucleófilo 1,2-diaminociclo-hexano e em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.

O estudo de termólise de haloazidoalquenos e de 2-halo-2*H*-azirinas realizado anteriormente no grupo de investigação⁸⁷ conduziu ao desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese de 4-haloisoxazóis. A contribuição deste trabalho permitiu constatar que esta via sintética não se encontra limitada à participação de nitrenos vinílicos com um grupo benzoílo conjugado. Azidas vinílicas com grupos carbonilo conjugados contendo um substituinte etoxicarbonilo ou um grupo metilo nas azidas vinílicas conduziram à síntese eficiente de 4-bromo e 4-cloroisoxazóis, com rendimentos entre 40 e 88%. Uma nova 2-halo-2*H*-azirina, a 2-bromo-2-fenil-2*H*-azirina-3-carboxilato de etilo, foi preparada e a sua termólise estudada. No entanto, as condições utilizadas na tentativa de preparação de haloindóis por reacção de expansão de anel da 2*H*-azirina anterior não nos permitiram o isolamento de qualquer produto de reacção.

A reacção de 2-bromo-2*H*-azirinas com o bis-nucleófilo 1,2-diaminociclo-hexano foi estudada originando, após optimização das condições reaccionais, a síntese de α -diminas cíclicas com retenção de configuração dos centros quirais provenientes do bis-nucleófilo.

No âmbito das reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar, desenvolvemos estudos de reactividade de 2*H*-azirinas actuando como dipolarófilos e estudos preliminares de reactividade de aziridinas e 2*H*-azirinas sob condições de fotólise.

Foi possível a preparação de uma nova 2-halo-2*H*-azirina substituída com uma cadeia lateral contendo um alqueno terminal, a 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de alilo. Esta 2*H*-azirina possui as características estruturais adequadas para a geração por fotólise de um íleto de nitrilo que poderá participar na ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular. No entanto, os estudos preliminares efectuados não permitiram o isolamento de qualquer produto de ciclo-adição.

A 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo foi utilizada como dipolarófilo na reacção com o íleto azometino, gerado a partir da (3*S*,2*R*)-3-fenilaziridina-2-

carboxilato de etilo sob condições de termólise, originando a 2,5-difenilpirimidina-4,6-dicarboxilato com rendimento de 12%. Esta reacção constitui o segundo exemplo conhecido de ciclo-adições 1,3-dipolar envolvendo 2-halo-2*H*-azirinas como dipolarófilos.

Foi igualmente estudada a reactividade de iletos azometinos, nomeadamente por geração por fotólise a partir da (3*S*,2*R*)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo e a partir do *N*-benzilidenoglicinato de benzilo, na ciclo-adição 1,3-dipolar. Deste estudo foi possível a síntese do 5-fenil-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole-tricarboxilato de 2-etil-3,4-dimetilo e da 4-bromo-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de benzilo.

CAPÍTULO 4

Parte Experimental

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.1 | Aparelhagem utilizada | 125 |
| 4.2 | Solventes e Reagentes | 127 |
| 4.3 | Sínteses referentes ao Capítulo 2 | 128 |
| 4.3.1 | Síntese de tiazolidinas | 128 |
| 4.3.2 | Síntese de <i>N</i> -aciltiazolidinas | 129 |
| 4.3.3 | Síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>d</i>]tiazóis | 132 |
| 4.4 | Sínteses referentes ao Capítulo 3 | 142 |
| 4.4.1 | Síntese de iletos de fósforo | 142 |
| 4.4.2 | Síntese de cloro- e bromoazidoalquenos | 143 |
| 4.4.3 | Síntese de 2 <i>H</i> -azirinas | 145 |
| 4.4.4 | Síntese de 4-cloro- e 4-bromoisoxazóis | 146 |
| 4.4.5 | Síntese de quinoxalinas | 148 |
| 4.4.6 | Reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar | 150 |
| 4.5 | Cristalografia de Raios-X | 154 |
| 4.6 | Dicroísmo circular | 156 |

Neste capítulo encontram-se descritos os procedimentos experimentais de todas as sínteses e reacções efectuadas no trabalho realizado. A caracterização dos compostos foi efectuada através de várias técnicas espectroscópicas, análise elemental, ponto de fusão e rotação óptica.

4.1 Aparelhagem utilizada

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrómetros:

- Brucker AMX300 (300 MHz e 75,5 MHz)
- Varian Unity-500 (500 MHz e 125,5 MHz)

Excepto nos casos indicados, o solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e o padrão interno foi o tetrametilsilano (TMS). Os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm e os valores das constantes de acoplamento em Hz.

Espectroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrómetro Philips, modelo PU 9800 FTIR.

Foram utilizadas pastilhas de KBr ou placas de NaCl para obter os espectros.

Espectrometria de Massa

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro VG Micromass 7070E. Os métodos de ionização utilizados foram o impacto electrónico (70 eV).

GC-MS

Os cromatogramas foram obtidos num cromatógrafo HP Agilent 6890 Series, utilizando uma coluna HP SMS (29,9 x 250 x 0,25 μm). Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro HP 5973 MSD.

Método: Injecção = 220°C; 70 (2), 10/200(5), 10/270(20).

Método de injecção: split

Volume de injecção = 1.0 µL

Difracção de Raios-X

A análise estrutural por difracção de Raios-X foi efectuada num difractor Enraf-Nonius CAD-4, à temperatura ambiente, utilizando ω - 2θ scans até $\theta_{\max} = 25,07^\circ$.

Análise Elemental

A análise elemental dos compostos preparados foi efectuada num aparelho EA 1108 CHNS-O da Fisons Instruments.

Rotação Específica

A rotação específica foi medida num polarímetro Optical Activity AA-5.

Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio de placa aquecida Leitz Wetzlar, modelo 799.

Cromatografia

As reacções foram controladas por cromatografia em camada fina (TLC) usando placas de gel de sílica 60 F₂₅₄ (com suporte de alumínio) fornecidas pela Merck e pela Macherey-Nagel.

A maior parte dos compostos foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, usando gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecida pela Merck, Macherey-Nagel ou Fluka.

4.2 Solventes e Reagentes

Diclorometano e Clorofórmio

Foram refluxados na presença de cloreto de cálcio, durante 3 horas e em seguida destilados.

Éter etílico, Hexano, Tolueno e Tetra-hidrofurano

Foram refluxados na presença de sódio, usando benzofenona como indicador e em seguida destilados.

Acetato de Etilo e Acetonitrilo

Foram refluxados na presença de pentóxido de fósforo ou de carbonato de potássio durante 3 horas e em seguida destilados.

Etanol e Metanol

Foram aquecidos a refluxo durante 2 horas com magnésio (5 g/l) na presença de palhetas de iodo (0,5 g/l), seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio.

Dimetilformamida (DMF)

Foi tratada durante 24 horas com óxido de cálcio previamente activado a 500 °C. Após decantação, adicionou-se hidróxido de sódio e agitou-se durante 1 hora. O solvente foi seguidamente decantado, destilado e guardado sobre peneiros moleculares.

Piridina e Trietilamina

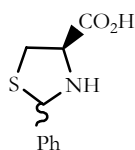
Foram destiladas e guardadas sobre palhetas de hidróxido de sódio.

Todos os restantes reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Merck, Fluka ou Lancaster e foram utilizados directamente, excepto quando se referir o contrário.

4.3 Sínteses referentes ao Capítulo 2

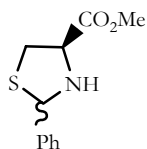
4.3.1 Síntese de tiazolidinas

Ácido 2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico 2.4



O ácido 2-feniltiazolidina-4-carboxílico foi preparado com base num procedimento descrito na literatura e isolado como uma mistura de diastereoisómeros ($2R,4R$) e ($2S,4R$).¹¹⁰ A uma solução de *L*-cisteína (40 mmol) em água (40 mL) adicionar uma solução de benzaldeído (40 mmol) em etanol (30 mL). Agitar a mistura de reacção durante 17 horas à temperatura ambiente. O produto sólido que se forma é filtrado e lavado com éter etílico (94%).

2-Fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.14



A 2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo foi preparada com base num procedimento descrito na literatura.¹¹⁰ A uma solução de hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (15 mL), adicionar lentamente hidrogenocarbonato de potássio (20 mmol) seguido de uma solução de benzaldeído (22 mmol) em etanol (15 mL). Agitar a mistura de reacção durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto obtido é um óleo (90%), sendo isolado como uma mistura de diastereoisómeros ($2R,4R$) e ($2S,4R$).

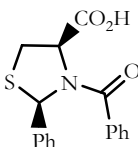
4.3.2 Síntese de N-aciltiazolidinas

4.3.2.1 Síntese de ácidos (2R,4R)-N-acil-2-feniltiazolidina-4-carboxílicos

Procedimento geral

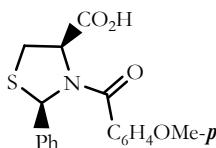
Os ácidos (2R,4R)-N-acil-2-feniltiazolidina-4-carboxílicos foram preparados com base num procedimento descrito na literatura.¹⁰⁸ A uma solução da tiazolidina (29.1 mmol) em THF (60 mL), arrefecida a -10°C , adicionar trietilamina (72.2 mmol), gota a gota. Agitar 15 minutos à temperatura ambiente e evaporar o solvente. Dissolver o sal de trietilamina em THF (90 mL) e arrefecer a solução a -10°C . Adicionar o cloreto de ácido (34.9 mmol) gota a gota, agitar à temperatura ambiente durante 1 hora e evaporar o solvente. Tratar o resíduo com água (150 mL) e com HCl a 25% até pH=3 e extrair com acetato de etilo. Lavar a fase orgânica com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente a pressão reduzida.

Ácido (2R,4R)-N-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico 2.5a



O composto **2.5a** foi isolado como um sólido (76%). p.f. $153.6-155.3^{\circ}\text{C}$ (cristalização a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$): obtido, C, 65.2; H, 4.9; N, 4.3; S, 10.4; calculado, C, 65.2; H, 4.8; N, 4.5; S, 10.2%. δ_{H} ($T=50^{\circ}\text{C}$) 3.37 (1H, dd, J 12.3 e 7.0 Hz, SCH_2 -), 3.54 (1H, dd, J 12.3 e 7.0 Hz, SCH_2 -), 5.19 (1H, aprox. t, J 7.0 Hz, $-\text{CHCOOH}$), 6.17 (1H, s, $-\text{CHPh}$) e 7.19-7.40 (10H, m, Ar-H); m/z 313 (M^+ , 0.1%), 241 (25), 105 (100), 77 (54). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +147$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).

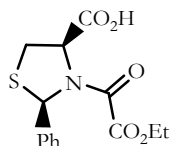
Ácido (2R,4R)-2-fenil-N-(p-metoxibenzoil)tiazolidina-4-carboxílico 2.5c



O composto **2.6** foi isolado como uma espuma (50%). Análise elemental ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$): obtido, C, 62.5; H, 5.0; N, 3.6; calculado, C, 63.0; H, 5.0; N, 4.1%. δ_{H} 3.37 (1H, dd, J 12.3 e

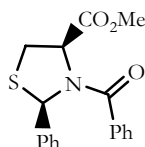
7.0 Hz, SCH₂-), 3.48 (1H, dd, *J* 12.3 e 7.0 Hz, SCH₂-), 3.78 (3H, s), 5.20 (1H, aprox. t, *J* 7.0 Hz, -CHCOOH), 6.23 (1H, s, -CHPh), 6.76-6.79 (2H, d, *J* 9.0 Hz, Ar-H) e 7.27-7.38 (7H, m, Ar-H); *m/z* 343 (M⁺, 0.1%), 271 (16), 135 (100), 77 (15).

Ácido (2R,4R)-N-etoxioxalil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico 2.5e



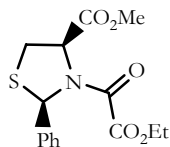
O composto **2.7** foi isolado como um sólido (82%). p.f. 126.5-128 °C (cristalização a partir de éter etílico-hexano). Análise Elemental (C₁₄H₁₅NO₅S): obtido, C, 54.6; H, 5.0; N, 4.4; S, 10.7; calculado C, 54.4; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.4%. δ_H (foram observados dois rotâmeros) 0.94 e 1.34 (3H, 2xt), 3.43-3.48 (2H, m), 3.69-3.75, 3.86-3.92 e 4.29-4.33 (2H, m), 5.18 e 5.53 (1H, aprox. 2xt, -CHCOOH), 6.32 e 6.40 (1H, 2xs, -CHPh), 7.31-7.38 (3H, m, Ar-H), 7.52-7.61 (2H, m, Ar-H); *m/z* [o produto foi tratado com diazometano originando o éster metílico respectivo] 323 (M⁺, 7%), 264 (11), 237 (57), 222 (100), 162 (40), 121 (53), 77 (31) and 59 (17). $[\alpha]_D^{25} = +40$ (*c*=0.1, CH₂Cl₂).

(2R,4R)-N-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.15



O composto **2.15** foi isolado como um sólido (84%). p.f. 72.2-73.7°C (cristalização a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental (C₁₈H₁₇NO₃S): obtido, C, 65.7; H, 5.3; N, 4.1; calculado, C, 66.0; H, 5.2; N, 4.3%. À temperatura ambiente o espectro de ¹H RMN apresenta sinais muito alargados; *m/z* 327 (M⁺, 1%), 268 (5), 222 (9), 105 (100) e 77 (32).

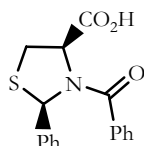
(2R,4R)-N-etoxioxalil-2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.16



O composto **2.16** foi isolado como um sólido (75%). p.f. 100.8-101.8 °C (cristalização a partir de THF-éter etílico). Análise Elemental (C₁₅H₁₇NO₅S): obtido, C, 56.1; H, 5.6; N, 4.5; S, 9.8; calculado C, 55.7; H, 5.3; N, 4.3; S, 9.9%. δ_H (foram observados dois rotâmeros) 0.93

e 1.35 (3H, 2xt, COOCH₂CH₃), 3.35-3.48 (2H, m), 3.69-3.91 e 4.28-4.32 (2H, m), 3.80 e 3.88 (3H, 2xs), 5.13 e 5.47 (1H, dd e aprox. t, -CHCOOMe), 6.33 e 6.41 (1H, 2xs, -CHPh), 7.28-7.37 e 7.51-7.53 e 7.63-7.66 (5H, m, Ar-H); *m/z* 323 (M⁺, 4%), 237 (51), 222 (100), 162 (41), 121 (48), 104 (41), 86 (26), 77 (21) and 59 (23). $[\alpha]_D^{25} = +189$ (*c*=0.1, CH₂Cl₂).

Síntese do ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico **2.5a** a partir de (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.14**

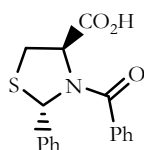


O ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico **2.5a** foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹¹¹ Dissolver a *N*-acil-2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo (1 mmol) e iodeto de metilo (4 mmol) em acetato de etilo (1.3 mL). Proteger da luz e refluxar durante 6 horas em atmosfera de azoto. Adicionar água (5 mL), acidificar com solução aquosa de ácido clorídrico 1M e extrair com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água e com solução saturada de NaCl. Evapora-se o solvente orgânico. Adicionar uma solução saturada de NaHCO₃ ao resíduo obtido e lavar com diclorometano. Acidificar a fase aquosa com solução concentrada de HCl e extrair com acetato de etilo. Secar a fase orgânica e evaporar o solvente para obter o ácido (2*R*,4*R*)-*N*-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico **2.5a** com 74% de rendimento. O produto foi identificado por comparação com a espécie preparada anteriormente.

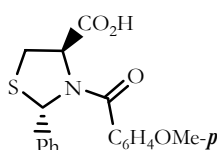
4.3.2.2 Síntese de ácidos (2*S*,4*R*)-*N*-acil-2-feniltiazolidina-4-carboxílicos

Procedimento geral

Os ácidos (2*S*,4*R*)-*N*-acil-2-feniltiazolidina-4-carboxílicos foram preparados por adaptação de um procedimento descrito na literatura.¹⁰⁸ A uma solução da tiazolidina (4.88 mmol) em piridina seca (12 mL), à temperatura de -10°C, adicionar o cloreto de ácido (9.75 mmol), gota a gota. Após 4 horas a 0°C, a solução foi tratada com água (20 mL) à temperatura ambiente e com HCl a 25% até se atingir pH 3. Extrair com acetato de etilo. Lavar a fase orgânica com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente orgânico.

Ácido (2*S*,4*R*)-*N*-benzoil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico 2.5b

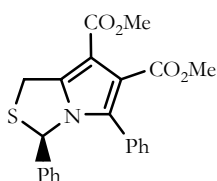
O composto **2.5b** foi isolado com uma espuma (44%). Análise elemental ($C_{17}H_{15}NO_3S$): obtido, C, 65.0; H, 5.0; N, 4.8; calculado, C, 65.2; H, 4.8; N, 4.5%. À temperatura ambiente o espectro de 1H RMN apresenta sinais muito alargados; m/z 313 (M^+ , 0.1%), 268 (0.5), 251 (0.6), 241 (62), 105 (100) e 77 (70). $[\alpha]_D^{25} = -146$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).

Ácido (2*S*,4*R*)-2-fenil-*N*-(*p*-metoxibenzoil)tiatzolidina-4-carboxílico 2.5d

O produto foi isolado como uma espuma (75%, e.d. 50%). O isómero (2*S*,4*R*) **2.5d** puro foi separado por cristalização selectiva com éter etílico (25%). Análise elemental ($C_{18}H_{17}NO_4S$): obtido, C, 62.3; H, 5.0; N, 3.9; S, 9.0; calculado, C, 63.0; H, 5.0; N, 4.1; S, 9.3%. À temperatura ambiente o espectro de 1H RMN apresenta sinais muito alargados.

4.3.3 Síntese de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis**Procedimento geral**

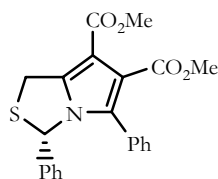
Preparar uma solução de ácido *N*-acil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico (5 mmol) e dipolarófilo (7.5 mmol) em anidrido acético (20 mL). Aquecer a refluxo durante 4 horas. Arrefecer à temperatura ambiente e diluir com CH_2Cl_2 (50 mL). Lavar a fase orgânica com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar. Os produtos obtidos foram separados por cromatografia em coluna.

(3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo 2.18

O composto **2.18** foi preparado pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5a**, utilizando acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi

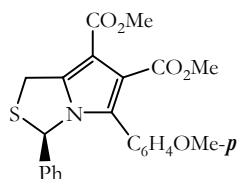
purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O produto obtido é um óleo alaranjado (90%). δ_H 3.66 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.43 (1H, d, J 15.1 Hz, SCH₂-), 4.57 (1H, dd, J 15.1 e 1.7 Hz, SCH₂-), 6.32 (1H, d, J 1.7 Hz, -CHPh), 6.69-6.73 (2H, m, Ar-H), 7.02-7.05 (2H, m, Ar-H) e 7.09-7.22 (6H, m, Ar-H); m/z 393 (M⁺, 48%), 361 (64), 272 (73), 240 (47), 121 (100) e 77 (22); HRMS (EI) (C₂₂H₁₉NO₄S): obtido, 393.10375; calculado, 393.10349. $[\alpha]_D^{25} = +201$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).

(3S)-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo 2.19



O composto **2.19** foi preparado pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5b**, utilizando acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O produto obtido é um óleo alaranjado (83%). δ_H 3.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.42 (1H, d, J 15.1 Hz, SCH₂-), 4.57 (1H, dd, J 15.1 e 1.7 Hz, SCH₂-), 6.32 (1H, d, J 1.7 Hz, -CHPh), 6.71-6.74 (2H, m, Ar-H) e 7.01-7.21 (8H, m, Ar-H); m/z 393 (M⁺, 53%), 361 (79), 272 (99), 121 (100) e 77 (46). $[\alpha]_D^{25} = -209$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).

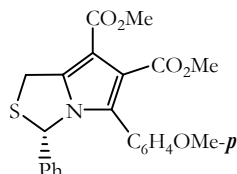
(3R)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo 2.20



O composto **2.20** foi preparado pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5c**, utilizando acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O produto obtido é um sólido (85%). p.f. 94.7-96.4°C (cristalização a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental (C₂₃H₂₁NO₅S): obtido, C, 65.0; H, 5.1; N, 3.2; S, 7.4; calculado, C, 65.2; H, 5.0; N, 3.3; S, 7.6%. δ_H 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.41 (1H, d, J 15.1 Hz, SCH₂-), 4.56 (1H, dd, J 15.1 e 1.4 Hz, SCH₂-), 6.28 (1H, d, J 1.4 Hz, -CHPh), 6.69 (2H, d, J 8.5 Hz, Ar-H), 6.72-6.79 (2H, m,

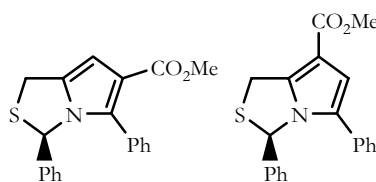
Ar-H), 6.96 (2H, d, J 8.5 Hz, Ar-H) e 7.11-7.16 (3H, m, Ar-H); m/z 423 (M^+ , 89%), 341 (22), 301 (100), 281 (61), 207 (97) e 73 (33). $[\alpha]_D^{25} = +230$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

(3S)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo 2.21



O composto **2.21** foi preparado pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5d**, utilizando acetileno dicarboxilato de dimetilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O produto obtido é um sólido (92%). p.f. 91.8-93.6°C (cristalização a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$): obtido, C, 64.8; H, 5.0; N, 3.2; S, 7.8; calculado, C, 65.2; H, 5.0; N, 3.3; S, 7.6%. δ_H 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.42 (1H, d, J 15.1 Hz, SCH_2^-), 4.56 (1H, dd, J 15.1 e 1.6 Hz, SCH_2^-), 6.28 (1H, d, J 1.6 Hz, $-\text{CHPh}$), 6.69 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H), 6.73-6.76 (2H, m, Ar-H), 6.95 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H) e 7.14-7.17 (3H, m, Ar-H); m/z 423 (M^+ , 93%), 301 (100), 286 (60), 207 (25), 185 (18), 135 (15) e 77 (10). $[\alpha]_D^{25} = -224$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

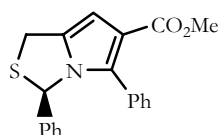
(3R)-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de metilo 2.22 e (3R)-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-7-carboxilato de metilo 2.23



Os compostos **2.22** e **2.23** foram preparados pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5a**, utilizando propiolato de metilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)] originando uma mistura de pirrolo[1,2-c]tiazóis na proporção de 62:38 e com rendimento de 68%. **2.22** δ_H 3.64 (3H, s), 4.12 (1H, dd, J 13.3 e 0.9 Hz, SCH_2^-), 4.36 (1H, aprox. dt, J 13.3 e 1.1 Hz, SCH_2^-), 6.21 (1H, d, J 0.9 Hz, $-\text{CHPh}$), 6.50 (1H, aprox. t, J 1.1 Hz), 6.69-6.73 (2H, m, Ar-H), 7.01-7.04 (2H, m, Ar-H) e 7.10-7.22 (6H, m, Ar-H); **2.23** δ_H 3.86 (3H, s), 4.41 (1H, d, J 15.0 Hz, SCH_2^-), 4.54 (1H, dd, J 15.0 e 1.5 Hz, SCH_2^-), 6.54 (1H, sl), 6.75 (1H, s), 6.78-6.79 (2H, m, Ar-H) e 7.01-7.18 (8H, m, Ar-H);

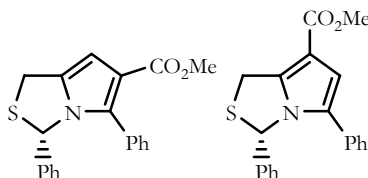
GC-MS: 2.22 m/z 335 (M^+ , 70%), 214 (100), 198 (53), 182 (14) e 121 (22); **2.23** m/z 335 (M^+ , 81%), 320 (25), 214 (100), 182 (14), 155 (18) e 121 (31).

O componente maioritário (**2.22**) foi separado por cristalização selectiva (éter etílico-hexano).



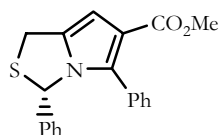
2.22 p.f. 125.8-127.3°C. Análise elemental ($C_{20}H_{17}NO_2S$): obtido, C, 71.7; H, 5.2; N, 4.3; calculado, C, 71.6; H, 5.1; N, 4.2%. δ_H 3.64 (3H, s), 4.12 (1H, dd, J 13.3 e 0.9 Hz, SCH_2^-), 4.36 (1H, aprox. dt, J 13.3 e 1.1 Hz, SCH_2^-), 6.21 (1H, d, J 0.9 Hz, $-CHPh$), 6.50 (1H, aprox. t, J 1.1 Hz), 6.69-6.73 (2H, m, Ar-H), 7.01-7.04 (2H, m, Ar-H) e 7.10-7.22 (6H, m, Ar-H) [atribuição baseada num espectro COSY ($^1H, ^1H$)]; m/z 335 (M^+ , 70%), 214 (100), 198 (53), 182 (14) e 121 (22). $[\alpha]_D^{25} = +348$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).

(3S)-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de metilo 2.24 e (3S)-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-7-carboxilato de metilo 2.25



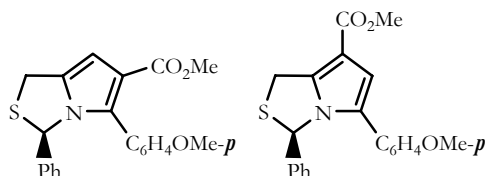
Os compostos **2.24** e **2.25** foram preparados pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5b**, utilizando propiolato de metilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)] originando uma mistura de pirrolo[1,2- η]tiazóis na proporção de 64:36 e com rendimento de 55%. **2.24** δ_H 3.65 (3H, s), 4.12 (1H, dd, J 13.3 e 1.0 Hz, SCH_2^-), 4.36 (1H, aprox. dt, J 13.3 e 1.1 Hz, SCH_2^-), 6.21 (1H, d, J 0.9 Hz, $-CHPh$), 6.50 (1H, aprox. t, J 1.1 Hz), 6.69-6.72 (2H, m, Ar-H), 7.01-7.05 (2H, m, Ar-H) e 7.11-7.20 (6H, m, Ar-H); **2.25** δ_H 3.87 (3H, s), 4.42 (1H, d, J 15.1 Hz, SCH_2^-), 4.55 (1H, dd, J 15.1 e 1.6 Hz, SCH_2^-), 6.54 (1H, d, J 1.6 Hz, $-CHPh$), 6.76 (1H, s), 6.77-6.81 (2H, m, Ar-H) e 7.12-7.20 (8H, m, Ar-H); **GC-MS: 2.24** m/z 335 (M^+ , 53%), 283 (19), 214 (100), 198 (58), e 121 (31); **2.25** m/z 335 (M^+ , 81%), 320 (25), 214 (100), 155 (18) e 121 (31).

O componente maioritário (**2.24**) foi separado por cristalização selectiva (éter etílico-hexano).



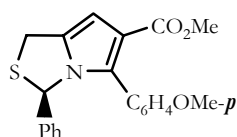
2.24 p.f. 118-119.6°C. Análise elemental ($C_{20}H_{17}NO_2S$): obtido, C, 71.9; H, 4.8; N, 3.8; calculado, C, 71.6; H, 5.1; N, 4.2%. δ_H 3.65 (3H, s), 4.12 (1H, dd, J 13.3 e 1.0 Hz, SCH₂-), 4.36 (1H, aprox. dt, J 13.3 e 1.1 Hz, SCH₂-), 6.21 (1H, d, J 0.9 Hz, -CHPh), 6.50 (1H, aprox. t, J 1.1 Hz), 6.69-6.72 (2H, m, Ar-H), 7.01-7.05 (2H, m, Ar-H) e 7.11-7.20 (6H, m, Ar-H); m/z 335 (M^+ , 53%), 283 (19), 214 (100), 198 (58), e 121 (31). $[\alpha]_D^{25} = -310$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).

(3R)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de metilo 2.26 e (3R)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-7-carboxilato de metilo 2.27



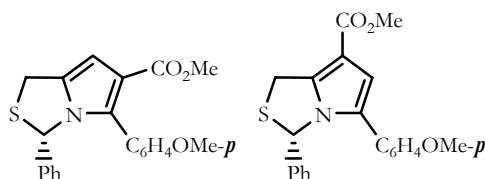
Os compostos **2.26** e **2.27** foram preparados pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5c**, utilizando propiolato de metilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)] originando uma mistura de pirrolo[1,2-*d*]tiazóis na proporção de 70:30 e com rendimento de 55%. **2.26** δ_H 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J 13.3 e 0.7 Hz, SCH₂-), 4.35 (1H, aprox. d, J 13.3 Hz, SCH₂-), 6.19 (1H, sl, -CHPh), 6.48 (1H, sl), 6.70 (2H, d, J 8.7 Hz, Ar-H), 6.69-6.75 (2H, m, Ar-H), 6.95 (2H, d, J 8.7 Hz, Ar-H) e 7.13-7.16 (3H, m, Ar-H); **2.27** δ_H 3.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.40 (1H, d, J 15.0 Hz, SCH₂-), 4.53 (1H, dd, J 15.0 e 1.6 Hz, SCH₂-), 6.46 (1H, d, J 1.6 Hz, -CHPh), 6.67 (1H, s), 6.71 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H), 6.78-6.81 (2H, m, Ar-H), 7.04 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H) e 7.14-7.19 (3H, m, Ar-H); **GC-MS: 2.26** m/z 365 (M^+ , 57%), 243 (78), 228 (100), 212 (9), 121 (10) e 77 (4); **2.27** m/z 365 (M^+ , 58%), 243 (100), 228 (10), 185 (11), 134 (10), 121 (8) e 77 (3).

O componente maioritário (**2.26**) foi separado por cristalização selectiva (éter etílico-hexano).



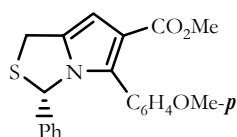
2.26 p.f. 135-137°C. Análise elemental ($C_{21}H_{19}NO_3S$): obtido, C, 69.2; H, 5.4; N, 3.7; S, 9.2; calculado, C, 69.0; H, 5.2; N, 3.8; S, 8.8%. δ_H 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J 13.3 e 0.7 Hz, SCH_2 -), 4.35 (1H, aprox. d, J 13.3 Hz, SCH_2 -), 6.19 (1H, sl, $-CHPh$), 6.48 (1H, sl), 6.70 (2H, d, J 8.7 Hz, Ar-H), 6.69-6.75 (2H, m, Ar-H), 6.95 (2H, d, J 8.7 Hz, Ar-H) e 7.13-7.16 (3H, m, Ar-H); m/z 365 (M^+ , 57%), 243 (78), 228 (100), 212 (9), 121 (10) e 77 (4). $[\alpha]_D^{25} = +241$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2).

(3S)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de metilo 2.28 e (3S)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-7-carboxilato de metilo 2.29



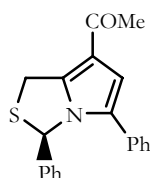
Os compostos **2.28** e **2.29** foram preparados pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5d**, utilizando propiolato de metilo como dipolarófilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)] originando uma mistura de pirrolo[1,2- δ]tiazóis na proporção de 79:21 e com rendimento de 47%. **2.28** δ_H 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J 13.3 e 1.0 Hz, SCH_2 -), 4.35 (1H, aprox. dt, J 13.3 e 1.0 Hz, SCH_2 -), 6.19 (1H, d, J 1.0 Hz, $-CHPh$), 6.48 (1H, aprox. t, J 1.0 Hz), 6.70 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H), 6.72-6.75 (2H, m, Ar-H), 6.95 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H) e 7.13-7.16 (3H, m, Ar-H); **2.29** δ_H 3.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.40 (1H, d, J 15.0 Hz, SCH_2 -), 4.52 (1H, dd, J 15.0 e 1.5 Hz, SCH_2 -), 6.46 (1H, d, J 1.5 Hz, $-CHPh$), 6.67 (1H, s), 6.71 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H), 6.68-6.80 (2H, m, Ar-H), 7.04 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H) e 7.12-7.18 (3H, m, Ar-H); **GC-MS: 2.28** m/z 365 (M^+ , 54%), 243 (73), 228 (100), 121 (3) e 77 (3); **2.29** m/z 365 (M^+ , 57%), 243 (100), 228 (12), 121 (10) e 77 (3).

O componente maioritário (**2.28**) foi separado por cristalização selectiva (éter etílico-hexano).



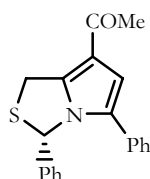
2.28 p.f. 110-113.5°C. Análise elemental ($C_{21}H_{19}NO_3S$): obtido, C, 68.8; H, 5.2; N, 3.4; S, 8.6; calculado, C, 69.0; H, 5.2; N, 3.8; S, 8.8%. δ_H 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J 13.3 e 1.0 Hz, SCH₂-), 4.35 (1H, aprox. dt, J 13.3 e 1.0 Hz, SCH₂-), 6.19 (1H, d, J 1.0 Hz, -CHPh), 6.48 (1H, aprox. t, J 1.0 Hz), 6.70 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H), 6.72-6.75 (2H, m, Ar-H), 6.95 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H) e 7.13-7.16 (3H, m, Ar-H); m/z 365 (M^+ , 54%), 243 (73), 228 (100), 121 (3) e 77 (3). $[\alpha]_D^{25} = +240$ ($c=1$, CH₂Cl₂).

(3R)-7-Acetil-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole 2.30



O composto **2.30** foi preparado pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5a**, utilizando metil vinil cetona (25 mmol) como dipolarófilo e o tempo de reacção foi de 15 horas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (5:1), hexano-acetato de etilo (4:1) e hexano-acetato de etilo (3:1)]. O produto obtido é um óleo alaranjado (37%). δ_H 2.46 (3H, s), 4.45 (1H, d, J 15.4 Hz, SCH₂-), 4.58 (1H, dd, J 15.4 e 1.8 Hz, SCH₂-), 6.52 (1H, d, J 1.8 Hz, -CHPh), 6.66 (1H, s), 6.77-6.81 (2H, m, Ar-H), 7.10-7.45 (7H, m, Ar-H) e 7.72-7.75 (1H, m, Ar-H); m/z 319 (M^+ , 100%), 198 (77), 121 (76) e 77 (38). $[\alpha]_D^{25} = +143$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).

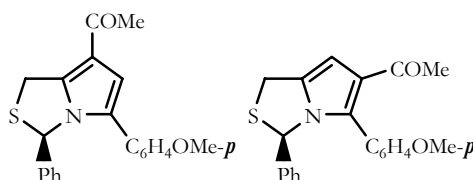
(3S)-7-Acetil-3,5-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole 2.31



O composto **2.31** foi preparado pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5b**, utilizando metil vinil cetona (25 mmol) como dipolarófilo e o tempo de reacção foi de 15

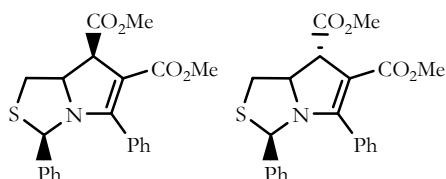
horas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (5:1), hexano-acetato de etilo (4:1) e hexano-acetato de etilo (3:1)]. O produto obtido é um óleo alaranjado (24%). δ_H 2.45 (3H, s), 4.43 (1H, d, J 15.4 Hz, SCH₂-), 4.56 (1H, dd, J 15.4 e 1.8 Hz, SCH₂-), 6.50 (1H, d, J 1.8 Hz, -CHPh), 6.67 (1H, s), 6.77-6.78 (2H, m, Ar-H), 7.10-7.41 (7H, m, Ar-H) e 7.70-7.73 (1H, m, Ar-H); m/z 319 (M⁺, 100%), 286 (20), 198 (66), 182 (29), 121 (30) e 77 (9). $[\alpha]_D^{25} = -122$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).

(3R)-7-Acetil-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole 2.32 e (3R)-6-Acetil-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole 2.33



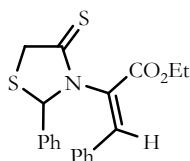
Os compostos **2.32** e **2.33** foram preparados pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5c**, utilizando metil vinil cetona (25 mmol) como dipolarófilo e o tempo de reacção foi de 15 horas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1) e hexano-acetato de etilo (2:1)] originando uma mistura de pirrolo[1,2-*d*]tiazóis **2.32** e **2.33** na proporção de 88:12 e com rendimento de 5%. O produto obtido foi isolado como um óleo alaranjado. **2.22** δ_H (500 MHz) 2.45 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.44 (1 H, d, J 15.4 Hz, SCH₂-), 4.56 (1H, dd, J 15.4 e 1.7 Hz, SCH₂-), 6.44 (1H, d, J 1.7 Hz, -CHPh), 6.60 (1H, s), 6.69-6.75 (2H, m, Ar-H), 6.78-6.80 (2H, m, Ar-H), 7.03 (2H, d, J 8.8 Hz, Ar-H), 7.15-7.17 (3H, m, Ar-H); δ_C (125 MHz) 27.6, 30.5, 55.2, 65.1, 112.9, 113.8, 125.3, 125.5, 128.4, 128.8, 129.3, 131.5, 141.2, 141.3, 159.1 e 193.8; m/z 349 (M⁺, 62%), 282 (5), 227 (100), 212 (30), 121 (10) e 77 (6). **2.33** δ_H (500 MHz) 2.22 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J 13.4 e 0.9 Hz, SCH₂-), 4.36 (1 H, dl, J 13.4 Hz, SCH₂-), 6.07 (1H, sl, -CHPh), 6.51 (1H, sl), 6.69-6.75 (4H, m, Ar-H), 6.88 (2H, d, J 8.4 Hz, Ar-H), 7.15-7.17 (3H, m, Ar-H); m/z 349 (M⁺, 60%), 281 (62), 227 (100), 207 (92), 147 (20) e 73 (48).

(3R,7R)-3,5-difenil-7,7a-di-hidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo 2.38 e (3R,7S)-3,5-difenil-7,7a-di-hidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetilo 2.39



Os compostos **2.38** e **2.39** foram preparados pelo procedimento geral a partir da tiazolidina **2.5a**, utilizando fumarato de dimetilo como dipolarófilo e o tempo de reacção foi de 15 horas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1) e hexano-acetato de etilo (2:1)] originando uma mistura de diastereoisómeros na proporção de 67:33 e com rendimento de 36%. O produto obtido foi isolado na forma de um óleo. *Componente maioritário:* δ_H 3.08 (1H, dd, J 10.6 e 8.4 Hz, SCH₂-), 3.26 (1H, dd, J 10.6 e 6.9 Hz, SCH₂-), 3.56 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (1H, d, J 2.5 Hz, -CHCO₂CH₃), 4.26-4.37 (1H, m, -CH₂CH-) e 7.28-7.40 (10H, m, Ar-H); m/z 395 (M⁺, 58%), 349 (100), 335 (81), 316 (47), 214 (52), 182 (36), 121 (25), 91 (15), 78 (10) e 59 (13). *Componente minoritário:* δ_H 2.88 (1H, dd, J 10.7 e 6.0 Hz, SCH₂-), 3.34 (1H, dd, J 10.7 e 9.1 Hz, SCH₂-), 3.52 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (1H, d, J 1.7 Hz, -CHCO₂CH₃), 4.52-4.62 (1H, m, -CH₂CH-) e 7.28-7.40 (10H, m, Ar-H); m/z 395 (M⁺, 43%), 336 (100), 325 (12), 214 (46), 182 (31), 156 (15), 121 (14), 91 (12) e 77 (12).

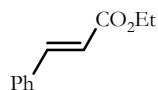
N-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina 2.41



Preparar uma solução de ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico **2.5e** (5 mmol) em anidrido acético (20 mL). Aquecer a refluxo durante 4 horas. Arrefecer à temperatura ambiente e diluir com CH₂Cl₂ (50 mL). Lavar a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)] originando uma mistura de enantiómeros (2*R*) e (2*S*) com rendimento de 18%. O produto foi isolado na forma de um sólido amarelo. p.f.: 117-119°C (cristalização a partir de éter etílico-hexano). Análise Elemental (C₂₀H₁₉NO₂S₂), obtido: C, 65.0; H, 5.3; N, 3.7; calculado C, 65.0; H, 5.2; N,

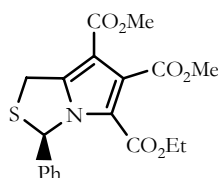
3.8%. δ_H (foram detectados dois rotâmeros) 1.18 e 1.38 (3H, 2xt, CO₂CH₂CH₃), 4.02-4.60 (4H, m, SCH₂- e CO₂CH₂CH₃), 5.72 e 6.22 (1H, 2xs, -CHPh), 6.89-7.48 (10H, m, Ar-H) e 7.63 (1H, s, =CHPh); m/z 369 (M⁺, 21%), 247 (49), 201 (35), 174 (100), 121 (25), 77 (15). $[\alpha]_D^{25} = -152$ ($c=0.1$, CH₂Cl₂).

Cinamato de etilo 2.51



Preparar uma solução de ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico **2.5e** (5 mmol) em anidrido acético (20 mL). Aquecer em tubo selado durante 2 horas à temperatura de 200 °C. Arrefecer à temperatura ambiente e diluir com CH₂Cl₂ (50 mL). Lavar a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em camada fina preparativa [hexano-acetato de etilo (5:1)]. O produto foi isolado na forma de um óleo com rendimento de 32%. δ_H 1.34 (3H, t), 4.27 (2H, q), 6.44 (1H, d, *J* 16 Hz), 7.36-7.40 (2H, m, Ar-H), 7.48-7.55 (3H, m, Ar-H) e 7.69 (1H, d, *J* 16 Hz); m/z 176 (M⁺, 30%), 148 (15), 131 (100), 103 (46) e 77 (28).

(3*R*)-3-fenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-5,6,7-tricarboxilato de 5-etilo-6,7-dimetilo 2.52

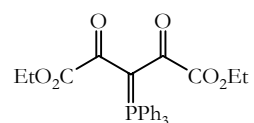


Preparar uma solução de ácido (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-feniltiazolidina-4-carboxílico **2.5e** (5 mmol) e acetileno dicarboxilato de dimetilo (7.5 mmol) em anidrido acético (20 mL). Aquecer a 85 °C durante 2 horas. Arrefecer à temperatura ambiente e diluir com CH₂Cl₂ (50 mL). Lavar a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)] originando o composto **2.52** com rendimento de 1%. δ_H 1.16 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.02 (1H, q, *J* 7.1 Hz), 4.15 (1H, q, *J* 7.1 Hz), 4.35 (1H, d, *J* 16.0 Hz), 4.48 (1H, d, *J* 16.0 Hz), 6.91-6.94 (3H, m) e 7.27-7.31 (3H, m); m/z 389 (M⁺, 18%), 311 (18), 222 (11) e 121 (100).

4.4 Sínteses referentes ao Capítulo 3

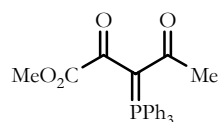
4.4.1 Síntese de iletos de fósforo

2,4-Dioxo-3-(trifenilfosforanilideno)pentadioato de dietilo **3.2**

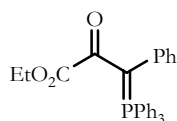


O composto **3.2** foi preparado através da adaptação de um procedimento descrito na literatura.¹²³ Preparar uma solução de (trifenilfosforanilideno)oxoacetato de etilo (16 mmol) e trietilamina (16 mmol) em tolueno (120 mL). Adicionar uma solução de cloreto de etilo oxalilo (16 mmol) em tolueno (30 mL) à solução anterior, gota a gota, sob atmosfera de N₂. Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionar água, separar as fases e extrair a fase aquosa com CH₂Cl₂. Secar as fases orgânicas com MgSO₄ anidro e evaporar o solvente a pressão reduzida. O composto **3.2** foi isolado como um óleo e recristalizado com acetato de etilo (89%). p.f. 156-157.3°C (p.f. lit. 158-159°C).

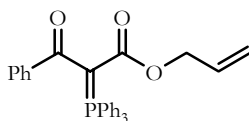
2,4-Dioxo-3-(trifenilfosforanilideno)pentanoato de metilo **3.6**



O composto **3.6** foi preparado através da adaptação de um procedimento descrito na literatura.¹²⁴ Preparar uma solução de (trifenilfosforanilideno)pentanona-2 (16 mmol) e trietilamina (16 mmol) em tolueno (80 mL). Adicionar uma solução de cloreto de metilo oxalilo (16 mmol) em tolueno (16 mL) à solução anterior, gota a gota, sob atmosfera de N₂. Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionar água, separar as fases e extrair a fase aquosa com CH₂Cl₂. Secar as fases orgânicas com MgSO₄ anidro e evaporar o solvente a pressão reduzida. O composto **3.6** foi isolado como um óleo e recristalizado com acetato de etilo (77%). p.f. 129.5-131.5°C (p.f. lit. 130-132°C).

2-Oxo-3-fenil-3-(trifenilfosforanilideno)propionato de etilo 3.10

O composto **3.10** foi preparado através da utilização de um procedimento descrito na literatura.¹²⁵ A uma suspensão de brometo de benziltriphenilfosfônio (21.1 mmol) em tolueno (84 mL), agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionar lentamente *n*-BuLi (22 mmol). Agitar durante 15 minutos e adicionar gota a gota uma solução do cloreto de ácido (10.55 mmol) em tolueno (4.1 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 3 horas, filtra-se e evapora-se o filtrado a pressão reduzida. O composto **3.10** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1) e só acetato de etilo] e isolado como um sólido (17%). p.f. 134.5-137.5°C. δ_H 0.94 (3H, t, *J* 7 Hz), 3.97 (3H, q, *J* 7 Hz), 6.96-6.97 (5H, m, Ar-H) e 7.41-7.62 (15H, m, Ar-H).

3-Oxo-3-fenil-2-(trifenilfosforanilideno)propionato de alilo 3.28

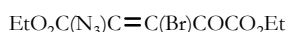
O composto **3.28** foi preparado através da adaptação de um procedimento descrito na literatura.¹²⁴ Preparar uma solução de (trifenilfosforanilideno)acetato de alilo (4.0 mmol) e trietilamina (4.0 mmol) em tolueno (20 mL). Adicionar uma solução de cloreto de benzoílo (4.0 mmol) em tolueno (4.0 mL) à solução anterior, gota a gota, sob atmosfera de N₂. Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionar água, separar as fases e extrair a fase aquosa com CH₂Cl₂. Secar as fases orgânicas com MgSO₄ anidro e evaporar o solvente a pressão reduzida. O composto **3.28** foi isolado como um óleo e recristalizado com éter etílico (87%). p.f. 102.5-104.5°C. δ_H 4.12 (2H, dt, *J* 5.6 e 1.4 Hz), 4.69 (1H, ddd, *J* 17.2 e 3.3 e 1.6 Hz), 4.80 (1H, ddd, *J* 10.5 e 2.9 e 1.4 Hz), 5.20-5.33 (1H, m), 7.32-7.37 (3H, m, Ar-H), 7.43-7.57 (9H, m, Ar-H) e 7.68-7.81 (8H, m, Ar-H).

4.4.2 Síntese de cloro- e bromoazidoalquenos**Procedimento geral**

Os haloazidoalquenos foram preparados de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁷² Dissolver o íleto de fósforo (4.5 mmol) em diclorometano (50 mL).

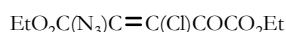
Adicionar uma solução de azidotrimetilsilano (6.5 mmol) e *N*-cloro ou *N*-bromosuccinimida (6.5 mmol) em diclorometano (100 mL) à solução anterior. Dependendo do ileto utilizado, a reacção foi completa após 5 ou 40 minutos. O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna, originando a azida vinílica.

2-azido-3-bromo-4-oxopent-2-enedioato de dietilo **3.3a**



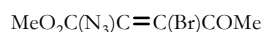
O composto **3.3a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado directamente como um óleo (72%). ν_{max} (filme) 1695, 1731 e 2131 cm^{-1} ; δ_{H} 1.31-1.44 (6H, m) e 4.29-4.43 (4H, m); δ_{C} 13.6, 13.9, 63.3, 64.1, 114.0 (C-Br), 135.2 (C-N₃), 158.8, 159.7 e 179.2.

2-azido-3-cloro-4-oxopent-2-enedioato de dietilo **3.3b**



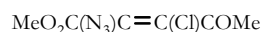
O composto **3.3b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado directamente como um óleo (55%). ν_{max} (filme) 1738 e 2131 cm^{-1} ; δ_{H} 1.32-1.45 (6H, m) e 4.32-4.43 (4H, m); δ_{C} 13.6, 13.9, 63.3, 64.1, 122.8 (C-Cl), 134.2 (C-N₃), 159.3, 160.2 e 178.9.

2-azido-3-bromo-4-oxopent-2-enoato de metilo **3.7a**

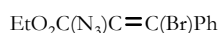


O composto **3.7a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado directamente como um óleo (76%). ν_{max} (filme) 1643, 1731 e 2125 cm^{-1} ; δ_{H} 2.47 (3H, s) e 3.89 (3H, s); δ_{C} 28.3, 53.6, 114.9 (C-Br), 135.2 (C-N₃), 161.1 e 193.9.

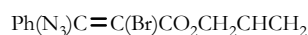
2-azido-3-cloro-4-oxopent-2-enoato de metilo **3.7b**



O composto **3.7b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado directamente como um óleo (62%). ν_{max} (filme) 1643, 1731 e 2125 cm^{-1} ; δ_{H} 2.42 (3H, s) e 3.90 (3H, s); δ_{C} 27.8, 53.7, 121.1 (C-Br), 135.4 (C-N₃), 161.6 e 192.2.

2-Azido-3-bromo-3-fenilacrilato de etilo 3.11

O composto **3.7b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)], isolado directamente como um óleo e como mistura de estereoisómeros (65%). ν_{max} (filme) 1711, 1735 e 2116 cm^{-1} ; *Componente maioritário*: δ_{H} 0.84 (3H, t), 3.99 (2H, q), 7.29-7.39 (4H, m, Ar-H) e 7.46-7.47 (1H, m, Ar-H); δ_{C} 13.2, 62.2, 121.0 (C-Br), 128.1, 128.7, 128.2, 129.5, 138.6 (C-N₃) e 160.9. *Componente minoritário*: δ_{H} 1.43 (3H, t), 4.44 (2H, q), 7.29-7.39 (4H, m, Ar-H) e 7.46-7.47 (1H, m, Ar-H); δ_{C} 14.0, 62.7, 116.3 (C-Br), 128.1, 128.8, 129.2, 129.4, 136.8 (C-N₃) e 162.0.

3-Azido-2-bromo-3-fenilacrilato de alilo 3.29

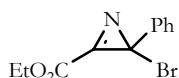
O composto **3.29** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado directamente como um óleo (98%). ν_{max} (filme) 1753 e 2135 cm^{-1} .

4.4.3 Síntese de 2H-azirinas

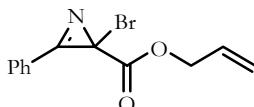
As 2-halo-2H-azirinas **1.122c**, **1.122g** e **1.122j** foram preparadas de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁷²

Procedimento geral

As 2-halo-2H-azirinas foram preparadas de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁷² Preparar uma solução de azida vinílica (2.0 mmol) em *n*-heptano (10 mL) e aquecer a refluxo durante 2-3 horas em atmosfera de azoto (a reacção é controlada por TLC e IV). Arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e evaporar o solvente orgânico.

2-Bromo-2-fenil-2H-azirina-3-carboxilato de etilo 3.12

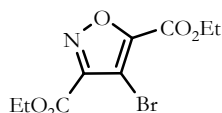
O composto **3.12** foi isolado directamente da mistura reaccional como um óleo (98%). ν_{\max} (filme) 1261 e 1741 cm^{-1} ; δ_H 1.26 (3H, t), 4.27 (2H, q), 7.61-7.66 (2H, m, Ar-H), 7.72-7.74 (1H, m, Ar-H) e 7.94-7.98 (2H, m, Ar-H); δ_C 14.0, 44.2 (C-Br), 63.5, 119.6, 129.6, 130.8, 135.1, 164.4 e 166.6; m/z 241 [$M^+ - 28$ (^{81}Br), 17%], 224 (2), 196 (7), 188 (3), 132 (77), 105 (100), 89 (32) e 77 (19); 239 [$M^+ - 28$ (^{79}Br), 16%], 222 (2), 194 (7), 188 (3), 132 (77), 105 (100), 89 (32) e 77(19).

2-Bromo-3-fenil-2H-azirina-2-carboxilato de alilo 3.30

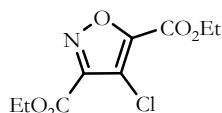
O composto **3.30** foi isolado directamente da mistura reaccional como um óleo (86%). ν_{\max} (filme) 1242, 1265 e 1751 cm^{-1} ; δ_H 4.69 (2H, dt, J 5.6 e 1.4 Hz), 4.73-4.76 (1H, m), 4.83-4.85 (1H, m), 5.22-5.40 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m, Ar-H), 7.72-7.74 (1H, m, Ar-H) e 7.94-7.97 (8H, m, Ar-H); δ_C 43.8 (C-Br), 67.7, 119.0, 119.6, 120.1, 129.7, 130.9, 135.1, 164.3 e 166.4.

4.4.4 Síntese de 4-cloro- e 4-bromoisoxazóis**Procedimento geral**

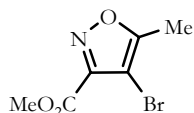
Os 4-haloisoxazóis foram preparados de acordo um procedimento descrito na literatura.⁸⁷ Dissolver o haloazidoalqueno (1 mmol) em *n*-heptano (10 mL) e aquecer a mistura reaccional a refluxo durante 7 horas sob atmosfera de azoto. O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna, originando o 4-haloisoxazole.

4-Bromoisoxazole-3,5-dicarboxilato de dietilo 3.5a

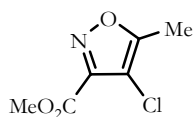
O composto **3.5a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado como um sólido (88%). p.f. 52-53°C (a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental ($C_9H_{10}NO_3Br$): obtido, C, 37.1; H, 3.3; N, 5.1; calculado, C, 37.0; H, 3.5; N, 4.8%. ν_{max} (filme) 1731 e 1743 cm^{-1} ; δ_H 1.43 (3H, t, J 7 Hz), 1.45 (3H, t, J 7 Hz), 4.46 (2H, q, J 7 Hz) e 4.52 (3H, q, J 7 Hz); δ_C 14.0, 14.1, 62.5, 63.7, 123.9 (C-Br), 141.1, 152.3, 154.2 e 156.2; m/z 293 [M^+ (^{81}Br), 43 %], 265 (86), 248 (32), 193 (55), 148 (44), 137 (42), 94 (11), 84 (19) e 57 (30); 291 [M^+ (^{79}Br), 46 %], 263 (100), 246 (36), 191 (54), 146 (43), 135 (48), 94 (11), 84 (19) e 57 (30).

4-Cloroisoxazole-3,5-dicarboxilato de dietilo 3.5b

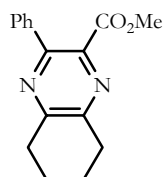
O composto **3.5b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado como um óleo (64%). ν_{max} (filme) 1747 cm^{-1} ; δ_H 1.43 (3H, t, J 7 Hz), 1.45 (3H, t, J 7 Hz), 4.45 (2H, q, J 7 Hz) e 4.50 (3H, q, J 7 Hz); δ_C 14.0, 14.1, 62.5, 63.7, 137.5 (C-Cl), 138.6, 151.2, 154.2 e 156.1; m/z 249 [M^+ (^{37}Cl), 14 %], 221 (31), 204 (16), 149 (22), 132 (13), 93 (27) e 57 (35); 247 [M^+ (^{35}Cl), 36 %], 219 (100), 202 (45), 147 (73), 130 (36), 91 (77) e 57 (35).

4-Bromo-5-metilisoxazole-3-carboxilato de metilo 3.9a

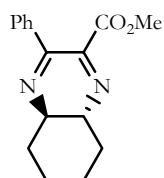
O composto **3.9a** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado como um sólido (64%). p.f. 73.2-74.3°C (a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental ($C_6H_6NO_3Br$): obtido, C, 32.6; H, 2.5; N, 6.3; calculado, C, 32.8; H, 2.8; N, 6.4%. ν_{max} (filme) 1744 cm^{-1} ; δ_H 2.43 (3H, s) e 4.00 (3H, s); δ_C 10.6, 53.3, 114.5 (C-Br), 150.2, 150.6 e 155.2; m/z 221 [M^+ (^{81}Br), 97%), 190 (18), 162 (26), 135 (28), 108 (23) e 59 (78); 219 [M^+ (^{79}Br), 100%), 188 (17), 160 (25), 133 (29), 106 (25) e 59 (78).

4-Cloro-5-metiloxazole-3-carboxilato de metilo 3.9b

O composto **3.9b** foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1)] e isolado como um óleo (40%). ν_{\max} (filme) 1737 cm^{-1} ; δ_H 2.43 (3H, s) e 3.98 (3H, s); δ_C 10.8, 53.3, 128.0 (C-Cl), 130.0, 147.9 e 155.3; m/z 177 [M^+ (^{37}Cl), 29 %], 146 (7), 118 (17), 91 (17) e 59 (80); 175 [M^+ (^{35}Cl), 100 %], 144 (22), 116 (23), 89 (53) e 59 (80).

4.4.5 Síntese de quinoxalinas**3-Fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo 3.15**

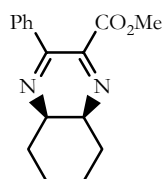
Preparar uma solução de 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo **1.122g** (1.3 mmol) e 1,2-diaminociclo-hexano (1.3 mmol), mistura de isómeros *cis* e *trans*, em dimetilformamida (15 mL). Aquecer à temperatura de 135 °C durante uma hora sob atmosfera de azoto (a reacção foi controlada por TLC). O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O composto **3.15** foi isolado como um óleo (37%). δ_H 1.96-2.01 (4H, m), 3.04-3.08 (4H, m), 3.80 (3H, s), 7.43-7.47 (3H, m, Ar-H) e 7.56-7.59 (2H, m, Ar-H); *GC-MS*: Tr=20'99" – m/z 268 (M^+ , 61%), 253 (97), 210 (100), 104 (31) e 77 (28).

Trans-3-fenil-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo 3.16

Preparar uma solução de 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo **1.122g** (1.0 mmol) e *trans*-1,2-diaminociclo-hexano (1.2 mmol) em dimetilformamida (10 mL). Agitar a solução à temperatura ambiente durante uma hora sob atmosfera de azoto (a reacção foi controlada por TLC). O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por

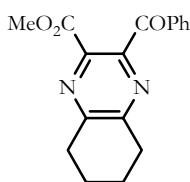
cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O composto **3.16** foi isolado como um óleo (75%). δ_H 1.38-1.65 (4H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 2.77-2.96 (2H, m), 3.75 (3H, s), 7.38-7.44 (3H, m, Ar-H) e 7.52-7.56 (2H, m, Ar-H); δ_C 25.2, 25.3, 32.8, 33.2, 52.9, 59.4, 59.8, 126.3, 128.6, 130.3, 136.2, 153.8, 157.2 e 164.9. *GC-MS*: Tr=19'27" – m/z 270 (M^+ , 52%), 211 (17), 104 (100), 82 (25) e 67 (28).

Cis-3-fenil-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.17**



Preparar uma solução de 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo **1.122g** (0.8 mmol) e 1,2-diaminociclo-hexano (0.8 mmol), mistura de isómeros *cis* e *trans*, em dimetilformamida (10 mL). Agitar a solução à temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de azoto (a reacção foi controlada por TLC). O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O composto **3.17** foi isolado como um óleo (17%). δ_H 1.33-1.60 (7H, m), 1.67-1.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 7.39-7.42 (3H, m, Ar-H) e 7.51-7.55 (2H, m, Ar-H). *GC-MS*: Tr=19'47" – m/z 270 (M^+ , 69%), 253 (27), 237 (22), 210 (38), 104 (100), 82 (22) e 67(31).

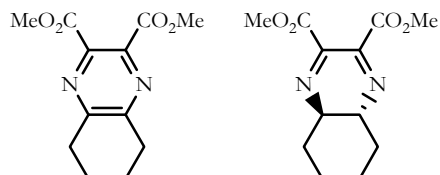
3-Benzoil-5,6,7,8-tetra-hidroquinoxalina-2-carboxilato de metilo **3.18**



Preparar uma solução de 2-benzoil-2-bromo-2*H*-azirina-3-carboxilato de metilo **1.122j** (1.0 mmol) e 1,2-diaminociclo-hexano (1.0 mmol), mistura de isómeros *cis* e *trans*, em dimetilformamida (20 mL). Colocar a solução anterior num banho de ultra-sons durante uma hora sob atmosfera de azoto (a reacção foi controlada por TLC). O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O composto **3.18** foi isolado como um sólido (10%). p.f. 140.8-142.4°C (a partir de éter etílico-hexano). Análise elemental ($C_{17}H_{16}N_2O_3$): obtido, C, 68.8; H, 5.5; N, 9.9; calculado, C, 68.9; H, 5.4; N, 9.5%. δ_H 1.99-2.02 (4H, m),

3.06-3.14 (4H, m), 3.84 (3H, s), 7.47-7.61 (3H, m, Ar-H) e 7.82-7.85 (2H, m, Ar-H); *GC-MS*: Tr=23'46" – *m/z* 296 (M⁺, 15%), 237 (39), 210 (23), 105 (100) e 77 (58).

5,6,7,8-Tetra-hidroquinoxalina-2,3-dicarboxilato de dimetilo **3.21** e Trans-4,5,6,7,8,8a-Hexa-hidroquinoxalina-2,3-dicarboxilato de dimetilo **3.22**

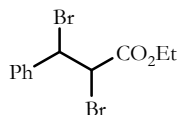


Preparar uma solução de 2-bromo-2*H*-azirina-2,3-dicarboxilato de dimetilo **1.122c** (0.9 mmol) e 1,2-diaminociclo-hexano (0.9 mmol), mistura de isómeros *cis* e *trans*, em dimetilformamida (10 mL). Agitar a solução anterior à temperatura ambiente durante uma hora sob atmosfera de azoto (a reacção foi controlada por TLC). O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (3:1) e acetato de etilo-hexano (4:1)] e foi isolado como um óleo que continha a mistura dos compostos **3.21** e **3.22** (18%). **3.21** δ_H 1.95-2.00 (4H, m), 3.05-3.10 (4H, m) e 3.92 (6H, s), *GC-MS*: Tr=18'56" (93%) – *m/z* 250 (M⁺, 9%), 219 (15), 192 (24), 162 (22), 134 (100) e 77 (17). **3.22** δ_H 1.36-1.58 (4H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m) e 4.00 (3H, s). *GC-MS*: Tr=16'80" (7%) – *m/z* 252 (M⁺, 63%), 221 (12), 193 (100), 134 (50) e 67(41).

4.4.6 Reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar

4.4.6.1 Preparação da 3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo

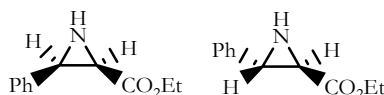
2,3-Dibromo-3-fenilpropanoato de etilo



O composto foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹²⁷ Adicionar lentamente bromo (11.3 mmol) a uma solução de cinamato de etilo (2 g, 11.3 mmol) em diclorometano (15 mL), previamente arrefecida a 0°C. Agitar a mistura reaccional durante sete horas à temperatura ambiente. Lavar com uma solução saturada de

NaHSO₃ e seguidamente com uma solução saturada de NaCl. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido branco (97%). p.f. 74-75 °C (recristalização a partir de acetato de etilo-hexano).

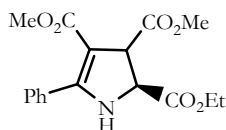
3-Fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **3.23**



O composto **3.23** foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹²⁷ Adicionar 2,3-dibromo-3-fenilpropanoato de etilo (1 g, 2.98 mmol) a uma solução de DMSO saturada de amoníaco. Agitar à temperatura ambiente durante 60 horas. Adicionar água arrefecida e extrair com éter etílico. Lavar as fases orgânicas com água, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente. Os dois isómeros foram separados por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (2:1)], dando por ordem de eluição: *(2R,3S)*-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **3.23a** isolada como um sólido (43%). p.f. 67-68 °C (p.f. lit., 63 °C). δ_H 1.01 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 1.83 (sl, N-H), 3.02 (1H, d, *J* 6.5 Hz), 3.50 (1H, d, *J* 6.5 Hz), 3.93-4.01 (2H, m), 7.26-7.33 (5H, m, Ar-H); *(2R,3R)*-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **3.23b** isolada como um óleo (30%). δ_H 1.32 (3H, t, *J* 7.2 Hz), 1.90 (1H, sl, N-H), 2.58 (1H, d, *J* 7.0 Hz), 3.25 (1H, d, *J* 6.5 Hz), 4.22-4.30 (2H, m) e 7.25-7.35 (5H, m, Ar-H).

4.4.6.2 Reacções de ciclo-adição da 3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo

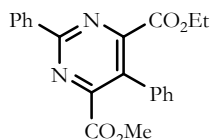
5-Fenil-2,3-di-hidro-1H-pirrole-tricarboxilato de 2-etil-3,4-dimetilo **3.26**



No reactor de fotólise, preparar uma solução de 3-fenilaziridina-2-carboxilato de metilo **3.23** (1.08 mmol) e acetileno dicarboxilato de dimetilo (1.62 mmol) em acetonitrilo (70 mL), sob atmosfera de argon, a qual é irradiada com uma lâmpada de mercúrio ($\lambda=254$ nm) durante uma hora. A reacção foi controlada por TLC. O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O composto **3.26** foi isolado como um óleo (28%). δ_H 0.95 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 3.26 (1H, d, *J* 6.7 Hz), 3.67 (1H, d, *J* 6.7 Hz), 5.52 (1H, s, N-H) e 7.29-7.36 (5H, m, Ar-H); δ_C 13.8, 45.0, 46.3, 51.8, 53.0, 61.3, 104.7, 127.4, 128.2, 128.3, 132.5,

155.6, 165.0 e 165.7; m/z 333 (M^+ , 8%), 274 (39), 260 (58), 228 (34), 200 (41), 131 (100), 103 (60) e 77 (48).

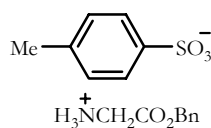
2,5-Difenilpirimidina-4,6-dicarboxilato de etilmetilo **3.42**



Preparar uma solução de 3-fenilaziridina-2-carboxilato de metilo **3.23** (0.55 mmol) e 2-bromo-3-fenil-2*H*-azirina-2-carboxilato de metilo **1.122g** (0.55 mmol) em tolueno (15 mL). Aquecer a mistura reaccional a 105 °C durante 2 horas, sob atmosfera de azoto. A reacção foi controlada por TLC. O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (3:1), hexano-acetato de etilo (2:1) e hexano-acetato de etilo (1:1)]. O composto **3.42** foi isolado como um óleo (12%). δ_H 1.16 (3H, t, J 7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.31 (2H, q, J 7 Hz), 7.47-7.49 (6H, m, Ar-H) e 7.71-7.74 (4H, m, Ar-H); δ_C 13.7, 53.1, 62.4, 128.62, 128.67, 128.71, 129.9, 130.0, 135.9, 144.2, 144.9, 149.7, 149.8, 166.0 e 166.4; m/z 362 (M^+ , 70%), 290 (100), 273 (24), 231 (42), 129 (23), 105 (35) e 77 (27).

4.4.6.3 Preparação do benzilidenoaminocarboxilato de benzilo

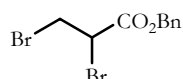
p-Toluenossulfonato de benziloxicarbonilmetilamónio **3.44**



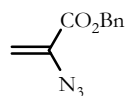
O composto **3.44** foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.¹³¹ Num balão equipado com agitação, condensador de refluxo, Dean-Stark e funil de adição, preparar uma solução de glicina (10.25 g, 0.137 mol) e ácido *p*-toluenossulfónico monohidratado (26.06 g, 0.137 mol) em álcool benzílico (28.5 mL, 0.274 mol). Aquecer a mistura a refluxo durante uma hora. Utilizando o funil de adição, adicionar 7 mL de tolueno, seguida de adição lenta do restante volume de solvente. Refluxar a mistura reaccional durante duas horas. Arrefer a solução num banho de gelo, filtrar e lavar os cristais com éter etílico.

Benzilidenoaminocarboxilato de benzilo 3.46

O composto **3.46** foi preparado através da adaptação de um procedimento existente na literatura.¹³⁰ Preparar uma suspensão do composto **3.44** (2.1 g, 5.93 mmol) em diclorometano e lavar com uma solução de NaOH 1M. Secar (MgSO₄ anidro) e evaporar o solvente, obtendo-se o amino-éster **3.45** (12%). Dissolver o composto **3.45** (0.12g, 0.74 mmol) em etanol seco (20 mL) e adicionar benzaldeído (0.74 mmol). Adicionar peneiros moleculares ao meio reaccional e agitar à temperatura ambiente durante a noite, sob atmosfera de azoto. Após filtração dos peneiros moleculares e evaporação do solvente, o composto **3.46** é isolado directamente como um óleo (64%). δ_H 4.45 (2H, s), 5.21 (2H, dd, J 12 Hz), 7.25-7.44 (10H, m, Ar-H) e 8.29 (1H,s).

4.4.6.4 Ciclo-adição do benzilidenoaminocarboxilato de benzilo**2,3-Dibromopropanoato de benzilo 3.48**

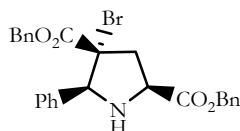
O composto **3.48** foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁹² A uma solução de acrilato de benzilo (5 g, 30.82 mmol) em diclorometano (100 mL), arrefecida a 0 °C, adicionar lentamente bromo (30.82 mmol). Agitar a mistura reaccional durante 3 dias à temperatura ambiente. Lavar com uma solução saturada de NaHSO₃ e seguidamente com uma solução saturada de NaCl. Secar a fase orgânica (MgSO₄) e evaporar o solvente. O composto **3.48** é isolado como um óleo (91%). δ_H 3.68 (1H, dd, J 4.4 e 9.9 Hz), 3.94 (1H, t, J 9.9 Hz), 4.49 (1H, dd, J 4.4 e 11.3 Hz), 5.26 (2H, s), 7.36-7.39 (5H, m, Ar-H).

2-Azidopropanoato de benzilo 3.49

O composto **3.49** foi preparado de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁹² A uma solução de azida de sódio (1.22 g, 18.76 mmol) a 65 °C, adicionar 2,3-

dibromopropanoato de benzilo **3.48** (2.0 g, 6.21 mmol). Agitar a 65 °C durante 8 minutos e seguidamente adicionar água (100 mL). Extrair com éter etílico e lavar com água. Secar as fases orgânicas (MgSO₄) e evaporar o solvente. O composto **3.49** é isolado como um óleo (93%). ν_{\max} (filme) 2113, 1726 cm⁻¹. δ_H 5.26 (1H, d, *J* 1.5 Hz), 5.88 (1H, d, *J* 1.5 Hz), 7.36-7.38 (5H, m, Ar-H).

4-Bromo-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de benzilo **3.53**



O composto **3.53** foi preparado por adaptação de um procedimento descrito na literatura.¹³⁰ Preparar uma solução de 2,3-dibromopropanoato de benzilo **3.48** (0.36 g, 1.8 mmol) em tolueno (90mL). Refluxar durante 5 horas em atmosfera de azoto. Arrefecer a solução até à temperatura ambiente e adicionar a imina **3.46** (1mmol) em solução de tolueno (10 mL). Adicionar DBN (1 mmol) e acetato de prata (1.5 mmol) à mistura reaccional e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar os sais de prata e adicionar solução aquosa saturada de cloreto de amónio ao filtrado. Extrair com éter etílico, lavar a fase orgânica com solução saturada de NaCl e secar (MgSO₄). O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna [hexano-acetato de etilo (4:1) e hexano-acetato de etilo (3:1)]. O composto **3.53** foi isolado como um óleo (29%). ν_{\max} (filme) 697, 1738 cm⁻¹; δ_H 2.70 (1H, dd, *J* 7.0 e 14.3 Hz), 3.05 (1H, dd, *J* 9.6 e 14.3 Hz), 4.42 (1H, dd, *J* 7.0 e 9.6 Hz), 4.62 (1H, d, *J* 12.2 Hz), 4.85 (1H, d, *J* 12.2 Hz), 4.93 (1H, s), 5.24 (1H, d, *J* 12,2 Hz) e 5.29 (1H, d, *J* 12.2 Hz); δ_C 42.9, 58.9, 67.2, 67.6, 67.8, 74.6, 127.5, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 134.5, 135.3, 138.8, 167.9, 173.0. *m/z* 496 [M⁺+1 (⁸¹Br), 18 %], 450 (44), 404 (100), 360 (20) e 323 (9); 494 [M⁺+1 (⁷⁹Br), 12 %], 448 (55), 402 (100), 358 (19) e 323 (8).

4.5 Cristalografia de Raios-X

Dados do monocristal do composto (2R,4R)-N-etoxialil-2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.16**

A estrutura do composto **2.16** (C₁₅H₁₇NO₅S, Mr = 323.36) foi determinada a partir de um cristal monoclinico do grupo de espaço *P*2₁ (# 4), *a* = 8.0104(12), *b* = 10.8213(11), *c*

= 9.2882(19) Å, $\beta = 105.383(13)^\circ$, $V = 776.3(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1.383 \text{ g cm}^{-3}$, $F_{000} = 340$, $\mu = 0.231 \text{ mm}^{-1}$, $T = 296 \text{ K}$. 1866 Intensidades independentes a partir do prisma incolor de dimensões $0.22 \times 0.24 \times 0.44 \text{ mm}^3$. Foi aplicada uma correcção de absorção do tipo empírico baseada em 9 ψ -scans, $T_{\min} = 0,938$, $T_{\max} = 0,972$, $T_{\text{ave}} = 0,954$, não sendo detectado qualquer decaimento do cristal. A determinação da estrutura foi efectuada por métodos directos utilizando SHELXS97.¹³² $R = 0,0238$ para 1722 reflexões com $I > 2\sigma$, $R_w = 0,0651$ para 1866 reflexões utilizadas no refinamento e 202 parâmetros refinados. As posições dos átomos de H foram atribuídas de acordo com as posições calculadas. As medidas de Raios-X foram efectuadas num difractorómetro¹³³ Enraf-Nonius CAD-4 utilizando radiação de Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e ω - 2θ varrimentos até $27,45^\circ$.

Dados do monocristal do composto (3R)-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazole-6-carboxilato de metilo 2.26

A estrutura do composto **2.26** ($C_{21}H_{19}NO_3S$, Mr = 365.44) foi determinada a partir de um cristal monoclinico do grupo de espaço $P2_1$ (# 4), $a = 6.2746(8)$, $b = 8.9708(10)$, $c = 16.8412(19) \text{ \AA}$, $\beta = 97.93(10)^\circ$, $V = 938.90(19) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1.293 \text{ g cm}^{-3}$, $F_{000} = 384$, $\mu = 1.695 \text{ mm}^{-1}$, $T = 296 \text{ K}$. 1965 Intensidades independentes a partir do prisma incolor de dimensões $0.35 \times 0.40 \times 0.25 \text{ mm}^3$. Foi aplicada uma correcção de absorção do tipo empírico baseada em 9 ψ -scans, $T_{\min} = 0,696$, $T_{\max} = 0,977$, $T_{\text{ave}} = 0,836$, não sendo detectado qualquer decaimento do cristal. A determinação da estrutura foi efectuada por métodos directos utilizando SHELXS97.¹³² $R = 0,0286$ para 1950 reflexões com $I > 2\sigma$, $R_w = 0,0781$ para 1965 reflexões utilizadas no refinamento e 238 parâmetros refinados. As posições dos átomos de H foram atribuídas de acordo com as posições. As medidas de Raios-X foram efectuadas num difractorómetro¹³³ Enraf-Nonius MACH3 utilizando radiação de Cu K α ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) e ω - 2θ varrimentos até $72,03^\circ$.

Dados do monocristal do composto N-(1-ethoxycarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina 2.41

A estrutura do composto **2.41** ($C_{20}H_{19}NO_2S_2$, Mr = 369.48) foi determinada a partir de um cristal triclinico do grupo de espaço $P-1$ (# 2), $a = 9.5556(8)$, $b = 10.5138(14) \text{ \AA}$, $c = 10.5661(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 101.06(9)^\circ$, $\beta = 115.47(5)(9)^\circ$, $\gamma = 92.21(9)^\circ$, $V = 931.74(16) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1.317 \text{ g cm}^{-3}$, $F_{000} = 388$, $\mu = 2.690 \text{ mm}^{-1}$, $T = 296 \text{ K}$. 3474 Intensidades independentes a partir do prisma amarelo translúcido de dimensões $0.22 \times 0.14 \times 0.11$

mm³. Foi aplicada uma correcção de absorção do tipo empírico baseada em 7 ψ -scans, $T_{\min} = 0,784$, $T_{\max} = 0,940$, $T_{\text{ave}} = 0,877$, não sendo detectado qualquer decaimento do cristal. A determinação da estrutura foi efectuada por métodos directos utilizando SHELXS97.¹³² $R = 0,0866$ para 2778 reflexões com $I > 2\sigma$, $R_w = 0.2285$ para 3474 reflexões utilizadas no refinamento e 227 parâmetros refinados. As posições dos átomos de H foram atribuídas de acordo com as posições calculadas. As medidas de Raios-X foram efectuadas num difractómetro¹³³ Enraf-Nonius MACH3 utilizando radiação de Cu K α ($\lambda = 1,54184$ Å) e ω - 2θ varrimentos até 72,49°. Contém duas moléculas por célula unitária.

4.6 Dicroísmo circular

Na tabela 4.1 encontram-se indicadas as concentrações das soluções utilizadas para obter os espectros de UV e de CD dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazóis estudados. Para a obtenção de cada espectro de CD foi utilizada apenas uma acumulação.

Tabela 4.1- Concentrações das soluções utilizadas para obtenção dos espectros de UV e CD.

| Composto | UV | CD |
|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Concentração (mol.dm ³) | Concentração (mol.dm ³) |
| 2.18 | 1.95 x 10 ⁻⁵ | 6.5 x 10 ⁻⁵ |
| 2.19 | 1.86 x 10 ⁻⁵ | 6.21 x 10 ⁻⁵ |
| 2.20 | 1.60 x 10 ⁻⁵ | 5.32 x 10 ⁻⁵ |
| 2.21 | 1.56 x 10 ⁻⁵ | 5.20 x 10 ⁻⁵ |
| 2.22 | 1.43 x 10 ⁻⁵ | 4.78 x 10 ⁻⁵ |
| 2.28 | 2.05 x 10 ⁻⁵ | 6.84 x 10 ⁻⁵ |

Os espectros de dicroísmo circular obtidos no nosso estudo são gráficos de comprimento de onda em função da elipsicidade ou absorção diferencial. A conversão da

elipsicidade em absorvidade diferencial molar foi conseguida mediante a utilização da equação 4.1.

$$\Delta\varepsilon = \frac{\theta}{32980 \times c \times l}$$

Equação 4.1

Na equação, $\Delta\varepsilon$ - absorvidade diferencial molar ($\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$)

θ - elipsicidade (mdeg)

c - concentração (moldm^{-3})

l - comprimento da célula (cm)

REFERÊNCIAS

1. H. L. Gingrich; J. S. Baum, *Mesoionic Oxazoles* em *The chemistry of heterocyclic compounds*, ed. I. J. Turchi & John Wiley and Sons, Inc., **1986**, vol. 45, 731.
2. Schonberg, A. *J. Chem. Soc.* **1938**, 824.
3. a) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 307. b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542.
4. C. A. Ramsden, *Mesoionic Heterocycles* em *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Sir D. Barton & W. D. Ollis, Pergamon Press, **1979**, vol. 4, 1172.
5. K. T. Potts, *Mesoionic Ring Systems* em *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, John Wiley & Sons, Wiley-Interscience Publication, **1984**, vol. 2, 1.
6. Bayer, H. O.; Huisgen, R.; Knorr, R.; Schaefer, F. C. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2581.
7. Lawson, A.; Miles, D. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2865.
8. Dhawan, R.; Dghaym, R. D.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1474.
9. Padwa, *Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions* em *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost, Pergamon Press, **1991**, vol. 4, 1069.
10. R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition – Introduction, Survey, Mechanism* em *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, John Wiley & Sons, Wiley-Interscience Publication, **1984**, vol. 1, 2.
11. W. Carruthers em *Tetrahedron Organic Chemistry Series – Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, ed. J. E. Baldwin, Pergamon Press, **1990**, vol. 8, 269.
12. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
13. a) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717; b) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
14. Houk, K. N.; Sims, J.; Duke Jr., R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
15. J. W. Lown, *Azomethine Ylides* em *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, John Wiley & Sons, Wiley-Interscience Publication, **1984**, vol. 1, 653.

16. a) Huisgen, R.; Gotthardt, H.; Bayer, H. O.; Schaefer, F. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 136. b) Huisgen, R.; Gotthardt, H.; Bayer, H. O.; Schaefer, F. C. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2611.
17. Kane, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5396.
18. Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shirota, F. N. *J. Heter. Chem.* **1981**, *18*, 1047.
19. Anderson, W. K.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2109.
20. Ladurée, D.; Lancelot, J.-C.; Robba, M.; Chenu, E.; Mathé, G. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 456.
21. Fabre, J. L.; Farge, D.; James, C.; Lave, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5447.
22. Lavé, D.; James, C.; Rajoharison, H.; Bost, P. E.; Caverio, I. *Drugs Future* **1989**, *14*, 891.
23. Györgydeák, Z.; Szilágyi, L.; Kajtár, J.; Argay, G.; Kálmán, A. *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 189.
24. Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 427.
25. Györgydeák, Z.; Kajtár-Peredy, M.; Kajtár, J.; Kajtár, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 927.
26. Parthasarathy, R.; Paul, B.; Korytnyk, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6634.
27. Confalone, P. N.; Pizzolato, G.; Baggiolini, E. G.; Lollar, D.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7020.
28. Pesek, J. J.; Frost, J. H. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 907.
29. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Barbosa, D. M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Alte da Veiga, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3419.
30. Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Alte da Veiga, L.; Barbosa, D. M.; Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Acta Crystallogr. C* **1999**, *55*, 1094.
31. Croce, P. D.; La Rosa, C. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1843.
32. Padwa, A.; Burgess, E. M.; Gingrich, H. L.; Roush, D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 786.
33. Coppola, B. P.; Noe, M. C.; Schwartz, D. J.; Abdon, R. L. II; Trost, B. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 93.
34. Coppola, B. P.; Noe, M. C.; Hong, S. S.-K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7159.

35. Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 982.
36. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Barbosa, D. M.; Ramos, P. J. R. S.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Gilchrist, T. L.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Alte da Veiga, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1219.
37. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Barbosa, D. M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Alte da Veiga, L.; Pessoa, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4045.
38. Yebdri, O.; Henri-Rousseau, O.; Texier, F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 369.
39. Texier, F.; Yebdri, O.; Laidoudi, A.; Talbi, B.; Balegroune, F.; Germain, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 189.
40. Padwa, A.; Lim, R.; MacDonald, J. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3816.
41. a) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Switzer, F. L. *Synlett* **1998**, 1061. b) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Simon, W. M.; Trujillo, H. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10133.
42. Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9385.
43. Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 201.
44. Peddibhotla, S.; Tepe, J. J. *Synthesis* **2003**, 1433.
45. Bilodeau, M. T.; Cunningham, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2800.
46. Padwa, A. D. Woolhouse, *Aziridines, Azirines and Fused-ring Derivatives* em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, W. Lwowski, Pergamon Press, **1984**, vol. 7, 47.
47. Yranzo, G. I.; Pérez, J. D.; Ferraris, M. A.; Claramunt, R. M.; Cabildo, P.; Sanz, D.; Elguero, J. *An. Quim. Int. Ed.* **1996**, *92*, 3.
48. V. Nair, *Azirines* em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, ed. A. Hassner, Wiley, **1983**, vol. 42, parte I, 215.
49. Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Martínez de Marigorta, E.; de los Santos, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401.
50. Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Martínez de Marigorta, E.; de los Santos, J. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 219.
51. Miller, T. W.; Tristram, E. W.; Wolf, F. J. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 48.
52. Stapley, E. O.; Hendlin, D.; Jackson, M.; Miller, A. K. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 42.
53. Molinski, T. F.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2103.
54. Hassner, A.; Bunnell, C. A.; Haltwanger, K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 381.

55. Kanehisa, N.; Yasuoka, N.; Kasai, N.; Isomura, K.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 98.
56. Calvo-Losada, S.; Quirante, J. J.; Suárez, D.; Sordo, T. L. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 912.
57. a) Neber, P. W.; Burgard, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *493*, 281. b) Neber, P. W.; Huh, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *515*, 283.
58. Cram, D. J.; Hatch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 38.
59. Renfrow, W. B.; Witte, J. F.; Wolf, R. A.; Bohl, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 150.
60. Corkins, H. G.; Storace, L.; Osgood, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3156.
61. Smith, P. A. S.; Most, E. E. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 358.
62. a) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4483; b) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3557.
63. Harvey, G. R.; Ratts, K. W. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3907.
64. Alves, M. J.; Gilchrist, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7579.
65. Padwa, A.; Smolanoff, J.; Tremper, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4682.
66. L'abbé, G.; Dekerk, J.-P.; Van Stappen, P. *Bull. Soc. Chim. Belg* **1981**, *90*, 1073.
67. Hickey, D. M. B.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1986**, 1119.
68. Meth-Cohn, O.; Williams, N. J. R.; MacKinnon, A.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9837.
69. a) Ciabattoni, J.; Cabell, M. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1482. b) Padwa, A.; Blacklock, T. J.; Carlsen, P. H. J.; Pulwer, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3281. c) Gallagher, T. C.; Sasse, M. J.; Storr, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 419. d) Gallagher, T. C.; Storr, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2905. e) Hamana, H.; Sugawara, T. *Chem. Lett.* **1985**, 571.
70. a) Banks, R. E.; McGlinchey, M. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 2172. b) Banks, R. E.; Moore, G. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 2304. c) Morawietz, J.; Sander, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4351.
71. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Lopes, C. S. J.; Gilchrist, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 789.
72. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Cardoso, A. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6203.

73. Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Cabral, A. M. T. D. P. V.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gilchrist, T. L. *Synthesis* **1997**, 673.
74. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Carrapato, S. M. S.; Taborda, A. M. O. M. P. *Molecules* **1999**, *4*, 219.
75. a) Singh, B.; Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6911; b) Singh, B.; Zweig, A.; Gallivan, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1199.
76. Nishiwaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *25*, 2049; b) Nishiwaki, T.; Kitamura, T.; Nakano, A. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 453.
77. Sauers, R. R.; Hadel, L. M.; Scimone, A. A.; Stevenson, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4011.
78. Hassner, A.; Alexanian, V. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3861.
79. Anderson, D. J.; Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 550.
80. a) Anderson, D. J.; Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 1518. b) Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 1519.
81. Alcaraz, G.; Wecker, U.; Baceiredo, A.; Dahan, F.; Bertand, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1246.
82. Piskunova, I. P.; Eremeev, A. V.; Mishnev, A.F.; Vosekalna, I. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4671.
83. a) Verstappen, M. M. H.; Ariaans, G. J. A.; Zwanenburg, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491. b) Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Gil, J. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5363. c) Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Gil, J. I.; Ezpeleta, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3213.
84. a) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav.Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 75. b) Gentilucci, L.; Grijzen, Y.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4665. c) Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3651. d) Davis, F. A.; Liu, H.; Liang, C.-H.; Reddy, G. V.; Zhang, Y.; Fang, T.; Titus, D. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8929.
85. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2345.
86. Padwa, A.; Smolanoff, J.; Tremper A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 543.
87. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Synthesis* **2002**, 605.
88. Padwa, A. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 371.

89. Haddach, M.; Pastor, R.; Riess, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4627.
90. Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51.
91. Alves, M. J.; Gilchrist, T. L.; Sousa, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1305.
92. Gilchrist, T. L.; Mendonça, R. *Synlett* **2000**, *12*, 1843.
93. Álvares, Y. S. P.; Azoia, N. G.; Bickley, J.F.; Alves, M. J.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *16*, 1911.
94. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7217.
95. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Alte da Veiga, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 66.
96. Anderson, D. J.; Hassner, A. *Synthesis* **1975**, 483.
97. Hassner, A.; Anderson, D. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3070.
98. Bhullar, P.; Gilchrist, T. L.; Maddocks, P. *Synthesis* **1997**, 271.
99. Alves, M. J.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 299.
100. Logothesis, A. L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3049.
101. Nair, V. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2121.
102. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Gomes, C. S. B.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6313.
103. Gallagher, T. C.; Storr, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2909.
104. Nair, V. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4831.
105. Narasimham, N. S.; Heimgartner, H.; Hansen, H. J.; Schimid, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1351.
106. Brown, D.; Brown, G. A.; Andrews, M.; Large, J. M.; Urban, D.; Butts, C. P.; Hales, N. J.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2014.
107. Projecto de investigação iniciado no decorrer do estágio científico da Licenciatura em Química, *Reação de Ciclo-Adição 1,3-Dipolar de 5H,7H-Tiazolo[3,4-c]oxazol-4-ium-1-olatos: Síntese de Pirrolo[1,2-c]tiazóis*, C. S. B. Gomes, Relatório de estágio, Universidade de Coimbra, **2000**.
108. Benedini, F.; Ferrario, F.; Sala, A.; Sala, L.; Soresinetti, P. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1343.

109. Davidsen, S.; Summers, J. B.; Albert, D. H.; Holms, J. H.; Heyman, H. R.; Magoc, T. J.; Conway, R. G.; Rhein, D. A.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4423.
110. Gilchrist, T. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13709-13724.
111. Fisher, J. W.; Trinkle, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2505.
112. Flack, H. D. *Acta Crystallogr. A*, **1983**, *39*, 876.
113. W. Duax, C. M. Weeks, D. C. Roher em *Topics in Stereochemistry*, Eliel, E.L., Allinger, N., Eds.; Wiley: New York, **1976**, 271.
114. Cremer, D.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354.
115. Maryanoff, C. A.; Karash, C. B.; Turchi, I. J.; Corey, E. R.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3790.
116. Funke, E.; Huisgen, R.; Schaefer, F. C. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1550.
117. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gomes, C. S. B.; Soares, M. I. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R. **2003**, artigo aceite para publicação.
118. Kirschner, S. *Coordin. Chem. Rev.* **1967**, *2*, 461.
119. Györgydeák, Z.; Kajtár, J.; Kajtár, M.; Kajtár-Peredy, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 281.
120. D. H. Williams, I. Fleming em *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 5th Ed.; McGraw-Hill: London, **1995**, 1.
121. R. M. Silverstein; C. C. Bassler; T. C. Morrill em *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1991**, 289.
122. Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gomes, C. S. B.; Barbosa, D. M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Alte da Veiga, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5093.
123. Aitken, R. A.; Karodia, N. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 779.
124. Aitken, R. A.; Héron, H.; Janosi, A.; Karodia, N.; Raut, S.; Seth, S. V.; Shanon, I. J.; Smith, F. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 2467.
125. Aitken, R. A. *Phosp. Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **1995**, *101*, 281.
126. J. A. Deyrup, *Aziridines* em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, ed. A. Hassner, Wiley, **1983**, vol. 42, parte I, 1.
127. Gelas-Mialhe, Y.; Touraud, E.; Vessiere, R. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2830.

-
- 128.** a) Müller, F.; Mattay, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1336. b) Müller, F.; Mattay, J. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 543. b) Müller, F.; Mattay, J.; Steenken, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4462.
- 129.** Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247.
- 130.** Barr, D. A.; Dorrity, M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Malone, J. F.; Montgomery, J.; Redpath, J.; Stevenson, P.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 273.
- 131.** Lash, T. D.; Belletini, J. R.; Bastian, J. A.; Couch, K. B. *Synthesis* **1994**, 170.
- 132.** Sheldrick, G.M. SHELXS97, programa para a resolução de estruturas cristalinas, University of Göttingen, Alemanha, **1997**.
- 133.** Enraf Nonius, MACH3 software, Delft Netherlands, **2000**.

APÊNDICES

Apêndice 1

Informação cristalográfica do (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.16** **167**

Apêndice 2

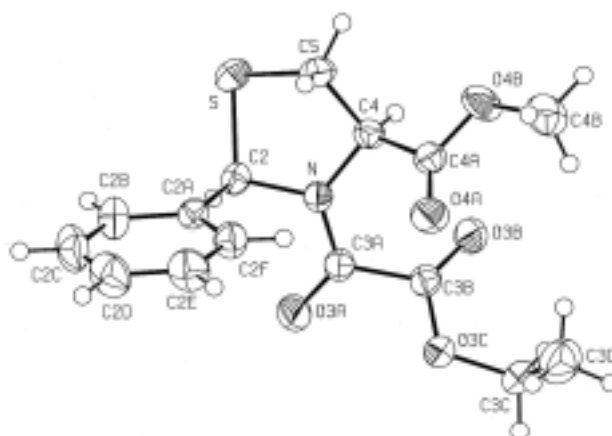
Informação cristalográfica do (3*R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6-carboxilato de metilo **2.26** **174**

Apêndice 3

Informação cristalográfica do *N*-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina **2.41** **180**

APÊNDICE 1

Informação cristalográfica do (2*R*,4*R*)-*N*-etoxioxalil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo 2.16



Detalhes Experimentais

| | |
|--------------------------|---|
| Nome sistemático | (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -etoxioxalil-2-feniltiazolidina-4-carboxilato de metilo |
| Ponto de fusão | 100.8-101.8 °C |
| Fórmula molecular | C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ S |
| Massa molecular | 323.36 |
| Grupo cristalino | Monoclínico |
| Grupo de espaço | <i>P</i> 2 ₁ (# 4) |

| | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| | $a = 8.0104(12) \text{ \AA}$ |
| | $b = 10.8213(11) \text{ \AA}$ |
| | $c = 9.2882(19) \text{ \AA}$ |
| Ângulos da célula unitária | $\alpha = 90.00^\circ$ |
| | $\beta = 105.383(13)^\circ$ |
| | $\gamma = 90.00^\circ$ |
| Volume da célula unitária | $V = 776.3 (2) \text{ \AA}^3$ |
| Unidades por célula unitária | $Z = 2$ |
| Medições da célula unitária | $T = 293(2) \text{ K}$ |
| | Número de reflexões = 25 |
| | $\theta_{\min} = 9.51^\circ$ |
| | $\theta_{\max} = 14.24^\circ$ |
| Monocristal | Prisma incolor |
| | 0.22 x 0.24 x 0.44 mm ³ |
| Densidade de difracção | 1.383 |
| Cristal F_000 | 340 |
| Coefficiente de absorção | $\mu = 0.231$ |
| Correcção da absorção | Tipo “psi-scan” |
| | $T_{\min} = 0.938$ |
| | $T_{\max} = 0.972$ |
| Temperatura de difracção | $T = 293 (2)$ |
| Radiação MoK\alpha | $\lambda = 0.71073$ |
| | Tubo selado “fine-focus” |
| | Grafite |
| Difractómetro | Enraf-Nonius CAD-4 |
| Método | ω -2 θ varrimentos |

Parâmetros Posicionais

| | | | | | | |
|------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| S1 | S | 0.83508(7) | 0.88837(4) | 0.74384(6) | 0.04378(14) | Uani 1 1 d |
| N3 | N | 0.84536(19) | 1.12803(14) | 0.76345(16) | 0.0296(3) | Uani 1 1 d |
| O1 | O | 0.62208(19) | 1.27310(14) | 0.53692(16) | 0.0445(4) | Uani 1 1 d |
| O2 | O | 0.7290(2) | 1.17944(17) | 0.36604(16) | 0.0547(4) | Uani 1 1 d |
| O3 | O | 0.9292(2) | 1.24848(16) | 0.96815(15) | 0.0521(4) | Uani 1 1 d |
| O4 | O | 0.8959(2) | 1.44547(13) | 0.78407(15) | 0.0402(3) | Uani 1 1 d |
| O5 | O | 1.02549(19) | 1.32561(14) | 0.64854(17) | 0.0448(3) | Uani 1 1 d |
| C2 | C | 0.8176(2) | 1.02311(17) | 0.85551(19) | 0.0315(3) | Uani 1 1 d |
| H2 | H | 0.9124 | 1.0212 | 0.9473 | 0.038 | Uiso 1 1 calc R |
| C4 | C | 0.8211(2) | 1.10106(17) | 0.60452(19) | 0.0313(4) | Uani 1 1 d |
| H4 | H | 0.9347 | 1.0966 | 0.5838 | 0.038 | Uiso 1 1 calc R |
| C5 | C | 0.7349(3) | 0.97394(18) | 0.5774(2) | 0.0397(4) | Uani 1 1 d |
| H5A | H | 0.7563 | 0.9349 | 0.4900 | 0.048 | Uiso 1 1 calc R |
| H5B | H | 0.6109 | 0.9805 | 0.5638 | 0.048 | Uiso 1 1 calc R |
| C6 | C | 0.7108(2) | 1.19698(17) | 0.5017(2) | 0.0336(4) | Uani 1 1 d |
| C7 | C | 0.6374(4) | 1.2631(3) | 0.2499(2) | 0.0659(8) | Uani 1 1 d |
| H7A | H | 0.6645 | 1.3469 | 0.2815 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |
| H7B | H | 0.5150 | 1.2499 | 0.2312 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |
| H7C | H | 0.6720 | 1.2479 | 0.1601 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |
| C8 | C | 0.6480(2) | 1.03091(17) | 0.89729(19) | 0.0320(4) | Uani 1 1 d |
| C9 | C | 0.6253(3) | 0.9570(2) | 1.0134(2) | 0.0451(5) | Uani 1 1 d |
| H9 | H | 0.7146 | 0.9056 | 1.0641 | 0.054 | Uiso 1 1 calc R |
| C10 | C | 0.4711(3) | 0.9596(3) | 1.0538(3) | 0.0582(6) | Uani 1 1 d |
| H10 | H | 0.4569 | 0.9095 | 1.1311 | 0.070 | Uiso 1 1 calc R |
| C11 | C | 0.3392(3) | 1.0358(3) | 0.9803(3) | 0.0578(6) | Uani 1 1 d |
| H11 | H | 0.2360 | 1.0382 | 1.0083 | 0.069 | Uiso 1 1 calc R |
| C12 | C | 0.3598(3) | 1.1088(3) | 0.8648(3) | 0.0523(5) | Uani 1 1 d |
| H12 | H | 0.2697 | 1.1595 | 0.8139 | 0.063 | Uiso 1 1 calc R |
| C13 | C | 0.5139(2) | 1.1073(2) | 0.8241(2) | 0.0400(4) | Uani 1 1 d |
| H13 | H | 0.5273 | 1.1579 | 0.7470 | 0.048 | Uiso 1 1 calc R |
| C14 | C | 0.9036(2) | 1.23411(17) | 0.8343(2) | 0.0327(4) | Uani 1 1 d |
| C15 | C | 0.9467(2) | 1.33962(18) | 0.7404(2) | 0.0317(4) | Uani 1 1 d |
| C16 | C | 0.9308(3) | 1.55730(19) | 0.7087(2) | 0.0455(5) | Uani 1 1 d |
| H16A | H | 1.0375 | 1.5469 | 0.6794 | 0.055 | Uiso 1 1 calc R |
| H16B | H | 0.9457 | 1.6266 | 0.7771 | 0.055 | Uiso 1 1 calc R |
| C17 | C | 0.7874(4) | 1.5838(3) | 0.5751(3) | 0.0657(7) | Uani 1 1 d |
| H17A | H | 0.6802 | 1.5871 | 0.6027 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |
| H17B | H | 0.7814 | 1.5197 | 0.5024 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |
| H17C | H | 0.8076 | 1.6618 | 0.5333 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |

Disposições Atômicas Anisotrópicas

| 7.1 | Átomo | U ₁₁ | U ₂₂ | U ₃₃ | U ₂₃ | U ₁₃ | U ₁₂ |
|-----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| S1 | 0.0565(3) | 0.0276(2) | 0.0484(3) | 0.0041(2) | 0.0160(2) | 0.0108(2) | |
| N3 | 0.0318(7) | 0.0292(7) | 0.0281(7) | 0.0022(6) | 0.0086(6) | -0.0009(6) | |
| O1 | 0.0486(8) | 0.0421(8) | 0.0433(7) | 0.0030(6) | 0.0130(6) | 0.0156(6) | |
| O2 | 0.0799(11) | 0.0540(9) | 0.0293(7) | 0.0051(7) | 0.0131(7) | 0.0303(9) | |
| O3 | 0.0801(11) | 0.0447(9) | 0.0296(7) | -0.0026(6) | 0.0112(7) | -0.0123(8) | |
| O4 | 0.0543(8) | 0.0309(7) | 0.0401(7) | -0.0003(6) | 0.0209(6) | -0.0026(6) | |
| O5 | 0.0520(8) | 0.0394(8) | 0.0521(8) | 0.0009(7) | 0.0297(7) | -0.0016(7) | |
| C2 | 0.0340(8) | 0.0272(8) | 0.0321(8) | 0.0046(7) | 0.0068(6) | 0.0012(7) | |
| C4 | 0.0341(8) | 0.0312(9) | 0.0290(8) | 0.0001(7) | 0.0091(7) | 0.0052(7) | |
| C5 | 0.0500(11) | 0.0306(9) | 0.0364(9) | -0.0037(7) | 0.0078(8) | 0.0038(8) | |
| C6 | 0.0362(9) | 0.0313(9) | 0.0321(9) | 0.0001(7) | 0.0069(7) | 0.0014(7) | |
| C7 | 0.097(2) | 0.0616(16) | 0.0332(10) | 0.0109(10) | 0.0076(11) | 0.0288(15) | |
| C8 | 0.0348(8) | 0.0286(9) | 0.0326(8) | -0.0006(7) | 0.0088(7) | -0.0036(7) | |
| C9 | 0.0458(11) | 0.0475(12) | 0.0422(10) | 0.0116(9) | 0.0118(9) | -0.0047(10) | |
| C10 | 0.0624(14) | 0.0674(16) | 0.0509(13) | 0.0093(12) | 0.0255(11) | -0.0165(13) | |
| C11 | 0.0458(11) | 0.0730(17) | 0.0635(14) | -0.0014(13) | 0.0304(10) | -0.0068(12) | |
| C12 | 0.0404(10) | 0.0595(14) | 0.0599(13) | 0.0025(11) | 0.0183(9) | 0.0077(10) | |
| C13 | 0.0397(9) | 0.0400(10) | 0.0425(10) | 0.0059(9) | 0.0147(8) | 0.0037(8) | |
| C14 | 0.0351(8) | 0.0316(9) | 0.0310(8) | 0.0013(7) | 0.0081(7) | -0.0016(7) | |
| C15 | 0.0309(8) | 0.0315(8) | 0.0320(9) | -0.0010(7) | 0.0073(7) | -0.0033(7) | |
| C16 | 0.0643(13) | 0.0283(9) | 0.0463(11) | 0.0000(8) | 0.0187(10) | -0.0063(9) | |
| C17 | 0.0794(19) | 0.0511(14) | 0.0607(15) | 0.0079(12) | 0.0084(14) | 0.0044(14) | |

Comprimentos de Ligação

| Átomos | Distância | Átomos | Distância | | |
|--------|-----------|------------|-----------|------|----------|
| S1 | C5 | 1.798(2) | C7 | H7B | 0.9600 |
| S1 | C2 | 1.8161(19) | C7 | H7C | 0.9600 |
| N3 | C14 | 1.344(2) | C8 | C13 | 1.383(3) |
| N3 | C4 | 1.466(2) | C8 | C9 | 1.392(3) |
| N3 | C2 | 1.473(2) | C9 | C10 | 1.384(3) |
| O1 | C6 | 1.189(2) | C9 | H9 | 0.9300 |
| O2 | C6 | 1.321(2) | C10 | C11 | 1.372(4) |
| O2 | C7 | 1.450(3) | C10 | H10 | 0.9300 |
| O3 | C14 | 1.215(2) | C11 | C12 | 1.377(4) |
| O4 | C15 | 1.315(2) | C11 | H11 | 0.9300 |
| O4 | C16 | 1.461(2) | C12 | C13 | 1.383(3) |
| O5 | C15 | 1.198(2) | C12 | H12 | 0.9300 |
| C2 | C8 | 1.511(2) | C13 | H13 | 0.9300 |
| C2 | H2 | 0.9800 | C14 | C15 | 1.531(3) |
| C4 | C6 | 1.524(2) | C16 | C17 | 1.479(4) |
| C4 | C5 | 1.530(3) | C16 | H16A | 0.9700 |
| C4 | H4 | 0.9800 | C16 | H16B | 0.9700 |
| C5 | H5A | 0.9700 | C17 | H17A | 0.9600 |
| C5 | H5B | 0.9700 | C17 | H17B | 0.9600 |
| C7 | H7A | 0.9600 | C17 | H17C | 0.9600 |

Ângulos de Ligação

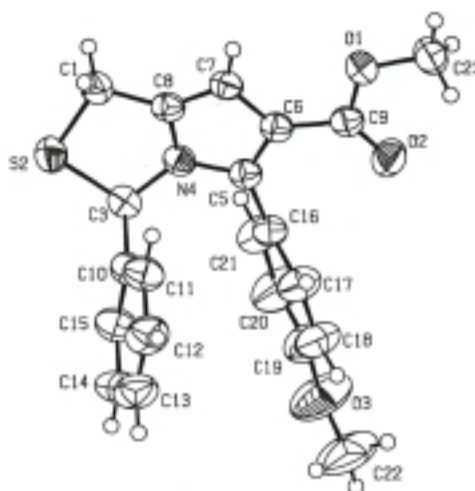
| Átomos | | | Ângulo | Átomos | | | Ângulo |
|--------|-----|------|------------|--------|-----|------|------------|
| C5 | S1 | C2 | 89.60(8) | C14 | N3 | C4 | 126.83(15) |
| C14 | N3 | C2 | 117.39(14) | C4 | N3 | C2 | 115.52(14) |
| C6 | O2 | C7 | 117.26(17) | C15 | O4 | C16 | 117.33(14) |
| N3 | C2 | C8 | 112.98(14) | N3 | C2 | S1 | 103.94(11) |
| C8 | C2 | S1 | 113.71(13) | N3 | C2 | H2 | 108.7 |
| C8 | C2 | H2 | 108.7 | S1 | C2 | H2 | 108.7 |
| N3 | C4 | C6 | 113.27(15) | N3 | C4 | C5 | 106.15(15) |
| C6 | C4 | C5 | 110.37(15) | N3 | C4 | H4 | 109.0 |
| C6 | C4 | H4 | 109.0 | C5 | C4 | H4 | 109.0 |
| C4 | C5 | S1 | 104.04(13) | C4 | C5 | H5A | 110.9 |
| S1 | C5 | H5A | 110.9 | C4 | C5 | H5B | 110.9 |
| S1 | C5 | H5B | 110.9 | H5A | C5 | H5B | 109.0 |
| O1 | C6 | O2 | 125.97(18) | O1 | C6 | C4 | 126.12(18) |
| O2 | C6 | C4 | 107.91(16) | O2 | C7 | H7A | 109.5 |
| O2 | C7 | H7B | 109.5 | H7A | C7 | H7B | 109.5 |
| O2 | C7 | H7C | 109.5 | H7A | C7 | H7C | 109.5 |
| H7B | C7 | H7C | 109.5 | C13 | C8 | C9 | 118.70(18) |
| C13 | C8 | C2 | 122.77(16) | C9 | C8 | C2 | 118.53(17) |
| C10 | C9 | C8 | 120.5(2) | C10 | C9 | H9 | 119.7 |
| C8 | C9 | H9 | 119.7 | C11 | C10 | C9 | 120.1(2) |
| C11 | C10 | H10 | 119.9 | C9 | C10 | H10 | 119.9 |
| C10 | C11 | C12 | 119.8(2) | C10 | C11 | H11 | 120.1 |
| C12 | C11 | H11 | 120.1 | C11 | C12 | C13 | 120.4(2) |
| C11 | C12 | H12 | 119.8 | C13 | C12 | H12 | 119.8 |
| C8 | C13 | C12 | 120.37(19) | C8 | C13 | H13 | 119.8 |
| C12 | C13 | H13 | 119.8 | O3 | C14 | N3 | 123.58(17) |
| O3 | C14 | C15 | 119.03(17) | N3 | C14 | C15 | 117.33(15) |
| O5 | C15 | O4 | 126.48(18) | O5 | C15 | C14 | 123.56(18) |
| O4 | C15 | C14 | 109.78(15) | O4 | C16 | C17 | 111.0(2) |
| O4 | C16 | H16A | 109.4 | C17 | C16 | H16A | 109.4 |
| O4 | C16 | H16B | 109.4 | C17 | C16 | H16B | 109.4 |
| H16A | C16 | H16B | 108.0 | C16 | C17 | H17A | 109.5 |
| C16 | C17 | H17B | 109.5 | H17A | C17 | H17B | 109.5 |
| C16 | C17 | H17C | 109.5 | H17A | C17 | H17C | 109.5 |
| H17B | C17 | H17C | 109.5 | | | | |

Ângulos Torsionais

| Átomos | | | | Ângulo | Átomos | | | | Ângulo |
|--------|-----|-----|-----|-------------|--------|-----|-----|-----|-------------|
| C14 | N3 | C2 | C8 | 80.53(19) | C4 | N3 | C2 | C8 | -104.89(17) |
| C14 | N3 | C2 | S1 | -155.73(13) | C4 | N3 | C2 | S1 | 18.85(16) |
| C5 | S1 | C2 | N3 | -35.24(12) | C5 | S1 | C2 | C8 | 88.01(14) |
| C14 | N3 | C4 | C6 | -52.9(2) | C2 | N3 | C4 | C6 | 133.12(16) |
| C14 | N3 | C4 | C5 | -174.15(17) | C2 | N3 | C4 | C5 | 11.86(19) |
| N3 | C4 | C5 | S1 | -37.40(16) | C6 | C4 | C5 | S1 | -160.51(13) |
| C2 | S1 | C5 | C4 | 42.57(13) | C7 | O2 | C6 | O1 | 2.2(4) |
| C7 | O2 | C6 | C4 | -178.7(2) | N3 | C4 | C6 | O1 | -14.6(3) |
| C5 | C4 | C6 | O1 | 104.3(2) | N3 | C4 | C6 | O2 | 166.35(16) |
| C5 | C4 | C6 | O2 | -74.8(2) | N3 | C2 | C8 | C13 | 17.0(2) |
| S1 | C2 | C8 | C13 | -101.16(19) | N3 | C2 | C8 | C9 | -163.69(18) |
| S1 | C2 | C8 | C9 | 78.14(19) | C13 | C8 | C9 | C10 | 0.4(3) |
| C2 | C8 | C9 | C10 | -178.9(2) | C8 | C9 | C10 | C11 | -0.4(4) |
| C9 | C10 | C11 | C12 | 0.8(4) | C10 | C11 | C12 | C13 | -1.1(4) |
| C9 | C8 | C13 | C12 | -0.7(3) | C2 | C8 | C13 | C12 | 178.6(2) |
| C11 | C12 | C13 | C8 | 1.0(4) | C4 | N3 | C14 | O3 | -176.08(19) |
| C2 | N3 | C14 | O3 | -2.2(3) | C4 | N3 | C14 | C15 | 1.1(3) |
| C2 | N3 | C14 | C15 | 175.03(15) | C16 | O4 | C15 | O5 | 3.2(3) |
| C16 | O4 | C15 | C14 | 178.49(16) | O3 | C14 | C15 | O5 | 133.2(2) |
| N3 | C14 | C15 | O5 | -44.2(3) | O3 | C14 | C15 | O4 | -42.2(2) |
| N3 | C14 | C15 | O4 | 140.41(17) | C15 | O4 | C16 | C17 | 88.7(2) |

APÊNDICE 2

Informação cristalográfica do (3*R*)-3-fenil-5-(*p*-metoxifenil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6-carboxilato de metilo 2.26



Detalhes Experimentais

| | |
|--------------------------|---|
| Nome sistemático | (3 <i>R</i>)-3-fenil-5-(<i>p</i> -metoxifenil)-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazole-6-carboxilato de metilo |
| Ponto de fusão | 135-137 °C |
| Fórmula molecular | C ₂₁ H ₁₉ NO ₃ S |
| Massa molecular | 365.43 |
| Grupo cristalino | Monoclínico |
| Grupo de espaço | <i>P</i> 2 ₁ (# 4) |

| | |
|--|----------------------------------|
| | $a = 6.2746(8) \text{ \AA}$ |
| | $b = 8.9708(10) \text{ \AA}$ |
| | $c = 16.8412(19) \text{ \AA}$ |
| Ângulos da célula unitária | $\alpha = 90.00^\circ$ |
| | $\beta = 97.930(10)^\circ$ |
| | $\gamma = 90.00^\circ$ |
| Volume da célula unitária | $V = 938.90(19) \text{ \AA}^3$ |
| Unidades por célula unitária | $Z = 2$ |
| Medições da célula unitária | $T = 293(2) \text{ K}$ |
| | Número de reflexões = 25 |
| | $\theta_{min} = 19.32^\circ$ |
| | $\theta_{max} = 30.45^\circ$ |
| Monocristal | Prisma incolor |
| | 0.25 x 0.35 x 0.40 |
| Densidade de difracção | 1.293 |
| Cristal F_000 | 384 |
| Coefficiente de absorção | $\mu = 1.695$ |
| Correcção da absorção | Tipo “psi-scan” |
| | $T_{min} = 0.696$ |
| | $T_{max} = 0.977$ |
| Temperatura de difracção | $T = 293 (2)$ |
| Radiação CuKα | $\lambda = 1.54184$ |
| | Tubo selado “fine-focus” |
| | Grafite |
| Difractómetro | Enraf-Nonius CAD-4 |
| Método | ω - 2θ varrimentos |

Parâmetros Posicionais

| | | | | | | |
|------|---|------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|
| S2 | S | 0.86182(8) | 0.88191(6) | 0.41288(3) | 0.05003(16) | Uani 1 1 d |
| N4 | N | 0.5324(3) | 0.73372(18) | 0.34172(9) | 0.0382(3) | Uani 1 1 d |
| O1 | O | -0.0255(2) | 0.45360(18) | 0.39423(9) | 0.0478(4) | Uani 1 1 d |
| O2 | O | -0.0657(3) | 0.5117(2) | 0.26382(9) | 0.0591(4) | Uani 1 1 d |
| O3 | O | 0.2407(4) | 0.8019(5) | -0.03294(11) | 0.1191(12) | Uani 1 1 d |
| C1 | C | 0.7267(4) | 0.7573(3) | 0.47504(12) | 0.0484(5) | Uani 1 1 d |
| H1A | H | 0.8207 | 0.6757 | 0.4949 | 0.058 | Uiso 1 1 calc R |
| H1B | H | 0.6838 | 0.8106 | 0.5204 | 0.058 | Uiso 1 1 calc R |
| C3 | C | 0.6792(3) | 0.8476(2) | 0.31944(11) | 0.0401(4) | Uani 1 1 d |
| H3 | H | 0.7610 | 0.8078 | 0.2787 | 0.048 | Uiso 1 1 calc R |
| C5 | C | 0.3513(3) | 0.6760(2) | 0.29714(11) | 0.0371(4) | Uani 1 1 d |
| C6 | C | 0.2376(3) | 0.6025(2) | 0.35053(11) | 0.0373(4) | Uani 1 1 d |
| C7 | C | 0.3555(3) | 0.6193(2) | 0.42920(11) | 0.0393(4) | Uani 1 1 d |
| H7 | H | 0.3169 | 0.5816 | 0.4766 | 0.047 | Uiso 1 1 calc R |
| C8 | C | 0.5336(3) | 0.7003(2) | 0.42150(11) | 0.0387(4) | Uani 1 1 d |
| C9 | C | 0.0366(3) | 0.5211(2) | 0.32956(11) | 0.0405(4) | Uani 1 1 d |
| C10 | C | 0.5615(3) | 0.9868(2) | 0.28813(12) | 0.0432(4) | Uani 1 1 d |
| C11 | C | 0.3997(4) | 1.0455(3) | 0.32720(15) | 0.0529(5) | Uani 1 1 d |
| H11 | H | 0.3648 | 0.9993 | 0.3731 | 0.063 | Uiso 1 1 calc R |
| C12 | C | 0.2901(5) | 1.1719(3) | 0.29839(18) | 0.0657(7) | Uani 1 1 d |
| H12 | H | 0.1817 | 1.2102 | 0.3249 | 0.079 | Uiso 1 1 calc R |
| C13 | C | 0.3400(6) | 1.2414(3) | 0.23095(18) | 0.0733(8) | Uani 1 1 d |
| H13 | H | 0.2653 | 1.3264 | 0.2116 | 0.088 | Uiso 1 1 calc R |
| C14 | C | 0.5003(6) | 1.1853(4) | 0.19202(18) | 0.0785(9) | Uani 1 1 d |
| H14 | H | 0.5360 | 1.2333 | 0.1467 | 0.094 | Uiso 1 1 calc R |
| C15 | C | 0.6103(5) | 1.0563(3) | 0.22019(15) | 0.0597(6) | Uani 1 1 d |
| H15 | H | 0.7168 | 1.0173 | 0.1929 | 0.072 | Uiso 1 1 calc R |
| C16 | C | 0.3111(3) | 0.7015(2) | 0.20933(11) | 0.0411(4) | Uani 1 1 d |
| C17 | C | 0.1415(4) | 0.7870(4) | 0.17558(13) | 0.0601(6) | Uani 1 1 d |
| H17 | H | 0.0444 | 0.8224 | 0.2082 | 0.072 | Uiso 1 1 calc R |
| C18 | C | 0.1090(4) | 0.8225(4) | 0.09498(14) | 0.0712(8) | Uani 1 1 d |
| H18 | H | -0.0086 | 0.8798 | 0.0736 | 0.085 | Uiso 1 1 calc R |
| C19 | C | 0.2540(5) | 0.7716(5) | 0.04698(13) | 0.0726(8) | Uani 1 1 d |
| C20 | C | 0.4251(5) | 0.6837(5) | 0.07956(14) | 0.0817(10) | Uani 1 1 d |
| H20 | H | 0.5210 | 0.6474 | 0.0468 | 0.098 | Uiso 1 1 calc R |
| C21 | C | 0.4551(4) | 0.6492(3) | 0.16051(14) | 0.0601(7) | Uani 1 1 d |
| H21 | H | 0.5716 | 0.5910 | 0.1820 | 0.072 | Uiso 1 1 calc R |
| C22 | C | 0.0748(7) | 0.8959(8) | -0.0681(2) | 0.133(2) | Uani 1 1 d |
| H22A | H | -0.0620 | 0.8520 | -0.0627 | 0.200 | Uiso 1 1 calc R |
| H22B | H | 0.0865 | 0.9091 | -0.1239 | 0.200 | Uiso 1 1 calc R |
| H22C | H | 0.0865 | 0.9910 | -0.0416 | 0.200 | Uiso 1 1 calc R |
| C23 | C | -0.2205(4) | 0.3662(3) | 0.38035(15) | 0.0566(6) | Uani 1 1 d |
| H23A | H | -0.2551 | 0.3294 | 0.4306 | 0.085 | Uiso 1 1 calc R |
| H23B | H | -0.1998 | 0.2838 | 0.3459 | 0.085 | Uiso 1 1 calc R |
| H23C | H | -0.3363 | 0.4275 | 0.3554 | 0.085 | Uiso 1 1 calc R |

Disposições Atômicas Anisotrópicas

| Átomo | U_11 | U_22 | U_33 | U_23 | U_13 | U_12 |
|-------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| S2 | 0.0426(2) | 0.0532(3) | 0.0533(3) | 0.0009(2) | 0.00317(19) | -0.0047(2) |
| N4 | 0.0438(8) | 0.0366(7) | 0.0344(7) | 0.0005(6) | 0.0065(6) | 0.0007(7) |
| O1 | 0.0468(7) | 0.0508(8) | 0.0453(7) | 0.0054(6) | 0.0047(6) | -0.0078(6) |
| O2 | 0.0556(9) | 0.0776(12) | 0.0410(7) | 0.0023(8) | -0.0048(6) | -0.0092(9) |
| O3 | 0.1131(17) | 0.209(4) | 0.0351(8) | 0.0297(16) | 0.0099(10) | 0.032(2) |
| C1 | 0.0569(11) | 0.0453(11) | 0.0404(9) | -0.0002(9) | -0.0019(8) | -0.0047(9) |
| C3 | 0.0422(9) | 0.0399(10) | 0.0402(9) | -0.0010(7) | 0.0124(7) | 0.0014(7) |
| C5 | 0.0420(10) | 0.0360(9) | 0.0330(9) | -0.0009(7) | 0.0038(7) | 0.0039(7) |
| C6 | 0.0427(9) | 0.0352(9) | 0.0336(8) | -0.0005(8) | 0.0041(7) | 0.0026(7) |
| C7 | 0.0494(10) | 0.0355(8) | 0.0325(8) | 0.0014(8) | 0.0040(7) | 0.0013(8) |
| C8 | 0.0497(10) | 0.0330(9) | 0.0327(8) | 0.0003(7) | 0.0028(7) | 0.0030(8) |
| C9 | 0.0414(9) | 0.0378(10) | 0.0417(9) | 0.0007(8) | 0.0033(7) | 0.0063(8) |
| C10 | 0.0489(10) | 0.0398(10) | 0.0414(9) | -0.0001(8) | 0.0080(8) | -0.0006(8) |
| C11 | 0.0591(13) | 0.0481(11) | 0.0541(13) | 0.0015(10) | 0.0171(10) | 0.0099(10) |
| C12 | 0.0661(16) | 0.0564(14) | 0.0734(17) | -0.0051(13) | 0.0054(12) | 0.0203(12) |
| C13 | 0.093(2) | 0.0518(13) | 0.0690(16) | 0.0053(13) | -0.0104(14) | 0.0200(14) |
| C14 | 0.116(3) | 0.0621(15) | 0.0576(15) | 0.0207(14) | 0.0110(16) | 0.0054(17) |
| C15 | 0.0747(15) | 0.0569(13) | 0.0510(12) | 0.0096(11) | 0.0214(11) | 0.0024(12) |
| C16 | 0.0457(10) | 0.0453(10) | 0.0325(9) | 0.0008(8) | 0.0059(7) | 0.0025(9) |
| C17 | 0.0530(12) | 0.0866(17) | 0.0422(11) | 0.0143(12) | 0.0122(9) | 0.0209(13) |
| C18 | 0.0582(13) | 0.104(2) | 0.0503(12) | 0.0267(15) | 0.0040(10) | 0.0193(15) |
| C19 | 0.0732(15) | 0.111(2) | 0.0330(10) | 0.0127(14) | 0.0057(10) | 0.0051(17) |
| C20 | 0.0821(18) | 0.128(3) | 0.0376(11) | -0.0019(16) | 0.0172(11) | 0.032(2) |
| C21 | 0.0635(14) | 0.0781(18) | 0.0390(11) | -0.0027(11) | 0.0088(9) | 0.0243(13) |
| C22 | 0.112(3) | 0.224(6) | 0.0598(17) | 0.064(3) | -0.0030(18) | 0.018(4) |
| C23 | 0.0490(11) | 0.0508(12) | 0.0697(14) | 0.0020(11) | 0.0064(10) | -0.0078(10) |

Comprimentos de Ligação

| Átomos | | Distância | Átomos | | Distância |
|--------|------|-----------|--------|------|-----------|
| S2 | C1 | 1.819(2) | S2 | C3 | 1.840(2) |
| N4 | C5 | 1.374(3) | N4 | C8 | 1.376(2) |
| N4 | C3 | 1.459(2) | O1 | C9 | 1.349(2) |
| O1 | C23 | 1.445(3) | O2 | C9 | 1.204(2) |
| O3 | C19 | 1.364(3) | O3 | C22 | 1.406(6) |
| C1 | C8 | 1.497(3) | C1 | H1A | 0.9700 |
| C1 | H1B | 0.9700 | C3 | C10 | 1.508(3) |
| C3 | H3 | 0.9800 | C5 | C6 | 1.389(3) |
| C5 | C16 | 1.483(3) | C6 | C7 | 1.433(3) |
| C6 | C9 | 1.459(3) | C7 | C8 | 1.354(3) |
| C7 | H7 | 0.9300 | C10 | C15 | 1.374(3) |
| C10 | C11 | 1.388(3) | C11 | C12 | 1.378(4) |
| C11 | H11 | 0.9300 | C12 | C13 | 1.369(4) |
| C12 | H12 | 0.9300 | C13 | C14 | 1.370(5) |
| C13 | H13 | 0.9300 | C14 | C15 | 1.397(4) |
| C14 | H14 | 0.9300 | C15 | H15 | 0.9300 |
| C16 | C17 | 1.370(3) | C16 | C21 | 1.385(3) |
| C17 | C18 | 1.382(3) | C17 | H17 | 0.9300 |
| C18 | C19 | 1.376(4) | C18 | H18 | 0.9300 |
| C19 | C20 | 1.383(4) | C20 | C21 | 1.385(3) |
| C20 | H20 | 0.9300 | C21 | H21 | 0.9300 |
| C22 | H22A | 0.9600 | C22 | H22B | 0.9600 |
| C22 | H22C | 0.9600 | C23 | H23A | 0.9600 |
| C23 | H23B | 0.9600 | C23 | H23C | 0.9600 |

Ângulos de Ligação

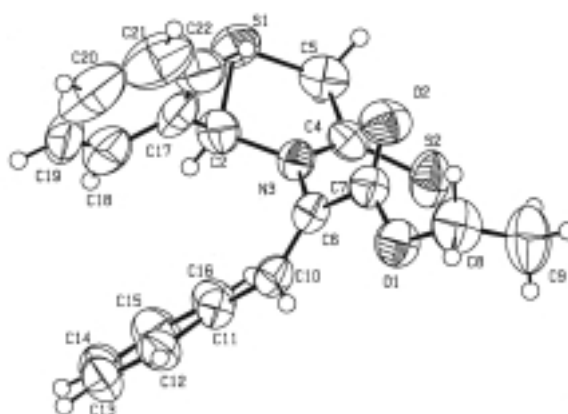
| Átomos | | | Ângulo | Átomos | | | Ângulo |
|--------|-----|------|------------|--------|-----|------|------------|
| C1 | S2 | C3 | 96.02(9) | C5 | N4 | C8 | 110.14(17) |
| C5 | N4 | C3 | 128.84(16) | C8 | N4 | C3 | 119.03(16) |
| C9 | O1 | C23 | 116.42(16) | C19 | O3 | C22 | 118.4(3) |
| C8 | C1 | S2 | 105.42(14) | C8 | C1 | H1A | 110.7 |
| S2 | C1 | H1A | 110.7 | C8 | C1 | H1B | 110.7 |
| S2 | C1 | H1B | 110.7 | H1A | C1 | H1B | 108.8 |
| N4 | C3 | C10 | 111.95(16) | N4 | C3 | S2 | 103.75(12) |
| C10 | C3 | S2 | 112.20(14) | N4 | C3 | H3 | 109.6 |
| C10 | C3 | H3 | 109.6 | S2 | C3 | H3 | 109.6 |
| N4 | C5 | C6 | 106.56(16) | N4 | C5 | C16 | 120.06(18) |
| C6 | C5 | C16 | 133.37(19) | C5 | C6 | C7 | 107.63(17) |
| C5 | C6 | C9 | 125.83(16) | C7 | C6 | C9 | 126.53(17) |
| C8 | C7 | C6 | 107.17(17) | C8 | C7 | H7 | 126.4 |
| C6 | C7 | H7 | 126.4 | C7 | C8 | N4 | 108.49(16) |
| C7 | C8 | C1 | 137.36(18) | N4 | C8 | C1 | 114.13(18) |
| O2 | C9 | O1 | 122.31(19) | O2 | C9 | C6 | 126.26(19) |
| O1 | C9 | C6 | 111.43(16) | C15 | C10 | C11 | 119.0(2) |
| C15 | C10 | C3 | 120.8(2) | C11 | C10 | C3 | 120.24(19) |
| C12 | C11 | C10 | 120.5(2) | C12 | C11 | H11 | 119.8 |
| C10 | C11 | H11 | 119.8 | C13 | C12 | C11 | 120.4(3) |
| C13 | C12 | H12 | 119.8 | C11 | C12 | H12 | 119.8 |
| C12 | C13 | C14 | 119.8(3) | C12 | C13 | H13 | 120.1 |
| C14 | C13 | H13 | 120.1 | C13 | C14 | C15 | 120.2(3) |
| C13 | C14 | H14 | 119.9 | C15 | C14 | H14 | 119.9 |
| C10 | C15 | C14 | 120.1(3) | C10 | C15 | H15 | 119.9 |
| C14 | C15 | H15 | 119.9 | C17 | C16 | C21 | 118.46(19) |
| C17 | C16 | C5 | 121.05(18) | C21 | C16 | C5 | 120.29(19) |
| C16 | C17 | C18 | 122.5(2) | C16 | C17 | H17 | 118.7 |
| C18 | C17 | H17 | 118.7 | C19 | C18 | C17 | 118.7(2) |
| C19 | C18 | H18 | 120.6 | C17 | C18 | H18 | 120.6 |
| O3 | C19 | C18 | 123.9(3) | O3 | C19 | C20 | 116.3(3) |
| C18 | C19 | C20 | 119.8(2) | C19 | C20 | C21 | 120.7(2) |
| C19 | C20 | H20 | 119.6 | C21 | C20 | H20 | 119.6 |
| C16 | C21 | C20 | 119.8(2) | C16 | C21 | H21 | 120.1 |
| C20 | C21 | H21 | 120.1 | O3 | C22 | H22A | 109.5 |
| O3 | C22 | H22B | 109.5 | H22A | C22 | H22B | 109.5 |
| O3 | C22 | H22C | 109.5 | H22A | C22 | H22C | 109.5 |
| H22B | C22 | H22C | 109.5 | O1 | C23 | H23A | 109.5 |
| O1 | C23 | H23B | 109.5 | H23A | C23 | H23B | 109.5 |
| O1 | C23 | H23C | 109.5 | H23A | C23 | H23C | 109.5 |
| H23B | C23 | H23C | 109.5 | | | | |

Ângulos Torsionais

| Átomos | | | | Ângulo | Átomos | | | | Ângulo |
|--------|-----|-----|-----|-------------|--------|-----|-----|-----|-------------|
| C3 | S2 | C1 | C8 | -3.61(16) | C5 | N4 | C3 | C10 | 52.3(3) |
| C8 | N4 | C3 | C10 | -109.95(19) | C5 | N4 | C3 | S2 | 173.50(16) |
| C8 | N4 | C3 | S2 | 11.2(2) | C1 | S2 | C3 | N4 | -3.50(14) |
| C1 | S2 | C3 | C10 | 117.53(15) | C8 | N4 | C5 | C6 | -0.9(2) |
| C3 | N4 | C5 | C6 | -164.38(17) | C8 | N4 | C5 | C16 | 178.21(17) |
| C3 | N4 | C5 | C16 | 14.7(3) | N4 | C5 | C6 | C7 | 0.6(2) |
| C16 | C5 | C6 | C7 | -178.3(2) | N4 | C5 | C6 | C9 | -178.41(18) |
| C16 | C5 | C6 | C9 | 2.7(3) | C5 | C6 | C7 | C8 | -0.2(2) |
| C9 | C6 | C7 | C8 | 178.87(19) | C6 | C7 | C8 | N4 | -0.4(2) |
| C6 | C7 | C8 | C1 | -178.5(2) | C5 | N4 | C8 | C7 | 0.8(2) |
| C3 | N4 | C8 | C7 | 166.14(17) | C5 | N4 | C8 | C1 | 179.37(17) |
| C3 | N4 | C8 | C1 | -15.3(2) | S2 | C1 | C8 | C7 | -171.3(2) |
| S2 | C1 | C8 | N4 | 10.7(2) | C23 | O1 | C9 | O2 | 1.1(3) |
| C23 | O1 | C9 | C6 | -178.55(18) | C5 | C6 | C9 | O2 | -3.9(3) |
| C7 | C6 | C9 | O2 | 177.2(2) | C5 | C6 | C9 | O1 | 175.73(18) |
| C7 | C6 | C9 | O1 | -3.1(3) | N4 | C3 | C10 | C15 | -134.8(2) |
| S2 | C3 | C10 | C15 | 109.0(2) | N4 | C3 | C10 | C11 | 44.3(3) |
| S2 | C3 | C10 | C11 | -71.9(2) | C15 | C10 | C11 | C12 | -0.2(4) |
| C3 | C10 | C11 | C12 | -179.4(2) | C10 | C11 | C12 | C13 | -0.2(4) |
| C11 | C12 | C13 | C14 | -0.2(5) | C12 | C13 | C14 | C15 | 1.1(5) |
| C11 | C10 | C15 | C14 | 1.0(4) | C3 | C10 | C15 | C14 | -179.8(2) |
| C13 | C14 | C15 | C10 | -1.5(5) | N4 | C5 | C16 | C17 | -113.4(3) |
| C6 | C5 | C16 | C17 | 65.4(3) | N4 | C5 | C16 | C21 | 61.3(3) |
| C6 | C5 | C16 | C21 | -119.9(3) | C21 | C16 | C17 | C18 | 0.0(4) |
| C5 | C16 | C17 | C18 | 174.8(3) | C16 | C17 | C18 | C19 | -0.8(5) |
| C22 | O3 | C19 | C18 | 2.9(7) | C22 | O3 | C19 | C20 | -177.4(4) |
| C17 | C18 | C19 | O3 | -178.8(3) | C17 | C18 | C19 | C20 | 1.5(6) |
| O3 | C19 | C20 | C21 | 178.7(4) | C18 | C19 | C20 | C21 | -1.5(6) |
| C17 | C16 | C21 | C20 | 0.0(4) | C5 | C16 | C21 | C20 | -174.9(3) |
| C19 | C20 | C21 | C16 | 0.8(5) | | | | | |

APÊNDICE 3

Informação cristalográfica do *N*-(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina 2.41



Detalhes Experimentais

| | |
|--------------------------|--|
| Nome sistemático | <i>N</i> -(1-etoxicarbonil-2-fenilvinil)-2-fenil-4-tioxo-1,3-tiazolidina |
| Ponto de fusão | 117-119 °C |
| Fórmula molecular | C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ S ₂ |
| Massa molecular | 369.48 |
| Grupo cristalino | Triclínico |
| Grupo de espaço | <i>P</i> -1 (# 2) |

| | |
|--|----------------------------------|
| | $a = 9.5556(8) \text{ \AA}$ |
| | $b = 10.5138(14) \text{ \AA}$ |
| | $c = 10.5661(7) \text{ \AA}$ |
| Ângulos da célula unitária | $\alpha = 101.06(9)^\circ$ |
| | $\beta = 115.47(5)^\circ$ |
| | $\gamma = 92.21(9)^\circ$ |
| Volume da célula unitária | $V = 931.74(16) \text{ \AA}^3$ |
| Unidades por célula unitária | $Z = 2$ |
| Medições da célula unitária | $T = 293(2) \text{ K}$ |
| | Número de reflexões = 25 |
| | $\theta_{\min} = 16.95^\circ$ |
| | $\theta_{\max} = 29.81^\circ$ |
| Monocristal | Prisma amarelo pálido |
| | 0.11 x 0.14 x 0.22 |
| Densidade de difracção | 1.317 |
| Cristal F_000 | 388 |
| Coefficiente de absorção | $\mu = 2.690$ |
| Correcção da absorção | Tipo “psi-scan” |
| | $T_{\min} = 0.784$ |
| | $T_{\max} = 0.940$ |
| Temperatura de difracção | $T = 293 (2)$ |
| Radiação CuKα | $\lambda = 1.54184$ |
| | Tubo selado “fine-focus” |
| | Grafite |
| Difractómetro | Enraf-Nonius CAD-4 |
| Método | ω -2 θ varrimentos |

Parâmetros Posicionais

| | | | | | | |
|-----|---|--------------|--------------|--------------|------------|-----------------|
| S1 | S | -0.93774(17) | 0.04095(13) | -0.14309(17) | 0.0710(4) | Uani 1 1 d |
| S2 | S | -0.56119(19) | -0.15472(16) | 0.08654(16) | 0.0828(5) | Uani 1 1 d |
| O1 | O | -0.7788(5) | -0.5048(3) | -0.1310(4) | 0.0703(10) | Uani 1 1 d |
| O2 | O | -0.9021(5) | -0.3591(4) | -0.0466(5) | 0.0776(11) | Uani 1 1 d |
| N3 | N | -0.8106(4) | -0.1727(4) | -0.1601(4) | 0.0506(9) | Uani 1 1 d |
| C2 | C | -0.9207(7) | -0.1017(6) | -0.2648(6) | 0.0751(16) | Uani 1 1 d |
| H2 | H | -0.8735 | -0.0733 | -0.3225 | 0.090 | Uiso 1 1 calc R |
| C4 | C | -0.7124(5) | -0.1024(4) | -0.0289(5) | 0.0513(11) | Uani 1 1 d |
| C5 | C | -0.7561(6) | 0.0306(5) | 0.0033(6) | 0.0682(14) | Uani 1 1 d |
| H5A | H | -0.6757 | 0.0970 | 0.0146 | 0.082 | Uiso 1 1 calc R |
| H5B | H | -0.7665 | 0.0447 | 0.0921 | 0.082 | Uiso 1 1 calc R |
| C6 | C | -0.8021(5) | -0.3081(4) | -0.2050(5) | 0.0496(10) | Uani 1 1 d |
| C7 | C | -0.8323(6) | -0.3910(5) | -0.1170(5) | 0.0551(11) | Uani 1 1 d |
| C8 | C | -0.7957(8) | -0.5939(6) | -0.0463(7) | 0.0832(18) | Uani 1 1 d |
| H8A | H | -0.8189 | -0.6836 | -0.1017 | 0.100 | Uiso 1 1 calc R |
| H8B | H | -0.8815 | -0.5750 | -0.0228 | 0.100 | Uiso 1 1 calc R |
| C9 | C | -0.6495(9) | -0.5774(8) | 0.0866(8) | 0.107(2) | Uani 1 1 d |
| H9A | H | -0.6301 | -0.4899 | 0.1434 | 0.160 | Uiso 1 1 calc R |
| H9B | H | -0.5645 | -0.5931 | 0.0627 | 0.160 | Uiso 1 1 calc R |
| H9C | H | -0.6582 | -0.6385 | 0.1405 | 0.160 | Uiso 1 1 calc R |
| C10 | C | -0.7802(5) | -0.3589(5) | -0.3196(5) | 0.0526(11) | Uani 1 1 d |
| H10 | H | -0.7845 | -0.4494 | -0.3408 | 0.063 | Uiso 1 1 calc R |
| C11 | C | -0.7503(5) | -0.2920(5) | -0.4172(5) | 0.0542(11) | Uani 1 1 d |
| C12 | C | -0.8095(6) | -0.3550(6) | -0.5629(6) | 0.0712(15) | Uani 1 1 d |
| H12 | H | -0.8635 | -0.4393 | -0.5957 | 0.085 | Uiso 1 1 calc R |
| C13 | C | -0.7882(8) | -0.2926(9) | -0.6578(6) | 0.088(2) | Uani 1 1 d |
| H13 | H | -0.8287 | -0.3343 | -0.7547 | 0.106 | Uiso 1 1 calc R |
| C14 | C | -0.7070(9) | -0.1687(9) | -0.6093(8) | 0.092(2) | Uani 1 1 d |
| H14 | H | -0.6948 | -0.1264 | -0.6743 | 0.111 | Uiso 1 1 calc R |
| C15 | C | -0.6453(8) | -0.1081(7) | -0.4699(7) | 0.0828(18) | Uani 1 1 d |
| H15 | H | -0.5887 | -0.0250 | -0.4388 | 0.099 | Uiso 1 1 calc R |
| C16 | C | -0.6647(6) | -0.1680(5) | -0.3707(6) | 0.0645(13) | Uani 1 1 d |
| H16 | H | -0.6208 | -0.1254 | -0.2738 | 0.077 | Uiso 1 1 calc R |
| C17 | C | -1.0808(6) | -0.1822(5) | -0.3629(6) | 0.0704(16) | Uani 1 1 d |
| C18 | C | -1.1238(11) | -0.1894(8) | -0.5122(10) | 0.109(3) | Uani 1 1 d |
| H18 | H | -1.0582 | -0.1488 | -0.5413 | 0.130 | Uiso 1 1 calc R |
| C19 | C | -1.2698(16) | -0.2609(14) | -0.6125(9) | 0.158(6) | Uani 1 1 d |
| H19 | H | -1.3045 | -0.2707 | -0.7111 | 0.190 | Uiso 1 1 calc R |
| C20 | C | -1.3563(12) | -0.3138(12) | -0.5606(13) | 0.161(6) | Uani 1 1 d |
| H20 | H | -1.4540 | -0.3596 | -0.6263 | 0.194 | Uiso 1 1 calc R |
| C21 | C | -1.3136(10) | -0.3059(9) | -0.4221(13) | 0.126(3) | Uani 1 1 d |
| H21 | H | -1.3805 | -0.3456 | -0.3938 | 0.151 | Uiso 1 1 calc R |
| C22 | C | -1.1777(8) | -0.2427(7) | -0.3251(8) | 0.0857(18) | Uani 1 1 d |
| H22 | H | -1.1478 | -0.2396 | -0.2283 | 0.103 | Uiso 1 1 calc R |

Disposições Atômicas Anisotrópicas

| Átomo | U_11 | U_22 | U_33 | U_23 | U_13 | U_12 |
|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| S1 | 0.0765(9) | 0.0515(7) | 0.0869(10) | 0.0134(7) | 0.0386(8) | 0.0177(6) |
| S2 | 0.0809(10) | 0.0773(10) | 0.0588(8) | 0.0117(7) | 0.0043(7) | 0.0077(8) |
| O1 | 0.090(3) | 0.055(2) | 0.080(2) | 0.0311(18) | 0.044(2) | 0.0150(18) |
| O2 | 0.084(3) | 0.075(3) | 0.103(3) | 0.036(2) | 0.063(3) | 0.013(2) |
| N3 | 0.051(2) | 0.048(2) | 0.051(2) | 0.0132(17) | 0.0195(17) | 0.0064(16) |
| C2 | 0.089(4) | 0.081(4) | 0.074(4) | 0.033(3) | 0.046(3) | 0.028(3) |
| C4 | 0.058(3) | 0.050(3) | 0.052(3) | 0.012(2) | 0.030(2) | -0.003(2) |
| C5 | 0.070(3) | 0.057(3) | 0.076(4) | 0.004(3) | 0.037(3) | -0.002(3) |
| C6 | 0.044(2) | 0.048(3) | 0.051(2) | 0.014(2) | 0.0150(19) | 0.0071(19) |
| C7 | 0.055(3) | 0.053(3) | 0.059(3) | 0.016(2) | 0.025(2) | 0.003(2) |
| C8 | 0.107(5) | 0.057(3) | 0.103(5) | 0.041(3) | 0.055(4) | 0.005(3) |
| C9 | 0.111(6) | 0.111(6) | 0.094(5) | 0.055(4) | 0.030(4) | 0.003(4) |
| C10 | 0.048(2) | 0.048(3) | 0.055(3) | 0.011(2) | 0.017(2) | 0.0066(19) |
| C11 | 0.052(3) | 0.062(3) | 0.049(2) | 0.014(2) | 0.021(2) | 0.014(2) |
| C12 | 0.065(3) | 0.091(4) | 0.052(3) | 0.004(3) | 0.026(3) | 0.016(3) |
| C13 | 0.079(4) | 0.141(7) | 0.051(3) | 0.026(4) | 0.031(3) | 0.032(4) |
| C14 | 0.091(5) | 0.131(6) | 0.086(5) | 0.058(5) | 0.052(4) | 0.035(5) |
| C15 | 0.092(4) | 0.096(5) | 0.087(4) | 0.039(4) | 0.057(4) | 0.018(4) |
| C16 | 0.067(3) | 0.067(3) | 0.065(3) | 0.017(3) | 0.035(3) | 0.004(3) |
| C17 | 0.057(3) | 0.061(3) | 0.068(3) | 0.007(3) | 0.007(3) | 0.025(2) |
| C18 | 0.128(7) | 0.120(6) | 0.117(6) | 0.064(5) | 0.070(6) | 0.076(5) |
| C19 | 0.184(12) | 0.220(13) | 0.051(4) | 0.029(6) | 0.026(6) | 0.153(11) |
| C20 | 0.104(7) | 0.146(10) | 0.117(8) | -0.062(8) | -0.023(6) | 0.063(7) |
| C21 | 0.080(5) | 0.099(6) | 0.174(10) | 0.005(6) | 0.045(6) | 0.007(4) |
| C22 | 0.080(4) | 0.092(5) | 0.098(5) | 0.027(4) | 0.049(4) | 0.027(4) |

Comprimentos de Ligação

| Átomos | | Distância | Átomos | | Distância |
|--------|-----|-----------|--------|-----|-----------|
| S1 | C5 | 1.785(6) | S1 | C2 | 1.840(6) |
| S2 | C4 | 1.637(5) | O1 | C7 | 1.326(6) |
| O1 | C8 | 1.463(6) | O2 | C7 | 1.207(6) |
| N3 | C4 | 1.336(6) | N3 | C6 | 1.428(6) |
| N3 | C2 | 1.505(7) | C2 | C17 | 1.526(9) |
| C2 | H2 | 0.9800 | C4 | C5 | 1.493(7) |
| C5 | H5A | 0.9700 | C5 | H5B | 0.9700 |
| C6 | C10 | 1.332(6) | C6 | C7 | 1.494(6) |
| C8 | C9 | 1.468(9) | C8 | H8A | 0.9700 |
| C8 | H8B | 0.9700 | C9 | H9A | 0.9600 |
| C9 | H9B | 0.9600 | C9 | H9C | 0.9600 |
| C10 | C11 | 1.468(7) | C10 | H10 | 0.9300 |
| C11 | C16 | 1.391(7) | C11 | C12 | 1.400(7) |
| C12 | C13 | 1.377(9) | C12 | H12 | 0.9300 |
| C13 | C14 | 1.373(10) | C13 | H13 | 0.9300 |
| C14 | C15 | 1.337(10) | C14 | H14 | 0.9300 |
| C15 | C16 | 1.394(8) | C15 | H15 | 0.9300 |
| C16 | H16 | 0.9300 | C17 | C22 | 1.338(9) |
| C17 | C18 | 1.435(10) | C18 | C19 | 1.406(16) |
| C18 | H18 | 0.9300 | C19 | C20 | 1.328(18) |
| C19 | H19 | 0.9300 | C20 | C21 | 1.324(15) |
| C20 | H20 | 0.9300 | C21 | C22 | 1.306(11) |
| C21 | H21 | 0.9300 | C22 | H22 | 0.9300 |

Ângulos de Ligação

| Átomos | | | Ângulo | Átomos | | | Ângulo |
|--------|-----|-----|-----------|--------|-----|-----|-----------|
| C5 | S1 | C2 | 93.0(3) | C7 | O1 | C8 | 117.3(4) |
| C4 | N3 | C6 | 121.4(4) | C4 | N3 | C2 | 117.7(4) |
| C6 | N3 | C2 | 120.6(4) | N3 | C2 | C17 | 113.2(5) |
| N3 | C2 | S1 | 102.0(4) | C17 | C2 | S1 | 110.6(4) |
| N3 | C2 | H2 | 110.3 | C17 | C2 | H2 | 110.3 |
| S1 | C2 | H2 | 110.3 | N3 | C4 | C5 | 112.6(4) |
| N3 | C4 | S2 | 124.5(4) | C5 | C4 | S2 | 122.9(4) |
| C4 | C5 | S1 | 108.2(4) | C4 | C5 | H5A | 110.1 |
| S1 | C5 | H5A | 110.1 | C4 | C5 | H5B | 110.1 |
| S1 | C5 | H5B | 110.1 | H5A | C5 | H5B | 108.4 |
| C10 | C6 | N3 | 124.3(4) | C10 | C6 | C7 | 122.2(4) |
| N3 | C6 | C7 | 113.4(4) | O2 | C7 | O1 | 124.9(5) |
| O2 | C7 | C6 | 123.5(5) | O1 | C7 | C6 | 111.6(4) |
| O1 | C8 | C9 | 109.1(5) | O1 | C8 | H8A | 109.9 |
| C9 | C8 | H8A | 109.9 | O1 | C8 | H8B | 109.9 |
| C9 | C8 | H8B | 109.9 | H8A | C8 | H8B | 108.3 |
| C8 | C9 | H9A | 109.5 | C8 | C9 | H9B | 109.5 |
| H9A | C9 | H9B | 109.5 | C8 | C9 | H9C | 109.5 |
| H9A | C9 | H9C | 109.5 | H9B | C9 | H9C | 109.5 |
| C6 | C10 | C11 | 129.1(4) | C6 | C10 | H10 | 115.5 |
| C11 | C10 | H10 | 115.5 | C16 | C11 | C12 | 118.4(5) |
| C16 | C11 | C10 | 122.6(4) | C12 | C11 | C10 | 119.0(5) |
| C13 | C12 | C11 | 120.2(6) | C13 | C12 | H12 | 119.9 |
| C11 | C12 | H12 | 119.9 | C14 | C13 | C12 | 120.0(6) |
| C14 | C13 | H13 | 120.0 | C12 | C13 | H13 | 120.0 |
| C15 | C14 | C13 | 120.9(6) | C15 | C14 | H14 | 119.6 |
| C13 | C14 | H14 | 119.6 | C14 | C15 | C16 | 120.8(7) |
| C14 | C15 | H15 | 119.6 | C16 | C15 | H15 | 119.6 |
| C11 | C16 | C15 | 119.7(5) | C11 | C16 | H16 | 120.2 |
| C15 | C16 | H16 | 120.2 | C22 | C17 | C18 | 119.9(7) |
| C22 | C17 | C2 | 128.1(6) | C18 | C17 | C2 | 111.9(7) |
| C19 | C18 | C17 | 116.8(8) | C19 | C18 | H18 | 121.6 |
| C17 | C18 | H18 | 121.6 | C20 | C19 | C18 | 117.3(8) |
| C20 | C19 | H19 | 121.4 | C18 | C19 | H19 | 121.4 |
| C21 | C20 | C19 | 124.7(11) | C21 | C20 | H20 | 117.6 |
| C19 | C20 | H20 | 117.6 | C22 | C21 | C20 | 120.2(11) |
| C22 | C21 | H21 | 119.9 | C20 | C21 | H21 | 119.9 |
| C21 | C22 | C17 | 121.0(8) | C21 | C22 | H22 | 119.5 |
| C17 | C22 | H22 | 119.5 | | | | |

Ângulos Torsionais

| Átomos | | | | Ângulo | Átomos | | | | Ângulo |
|--------|-----|-----|-----|-----------|--------|-----|-----|-----|-----------|
| C4 | N3 | C2 | C17 | -144.3(5) | C6 | N3 | C2 | C17 | 41.5(6) |
| C4 | N3 | C2 | S1 | -25.4(5) | C6 | N3 | C2 | S1 | 160.3(3) |
| C5 | S1 | C2 | N3 | 22.7(4) | C5 | S1 | C2 | C17 | 143.4(4) |
| C6 | N3 | C4 | C5 | -171.6(4) | C2 | N3 | C4 | C5 | 14.2(6) |
| C6 | N3 | C4 | S2 | 7.8(6) | C2 | N3 | C4 | S2 | -166.4(4) |
| N3 | C4 | C5 | S1 | 5.3(5) | S2 | C4 | C5 | S1 | -174.2(3) |
| C2 | S1 | C5 | C4 | -17.2(4) | C4 | N3 | C6 | C10 | -122.0(5) |
| C2 | N3 | C6 | C10 | 52.0(6) | C4 | N3 | C6 | C7 | 62.4(5) |
| C2 | N3 | C6 | C7 | -123.6(5) | C8 | O1 | C7 | O2 | -4.8(8) |
| C8 | O1 | C7 | C6 | 177.9(4) | C10 | C6 | C7 | O2 | -154.3(5) |
| N3 | C6 | C7 | O2 | 21.4(7) | C10 | C6 | C7 | O1 | 23.2(6) |
| N3 | C6 | C7 | O1 | -161.1(4) | C7 | O1 | C8 | C9 | -96.2(7) |
| N3 | C6 | C10 | C11 | 4.5(8) | C7 | C6 | C10 | C11 | 179.7(4) |
| C6 | C10 | C11 | C16 | 33.6(8) | C6 | C10 | C11 | C12 | -146.5(5) |
| C16 | C11 | C12 | C13 | -2.6(8) | C10 | C11 | C12 | C13 | 177.6(5) |
| C11 | C12 | C13 | C14 | 0.8(9) | C12 | C13 | C14 | C15 | 1.3(10) |
| C13 | C14 | C15 | C16 | -1.4(11) | C12 | C11 | C16 | C15 | 2.4(8) |
| C10 | C11 | C16 | C15 | -177.7(5) | C14 | C15 | C16 | C11 | -0.4(9) |
| N3 | C2 | C17 | C22 | 52.7(8) | S1 | C2 | C17 | C22 | -61.1(7) |
| N3 | C2 | C17 | C18 | -127.1(5) | S1 | C2 | C17 | C18 | 119.1(5) |
| C22 | C17 | C18 | C19 | 0.5(9) | C2 | C17 | C18 | C19 | -179.7(6) |
| C17 | C18 | C19 | C20 | 1.0(13) | C18 | C19 | C20 | C21 | -1.3(17) |
| C19 | C20 | C21 | C22 | 0.0(16) | C20 | C21 | C22 | C17 | 1.6(13) |
| C18 | C17 | C22 | C21 | -1.8(10) | C2 | C17 | C22 | C21 | 178.4(7) |