

Isabelle Cardoso Catela

PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS ESTEROIDES VIA REAÇÕES DE CICLOADIÇÕES DIPOLARES

Dissertação realizada no âmbito da disciplina de Dissertação/Projeto do Mestrado em Química Farmacêutica Industrial, orientada pelo Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador e pela Doutora Teresa Margarida de Vascelos Dias de Pinho e Melo e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ISABELLE CARDOSO CATELA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO REALIZADA NO ÂMBITO DA DISCIPLINA DE
DISSERTAÇÃO/PROJETO DO MESTRADO EM QUÍMICA FARMACÊUTICA INDUSTRIAL

Preparação de Novos Derivados
Esteroides via Reações de Cicloadições
Dipolares

ORIENTADORES: DOUTOR JORGE ANTÓNIO RIBEIRO SALVADOR E DOUTORA
TERESA MARGARIDA DE VASCONCELOS DIAS DE PINHO E MELO

2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“A inteligência! É uma questão de química orgânica, nada mais.
Não somos mais responsáveis por sermos inteligentes
do que por sermos estúpidos.”

Paul Léautaud

Prefácio

Este trabalho foi realizado no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, entre Outubro de 2012 e Agosto de 2013, para a obtenção do grau de Mestre na especialidade de Química Farmacêutica Industrial, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Agradeço à Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos de Pinho e Melo, orientadora deste trabalho, pela disponibilidade, pelos ensinamentos, pela ajuda e pela dedicação e acolhimento recebidos.

Agradeço ao Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador, também orientador deste trabalho, pela disponibilidade. Agradeço a escolha do tema, em conjunto com a Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos de Pinho e Melo, que foi muito interessante e me permitiu aprender coisas novas.

Agradeço à Doutora Susana Margarida Martins Lopes, pela sua disponibilidade para me ajudar no laboratório e pelos ensinamentos que me transmitiu bem como pela leitura final desta Tese.

Agradeço também a todos os restantes colegas do laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química em especial à Bruna Santos, à Fernanda Laia, à Doutora Isabel Soares, à Doutora Ana Lúcia Cardoso e a Dora, pela ajuda que me foi dada no laboratório e também à Dona Lurdes pelo trabalho de preparação dos solventes que necessitava.

Agradeço também ao Doutor Rui Pinto, pelo aconselhamento na escolha do Mestrado, pela disponibilidade e pela leitura final desta tese.

Agradeço à minha colega de Mestrado, Simone, pelo companheirismo nos almoços e no laboratório, agradeço também à Cátia Correia pelo apoio que sempre me deu ao longo da minha carreira académica e agradeço a todos os meus colegas de Mestrado, colegas de licenciatura e todos os amigos que me apoiaram ao longo do meu trajeto universitário.

Por fim um agradecimento muito especial a todas as pessoas que sempre me apoiaram e incentivaram ao longo deste ano e sem os quais não teria conseguido chegar até aqui, aos meus pais, aos meus padrinhos e ao meu namorado.

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Abreviaturas e Símbolos	iii
Nomenclatura	v
Capítulo 1	1
1. Introdução	2
1.1 Esteroides	2
1.2 Esteroide pentacíclicos	3
1.3 Estudos com 16-DPA	5
1.4 Referências	10
Capítulo 2	13
2. Síntese de pirrolidinas e ciclopentenos	14
2.1 Introdução	14
2.1.1 Cicloadição 1,3-Dipolar	14
2.1.2 Aziridinas como precursores de íletos de azometino	16
2.1.3 Formação de pirrolidinas usando alenos como dipolarófilos	17
2.1.4 Síntese de pirrolidinas	18
2.1.5 Síntese de ciclopentenos	30
2.2 Conclusão	32
2.3 Referências	34
Capítulo 3	36
3. Cicloadição $[8\pi+2\pi]$	37
3.1 Introdução	37
3.1.1 Iões metil azafulvénio e metil diazafulvénio	37
3.1.2 Cicloadição $[8\pi+2\pi]$	38
3.2 Síntese de derivados de esteroides usando cicloadição $[8\pi+2\pi]$	42
3.3 Conclusão	46
3.4 Referências	47
Capítulo 4	48
4. Parte experimental	49
4.1 Aparelhagem utilizada	49
4.2 Solventes e reagentes	50
4.3 Sínteses referentes ao capítulo 2	51

4.3.1	Ileto	51
4.3.2	Aleno	51
4.3.3	Chalcona	51
4.3.4	Dibromados	52
4.3.5	Aziridinas	52
4.3.6	Ciclopentenos partindo de alenos	54
4.3.7	Pirrolidinas	55
4.4	Sínteses referentes ao capítulo 3	57
4.4.1	Síntese de novos derivados de esteroides	57
4.5	Referências	59

Resumo

O trabalho apresentado teve por objetivo principal a síntese de novos esteroides pentacíclicos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar e 1,7-dipolar. Para alcançar este objetivo, foram estudadas reações de cicloadição de aziridinas, alenos e iões metil diazafulvénio com o 16-DPA.

Em primeiro lugar realizaram-se reações com as aziridinas usando metil vinil cetona como dipolarófilo por esta ser semelhante à zona onde queríamos realizar a cicloadição no esteroide, servindo, por isso, de modelo para as reações das aziridinas com o 16-DPA. Assim as melhores condições encontradas para o modelo foram estudadas usando o 16-DPA como dipolarófilo. Estas reações não foram bem-sucedidas pois nunca se obteve um produto apesar das evidências de reação observadas.

Procedeu-se também a realização de uma reação com um aleno, o buta-2,3-dienoato de benzilo, com a metil vinil cetona, uma reação já descrita, que serviria também como modelo para a reação deste aleno com o 16-DPA. A reação do esteroide com o aleno foi efetuada, mas não houve evidências de reação neste caso.

Por fim procedeu-se a reação de iões metil diazafulvénio com o esteroide, através de uma reação de cicloadição do tipo $[8\pi+2\pi]$, tipo de cicloadição já descrita entre estes iões e porfirinas. Obteve-se uma nova classe de esteroides por via da cicloadição 1,7-dipolar, uma via nunca antes utilizada com esteroides. A reação efetuada foi regio- e diastereosseletiva, obtendo-se um único produto com elevados rendimentos.

Palavras-Chave

Cicloadição 1,3-Dipolar, Cicloadição $[8\pi+2\pi]$, Esteroides, Pirrolidinas, Aziridinas, Iletos de azometino, Iões metil azafulvénio e metil diazafulvénio.

Abstract

The work presented was aimed at the synthesis of new pentacyclic steroids through reactions of 1,3-dipolar and 1,7-dipolar cycloaddition. To achieve this, we studied the cycloaddition reactions of aziridines, allenes and diazafulvenium methides with 16-DPA.

First reactions were performed with aziridines using methyl vinyl ketone as dipolarophile, this being similar to the area where we wanted to perform the cycloaddition steroid serving therefore as a model for the reactions of aziridines with 16-DPA. Thus the best conditions found for the model were studied using 16-DPA as dipolarophile. These reactions were not successful because they never got a product despite evidence of reaction observed.

Proceeded will also carry out a reaction with allene, the benzyl 2,3-butadienoate, with methyl vinyl ketone, a reaction already described, which would also serve as a model for the reaction of this allene with 16-DPA. The reaction of the steroid with allene was performed, but no evidence of reaction in this case.

Finally the reaction proceeded diazafulvenium methides of the steroid via a cycloaddition reaction of the type $[8\pi+2\pi]$, cycloaddition type previously described between these ions and porphyrins. Obtained was a novel class of steroids by the 1,7-dipolar cycloaddition, a way never before used with steroids. The reaction was carried out regio- and diastereoselective, thus obtaining a single product in high yields.

Keywords

1,3-Dipolar cycloaddition, $[8\pi+2\pi]$ cycloaddition, Steroids, pyrrolidines, Aziridines, azomethine ylides, azafulvenium methides and diazafulvenium methides.

Abreviaturas

16-DPA – do inglês *16-dehydropregnenolone acetate* (acetato de 16- desidropregnenolona)

Bn - benzilo

COSY – do inglês *COrelated SpectroscopY*

d - dubleto

DCM- diclorometano

dd – duplo dubleto

DEAD – do inglês *diethyl azodicarboxylate*

dl – dubleto largo

DMSO – dimetilsulfóxido

EM – espectroscopia de massa

EMAR – espectroscopia de massa de alta resolução

eq. – equivalentes

ESI – do inglês *ElectroSpray*

GC- cromatografia gasosa

HMBC – do inglês *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*

HMQC – do inglês *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*

HOMO - orbital molecular ocupada de maior energia, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*

IE – impacto eletrônico

IV - espectroscopia de infravermelho

LUMO - orbital molecular desocupada de menor energia, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

m - multiplete

M – ião molecular

NOESY – do inglês *Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY*

p.f. - ponto de fusão

Ph - fenilo

ppm - partes por milhão

q - quarteto

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN ¹H – espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica

RMN ¹³C – espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono treze

s – singuleto

sl – singuleto largo

t - tripleto

t.a. - temperatura ambiente

TCB – 1.2.4-triclorobenzeno

THF – tetra-hidrofurano

TLC – cromatografia em camada fina, do inglês *Thin Layer Chromatography*

Nomenclatura

Nesta dissertação seguiu-se a nomenclatura IUPAC para nomear e numerar alguns compostos.¹

Na nomenclatura dos esteroides seguiram-se as recomendações da IUPAC de acordo com a numeração apresentada na Figura 1.

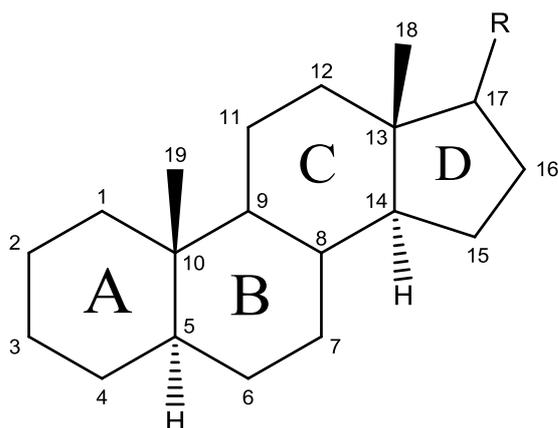


Figura 1.

Quando os compostos são conhecidos por designações triviais, estas foram adotadas de modo a facilitar a sua compreensão e simplificar o texto.

1) CAMPOS, S. Luís; MOURATO, Miguel – **Nomenclatura dos Compostos Orgânicos**. 2ª Ed. Lisboa: Escolar Editora, 2002. ISBN 972-592-149-6.

CAPITULO I:

I. INTRODUÇÃO

I.1. Esteroides

I.2. Esteroides pentacíclicos

I.3. Estudos com 16-DPA

I.4. Referências

I. Introdução

I.1. Esteroides

Os esteroides são uma extensa família de compostos que têm sido estudados ao longo das últimas décadas e possuem elevada importância fisiológica, patológica e farmacológica. Devido à sua importância e ao seu potencial terapêutico continuam a ser alvo de estudos intensos, nomeadamente com o objetivo de desenvolver novos fármacos.¹

Estes compostos encontram-se distribuídos na natureza, tanto em estruturas animais como vegetais, e desempenham uma função vital na fisiologia humana em diversos processos quer de metabolismo, quer de regulação.¹⁻⁵

Sabe-se que em 2012 havia mais de 250 esteróis (classe de esteroides) descritos em literatura. Estes provinham de plantas, insetos, vertebrados ou eucariotas inferiores como as leveduras ou fungos.⁵

Muitos destes compostos foram obtidos sinteticamente e muitos foram isolados de fontes naturais. Apesar de alguns esteroides poderem ser obtidos por síntese total, a maioria destes, incluindo corticosteroides, esteroides anabólicos, hormonas sexuais, contraceptivos orais, entre outros, são semissintetizados a partir de outros núcleos esteroides.^{1,2,4}

A atividade fisiológica dos esteroides depende da sua estrutura, isto é, do tipo, número e posição dos grupos funcionais ligados ao esteroide e também do estado de oxidação dos anéis.⁶

Vários compostos esteroides são substratos altamente desafiantes para a síntese de moléculas biologicamente ativas tendo, atualmente, cada vez maior importância na indústria a síntese de estruturas esteroides modificadas.⁶

Os fármacos baseados em derivados de esteroides são de grande importância para o desenvolvimento de uma melhor qualidade de vida, ao nível da saúde e envelhecimento, sendo estes os principais desafios contemporâneos.⁶

Conhecem-se vários esteroides com utilidade farmacêutica que funcionam como agentes antitumorais, anti-inflamatórios, antivirais, antifúngicos, antialérgicos, entre outros. Também são usados para prevenção e terapia de várias doenças graves como certos tipos de cancro, obesidade, diabetes, hipertensão, e diversas outras doenças.⁶

A Witaferina A (Figura I.1), por exemplo, é uma lactona esteroidal com cadeia lateral modificada. Foi o primeiro membro das witanolidas a ser descoberto e é um potente inibidor da angiogénese.⁷

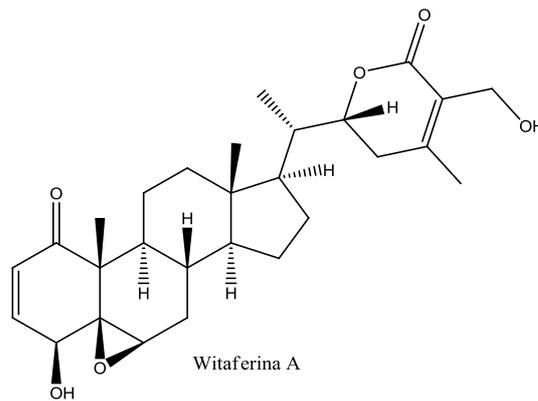


Figura 1.1

Os Glucocorticoides, como a cortisona e o cortisol (Figura 1.2), são agentes anti-inflamatórios bem conhecidos.⁸

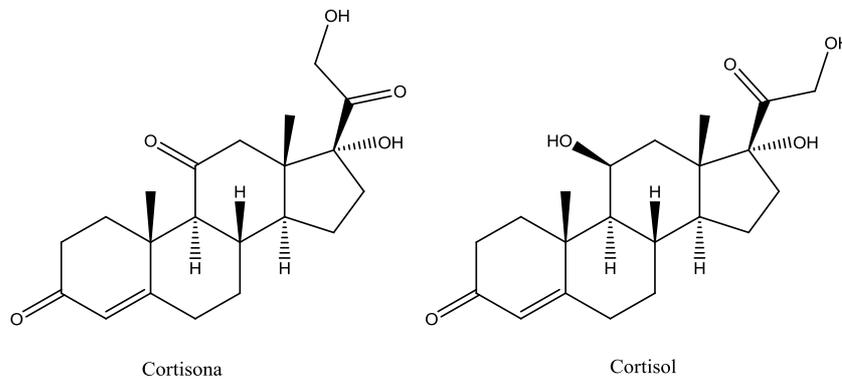


Figura 1.2

Existem imensos estudos sobre esteroides tanto naturais como semissintéticos ou sintéticos com potencial terapêutico. Este tipo de compostos é utilizado para diversos fins, tais como antiasmático, inibidores, anticancerígenos entre outros diversos usos terapêuticos.
9-12

Cerca de 300 fármacos aprovados à base de esteroides são conhecidos e este número tende a crescer. Este tipo de fármacos está entre os mais comercializados e representam a segunda grande categoria a seguir aos antibióticos.⁶

1.2. Esteroides pentacíclicos

Os esteroides pentacíclicos constituem uma importante classe de esteroides. Existem numerosos exemplos de derivados de esteroides pentacíclicos com importância biológica e farmacológica. Esta classe de esteroides pode ser obtida pela fusão de um anel carbocíclico, tal como benzeno ou ciclo-hexano ou ciclo-pentano ao núcleo esteroide.¹³

A maioria dos estudos realizados para a síntese de esteroides pentacíclicos foram concentrados sobre a síntese de um novo anel ligado ao anel A, ao anel D ou que esteja ligado aos anéis A e B. (Figura 1.3).¹³

Um exemplo recente descreve alguns esteroides que foram estudados pelo seu potencial anticancerígeno. Na figura 1.6 estão representados alguns destes que possuem um anel ligado ao anel D.¹²

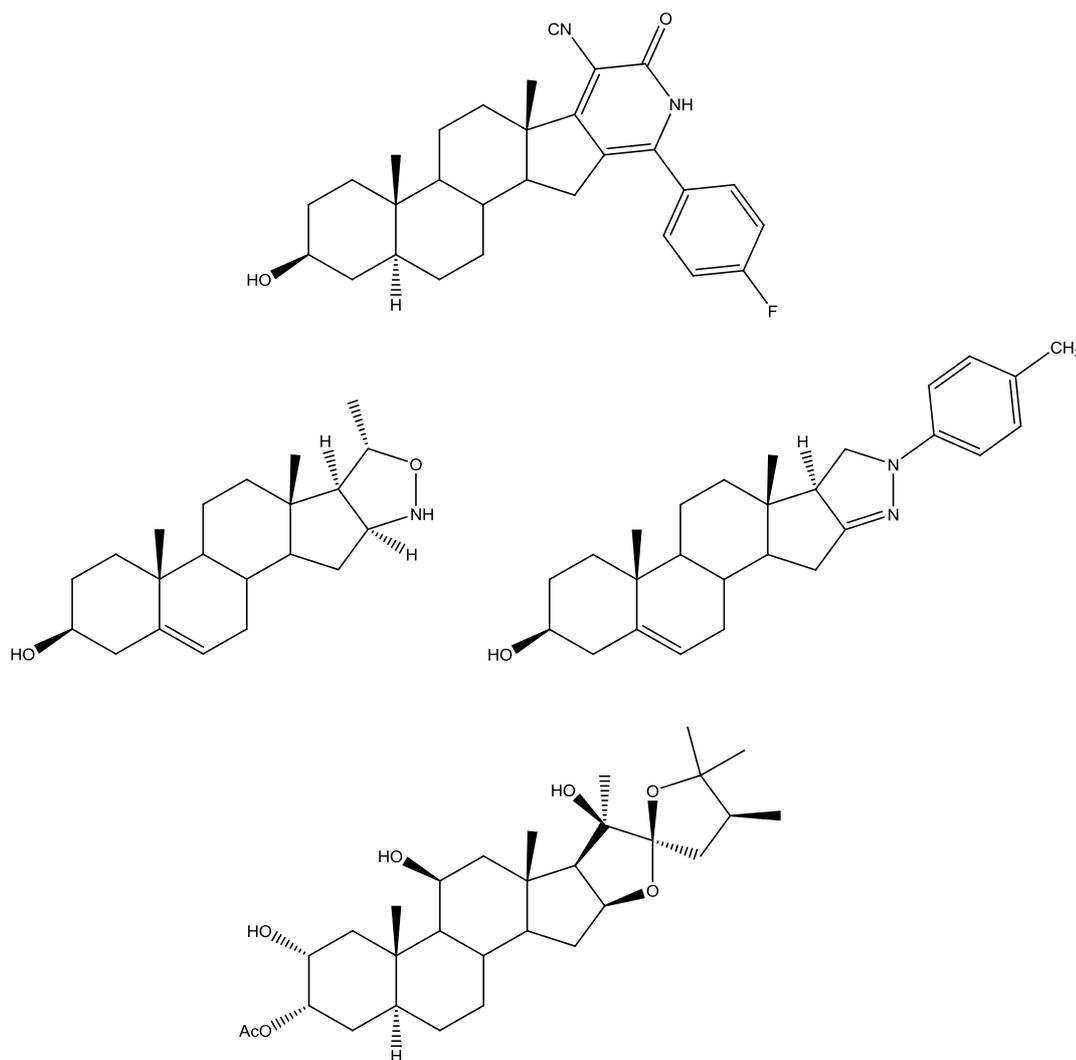


Figura 1.3

Na literatura existem várias referências de adição ao anel D de esteroides, por vezes formando esteroides pentacíclicos. Como referido anteriormente é uma das sínteses mais comum em esteroides. Na figura 1.4 estão alguns exemplos destes esteroides pentacíclicos.^{13,14}

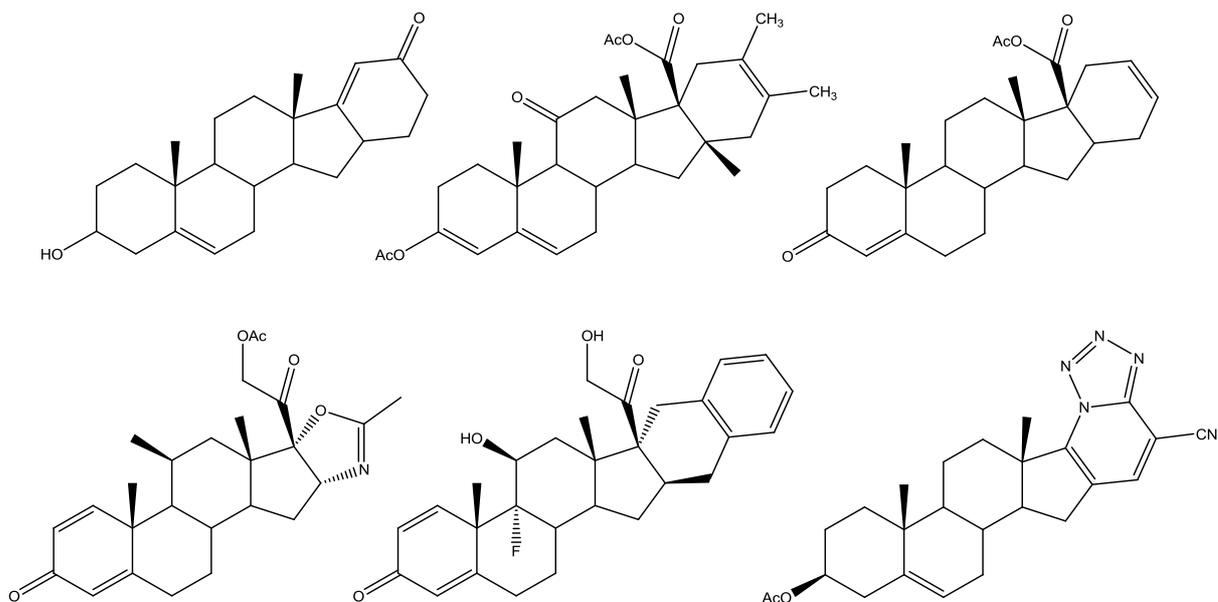


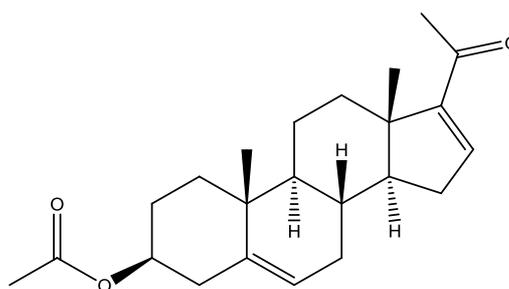
Figura 1.4

Neste trabalho, o objetivo era efetuar uma cicloadição ao anel D do esteroide. Utilizou-se como esteroide o acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA).

1.3. Estudos com 16-DPA

Os esteroides mais utilizados em medicina são a cortisona, a progesterona e os seus diversos derivados sintéticos. O acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA) é um intermediário chave para fazer medicamentos que possuem cortisona, progesterona e testosterona, entre outros.¹⁵

O 16-DPA é um esteroide semissintetizado a partir de outros núcleos esteroides, cuja estrutura se encontra representada na figura 1.5. Esta molécula tem diversas aplicações, nomeadamente como blocos de construção de diferentes esteroides como a dexametasona, a β -metasona, inibidores da 5α -redutase e outros farmacóforos.¹⁵



Acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA)

Figura 1.5

O 16-DPA pode ser sintetizado a partir de dois compostos naturais, a solasodina e o seu análogo oxigenado diosgenina que podem ser obtidos por extração da *Dioscorea floribunda* (Figura 1.6) e *Solanum khasianum* (Figura 1.7), respectivamente.¹⁵

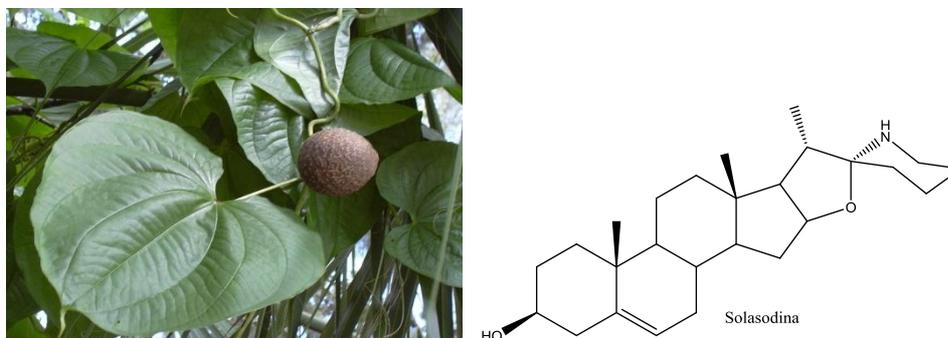


Figura 1.6: *Dioscorea floribunda* e a Solasodina

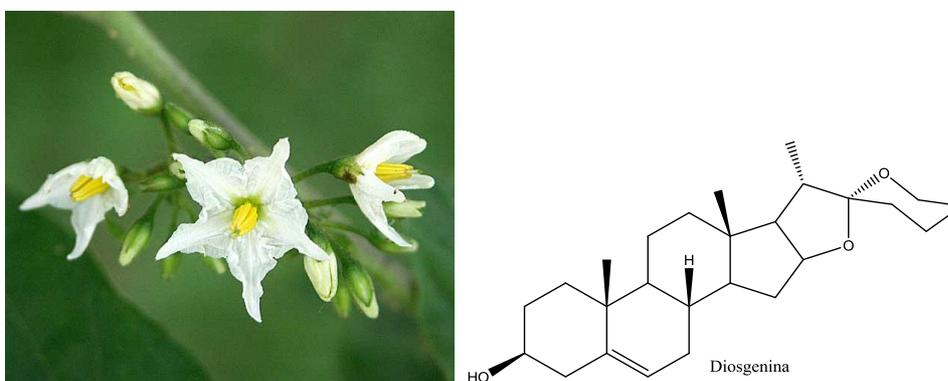
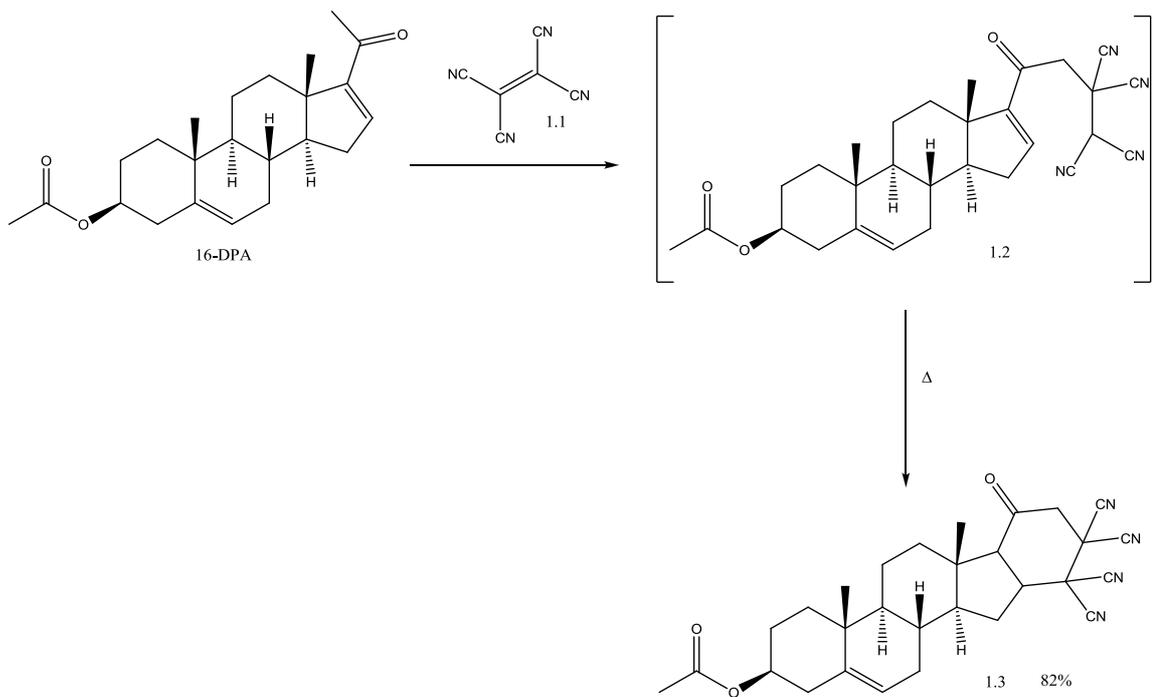
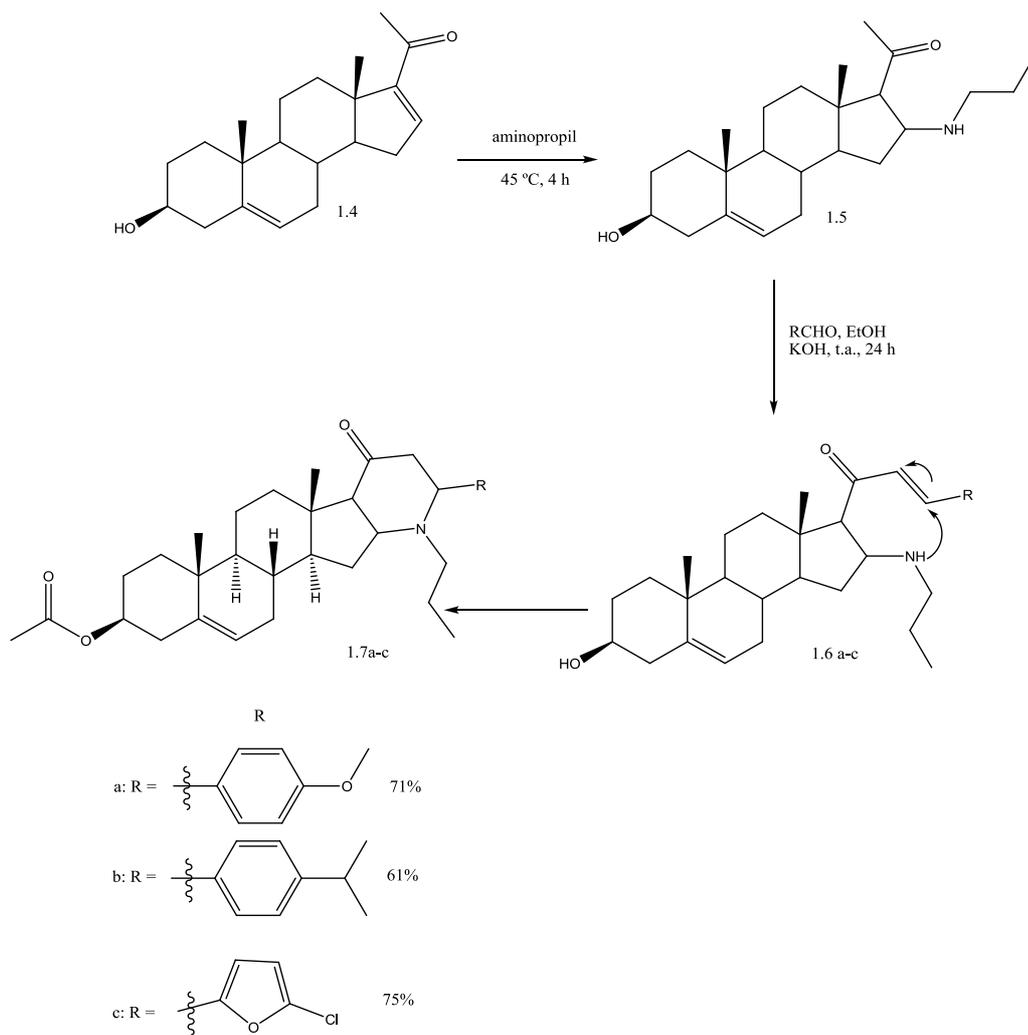


Figura 1.7: *Solanum Khasianum* e a Diosgenina

O 16-DPA tem sido utilizado para a síntese de esteroides pentacíclicos, através de adições ao nível do anel D do esteroide. Estas sínteses podem ocorrer por adição de pequenas cadeias moleculares através de reações do esteroide com tetracianoetileno 1.1 (Esquema 1.1) ou com aminas alifáticas ou aromáticas, como exemplificado no Esquema 1.2, ocorrendo depois, nalguns casos, uma ciclização intramolecular, formando esteroides pentacíclicos.¹⁶

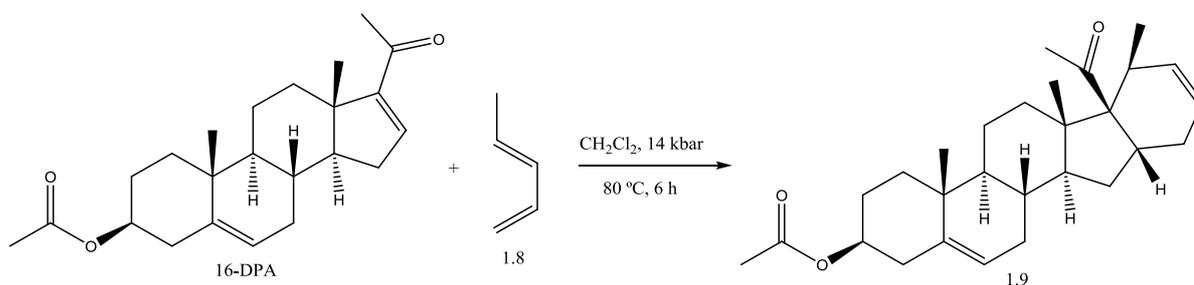


Esquema 1.1



Esquema 1.2

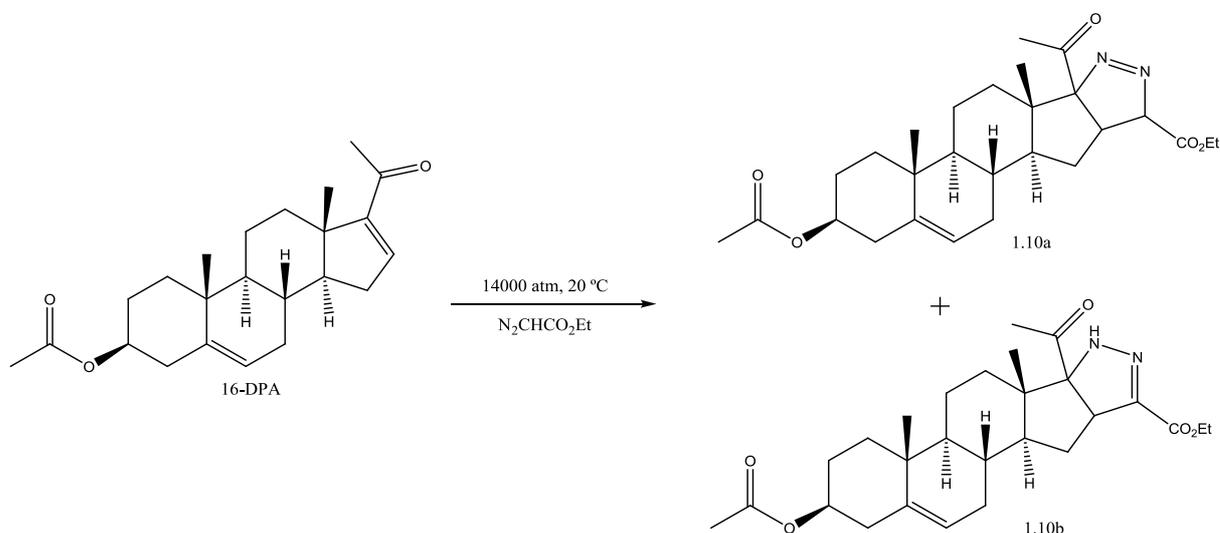
Também é possível proceder a adição de dienos ao esteroide, através da reação de Diels-Alder, formando-se esteroides pentacíclicos como o composto **1.9** no exemplo do Esquema 1.3, com o 16-DPA.¹⁷



Esquema 1.3

O objetivo deste trabalho era a cicloadição 1,3-dipolar, ao nível do anel D do esteroide escolhido, o 16-DPA. Na literatura encontraram-se algumas referências sobre a cicloadição 1,3-Dipolar a este esteróide.¹⁸⁻²¹

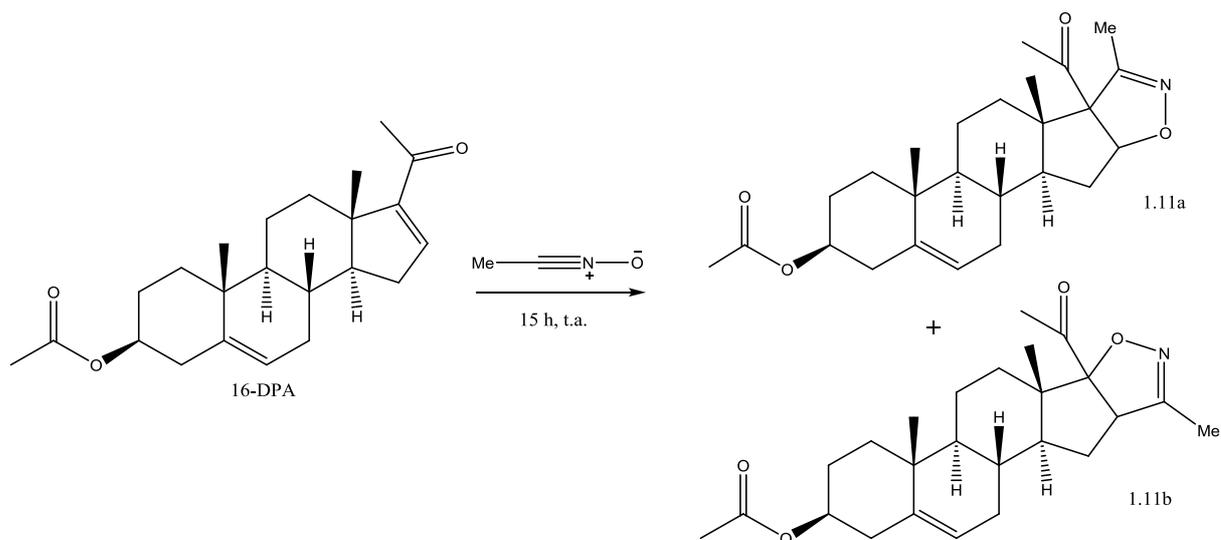
Estas cicloadições 1,3-dipolares podem ocorrer com compostos do tipo diazo, formando produtos como os representados no Esquema 1.4.¹⁸



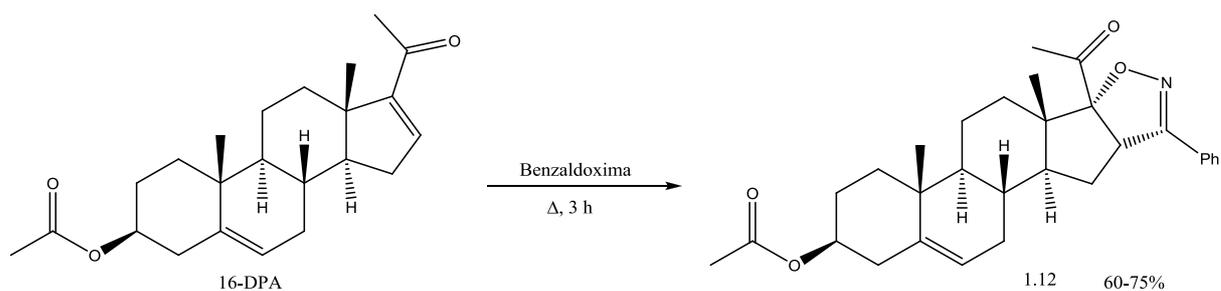
Esquema 1.4

Outro meio de formação de esteroides pentacíclicos usando o 16-DPA é usar óxidos de nitrilo como 1,3 dipolos, formando compostos como o **1.11a** e **1.11b** do exemplo dado no Esquema 1.5. Também se podem utilizar oximas. Por exemplo, ao utilizar a benzaldoxima obtemos o composto **1.12** (Esquema 1.6) sendo que a reação é regio- e estereosseletiva.

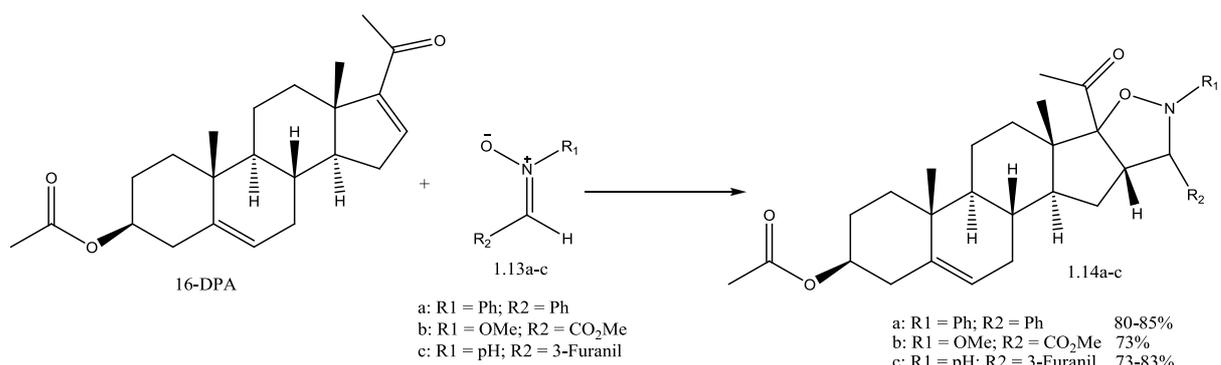
Ou então podemos utilizar nitronas (**1.13a-c**) representadas no Esquema 1.7 sendo também uma reação é regio- e estereosseletiva.¹⁹⁻²¹



Esquema 1.5



Esquema 1.6



Esquema 1.7

I.4. Referências

- 1) LEMKE, L. Thomas; WILLIAMS, A. David – **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 6ªEd., USA: Walters Klumer, 2008. ISBN 13: 978-0-7817-6879-5.
- 2) MOSS, G. P. – **Nomenclature of steroids**. Pure & Appl. Chem. 61 (1989) 1783-1822.
- 3) THOMAS, Gareth – **Fundamentals of Medicinal Chemistry**. 1ªEd., London: Wiley, 2003. ISBN 0-470-84306-3.
- 4) KANCHITHALAIVAN, Selvaraj; KUMAR, R. Raju; PERUMAL, Subbu – **Synthesis of novel 16-spiro steroids: Spiro-7'-(aryl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazolo-trans-androsterone hybrid heterocycles**. Steroids. 78 (2013) 409-417.
- 5) DONOVA, V. Marina; EGOROVA, V. Olga – **Microbial steroid transformations: current state and prospects**. Appl. Microbiol. Biotechnol. 94 (2012) 1423-1447.
- 6) MELMED, Shlomo; CONN, P. Michael – **Endocrinology: Basic and Clinical Principles**. 2ªEd., New Jersey: Humana Press, 2005. ISBN 1-58829-427-7.
- 7) REDPATH, J.; ZEELEN, F. J. – **Stereoselective Synthesis of Steroids Side-chains**. Chem. Soc. Rev. 12 (1983) 75-98.
- 8) MISHRA, K. K.; PANDEY, H. P. – **Glucocorticoids: The anti-inflammatory agents**. Curr. Science. 63 (1992) 306-310.
- 9) SHEN, Yaping; Burgoyne, L. David – **Efficient Synthesis of IPL576,092: A Novel Anti-Asthma Agent**. J. Org. Chem. 67 (2002) 3908-3910.
- 10) a) LI, Ji-song et al – **Synthesis and Evaluation of Pregnane Derivatives as Inhibitors of Human Testicular 17 α -Hydroxylase/C_{17,20}-Lyase**. J. Med. Chem. 39 (1996) 4335-4339.
b) GUARNA, Antonio et al – **19-Nor-10-azasteroids: A Novel Class of Inhibitors for Human Steroid 5 α -Reductases 1 and 2**. J. Med. Chem. 40 (1997) 1112-1129.
c) LEONESSA, Fabio et al – **C-7 Analogues of Progesterone as Potent Inhibitors of the P-Glycoprotein Efflux Pump**. J. Med. Chem. 45 (2002) 390-398.
- 11) a) JINDAL, P. Dharam et al – **Synthesis and antineoplastic activity of 2-alkylaminoethyl derivatives of various steroidal oximes**. Eur. J. Med. Chem. 38 (2003) 1025-1034.
b) BANDAY, H. Abid et al – **Studies on novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potencial anticancer agents**. Steroids. 75 (2010) 805-809.

- 12) SALVADOR, A. R. Jorge et al – **Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds**. Nat. Prod. Rep. 30 (2013) 324-374.
- 13) IBRAHIM-OUALI, Malika – **Synthesis of pentacyclic steroids**. Steroids. 73 (2008) 775-797.
- 14)a) BACHER, Edmond; DEMNITZ, F. W. Joachim; HURNI, Thomas – **Studies towards the Synthesis of 16 α -Carboxyprednisolones. Chemistry of C16/C17 Fused Bromoisoxazolines**. Tetrahedron. 53 (1997) 14317-14326.
- b) GOGOI, Junali et al – **Synthesis of a novel class of steroidal tetrazolo[1,5-a] pyridines via intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions**. Tetrahedron Lett. 53 (2012) 1497-1500.
- 15) a) GOSWAMI, Amrit et al – **A One-Pot Efficient Process for 16-Dehydropregnenolone acetate**. Organic Process Research & Development. 7 (2003) 306-308.
- b) BANDHORIA, Pankaj et al – **Crystal structure of 3 β -acetoxy-pregna-5,16-dien-20-one (16-DPA)**. J. Chem. Crystall. 36 (2006) 161-166.
- c) CHOWDHURY, Pritish et al – **A Simple Efficient Process for the Synthesis of 16-Dehydropregnenolone Acetate (16-DPA) – A Key Steroidal Drug Intermediate from Diosgenin**. J. Chem. Eng. Process Technol. 2 (2011) 1-7.
- 16)a) BELIKOV, M. Yu et al – **Reactions of Pregnenolone and 16-Dehydropregnenolone Acetate with Tetracyanoethylene**. Russ. J. Org. Chem. 46 (2010) 1090-1091.
- b) KUMAR, Manmeet et al – **Aza-annulation on the 16-dehydropregnenolone, via tandem intermolecular Aldol process and ontramolecular Michael addition**. Bioorg. Med. Chem. Lett. 21 (2011) 2232-2237.
- 17)a) LEVINA, I. S.; KULIKOVA, L. E.; ÉL'YANOV, B. S. – **Transformed steroids. Communication 125. One-stage synthesis of 16 α ,17 α -Cyclohexanonopregnanes at atmospheric and high pressure**. Bull. Acad. Sciences USSR. 31 (1982) 1247-1249.
- b) KAMERNITSKII, V. N. Ignatov et al – **Diels-Alder reaction of 16-dehydropregnenolone acetate with 1,2-dimethylenecyclobutane**. Bull. Acad. Sciences USSR. 34 (1985) 2221-2222.
- c) KAMERNITSKII, A. V. et al - **Observance of the endo principle in the Diels-Alder reactions of Δ^{16} -20-Ketosteroids**. 35 (1986) 1932-1933.

- 18) a) BLADON, Peter; RAE, R. Duncan; TAIT, D. Alexander – **Preparation and Decomposition of Some Steroidal 4' β ,5'-Dihydro[17 α ,16-c]pyrazoles.** J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. (1974) 1468-1475.
- b) KAMERNITSKII, A. V. et al – **Cycloaddition of Diazoacetic ester to 16-Dehydropregnenolone Acetate under high pressure.** Bull. Acad. Science USSR. 26 (1977) 2207-2209.
- 19) IUS, Adriano et al – **Isomeric Steroidal Isoxazolines by 1,3 Dipolar Cycloaddition.** J. Org. Chem. 36 (1971) 3470-3473.
- 20) CHOWDHURY, Pritish; DAS, Archana Moni; GOSWAMI, Papori – **Synthesis of some new steroidal [16 α ,17 α -d]-isoxazolines.** Steroids. 70 (2005) 494-498.
- 21) a) GIRDHAR, K. Navdeep; ISHAR, M. P. S. – **Regio- and stereoselective termal cycloaddition of α -aryl-N-phenylnitrones to 16-Dehydropregnenolone Acetate: π -facial selective addition of the minor rotamers of the nitrones.** Tetrahedron Lett. 41 (2000) 7551-7554.
- b) KAMERNITSKII, I. S. et al – **Transformed steroid. I 15. Stability of nitrogen invertomers in steroidal[16 α ,17 α -d]-N-methoxyisoxazolidine series.** Bull. Acad. Sciences USSR. 29 (1980) 1366-1374.
- c) KAMERNITSKII, A. V. et al – **Biological Activity of Transformed Steroids. XIV. Synthesis and biological activity of isoxazolino- and isoxazolidino [16 α ,17 α -d]steroids.** Pharm. Chem. J. 14 (1980) 31-34.
- d) KAMERNITZKY, A. V. et al – **Transformed steroids – part 95. High pressure induced 1,3-dipolar cycloaddition of nitronic esters to 16-dehydro-20-oxo steroids.** Tetrahedron 33 (1977) 2135-2139.
- e) KAMERNITZKY, A. V. et al – **High pressure induced 1,3-cycloaddition of nitronic esters to the steroidal dipolarophiles.** Tetrahedron Lett. 37 (1975) 3235-3238.

CAPITULO 2:

2. SÍNTESE DE PIRROLIDINAS E CICLOPENTENOS

2.1. Introdução

2.1.1. Cicloadição 1,3-dipolar

2.1.2. Aziridinas como precursores de íletos de azometino

2.1.3. Formação de pirrolidinas usando alenos como dipolarófilos

2.1.4. Síntese de pirrolidinas

2.1.5. Síntese de ciclopentenos

2.2. Conclusão

2.3. Referências

2. Síntese de pirrolidinas e ciclopentenos.

2.1. Introdução

2.1.1. Cicloadição 1,3-Dipolar

A cicloadição 1,3-Dipolar ou cicloadição [3+2] é uma ferramenta poderosa para a síntese de diversos anéis heterocíclicos de cinco membros. Esta reação química ocorre entre um 1,3-dipolo, composto por quatro elétrons π e um dipolarófilo, composto por dois elétrons π . As primeiras reações deste tipo foram descritas no final do século XIX e inícios do século XX com a descoberta de 1,3-dipolos.^{1,2}

A aplicação geral de 1,3-dipolos na química orgânica foi aceite graças aos estudos sistemáticos de Rolf Huisgen, que descreveu que a reação envolvia um mecanismo concertado entre o dipolo e o dipolarófilo, embora assíncrono na maioria das vezes. O estado de transição resultaria de interações entre os quatro elétrons π do 1,3-dipolo e os dois elétrons π do dipolarófilo, sendo então uma reação [4 π +2 π], tal como a reação de Diels-Alder, estando de acordo com as regras de Woodward-Hoffman.^{1,2,3}

Um 1,3-dipolo é um sistema de três átomos, que contém um heteroátomo como átomo central e uma estrutura zwitteriônica. Possui quatro elétrons π deslocalizados sobre três átomos podendo ter uma estrutura angular se o anião for do tipo alílico ou linear se o anião for do tipo propargilo/alenílico (Figura 2.1).¹

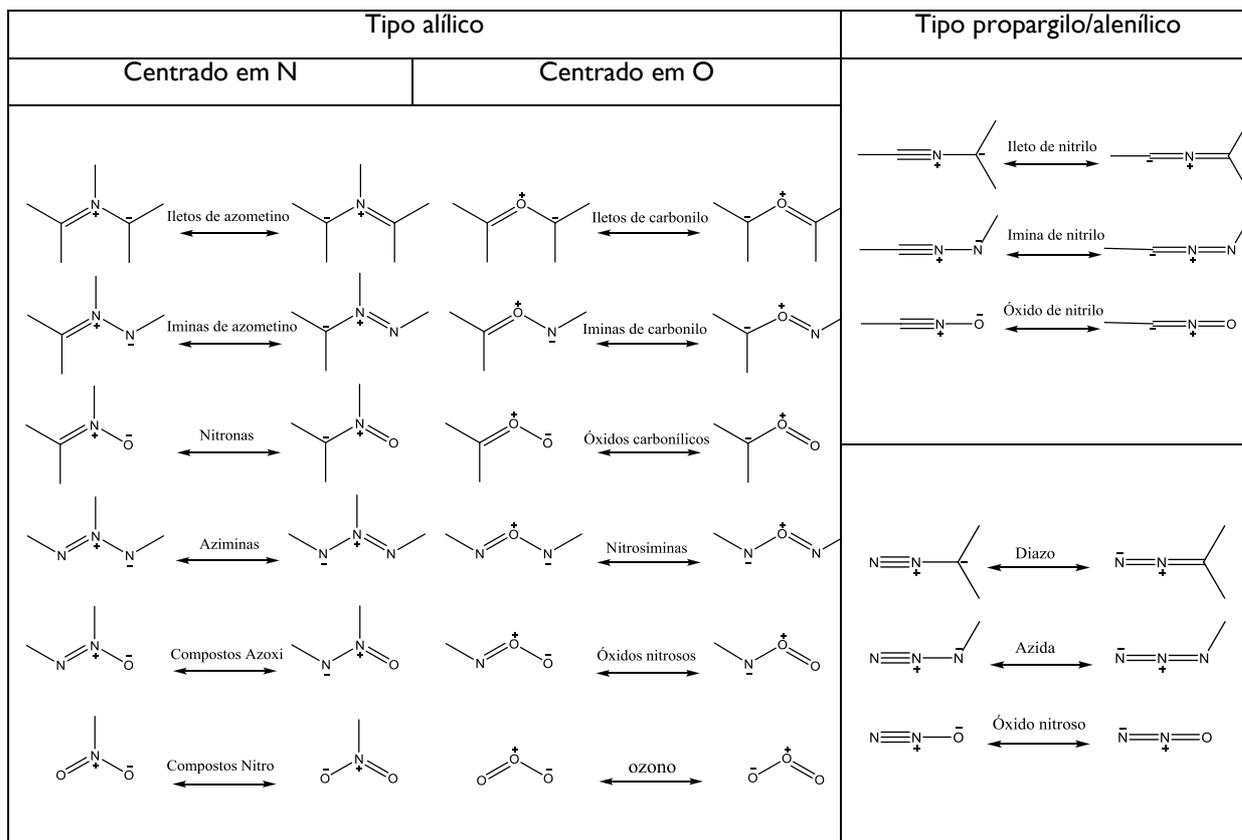
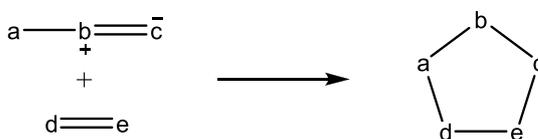


Figura 2.1

Estas espécies não são necessariamente muito polares pois sofrem deslocalização de carga, tendo uma carga positiva sobre o átomo central e uma carga negativa distribuída pelos átomos terminais. Os 1,3-dipolos, ao reagirem com ligações duplas ou triplas dão origem ao correspondente 1,3-cicloadducto (Esquema 2.1). Os dipolarófilos mais usados são geralmente alcenos e alcinos. Dipolarófilos contendo heteroátomos tais como carbonilos e iminas também podem sofrer cicloadição 1,3-dipolar.^{1,2}



Esquema 2.1

Atualmente as reações de cicloadição 1,3-dipolar são das mais importantes e mais utilizadas para a síntese de compostos heterocíclicos de 5 membros por ser caracterizado na maioria dos casos por uma régio- e estereosseletividade elevada.³

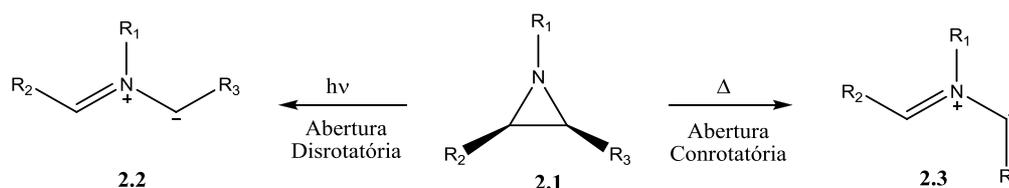
2.1.2. Aziridinas como precursores de Iletos de Azometino

As aziridinas são, por definição, heterociclos saturados de três membros, contendo um átomo de azoto. Este tipo de compostos já é conhecido desde 1888 através da síntese descrita por S. Gabriel.⁴

As aziridinas são de grande interesse devido a sua importância sintética e farmacológica. Apesar das conhecidas vantagens destas moléculas, estas tiveram uma aplicação limitada em síntese devido às dificuldades sentidas na sua preparação e manuseamento. Atualmente tem-se ultrapassado este problema através do desenvolvimento de novas estratégias para a preparação destes anéis de três membros o que permite que as aziridinas tenham uma gama mais alargada de aplicações.⁵⁻⁸

Como os restantes anéis de 3 membros, estes compostos são caracterizados por uma elevada tensão do anel o que torna as aziridinas suscetíveis a reações de abertura de anel, tornando-as úteis como intermediários de síntese. Sofrendo esta abertura de anel, que pode ocorrer quer por ativação térmica, quer por fotólise, quebrando-se uma ligação carbono-carbono, forma-se o ileto de azometino correspondente. Este ileto pode participar em ciclo-adições 1,3-dipolares com diversos dipolarófilos.^{5,7}

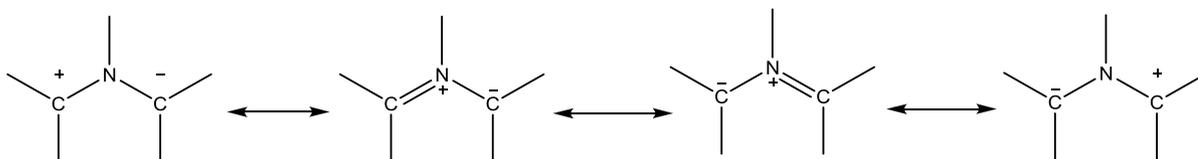
Se a abertura de anel ocorrer sob ação térmica então o processo será conrotatório, se a abertura for induzida fotoquimicamente então o processo será disrotatório (Esquema 2.2).^{3,9}



Esquema 2.2

A primeira reação de abertura de aziridinas, e que contribuiu para o estudo da abertura deste tipo de anel, foi realizada por Heine em 1965. Em 1966 foi o grupo de Huisgen que estudou as reações deste tipo de moléculas e descobriram as duas formas de abertura deste anel. Estes desenvolvimentos de Heine e Huisgen levaram a muitos estudos de reações intermoleculares, envolvendo aziridinas, como precursores de iletos de azometino, com dipolarófilos tais como alcenos e alcinos.⁹

Os iletos de azometino possuem quatro eletrões π distribuídos pelas ligações C-N-C e por isso são representados na forma de zwitterião. A forma mais comum de representar um ileto de azometino é aquela onde a carga positiva se localiza no átomo de azoto e a carga negativa se encontra deslocalizada pelos dois átomos de carbono adjacentes (Esquema 2.3).^{3,10}



Esquema 2.3

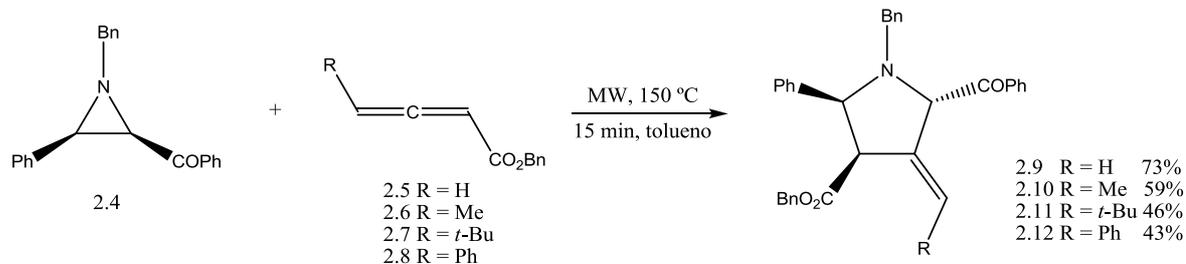
A maioria dos iletos de azometino não são espécies suficientemente estáveis para poderem ser isoladas, sendo geralmente gerados *in situ* na presença de um dipolarófilo. O uso destas espécies com uma grande variedade de dipolarófilos conduz à formação de cicloadductos de 5 membros que contém nitrogénio, o que os torna valiosos para a formação de produtos com interesse biológico.⁵

Do ponto de vista da teoria das orbitais de fronteira, sabe-se que os iletos de azometino são espécies ricas em eletrões, sendo que, na maioria dos casos, a reação com dipolarófilos é um processo controlado pela HOMO do dipolo e pela LUMO do dipolarófilo enquadrando-se nas cicloadições do tipo I. No entanto, a separação energética das orbitais de fronteira dos iletos de azometino é pequena, por isso, as interações observadas em cicloadição 1,3-dipolar poderão ser diferentes pois dependem do dipolarófilo utilizado.^{3,10}

2.1.3. Formação de pirrolidinas usando alenos como dipolarófilos

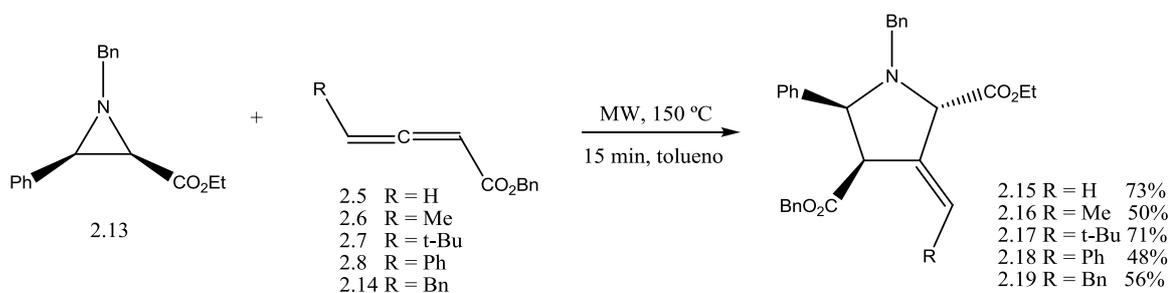
Na literatura, estão descritos vários exemplos de reação de cicloadição de iletos de azometino derivados de aziridinas. Um desses exemplos é a cicloadição 1,3-dipolar de iletos de azometino, usando alenoatos como dipolarófilos.

Recentemente, foi descrita a cicloadição 1,3-dipolar de algumas aziridinas. Obtiveram-se os compostos **2.9** - **2.12**, por reação da aziridina **2.4**, a abrir de forma conrotatória, com os alenoatos **2.5** - **2.8**, respetivamente, usando-se condições de micro-ondas (Esquema 2.4), sendo estas reações regio- e esteroselectivas.¹¹



Esquema 2.4

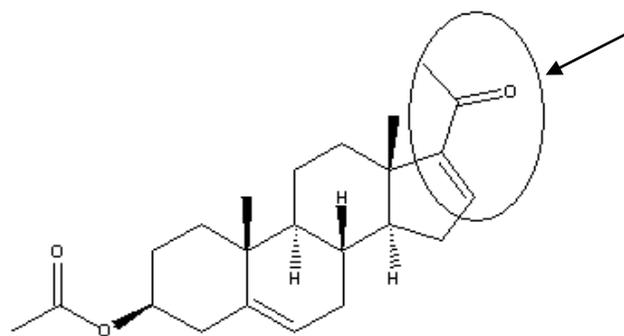
Neste artigo são descritos estudos com uma aziridina semelhante à anterior, a aziridina **2.13**, onde a única diferença é a presença do grupo éster carboxílico (CO₂Et). Obtêm-se os produtos **2.15 - 2.19** de forma regio- e estereosseletiva e com elevados rendimentos, através da reação da aziridina **2.13** com os alenoatos **2.5 - 2.8** e **2.14**, respetivamente (Esquema 2.5).¹¹



Esquema 2.5

2.1.4. Síntese de Pirrolidinas

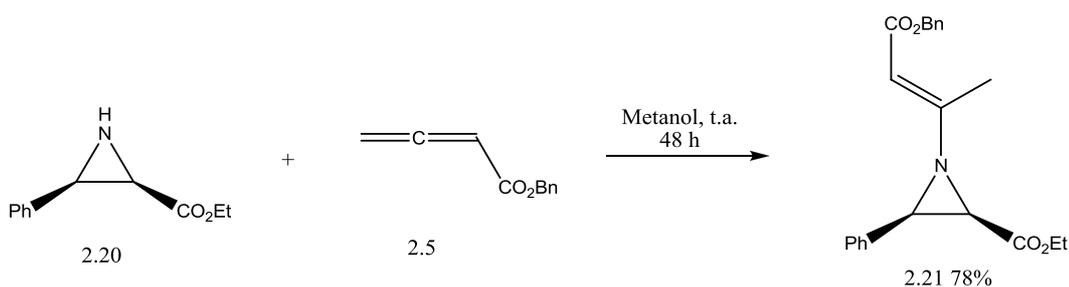
Este trabalho experimental consistiu inicialmente em estudar reações 1,3-dipolares usando diversas aziridinas com a metil vinil cetona, que serviriam de reações modelo, antes de se poder efetuar este tipo de reação com o dipolarófilo 16-DPA, usando as mesmas aziridinas. Utilizou-se a metil vinil cetona porque esta é um dipolarófilo muito semelhante à zona onde queríamos adicionar o 1,3-dipolo no esteroide sinalizado na Figura 2.2.



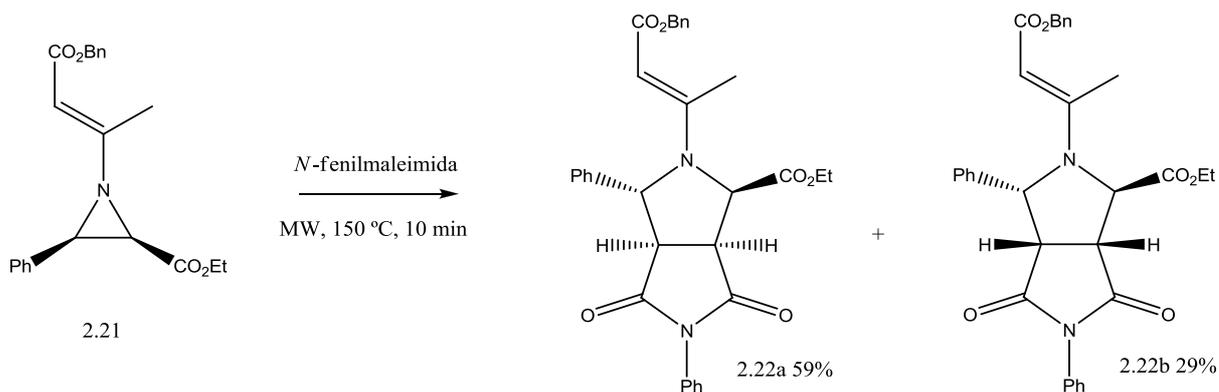
Acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA)

Figura 2.2

A *N*-vinil aziridina pode ser obtida por reação entre a aziridina **2.20** e o aleno **2.5** (Esquema 2.6). O estudo da reatividade desta aziridina como precursor de íletos de azometino em presença de dipolarófilos permite a preparação de *N*-vinilpirrolidinas. Estas sínteses são particularmente interessantes uma vez que a presença da ligação dupla C-C permite posterior funcionalização através de uma adição de Michael.¹²

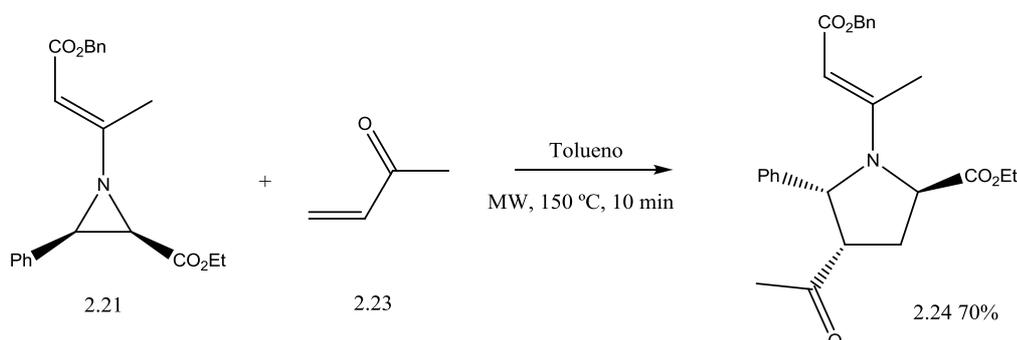
**Esquema 2.6**

Os produtos **2.22a** e **2.22b** foram obtidos através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a aziridina **2.21** e a *N*-fenilmaleimida sob condições de micro-ondas (Esquema 2.7). Obtiveram-se então estes dois isómeros em que o aducto exo **2.22a** é o predominante.¹²



Esquema 2.7

Através do método de micro-ondas e de condições convencionais, também se obteve nesse estudo a pirrolidina **2.24** (Esquema 2.8), através da reação da aziridina **2.21**, que abre de forma conrotatória, com a metil vinil cetona (**2.23**). Esta reação é regio- e diastereosseletiva e foi também realizada neste trabalho experimental para servir de modelo para as sínteses das novas pirrolidinas.¹²



Esquema 2.8

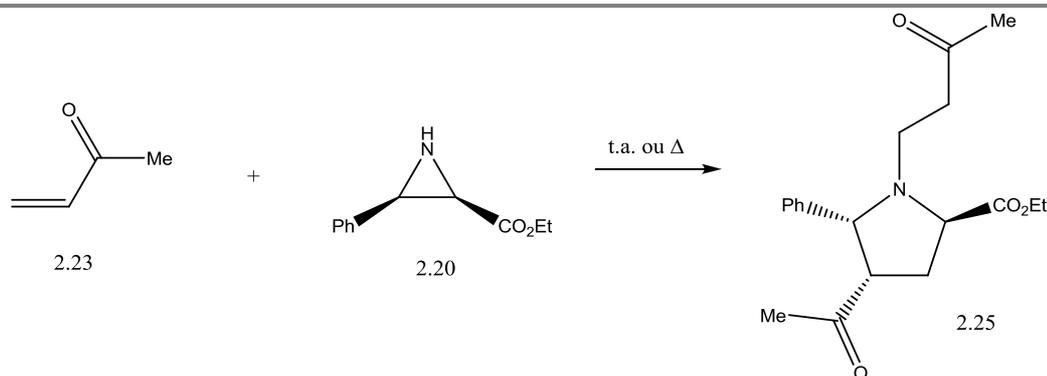
Foram selecionadas as aziridinas **2.4**, **2.13** e **2.20** para o estudo realizado com a metil vinil cetona como dipolarófilo. Estas aziridinas foram preparadas de acordo com o procedimento descrito na literatura.¹³

Em primeiro lugar, estudou-se a reação de cicloadição com a aziridina **2.20** e o dipolarófilo **2.23**. Inicialmente, utilizaram-se condições suaves, colocando-se a reação em metanol, à temperatura ambiente (Tabela 2.1), utilizando-se 1,2 equivalentes do dipolarófilo (Reação 1). Ao fim de 2 dias, verificou-se que não havia sinais de reação. Aumentou-se então a temperatura da reação para 50 °C (Reação 2). Ao fim de 5 dias verificou-se que também não havia sinais de reação.

Sendo assim modificaram-se as condições, efetuou-se uma reação da aziridina **2.20** com 2,5 equivalentes do dipolarófilo **2.23** sob refluxo de tolueno (Reação 3). Ao fim de 2 dias obteve-se o composto **2.25** com 54% de rendimento, verificando-se, pelo RMN protónico, que houve uma adição de Michael ao átomo de azoto da aziridina além da cicloadição 1,3-dipolar, sendo uma reação regio- e estereosseletiva. Usando as mesmas quantidades dos dois reagentes sob condições de micro-ondas, a 150 °C, durante 20 minutos (Reação 4), obteve-se o mesmo produto com 57% de rendimento. Por fim, usando 3 equivalentes do dipolarófilo **2.23** (Reação 5) sob condições de micro-ondas a 150 °C durante 10 minutos, obteve-se um rendimento de 64% (Tabela 2.1).

A estrutura do produto **2.25** foi obtida pela análise efetuada ao RMN protónico, RMN ¹³C e aos espectros bidimensionais, COSY, NOESY, HMQC e HMBC.

Tabela 2.1



Reação	Condições de reação	Rendimento 2.25
1	t.a, metanol, 2 dias, 1,2 eq. do dipolarófilo
2	Metanol, 50 °C, 5 dias, 1,2 eq. do dipolarófilo
3	Refluxo tolueno, 2 dias, 2,5 eq. do dipolarófilo	54%
4	MW, tolueno, 150 °C, 20 min, 2,5 eq. do dipolarófilo	57%
5	MW, tolueno, 150 °C, 10 min, 3 eq. do dipolarófilo	64%

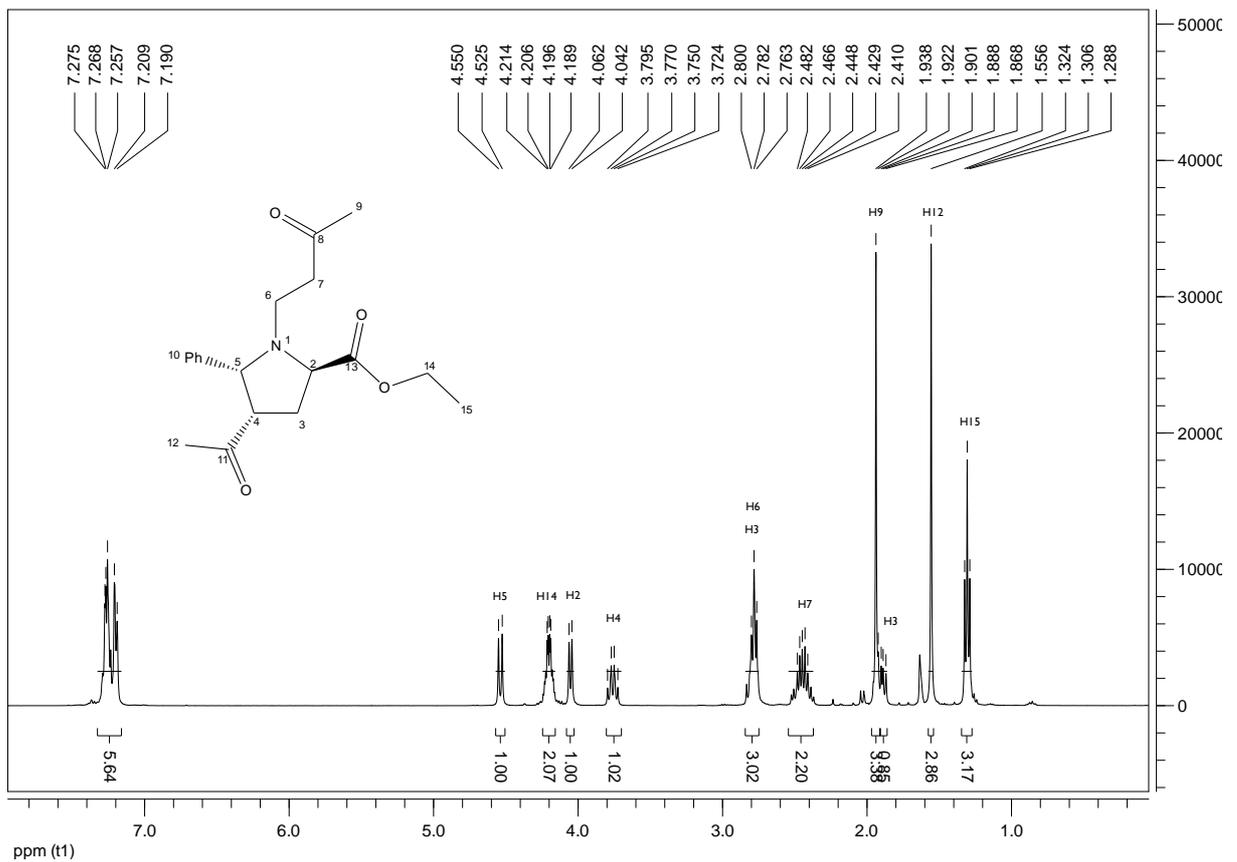


Figura 2.3: Expansão do espectro de RMN protônico do composto 2.25.

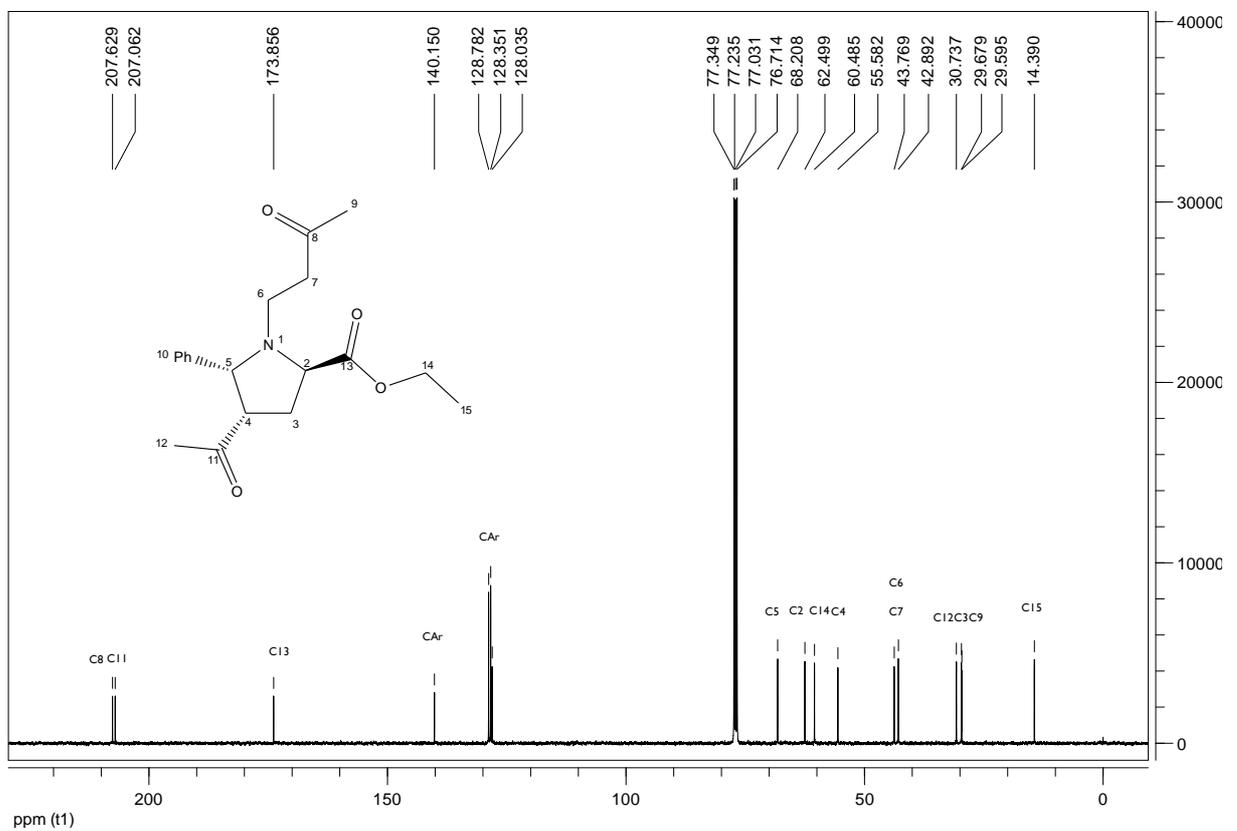


Figura 2.4: Espectro do RMN ^{13}C do composto 2.25.

Na figura 2.3 está representado o espectro de RMN ^1H do composto e podemos observar que o H3 e H6 estão sobrepostos num só sinal com integração correspondente a 3 prótons. Foi também observado nesse espectro que houve uma adição de Michael da metil vinil cetona ao átomo de azoto da aziridina e que, após esta abrir de forma conrotatória, ocorreu uma cicloadição 1,3-dipolar com o dipolarófilo (**2.23**). Sendo assim o H2 e o H5 possuem a mesma estereoquímica que o cicloaducto **2.24** (Esquema 2.8).

A figura 2.4 representa o espectro de RMN ^{13}C , onde se distingue os carbonos carbonílicos do composto a 173,8; 207,1 e 207,6.

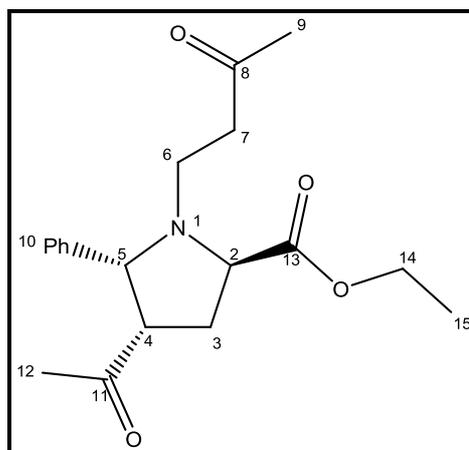
Nas figuras 2.5, 2.6, 2.7 e 2.8, estão representadas expansões dos espectros de COSY, NOESY, HMQC e HMBC, respetivamente, que nos permitiram estabelecer a estereoquímica do composto **2.25**. O esquema 2.9 mostra a molécula com a respetiva numeração efetuada.

Na expansão do COSY (figura 2.5) podemos ver que o próton H4 está acoplado aos prótons H5 (azul) e H3 (Violeta). O próton H2 só está acoplado com os prótons H3 (vermelho). Assim, a localização do grupo carbonílico é na posição 4 do cicloaducto.

Na expansão do NOESY (figura 2.6) podemos observar que o próton H5 tem correlação com o próton H4 mas não com o próton H2 (vermelho). Logo, o H4 e o H5 têm uma relação estequiométrica *Cis*.

Na expansão do HMQC (figura 2.7) obtemos sinais correspondentes ao H3 (vermelho) e H6 (verde).

Na expansão do HMBC (figura 2.8), conseguimos atribuir os picos pertencentes aos carbonos carbonílicos C13 (vermelho), que tem correlação com o H14 e o H2, C8 (azul), que tem correlação com o H9 e o H7 e C11 (verde), que tem correlação com o H4 e H12.



Esquema 2.9

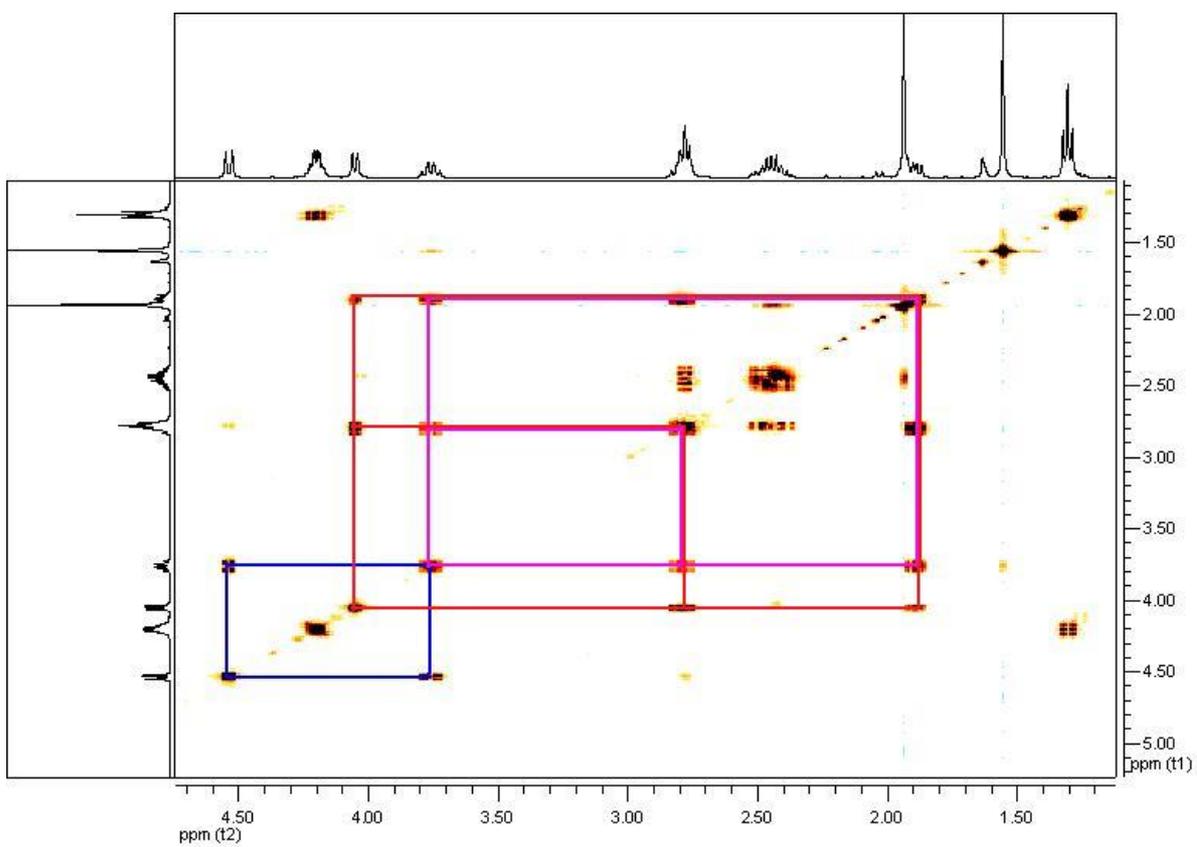


Figura 2.5: Expansão do COSY do composto **2.25**.

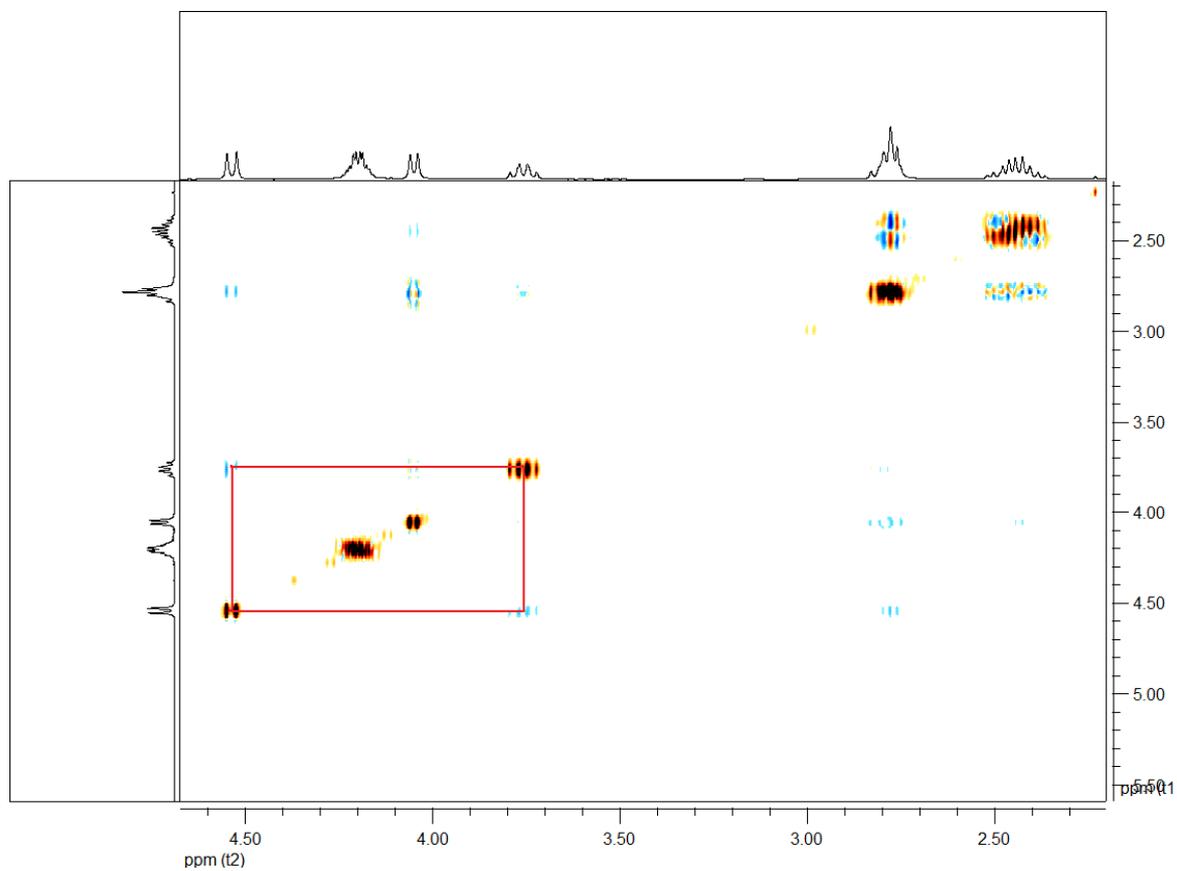


Figura 2.6: Expansão do NOESY do composto **2.25**.

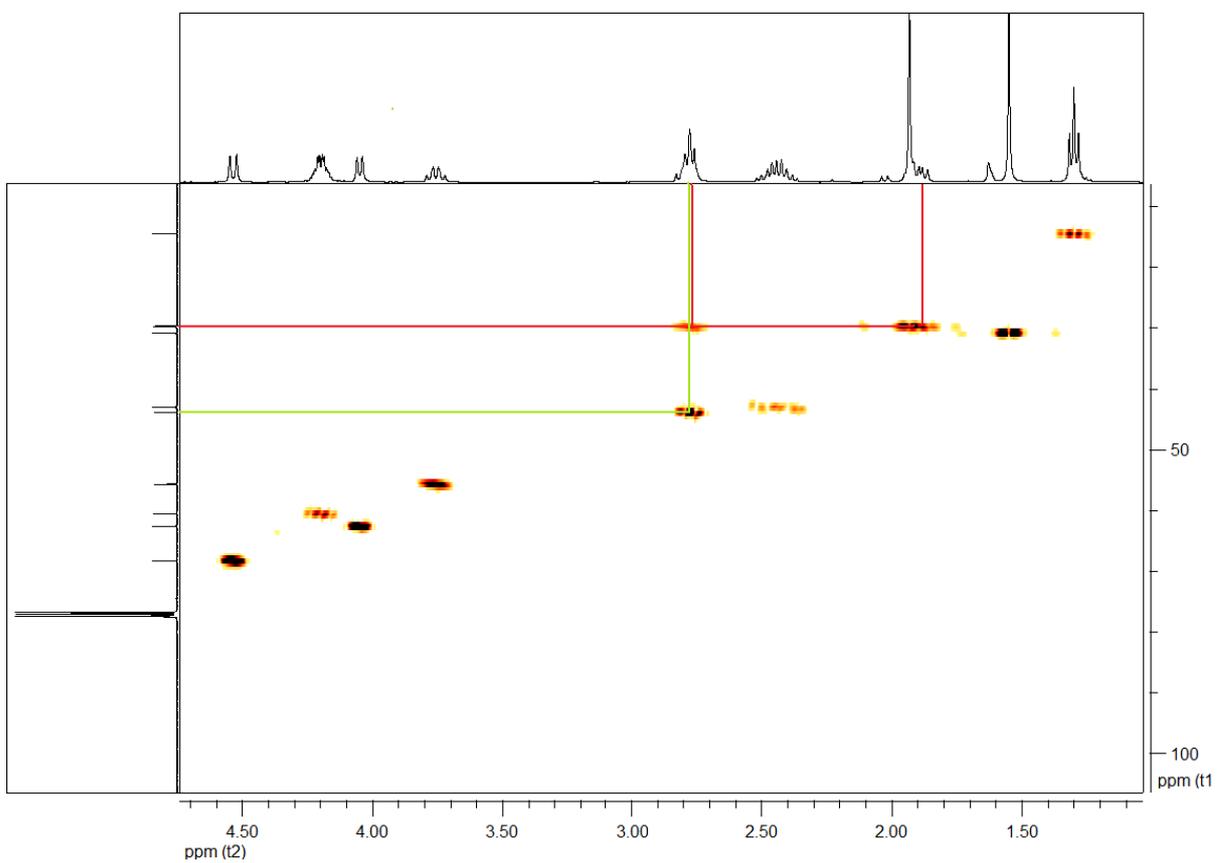


Figura 2.7: expansão do HMQC do composto **2.25**.

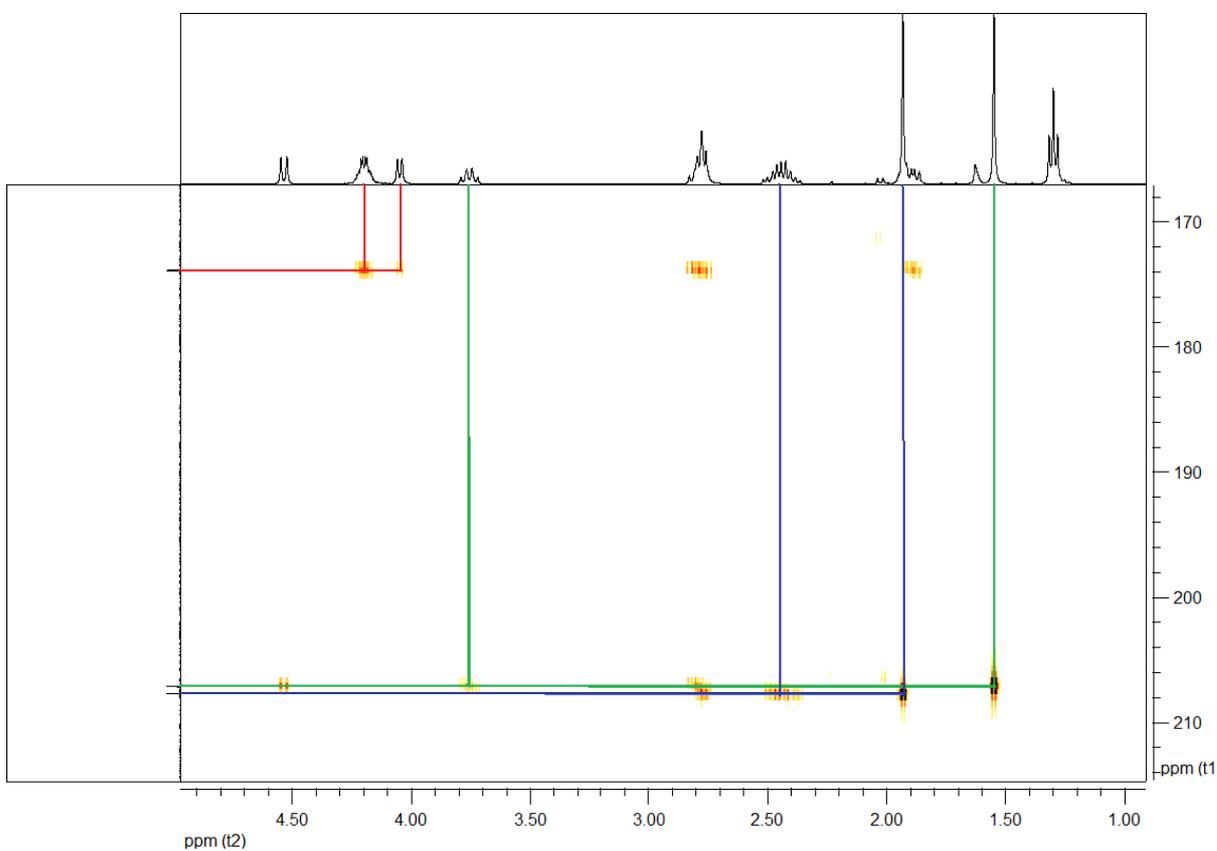


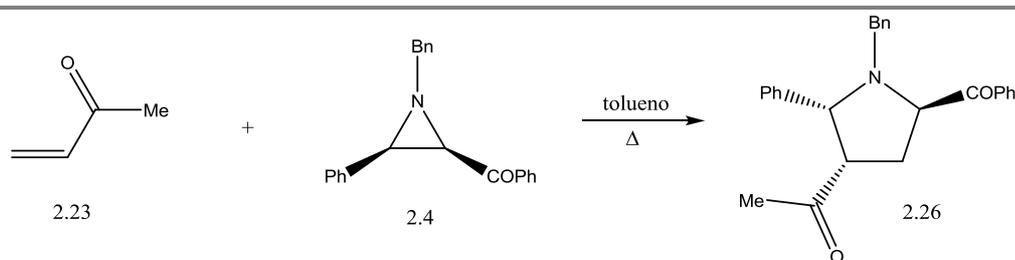
Figura 2.8: expansão do HMBC do composto **2.25**.

Foi igualmente estudada a reação entre a aziridina **2.4** e a metil vinil cetona (**2.23**) (2,5 equivalentes). Numa primeira aproximação, a reação foi efetuada sob condições de micro-ondas durante 15 min, a uma temperatura de 150 °C (reação 1). Isolou-se o produto **2.26** por cromatografia em coluna (Tabela 2.2). A reação provou ser regio- e estereosseletiva, mas o rendimento obtido foi muito baixo. Efetuou-se a mesma reação em condições convencionais deixando-a sob refluxo de tolueno durante 7 horas usando 1,5 equivalentes da metil vinil cetona. No entanto estas condições lavaram ao mesmo produto mas com um rendimento ainda menor (Reação 2).

Com o objetivo de otimizar as condições da reação, efetuou-se a reação, com 1,5 equivalentes do dipolarófilo, num reator micro-ondas, a 150 °C, durante 5 minutos (Reação 3). O produto foi isolado somente por evaporação do solvente e lavagem com éter etílico, obtendo-se o composto **2.26** como um sólido branco puro com 51% de rendimento (tabela 2.2).

Realizou-se um último ensaio sob condições convencionais, a refluxo de Tolueno, durante 5,5 horas controlando a reação por TLC até que a aziridina desapareça (reação 4). Isolou-se da mesma forma que no caso anterior (reação 3) e obteve-se um rendimento de 71%, o melhor rendimento obtido com esta reação (tabela 2.2).

Tabela 2.2



Reação	Condições de reação	Rendimento 2.26
1	MW, 150 °C, 15 min, 2,5 eq. do dipolarófilo	20%
2	Refluxo, 7 h, 1,5 eq. do dipolarófilo	5%
3	MW, 150 °C, 5 min, 1,5 eq. do dipolarófilo	51%
4	Refluxo, 5,5h, 1,5 eq. do dipolarófilo	71%

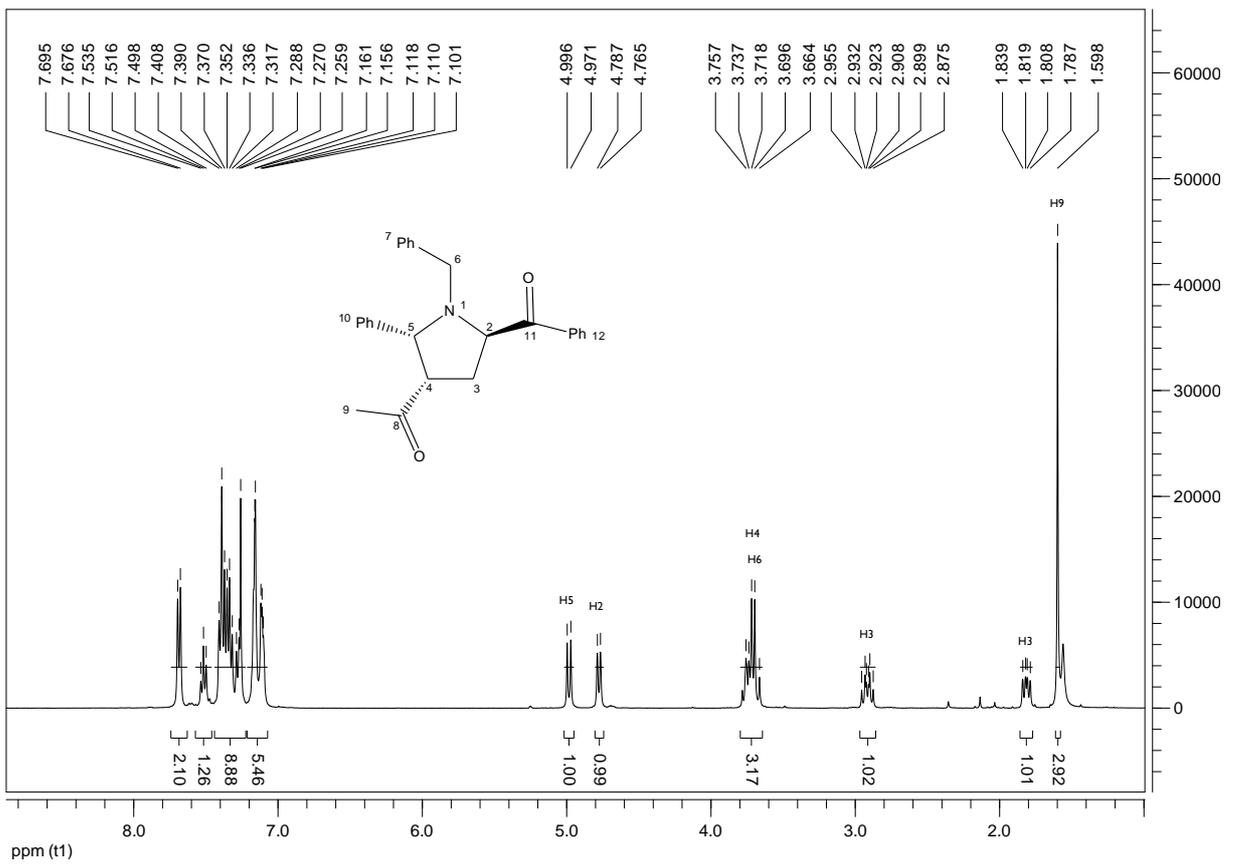


Figura 2.9: Expansão do espectro de RMN protônico do composto 2.26.

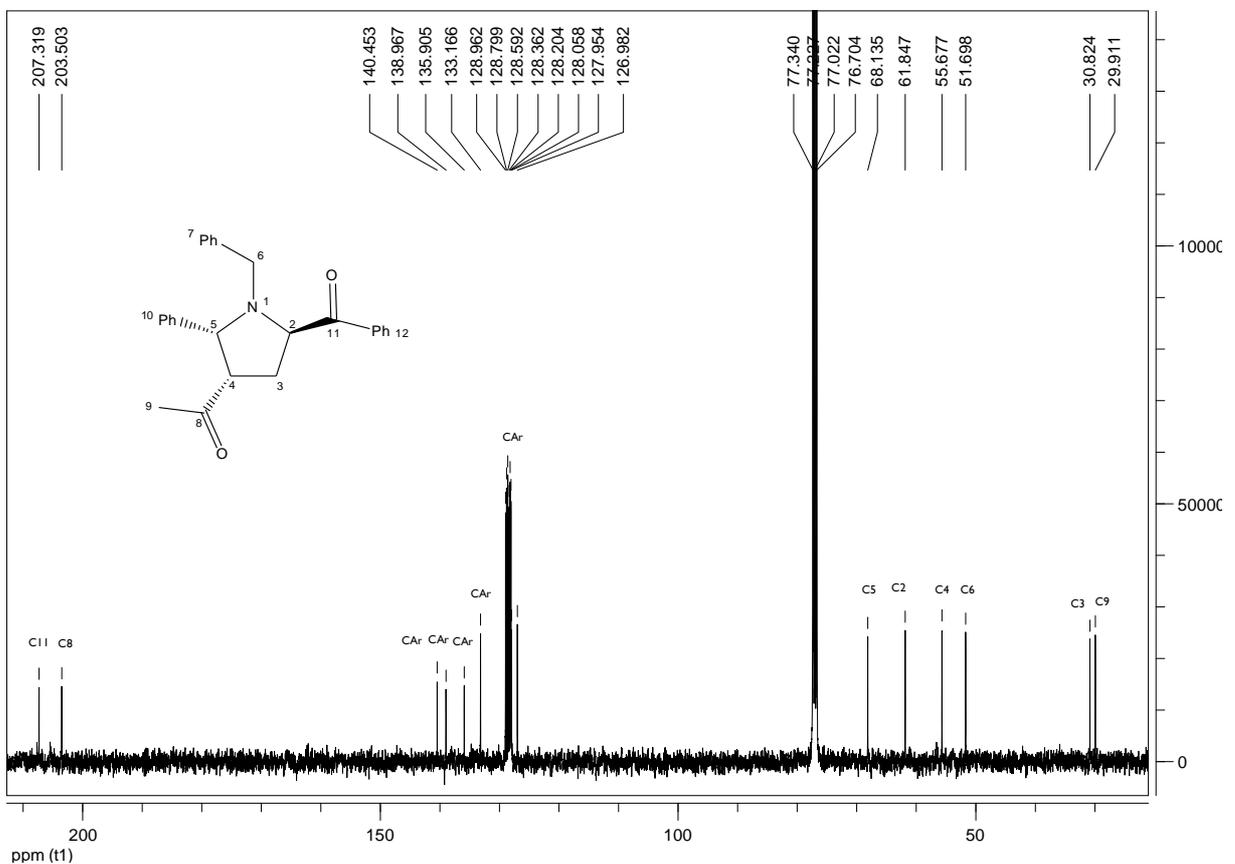


Figura 2.10: espectro de RMN ¹³C do composto 2.26.

Na figura 2.9 está representado o espectro de RMN ^1H do composto **2.26** e podemos observar que os prótons H4 e H6 estão sobrepostos num só sinal com integração correspondente a 3 prótons. A figura 2.10 representa o espectro de RMN ^{13}C , onde distinguimos os carbonos carbonílicos do composto a 207,5 e 207,3.

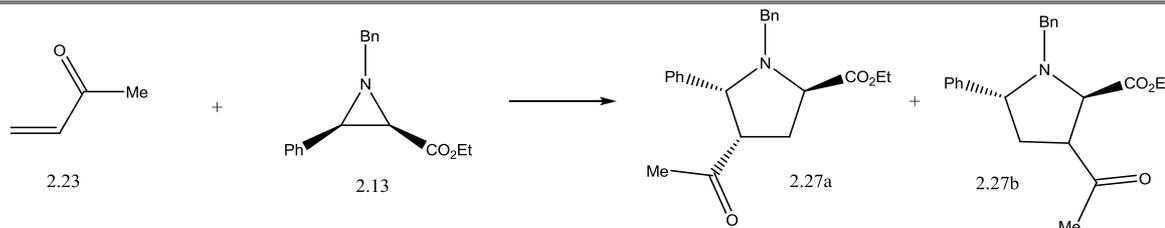
Sendo que neste caso a aziridina também abre de forma conrotatória, a estereoquímica dos prótons H2 e H5 é a mesma do composto **2.25** descrito anteriormente e também do composto **2.24** (Esquema 2.11) que serviu de modelo para estas reações.

Como os prótons H4 e H6 estão sobrepostos não é possível distinguir através dos espectros bidimensionais a estereoquímica da molécula. Foram calculadas as constantes de acoplamento (J) do H5 ($J = 10 \text{ Hz}$) e H2 ($J = 8,8\text{Hz}$). O valor da constante de acoplamento de H5 do composto **2.25** é de $J = 10 \text{ Hz}$ e para o H2 desse mesmo composto o valor é $J = 8.8 \text{ Hz}$. Conclui-se que a estereoquímica do composto **2.26** será idêntica à do composto **2.25**, ou seja, o H4 e H5 têm uma relação *Cis*.

Foram realizados dois ensaios com a aziridina **2.13** e o dipolarófilo **2.23**. Um deles foi realizado sob condições de micro-ondas, durante 15 minutos a $150 \text{ }^\circ\text{C}$ (Reação 1) e outro em condições convencionais a refluxo de tolueno durante 20,5 horas (Reação 2) (tabela 2.3). No caso do ensaio micro-ondas utilizaram-se 1,5 equivalentes do dipolarófilo, mas no caso do refluxo utilizaram-se 2,5 equivalentes para garantir o consumo total da aziridina, visto que os produtos obtidos (**2.27a** e **2.27b**) têm o mesmo fator de retenção em TLC do que a aziridina utilizada, sendo difícil ver o consumo desta.

O RMN protónico mostra que obtemos uma mistura de dois isómeros, mistura esta que não se conseguiu separar. Foi então realizado um GC-MS que confirmou a presença de dois isómeros. A reação não é regioseletiva. Sendo assim, esta aziridina não teria grande interesse para o estudo de reações de cicloadição 1,3-dipolar com o esteroide.

Tabela 2.3



Reação	Condições de reação	Rendimento 2.27
1	MW, 150°C, 15 min, 1,5 eq. do dipolarófilo	65% razão (80:20)
2	Refluxo tolueno, 20,5h, 2,5 eq. do dipolarófilo	70% razão (80:20)

A figura 2.11 representa uma expansão do espectro de RMN protónico dos compostos. A estequiometria do composto **2.27a** foi atribuída com base nas semelhanças entre este espectro e os espectros dos compostos anteriores como o sinal do protão H5 que possui uma constante de acoplamento $J = 10$ Hz como os cicloaductos anteriores (**2.25** e **2.26**).

O espectro mostra dois multipletos (2.58-2.60 e 3.09-3.11 ppm) que representam os H4', um triplete a 4.39 ppm que representa o H5', que prova que o grupo cetónico está ligado ao carbono 3 senão o H5' seria um dubleto, um multiplete por volta dos 4.04 ppm que representa o H9' e um singuleto a 2.04 ppm que representa o H7' do isómero **2.27b**.

Os sinais dos protões H2, H4 e H11, estão sobrepostos, não é possível atribuir estes sinais no espectro.

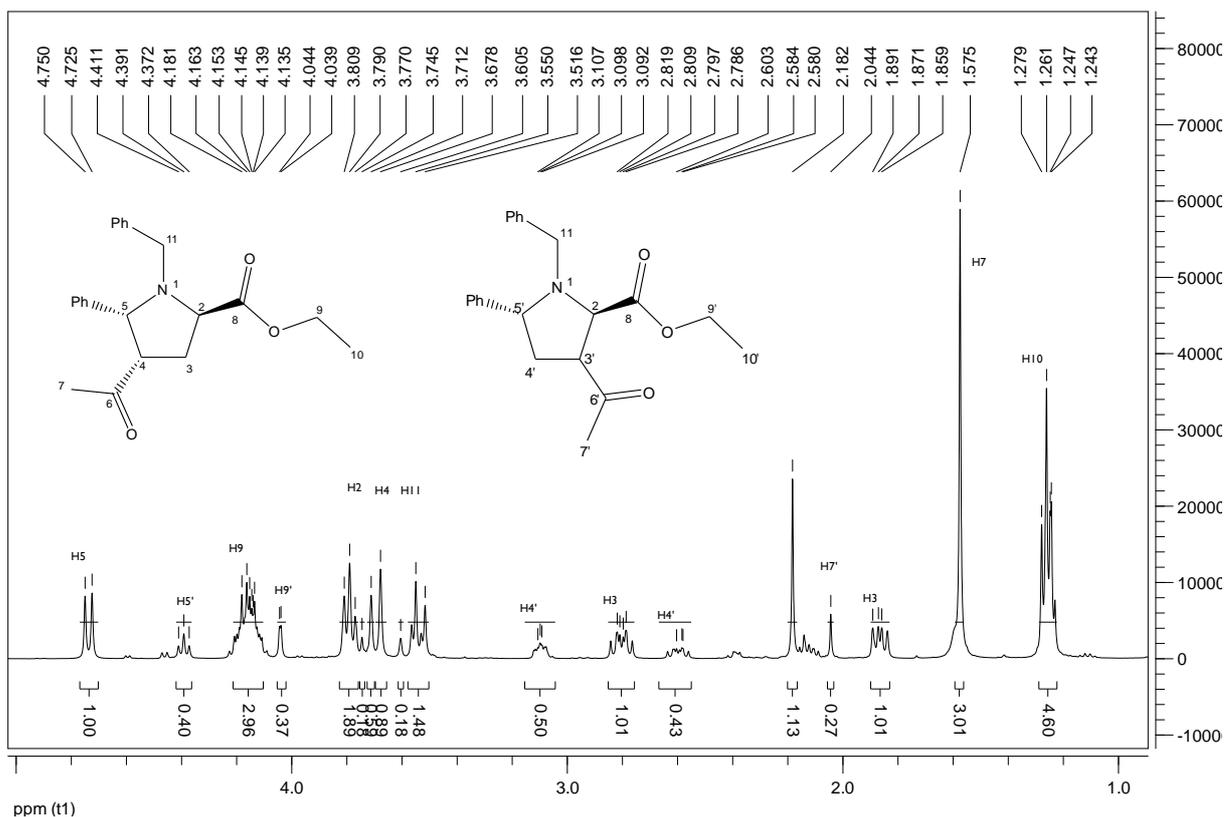


Figura 2.11: expansão do espectro de RMN protónico do composto **2.27**.

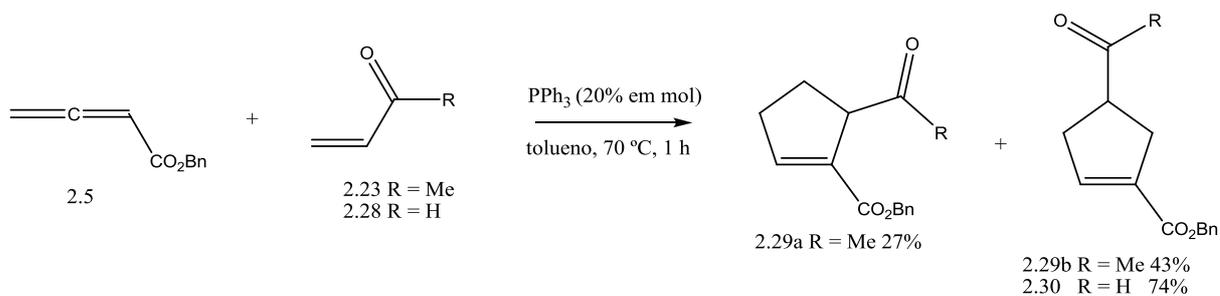
Os ensaios anteriores serviram de modelo para as reações de cicloadição realizadas usando as aziridinas **2.13**, **2.20** e **2.21** e o esteroide 16-DPA como dipolarófilo. Foram realizadas reações em condições convencionais de termólise e em condições de micro-ondas.

Nas reações efetuadas, pela análise do RMN protónico dos compostos isolados por cromatografia em coluna, verificou-se que havia indícios de reação, mas em nenhum dos casos foi possível isolar o composto puro, daí não se poder ter certeza quanto ao êxito destas reações.

2.1.5. Síntese de ciclopentenos

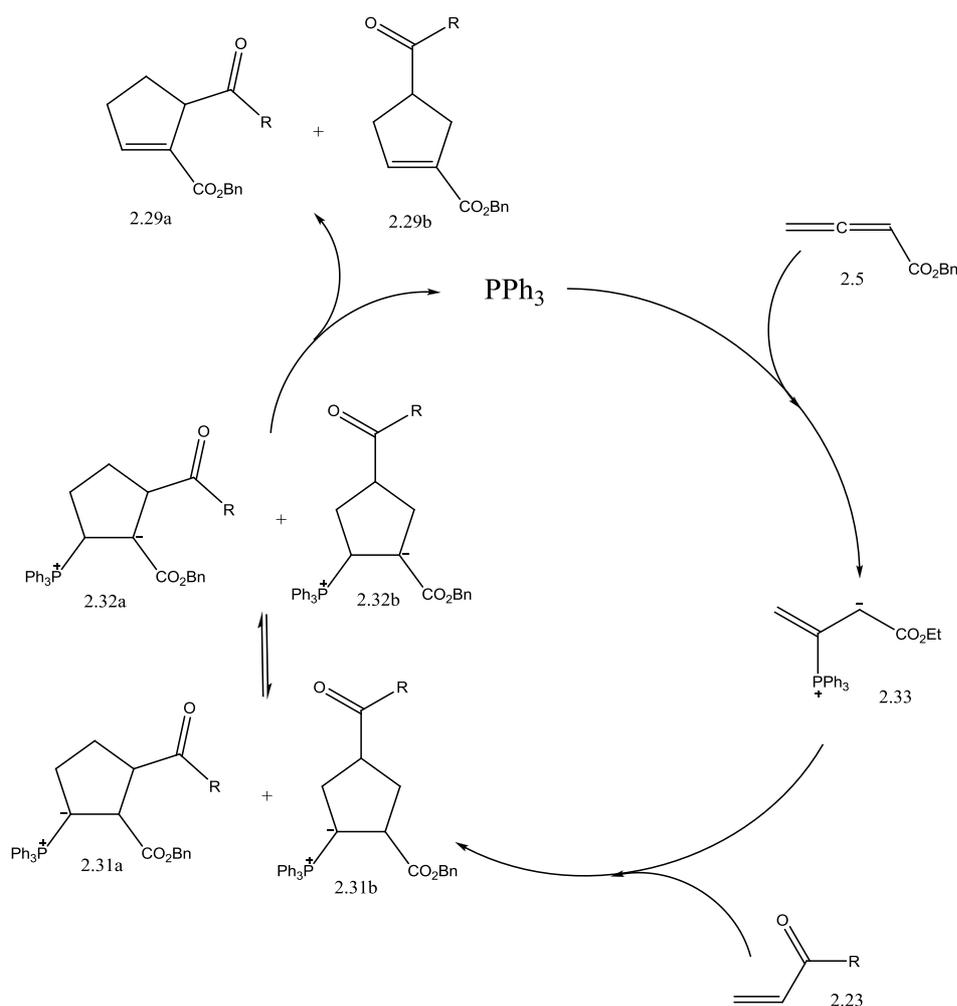
Uma outra reação também utilizada neste trabalho e que também serviu de modelo para a reação com o esteroide consiste na reação do aleno **2.5**, em presença de trifetilfosfina, com a metil vinil cetona **2.23** e a com a acroleína **2.28** (Esquema 2.10) em condições convencionais e de radiação micro-ondas.¹⁴

Obtiveram-se os dois isómeros (**2.29a** e **2.29b**) da reação com a metil vinil cetona e o produto **2.30** com a acroleína com bons rendimentos, sendo esta última uma reação regioseletiva.¹⁴



Esquema 2.10

O esquema 2.11 mostra o mecanismo deste tipo de cicloadição [3+2] formal. O ciclo catalítico inicia-se com a formação do intermediário zwitteriônico (**2.33**), gerado pela adição da fosfina ao aleno. Este atua como um 1,3-dipolo formal que reage com o alceno para dar os intermediários cíclicos **2.31a-b**, que estão em equilíbrio com **2.32a-b** via migração protônica. Os produtos são formados por eliminação da fosfina que volta a entrar no ciclo catalítico até ao consumo de um dos reagentes.¹⁴



Esquema 2.11

Também foi efetuado este tipo de reação com o esteroide, usando o aleno **2.5** e a trifenilfosfina como catalisador sob condições convencionais de termólise, condições de micro-ondas e à temperatura ambiente.

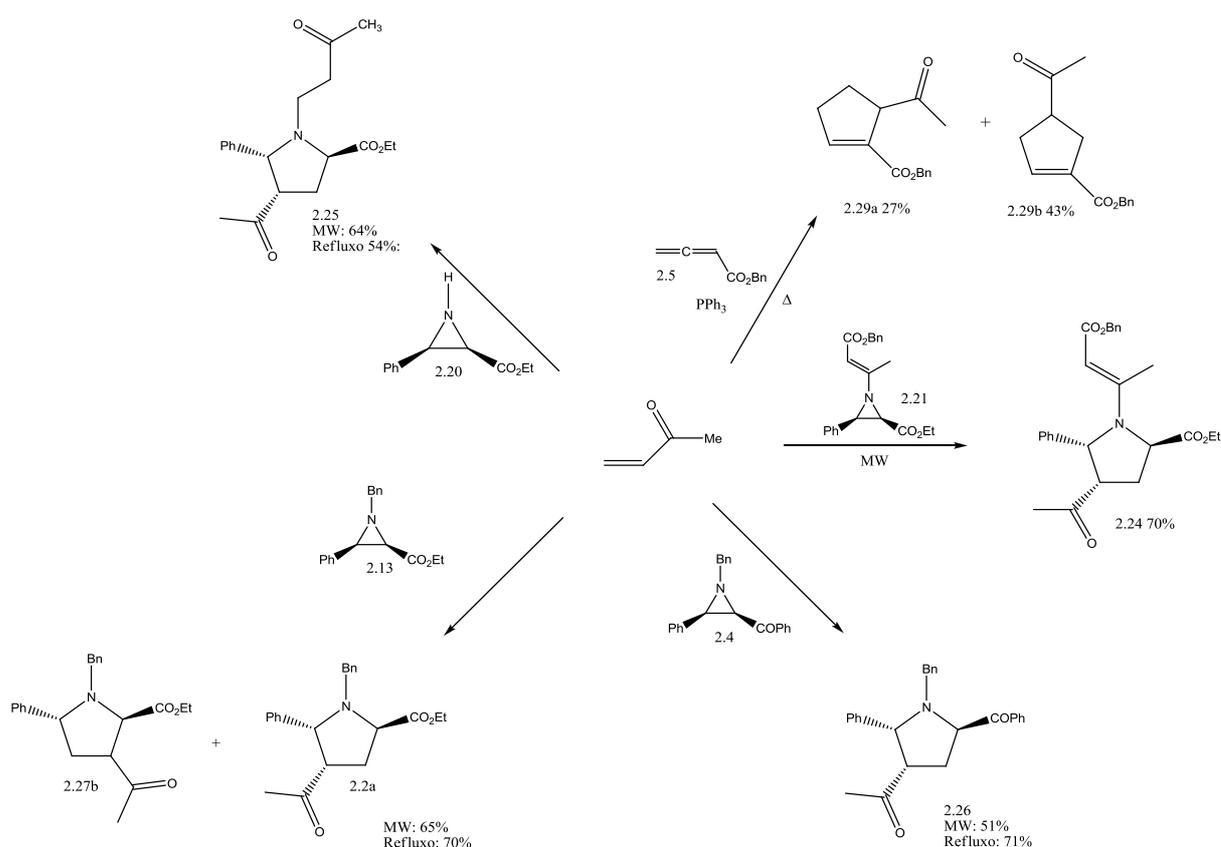
Pela análise do RMN ^1H , não se observaram indícios de reação.

2.2. Conclusão

Neste capítulo descreveram-se sínteses para a obtenção de três novas pirrolidinas de forma estereosseletiva sendo que as pirrolidinas **2.25** e **2.26** foram obtidas também de forma regioseletiva. Também se descreveu a síntese da pirrolidina **2.24**. Todas estas serviram de modelo para as reações efetuadas com o esteroide.

Descreveu-se ainda a síntese dos ciclopentenos **2.29a** e **2.29b** que serviram também de modelo para a reação com o 16-DPA.

O esquema 2.12 mostra um resumo destas sínteses bem como os melhores rendimentos obtidos em cada caso.



Esquema 2.12

Das reações de cicloadição 1,3-dipolar efetuadas com o esteroide e as aziridinas não foi possível obter um composto puro. Pela análise dos RMN protônicos obtidos nesses ensaios, verificou-se que havia indícios de reação.

Usando o aleno **2.5** com o esteroide e a trifenilfosfina como catalisador, não se observaram indícios de reação.

2.3. Referências

- 1) a) PADWA, Albert – **Intermolecular 1,3-Dipolar cycloaddition** In: TROST, Barry M.; FLEMING, Ian, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4, Oxford: Eds. Pergamon, 1991, ISBN: 978-0-08-052349-1. p. 1069-1109;
b) WADE, Peter A. – **Intramolecular 1,3-Dipolar cycloaddition** In: TROST, Barry M.; FLEMING, Ian, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4, Oxford: Eds. Pergamon, 1991, ISBN: 978-0-08-052349-1. p. 1111-1168.
- 2) a) HUISGEN, Rolf – **1,3-Dipolar cycloadditions. Past and Future**. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 565-598;
b) HUISGEN, Rolf – **Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar cycloadditions**. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 633-645;
c) HUISGEN, Rolf - **1,3-Dipolar cycloadditions. 76. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates**. *J. Org. Chem.* 41 (1976) 403-419.
- 3) COLDHAM, Iain; HUFTON, Richard – **Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides**. *Chem. Rev.* 105 (2005) 2765-2809.
- 4) GABRIEL, S – **Ueber Vinylamin**. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 21(1888) 1049-1057
- 5) GAEBERT, Carsten; MATTAY, Jochen – **[3+2] Cycloadditions and Nucleophilic Addition of Aziridines under C-C and C-N Bond Cleavage**. *Tetrahedron* 53 (1997) 14297-14316.
- 6) WATSON, D. G. Iain; YU, Lily; YUDIN, K. Andrei – **Advances in Nitrogen Transfer Reactions Involving Aziridines**. *Acc. Chem. Res.* 39 (2006) 194-206.
- 7) ZHU, Wei; CAI, Guorong; MA, Dawei – **A Formal [3+2] Cycloaddition Process with Nonactivated Aziridines to Polysubstituted Indolizines**. *Org. Lett.* 7 (2005) 5545-5548.
- 8) SINGH, S. Girija; D'HOOOGHE, Matthias; KIMPE De Norbert – **Synthesis and Reactivity of C-Heteroatom-Substituted Aziridines**. *Chem. Rev.* 107 (2007) 2080-2135.
- 9) GOMES, J. S. Paulo et al. – **1,3-Dipolar Cycloaddition of azomethine ylides generated from aziridines in supercritical carbon dioxide**. *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 5475-5479.
- 10) PINHO E MELO, M. V. D. Teresa – **Conjugated Azomethine Ylides**. *Eur. J. Org. Chem.* 2006 (2006) 2873-2888.

- 11) a) LAIA, M. R. Fernanda; PINHO E MELO, M. V. D. Teresa – **Reactivity of allenoates towards aziridines: [3+2] and formal [3+2] cycloadditions.** *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 6180-6182.
- b) LAIA, M. R. Fernanda et al – **Reactivity of allenoates towards aziridines: synthesis of functionalized methylenepyrrolidines and pyrroles.** *Tetrahedron.* 66 (2010) 8815-8822.
- 12) LOPES, M. M. Susana et al – **Synthesis of Functionalized N-Vinyl Nitrogen-Containing Heterocycles.** *Synthesis.* 2009 (2009) 2403-2407.
- 13) a) GELAS-MIALHE, Yvonne; TOURAUD, Evelyne; VESSIERE, Roger – **Réactivité des N-vinylaziridines fonctionnalisées. Synthèse de dérivés des α,β -déhydro α -amino acides.** *Can. J. Chem.* 60 (1982) 2830-2851.
- b) CROMWELL, H. Norman; BABSON, D. Robert; HARRIS, E. Charles – **α,β -Unsaturated Aminoketones. VIII. Reaction of Primary Amines with 1,3-Diketones and Bromine Derivatives of Benzalacetophenone. Ethylene Imines.** *J. Am. Chem. Soc.* 65 (1943) 312-315.
- c) LAIA, M. R. Fernanda et al – **Reactivity of allenoates towards aziridines: Synthesis of functionalized methylenepyrrolidines and pyrroles.** *Tetrahedron.* 66 (2010) 8815-8822.
- 14) LOPES, M. M. Susana et al – **Microwave-assisted reactions of allenic esters: [3+2] annellations and allenoate-Claisen rearrangement.** *ARKIVOC.* 2010 (v) (2010) 70-81.

CAPITULO 3:

3. CICLOADIÇÃO [8π+2π]

3.1. Introdução

3.1.1. Iões Metil Azafulvénio e Metil Diazafulvénio

3.1.2. Cicloadição [8π+2π]

3.2. Síntese de derivados de Esteroides usando cicloadição [8π+2π]

3.3. Conclusão

3.4. Referências

3. Cicloadição [8 π +2 π]

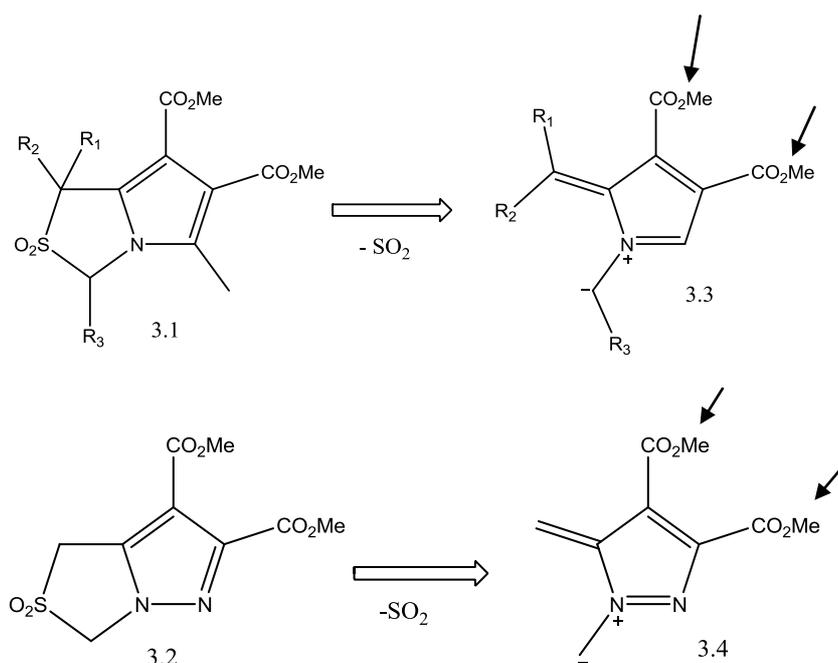
3.1. Introdução

3.1.1. Iões metil azafulvênio e metil diazafulvênio

Os iões metil azafulvênio, com a estrutura geral **3.3** e metil diazafulvênio, com a estrutura geral **3.4** (esquema 3.1), são dipolos que possuem um sistema conjugado de 8 elétrons π e que podem ser considerados iletos de azometino conjugados e iminas de azometino conjugadas, respectivamente.^{1,2}

O estudo deste tipo de dipolos surgiu devido a possibilidade destes poderem servir de intermediários que pudessem participar como 1.3-dipolos em cicloadição [4 π +2 π] ou como 1.7-dipolos em ciclo-adições [8 π +2 π]. Foi descrito mais tarde que estes iões, quando possuem os grupos carboxilatos sinalizados no esquema 3.1, funcionam exclusivamente como 1.7-dipolos.¹⁻⁵

Foi com Storr e colaboradores que a primeira evidência de formação de aniões metil 1-azafulvênio foi conseguida através do estudo de pirrolo[1,2-c]-tiazol-2,2-dióxidos e pirazolo[1,5-c]-[1,3]tiazol-2,2-dióxidos demonstrando que eles podem ser considerados iões metil aza- e metil diazafulvênio mascarados (Esquema 3.1). Também demonstraram que a extrusão de SO₂ do derivado de pirazole **3.2** ocorre mais facilmente do que o análogo de pirrole **3.1**.^{1,2,3}

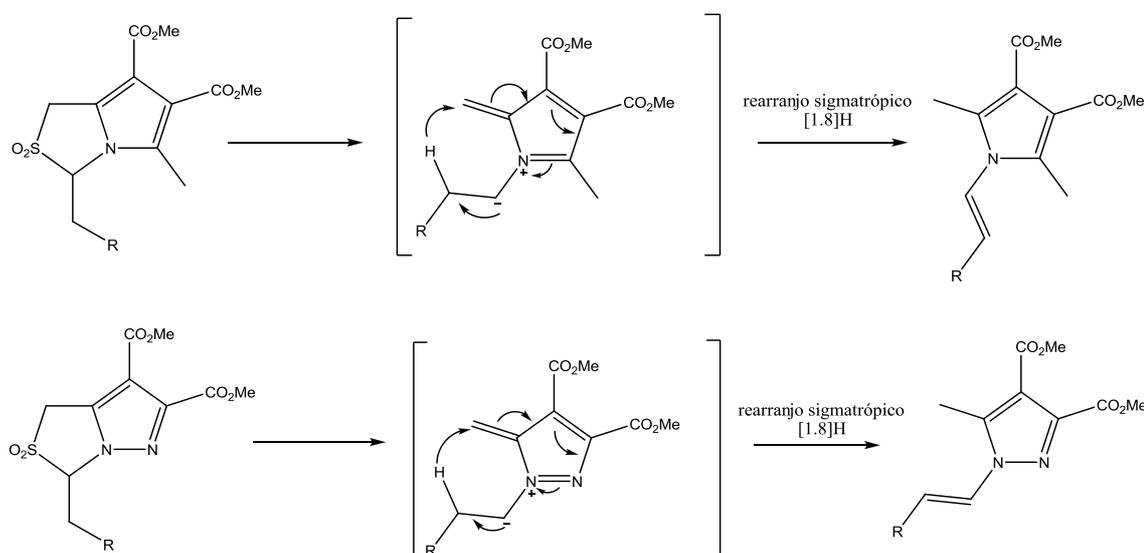


Esquema 3.1

Anteriormente, Padwa e colaboradores descreveram tentativas infrutíferas para extrusão de SO_2 a partir de pirrolo[1,2-c]tiazol-2,2-dióxidos para a formação de um ião metilo azafulvênio.^{2,3}

As energias e coeficientes das orbitais HOMO e LUMO do anião metil azafulvênio, do anião metil diazafulvênio e de alguns dipolarófilos foram calculados. Estes valores sugerem que a reação com dipolarófilos pobres em elétrons deverá ser um processo controlado pela orbital HOMO do dipolo, enquanto que, com dipolarófilos ricos em elétrons o processo será controlado pela LUMO do dipolo.^{1,3}

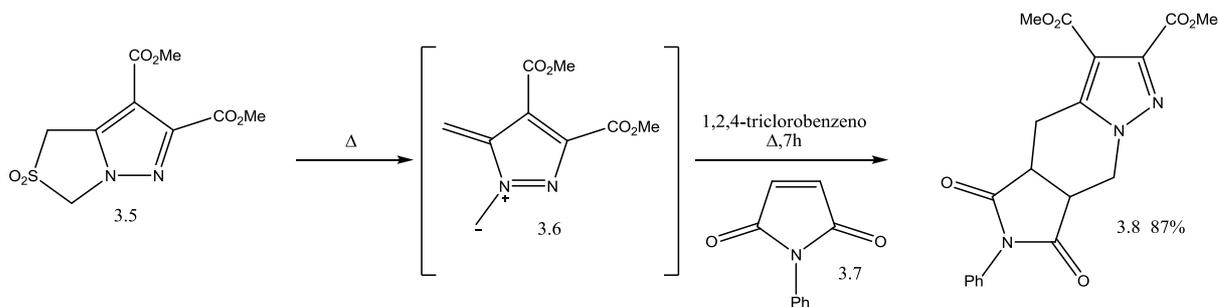
Os iões metil azafulvênio e metil diazafulvênio podem sofrer rearranjo para formar derivados de pirrolo e pirazolo (Esquema 3.2).^{2,3,4}



Esquema 3.2

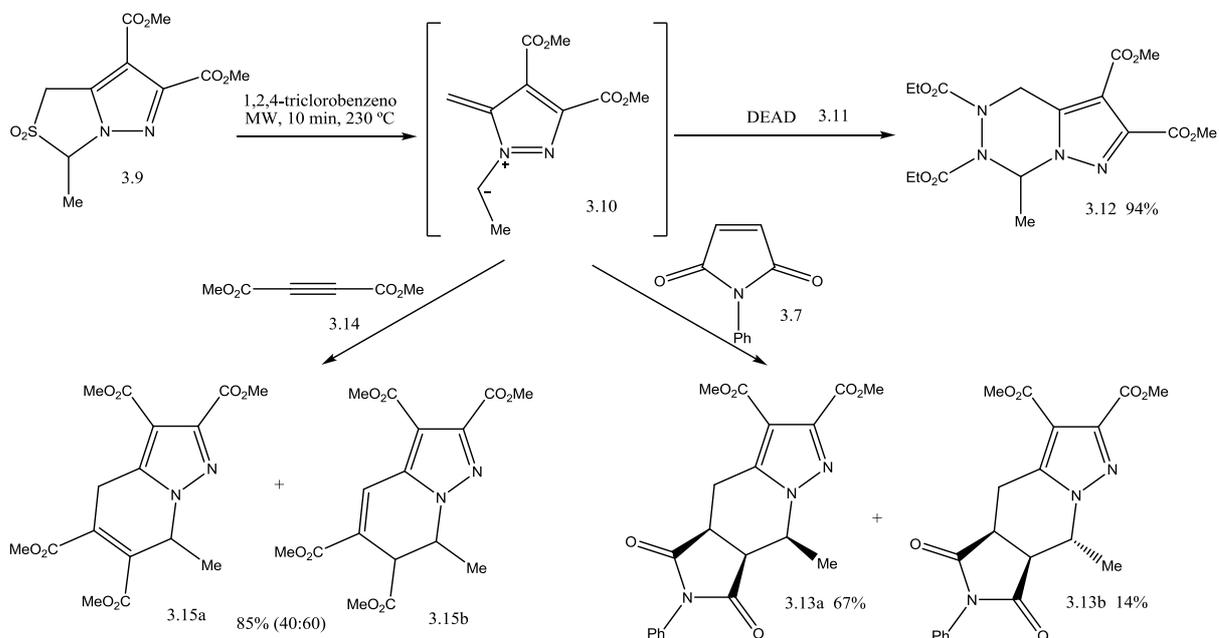
3.1.2. Cicloadição $[8\pi+2\pi]$.

O estudo da cicloadição $[8\pi+2\pi]$ surgiu recentemente com o estudo dos iões metil azafulvênio e dos iões metil diazafulvênio. Uma das primeiras reações deste tipo surgiu através da reação do composto **3.5**, que forma um ião metil diazafulvênio **3.6**, com a *N*-fenilmaleimida **3.7**. Estes sob aquecimento durante 7h (Esquema 3.3), formam o ciclo-aducto **3.8**.³



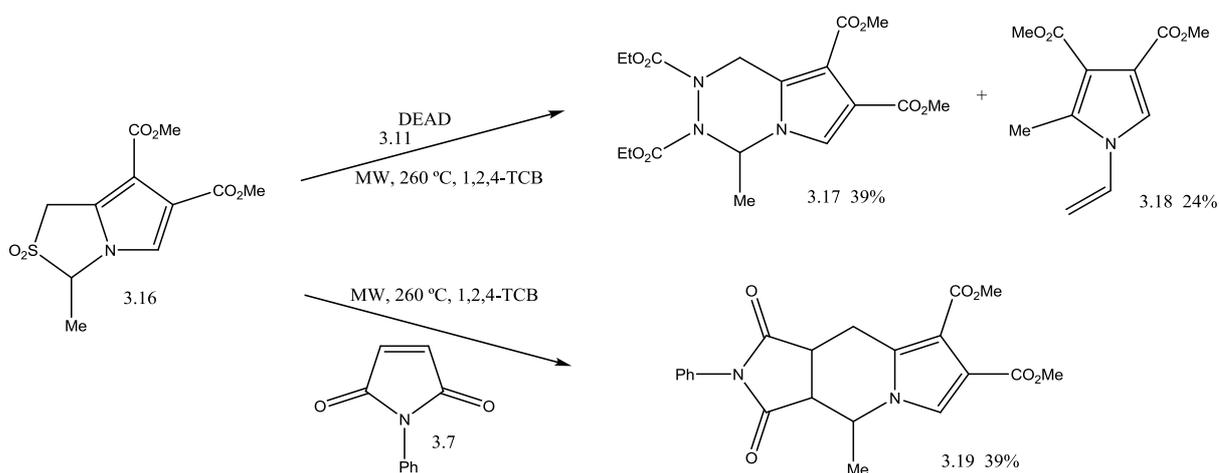
Esquema 3.3

Outro estudo realizado, mostra que a reação entre o composto **3.9**, que forma o ião metil diazafulvênio **3.10**, reage também com a *N*-fenilmaleimida **3.7**, ou com o dimetil acetilenodicarboxilato **3.14** ou com o DEAD **3.11** (Esquema 3.4), pela via da cicloadição $[8\pi+2\pi]$, originando os cicloaductos **3.13a** e **3.13b**, **3.15a** e **3.15b** e **3.12**, respectivamente.^{2,4}

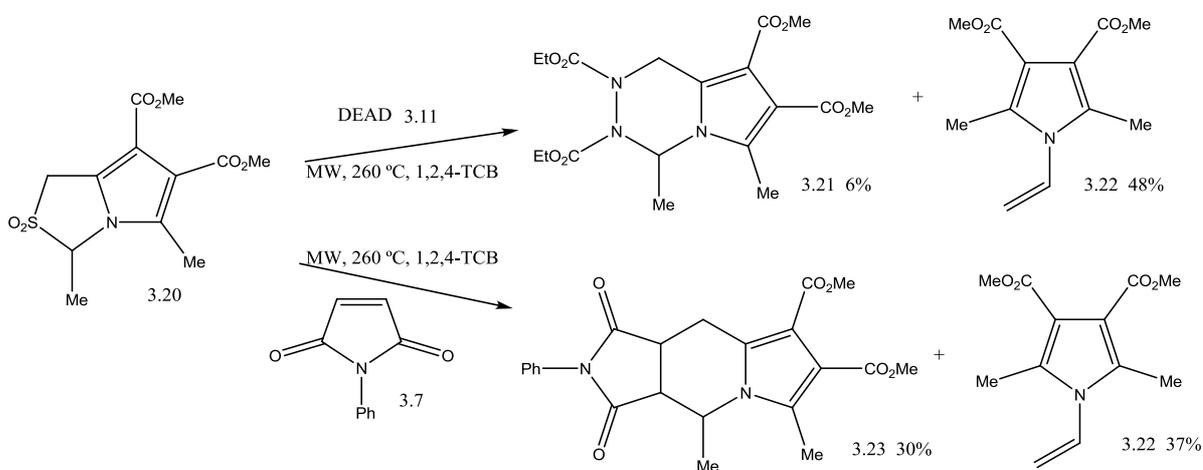


Esquema 3.4

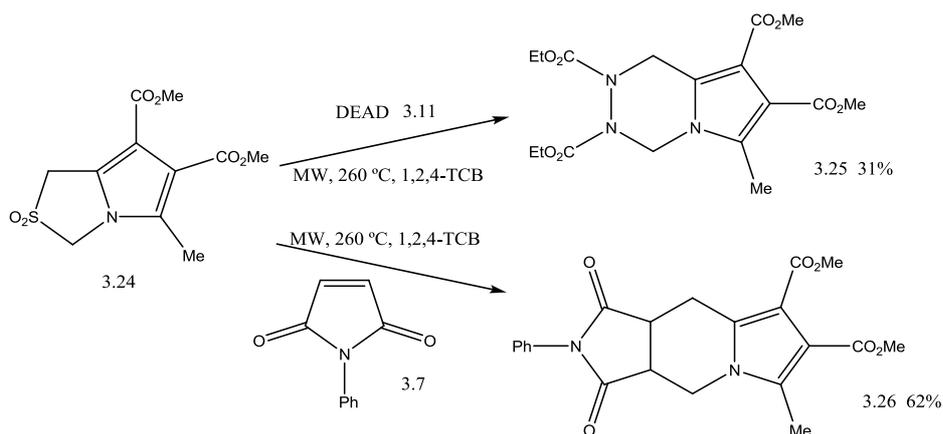
Um estudo realizado em 2008 conseguiu demonstrar a primeira cicloadição $[8\pi+2\pi]$ de iões metil azafulvênio só em condições micro-ondas. Este estudo visa observar a reação dos compostos **3.16**, **3.20** e **3.24** com diversos dipolarófilos formando cicloaductos $[8\pi+2\pi]$. Por vezes forma-se também um produto resultante do rearranjo sigmatrópico $[1,8]H$ como os compostos **3.18** e **3.22**. Os Esquemas 3.5, 3.6 e 3.7 mostram algumas dessas reações.⁴



Esquema 3.5



Esquema 3.6



Esquema 3.7

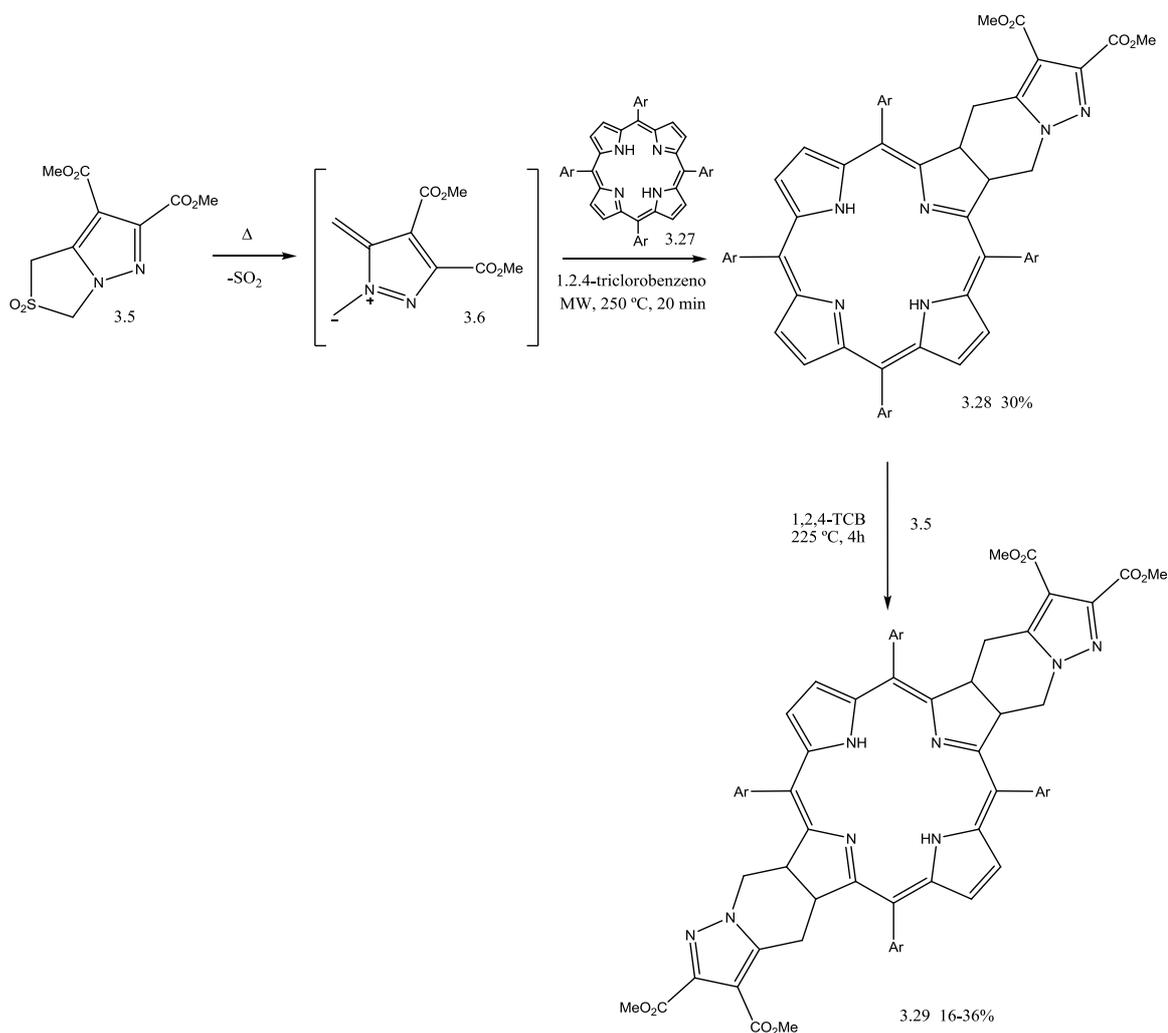
Mais recentemente ainda, utilizou-se este novo tipo de cicloadição para a obtenção de clorinas e bacterioclorinas.^{5,6}

A primeira reação conhecida por esta via usando porfirinas gerou compostos do tipo 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina ligado a derivados de clorina (como o composto

3.28) de forma seletiva. Estas clorinas também participam na cicloadição com iões metil diazafulvênio para dar as 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridina ligado a derivados de bacterioclorina (como o composto **3.29**), o que permitiu estudar melhor este tipo de cicloadição usando estes iões.^{5,6}

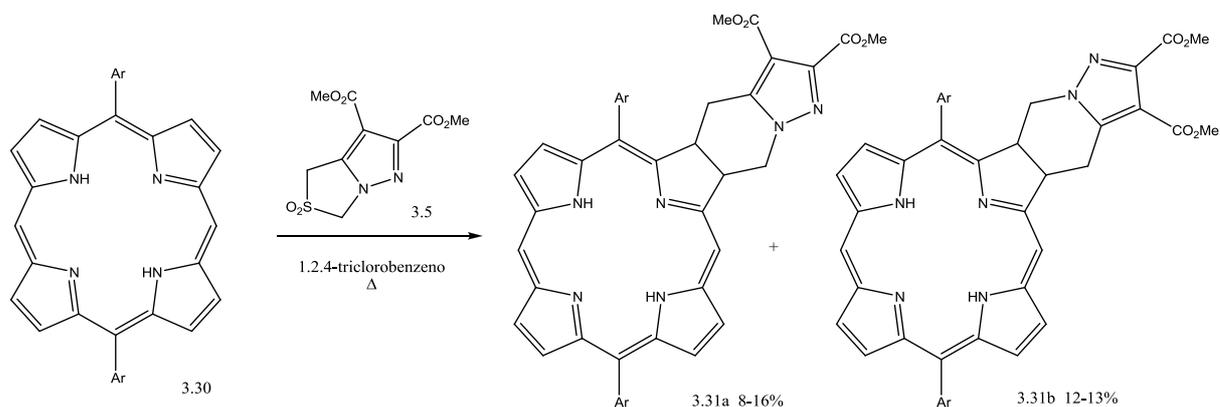
Esta cicloadição é seletiva, sob condições reacionais otimizadas. A formação da bacterioclorina não é detetada quando o objetivo é obter um derivado de clorina e não há formação da isobacterioclorina quando se pretende obter um derivado de bacterioclorina. Pode-se então concluir que esta cicloadição é regio- e estereoespecífica.^{5,6}

O Esquema 3.8 mostra esta síntese.^{5,6}



Esquema 3.8

Este tipo de cicloadição já foi estudado em diversas porfirinas e clorinas *meso*-tetra substituídas e a algumas *meso*-dissubstituídas. O esquema 3.6 mostra um exemplo de síntese de uma 5,15-diarilclorina realizada por esta via de cicloadição. Neste caso obtêm-se dois regioisômeros.^{5,6}



Esquema 3.9

3.2. Síntese de derivados de esteroides usando cicloadição [8π+2π]

Nesta Síntese utilizou-se um ião metil diazafulvênio para reagir com o esteroide via cicloadição [8π+2π]. A sulfona **3.5**, através da qual se obtém o ião metil diazafulvênio pretendido **3.6** (esquema 3.3), foi preparada de acordo com o procedimento da literatura.⁷

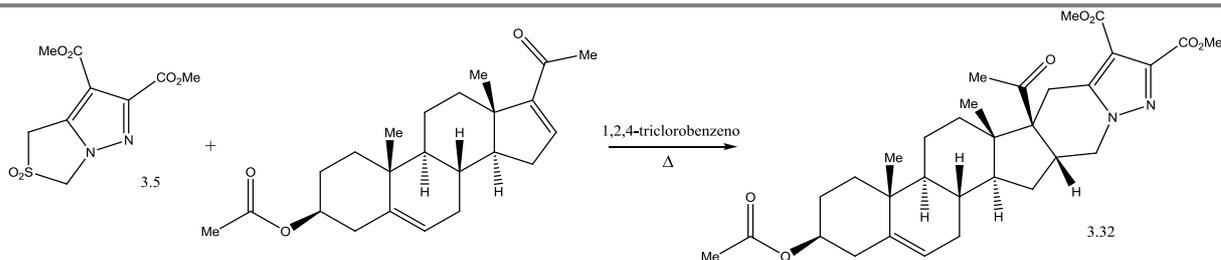
Num primeiro ensaio, o 16-DPA reagiu com 1 equivalente da sulfona **3.5**, sob condições de micro-ondas, a 250 °C em triclorobenzeno, durante 10 minutos. Após a adição de mais um equivalente de sulfona efetuou-se irradiação por micro-ondas mais 10 minutos (Reação 1) (Tabela 3.1). Após isolamento obteve-se então um único produto, com bom rendimento. O RMN protónico era compatível com a estrutura **3.32** embora houvesse evidência de alguma sulfona por reagir.

Fez-se igualmente reagir o esteroide com 2 equivalentes da mesma sulfona, sob condições de micro-ondas, a 250 °C, durante 10 minutos (Reação 2). Obteve-se o mesmo produto, após isolamento, com rendimento de 63%. Realizou-se depois um ensaio com 2,5 equivalentes de sulfona a 250 °C, sob condições de micro-ondas, durante 10 minutos (Reação 3) e após isolamento, obteve-se o mesmo produto, com 81% de rendimento.

Finalmente efetuou-se um ensaio com 2,5 equivalentes de sulfona, sob condições de micro-ondas, a 230 °C, durante 10 minutos (Reação 4). Obtém-se o produto **3.32** com menor rendimento e o espectro de RMN ¹H indicava a presença de sulfona por reagir.

Em condições convencionais, por aquecimento a 250 °C, usando 1,2,4-triclorobenzeno como solvente, durante 3 horas (Reação 5), obteve-se o composto pretendido, mas pela análise do espectro de RMN ¹H, notou-se, mais uma vez, que ficou alguma sulfona por reagir. Observou-se também que recristalizando o composto pode-se separar a sulfona obtendo-se o composto puro, comprovado pela análise do RMN ¹H.

Tabela 3.1

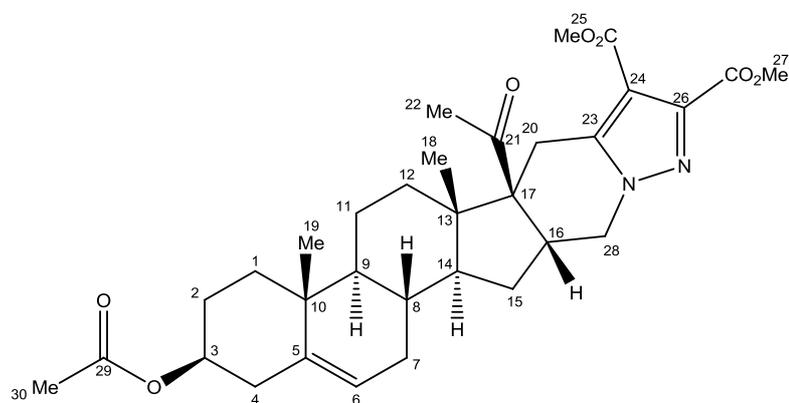


Reação	Condições de reação	Rendimento 3.32
1	MW, 250 °C, 20 min, 1eq. + 1eq. de sulfona	58% ^{a,b}
2	MW, 250 °C, 10 min, 2 eq. de sulfona	63% ^a
3	MW, 250 °C, 10 min, 2,5 eq. de sulfona	81% ^{a,b}
4	MW, 230 °C, 10 min, 2,5 eq. de sulfona	64% ^{a,b}
5	Refluxo, 250 °C, 3 h, 2,5 eq. de sulfona	80% ^{a,b}

^a Produto isolado por cromatografia em coluna

^b Valores calculados a partir dos RMN protônicos devido a presença de sulfona.

O esquema 3.1 mostra a numeração efetuada no composto 3.32.



Esquema 3.1

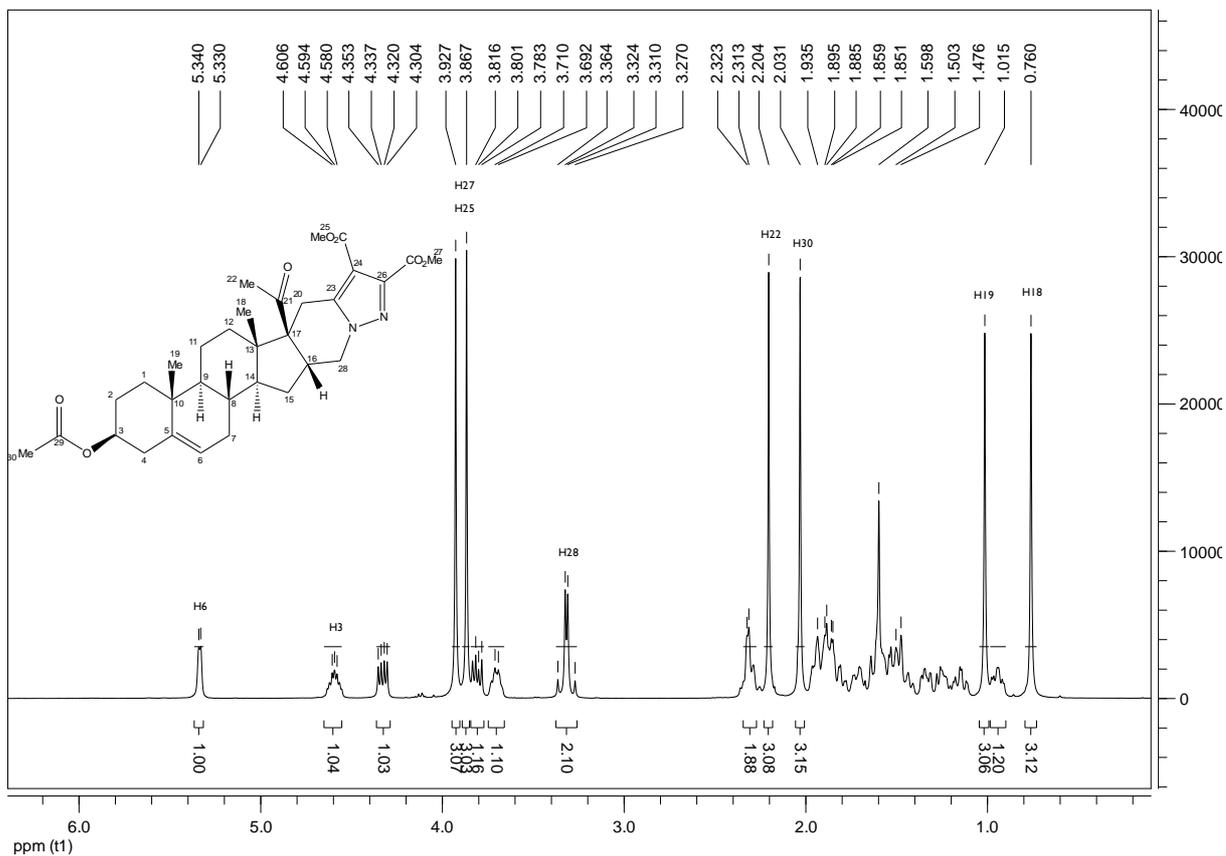


Figura 3.1: expansão do espectro de RMN protônico do composto 3.32.

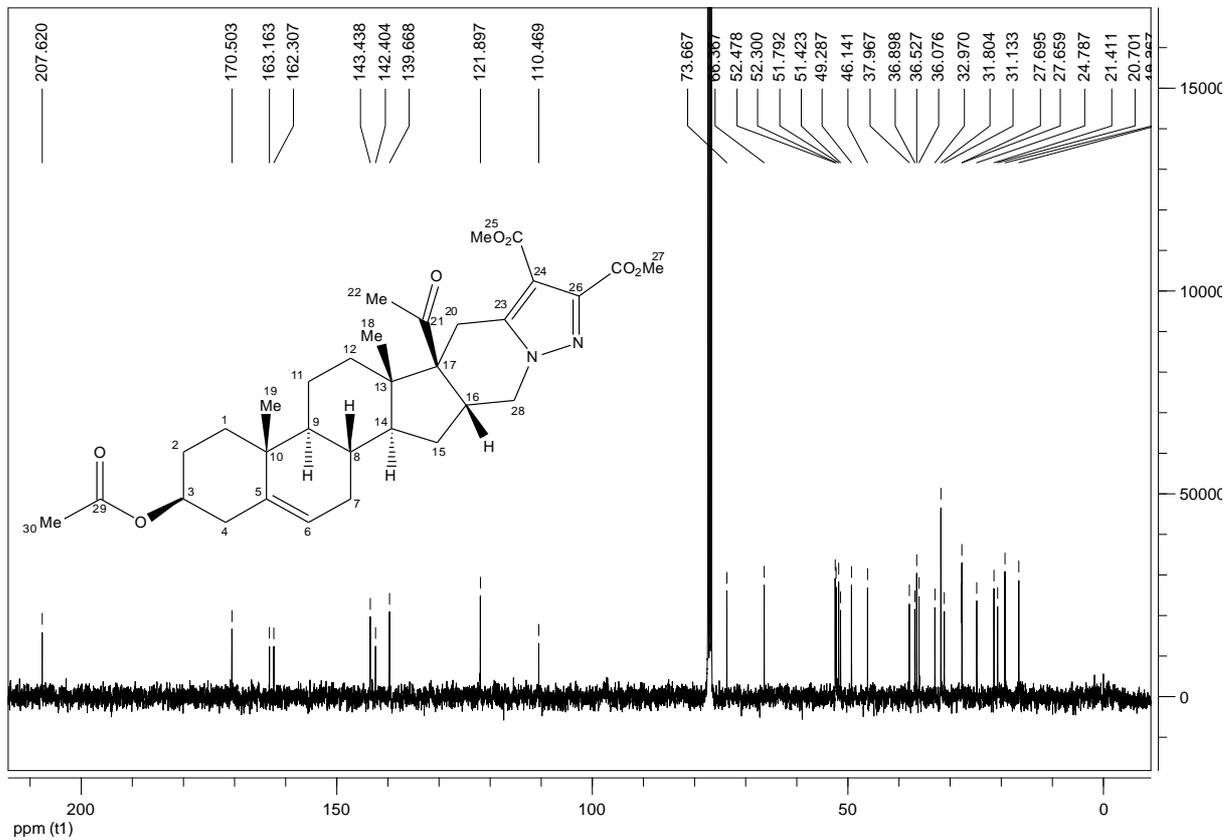


Figura 3.2: Espectro de RMN ¹³C do composto 3.32.

A figura 3.1 mostra o espectro de RMN protónico do composto **3.32** e podemos verificar que obtemos um só regio- e diastereoisómero apesar do substrato ser quiral. A figura 3.2 mostra o espectro de carbono treze do composto.

Pelo NOESY podemos verificar que há correlação entre os prótons H22 e H18 (vermelho), o que leva a deduzir que a estereoquímica do composto é a apresentada na figura 3.1. Uma análise Raio-X poderá ser efetuada para comprovar esta estereoquímica.

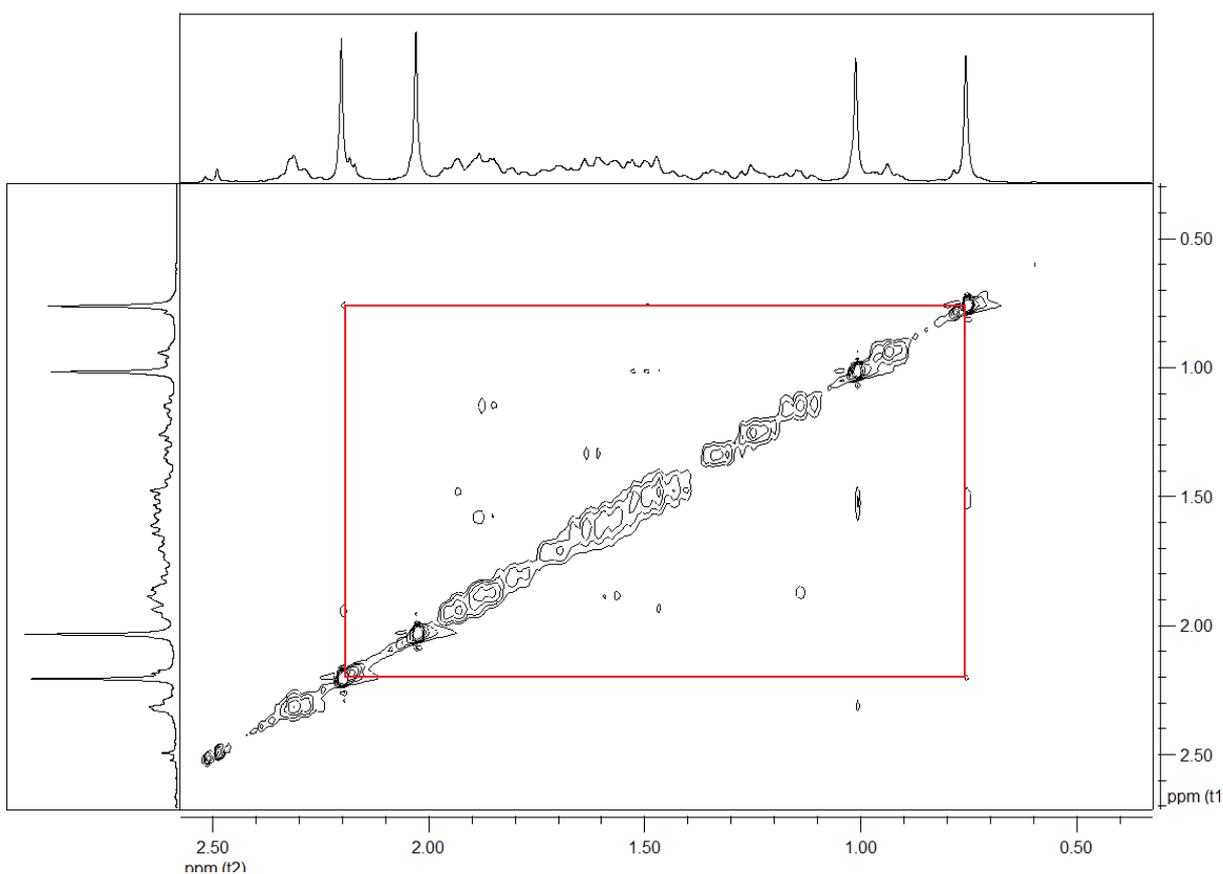
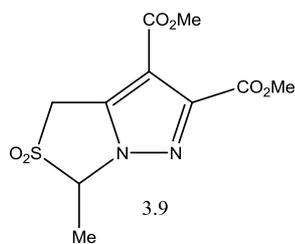


Figura 3.3: expansão do NOESY do composto **3.32**.

Esta reação é portanto diastereosseletiva e regioseletiva, sendo a primeira reação de cicloadição $[8\pi+2\pi]$ efetuada com esteroides e iões metil diazafulvénio e obtendo-se uma nova classe de esteroides.

No futuro, poder-se-á efetuar estes ensaios usando a sulfona **3.9** representada no esquema 3.10, bem como outros derivados deste tipo.



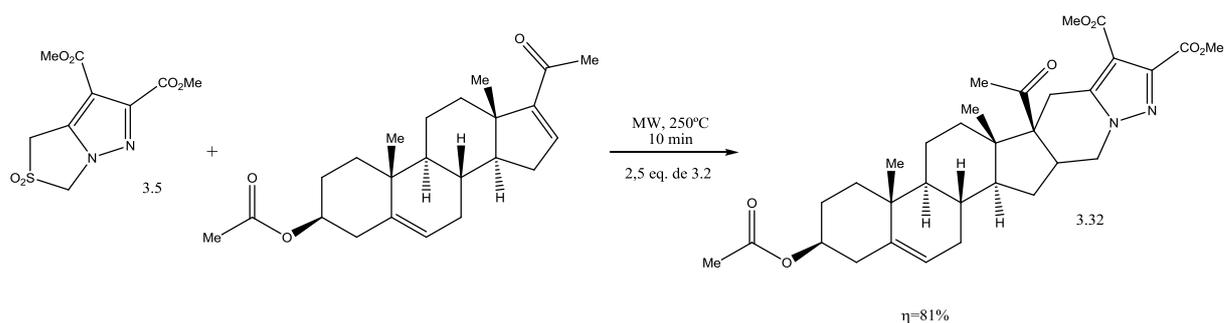
Esquema 3.10

3.3. Conclusão

Conclui-se que a reação representada no esquema 3.11 é regio- e diastereosseletiva obtendo-se um só composto (**3.32**).

Esta reação é a primeira a descrever uma cicloadição 1,7-dipolar entre esteroides e iões metil diazafulvénio e obtém-se uma nova classe de esteroides.

Os esteroides com substituição no anel D, formando esteroides pentacíclicos, possuem interesse biológico. É importante estudar este novo tipo de esteroides quanto ao seu potencial interesse biológico.



Esquema 3.11

3.4. Referências

- 1) NUNES, M. Cláudio et al – **Cycloaddition of trifluoromethyl azafulvenium methides: synthesis of new trifluoromethylpyrrole-annulated derivatives.** Tetrahedron Lett. 51 (2010) 411-414.
- 2) PINHO E MELO, M. V. D. Teresa; SOARES, I. L. Maria; GONSALVES, M. d'A. R. António – **New chemistry of diazafulvenium methides: one way to pyrazoles.** Tetrahedron Lett. 47 (2006) 791-794.
- 3) PINHO E MELO, M. V. D. Teresa – **Exploiting azafulvenium methides chemistry.** ARKIVOC 2006 (vii) (2006) 89-104.
- 4) SOARES, I. L. Maria; PINHO E MELO, M. V. D. Teresa – **Microwave-assisted generation and reactivity of aza- and diazafulvenium methides: heterocycles via pericyclic reactions.** Tetrahedron Lett. 49 (2008) 4889-4893
- 5) PEREIRA, A. M. Nelson; SERRA, C. Arménio; PINHO E MELO, M. V. D. Teresa – **Novel Approach to Chlorins and Bacteriochlorins: $[8\pi+2\pi]$ Cycloaddition of Diazafulvenium methides with Porphyrins.** Eur. J. Org. Chem. 2010 (2010) 6539-6543.
- 6) PEREIRA, A. M. Nelson et al - **$[8\pi+2\pi]$ Cycloaddition of meso-Tetra- and 5,15-Diarylporphyrins: Synthesis and Photophysical Characterization of stable Chlorins and Bacteriochlorins.** Eur. J. Org. Chem. 2011 (2011) 3970-3979.
- 7) a) PADWA, Albert et al - **A dipolar cycloaddition approach to pyrrolo[1,2-a]indoles using N-[(trimethylsilyl)methyl]-substituted indoles.** J. Org. Chem. 54 (1989) 644-652.
b) SUTCLIFFE, Oliver et al - **Cycloadditions to Pyrrolo[1,2c]thiazoles and Pyrazolo[1,5-c]thiazoles.** Tetrahedron 56 (2000) 10011–10021.

CAPITULO 4:

4. PARTE EXPERIMENTAL
 - 4.1. Aparelhagem utilizada
 - 4.2. Solventes e Reagentes
 - 4.3. Sínteses gerais
 - 4.3.1. Ileto
 - 4.3.2. Aleno
 - 4.3.3. Chalcona
 - 4.3.4. Dibromados
 - 4.3.5. Aziridinas
 - 4.4. Sínteses referentes ao capítulo 2
 - 4.4.1. Ciclopentenos partindo de alenos
 - 4.4.2. Síntese de Pirrolidinas
 - 4.5. Sínteses referentes ao capítulo 3
 - 4.5.1. Síntese de novos derivados de esteroides
 - 4.6. Referências

4. Parte Experimental

4.1. Aparelhagem utilizada

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados pelo aparelho de marca Reichert de placa aquecida e os seus valores não são corrigidos.

Espectroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrómetro Nicolet 6700 FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os óleos foram analisados utilizando pastilhas de KBr como suporte.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos nos espectrómetros Bruker Avance III, operando a 400 MHz (^1H) e a 100 MHz (^{13}C).

O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3), exceto nos casos indicados; os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Espectrometria de Massa

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Bruker FTMS APEXIII com ionização por electrospray (ESI) ou HP 6890 Plus com ionização por impacto electrónico (EI). Alguns espectros de massa foram também obtidos num espectrómetro de massa VG Micromass 7070E com o método de ionização por impacto electrónico (IE).

Micro-ondas

As reações realizadas com irradiação por micro-ondas foram efetuadas num aparelho da marca Discover S-Class da CEM Focused Synthesis System.

Cromatografia

Nas reações cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F254 em suporte de alumínio fornecidas pela Merck.

A maioria dos compostos foram purificados 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

I. Solventes

Os solventes utilizados foram purificados antes da sua utilização de acordo com o método descrito na literatura.

Acetato de Etilo

Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

Diclorometano

Foram refluxados na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

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, e guardados sobre peneiros moleculares 3 Å.

Éter etílico, hexano, tolueno e tetra-hidrofurano

Foram refluxados na presença de fios de sódio, utilizando benzofenona como indicador, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

Trietilamina

O reagente comercial foi armazenado sobre palhetas de hidróxido de sódio.

Dimetilsulfóxido

O reagente comercial foi utilizado sem qualquer tipo de purificação adicional.

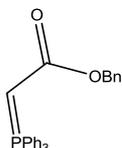
II. Reagentes

Todos os reagentes necessários foram fornecidos pela Aldrich, Merck ou Fluka e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

4.3. Sínteses Referentes ao Capítulo 2

4.3.1. Ileto

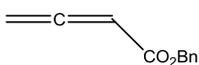
Acetato 2-(trifenilfosforanilideno) de benzilo 4.1



Este ileto foi preparado com base no procedimento descrito na literatura.¹

A uma solução de 13,1 g (0,05 mol) de trifenilfosfina em 60 ml de Tolueno, adicionar 7,8 ml (0,047mol) de Bromoacetato de benzilo. Deixa-se sob agitação à t.a. durante 12 horas. Filtrar o sal fosfônio ($\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Bn}^+\text{Br}^-$) e lavar com Tolueno. Dissolver o sólido filtrado obtido em água e arrefecer a 0°C. Neutralizar com solução aquosa de hidróxido de sódio (1M) sob forte agitação para que o ileto precipite. Isolar por filtração e secar no vácuo. Obtêm-se um sólido branco com rendimento de 89%. RMN ^1H δ 2.04 (s, 1H); 5.00 (s, 2H); 7.13-7.69 (m, 20H, ArH).

4.3.2. Aleno

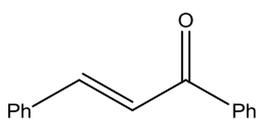


Buta-2,3-dienoato de benzilo 2.5

Este aleno foi preparado com base no procedimento descrito na literatura.²

A uma solução de 9 g do ileto de fósforo 4.1 (22 mmol) em THF seco e em atmosfera inerte adicionar 5,2 ml de trietilamina (37.4 mmol), adicionar uma solução de 1,6 ml de cloreto de acetilo (22 mmol) em THF gota à gota. Agitar à t.a. durante 12 horas. Filtrar o sólido que se encontra em solução e evaporar o solvente. O aleno foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um óleo com rendimento de 90%. IV (CH_2Cl_2) 1722, 1941 e 1969 cm^{-1} . RMN ^1H δ 5,17 (s, 2H); 5,20 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz); 5,67 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz); 7,31-7,36 (m, 5H, ArH); RMN ^{13}C δ 66,6; 79,3; 87,7; 128,0; 128,1; 128,4; 135,7; 165,4; 215,8.

4.3.3. Chalcona



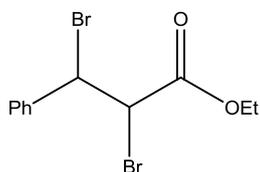
1,3-difenil-2-propen-1-ona 4.2

O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura.³

A uma solução aquosa de NaOH (2,1g de NaOH para 105 ml de água) adicionar 75 ml de etanol e arrefecer a 0 °C. Adicionar 6 ml de acetofenona (51,3 mmol) e começar a agitação. Adicionar 5,2 ml de benzaldeído (51,3 mmol) e deixar sob agitação a t.a. durante 12 h. Decorrido esse tempo parar a agitação e colocar em gelo até ao dia seguinte. Filtrar o sólido e lavar com água até à água das lavagens ficar com pH neutro e lavar com etanol arrefecido a

0 °C. Secar no vácuo. Obtém-se o composto como um sólido amarelo com rendimento de 60%. P.f. 55°C. RMN ¹H δ 7,63 (d, 1H, J = 15Hz); 7,74 (d, 1H, J = 15Hz); 7,80 (m, 10H, ArH).

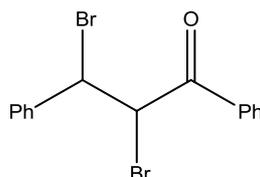
4.3.4. Dibromados



2,3-Dibromo-3-fenilpropanoato de etilo 4.3

O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁴

A uma solução de 19 ml de 3-fenilacrilato de etilo (cinamato de etilo) (11,3 mmol) em 15 ml de DCM a 0 °C, adicionar lentamente 6 ml de bromo (11,3 mmol). Agitar a mistura reacional à t.a. durante 12 horas. Lavar com uma solução de Bissulfito de sódio. Secar fase orgânica (MgSO₄) e evaporar o solvente. Obtém-se o composto como um sólido branco com um rendimento de 89%. p.f. 74-75 °C (recristalização em acetato de etilo-hexano). RMN ¹H δ 1,38 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 4,38 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 4,83 (d, 1H, J = 11,8 Hz); 5,35 (d, 1H, J = 11,8 Hz); 7,37-7,42 (m, 5H, ArH).

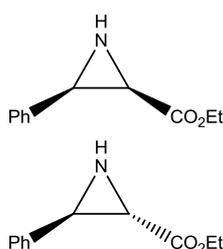


2,3-Dibromo-1,3-difenilpropan-1-ona 4.4

O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁵

A uma solução de 3 g de 1,3-difenil-2-propen-1-ona 4.2 (14,4 mmol) em 40 ml de DCM e arrefecida a 0 °C, adicionar 0,8mL de Br₂ (15 mmol) gota à gota e deixar sob agitação uma noite. Destruir o excesso de bromo com uma solução de bissulfito de sódio saturada e efetuar extrações. Secar fase orgânica (MgSO₄) e evaporar o solvente. Obtém-se um composto sólido acastanhado com rendimento de 88%. p.f. 123-125 °C. RMN¹H δ 5,78 (d, 1H, HC(Ph)Br, J = 8,3 Hz); 6,49 (d, 1H, CH(CO)Br, J = 8,3 Hz); 7,48-8,36 (m, 10H, ArH).

4.3.5. Aziridinas

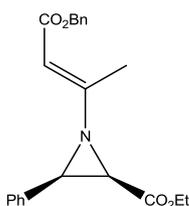


(2R,3R)-3-Fenilaziridina-2-carboxilato de etilo 2.20 e (2R,3S)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo 4.5

Os compostos foram preparados de acordo com um procedimento da literatura.⁴

Colocar uma solução de 1 g de 2,3-dibromo-3-fenilpropanoato de etilo 4.3 (2,98 mmol) em DMSO saturado com amoníaco. Deixar sob agitação à t.a. durante 72 horas. Adicionar água gelada e extrair com éter etílico. Secar a fase orgânica (MgSO₄) e evaporar o solvente. Os dois isômeros foram separados por cromatografia em coluna

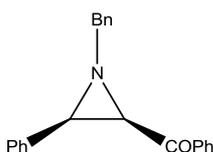
[acetato de etilo/hexano (1:2)], dando por ordem de eluição: (i) (2*R*,3*R*)-3-Fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **2.20** como um sólido branco com um rendimento de 77%. p.f. 67-68 °C. RMN ¹H δ 1,01 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); 1,83 (sl, NH); 3,02 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz); 3,50 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz); 3,93-4,01 (m, 2H); 7,26-7,33 (m, 5H, ArH); (ii) (2*R*,3*S*)-3-fenilaziridina-2-carboxilato de etilo **4.5** como um sólido amarelo com um rendimento de 2%. RMN ¹H δ 1,32 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); 1,90 (sl, NH); 2,58 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz); 3,25 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz); 4,22-4,30 (m, 2H); 7,25-7,35 (m, 5H, ArH); RMN ¹³C δ 14,1; 39,5; 40,3; 61,8; 126,1; 128,4; 128,8; 137,8; 171,7.



(2*R*,3*R*)-etil-1-((*E*)-4-(benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il)-3-fenilaziridina-2-carboxilato 2.21

O composto foi preparado de acordo com o procedimento da literatura.⁶

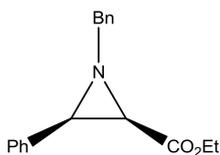
A uma solução de buta-2,3-dienoato de benzilo **2.5** (1,5 mmol) em metanol seco (15 ml) é adicionada a *cis*-fenilaziridina **2.20** (1 mmol). A mistura fica em agitação à t.a. durante 48 horas. Após este tempo, o solvente é evaporado e o produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4) e (1:3)]. O composto é obtido como um óleo com um rendimento de 71%. IV (CH₂Cl₂) 1129, 1626, 1658, 1679, 1710 e 1746 cm⁻¹. RMN ¹H δ 0,97 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); 2,39 (s, 3H); 3,08 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz); 3,48 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz); 3,93-3,99 (m, 2H); 5,13 (s, 2H); 5,45 (s, 1H); 7,25-7,41 (m, 10H, ArH); RMN ¹³C δ 13,9; 17,8; 44,7; 46,3; 61,2; 65,5; 101,9; 127,5; 127,6; 127,9; 128,0; 128,1; 128,2; 128,3; 128,5; 133,4; 136,4; 165,4; 166,4; 166,9.



((2*R*,3*R*)-1-benzil-3-fenilaziridin-2-il)(fenil)metanona 2.4

O composto foi preparado de acordo com o procedimento da literatura.⁷

A uma solução de 2 g de 2,3-Dibromo-1,3-difenilpropan-1-ona **4.4** (5,43 mmol) em 30 ml de etanol arrefecido a 0 °C, adicionar 2,37 ml de benzilamina (21,7 mmol) e manter em gelo ate ao dia seguinte. Retirar o gelo e deixar a t.a. durante 24 h. Evaporar o solvente, lavar com água e DCM. Secar a fase orgânica (MgSO₄) e evaporar o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)]. O composto é obtido como um sólido branco com um rendimento de 30%. P.f. 105-107 °C (recristalização em Metanol). RMN ¹H δ 3,30 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 3,38 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 3,82 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz); 4,02 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 7,10-7,3 (m, 10H, ArH); 7,47-7,48 (m, 3H, ArH); 7,85 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, ArH); RMN ¹³C δ 49,75; 51,14; 63,87; 127,22; 127,43; 127,57; 127,92; 127,98; 128,13; 128,39; 128,44; 132,94; 134,97; 137,04; 137,80; 193,13.



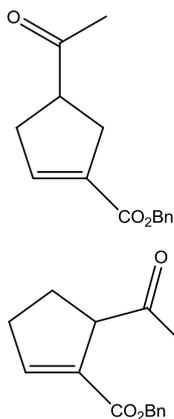
(2R,3R)-etil-1-benzil-3-fenilaziridina-2-carboxilato 2.13

O composto foi preparado de acordo com o procedimento da literatura.⁸

A uma solução de 5 g de 2,3-Dibromo-3-fenilpropanoato de etilo **4.3** (14,9 mmol) em 30 ml de etanol, adicionar 6,5 ml de benzilamina (59,2 mmol). Deixar sob agitação a t.a. durante 114 h. Filtrar o sal e extrair com água e DCM. Secar a fase orgânica (MgSO_4) e evaporar o solvente. O produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)]. O composto é obtido como um sólido branco com um rendimento de 47%. P.f. 63.5-66.0 °C. IV (KBr) 2978, 1734, 1261, 1163 cm^{-1} . RMN ^1H δ 0,96 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 2,63 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 3,06 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 3,64 (d, 1H, $J = 13,6$ Hz); 3,87-4,02 (m, 3H); 7,19-7,43 (m, 10H, ArH); NMR ^{13}C δ 13,9; 46,0; 47,7; 60,7; 63,5; 127,3; 127,4; 127,9; 128,0; 128,4; 135,1; 137,7; 168,1.

4.3.6. Ciclopentenos partindo de alenos:

5-Acetilciclopent-1-encarboxilato de benzilo 2.29a e 4-acetilciclopent-1-encarboxilato de benzilo 2.29b



Os compostos foram preparados de acordo com o procedimento da literatura.⁹

A uma suspensão de metil vinil cetona **2.43** (0,6 mmol), PPh_3 (0,12 mmol) e aleno **2.5** (0,6 mmol) em tolueno (1 ml) é irradiada num reator de micro-ondas durante 5 minutos a 70°C. O solvente é removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo-hexano (1:5)] dando por ordem de eluição: (i) 5-Acetilciclopent-1-encarboxilato de benzilo **2.29a** que foi obtido como um óleo com um rendimento de 46%. IV (CH_2Cl_2) 1268, 1629 e 1712 cm^{-1} . RMN ^1H δ 1,96-2,05 (m, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,25-2,32 (m, 1H); 2,53-2,65 (m, 2H); 3,90-3,94 (m, 1H); 5,13 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz); 5,20 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz); 7,02 (s, 1H); 7,26-7,34 (m, 5H, ArH); RMN ^{13}C δ 27,8; 29,0; 32,7; 56,5; 66,3; 128,1; 128,2; 128,5; 135,5; 135,9; 147,4; 164,1; 209,6. (ii) 4-acetilciclopent-1-ene-carboxilato de benzilo **2.29b** que foi obtido como um óleo com um rendimento de 39%. IV (CH_2Cl_2) 1266, 1635 e 1711 cm^{-1} . RMN ^1H δ 2,19 (s, 3H); 2,81-2,84 (m, 1H); 2,84-2,90 (m, 3H); 3,32-3,38 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 6,72-6,74 (m, 1H); 7,26-7,37 (m, 5H, ArH); RMN ^{13}C δ 28,4; 34,0; 35,0; 49,6; 66,1; 128,1; 128,2; 128,5; 134,2; 136,0; 142,1; 164,3; 208,4.

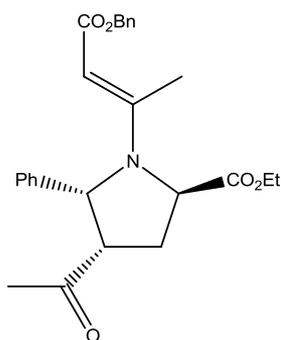
4.3.7. Pirrolidinas:

Método A: Procedimento geral para síntese assistida por micro-ondas em cicloadição 1.3-dipolar.

Uma suspensão da aziridina (0,27 mmol) e do dipolarófilo (Metil vinil cetona) (0,40 mmol, 1,5 equivalentes) em tolueno (1 ml) foi irradiada num reator de micro-ondas durante 10 minutos com uma temperatura de 150 °C. O solvente é evaporado e os produtos purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano] quando necessário.

Método B: Procedimento geral para condições convencionais em cicloadição 1.3-dipolar.

Uma solução de uma aziridina (0,27 mmol) e do dipolarófilo (Metil vinil cetona) (0,40 mmol, 1,5 equivalentes) em tolueno (5 ml) é colocada a refluxo. Evaporar o solvente e os produtos são purificados por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano] quando necessário.

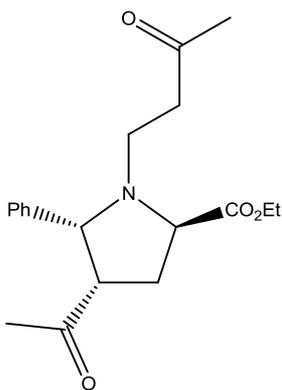


(2R,4S,5R)-etil-4-acetil-1-((E)-4-(benziloxi)-4-oxobut-2-en-2-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato 2.24

O composto só foi preparado usando o método A de acordo com o procedimento da literatura.⁶

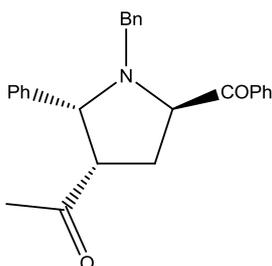
O composto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de 96%. p.f. 165.5-166.7 °C (recristalização em acetato

de etilo-hexano). IV (KBr) 1134, 1575, 1686, 1717 e 1735 cm^{-1} . RMN ^1H δ 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,95 (s, 3H); 2,02 (dd, 1H, $J_1 = 6,0$ Hz e $J_2 = 13,6$ Hz); 2,29 (s, 3H); 2,80-2,90 (m, 1H); 3,75-3,80 (m, 1H); 4,16-4,32 (m, 2H); 4,61 (sl, 2H); 4,97 (dl, 1H, $J = 12,4$ Hz); 5,07 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz); 5,42 (sl, 1H); 7,0-7,1 (m, 2H, ArH); 7,2-7,3 (m, 8 H, ArH); RMN ^{13}C δ 14,2; 16,6; 28,9; 30,5; 54,7; 60,7; 61,7; 64,4; 64,5; 88,5; 125,3; 126,4; 127,6; 127,9; 128,3; 128,4; 129,0; 130,4; 137,5; 158,2; 168,2; 172,4; 204,1.



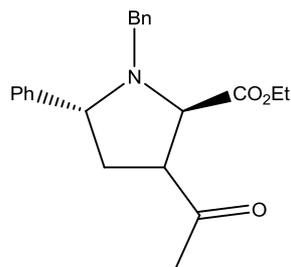
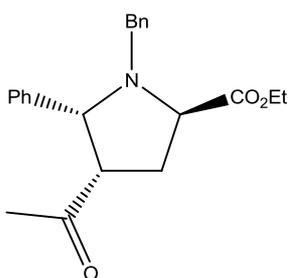
(2R,4S,5R)-etil-4-acetil-1-(3-oxobutil)-5fenilpirrolidina-2-carboxilato 2.25

Neste caso o composto necessitou de 3 equivalentes do dipolarófilo no Método A e para o Método B necessitou de 2 dias a refluxo com 2,5 equivalentes do dipolarófilo. O composto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido como um sólido branco com um rendimento de, Método A: 64% e Método B: 54%. p.f. 84-88 °C (recristalização em acetato/hexano). IV (KBr) 1155, 1194, 1392, 1704, 1711, 1731 e 2980 cm^{-1} . RMN ^1H δ 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,56 (s, 3H); 1,86-1,92 (m, 1H); 1,94 (s, 3H); 2,36-2,52 (m, 2H); 2,76-2,83 (m, 3H); 3,76 (q, 1H, $J = 9,4$ Hz); 4,05 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 4,16-4,24 (m, 2H); 4,53 (d, 2H, $J = 10$ Hz); 7,19-7,29 (m, 5H, ArH); RMN ^{13}C δ 14,4; 29,6; 29,7; 30,7; 42,9; 43,8; 55,6; 60,5; 62,5; 68,2; 76,7; 77,0; 77,2; 77,3; 128,0; 128,3; 128,8; 140,1; 173,8; 207,1; 207,6. EMAR (ESI) m/z 332,18543 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ [M^+H], 332,18563).



1-((2R,3S,5R)-5-benzoil-1-benzil-2-fenilpirrolidin-3-il)etanona 2.26

Neste caso com o Método A só foram necessários 5 minutos e no método B foram necessárias 5,5 h a refluxo. O composto é obtido como um sólido branco com um rendimento de, Método A: 51% e Método B: 71%. p.f. 140-144 °C (recristalização em éter etílico). IV (KBr) 703, 743, 1155, 1226, 1362, 1471, 1675, 1698 e 3025 cm^{-1} . RMN ^1H δ 1,60 (s, 3H); 1,79-1,84 (m, 1H); 2,87-2,95 (m, 1H); 3,66-3,78 (m, 3H); 4,77 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 4,98 (d, 1H, $J = 10$ Hz); 7,10-7,12 (m, 5H, ArH); 7,26-7,41 (m, 7H, ArH); 7,52 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, ArH); 7,68 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, ArH); RMN ^{13}C δ 29,9; 30,8; 51,7; 55,7; 61,8; 68,1; 76,7; 77,0; 77,2; 77,3; 127,0; 127,9; 128,0; 128,2; 128,4; 128,6; 128,8; 129,0; 133,2; 135,9; 139,0; 140,4; 203,5; 207,3. EMAR (ESI) m/z 384,19611 ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ [M^+H], 384,19581).



(2R,4S,5R)-etil-4-acetil-1-benzil-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato 2.27a e (2R,5R)-etil-3-acetil-1-benzil-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato 2.27b

Neste caso foram necessários 15 minutos para o Método A e para o Método B foram necessários 2,5 equivalentes e 20,5 h a refluxo. O composto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:)] e foi

obtido como um óleo esbranquiçado com um rendimento de, Método A: 61% e Método B: 70%. IV (CH_2Cl_2) 700, 757, 1028, 1129, 1158, 1192, 1366, 1454, 1715, 1726, 2980 e 3029 cm^{-1} . O espectro de RMN ^1H mostra a presença de dois estereoisómeros (razão 80:20): (isómero minoritário) RMN ^1H δ 1,23-1,28 (m, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,56-2,64 (m, 1H); 3,08-3,12 (m, 1H); 3,52-3,81 (m, 4H); 4,04 (m, 2H); 4,39 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,17-7,53 (m, 10H, ArH); EM (IE) m/z 351 (MH^+ , 1%), 278 (82) e 91 (100); EMAR (ESI) m/z 352,19121 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [M^+H], 352,19072). (isómero maioritário) RMN ^1H δ 1,23-1,28 (m, 3H); 1,57 (s, 3H); 1,84-1,89 (m, 1H); 2,76-2,84 (m, 1H); 3,52-3,81 (m, 4H); 4,09-4,23 (m, 2H); 4,73 (d, 1H, $J = 10$ Hz); 7,17-7,53 (m, 10H, ArH). EM (IE) m/z 351 (MH^+ , 1%), 278 (95) e 91 (100); EMAR (ESI) m/z 352,19121 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [M^+H], 352,19072).

4.4. Sínteses referentes ao capítulo 3

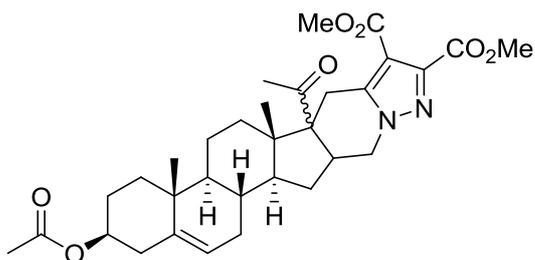
4.4.1. Síntese de novos derivados de esteroides

Método A: Procedimento geral para síntese assistida por micro-ondas em cicloadição [$8\pi+2\pi$].

Uma suspensão do esteroide (16-DPA) (0,28 mmol) e da sulfona (0,7 mmol; 2,5 equivalentes) em TCB (1 ml) foi irradiada num reator de micro-ondas durante 10 minutos com uma temperatura de 250 °C. O produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2) e (1:1)].

Método B: Procedimento geral para condições convencionais em cicloadição [$8\pi+2\pi$].

Uma solução do esteroide (16-DPA) (0,28 mmol) e da sulfona (0,7 mmol; 2,5 equivalentes) em TCB (5 ml) é colocada a refluxo a 250 °C durante 3h. O produto é purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2) e (1:1)].



4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina ligado ao acetato de 16-desidropregnenolona 3.32

Este composto é obtido como um sólido branco com um rendimento de, Método A: 81% e Método B: 80%. p.f.: 276-280 °C (recristalização com acetato de etilo/hexano). IV (KBr) 1084, 1221, 1249, 1401, 1493, 1693, 1728, 1740 e 2943 cm^{-1} . RMN ^1H δ 0,76 (s, 3H); 0,91-

0,98 (m, 1H); 1,02 (s, 3H); 1,12-1,58 (m, 7H); 1,64-1,96 (m, 7H); 2,03 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,29-2,36 (m, 2H); 3,29 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz); 3,34 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz); 3,69-3,73 (m, 1H); 3,81 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz); 3,87 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,19 (dd, 1H, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz); 4,57-4,62 (m, 1H); 5,34 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); RMN ^{13}C δ 16,6; 19,3; 20,7; 21,4; 24,8; 27,6; 27,7; 31,1; 31,8; 33,0; 36,1; 36,5; 36,9; 38,0; 46,1; 49,3; 51,4; 51,8; 52,3; 52,5; 66,4; 73,7; 110,5; 121,9; 139,7; 142,4; 143,4; 162,3; 163,2; 170,5; 207,6. EMAR (ESI) m/z 567,30492 ($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 567,3064)

4.5. Referências

- 1) GIESE, Bernd; SCHOCH, Johanna; RÜCHARDT, Christoph - **Das Reaktivitäts-Selektivitätsprinzip, 3: Die Anwendung des Reaktivitäts-Selektivitätsprinzips auf Wittig-Reaktionen.** Chem. Ber. 111 (1978) 1395-1403.
- 2) PINHO E MELO, M. V. D. Teresa et al – **Novel Asymmetric Wittig Reaction: Synthesis of Chiral Allenic Esters.** Eur. J. Org. Chem. 2004 (2004) 4830-4839-
- 3) KOHLER, E. P.; CHADWELL, H. M. – **Benzalacetophenone.** Org. Syn. Coll. Vol. I (1941) 78.
- 4) GELAS-MIALHE, Yvonne; TOURAUD, Evelyne; VESSIERE, Roger – **Réactivité des N-vinylaziridines fonctionnalisées. Synthèse de dérivés des α,β -déhydro α -amino acides.** Can. J. Chem. 60 (1982) 2830-2851.
- 5) CROMWELL, H. Norman; HOEKSEMA, Herman – **Ethylene Imine Ketones. IV. Isomerism and Absorption Spectra.** J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 708-711.
- 6) LOPES, M. M. Susana et al – **Synthesis of Functionalized N-Vinyl Nitrogen-Containing Heterocycles.** Synthesis, 2009 (2009) 2403-2407.
- 7) CROMWELL, H. Norman; BABSON, D. Robert; HARRIS, E. Charles – **α,β -Unsaturated Aminoketones. VIII. Reaction of Primary Amines with 1,3-Diketones and Bromine Derivatives of Benzalacetophenone. Ethylene Imines.** J. Am. Chem. Soc. 65 (1943) 312-315.
- 8) LAIA, M. R. Fernanda et al – **Reactivity of allenoates towards aziridines: Synthesis of functionalized methylenepyrrolidines and pyrroles.** Tetrahedron. 66 (2010) 8815-8822.
- 9) LOPES, M. M. Susana et al – **Microwave-assisted reactions of allenic esters: [3+2] anellations and allenoate-Claisen rearrangement.** ARKIVOC. 2010 (v) (2010) 70-81.