

MARIA ISABEL LOPES SOARES

A QUÍMICA DE DIPOLOS CONJUGADOS NA
SÍNTESE DE PIRRÓIS E PIRAZÓIS

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

Coimbra 2007

Ao Pedro Afonso

PREFÁCIO

O trabalho apresentado nesta dissertação foi realizado entre Julho de 2002 e Novembro de 2005 no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Excepto quando devidamente referido, trabalho é original e não foi submetido anteriormente para a obtenção de qualquer grau noutra Universidade.

Desejo manifestar os meus agradecimentos à Professora Doutora Teresa Margarida Vasconcelos Dias de Pinho e Melo, orientadora deste trabalho, por todos os ensinamentos, pela disponibilidade, incentivo e amizade que sempre me concedeu.

Ao Professor Doutor António M. d'Albuquerque Rocha Gonçalves agradeço por me ter dado a oportunidade de realizar o trabalho apresentado nesta dissertação no seu grupo de investigação e pelos conselhos, apoio e amizade que sempre demonstrou.

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

Ao Doutor Rui M. Brito e J. Rui Rodrigues pela colaboração nos estudos de Ressonância Magnética Nuclear.

A todos os elementos do grupo de Processos Químicos e Síntese Orgânica pelo companheirismo e amizade sempre presentes e a todos aqueles que me esqueci de mencionar e que de alguma forma contribuíram para a concretização deste projecto.

Agradeço também à Fundação para a Ciência e a Tecnologia pela atribuição de uma Bolsa de Investigação (Bolsa de Doutoramento SFRH/BD/9123/2002) cuja colaboração financeira permitiu a concretização do trabalho apresentado nesta dissertação.

Finalmente um agradecimento muito especial às pessoas que mais me apoiaram, principalmente na fase final deste projecto, o Pedro, os meus pais e a minha irmã.

RESUMO

O plano de trabalho que deu origem a esta dissertação tinha como objectivo o estudo da reactividade de aniões metil 1-azafulvénio e aniões metil 1,2-diazafulvénio, sistemas dipolares de oito electrões π , em reacções intramoleculares e intermoleculares. Estes 1,7-dipolos podem ser eficientemente gerados através da eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis e 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis, respectivamente.

A primeira parte deste trabalho foi dedicada à síntese dos precursores dos aniões metil 1-azafulvénio e aniões metil 1,2-diazafulvénio, respectivamente 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo e 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo. Os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo foram preparados *via* ciclo-adição 1,3-dipolar intermolecular de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos com acetilenodicarboxilato de dimetilo. Na síntese dos 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo partimos de 4*H*,6*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,2,3]oxazol-7-*io*-3-olatos como dipolos na reacção com acetilenodicarboxilato de dimetilo. As sulfonas foram preparadas a partir dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis e 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis por oxidação com ácido *m*-cloroperoxibenzóico ou peróxido de hidrogénio. Em algumas sínteses de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis foram também isolados os correspondentes sulfóxidos.

Nos Capítulos 3 e 4 são descritas as reacções de termólise dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis e 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis, respectivamente. As reacções de termólise foram efectuadas em fase gasosa, sob condições de pirólise rápida de vácuo (FVP), e em fase líquida (solução ou solução em tubo selado), na presença ou ausência de dipolarófilos.

A eliminação de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-3 com grupos do tipo CHR¹R² (Me, Bn, Et e *i*Pr) em tubo selado, conduz à obtenção de *N*-vinil-1*H*-pirróis *via* geração do correspondente anião metil 1-azafulvénio seguida de migração sigmatrópica [1,8]H. A termólise destes 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis sob condições de FVP conduz à obtenção de 5-oxo-5*H*-pirrolizinas. As mesmas de 5-oxo-5*H*-pirrolizinas são obtidas *via* FVP dos *N*-vinilpirróis. Na termólise do 3-isopropil-5-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato apenas se observa a formação do *N*-vinil-1*H*-pirrole. Neste caso não ocorre a formação da 5-oxo-5*H*-pirrolizina e o *N*-vinilpirrole rearranja para dar o 5-oxo-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]pirrole cuja estrutura foi determinada por cristalografia de raios-X.

A termólise em tubo selado de 3-fenil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos conduz à obtenção de *C*-estiril-1*H*-pirróis *via* electrociclização-1,7 do anião metil azafulvénio. Em condições de FVP estas sulfonas conduzem à obtenção de 1-aza-benzo[*f*]azuleno-3-carboxilatos. Estes compostos heteropolicíclicos podem ser obtidos directamente através da pirólise dos *C*-estirilpirróis.

A eliminação de dióxido de enxofre de 5-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato não substituído em C-3 conduziu à obtenção de um *C*-vinil-1*H*-pirrole através de

electrociclização-1,7 do 1,7-dipolo. O rearranjo térmico deste *C*-vinilpirrole conduz à formação de uma 5-oxo-5*H*-pirrolizina. O 3-(*tert*-butil)-5-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato tem comportamento químico semelhante ao da sulfona anteriormente descrita, e o anião metil azafulvénio, gerado por eliminação de dióxido de enxofre, rearranja através de electrociclização-1,7 para dar um *C*-vinil-1*H*-pirrole. O rearranjo do *C*-vinilpirrole conduz, por eliminação de isobuteno, à formação da mesma 5-oxo-5*H*-pirrolizina que se obteve na termólise do 5-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato.

Os aniões metil 1-azafulvénio gerados por eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre de 1-metil- e 1,1-dimetil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilatos conduzem à obtenção de *C*-vinil-1*H*-pirróis *via* migração sigmatrópica [1,8]H. Sob condições de FVP estes *C*-vinilpirróis rearranjam para 5-oxo-5*H*-pirrolizinas. Na termólise do 3-fenil-1,1-dimetil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato não se obtém a correspondente 5-oxo-5*H*-pirrolizina. Neste caso o *C*-vinilpirrole rearranja para *C*-alil-1*H*-pirrole.

As tentativas de gerar aniões metil azafulvénio contendo heterociclos na posição 1, ou contendo substituintes que permitissem a sua intercepção em ciclo-adições $[8\pi + 2\pi]$ intramoleculares, não tiveram sucesso.

A termólise em solução de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*d*]tiazóis conduziu à obtenção de pirazolo[1,5-*a*]piridinas substituídas através da reacção de ciclo-adição $[8\pi + 2\pi]$ dos aniões metil 1,2-diazafulvénio com dipolarófilos (bis(trimetilsilil)acetileno, acetilenodicarboxilato de dimetilo e *N*-fenil-maleimida). Sob condições de FVP o 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*d*]tiazole-6,7-dicarboxilato rearranja através de migrações sigmatrópicas [1,8]H e [1,5] para dar vinilpirazóis. O anião metil diazafulvénio gerado sob condições de FVP a partir do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*d*]tiazole não substituído em C-3 não foi interceptado em reacção intramolecular. Na ausência de dipolarófilo este intermediário conduz à obtenção de 1,5-dimetil-1*H*-pirazole e 1-clorometil-5-metil-1*H*-pirazole.

Os resultados alcançados permitiram definir um padrão típico de reactividade dos novos dipolos conjugados, aniões metil azafulvénio e aniões metil diazafulvénio, uma área de investigação pouco explorada. Este estudo conduziu à preparação uma grande variedade de pirróis e pirazóis funcionalizados, bem como sistemas contendo pirróis e pirazóis fundidos com outros heterociclos.

ABSTRACT

The main purpose of the work developed in this dissertation was to study the reactivity of 1-azafulvenium methides and 1,2-diazafulvenium methides, dipolar systems bearing eight π electrons, in intramolecular and intermolecular reactions. These 1,7-dipoles can be efficiently generated by the chelotropic extrusion of sulfur dioxide from 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles and 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*c*]thiazoles, respectively.

The first part of our work involved the synthesis of the precursors of 1-azafulvenium methides and 1,2-diazafulvenium methides, respectively, dimethyl 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylates and dimethyl 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylates. The dimethyl 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylates were prepared *via* intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition of 5*H*,7*H*-thiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-ium-1-olates with dimethyl acetylenedicarboxylate. In the synthesis of dimethyl 1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylates we started from 4*H*,6*H*-thiazolo[3,4-*c*][1,2,3]oxazol-7-ium-3-olates as dipoles in the reaction with dimethyl acetylenedicarboxylate. Oxidation of 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles and 1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles with *m*-chloroperoxybenzoic acid or hydrogen peroxide gave the corresponding sulfones. In some oxidations the corresponding sulfoxides were also obtained.

In Chapters 3 and 4 we describe the thermolysis reactions of the 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles and 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*c*]thiazoles, respectively. The thermolysis reactions were carried out in gaseous phase, under flash vacuum pyrolysis (FVP) conditions, and in liquid phase (solution or solution in sealed tube), in the presence or absence of dipolarophiles.

The extrusion of sulfur dioxide from 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole bearing CHR¹R² type groups (Me, Bn, Et e *i*Pr) at C-3 in a sealed tube led to *N*-vinyl-1*H*-pyrroles *via* azafulvenium methide generation followed by sigmatropic [1,8]H shift. Under FVP conditions these 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles led to 5-oxo-5*H*-pyrrolizines. The same 5-oxo-5*H*-pyrrolizines were obtained directly from *N*-vinylpyrroles under FVP. The thermolysis of 3-isopropyl-5-methyl-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylate only led to the synthesis of the *N*-vinyl-1*H*-pyrrole. In this case the formation of the 5-oxo-5*H*-pyrrolizine was not observed and the *N*-vinylpyrrole was converted into 5-oxo-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyrrole, whose structure was determined by X-ray crystallography.

The sealed tube reactions of 2,2-dioxo-3-phenyl-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylates led to *C*-styryl-1*H*-pyrroles *via* 1,7-electrocyclization of the azafulvenium methide. Under FVP conditions these sulfones were converted in 1-aza-benzo[*f*]azulene-3-carboxylates. These heterocyclic compounds could also be obtained directly from FVP of *C*-styrylpyrroles.

The extrusion of sulfur dioxide from 5-methyl-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylate, unsubstituted at C-3, led to the formation of a *C*-vinyl-1*H*-pyrrole by a 1,7-electrocyclic reaction of the 1,7-dipole. The *C*-vinylpyrrole rearranges to the corresponding 5-oxo-5*H*-pyrrolizine. The 3-

(*tert*-butyl)-5-methyl-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylate shows a chemical behaviour similar to the one described for the previous sulfone, and the azafulvenium methide, generated by sulfur dioxide extrusion, electrocyclizes to give a *C*-vinyl-1*H*-pyrrole. This *C*-vinylpyrrole led, after isobutene elimination, to the synthesis of the same 5-oxo-5*H*-pyrrolizine that was obtained on FVP of 5-methyl-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylate unsubstituted at C-3.

Azafulvenium methides generated by chelotropic extrusion of sulfur dioxide from 1-methyl- and 1,1-dimethyl-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylates led to the synthesis of *C*-vinyl-1*H*-pyrroles *via* sigmatropic [1,8]H shift. Under FVP these *C*-vinyl-1*H*-pyrroles rearrange to give 5-oxo-5*H*-pyrrolizines. Thermolysis of 1,1-dimethyl-2,2-dioxo-3-phenyl-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazole-6,7-dicarboxylate does not give the corresponding 5-oxo-5*H*-pyrrolizine, instead the *C*-vinyl-1*H*-pyrrole rearrange to a *C*-allyl-1*H*-pyrrole.

Attempts to generate azafulvenium methides bearing heterocycles at position 1, or bearing groups that would promote intramolecular trapping in $[8\pi + 2\pi]$ cycloadditions, were not successful.

Solution thermolysis of 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*d*]thiazoles affords pyrazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives by a $[8\pi + 2\pi]$ cycloaddition reaction of the corresponding 1,2-diazafulvenium methides with a range of dipolarophiles (bis(trimethylsilyl)acetylene, dimethyl acetylenedicarboxylate and *N*-phenylmaleimide). Under FVP conditions 3-methyl-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*d*]thiazole-6,7-dicarboxylate rearranges through two sigmatropic shifts, [1,8]H and [1,5], to give vinylpyrazoles. The diazafulvenium methide generated under FVP conditions from 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrazolo[1,5-*d*]thiazole unsubstituted at C-3 was not intercepted in intramolecular reactions. In the absence of dipolarophiles this dipole led to the synthesis of 1,5-dimethyl-1*H*-pyrazole and 1-chloromethyl-5-methyl-1*H*-pyrazole.

The results obtained allowed the definition of a typical pattern of reactivity of these new conjugated dipoles, azafulvenium methides and diazafulvenium methides, a practically unexplored area of research. This study led to the synthesis of a range of functionalized pyrroles and pirazoles, as well ring systems of pyrroles and pirazoles fused with other heterocycles.

ABREVIATURAS

aprox.	aproximadamente
BTMSA	bis(trimetilsilil)acetileno
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
CD ₃ OD	metanol deuterado
COSY	do inglês <i>COrelated Spectroscopy</i>
d	dubleto
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N</i> -diciclo-hexil-carbodiimida
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAD	acetilindicarboxilato de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	duplo quarteto
dt	duplo tripleto
EM	espectrometria de massa
EMAR	espectrometria de massa de alta resolução
eq.	equivalentes
ES	do inglês <i>electrospray</i>
FVP	pirólise rápida de vácuo (do inglês <i>Flash Vacuum Pyrolysis</i>)
HMBC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HMQC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOMO	orbital molecular ocupada de maior energia (do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
IE	impacto electrónico
IQ	ionização química
IV	espectroscopia de infra-vermelho
LDA	di-isopropilamida de lítio
LiHMDS	hexametildisilazida de lítio
LUMO	orbital molecular desocupada de menor energia (do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
m	multipleto
M	ião molecular
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperóxibenzóico

NPM	<i>N</i> -fenilmaleimida
p.f.	ponto de fusão
q	quarteto
RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN ¹ H	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13
s	singuleto
sext.	sexteto
sl	singuleto largo
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	floureto de tetrabutíil-amónio
TFAA	anidrido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TMSA	(trimetilsilil)acetileno

NOMENCLATURA

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

A nomenclatura dos aniões metil azafulvénio e aniões metil diazafulvénio foi adaptada do inglês *azafulvenium methide* e *diazafulvenium methide*, considerando o catião azafulvénio ou diazafulvénio como um substituinte do anião metilo.

^a A. C. Fernandes, B. Herold, H. Maia, A. P. Rauter, J. A. R. Rodrigues, *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos (Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Brasileira)*, Lidel: Lisboa, 2002.

^b A. D. McNaught, P. A. S. Smith, Nomenclature of Heterocyclic Compounds. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. Otto Meth-Cohn; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol.1, p 7-45.

ÍNDICE

RESUMO	i
ABSTRACT	iii
ABREVIATURAS	v
NOMENCLATURA	vii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 1,3-DIPOLOS	2
1.2 ILETOS AZOMETINOS CONJUGADOS	5
1.2.1 Reacções de Electrociclicização de Iletos Azometinos Conjugados	8
1.2.2 Rearranjos de Iletos Azometinos Conjugados	25
1.3 IMINAS AZOMETINAS CONJUGADAS	28
1.3.1 Reacções de Iminas Azometinas Conjugadas como 1,5-Dipolos e 1,7-Dipolos	32
1.3.2 Rearranjos de Iminas Azometinas Conjugadas	37
1.4 ANIÕES METIL AZAFULVÉNIO E DIAZAFULVÉNIO	38
REFERÊNCIAS	46
2 SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1<i>H</i>,3<i>H</i>-PIRROLO[1,2-<i>c</i>]TIAZÓIS E 2,2-DIOXO-1<i>H</i>,3<i>H</i>-PIRAZOLO[1,5-<i>c</i>]TIAZÓIS	51
2.1 INTRODUÇÃO	52
2.2 SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRROLO[1,2- <i>c</i>]TIAZÓIS	53
2.2.1 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis não Substituídos em C-1	53
2.2.2 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis Substituídos em C-1	59
2.3 SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRAZOLO[1,5- <i>c</i>]TIAZÓIS	60
2.4 OXIDAÇÃO DE 1,3-DI-HIDRO-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -FURO[3',4':2,3]PIRROLO[1,2- <i>c</i>]TIAZÓIS	61
2.5 SÍNTESE DE 4,6-DI-HIDRO-1 <i>H</i> -TIENO[3,4- <i>b</i>]PIRÓIS E SUA UTILIZAÇÃO COMO PRECURSORES DE <i>o</i> -QUINODIMETANOS HETEROCÍCLICOS	65
REFERÊNCIAS	70
3 REACTIVIDADE DE ANIÕES METIL 1-AZAFULVÉNIO	71
3.1 REACTIVIDADE DE ANIÕES METIL 1-AZAFULVÉNIO DERIVADOS DE 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRROLO [1,2- <i>c</i>]TIAZÓIS NÃO SUBSTITUÍDOS EM C-1	72
3.2 REACTIVIDADE DE ANIÕES METIL 1-AZAFULVÉNIO DERIVADOS DE 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRROLO [1,2- <i>c</i>]TIAZÓIS SUBSTITUÍDOS EM C-1	94
REFERÊNCIAS	103
4 REACTIVIDADE DE ANIÕES METIL 1,2-DIAZAFULVÉNIO	105
4.1 REACTIVIDADE DO ANIÃO METIL 1,2-DIAZAFULVÉNIO DERIVADO DO 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRAZOLO [1,5- <i>c</i>]TIAZOLE-6,7-DICARBOXILATO	106
4.2 REACTIVIDADE DO ANIÃO METIL 1,2-DIAZAFULVÉNIO DERIVADO DO 3-METIL-2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRAZOLO[1,5- <i>c</i>]TIAZOLE-6,7-DICARBOXILATO	111

REFERÊNCIAS	119
5 CONCLUSÃO	121
6 PARTE EXPERIMENTAL	127
6.1 APARELHAGEM UTILIZADA	128
6.2 SOLVENTES E REAGENTES	129
6.3 SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 2	130
6.3.1 Síntese de Benzaldeídos Substituídos em C-2	130
6.3.2 Síntese de Ácidos 1,3-Tiazolidina-4-carboxílicos	131
6.3.3 Síntese de Ácidos <i>N</i> -Benzoil-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos	134
6.3.4 Síntese de Ácidos <i>N</i> -Formil-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos	135
6.3.5 Síntese de Ácidos 5,5-Dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos	136
6.3.6 Síntese de Ácidos <i>N</i> -Nitroso-1,3-tiazolidina-4-carboxílicos	137
6.3.7 Síntese de Síntese de 4 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -Tiazolo[3,4- <i>c</i>][1,2,3]oxadiazol-7- <i>io</i> -3-olatos	138
6.3.8 Síntese de 5-Metil-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazole-6,7-dicarboxilatos de Dimetilo	138
6.3.9 Síntese de 5-Fenil-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazole-6,7-dicarboxilatos de Dimetilo	142
6.3.10 Síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -Pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazole-6,7-dicarboxilatos de dimetilo não Substituídos em C-5	143
6.3.11 Síntese de 1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -Pirazolo[1,5- <i>c</i>]tiazole-6,7-dicarboxilatos de Dimetilo	144
6.3.12 Síntese de 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis e 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>c</i>]tiazóis	145
6.3.13 Síntese e Oxidação de 1,3-Di-hidro-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis	154
6.3.14 Síntese de 4,6-Di-hidro-1 <i>H</i> -tieno[3,4- <i>b</i>]pirróis	157
6.4 SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 3	162
6.4.1 Reacções de Aniões Metil Azafulvénio Derivados de 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis não Substituídos em C-1	162
6.4.2 Reacções de Aniões Metil Azafulvénio Derivados de 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis Substituídos em C-1	170
6.5 SÍNTESES REFERENTES AO CAPÍTULO 4	174
6.5.1 Reacções do Anião Metil Diazafulvénio Derivado do 2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>c</i>]tiazole-6,7-dicarboxilato	174
6.5.2 Reacções do Anião Metil Diazafulvénio Derivado do 3-Metil-2,2-dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>c</i>]tiazole-6,7-dicarboxilato	176
6.5.3 Oxidação de Di-hidro-pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridinas com DDQ	179
REFERÊNCIAS	180
APÊNDICES	181
APÊNDICE 1: INFORMAÇÃO CRISTALOGRÁFICA DO COMPOSTO 3.17	182
APÊNDICE 2: INFORMAÇÃO CRISTALOGRÁFICA DO COMPOSTO 4.17	187

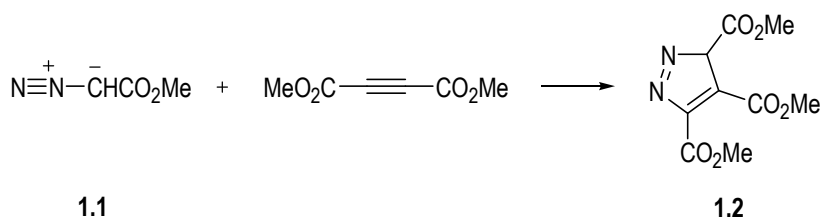
CAPÍTULO 1 | INTRODUÇÃO

1.1	1,3-DIPOLOS	2
1.2	ILETOS AZOMETINOS CONJUGADOS	5
1.2.1	Reacções de Electrociclicação de Iletos Azometinos Conjugados	8
1.2.2	Rearranjos de Iletos Azometinos Conjugados	25
1.3	IMINAS AZOMETINAS CONJUGADAS	28
1.3.1	Reacções de Iminas Azometinas Conjugadas como 1,5-Dipolos e 1,7-Dipolos	32
1.3.2	Rearranjos de Iminas Azometinas Conjugadas	37
1.4	ANIÕES METIL AZAFULVÉNIO E DIAZAFULVÉNIO	38
	REFERÊNCIAS	46

1.1 1,3-DIPOLOS

O conceito e aplicação generalizada em química orgânica de 1,3-dipolos como intermediários na síntese de compostos heterocíclicos de cinco membros, *via* reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar, foram introduzidos por Huisgen na década de sessenta.¹ Até esta data embora já se conhecessem alguns 1,3-dipolos, apenas o ozono e compostos diazo encontravam aplicação geral em síntese. O estudo da reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar conduzido por Huisgen permitiu a descoberta e aplicação de uma gama alargada de 1,3-dipolos que se materializou numa grande variedade de novas reacções.^{1,2} Paralelamente surgiu o conceito de conservação de simetria orbital desenvolvido por Woodward e Hoffmann que permitiu uma compreensão do mecanismo das reacções de ciclo-adicção.³ Baseados neste conceito Houk e colaboradores efectuaram estudos que possibilitaram uma racionalização dos factores que regem a reactividade e regioselectividade nas reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar.⁴⁻⁶ Desde então a reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar, também designada reacção de ciclo-adicção [3 + 2], representa um dos mais importantes e gerais processos de síntese de heterociclos de cinco membros.⁷⁻¹⁴

O termo 1,3-dipolo foi sugerido pela primeira vez em 1883 por Curtius ao descobrir o éster diazoacético **1.1**.¹⁵ Cinco anos mais tarde Buchner estudou a reacção do éster diazoacético **1.1** com ésteres α,β -insaturados obtendo pirazóis substituídos **1.2** descrevendo a primeira reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar (Esquema 1.1).¹⁶⁻¹⁸ Em 1938 Smith desenvolveu o conceito de ciclo-adicção 1,3-dipolar,¹⁹ contudo em qualquer destes estudos não foram consideradas possíveis extensões de aplicação deste tipo de reacção.



ESQUEMA 1.1

O 1,3-dipolo contém três átomos, em que pelo menos um é um heteroátomo, à volta dos quais estão distribuídos quatro electrões π . Existe uma grande variedade de 1,3-dipolos contendo várias combinações possíveis de carbono e heteroátomos. Huisgen classificou dezoito tipos de 1,3-dipolos, restringindo-se apenas aos elementos do segundo período da Tabela Periódica: carbono, nitrogénio e oxigénio (Tabela 1.1).¹ Na tabela 1.1 apenas estão descritas as estruturas em que todos os átomos do 1,3-dipolo obedecem à regra do octeto, como geralmente são representadas na literatura. Seis desses dipolos

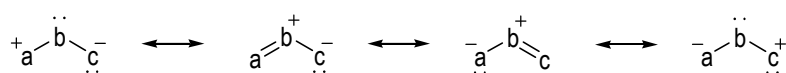
são do tipo aleno-propargilo e os restantes do tipo alilo. Embora a tabela 1.1 resuma os principais tipos de 1,3-dipolos é também conhecida a existência de 1,3-dipolos que incorporam átomos de fósforo ou enxofre.

TABELA 1.1: Classificação de 1,3-dipolos contendo carbono, nitrogénio e oxigénio.¹

Tipo Alilo			
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$	Iletos azometinos
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	Iminas azometinas
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Nitronas
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	Aziminas
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Compostos azoxi
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Compostos nitro
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$	Iletos de carbonilo
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	Iminas de carbonilo
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Óxidos de carbonilo
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrosiminas
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrosóxidos
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Ozono
Tipo Aleno-Propargilo			
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \equiv \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$	Iletos de nitrilo
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \equiv \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	Iminas de nitrilo
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \equiv \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Óxidos de nitrilo
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \equiv \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$	Diazoalcanos
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \equiv \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	Azidas
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \equiv \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	\longleftrightarrow	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^- \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \end{array} = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$	Óxido nitroso

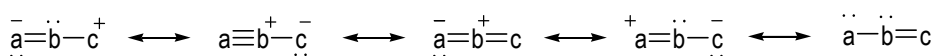
O termo 1,3-dipolo resulta de que, de acordo com a teoria da ligação de valência, estes compostos apenas podem ser descritos através de estruturas de Lewis dipolares, ambivalentes nas três posições. A natureza deste sistema apenas permite que seja representado através de formas canónicas ziteriônicas em que a carga positiva está localizada no átomo central e a carga negativa é distribuída pelos dois átomos terminais, quando a estrutura obedece à regra do octeto. De notar que esta designação não significa necessariamente que estes compostos tenham elevado momento dipolar, uma vez que há deslocalização de cargas sobre os três átomos.

Todos os 1,3-dipolos têm um sistema de quatro electrões π em três orbitais atómicas p paralelas, perpendiculares ao plano do dipolo, semelhante ao sistema orbital do anião alilo. Os dipolos do tipo alilo são caracterizados por terem geometria angular. Podem ser representados por duas estruturas canónicas em que os três átomos obedecem à regra do octeto e o átomo central tem hibridização sp^2 . Podem também ser representados como 1,3-dipolos através de duas outras estruturas em que o átomo a ou c tem seis electrões na camada de valência, ficando as cargas localizadas nos átomos terminais (Esquema 1.2). Estes dipolos podem ter como átomo central o átomo de nitrogénio, oxigénio ou enxofre.



ESQUEMA 1.2

Os dipolos do tipo aleno-propargilo possuem mais uma orbital π localizada num plano ortogonal à orbital molecular dos dipolos tipo alilo, que não está directamente envolvida nas formas canónicas e reacções do dipolo. O dipolo tem geometria linear e o átomo central está limitado ao nitrogénio. Pode ser representado por duas estruturas canónicas que obedecem à regra do octeto, em que o átomo central tem hibridização sp , e três estruturas em que os átomos de tem seis electrões de valência (Esquema 1.3).



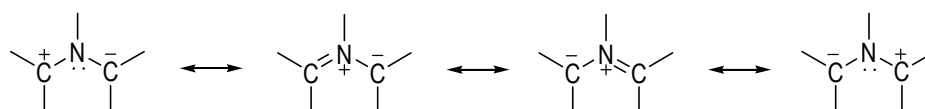
ESQUEMA 1.3

Os átomos terminais do 1,3-dipolo podem ser nucleófilos ou electrófilos. O carácter ambivalente do 1,3-dipolo constitui a principal diferença relativamente ao anião alilo que tem terminais sempre nucleófilos, dada a impossibilidade de deslocalização de electrões para o átomo central.

Contudo nem todos os 1,3-dipolos da Tabela 1.1 são suficientemente estáveis para serem isolados, sendo geralmente gerados *in situ*, na presença do dipolarófilo, a partir de um precursor adequado. Apesar desta limitação a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar tornou-se um método bastante geral de síntese de heterociclos de cinco membros, devido não só à relativa acessibilidade de 1,3-dipolos, bem como à possibilidade de reacção com uma gama alargada de dipolarófilos.

1.2 ILETOS AZOMETINOS CONJUGADOS

Os iletos azometinos pertencem à classe de 1,3-dipolos do tipo alilo e têm como átomo central o nitrogénio e nas posições terminais átomos de carbono com hibridização sp^2 .¹ As duas formas canónicas que obedecem à regra do octeto demonstram o carácter de anião alilo em que a carga negativa se distribui pelos dois carbonos e o nitrogénio fica com carga positiva. As estruturas que representam o 1,3-dipolo em que um dos átomos tem seis electrões de valência, ilustram o carácter ambivalente (nucleófilo e electrófilo) dos carbonos terminais (Esquema 1.4). Estes 1,3-dipolos participam na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com dipolarófilos para dar pirrolidinas, di-hidropirróis e pirróis substituídos.



ESQUEMA 1.4

O modelo proposto por Sustmann, baseado na teoria das orbitais moleculares de fronteira, para explicar o efeito dos substituintes na reactividade e regioselectividade das reacções de ciclo-adição, permitiu a classificação do processo de ciclo-adição em três tipos, dependendo das interacções dominantes das orbitais HOMO e LUMO do dipolo e do dipolarófilo.^{20,21} Cálculos de energias das orbitais de vários iletos azometinos permitiram concluir que estes 1,3-dipolos são espécies ricas em electrões, caracterizando-se por possuírem elevadas energias quer para a HOMO quer para a LUMO. Considerando o modelo de orbitais moleculares a interacção dominante dos iletos azometinos em ciclo-adições 1,3-dipolar é a interacção $HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}$.^{4,5,22}

Contudo devido à pequena diferença de energia entre as orbitais HOMO e LUMO dos iletos azometinos estes reagem facilmente com dipolarófilos deficientes e ricos em electrões (Figura 1.1), sendo no entanto de esperar maior reactividade com os primeiros. As energias das orbitais moleculares HOMO e LUMO calculadas para ileto azometino não substituído (1.3) são, respectivamente - 6.9 eV e + 1,4 eV. Da análise da Figura 1.1 pode concluir-se que a interacção mais favorável é entre a HOMO do ileto azometino e a LUMO dos dipolarófilos deficientes em electrões (substituinte Z), dipolarófilos conjugados (substituinte C) ou dipolarófilos com substituintes dadores de electrões (substituinte R). Para dipolarófilos contendo grupos dadores de electrões mais activados (substituinte X) a diferença de energia para as orbitais de fronteira das interacções $HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}$ e $LUMO_{dipolo}-HOMO_{dipolarófilo}$ é semelhante, podendo ser dominante qualquer uma das interacções. No caso de iletos azometinos com dois substituintes atractores de electrões (1.4) as energias estimadas são para a HOMO - 7.7 eV e para a LUMO - 0.6 eV (Figura 1.1). A diferença de energia entre as orbitais de fronteira do 1,3-dipolo é menor do que no caso do ileto azometino

não substituído, podendo a reacção ocorrer facilmente com qualquer dipolarófilo. Desta forma a previsão da reactividade dos iletos azometinos está sempre dependente do tipo de substituintes que contêm.

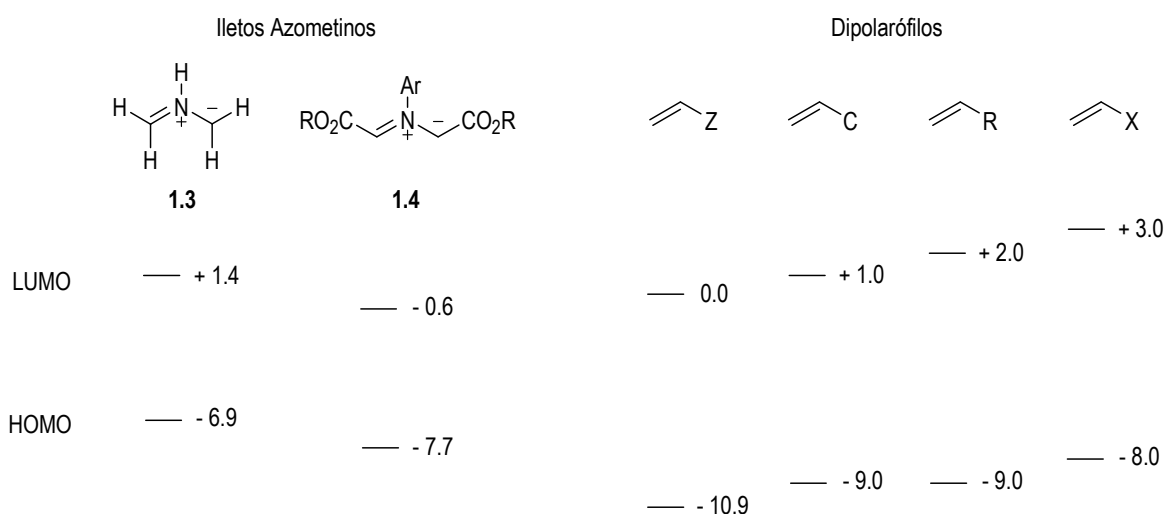


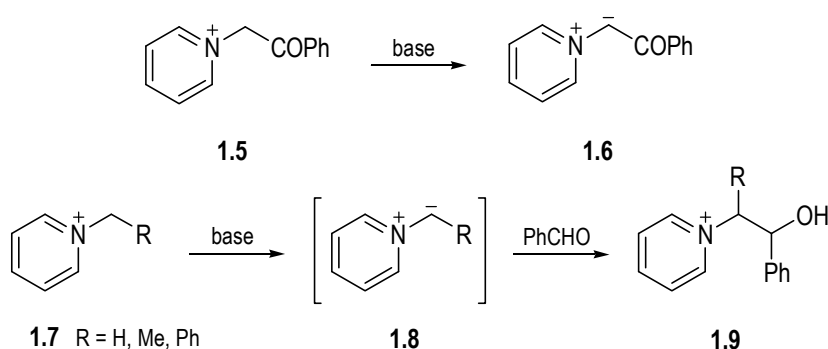
FIGURA 1.1: Energias (eV) das orbitais moleculares de fronteira para iletos azometinos e dipolarófilos (Z: grupo atractor de electrões, C: grupo conjugado, R: grupo alquilo, X: grupo dador de electrões).⁵

A regiosselectividade nas reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar pode ser prevista considerando as magnitudes relativas dos coeficientes, parâmetro que está relacionado com a polarização da molécula, na HOMO e LUMO do 1,3-dipolo e do dipolarófilo. O efeito de grupos substituintes no dipolo e dipolarófilo também se observa na magnitude relativa dos coeficientes das orbitais moleculares de fronteira.⁵

O conhecimento das energias das orbitais de fronteira e da magnitude relativa dos coeficientes permite a previsão da reactividade e regiosselectividade, atendendo a que a maior estabilização do estado de transição se obtém da interacção HOMO-LUMO mais próxima em energia e que no estado de transição a orientação preferencial é a que aproxima os extremos do dipolo e dipolarófilo com os coeficientes mais elevados. Contudo, existem situações em que as orientações favoráveis previstas pela teoria das orbitais moleculares de fronteira podem ser desfavorecidas por efeitos estéreos. Nestes casos a regiosselectividade será basicamente controlada por factores geométricos.

Os iletos azometinos podem ser preparados através de diversos métodos, contudo como são espécies relativamente instáveis, são geralmente gerados *in situ*. Os métodos mais comuns de gerar estes 1,3-dipolos são os seguintes: (a) a partir de aziridinas, por clivagem térmica ou fotoquímica da ligação carbono-carbono; (b) por reacção de aldeídos ou cetonas com aminas secundárias, nomeadamente α -aminoácidos ou α -aminoésteres; (c) a partir de iminas, através de migração sigmatrónica [1,2]H, alquilação ou metalação; (d) por descarboxilação térmica de iminas ou sais de imínio obtidos por condensação de α -aminoácidos e (e) a partir de heterociclos, nomeadamente oxazóis e sais de piridínio e pirazínio *N*-substituídos.^{11,12}

Os iletos azometinos gerados por desprotonação em meio básico de sais de piridínio e pirazínio substituídos no nitrogénio, iletos de *N*-piridínio e *N*-pirazínio respectivamente, foram os primeiros iletos azometinos a serem estudados sistematicamente. Em 1933 Kröhnke descreveu a síntese do ileto de *N*-piridínio **1.6** através de desprotonação básica do correspondente sal de piridínio **1.5**, descrevendo também a reacção de iletos de *N*-piridínio (**1.8**) com aldeídos (Esquema 1.5).²³⁻²⁵ Estes iletos azometinos, devido à unidade imínio estar integrada num sistema aromático, são consideravelmente mais estáveis do que os restantes iletos azometinos, podendo mesmo em alguns casos serem isolados.



ESQUEMA 1.5

Contudo o primeiro exemplo de ciclo-adição 1,3-dipolar de iletos azometinos foi descrito por Huisgen e colaboradores em 1963.²⁶ O ileto de *N*-isoquinolínio **1.11** foi gerado por tratamento de brometo de *N*-(*p*-nitrobenzil)-3,4-di-hidro-isoquinolínio **1.10** com trietilamina. Este ileto azometino não é suficientemente estável para ser isolado, mas gerado *in situ*, reage rapidamente com fumarato de dimetilo para dar o ciclo-aducto **1.12**, com rendimento de 69%, que é posteriormente convertido através de uma série de reacções, na 3-fenilbenzo[*g*]pirrolocolina **1.13** (Esquema 1.6). A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar de iletos de *N*-piridínio e *N*-isoquinolínio tornou-se então um método bastante atractivo de síntese compostos heteropolicíclicos, nomeadamente de derivados de indolizina e pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas.²⁷⁻⁴¹

A reactividade dos iletos azometinos envolve principalmente a sua participação como 1,3-dipolos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar, contudo também são conhecidas outras reacções destes dipolos, nomeadamente rearranjos, dimerizações, electrociclizações e interconversão entre 1,3-dipolos.²² O desvio ao padrão de reactividade típica destes 1,3-dipolos torna-se mais evidente quando estamos na presença de iletos azometinos conjugados.

Os iletos azometinos conjugados são 1,3-dipolos que podem estar em conjugação com uma ou duas ligações insaturadas (Figura 1.2). O ileto azometino conjugado com um grupo vinilo (**1.14**) pode ser representado através das estruturas canónicas de ressonância que revelam o seu carácter de 1,5-dipolo. Por sua vez o ileto azometino conjugado com um 1,3-dieno (**1.15**) está estruturalmente relacionado com um 1,7-dipolo. Em termos de reactividade, embora os iletos azometinos conjugados possam ser eficientemente

interceptados em reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar na presença de dipolarófilos, na sua ausência podem ser estabilizados através de reacções de electrociclização-1,5 e electrociclização-1,7 e de rearranjos.⁴²⁻⁴⁵

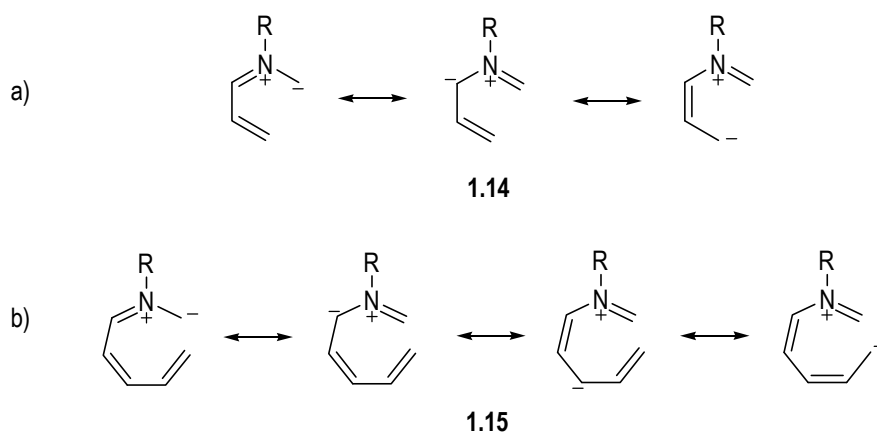
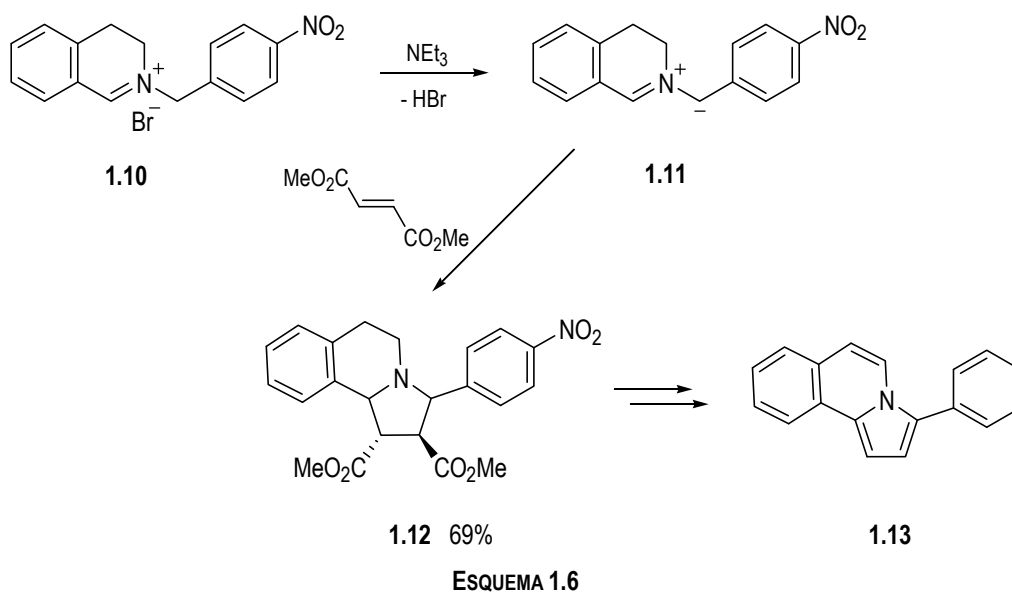


FIGURA 1.2: Exemplos de iletos azometinos conjugados: a) conjugação com alqueno (1.14); b) conjugação com 1,3-dieno (1.15).

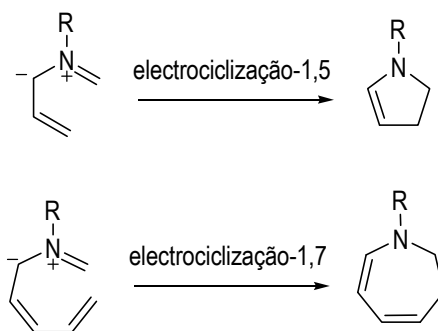
1.2.1 Reacções de Electrociclização de Iletos Azometinos Conjugados

As reacções de electrociclização representam o método mais abrangente de estabilização de iletos azometinos conjugados na ausência de dipolarófilos. 1,3-Dipolos conjugados com uma única ligação dupla são susceptíveis à participação em reacções de electrociclização-1,5 envolvendo os seis electrões π do sistema conjugado. Esta reacção representa, logo após a reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar, um dos métodos mais importantes para a construção de heterociclos de cinco membros. A reacção de

electrociclização-1,7 envolve 1,3-dipolos contendo duas insaturações em conjugação e permite a obtenção de heterociclos de sete membros através de um processo pericíclico envolvendo o sistema de oito electrões π .

Os exemplos mais frequentes de electrociclização-1,5 de iletos azometinos conjugados envolvem a conjugação do 1,3-dipolo com grupos vinilo e dão origem a 2,3-di-hidro-1*H*-pirróis substituídos (Esquema 1.7). Contudo são também conhecidos exemplos de conjugação com grupos carbonilo, tiocarbonilo e imino que levam à obtenção de 2,3-di-hidro-oxazóis, 2,3-di-hidro-tiazóis e 2,3-di-hidro-1*H*-imidazóis, respectivamente.⁴²

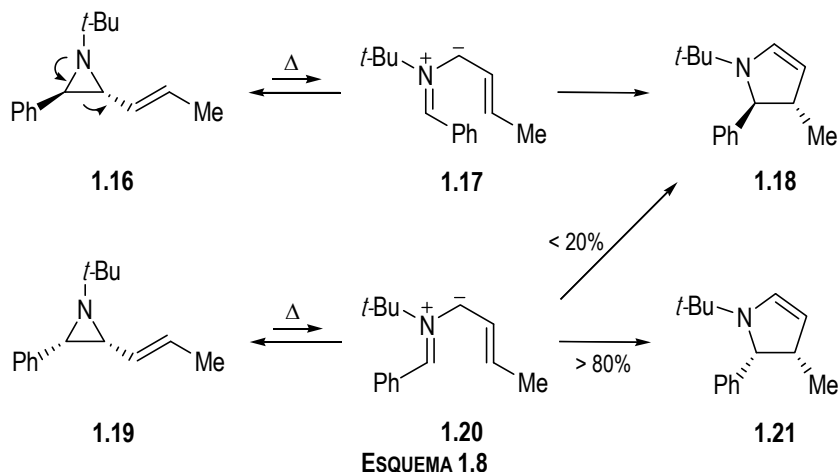
A reacção de electrociclização-1,7 de iletos azometinos conjugados envolve na maior parte dos casos conjugação com 1,3-dienos, em que as insaturações estão localizadas nas posições α,β e γ,δ do 1,3-dipolo, e conduz à obtenção de 2,3-di-hidro-1*H*-azepinas (Esquema 1.7). Existem também exemplos em que as insaturações ocupam outras posições ou envolvem heteroátomos.



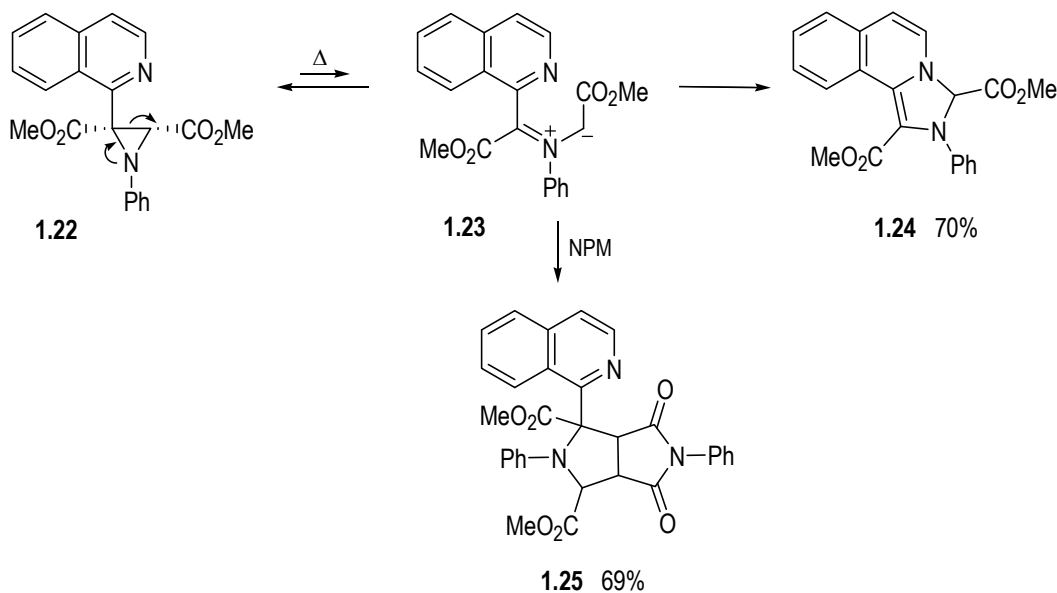
ESQUEMA 1.7

O método mais comum de gerar iletos azometinos conjugados com uma ligação dupla envolve a abertura térmica de aziridinas contendo um grupo vinilo através de um processo electrocíclico. Podem igualmente ser gerados por desprotonação em meio básico de sais quaternários de *N*-alilpiridínio, e também de outros heterociclos de nitrogénio como quinolinas, benzimidazóis e piridazinas. Existem também exemplos de enaminas como precursores de iletos azometinos conjugados.

Pommelet e Chucho descreveram a termólise da *trans*-2-fenil-3-vinilaziridina **1.16** que levou à obtenção exclusiva do *trans*-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **1.18**. O processo envolve a abertura conrotatória da aziridina e a electrociclização-1,5 disrotatória do ileto azometino conjugado **1.17** (Esquema 1.8).⁴⁶ A termólise da *cis*-2-fenil-3-vinilaziridina **1.19** conduziu igualmente, através de um processo conrotatório, à formação do ileto azometino **1.20** que participa na reacção de electrociclização-1,5 para dar com selectividade superior a 80% o *cis*-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **1.21**. A formação do produto secundário, o 2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **1.18**, foi explicada como sendo o resultado de um passo proibido por simetria orbital.

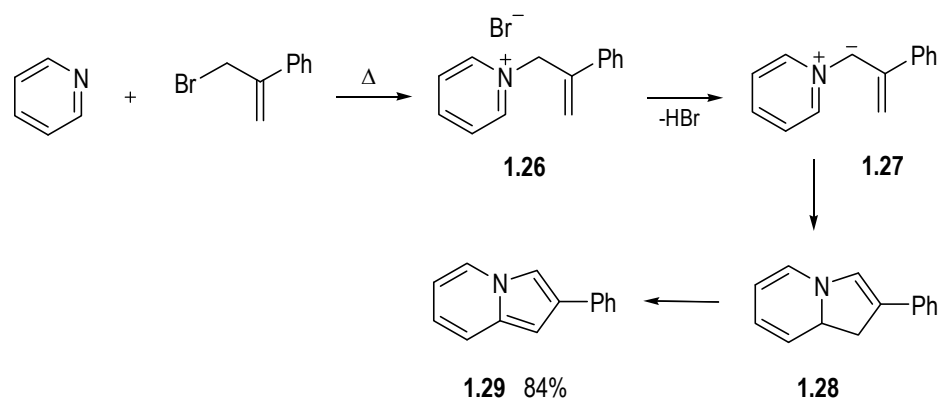


A abertura térmica de aziridinas permite também gerar ileto azometinos conjugados com ligações insaturadas contendo heteroátomos. A termólise da 2-isoquinol-1-il-aziridina **1.22** levou à formação da imidazo[5,1-*a*]isoquinolina **1.24** com rendimento de 70% (Esquema 1.9).⁴⁷ A reacção envolveu a abertura electrocíclica conrotatória da aziridina para gerar o ileto azometino **1.23**. Neste caso a conjugação do 1,3-dipolo envolve a ligação imínica inserida no sistema aromático da isoquinolina. A imidazo[5,1-*a*]isoquinolina **1.24** é obtida por electrociclização-1,5 do 1,3-dipolo conjugado. A participação do ileto azometino **1.23** como intermediário neste processo foi confirmada pela interceptação do 1,3-dipolo com o dipolarófilo *N*-fenilmaleimida e formação do ciclo-aducto (**1.25**) da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar.



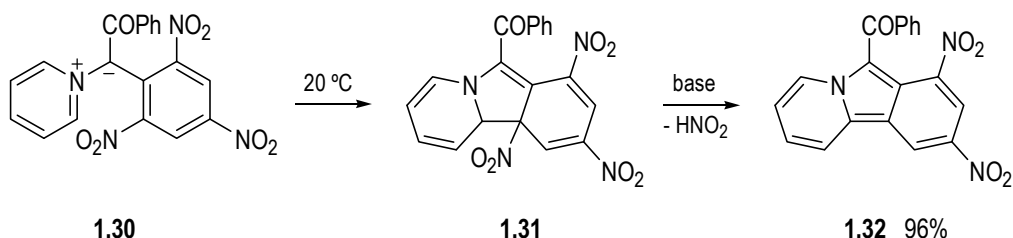
Quando os ileto azometinos conjugados são gerados por desprotonação de sais quaternários de heterociclos aromáticos de nitrogénio dois electrões π do 1,3-dipolo ficam inseridos no sistema

heteroaromático. O sal de *N*-alilpiridínio **1.26** foi preparado por *N*-acilação de piridina com (1-bromoetilvinil)-benzeno. A desprotonação em meio básico levou à obtenção do 1,3-dipolo **1.27** que conduz à 2-fenil-indolizina **1.29** via electrociclização-1,5. O produto inicialmente formado, a 1,8a-di-hidro-indolizina **1.28**, não foi isolado devido à rápida oxidação à indolizina **1.29** (Esquema 1.10).⁴⁸



ESQUEMA 1.10

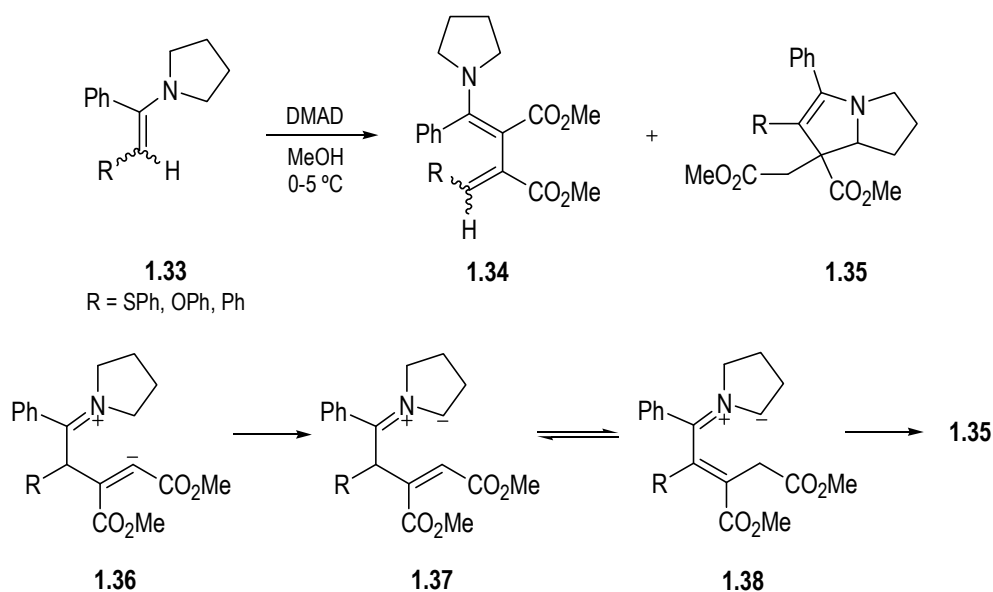
O ileto azometino **1.30**, gerado por desprotonação em meio básico do cloreto de piridínio correspondente, tem a sua estrutura inserida em dois sistemas aromáticos e pode ser isolado. A electrociclização-1,5 deste 1,3-dipolo conjugado leva à formação da di-hidro-indolizina **1.31** que, por tratamento com piperidina, elimina ácido nitroso para dar a benzo[*a*]indolizina **1.32** (Esquema 1.11).⁴⁹



ESQUEMA 1.11

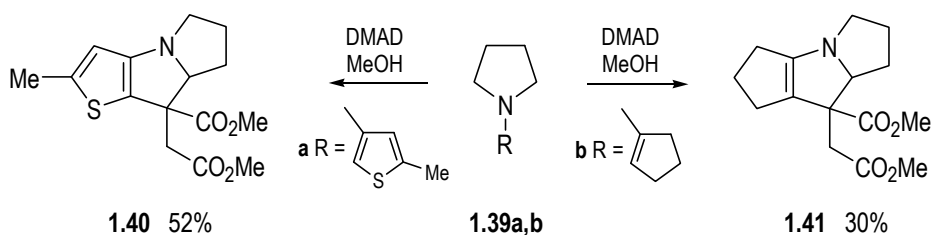
Reinhoudt e colaboradores descreveram os primeiros exemplos de electrociclização-1,5 de iletos azometinos conjugados gerados a partir de enaminas. A reacção da enamina **1.33** com acetileno-carboxilato de dimetilo em solventes polares conduziu à obtenção de misturas de 1,3-dienaminas **1.34** (20-35%) e de tetra-hidro-1-*H*-pirrolizinas **1.35** (23-52%) (Esquema 1.12).⁵⁰ A formação da 1,3-dienamina **1.34** envolveu um processo de ciclo-adição [2 + 2] da enamina **1.33** a acetileno-carboxilato de dimetilo, seguido de isomerização do intermediário ciclobuteno. A formação da pirrolizina **1.35** foi explicada considerando a formação do intermediário dipolar **1.36** através de uma adição nucleófila da enamina a acetileno-carboxilato de dimetilo. A abstracção intramolecular do protão gera o 1,3-dipolo **1.37** que

tautomeriza para o ileto azometino conjugado **1.38**. As pirrolizinas **1.35** foram obtidas por electrociclização-1,5 do dipolo conjugado através de um processo disrotatório permitido por simetria orbital.



ESQUEMA 1.12

O mesmo tipo de reactividade foi observado na reacção da 1-(5-metil-tiofen-3-il)-pirrolidina **1.39a** com acetilendicarboxilato de dimetilo em metanol. Neste caso a tieno[2,3-*b*]pirrolizina **1.40** foi obtida como único produto.⁵¹ A reacção com a 1-ciclopent-1-enil-pirrolidina **1.39b** conduziu igualmente à obtenção exclusiva da ciclopenta[*b*]pirrolizina **1.41** (Esquema 1.13).⁵⁰

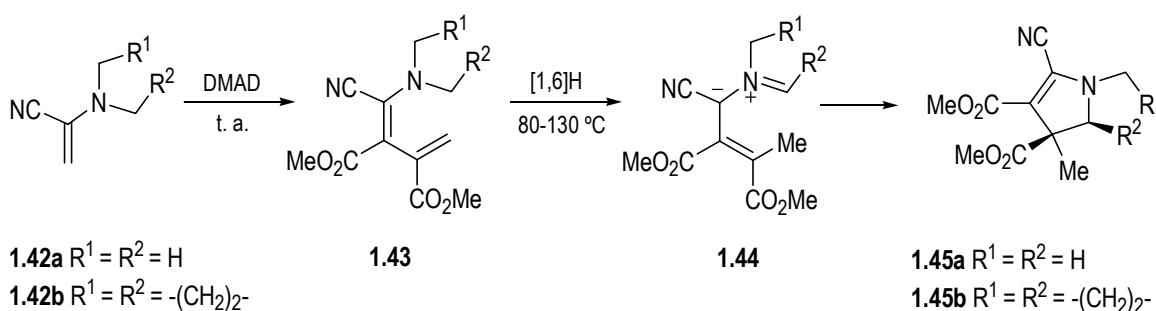


ESQUEMA 1.13

Outro exemplo de preparação de iletos azometinos conjugados envolvendo enaminas foi descrito por Viehe e colaboradores. Os autores observaram que promovendo o aquecimento das enaminas **1.42a** e **b**, na presença de acetilendicarboxilato de dimetilo, obtinham respectivamente a pirrolidina **1.45a** e a pirrolizina **1.45b** (Esquema 1.14).^{52,53} Foi também observado que a reacção à temperatura ambiente conduzia ao isolamento das 1,3-dienaminas **1.43**. Por sua vez o aquecimento das dienaminas, em dimetilsulfóxido (**1.43a**) ou acetonitrilo (**1.43b**), conduziu igualmente à obtenção dos produtos **1.45**, permitindo concluir que as dienaminas são intermediários na conversão das enaminas **1.42** em **1.45**. O

mecanismo proposto envolve a formação do 1,3-dipolo conjugado **1.44** *via* migração sigmatrópica [1,6]H na dienamina, seguida de reacção de electrociclização-1,5 para dar as correspondentes pirrolidina e pirrolizina.

Promovendo a reacção da dienamina **1.43a** na presença de dipolarófilos (acrilonitrilo e *N*-fenilmaleimida) obtiveram apenas o ciclo-aducto da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar. Contudo na reacção da dienamina **1.43b** com estes dipolarófilos foi possível observar a formação dos aductos da ciclo-adição 1,3-dipolar e em menor quantidade o produto da reacção de electrociclização (**1.45b**). No caso do dipolarófilo mais activado, a *N*-fenilmaleimida, foi mais acentuada a prevalência dos produtos da ciclo-adição 1,3-dipolar.⁵³



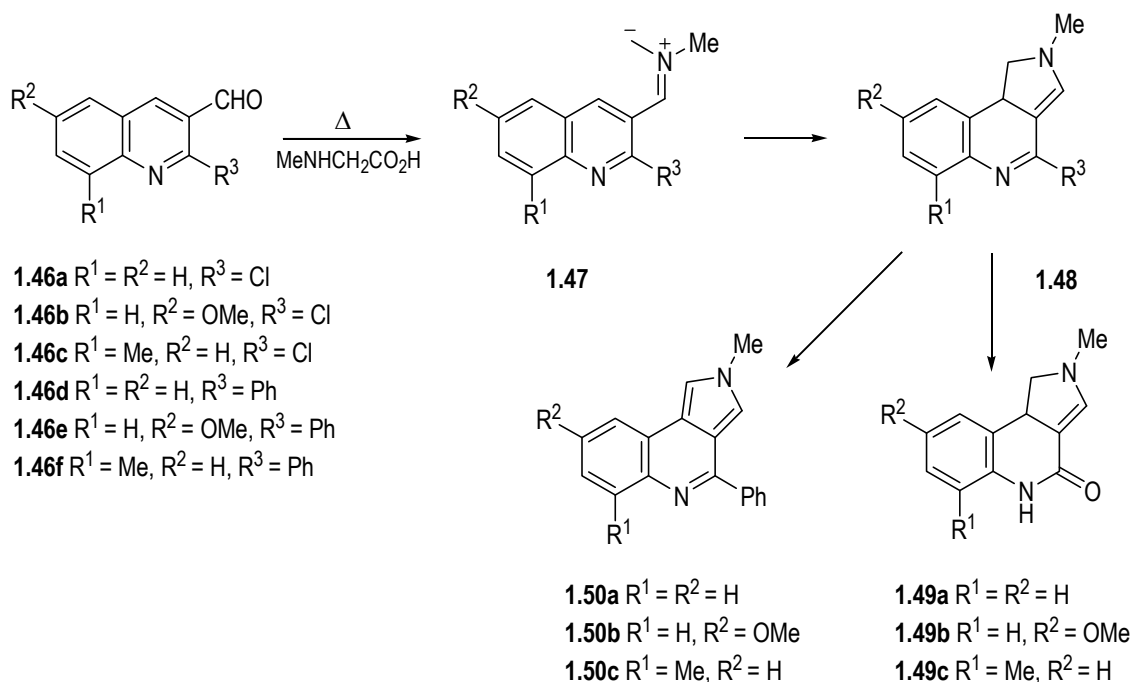
ESQUEMA 1.14

Os iletos azometinos podem ser gerados através da reacção de α -aminoácidos com compostos carbonílicos seguida de descarboxilação,⁵⁴ nomeadamente por reacção de sarcosina com aldeídos conjugados.⁵⁵ Utilizando esta metodologia foram preparados os iletos azometinos conjugados (**1.47**) por reacção de derivados da 3-formilquinolina (**1.46**) com sarcosina (Esquema 1.15).⁵⁶ A reacção de electrociclização-1,5 destes 1,3-dipolos conjugados permitiu a síntese de pirrolo[3,4-*c*]quinolinas substituídas (**1.49** e **1.50**) com rendimentos moderados (45 a 59%).

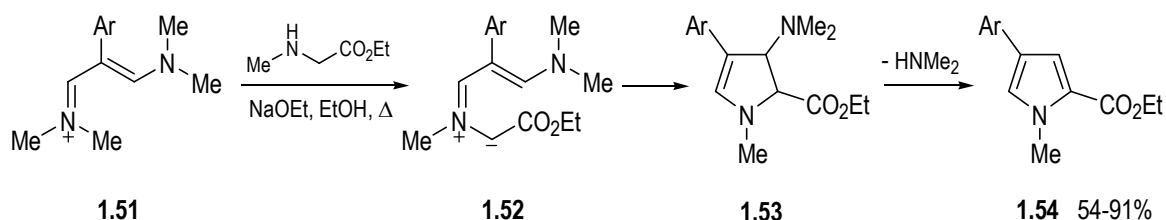
Partindo da 2-cloro-3-formilquinolina (**1.46a-c**) foram obtidas as pirrolo[3,4-*c*]quinolin-4-onas **1.49** por hidrólise da função cloro do produto inicialmente obtido (**1.48**) na presença da água formada no primeiro passo da reacção. No caso das 2-fenil-3-formilquinolinas (**1.46d-e**) foram obtidas as pirrolo[3,4-*c*]quinolinas **1.50**, resultantes da aromatização das tetra-hidro-1-*H*-pirrolo[3,4-*c*]quinolinas inicialmente formadas (**1.48**). Embora a presença do grupo fenilo na posição 2 da quinolina permitisse a conjugação com uma ligação dupla adicional e portanto houvesse a expectativa da participação destes iletos azometinos em reacções de electrociclização-1,7, os autores apenas observaram a formação de produtos da electrociclização-1,5. A formação e participação do ileto azometino **1.47** como intermediário nesta reacção foram confirmadas através da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com *N*-fenilmaleimida.

Gupton e colaboradores desenvolveram um método de síntese regioselectiva de pirróis dissustituídos e trissustituídos através da reacção de electrociclização-1,5 de iletos azometinos conjugados. No Esquema 1.16 é apresentada uma das metodologias utilizadas que envolve a reacção em

meio básico de sais de 2-arylvinamidínio (**1.51**) com ésteres de sarcosina.⁵⁷ A reacção envolve como intermediário o ileto azometino **1.52** que electrocicliza para dar 4-aryl-pirrole-2-carboxilatos **1.54**.



ESQUEMA 1.15

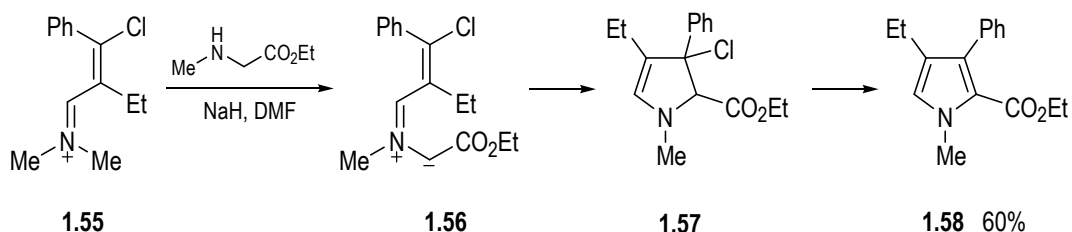


ESQUEMA 1.16

A reacção de sais de 1-arylvinamidínio com ésteres de sarcosina conduziu à obtenção regioselectiva de 3-aryl-pirrole-2-carboxilatos e partindo de sais de 3-aryl-3-cloropropenimínio com ésteres de sarcosina obtiveram 5-aryl-pirrole-2-carboxilatos.^{58,59} Partindo de sais de 3-cloropropenimínio dissubstituídos em C-2 e C-3 obtiveram regioselectivamente os pirróis trissubstituídos nas posições 2, 3 e 4 (Esquema 1.17).⁶⁰ A reacção electrociclização-1,5 do ileto azometino **1.56** conduziu à obtenção do pirrole trissubstituído **1.58** por eliminação de HCl do produto inicialmente formado **1.57**.

Quando os iletos azometinos se encontram em conjugação com duas ligações insaturadas participam geralmente em reacções de electrociclização-1,7 embora nalguns casos seja possível observar competição entre este processo e a reacção de electrociclização-1,5. Os métodos mais comuns de gerar iletos azometinos contendo sistemas conjugados de oito electrões π envolvem a desprotonação de sais de

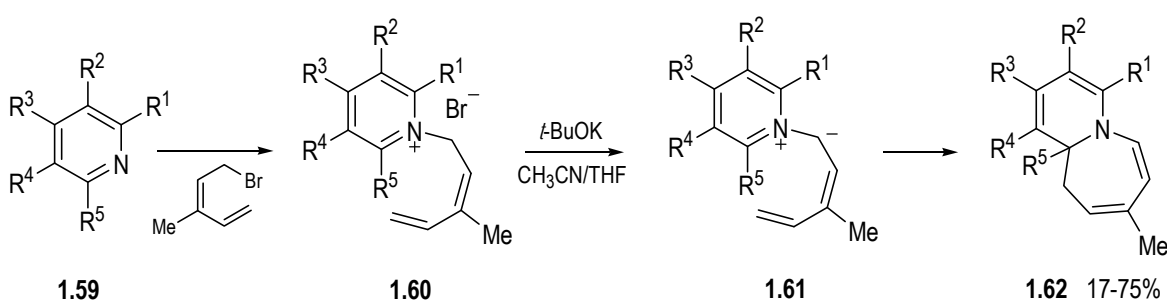
piridínio e isoquinolínio e a condensação descarboxilativa de aminoácidos *N*-substituídos com aldeídos conjugados. Para além destes métodos existem outros menos gerais em que podem ser utilizados como precursores: izoxazóis, amino alenos e ácidos de Meldrum.



ESQUEMA 1.17

No Esquema 1.18 é apresentado um exemplo de reacção de electrociclização-1,7 de iletos de *N*-butadienil-piridínio para dar 10,10a-di-hidro-pirido[1,2-*a*]azepinas.⁶¹ Os iletos de piridínio conjugados **1.61** foram gerados por *N*-alquilação de piridinas substituídas (**1.59**) com 5-bromo-3-metil-pentadieno, seguida de desprotonação básica do sal de piridínio. A ciclização destes iletos azometinos conjugados apenas levou ao isolamento dos produtos da reacção de electrociclização-1,7 através de um processo conrotatório, não havendo qualquer evidência da formação de produtos da reacção de electrociclização-1,5 envolvendo o sistema de seis electrões π .

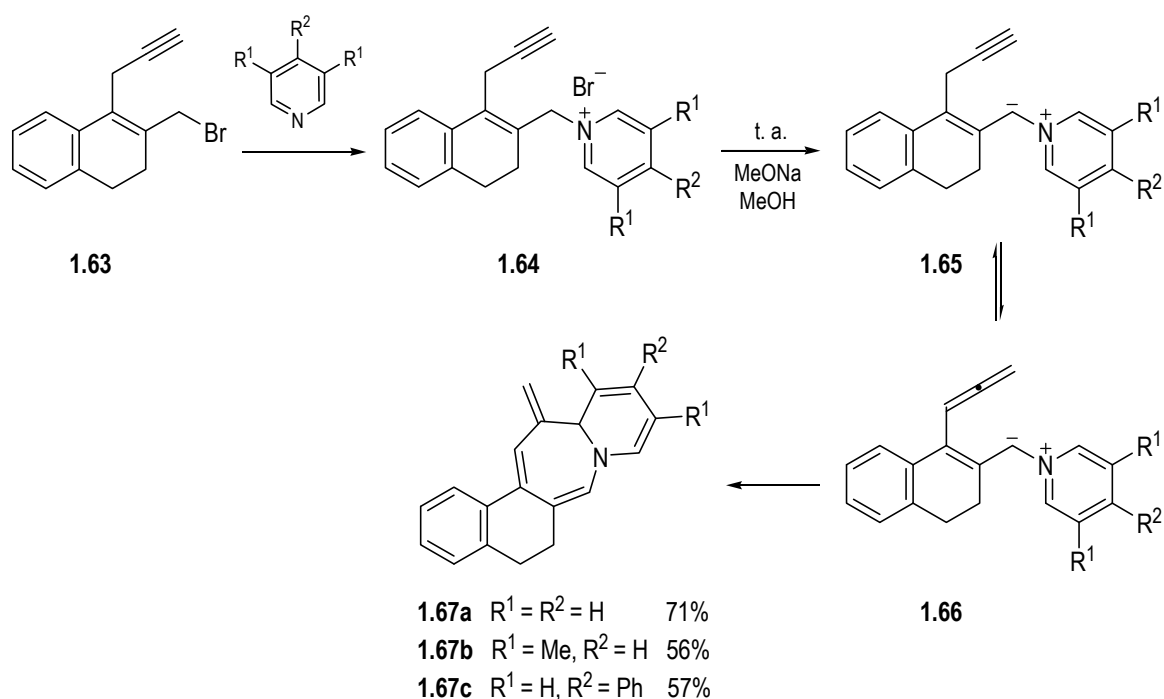
A periselectividade destas reacções foi posteriormente explicada com base em cálculos teóricos. Os estudos efectuados permitiram demonstrar que o a reacção de electrociclização-1,7 envolvendo o sistema de oito electrões π é termodinâmica e cineticamente favorável relativamente ao processo de electrociclização-1,5 envolvendo seis electrões π .⁶²



ESQUEMA 1.18

Knobloch e Eberbach descreveram o primeiro exemplo de iletos azometinos conjugados com alenos e respectiva reacção de electrociclização (Esquema 1.19).⁶³ A reacção envolveu num primeiro passo a alquilação de piridinas substituídas com o composto **1.63** e conduziu à obtenção dos sais de piridínio **1.64**. O passo seguinte requer a presença de uma base, quer para a formação do dipolo quer para a formação do aleno. O tratamento com metóxido de sódio do sal de piridínio **1.64** conduziu à formação do

correspondente ileto azometino (**1.65**), cuja cadeia lateral tautomeriza para aleno, na presença de base. A tautomerização de propinos para alenos com catálise básica tinha já sido explorada por estes autores na síntese de pentatrienil-nitronas,⁶⁴ tendo sido utilizadas condições semelhantes na conversão de **1.64** em **1.66**. As tetra-hidronafto[1,2-*e*]pirido[1,2-*a*]azepinas (**1.67**) foram obtidas com rendimentos moderados por reacção de electrociclização-1,7 do ileto azometino **1.66** envolvendo dois electrões π do aleno.



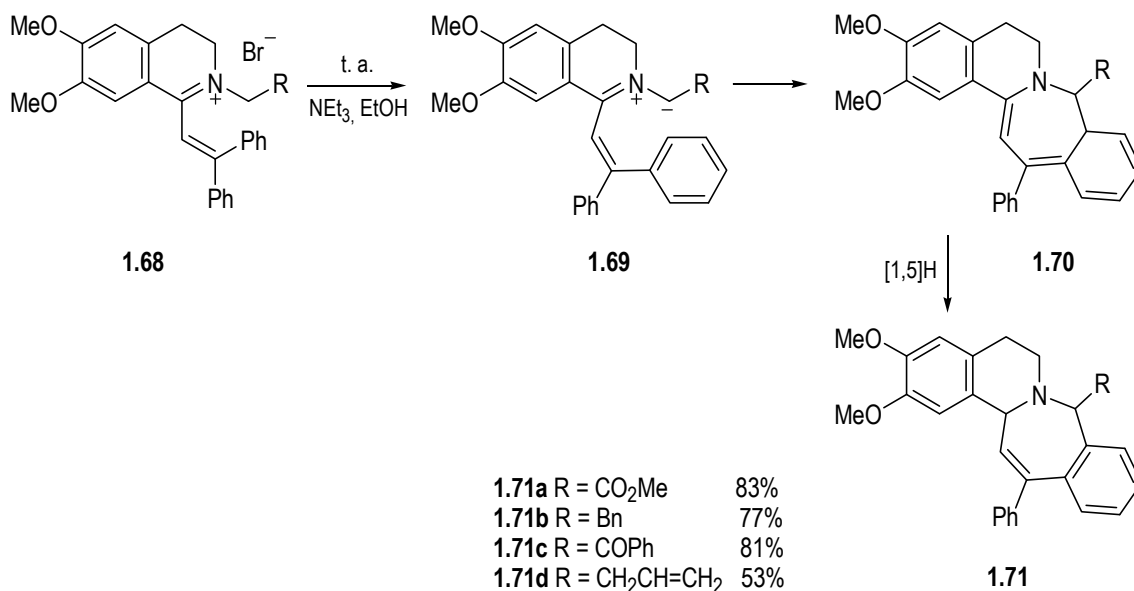
ESQUEMA 1.19

A utilização de sais de isoquinolínio como precursores de iletos azometinos conjugados permite a obtenção de sistemas heteropolicíclicos mais complexos. Nyerges e colaboradores descreveram o primeiro exemplo de electrociclização-1,7 de iletos azometinos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados estabilizados por grupos atratores de electrões (**1.69a** e **1.69c**) (Esquema 1.20).⁶⁵ Os iletos azometinos **1.69** foram gerados por desprotonação dos sais de isoquinolínio **1.68** mediante tratamento com trietilamina em etanol à temperatura ambiente. A reacção de electrociclização-1,7 destes dipolos conduziu à obtenção das azepinas **1.70**, que rearranjam para os produtos finais **1.71** através de uma migração sigmatrópica [1,5]H.

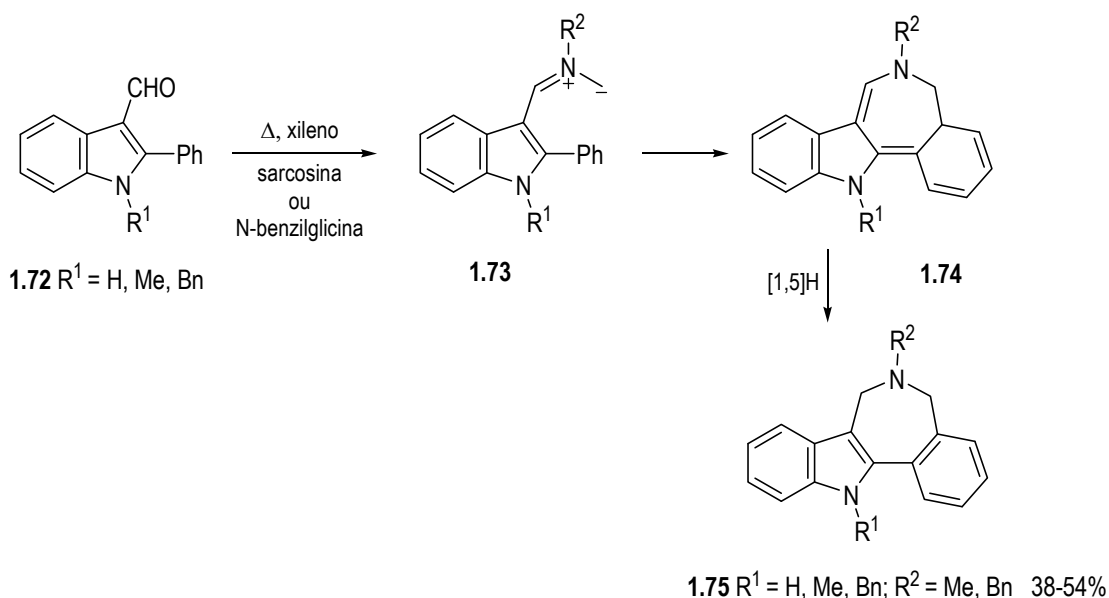
A condensação de aminoácidos *N*-substituídos com aldeídos conjugados seguida de descarboxilação tem sido muito utilizada para gerar iletos azometinos conjugados. Os exemplos que existem na literatura envolvem geralmente o aminoácido sarcosina e benzaldeídos substituídos na posição *orto*,^{66,67} 3-formil-indóis,⁶⁸ e β -fenil-cinamaldeídos.⁶⁶

No Esquema 1.21 é ilustrado um método de síntese de benz[5,6]azepino[4,3-*b*]indóis através da reacção de electrociclização-1,7 de iletos azometinos gerados a partir de 3-formil-indóis.⁶⁸ Os iletos azometinos conjugados **1.73** foram gerados através da reacção de 2-fenil-indole-3-carbaldeídos **1.72** com

sarcosina ou *N*-benzilglicina. Foram apenas obtidos os produtos da electrociclização-1,7, as azepinas **1.74** que rearranjam para os produtos finais (**1.75**). A formação do 1,3-dipolo foi confirmada por intercepção na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com *N*-fenilmaleimida.



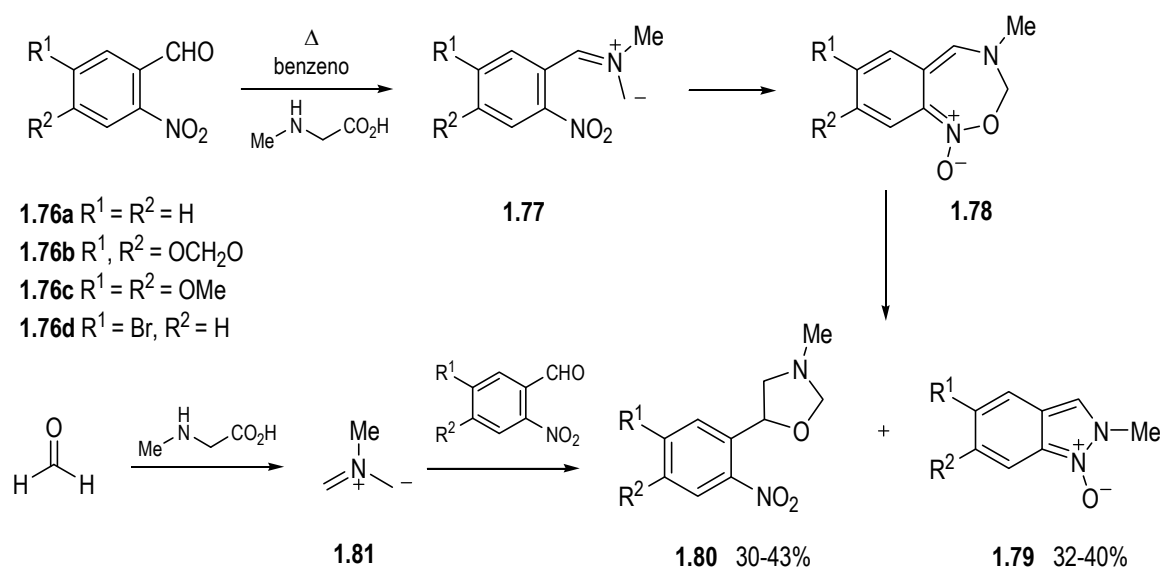
ESQUEMA 1.20



ESQUEMA 1.21

A introdução de substituintes no indole não se traduziu numa variação significativa da eficiência da síntese dos benz[5,6]azepino[4,3-*b*]indóis. Iletos azometinos conjugados estabilizados com grupos éster foram também preparados por reacção dos 3-formil-indóis (**1.73**) com sarcosinato de metilo. Neste caso foi observada uma diminuição global do rendimento na síntese das azepinas.

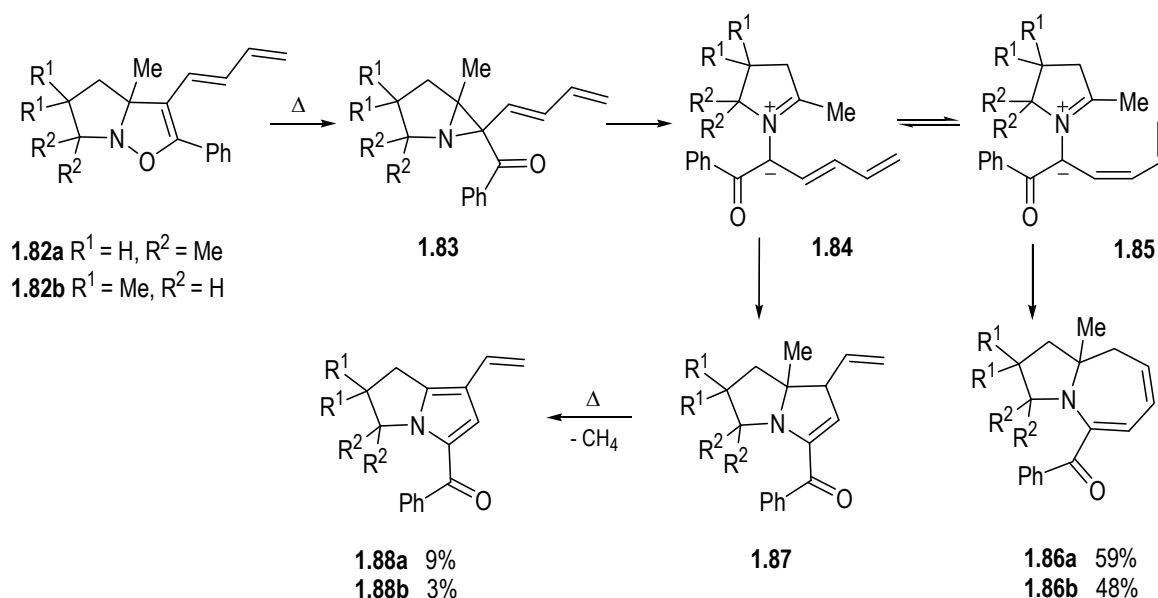
No exemplo seguinte os autores partiram de *o*-nitro-benzaldeído e sarcosina para gerar iletos azometinos conjugados em que o sistema de oito electrões π envolve o grupo nitro (Esquema 1.22).⁶⁷ As tentativas de interceptar este 1,3-dipolo com dipolarófilos revelaram-se infrutíferas, contudo o aquecimento na ausência de dipolarófilo levou à obtenção de dois produtos, o indazole-*N*-óxido **1.79** e a oxazolidina **1.80**. A formação destes dois produtos foi explicada considerando a fragmentação da benzoxadiazepina **1.78**, intermediário instável formado *via* reacção de electrociclização-1,7 do ileto azometino **1.177**. Esta reacção constituiu o primeiro exemplo de electrociclização-1,7 de iletos azometinos conjugados envolvendo um grupo nitro no sistema de conjugação. A contracção do anel de sete membros, por eliminação de formaldeído, conduziu à formação do indazole-*N*-óxido **1.79**. A reacção do formaldeído com excesso de sarcosina, presente no meio reaccional, conduziu à obtenção do ileto azometino **1.81**, que por sua vez reage com outro reagente de partida, o *o*-nitro-benzaldeído, para dar a oxazolidina **1.80**.



ESQUEMA 1.22

Os 2,3-di-hidro-isoxazóis são compostos relativamente instáveis e, mediante termólise ou fotólise, pode ocorrer cisão da ligação N-O e posterior ciclização para dar acil-aziridinas. Por sua vez as aziridinas, por abertura do anel de três membros, são precursoras de iletos azometinos. Tirando partido da reactividade destes compostos, iletos azometinos conjugados susceptíveis de participar em reacções de electrociclização-1,5 e -1,7, foram gerados a partir de 2,3-di-hidro-isoxazóis contendo o grupo butadienilo⁶⁹ ou eninilo⁷⁰ em C-3. No Esquema 1.23 os autores partiram de tetra-hidro-pirroló[1,2-*b*]isoxazóis **1.82**, e sob condições de termólise rápida (280-320 °C) em benzeno, obtiveram como produto principal di-hidro-azepinas bicíclicas (**1.86**), e 2,3-di-hidro-1-*H*-pirrolizinas (**1.88**) como produto secundário.⁶⁹ O mecanismo proposto envolve a abertura do anel isoxazole e rearranjo para dar a aziridina **1.83** seguido reabertura do anel para gerar o ileto azometino **1.84**. O dipolo conjugado electrocicliza envolvendo apenas o sistema de seis electrões π para dar a tetra-hidro-pirrolizina **1.87** que por eliminação de metano dá o produto final. A

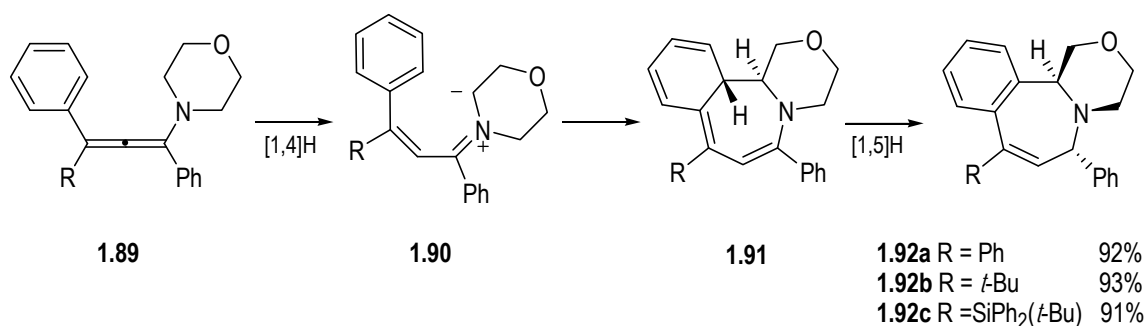
formação do produto de electrociclização-1,7, a tetra-hidro-pirrolo[1,2-*a*]azepina **1.86**, é explicada considerando a isomerização (*E*)→(*Z*) da ligação dupla central do ileto azometino e posterior ciclização envolvendo o sistema de oito electrões π . Efectuando a fotólise dos di-hidro-isoxazóis para gerar as aziridinas e aplicando posteriormente as condições de termólise rápida, foram igualmente obtidos os produtos da electrociclização-1,5 e -1,7, novamente estes últimos como produtos principais.



ESQUEMA 1.23

Existem também alguns exemplos na literatura de amino alenos como precursores de ileto azometinos conjugados. Maas e colaboradores observaram que morfolino alenos **1.89** por aquecimento em refluxo de tolueno eram convertidos quase quantitativamente em oxazino[4,3-*a*][2]benzazepinas **1.92** (Esquema 1.24).⁷¹ A formação destas benzazepinas foi racionalizada considerando a migração sigmatrópica [1,4] do protão adjacente ao nitrogénio na morfolina para o carbono central do aleno com carácter mais nucleófilo. Obtiveram desta forma o ileto azometino conjugado **1.90** que electrocicliza através de um processo conrotatório envolvendo oito electrões π para dar o intermediário **1.91** que aromatiza para o produto final (**1.92**). Substituindo R por um grupo vinilo foi obtida uma mistura 53:47 da oxazino[4,3-*a*][2]benzazepina **1.92** ($R = CH=CH_2$) e de uma oxazino[4,3-*a*]azepina formada também através da reacção de electrociclização. A formação deste segundo produto foi explicada através do envolvimento dos electrões π do grupo vinilo e não do grupo fenilo na reacção pericíclica.

Em amino alenos análogos a **1.89** mas contendo na posição R heterociclos, nomeadamente o anel furilo e tienilo, foi obtido no primeiro caso apenas o produto da electrociclização envolvendo a conjugação com o grupo fenilo. Curiosamente com o substituinte tienilo foi observada a formação de uma mistura de azepinas, como aconteceu com o substituinte vinilo, indicando também neste caso competição entre os dois sistemas aromáticos.⁷²

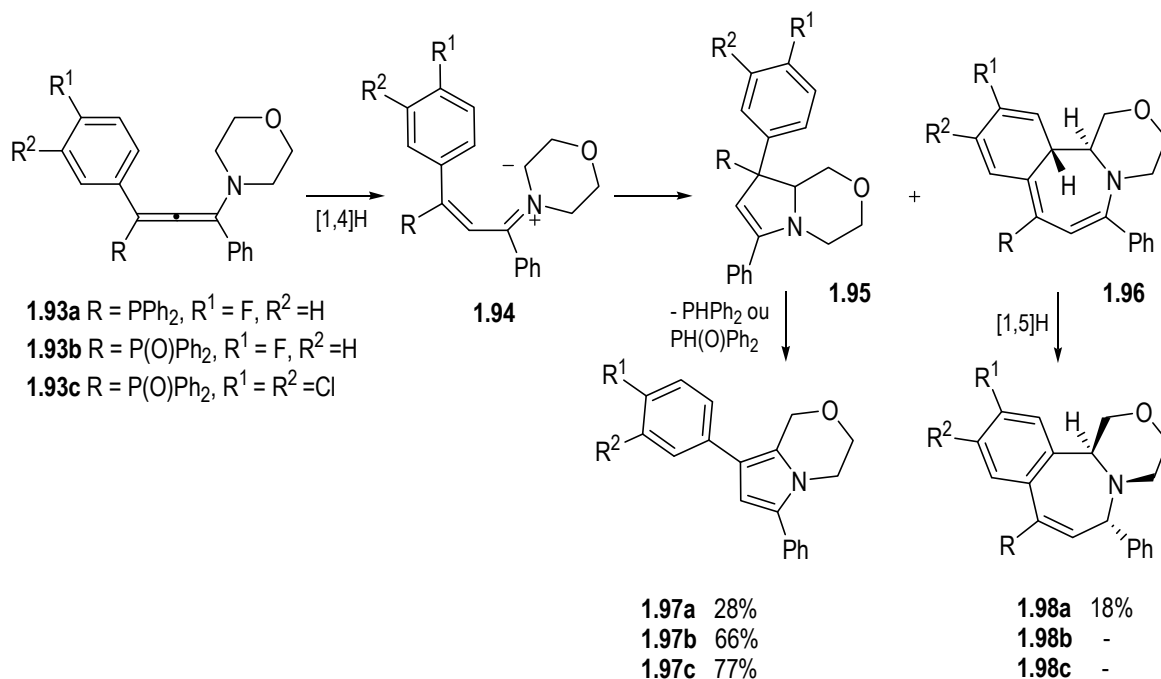


ESQUEMA 1.24

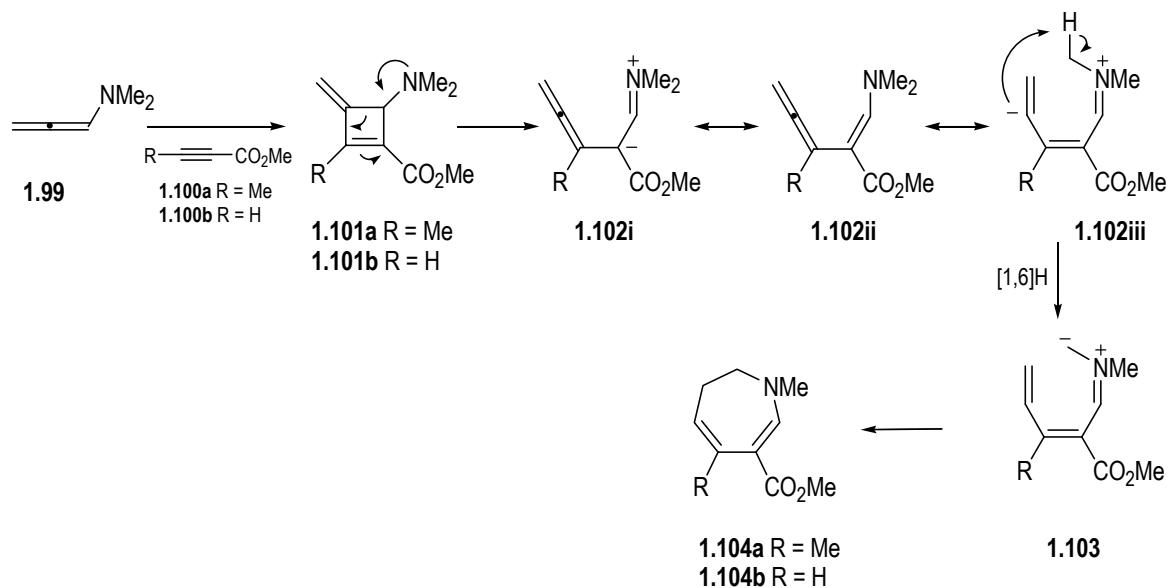
Maas e colaboradores demonstraram também que a periselectividade da ciclização destes amino alenos está muito dependente da natureza do substituinte R no aleno de partida. De facto estes autores observaram apenas produtos da electrociclização-1,7 quando R era um grupo fenilo, *t*-Bu, SiPh₂(*t*-Bu), 2-furilo ou 2-tienilo. Contudo o processo de electrociclização-1,5 tornou-se dominante quando R foi substituído por grupos fosfanilo ou fosforilo.⁷³ O 3-difenilfosfanil-aleno **1.93a** foi convertido mediante aquecimento na pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina **1.97a** e na oxazino[4,3-*a*][2]benzazepina **1.98a**, respectivamente *via* reacção de electrociclização-1,5 e -1,7 do ileto azometino **1.94** (Esquema 1.25). O processo de electrociclização envolvendo os seis electrões π foi marcadamente favorecido com a substituição do grupo difenilfosfanilo pelo grupo difenilfosforilo, verificando-se que os difenilfosforil-alenos **1.93b** e **1.93c** dão exclusivamente pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazinas (**1.97b,c**).

As amins alénicas podem igualmente ser precursoras de iletos azometinos conjugados por reacção com ésteres acetilénicos. A reacção do *N,N*-dimetil-amino aleno **1.99** com but-2-inoato de metilo **1.100a** conduziu, após remoção do excesso de éster acetilénico por destilação, à formação do ciclobut-1-eno (**1.101a**). Contudo quando a reacção foi efectuada com propiolato de metilo **1.100b**, o aquecimento durante a destilação conduziu ao isolamento de um produto diferente, a 6,7-di-hidro-1*H*-azepina **1.104b** (Esquema 1.26).⁷⁴ Por sua vez o aquecimento do ciclobut-1-eno **1.101a** em refluxo de tetracloreto de carbono conduziu à conversão completa de **1.101a** na azepina **1.104a**, tendo sido detectado na mistura a presença do isómero (*E*) do aleno **1.102ii**. Na reacção com cetonas acetilénicas foram obtidos resultados semelhantes.

A facilidade de abertura do anel de quatro membros foi explicada pela presença simultânea de grupos dadores (NMe₂) e atratores (CO₂Me ou COMe) de electrões no ciclobut-1-eno. O intermediário alénico (**1.102**) pode ser escrito através da estrutura ziteriónica **1.102iii** em que um dos protões do grupo metilo é transferido para o carbono central aleno inicialmente gerado. Obtém-se assim o ileto azometino conjugado **1.103** que participa na electrociclização-1,7 para dar a 6,7-di-hidro-1*H*-azepina **1.104**.



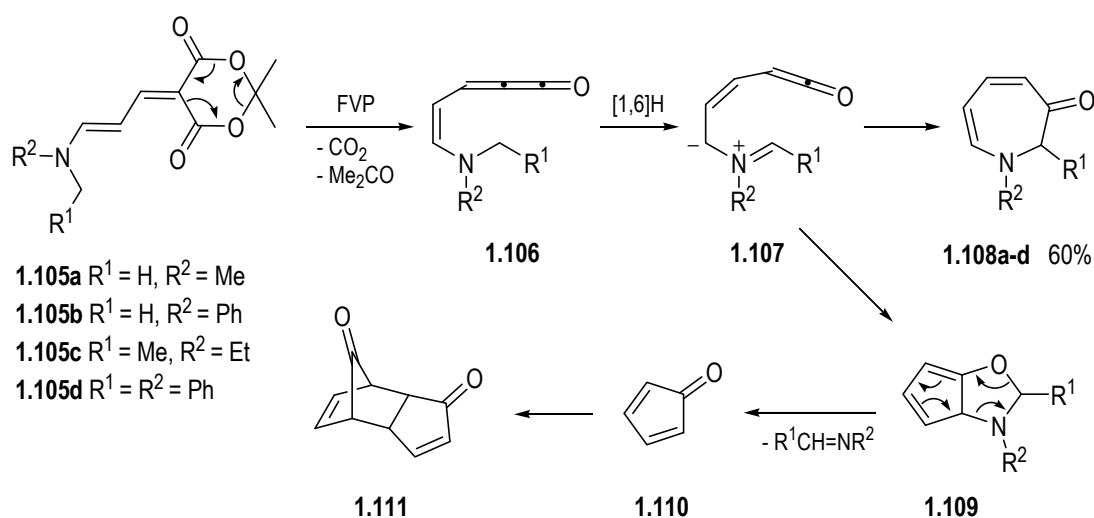
ESQUEMA 1.25



ESQUEMA 1.26

Os derivados metilénicos de ácidos de Meldrum sob condições de pirólise rápida de vácuo (FVP) eliminam dióxido de carbono e propanona para gerar intermediários metileno cetenos. Nestas condições diésteres cíclicos, derivados de ácidos de Meldrum com a estrutura geral **1.105**, conduzem à obtenção de metileno cetenos, intermediários que rearranjam para gerar iletos azometinos conjugados. No exemplo seguinte os autores partiram dos derivados **1.105** e, sob condições de FVP, obtiveram as 1*H*-azepin-3-onas **1.108**, como produto principal, e, como produto secundário, o dímero **1.111** (Esquema 1.27).⁷⁵ O

mecanismo proposto para a formação destes dois produtos envolve, num primeiro passo, a formação do ileto azometino conjugado **1.107** por migração sigmatrópica [1,6]H no metileno ceteno **1.106**. A 1*H*-azepin-3-ona **1.108** foi obtida por reacção de electrociclização-1,7 do ileto azometino em conjugação com o sistema π do ceteno. A formação do dímero **1.111** foi explicada considerando a formação do aducto **1.109** por reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular do ileto azometino **1.107** ao carbonilo do ceteno, seguida de abertura do anel envolvendo a libertação da imina e formação de ciclopentadienona que dimeriza através de um processo de ciclo-adição de Diels-Alder.



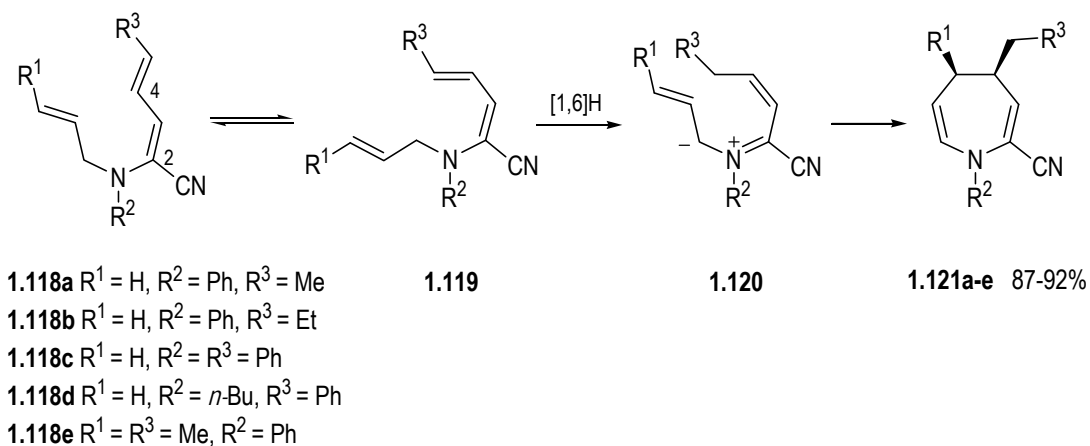
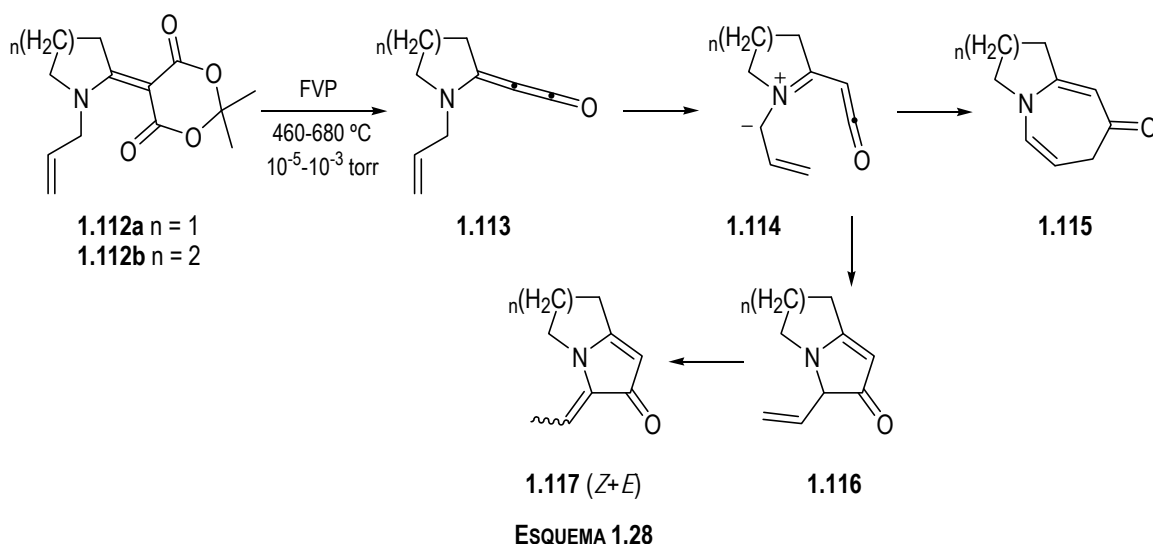
ESQUEMA 1.27

Nos exemplos até agora apresentados os iletos azometinos conjugados têm insaturações nas posições α, β e γ, δ , contudo existem também outros casos em que as insaturações ocupam outras posições no ileto azometino conjugado. Os exemplos seguintes ilustram este tipo de situações.

Os β -enaminodiésteres cíclicos **1.112** podem ser usados como precursores de iletos azometinos conjugados (Esquema 1.28).⁷⁶ A termólise destes derivados com substituinte *N*-alilo, sob condições de FVP, conduziu à obtenção, por eliminação de dióxido de carbono e propanona, do correspondente metileno ceteno (**1.113**). Neste caso foram isolados os produtos das reacções de electrociclização-1,5 e electrociclização-1,7. A 1,2-di-hidro-pirrol-3-ona (**1.117**) foi obtida como mistura dos isómeros (*E*) e (*Z*) através da ciclização envolvendo seis electrões π e a 1,5-di-hidro-azepin-4-ona **1.115** através da ciclização envolvendo oito electrões π . Os autores observaram também que o aumento da temperatura favorecia a reacção de electrociclização-1,5 relativamente à electrociclização-1,7.

Fang e colaboradores descreveram um método de síntese de iletos azometinos conjugados a partir de α -alilamino dienonitrilos (**1.118**) (Esquema 1.29).⁷⁷ Os autores observaram que os isómeros (2*Z*,4*E*) dos α -alilamino dienonitrilos **1.118**, mediante aquecimento em refluxo de tolueno, ciclizavam para dar 4,5-di-hidro-azepinas (**1.121**) com bons rendimentos. A formação destas azepinas foi explicada considerando a reacção de electrociclização-1,7 dos iletos azometinos conjugados **1.120**, gerados por migração

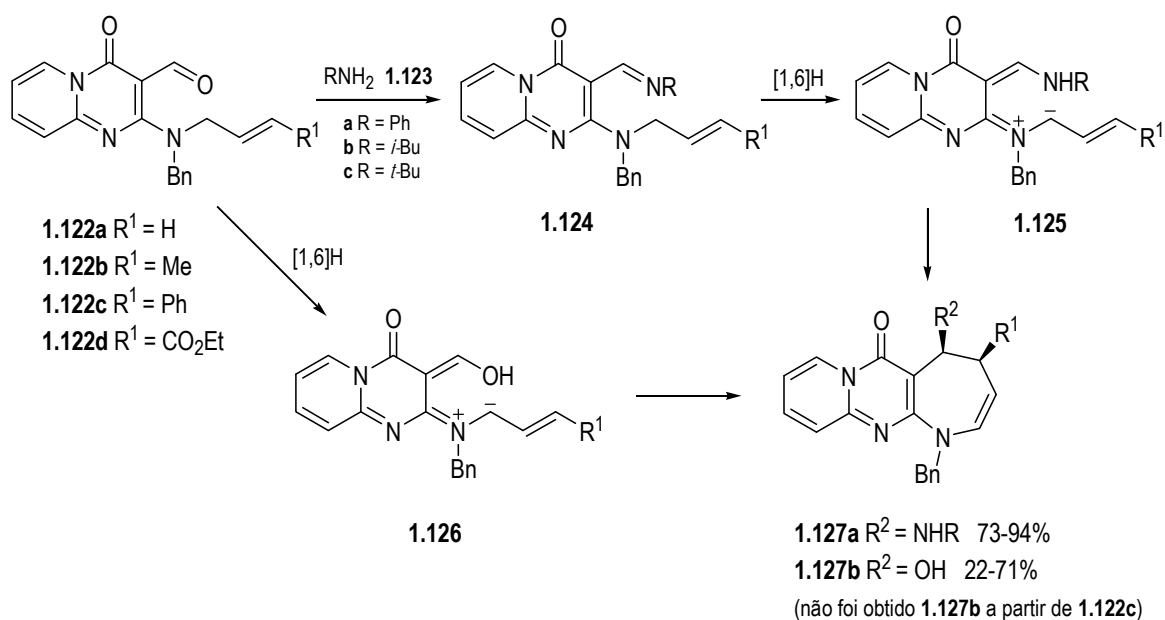
sigmatrópica [1,6]H a partir dos α -alilamino dienonitrilos. Modelos teóricos demonstraram que o ileto azometino deve adoptar uma geometria em hélice que favorece a reacção de electroclicização-1,7 e não a electroclicização-1,5. No caso do α -alilamino dienonitrilo **1.118e** foi obtida a azepina com configuração 4,5-*cis* que corrobora o mecanismo proposto de electroclicização através de um processo conrotatório estereoespecífico.



No Esquema 1.30 é descrito um processo de síntese de azepinas fundidas com pirido[1,2-*a*]pirimidonas semelhante ao apresentado no exemplo anterior, mas partindo de 4-oxo-4-*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidina-3-carboxaldeídos contendo substituintes *N*-alil-amino na posição 2 (**1.122**). Foram utilizadas duas estratégias diferentes, numa primeira situação foi efectuada a condensação dos aldeídos com aminas primárias (**1.123**) e no segundo caso foram utilizados os aldeídos directamente para gerar os iletos azometinos. As reacções foram efectuadas em refluxo de benzeno, tolueno ou xileno e permitiram a

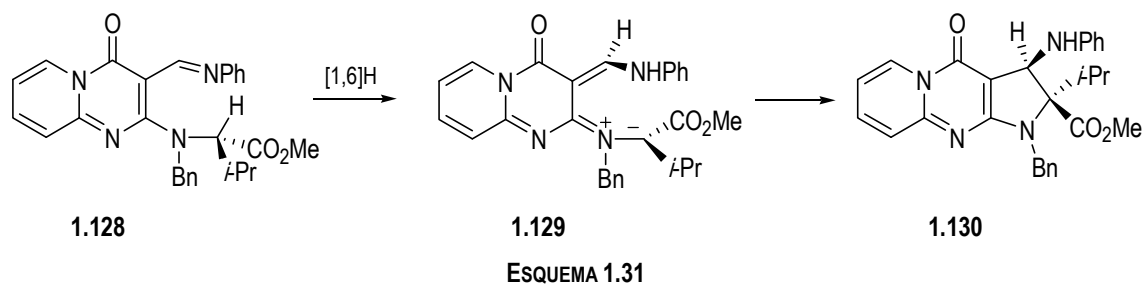
obtenção estereosseletiva de 4,5-*cis* azepinas.⁷⁸ De facto em ambos os casos a reacção envolve dois passos com controle por simetria orbital, primeiro uma migração sigmatrópica-1,6 antarafacial para dar o ileto azometino **1.125** ou **1.126**, seguida de electrociclização-1,7 do dipolo através de um processo conrotatório. Os resultados de estudos cinéticos e cálculos teóricos, utilizando como precursores dos iletos azometinos conjugados aldeídos ou iminas, permitiram concluir que a conversão às azepinas envolve efectivamente dois processos concertados permitidos por simetria orbital.^{79,80}

O primeiro processo, apesar de envolver uma reacção adicional de síntese da imina **1.124**, revelou-se mais eficiente, permitindo obter as azepinas com melhores rendimentos e sem formação de produtos secundários. Reactividade e resultados semelhantes foram igualmente obtidos partindo de 6-oxo-1,6-di-hidro-pirimidina-5-carboxaldeídos com substituintes *N*-alil-amino em C-4.⁷⁸



ESQUEMA 1.30

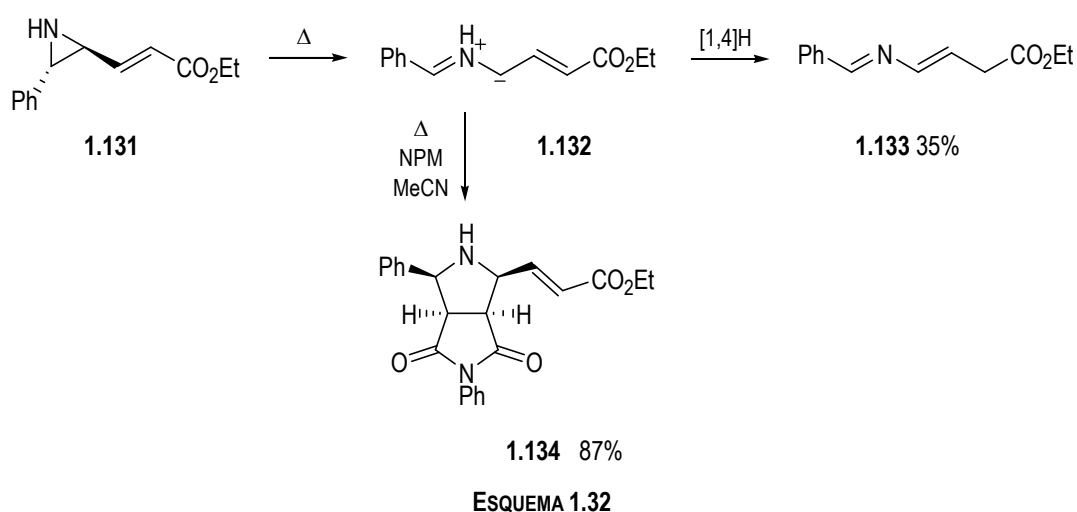
Uma estratégia semelhante foi utilizada para a síntese de pirrolinas fundidas com pirido[1,2-*a*]pirimidonas (Esquema 1.31). No exemplo seleccionado as condições de reacção foram optimizadas para a obtenção selectiva de apenas um estereoisómero. A imina **1.128** foi preparada por reacção do aldeído apropriado com uma amina primária, a anilina. Novamente a reacção envolve uma migração sigmatrópica [1,6]H para gerar o ileto azometino **1.129** que cicliza através de reacção de electrociclização-1,5 para dar estereosseletivamente a pirido[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **1.130**.⁸¹ A selectividade da reacção foi explicada considerando a formação do ileto azometino com a conformação mais estável através de um processo antarafacial seguida de electrociclização-1,5 disrotatória para dar o derivado 2,3-*cis* da pirido[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **1.130**.



1.2.2 Rearranjos de Iletos Azometinos Conjugados

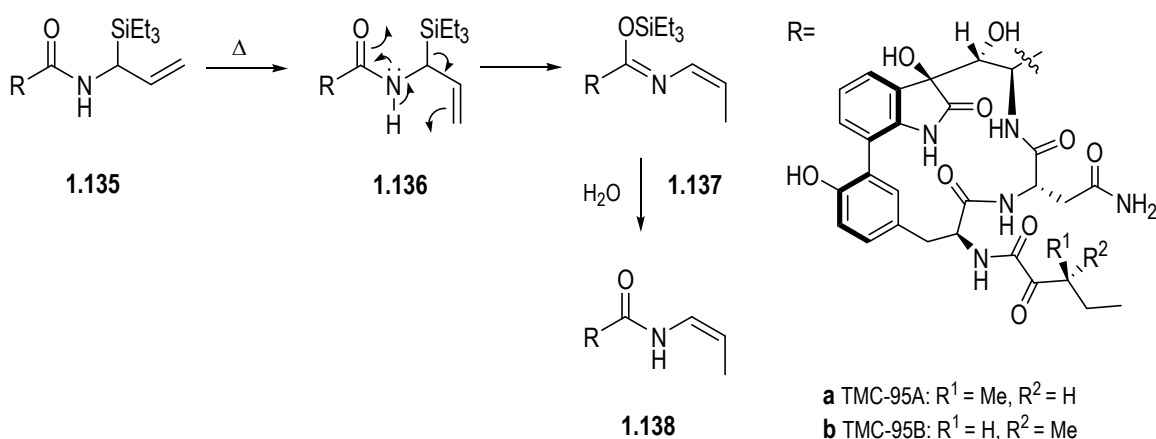
Os rearranjos mais comuns na estabilização de iletos azometinos conjugados, na ausência de dipolarófilos, envolvem geralmente migrações sigmatrópicas de hidrogénio.

Coldham e colaboradores descreveram a formação do ileto azometino conjugado contendo um substituinte vinílico **1.132** *via* abertura térmica da aziridina **1.131** (Esquema 1.32).⁸² A síntese da imina **1.133**, na ausência de dipolarófilos, foi explicada considerando a formação do intermediário ileto azometino **1.132** que rearranja através de uma migração sigmatrópica [1,4]H, processo observado por espectroscopia de ressonância magnética protónica. Efectuando o aquecimento da aziridina **1.131** na presença do dipolarófilo *N*-fenilmaleimida obtiveram exclusivamente o ciclo-aducto *endo* (**1.134**). A abertura da aziridina **1.131** ocorreu através de um processo conrotatório dando origem a iletos azometinos com forma *W* que participam na ciclo-adição 1,3-dipolar para dar pirrolidinas com dissubstituição *cis*-2,3. Com outros dipolarófilos, acrilato de metilo, maleato e fumarato de dimetilo, foram igualmente obtidas pirrolidinas dissubstituídas com selectividade *endo*.

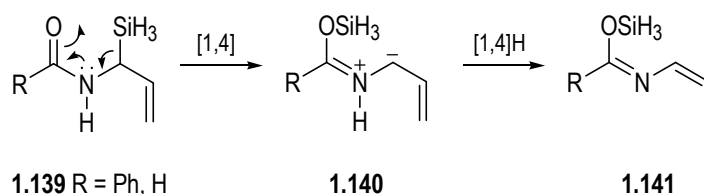


Um rearranjo semelhante foi descrito para a formação da *cis*-enamida **1.138** a partir da *N*-(α -siliil)alilamida **1.135** (Esquema 1.33). A síntese total de TMC-95A (**1.138a**) e TMC-95B (**1.138b**), fármacos

inibidores da ubiquitina-proteasoma, foi efectuada recentemente, sendo uma das etapas fundamentais a inserção do grupo *cis*-enamida na periferia da molécula sem afectar outras funcionalizações, conseguida através da reorganização do grupo protector (α -siliil)alilamida mediante aquecimento.⁸³ Em termos mecanísticos a reacção corresponde a um rearranjo de dez electrões, envolvendo a migração simultânea de duas ligações σ (C-Si e N-H). Contudo, cálculos de mecânica molecular, utilizando modelos teóricos (1.139), demonstraram que a reacção se processa através de um mecanismo por passos. No primeiro passo ocorre a migração sigmatrópica [1,4] do grupo sililo, para dar o ileto azometino conjugado 1.140 que é posteriormente estabilizado através de uma migração sigmatrópica [1,4]H.⁸⁴

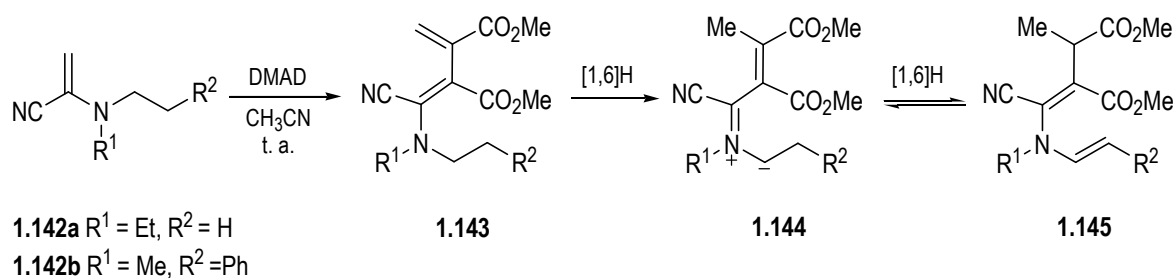


Modelos Teóricos



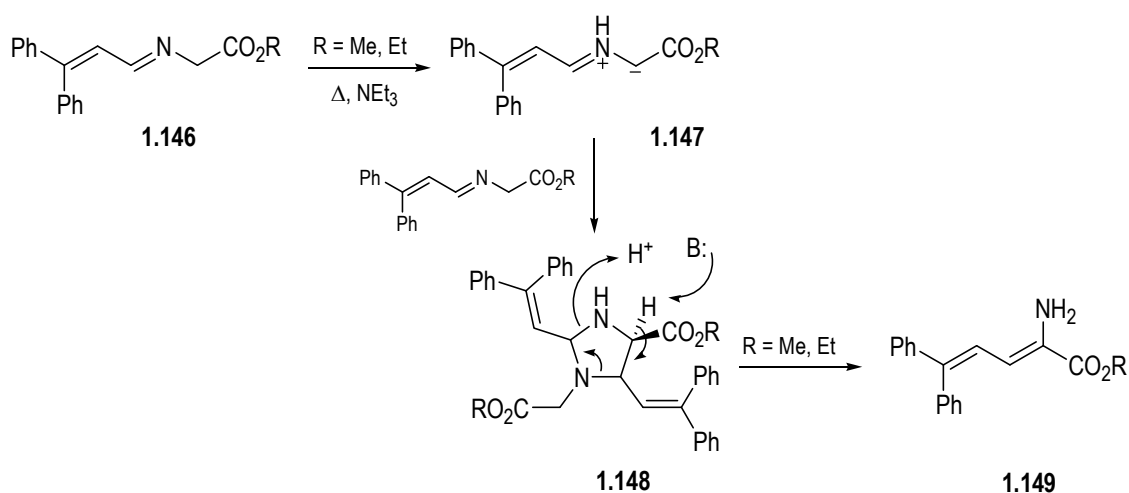
ESQUEMA 1.33

Os iletos azometinos conjugados podem também ser gerados a partir de enaminas. Viehe e colaboradores promoveram a reacção das enaminas 1.142 com acetilenoicarboxilato de dimetilo em acetonitrilo e obtiveram *N*-vinil-enaminas (1.145) (Esquema 1.34).⁵² A formação de 1,3-dienaminas por reacção de enaminas com acetilenoicarboxilato de dimetilo foi descrita anteriormente no Esquema 1.12.⁵⁰ A formação do 1,3-dipolo 1.144 a partir da 1,3-dienamina 1.143 foi explicada através de uma migração sigmatrópica [1,6]H. Este intermediário rearranja através de uma segunda migração [1,6]H para dar *N*-vinil-enaminas. Mediante aquecimento a reacção é reversível e o ileto azometino 1.27 é estabilizado através de reacções de electrociclização-1,5.



ESQUEMA 1.34

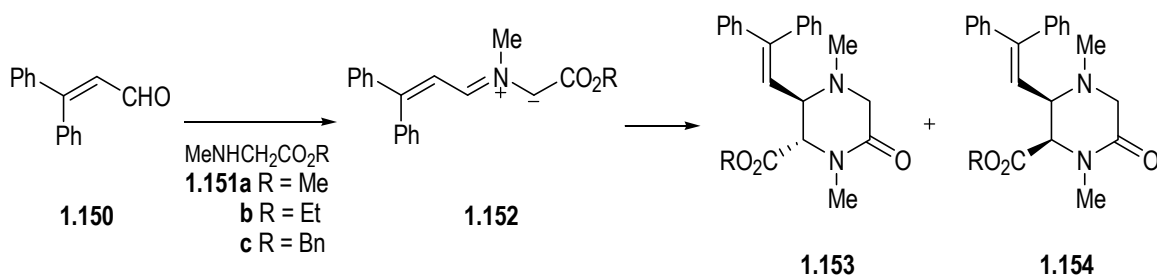
Para além de migrações sigmatrópicas é também possível observar outro tipo de rearranjos em iletos azometinos conjugados na ausência de dipolarófilos. O ileto azometino $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado **1.147** pode ser gerado por aquecimento de **1.146** na presença de trietilamina. Na presença de *N*-fenilmaleimida conduz à formação dos ciclo-aductos da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar. Na ausência de dipolarófilo o ileto azometino é convertido no éster de di-hidro-aminoácido **1.149** (Esquema 1.35).^{85,86} Os autores demonstraram que a reacção decorre através de um processo intermolecular, envolvendo a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar do ileto azometino **1.147** com a imina precursora (**1.146**) para dar a imidazolidina **1.148**. A abertura do anel de cinco membros leva à formação do éster de di-hidro-aminoácido **1.149** e regeneração da imina **1.146**.



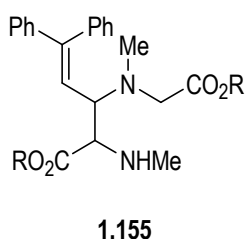
ESQUEMA 1.35

Iletos azometinos **1.152**, derivados *N*-metilados de **1.147**, foram preparados por condensação do β -fenilcinamaldeído **1.150** com ésteres de sarcosina (**1.151**) na presença de *N*-fenilmaleimida, conduzindo à obtenção dos aductos da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar. Na ausência de dipolarófilo foi observada a formação dos estereoisómeros 5,6-*trans* e 5,6-*cis* dos 2-oxopiperazina-6-carboxilatos **1.153** e **1.154**, respectivamente (Esquema 1.36).⁸⁷ Os autores propuseram, para a formação destes novos produtos da reacção de iletos azometinos, um mecanismo envolvendo como intermediário a amina secundária **1.155**,

formada por ataque nucleófilo do grupo metileno da sarcosina ao ileto azometino e posterior condensação intramolecular.

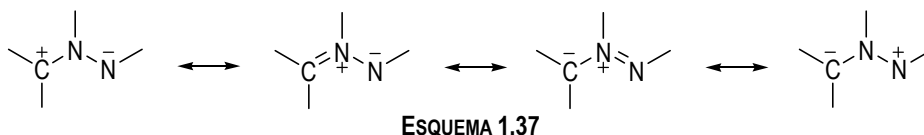


ESQUEMA 1.36



1.3 IMINAS AZOMETINAS CONJUGADAS

As iminas azometinas são 1,3-dipolos do tipo alilo que contêm dois átomos de nitrogénio, um na posição central e outro na posição terminal. A sua estrutura e forma de estabilização são idênticas à dos iletos azometinos, podendo igualmente ser representados através de quatro estruturas canónicas (Esquema 1.37). Da mesma forma que os iletos azometinos, as iminas azometinas são muito instáveis, sendo geralmente geradas *in situ*. Estes 1,3-dipolos reagem facilmente com alquenos e alquinos para dar, *via* reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar, pirazolidinas, di-hidropirazóis e pirazóis. Dada a sua elevada reactividade também dimerizam reversivelmente.



A reactividade de iminas azometinas foi estudada por Houk e colaboradores que, recorrendo a cálculos teóricos, estimaram as energias das orbitais moleculares de fronteira destes 1,3-dipolos e de alguns dipolarófilos (Figura 1.3).^{4,5} À semelhança dos iletos azometinos, as iminas azometinas possuem

energias elevadas para as orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO sendo a reactividade geralmente controlada pela HOMO do dipolo. Contudo a natureza dos substituintes na imina azometina pode inverter a interacção dominante e a ciclo-adicção 1,3 dipolar passa a ser um processo controlado pela interacção LUMO_{dipolo}-HOMO_{dipolarófilo}. As energias das orbitais moleculares HOMO e LUMO calculadas para a imina azometina não substituída (**1.156**) têm os valores de - 8,6 e - 0.3 eV respectivamente, prevendo-se que reaja rapidamente com dipolarófilos deficientes e ricos em electrões. Na imina azometina **1.157** a introdução dos grupos arílicos e alquílicos traduziu-se numa grande desestabilização da HOMO (- 5.6 eV) e pequena estabilização da LUMO (- 1.4 eV), sendo de esperar que na reacção com dipolarófilos atractores de electrões o processo seja controlado pela interacção HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}. Contudo na reacção com dipolarófilos contendo grupos alquílicos e dipolarófilos conjugados prevê-se que qualquer uma das interacções HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo} e LUMO_{dipolo}-HOMO_{dipolarófilo} possa controlar a reactividade.

Na imina azometina **1.158** a introdução de um grupo acilo, grupo atractor de electrões, provoca uma diminuição de ambas as energias das orbitais moleculares de fronteira. Prevê-se que na reacção com a dipolarófilos contendo grupos dadores de electrões (R e X), e dipolarófilos conjugados, a interacção dominante seja a LUMO_{dipolo}-HOMO_{dipolarófilo}, e com dipolarófilos deficientes em electrões ambas as interacções de orbitais possam influenciar a reactividade.

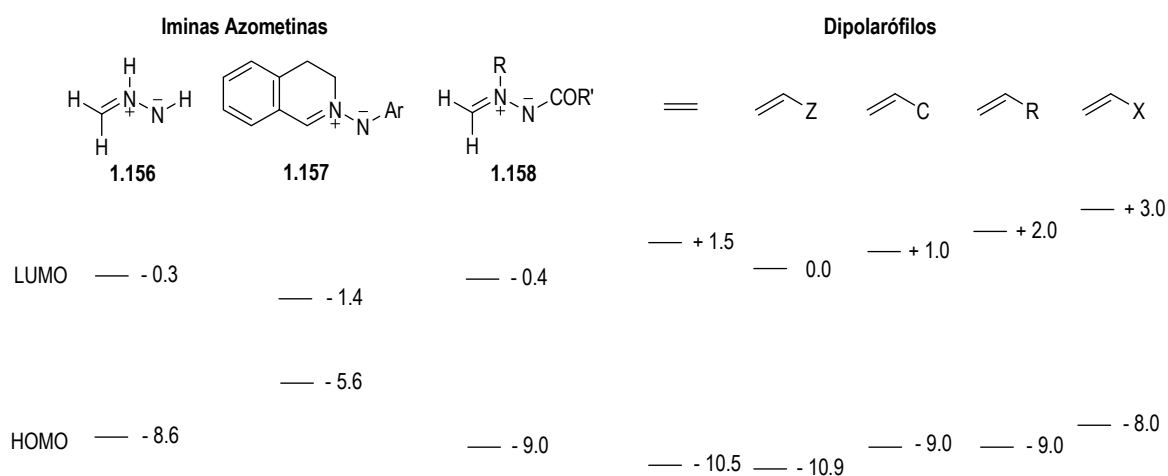
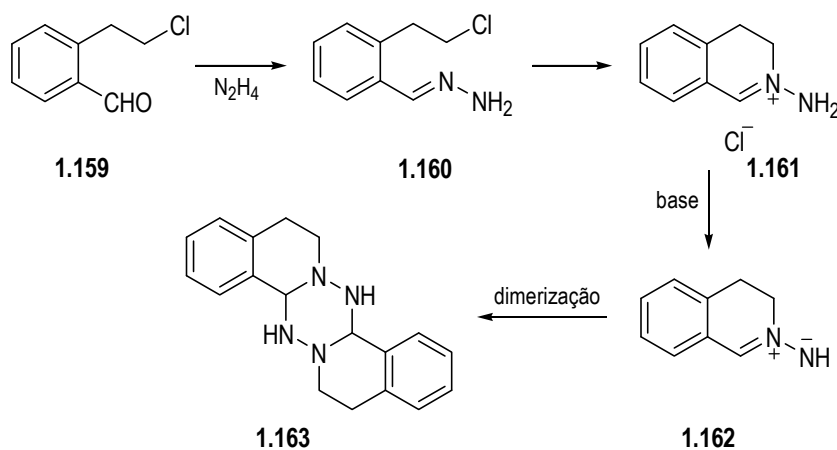


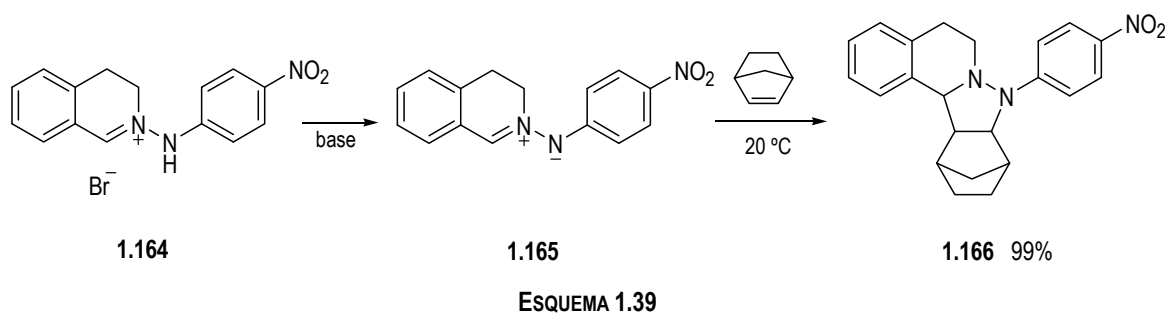
FIGURA 1.3: Energias (eV) das orbitais moleculares de fronteira para iminas azometinas e dipolarófilos (Z: grupo atractor de electrões, C: grupo conjugado, R: grupo alquilo, X: grupo dador de electrões).⁵

Os primeiros exemplos de reacções de ciclo-adicção 1,3-dipolar de iminas azometinas foram descritos por Huisgen e colaboradores no início da década de sessenta.¹ Um dos métodos utilizados para gerar estes 1,3-dipolos envolveu a desprotonação em meio básico de sais de *N*-arilamino-3,4-di-hidro-isoquinilínio obtidos por condensação de aldeídos com aril-hidrazinas.⁸⁸ Esta síntese, inicialmente descrita por Schmitz em 1958, envolve a reacção de 2-(2-bromo-etil)- ou 2-(2-cloro-etil)-benzaldeído (**1.159**) com hidrazinas. A alquilação intramolecular no nitrogénio α da hidrazona formada (**1.160**) conduziu à formação

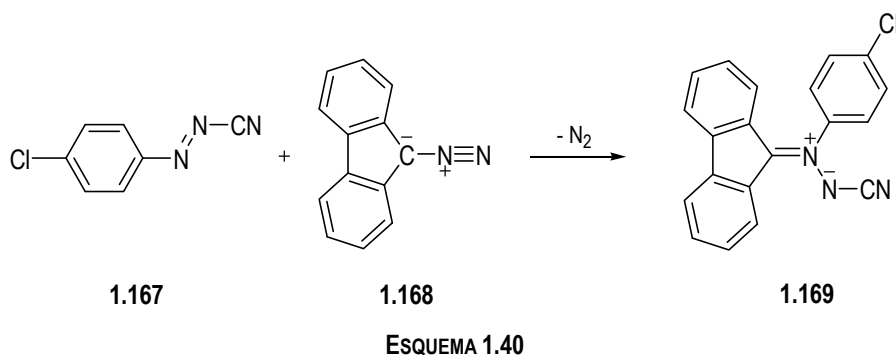
do anel 3,4-di-hidro-isoquinolina (**1.161**).⁸⁹ Embora este autor tenha referido um exemplo de dimerização destas de iminas azometinas (Esquema 1.38), não descreveu nenhum exemplo de reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar destes 1,3-dipolos. Contudo a metodologia utilizada por Schmitz, isto é, a reacção de aldeídos, ou precursores de aldeídos, com hidrazinas *N,N*-dissubstituídas continua a representar um dos métodos mais utilizados para gerar iminas azometinas.



A imina azometina **1.165** foi obtida por desprotonação do brometo de *N*-arilamino-3,4-di-hidroisoquinilínio **1.164**, utilizando a piridina como base. A reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com norborneno levou à obtenção quantitativa do ciclo-aducto **1.166** (Esquema 1.39).⁸⁸ Utilizando trietilamina e na ausência de dipolarófilo foi observada a formação reversível do dímero da imina azometina.



Num outro exemplo Huisgen e colaboradores partiram de diazonitrilos aromáticos (**1.167**) e diazoalcanos (**1.168**) para gerar iminas azometinas (**1.169**) (Esquema 1.40).⁹⁰ As iminas azometinas obtidas, embora estáveis em alcoóis, participavam rapidamente em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com acetileno dicarboxilato de dimetilo, estireno, ésteres acrílicos e norborneno. Foi também observado que estes 1,3-dipolos reagem com dipolarófilos não activados (1-hepteno e acetileno) e com dipolarófilos em que a ligação insaturada contém heteroátomos.⁹¹



Dois dos átomos (carbono e nitrogénio) das iminas azometinas podem estar inseridos em sistemas aromáticos, como piridina, quinolina, isoquinolina e fenantridina. Os primeiros exemplos destes dipolos foram também apresentados por Huisgen e colaboradores. As iminas azometinas foram preparadas por reacção dos heterociclos de nitrogénio com ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico seguida de tratamento com base.^{92,93} Contudo devido à perda de aromaticidade da imina azometina na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar, estes 1,3-dipolos não reagem tão facilmente com todo o tipo de dipolarófilos como os anteriormente descritos.

As iminas azometinas, à semelhança do que acontece com os iletos azometinas, podem estar em conjugação com ligações duplas carbono-carbono. A ligação dupla pode estar localizada quer no carbono quer no nitrogénio terminal (Figura 1.4). Existem também exemplos na literatura de iminas azometinas conjugadas com ligações duplas contendo heteroátomos, nomeadamente grupos carbonilo e imino.^{42,43}

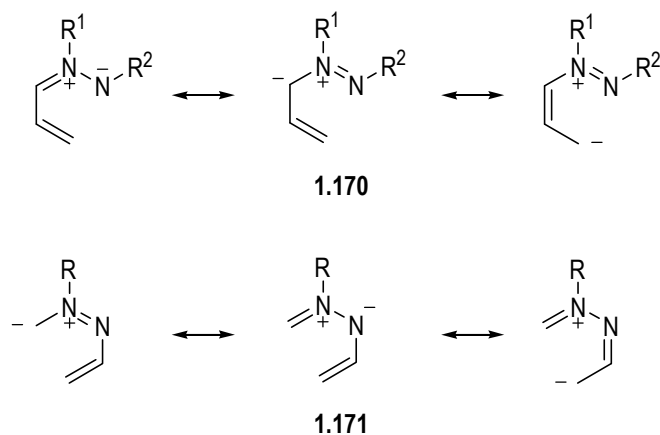


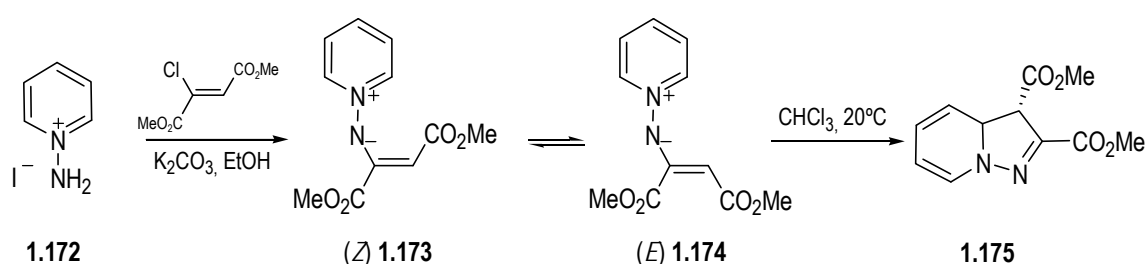
FIGURA 1.4: Exemplos de iminas azometinas conjugadas: iminas *C*-vinil-azometinas (**1.170**) e iminas *N*-vinil-azometinas (**1.171**).

As iminas azometinas conjugadas podem participar na reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar na presença de dipolarófilos, mas também rearranjar, ciclizar ou participar nouro tipo de reacções na ausência de dipolarófilos.

1.3.1 Reacções de Iminas Azometinas Conjugadas como 1,5-Dipolos e 1,7-Dipolos

As iminas *N*-vinil ou *C*-vinil-azometinas podem, na ausência de dipolarófilos, participar em reacções de electrociclização-1,5 em que os seis electrões π do sistema conjugado são envolvidos na reacção pericíclica.

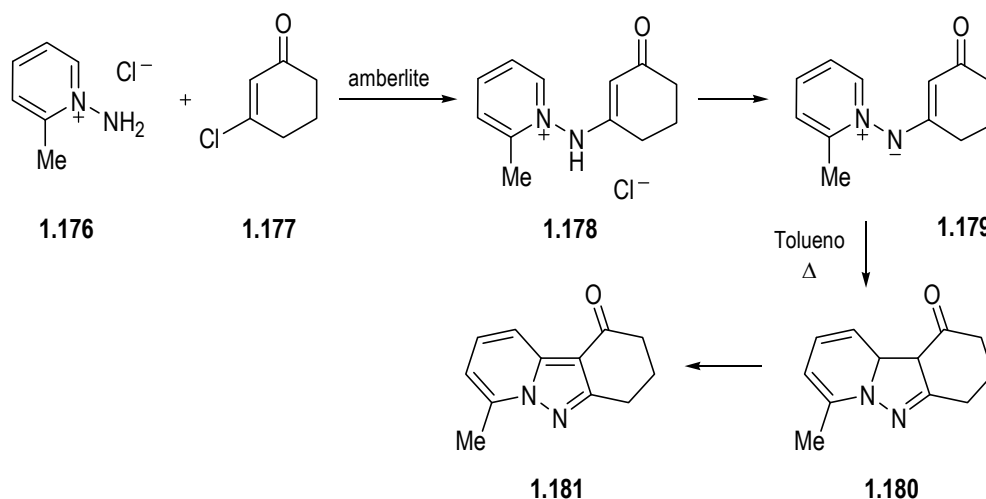
A imina *N*-vinil-azometina **1.173** foi preparada quantitativamente por reacção de iodeto de *N*-amino-piridínio **1.172** com 1-clorofumarato de dimetilo em meio básico. A mesma imina azometina conjugada foi obtida por reacção com o isómero 1-cloromaleato de dimetilo. Este 1,3-dipolo é relativamente estável no estado sólido, mas em solventes clorados mesmo à temperatura ambiente, cicliza *via* reacção de electrociclização-1,5 para dar a 3,3a-di-hidro-pirazolo[1,5-*a*]piridina **1.175** que pode ser oxidada à correspondente pirazolo[1,5-*a*]piridina (Esquema 1.41). A irradiação da imina *N*-vinil-azometina **1.173** conduziu à obtenção de uma mistura 1:1 do ciclo-adocto **1.175** e do produto aromatizado. Resultados semelhantes foram obtidos partindo de iodeto de *N*-amino-piridínio com substituintes metilo no anel aromático.⁹⁴



ESQUEMA 1.41

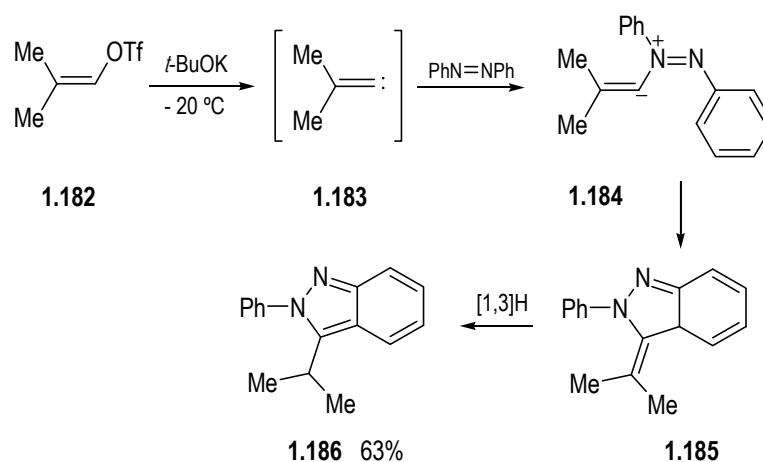
A formação da mesma imina *N*-vinil-azometina partindo de 1-clorofumarato ou 1-cloromaleato de dimetilo foi explicada considerando a isomerização *Z-E* no grupo vinilo. Os ciclo-adoctos foram obtidos como isómeros *cis*, sugerindo que as iminas azometinas tinham configuração *E* e não *Z*. O mecanismo proposto envolve, antes da ciclização, a isomerização *Z-E* térmica ou fotoquímica na imina *N*-vinil-azometina, seguida de electrociclização-1,5 através de processo térmico disrotatório.

Tamura e colaboradores recorreram a uma metodologia sintética semelhante para construir sistemas cíclicos mais complexos. A imina *N*-vinil-azometina **1.179** foi obtida por reacção de cloreto de *N*-amino-2-metil-piridínio **1.176** com 3-cloro-2-ciclo-hexen-1-ona **1.177**, seguida de tratamento do sal obtido (**1.178**) por troca iónica em resina (Amberlite IRA-400) ou utilizando K_2CO_3 . O aquecimento da imina azometina conjugada **1.179** em refluxo de tolueno conduziu à formação do pirido[1,2-*b*]indazole **1.181**, não tendo sido isolado o ciclo-adocto **1.180** (Esquema 1.42).⁹⁵



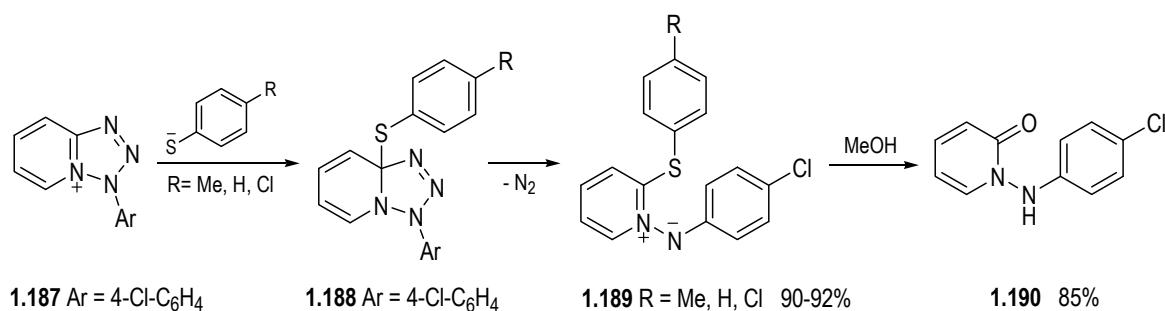
ESQUEMA 1.42

Stang e Magnum descreveram um exemplo de electrociclização-1,5 de iminas *N*-aril-azometinas geradas a partir de carbenos. O isopropilideno carbeno **1.183** foi preparado por eliminação- α no triflato de vinilo **1.182** utilizando *tert*-butóxido de potássio. A reacção deste carbeno insaturado com difenildiazeno levou à obtenção do 3-isopropil-2-fenil-2*H*-indazole **1.186** com rendimento de 63%. A síntese do indazole **1.186** foi racionalizada considerando a formação inicial da imina azometina **1.184**, gerada por ataque electrófilo do carbeno ao nitrogénio do difenildiazeno, seguida de reacção de electrociclização-1,5 e finalmente uma migração sigmatrópica [1,3]H (Esquema 1.43). Outros mecanismos foram sugeridos para a formação do indazole **1.186**, nomeadamente um envolvendo a adição do carbeno à ligação dupla do diazeno, reacção mais comum dos carbenos, para formar uma alquilideno-diaziridina, seguida de clivagem da ligação carbono-nitrogénio e rearranjo para o indazole. Contudo os autores concluíram que o mecanismo envolvendo a formação da imina *N*-aril-azometina **1.184** era o que melhor explicava a formação do indazole.⁹⁶



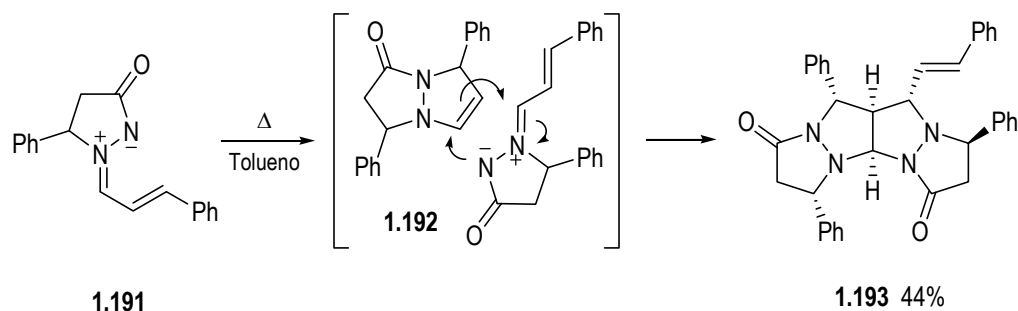
ESQUEMA 1.43

As iminas azometinas conjugadas **1.189** foram preparadas por reacção de sais de tetrazólio (**1.187**) com tiofenolatos de sódio e isoladas como sólidos de cor vermelha, característica geral das iminas azometinas conjugadas, que geralmente exibem cores intensas. Estas iminas *N*-aril-azometinas (**1.189**) reagem com *N*-fenilmaleimida *via* ciclo-adicção 1,3-dipolar para dar ciclo-aductos com bons rendimentos (80-85%). Contudo em solução de metanol, e na ausência de dipolarófilos, foi observada a formação da *N*-anilino-piridona **1.190** (Esquema 1.44). A conversão da imina azometina **1.189** na piridona **1.190** foi explicada considerando a maior susceptibilidade do grupo tioarilo na presença de nucleófilos e a existência de quantidades vestigiais de água no solvente, promovendo a respectiva hidrólise.⁹⁷



ESQUEMA 1.44

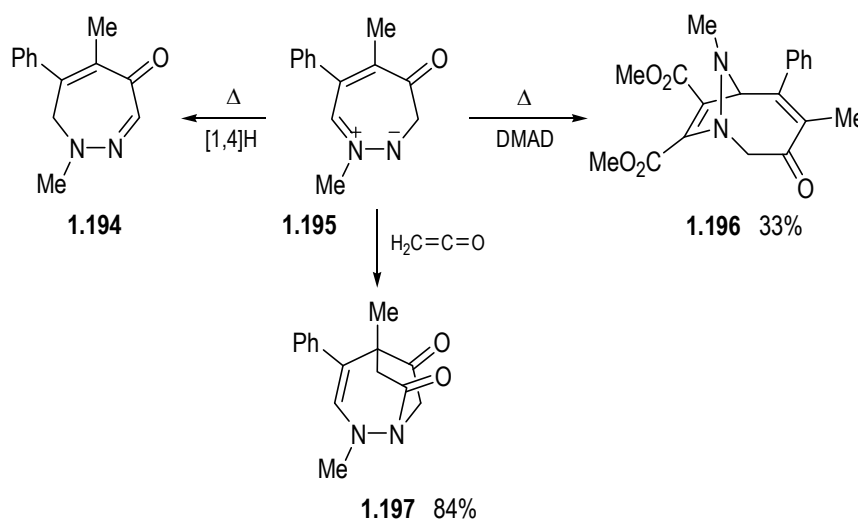
O sistema insaturado em conjugação com as iminas azometinas pode também estar localizado no carbono do 1,3-dipolo. Iminas azometinas conjugadas (**1.191**) obtidas por condensação de 5-fenil-3-pirazolidinona com cinamaldeído são um exemplo deste tipo de dipolos. O aquecimento em refluxo de tolueno da imina *C*-estiril-azometina **1.191** levou à obtenção do composto tetracíclico **1.193** *via* formação inicial da pirazolo[1,2-*a*]pirazol-1-ona **1.192** por reacção de electrociclização-1,5 da imina azometina conjugada, seguida de reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar com a imina azometina **1.191**, actuando como dipolarófilo (Esquema 1.45).⁹⁸



ESQUEMA 1.45

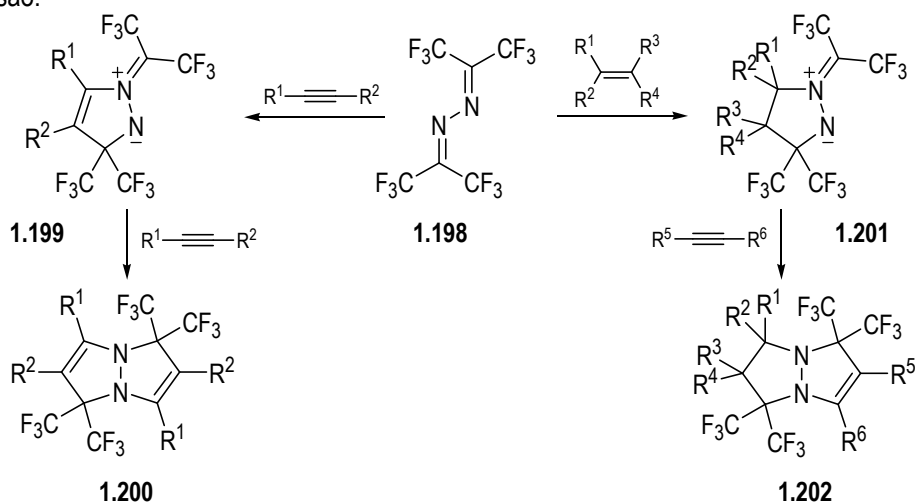
Moore e colaboradores descreveram igualmente um exemplo de iminas azometinas conjugadas do tipo *C*-vinil **1.95** que, quando sujeita a aquecimento, rearranja para a 1,7-di-hidro-[1,2]diazepin-4-ona **1.194** através de uma migração sigmatrópica [1,4]H. Promovendo o aquecimento com acetilenodicarboxilato de

dimetilo foi observada a formação do ciclo-aducto da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar (**1.196**) envolvendo apenas os quatro electrões π da imina azometina. Contudo com dipolarófilos menos reactivos (maleato e propiloato de metilo) o rearranjo térmico é favorecido face à reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar, obtendo-se apenas a diazepinona **1.194**. Os autores efectuaram também a reacção utilizando cetenos como dipolarófilos, na expectativa de envolver os seis electrões π da imina azometina conjugada em reacções $[6\pi + 2\pi]$. De facto foi observada a formação do ciclo-aducto **1.197** com bom rendimento *via* reacção de ciclo-adição 1,5-dipolar (Esquema 1.46).⁹⁹



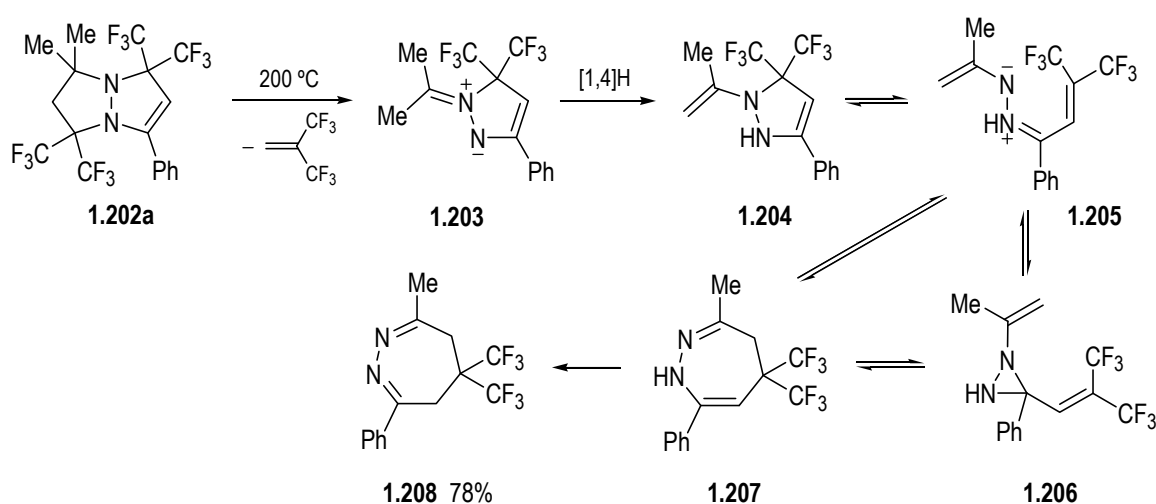
ESQUEMA 1.46

Burger e colaboradores prepararam várias iminas azometinas (**1.199**, **1.201**) por reacção de ciclo-adição de *N,N*-dimetileno-hidrazinas com alquenos e alquinos. Estes dipolos participam em ciclo-adições 1,3-dipolares com dipolarófilos olefinicos e acetilénicos (Esquema 1.47).¹⁰⁰⁻¹⁰² A termólise dos ciclo-aductos obtidos foi extensivamente estudada por estes autores e conduziu geralmente a processos de ciclo-reversão.



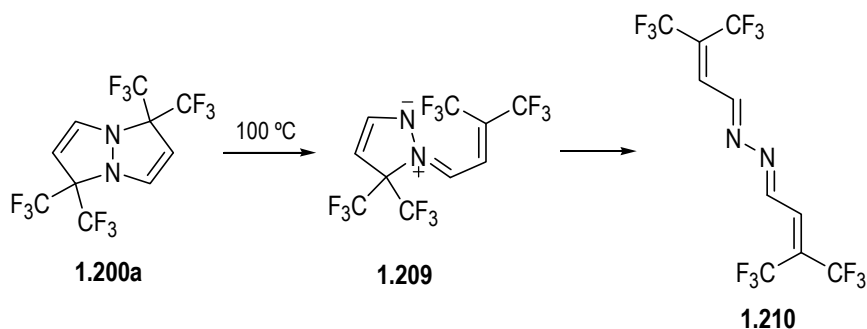
ESQUEMA 1.47

O aquecimento a 200 °C do pirazolo[1,2-*a*]pirazole **1.202a** conduziu à obtenção da diazepina **1.208** com bom rendimento. O mecanismo proposto pelos autores para esta conversão está representado no Esquema 1.48 e envolve no primeiro passo a ciclo-reversão 1,3-dipolar de 1,1-bis(trifluorometil)etileno para dar imina azometina **1.203** que rearranja através de uma migração sigmatrópica [1,4]H para o vinilpirazole **1.204**. A abertura electrocíclica-1,5 do anel pirazole conduz à geração da imina azometina conjugada **1.205**. A formação do produto final foi explicada considerando a formação da diaziridina **1.206** *via* electrociclização-1,3, seguida de um rearranjo aza-Cope e isomerização da diazepina **1.207**. Um mecanismo alternativo de conversão directa da imina azometina conjugada **1.205** na diazepina **1.207** foi também proposto. Nesta situação a diazepina **1.207** seria formada directamente por reacção de electrociclização-1,7 com envolvimento em simultâneo dos oito electrões π da imina azometina conjugada (**1.205**). Os autores não detectaram quaisquer produtos de electrociclização-1,5.¹⁰³



ESQUEMA 1.48

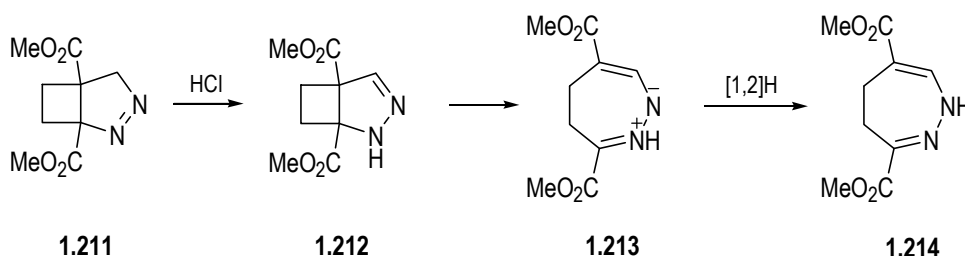
Outro exemplo estudado por estes autores envolveu a termólise a 100 °C do pirazolo[1,2-*a*]pirazole **1.200a**. Neste caso foi obtida a hidrazina **1.210** e o mecanismo proposto envolve duas aberturas electrocíclicas de anel e a imina azometina conjugada **1.209** como intermediário desta reacção (Esquema 1.49).¹⁰⁴



ESQUEMA 1.49

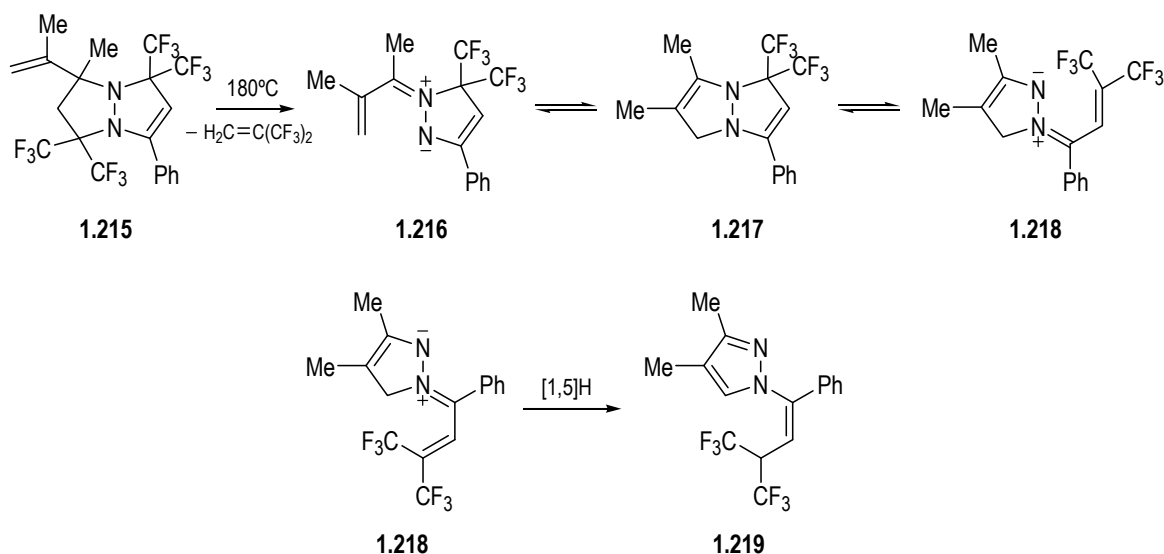
1.3.2 Rearranjos de Iminas Azometinas Conjugadas

As iminas azometinas conjugadas podem ser estabilizadas, na ausência de dipolarófilos, por migrações sigmatrópicas. No Esquema 1.50 é descrito um exemplo de migração sigmatrópica [1,2]H numa imina *N*-vinil-azometina. As 1-pirazolinas tautomerizam, mediante catálise ácida, para dar 2-pirazolinas. Efectivamente, Prinzbach e Martin observaram que o 2,3-diaza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno **1.211** tautomeriza em meio ácido para o composto **1.212** e posteriormente sofre abertura de anel para dar a imina azometina **1.213**. A imina azometina rearranja *via* migração sigmatrópica [1,2]H para a diazepina **1.214**.¹⁰⁵ A abertura do anel, apesar de envolver a conversão de uma ligação σ em ligação π , é favorecida energeticamente pela diminuição da tensão de anel no sistema bicíclico.



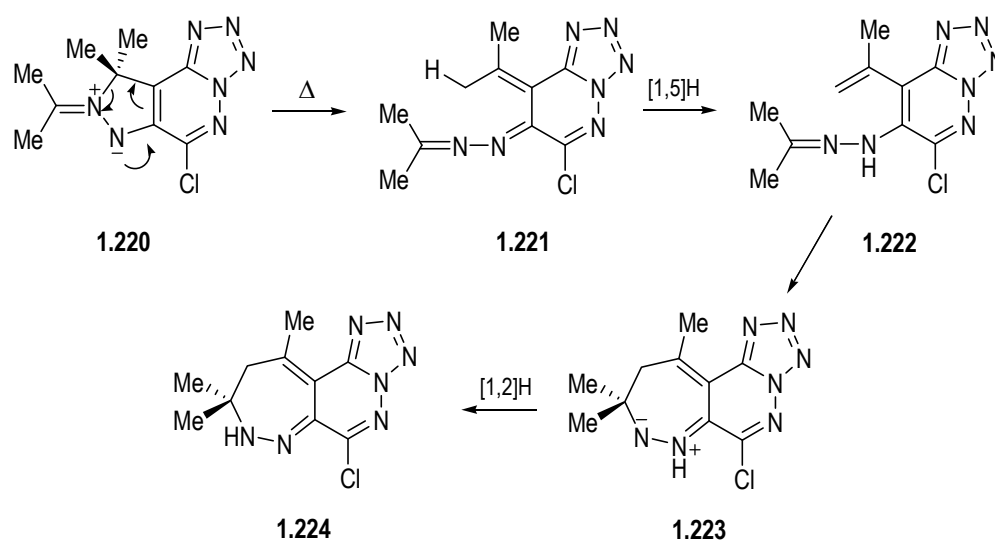
ESQUEMA 1.50

Burger e colaboradores descreveram um exemplo de migração sigmatrópica [1,5]H em iminas vinil-azometinas. A imina azometina conjugada **1.216** foi obtida por termólise do 2,3-di-hidro-1*H*,5*H*-pirazolo[1,2-*a*]pirazole **1.215**. A electrociclização-1,5 reversível de **1.216** levou à obtenção do outro tautómero monocíclico da imina azometina **1.218** que se converte no 1-vinilpirazole **1.219** através de migração sigmatrópica [1,5]H (Esquema 1.51).¹⁰⁶



ESQUEMA 1.51

Quando as iminas azometinas conjugadas estão integradas num sistema cíclico podem rearranjar através de abertura electrocíclica do anel. Os aductos da ciclo-adição 1,3-dipolar de tetrazolo[1,5-*b*]piridazinas com diazoalcanos reagem com acetona para dar iminas azometinas (**1.220**). O aquecimento em xileno da imina azometina **1.220** conduziu à formação da tetrazolo-piridazinodiazepina **1.224** (Esquema 1.52). O mecanismo desta transformação foi explicado considerando a abertura do anel envolvendo seis electrões, seguida de migração sigmatrópica [1,5]H para dar o intermediário **1.222** que electrocicliza para dar um anel de sete membros fundido com o sistema heteropolícíclico (**1.223**). A tetrazolo-piridazinodiazepina **1.224** obtém-se por nova migração sigmatrópica na imina azometina **1.223**.¹³



ESQUEMA 1.52

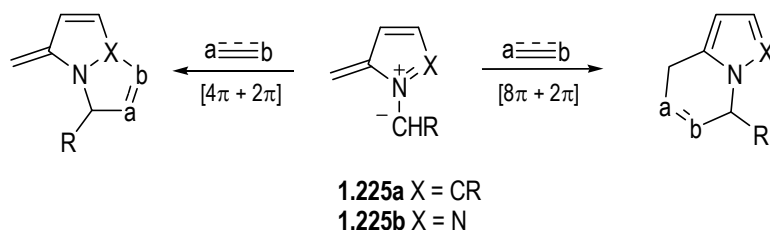
1.4 ANIÕES METIL AZAFULVÉNIO E DIAZAFULVÉNIO

Aniões metil 1-azafulvénio (**1.225a**) e 1,2-diazafulvénio (**1.225b**) são dipolos que possuem um sistema conjugado de oito electrões π (Esquema 1.53). Estes sistemas dipolares conjugados podem ser considerados respectivamente, iletos azometinos conjugados e iminas azometinas conjugados.

O estudo destes sistemas conjugados foi em parte suscitado pela analogia existente entre a estrutura destes dipolos e a dos *orto*-quinodimetanos, dienos muito reactivos que participam eficientemente na reacção de Diels-Alder e com grande aplicação na síntese de compostos policíclicos, nomeadamente moléculas com actividade biológica como esteróides, alcalóides e antraciclínas.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

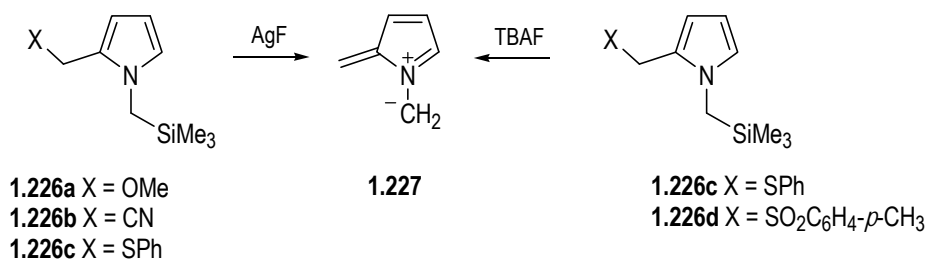
O interesse neste tipo de dipolos surgiu assim associado à possibilidade de preparar intermediários reactivos que pudessem participar como 1,3-dipolos em reacções de ciclo-adição $[4\pi + 2\pi]$ ou 1,7-dipolos

em ciclo-adições $[8\pi + 2\pi]$ (Esquema 1.53) e em que a possibilidade de electrociclização, reacção que geralmente compete com a ciclo-adição, fosse minimizada por impossibilidade geométrica do dipolo.¹¹¹



ESQUEMA 1.53

As primeiras tentativas de gerar estes dipolos foram efectuadas por Padwa e colaboradores. Estes autores descreveram vários exemplos de ciclo-adição 1,3-dipolar de ileto azometinos gerados por dessililação de 1-trimetilsilanilmetil-1*H*-indóis com floureto de prata.¹¹² As tentativas de estender esta metodologia a *N*-trimetilsilanilmetil-pirróis (**1.226**), promovendo a eliminação de Me₃SiX por tratamento com floureto de prata, e gerar dipolos do tipo anião metil 1-azafulvénio (**1.227**) revelaram-se infrutíferas. Utilizando floureto de tetrabutyl-amónio como fonte alternativa de ião floureto não foi igualmente possível gerar o anião metil azafulvénio (**1.227**) a partir do pirróle **1.226c**, apesar da evidência de ter ocorrido dessililação, o primeiro passo para a formação do dipolo. A introdução de substituintes que constituíssem melhores grupos abandonantes (**1.226d**) não conduziu igualmente à obtenção do ileto azometino conjugado (Esquema 1.54).¹¹²

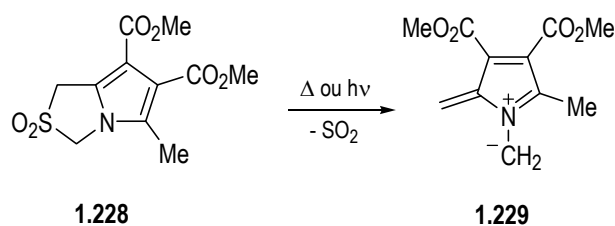


ESQUEMA 1.54

Estes autores tentaram também gerar aniões metil azafulvénio por eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrólo[1,2-*c*]tiazole **1.228** (Esquema 1.55).¹¹² A eliminação de dióxido de enxofre de sulfonas heterocíclicas tem sido amplamente utilizada em síntese orgânica, nomeadamente na síntese de *orto*-quinodimetanos heterocíclicos.¹⁰⁹ A utilização de sulfonas heterocíclicas é bastante atractiva uma vez que estes compostos são facilmente preparados e geralmente são sólidos cristalinos bastante estáveis.

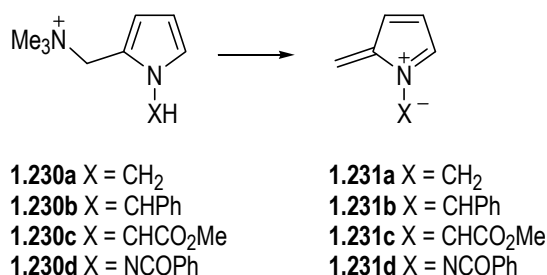
O 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrólo[1,2-*c*]tiazole **1.228** foi eficientemente preparado por oxidação do correspondente 1*H*,3*H*-pirrólo[1,2-*c*]tiazole¹¹³ com ácido *m*-cloroperóxibenzóico. Contudo as tentativas de

eliminação de dióxido de enxofre, quer através de termólise (300 °C), quer de fotólise não conduziram à obtenção de qualquer aducto que demonstrasse a formação do anião metil azafulvénio **1.229**.



ESQUEMA 1.55

Storr e colaboradores tentaram igualmente gerar estes sistemas dipolares conjugados. Inicialmente tentaram promover a eliminação com catálise básica em sais quaternários de amónio, método comum na síntese de iletos azometinos simples. A reacção dos pirróis **1.230a,b** com DBU, LDA ou *tert*-butóxido de potássio na presença de dipolarófilos não conduziu à obtenção de qualquer aducto. As tentativas de tornar os prótons da posição 1 mais ácidos através da introdução de um grupo atractor de electrões no carbono metilénico (**1.230c**) ou por substituição pelo grupo benzoilamino (**1.230d**) não evidenciaram a formação dos aniões metil azafulvénio **1.231** (Esquema 1.56).^{111,114}

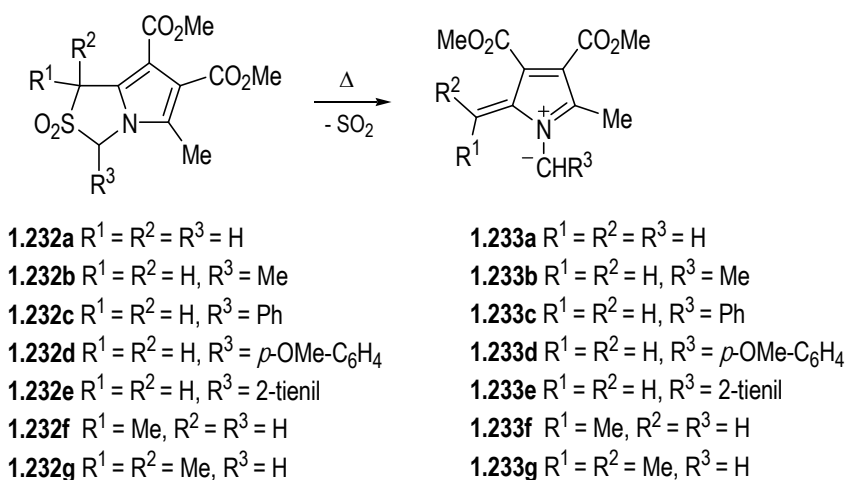


ESQUEMA 1.56

A eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre em 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis foi também experimentada por estes autores.^{111,114} Recorrendo à metodologia sintética utilizada por Padwa e colaboradores¹¹² foram preparados vários 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos na posição 3. Os 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis mono e dissustituídos em C-1 (**1.232f,g**) foram preparados a partir do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.232a** por metalação com LiHMDS seguida de reacção com iodometano (Esquema 1.57).

O aquecimento em solução, a 300 °C, do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.232a**, à semelhança da experiência de Padwa e colaboradores, não conduziu à obtenção do anião metil azafulvénio **1.233a** por eliminação de dióxido de enxofre. A estabilidade da sulfona **1.232a**, explicada pela pequena ordem da ligação 3,4 do anel sulfolenio, sugere a necessidade de recorrer a temperaturas superiores às que se conseguem na termólise em solução. Com este objectivo os autores efectuaram a termólise em fase

gasosa sob condições de pirólise rápida de vácuo (FVP). A termólise a 700 °C e à pressão de 1.3×10^{-3} mbar conduziu à eliminação de dióxido de enxofre mas sem a identificação de qualquer produto. As tentativas de interceptar o anião metil azafulvénio **1.233a** por ciclo-adição com dipolarófilos como metilvinilcetona, *N*-fenilmaleimida ou acetileno dicarboxilato de dimetilo revelaram-se infrutíferas.



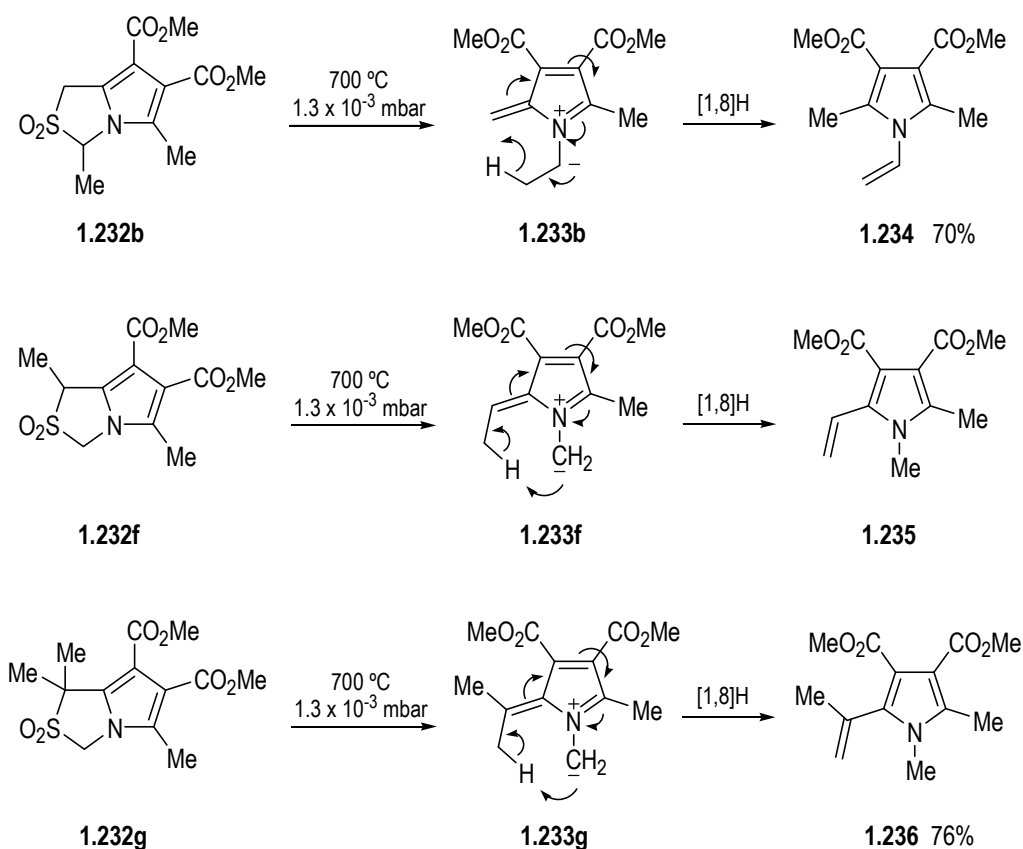
ESQUEMA 1.57

Motivados pela evidência da eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre no 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.232a** sob condições de FVP, foi estudada a termólise das sulfonas **1.232b-g**, susceptíveis de gerar aniões metil azafulvénio que pudessem ser interceptados em reacção intramolecular durante o processo de pirólise. A termólise sob condições de FVP das sulfonas contendo substituintes arílicos em C-3 **1.233c-e** não conduziu à obtenção de quaisquer produtos de electrociclização envolvendo o sistema aromático.

A primeira evidência de formação de aniões metil 1-azafulvénio e respectiva intercepção em reacções pericíclicas foi conseguida por estes autores ao efectuarem a termólise de 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **1.232b** e 1-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **1.232f**. A termólise (700 °C, 1.3×10^{-3} mbar) dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis contendo grupos metilo em C-3 e C-1 conduziu à obtenção do *N*-vinilpirrole (**1.234**) e *C*-vinilpirrole (**1.235**), respectivamente (Esquema 1.58). A formação dos vinilpirróis foi racionalizada considerando a eliminação concertada de dióxido de enxofre e concomitante formação dos intermediários aniões metil azafulvénio, seguida de rearranjo através de migrações sigmatrópicas [1,8]H suprafaciais envolvendo o sistema de oito electrões π dos 1,7-dipolos. O *N*-vinilpirrole **1.234** foi obtido puro e com bom rendimento, contudo na termólise da sulfona **1.232f** o *C*-vinilpirrole **1.235** foi obtido com baixo grau de pureza. Este facto foi justificado pela necessidade de nas migrações sigmatrópicas concertadas os grupos metilo adoptarem uma posição endocíclica no sistema dipolar, ou seja, no caso dos aniões metil azafulvénio **1.233b** e **1.233f**, idealmente estes devem ter a configuração *Z*, como está representada no Esquema 1.59. A diferença dos resultados

obtidos foi explicada pela facilidade ou não dos dipolos adquirirem a configuração adequada para a reacção concertada. De facto, apesar da elevada barreira de energia para a rotação em torno das ligações duplas parciais do sistema dipolar conjugado, esta transformação é possível devido às elevadas temperaturas de termólise.

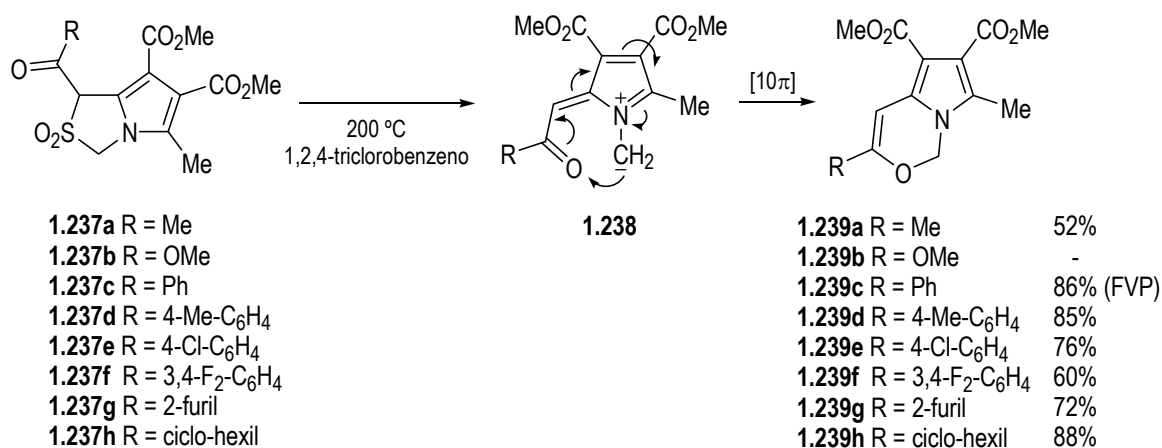
Com o objectivo de minimizar esta limitação configuracional foi também efectuada a termólise do 1,1-dimetil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.232g**. Neste caso o anião metil azafulvénio **1.233g** tem necessariamente um dos grupos metilo com configuração endocíclica no 1,7-dipolo e o 2-isopropenil-pirrole **1.236** foi obtido puro e com bom rendimento (Esquema 1.59).



ESQUEMA 1.58

Apesar de não terem tido sucesso na síntese e intercepção de metil aniões azafulvénio conjugados com grupos arílicos, Storr e colaboradores tentaram gerar 1,7-dipolos conjugados com grupos carbonilo, e assim obter sistemas dipolares com dez electrões π em que fosse possível a reacção de electrociclização envolvendo a ligação dupla heteronuclear. A termólise do 1-benzoil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **1.237c** sob condições de FVP (600 °C, 1.3 x 10⁻³ mbar) conduziu à obtenção da 1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazina **1.239c** com bom rendimento. Este exemplo representou a primeira evidência de intercepção *via* electrociclização envolvendo os dez electrões π do ileto azometino conjugado **1.238c**. Os autores observaram que a introdução de grupos acilo provocava a diminuição da temperatura requerida para a

extrusão do dióxido de enxofre sendo possível gerar os aniões metil azafulvénio **1.238** através de termólise em solução. Assim, o aquecimento das sulfonas **1.237a-h** a 200 °C em 1,2,4-triclorobenzeno conduziu, com excepção da sulfona **1.237b** em que não foi observado a formação de qualquer produto, à obtenção eficiente das oxazinas **1.239a,c-h** (Esquema 1.60)



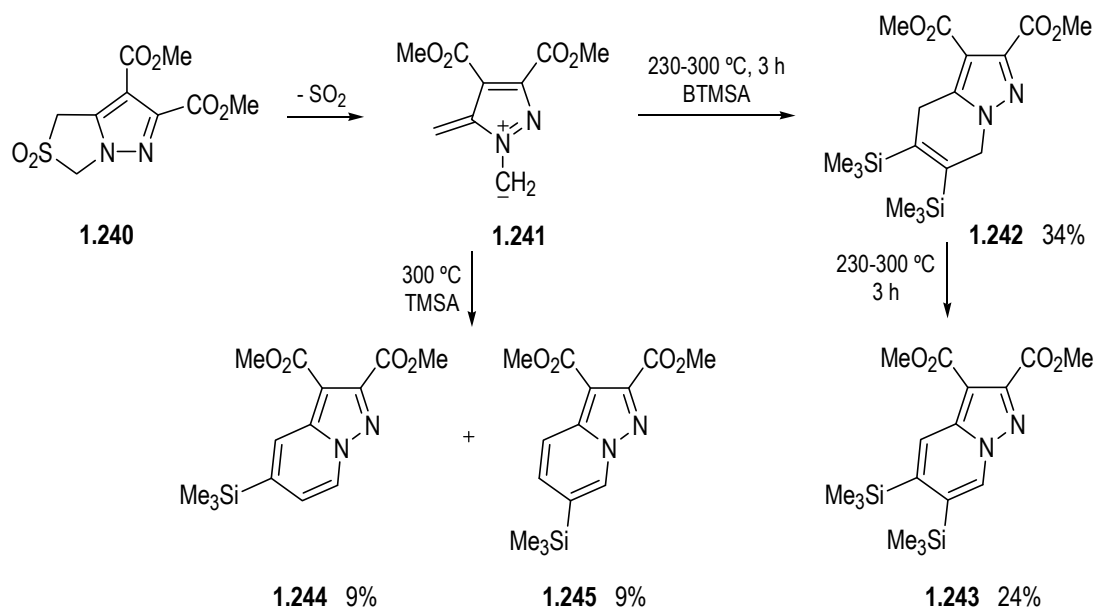
ESQUEMA 1.59

As tentativas de interceptar o anião metil azafulvénio **1.238c** em solução não tiveram sucesso. De facto o aquecimento da sulfona **1.237c** a 200 °C em triclorobenzeno na presença de *N*-fenilmaleimida, acetilenodicarboxilato de dimetilo ou bis(trimetilsilil)acetileno, apenas conduziu à obtenção da 1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazina **1.239c**. O aquecimento da oxazina **1.239c** na presença destes dipolarófilos apenas levou à recuperação do material de partida, não havendo evidência da reversibilidade da reacção de electrociclização.

O primeiro exemplo de síntese e reacção de um anião metil 1,2-diazafulvénio foi igualmente descrito por Storr e colaboradores. O método utilizado para gerar este sistema dipolar foi semelhante ao da síntese dos aniões metil azafulvénio, e envolveu a eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole **1.240**. Também neste caso foi possível promover a eliminação de dióxido de enxofre em solução. O aquecimento da sulfona **1.240** em refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno ou em tubo selado a 300 °C, na presença de *N*-fenilmaleimida ou acetilenodicarboxilato de dimetilo não conduziu ao isolamento de quaisquer ciclo-aductos ou outros produtos identificáveis. Contudo com acetilenos silitados foi possível, pela primeira vez, a intercepção destes sistemas dipolares conjugados em ciclo-adições [8π + 2π]. Promovendo a reacção do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole **1.240** com bis(trimetilsilil)acetileno em refluxo de triclorobenzeno foi obtido a 4,7-di-hidro-pirazolo[1,5-*a*]piridina **1.242** *via* ciclo-adição do 1,7-dipolo **1.241**. O aquecimento prolongado conduziu à obtenção do produto aromatizado (**1.243**) (Esquema 1.60).

A termólise do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole **1.240**, efectuada em tubo selado em solução de tolueno com trimetilsililacetileno (TMSA) à temperatura de 300 °C, conduziu à obtenção de uma mistura regioisomérica dos ciclo-aductos aromatizados **1.244** e **1.245** (Esquema 1.60). As tentativas de intercepção

do anião metil diazafulvénio **1.241** com outros dipolarófilos ricos em electrões (1-pirrolidino-ciclo-penteno, 1-pirrolidino-ciclo-hexeno e (tributilestanhil)acetileno) não conduziram ao isolamento de ciclo-adtuctos.



ESQUEMA 1.60

As energias e coeficientes das orbitais HOMO e LUMO do anião metil azafulvénio (**1.233a**), do anião metil diazafulvénio (**1.241**) e de alguns dipolarófilos foram calculados (Figura 1.5). Estes valores sugerem que a reacção com acetileno dicarboxilato de dimetilo deverá ser um processo controlado pela orbital HOMO do dipolo enquanto que com dipolarófilos ricos em electrões o processo será controlado pela LUMO do dipolo. A comparação dos coeficientes da HOMO e LUMO dos dois dipolos permite também verificar que para a primeira os maiores coeficientes são nas posições 1 e 3 enquanto que na LUMO são nas posições 1 e 7. Os valores sugerem que com dipolarófilos deficientes em electrões estes sistemas dipolares conjugados actuam como 1,3-dipolos em ciclo-adições $[4\pi + 2\pi]$ e com dipolarófilos ricos em electrões como 1,7-dipolos em ciclo-adições $[8\pi + 2\pi]$. Este modelo é consistente com a reactividade do metil anião diazafulvénio **1.241** exibida com acetilenos sililados, mas não explica o facto de não se terem isolado ciclo-adtuctos com dipolarófilos deficientes em electrões. Os autores propõem para este facto a possível formação de produtos de ciclo-adição 1,3-dipolar com pouca estabilidade para serem isolados.

O facto de não observar regioselectividade na reacção do anião metil diazafulvénio **1.241** com trimetilsililacetileno foi explicada atendendo à pequena diferença na magnitude dos coeficientes quer da LUMO do dipolo (-0.53 em C-1 e -0.44 e C-7) quer da HOMO do dipolarófilo (-0.38 e -0.43).

O trabalho já realizado no nosso grupo de investigação na síntese de pirrolo[1,2-*c*]tiazóis¹¹⁵⁻¹¹⁸ e o trabalho descrito por Storr e colaboradores de síntese e reactividade de aniões metil 1-aza e 1,2-diazafulvénio, constituíram forte motivação para o desenvolvimento do trabalho apresentado nesta tese de síntese e reactividade de novos sistemas dipolares conjugados aniões metil 1-aza e 1,2-diazafulvénio.

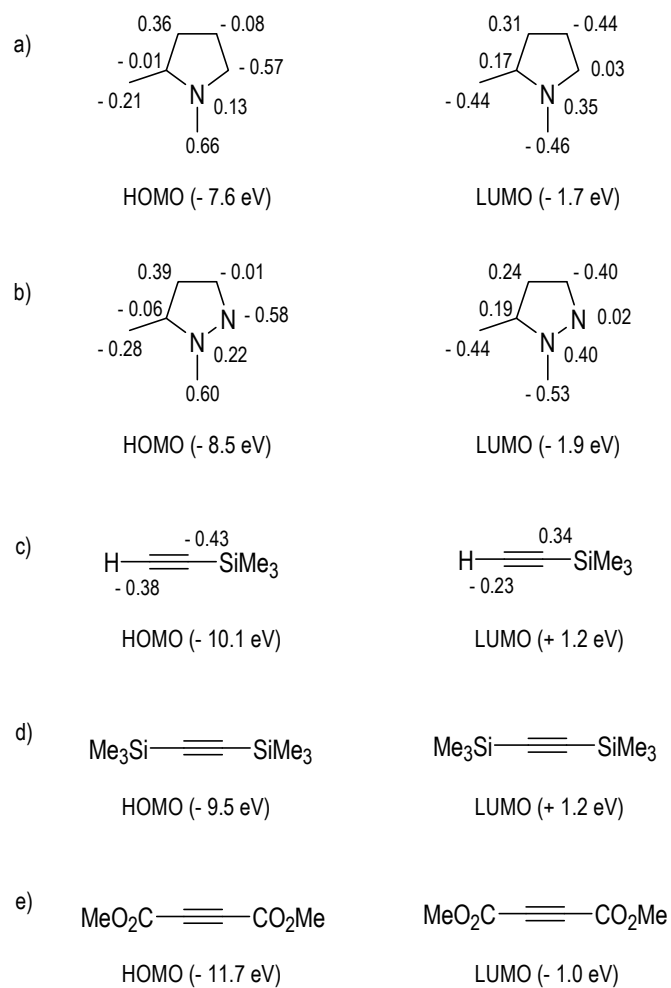


FIGURA 1.5: Energias e coeficientes das orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO: a) anião metil azafulvênio **1.233a**, b) anião metil diazafulvênio **1.241** e c) trimetilsililacetileno; energias das orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO: d) bis(trimetilsilil)acetileno e e) acetilenodicarboxilato de dimetilo.¹¹⁴

REFERÊNCIAS

- (1) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-632.
- (2) R. Huisgen em *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. A. Padwa; Wiley-Interscience: New York, 1984; Vol. 1, p 1-163.
- (3) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781-932.
- (4) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301.
- (5) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.
- (6) K. N. Houk, K. Yamaguchi em *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. A. Padwa; Wiley-Interscience: New York, 1984; Vol. 2, p 407-449.
- (7) A. Padwa em *Comprehensive Organic Synthesis*; Ed. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, p 1069-1109.
- (8) P. W. Wade em *Comprehensive Organic Synthesis*; Ed. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, p 1111-1168.
- (9) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1990; Vol. 8.
- (10) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- (11) C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 1105-1150.
- (12) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2809.
- (13) B. Stanovnik, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2925-2945.
- (14) J. Svete, *Arkivoc* **2006**, *7*, 35-56.
- (15) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230-2231.
- (16) E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637-2647.
- (17) E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 701-707.
- (18) E. Buchner, M. Fritsch, A. Papendieck, H. Witter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *273*, 214-231.
- (19) L. I. Smith, *Chem. Rev.* **1938**, *23*, 193-281.
- (20) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717-2720.
- (21) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.
- (22) J. W. Lown em *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. A. Padwa; Wiley-Interscience: New York, 1984; Vol. 1, p 653-731.
- (23) F. Kröhnke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 604-611.
- (24) F. Kröhnke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 656-667.
- (25) F. Kröhnke, *Angew. Chem.* **1955**, *65*, 605-628.
- (26) R. Huisgen, R. Grashey, E. Steingruber, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1441-1445.
- (27) K. W. Ratts, R. K. Howe, W. G. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6115-6121.

- (28) I. Zugravescu, E. Rucinski, G. Surpateanu, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 941-942.
- (29) J. E. Jackson, N. Soundararajan, M. S. Platz, M. T. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5595-5596.
- (30) A. Padwa, D. J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144-1150.
- (31) X. Wei, Y. Hu, T. Li, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2487 - 2489.
- (32) B. Wang, X. Zhang, J. Li, X. Jiang, Y. Hu, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1571-1575.
- (33) I. I. Druta, M. A. Andrei, C. I. Ganj, P. S. Aburel, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13063-13070.
- (34) A. R. Katrizky, G. Qiu, B. Yang, H.-Y. He, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7618-7621.
- (35) W. Peng, S. Zhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3204-3210.
- (36) I. I. Mangalagiu, G. C. Mangalagiu, C. Deleanu, G. Drochioiu, M. G. Petrovanu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 111-114.
- (37) K. Wu, Q.-Y. Chen, *J. Fluor. Chem.* **2003**, *122*, 171-174.
- (38) X. Fang, Y.-M. Wu, J. Deng, S.-W. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5487-5493.
- (39) S. Zhao, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5487-5490.
- (40) Y.-S. Jung, J.-Y. Jaung, *Dyes Pigments* **2005**, *65*, 205-209.
- (41) G. Yue, Y. Wan, S. Song, G. Yang, Z. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 453-458.
- (42) E. C. Taylor, I. J. Turchi, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 181-231.
- (43) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 947-973.
- (44) G. Zecchi, *Synthesis* **1991**, 181-188.
- (45) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *13*, 2873-2888.
- (46) J. C. Pommelet, J. Chucho, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1571-1581.
- (47) J. A. Finke, R. Huisgen, R. Temme, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 3333-3343.
- (48) E. Pohjala, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2585-2588.
- (49) W. Augstein, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *697*, 158-170.
- (50) D. N. Reinhoudt, J. Geever, W. P. Trompenaars, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1351-1354.
- (51) D. N. Reinhoudt, W. P. Trompenaars, J. Geever, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4777-4780.
- (52) B. De Boeck, S. Jiang, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7075-7092.
- (53) B. De Boeck, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 513-520.
- (54) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4079-4089.
- (55) M. Nyerges, L. Balázs, I. Kádas, I. Bitte, I. Kövesdi, L. Toke, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6783-6788.
- (56) M. Nyerges, A. Pintér, A. Virányi, G. Blaskó, L. Toke, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8199-8205.
- (57) J. T. Gupton, D. A. Krolikowski, R. H. Yu, S. W. Riesinger, J. A. Sikorski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4735-4740.
- (58) J. T. Gupton, D. A. Krolikowski, R. H. Yu, P. Vu, J. A. Sikorski, M. L. Dahl, C. R. Jones, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5480-5483.

- (59) J. T. Gupton, S. A. Petrich, L. L. Smith, M. A. Bruce, P. Vu, K. X. Du, E. E. Dueno, C. R. Jones, J. A. Sikorski, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6879-6892.
- (60) J. T. Gupton, K. E. Krumpe, B. S. Burnham, K. A. Dwornik, S. A. Petrich, K. X. Du, M. A. Bruce, P. Vu, M. Vargas, K. M. Keertikar, K. N. Hosein, C. R. Jones, J. A. Sikorski, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5075-5088.
- (61) K. Marx, W. Eberbach, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14687-14700.
- (62) K. Marx, W. Eberbach, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2063-2068.
- (63) K. Knobloch, W. Eberbach, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2054-2057.
- (64) K. Knobloch, W. Eberbach, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1117 - 1120.
- (65) M. Nyerges, A. Virányi, Á. Pintér, L. Toke, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 793-794.
- (66) A. Arany, D. Bendell, P. W. Groundwater, I. Garnett, M. Nyerges, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2605 - 2608.
- (67) M. Nyerges, A. Virányi, W. Zhang, P. W. Groundwater, G. Blaskó, L. Toke, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9937-9944.
- (68) M. Nyerges, Á. Pintér, A. Virányi, I. Bitter, L. Toke, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 377-380.
- (69) W. Friebolin, W. Eberbach, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4349-4358.
- (70) W. Friebolin, W. Eberbach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3822-3836.
- (71) T. Mayer, G. Maas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 205-208.
- (72) R. Reinhard, M. Glaser, R. Neumann, G. Maas, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7744 - 7751.
- (73) M. Reisser, G. Maas, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4913-4924.
- (74) W. Klop, L. Brandsma, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 988-989.
- (75) H. McNab, L. C. Monahan, T. Gray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 140-141.
- (76) H. Dhimane, J. C. Pommelet, J. Chucho, G. Lhommet, M. G. Richaud, M. Haddad, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 833-836.
- (77) J. M. Fang, C. C. Yang, Y. W. Wang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 481 - 484.
- (78) M. Noguchi, T. Mizukoshi, A. Kakehi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13081-13096.
- (79) M. Noguchi, T. Mizukoshi, T. Uchida, Y. Kuroki, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13097-13110.
- (80) M. Noguchi, T. Mizukoshi, S. Nakagawa, A. Kakehi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13111-13120.
- (81) M. Noguchi, M. Shirai, K. Nakashima, I. Arai, A. Nishida, H. Yamamoto, A. Kakehi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4581-4590.
- (82) I. Coldham, A. J. Collis, R. J. Mould, D. E. Robinson, *Synthesis* **1995**, 1147-1150.
- (83) S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 512-515.
- (84) X. Zhang, K. N. Houk, S. Lin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5111-5114.
- (85) P. W. Groundwater, T. Sharif, A. Arany, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, M. Nyerges, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1433-1436.
- (86) P. W. Groundwater, T. Sharif, A. Arany, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, I. Garnett, M. Nyerges, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2837-2846.

- (87) M. Nyerges, A. Arany, I. Fejes, P. W. Groundwater, W. Zhang, D. Bendell, R. J. Anderson, L. Tóke, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 989-995.
- (88) R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur, H. Leitermann, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 416-417.
- (89) E. Schmitz, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1495-1503.
- (90) R. Huisgen, R. Fleischmann, A. Eckell, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 1-4.
- (91) R. Huisgen, A. Eckell, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 5-8.
- (92) R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *2*, 387-391.
- (93) R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *3*, 506-527.
- (94) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3106-3110.
- (95) Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 21-27.
- (96) P. J. Stang, M. Magnum, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2597-2601.
- (97) A. Messmer, P. Kövér, Z. Riedl, Á. Gömöry, G. Hajós, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3613-3618.
- (98) J. E. Dowling, K. Hoogsteen, B. H. Arison, J.-P. Anselme, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4679-4682.
- (99) O. S. Rothenberger, R. T. Taylor, D. I. Dalrymple, J. A. Moore, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2640-2642.
- (100) K. Burger, H. Schickaneder, M. Pinzel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *1*, 30-35.
- (101) K. Burger, H. Schickaneder, W. Thenn, G. Ebner, C. Zettl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *12*, 2156-2168.
- (102) K. Burger, W. Thenn, R. Rauh, H. Schickaneder, A. Gieren, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1460-1467.
- (103) K. Burger, H. Schickaneder, A. Prox, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *47*, 4255-4258.
- (104) K. Burger, H. Schickaneder, W. Thenn, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *13*, 1125-1128.
- (105) H. Prinzbach, H.-D. Martin, *Chimia* **1969**, *23*, 37-40.
- (106) K. Burger, H. Schickaneder, C. Zettl, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, *9*, 1741-1749.
- (107) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873-2889.
- (108) J. L. Segura, N. Martin, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3199-3246.
- (109) S. J. Collier, R. C. Storr em *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Ed. G. W. Gribble, T. L. Gilchrist; Pergamon: Nova Yorque, 1988; Vol. 10, p 25-48.
- (110) H. Nemoto, K. Fukumoto, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5425-5464.
- (111) O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, A. P. A. Crew, *Chem. Commun.* **2000**, 675-676.
- (112) A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 644-653.
- (113) J. M. Kane, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5396-5397.
- (114) O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1795-1806.

- (115) T. M. V. D. Pinho e Melo, D. M. Barbosa, P. J. R. S. Ramos, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. L. Gilchrist, A. M. Beja, J. A. Paixão, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1219-1223.
- (116) T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, D. M. Barbosa, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3419-3424.
- (117) T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, J. Costa Pessoa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4045-4054.
- (118) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. B. Gomes, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5093-5102.

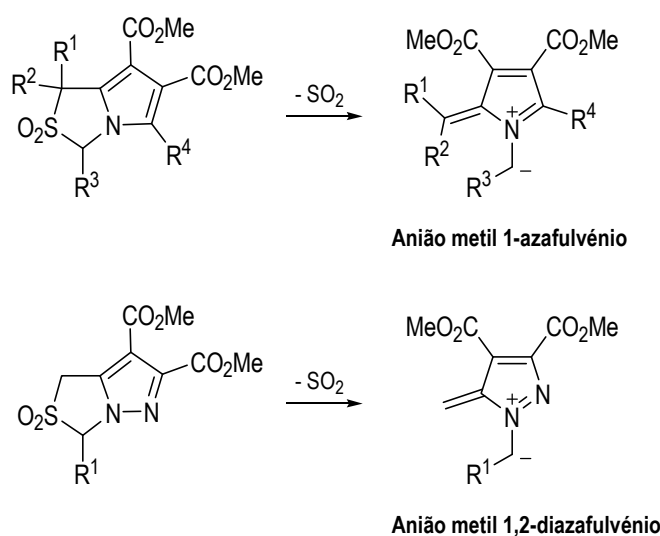
CAPÍTULO 2 | SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1*H*,3*H*-PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS E 2,2-DIOXO-1*H*,3*H*-PIRAZOLO[1,5-*c*]TIAZÓIS

2.1	INTRODUÇÃO	52
2.2	SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRROLO[1,2- <i>c</i>]TIAZÓIS	53
2.2.1	2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis não substituídos em C-1	53
2.2.2	2,2-Dioxo-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>c</i>]tiazóis substituídos em C-1	59
2.3	SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -PIRAZOLO[1,5- <i>c</i>]TIAZÓIS	60
2.4	OXIDAÇÃO DE 1,3-DI-HIDRO-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -FURO[3',4':2,3]PIRROLO[1,2- <i>c</i>]TIAZÓIS	61
2.5	SÍNTESE DE 4,6-DI-HIDRO-1 <i>H</i> -TIENO[3,4- <i>b</i>]PIRRÓIS E SUA UTILIZAÇÃO COMO PRECURSORES DE <i>o</i> -QUINODIMETANOS HETEROCÍCLICOS	65
	REFERÊNCIAS	70

2.1 INTRODUÇÃO

A eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre de sulfonas heterocíclicas representa actualmente uma das vias mais utilizadas e também mais flexível para gerar intermediários reactivos. Storr e colaboradores demonstraram que aniões metil 1-azafulvénio e 1,2-diazafulvénio podem ser eficientemente gerados por ciclo-reversão de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis e 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis respectivamente.^{1,2}

O trabalho desenvolvido no nosso grupo de investigação permitiu a síntese de uma gama alargada de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis quirais.³⁻⁶ Tendo acesso a uma grande variedade destes compostos, o trabalho apresentado nesta tese surgiu assim associado à possibilidade de gerar novos aniões metil 1-azafulvénio por eliminação de dióxido de enxofre de novos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos, permitindo um maior conhecimento da reactividade destes sistemas dipolares de oito electrões π (Esquema 2.1). O trabalho desenvolvido foi também estendido à síntese de novos aniões metil 1,2-diazafulvénio *via* eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos (Esquema 2.1).



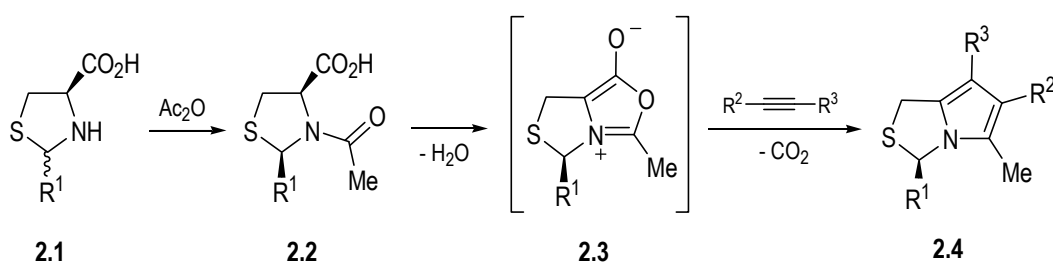
ESQUEMA 2.1

Neste capítulo são apresentadas as sínteses de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis gerados por oxidação de alguns 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis previamente preparados, mas também de novos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis sintetizados no decorrer do trabalho de Doutoramento. A síntese de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis, precursores de aniões metil diazafulvénio é também apresentada neste capítulo. Na parte final do capítulo são descritos os resultados obtidos nas tentativas de síntese de 5,5-dioxo-4,6-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*b*]pirróis, potenciais precursores de α -quinodimetanos heterocíclicos.

2.2 SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1*H*,3*H*-PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS

2.2.1 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis não substituídos em C-1

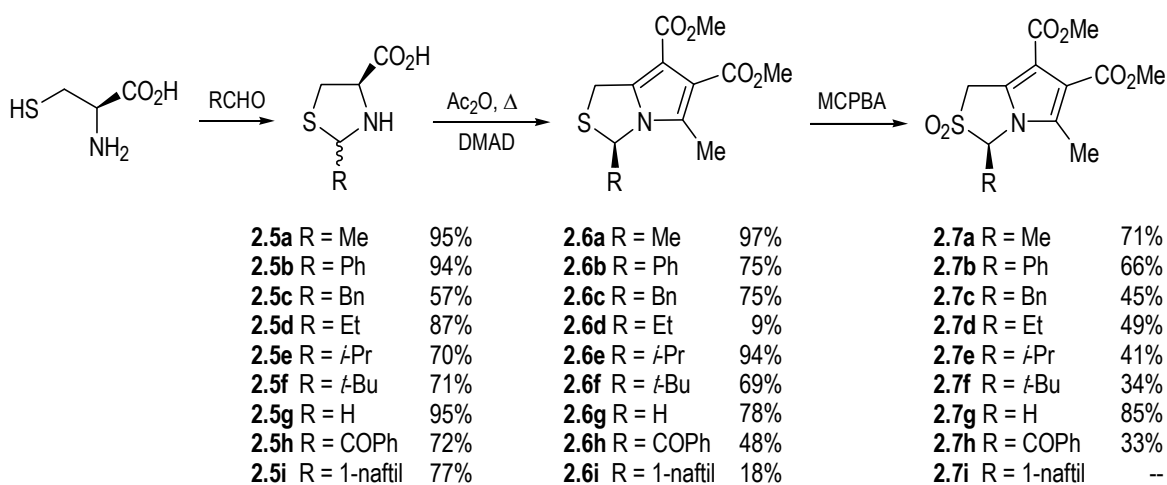
A metodologia sintética desenvolvida no nosso grupo de investigação permitiu a síntese de 5-metil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis quirais *via* ciclo-adição 1,3-dipolar de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*] [1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos num processo envolvendo um único passo reaccional.⁴ Efectivamente, partindo das tiazolidinas **2.1** como misturas distereoisoméricas, preparadas por reacção de *L*-cisteína com aldeídos, obtêm-se diastereosselectivamente, por acilação *in situ* com anidrido acético, *N*-acil-tiazolidinas **2.2**. A ciclo-desidratação das *N*-acil-tiazolidinas no meio reaccional conduz à geração de 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*] [1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos **2.3**. Estes sistemas mesoiónicos actuam como 1,3-dipolos em ciclo-adições 1,3-dipolares com dipolarófilos olefínicos e acetilénicos, conduzindo à obtenção de 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis quirais (**2.4**) após ciclo-reversão de dióxido de carbono do ciclo-actudo inicialmente formado (Esquema 2.2).



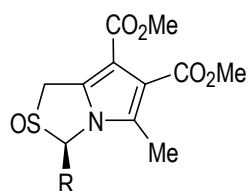
ESQUEMA 2.2

Recorrendo a esta estratégia sintética preparámos vários 5-metil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis-6,7-dicarboxilatos substituídos em C-3 (Esquema 2.3). Os ácidos tiazolidina-4-carboxílicos **2.5** foram obtidos como mistura dos diastereoisómeros (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*), com rendimentos a variar entre 57 e 95%. Os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.6** foram preparados por aquecimento (110-130 °C) da respectiva tiazolidina em anidrido acético durante 3-4 h, e utilizando um equivalente e meio do dipolarófilo acetilénodocarboxilato de dimetilo (DMAD). Estes ciclo-actudos foram obtidos eficientemente (48-97%), à excepção dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.6d** e **2.6i** que foram preparados com rendimentos inferiores a 18%. Efectuámos algumas tentativas no sentido de aumentar a eficiência de preparação do composto **2.6d** promovendo a *N*-acetilação da tiazolidina **2.5d** com anidrido acético na ausência do dipolarófilo. A *N*-acetil-2-etil-tiazolidina foi obtida com rendimento de 52%, contudo a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar com DMAD conduziu à formação do actudo **2.6d** com rendimento de apenas 15%, pelo que em termos de reacção global não houve uma melhoria efectiva do rendimento.

Os 2,2-dioxo-5-metil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos foram preparados por oxidação com ácido *m*-cloroperóxibenzóico (MCPBA) (Esquema 2.3). A reacção foi efectuada mediante adição do oxidante a uma solução a 0 °C do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6** em diclorometano, seguida de agitação da mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 - 4 horas.⁷ No caso da oxidação dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.6a,d,g,h** foram obtidas exclusivamente as correspondentes sulfonas. Contudo a oxidação de **2.6b** conduziu à obtenção de uma mistura do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7b** (66%) e do sulfóxido 2-oxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.8a** (5%). As tentativas de obter exclusivamente a sulfona **2.7b**, aumentando a quantidade de oxidante e o tempo de reacção não tiveram sucesso. O 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7f** (34%) foi também obtido juntamente com o 2-oxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.8d** (8%). A oxidação dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.6c** e **2.6e** conduziu igualmente à obtenção de misturas de sulfona e sulfóxido, contudo nestes casos, o aumento do tempo de reacção permitiu a obtenção exclusiva dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.7c** (45%) e **2.7e** (41%), respectivamente. A reacção do 5-metil-3-(1-naftil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.6i** com ácido *m*-cloroperóxibenzóico conduziu também à obtenção de uma mistura dos correspondentes sulfona e sulfóxido, não sendo no entanto possível a sua separação.

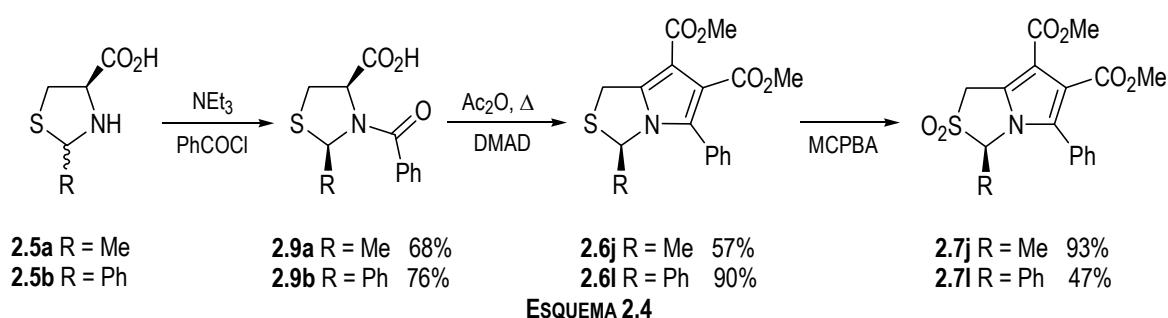


ESQUEMA 2.3



2.8a R = Ph	5%
2.8b R = Bn	8% (obtido com 2.7c , 26%)
2.8c R = <i>i</i> Pr	9% (obtido com 2.7e , 37%)
2.8d R = <i>t</i> Bu	8%

A síntese de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis contendo um grupo fenilo em C-5 está ilustrada no Esquema 2.4. A preparação dos 5-fenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos **2.6j** e **2.6l** envolve no primeiro passo a *N*-acilação das tiazolidinas de partida (**2.5a-b**) com cloreto de benzoilo, de acordo com um procedimento descrito na literatura.⁵ A ciclo-desidratação das *N*-benzoil-tiazolidinas **2.9** com anidrido acético leva à formação das espécies mesoiónicas 5-fenil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos que participam na reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar com acetileno dicarboxilato de dimetilo para dar os 5-fenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos **2.6j-l**. A oxidação dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.6j-l** utilizando três equivalentes de ácido *m*-cloroperóxibenzóico durante 3-4 h conduziu à obtenção exclusiva dos 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.7j-l**.

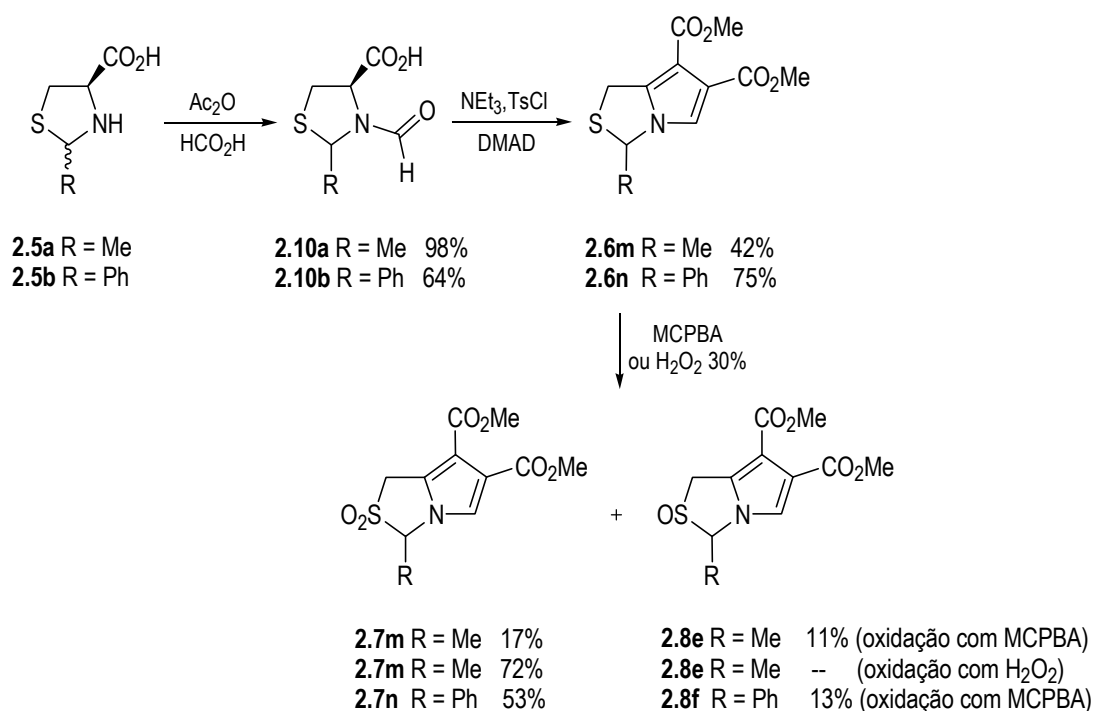


A preparação de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis não substituídos na posição 5 envolveu como passo inicial a *N*-formilação das tiazolidinas de partida (Esquema 2.5). As *N*-formil-tiazolidinas **2.10** foram preparadas por reacção com ácido fórmico em anidrido acético de acordo com um procedimento descrito na literatura para a formilação da 2-(3-piridil)-tiazolidinas.⁸ A ciclo-desidratação das *N*-formil-tiazolidinas **2.10** com cloreto de tosilo em piridina conduz à obtenção dos 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olatos que participam na ciclo-adicção 1,3-dipolar com acetileno dicarboxilato de dimetilo para dar os 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.6m-n**. Esta síntese foi adaptada de um procedimento descrito na literatura para a preparação do 7-ciano-3-(3-piridil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole.⁹

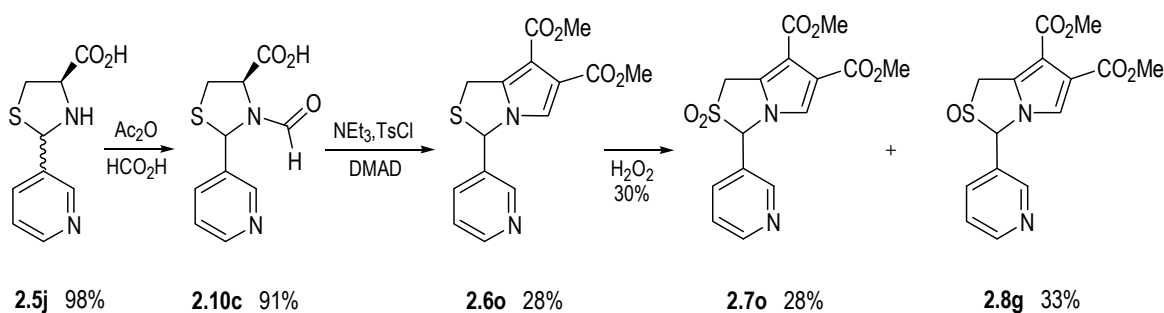
A oxidação do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6m** com ácido *m*-cloroperóxibenzóico conduz à obtenção de uma mistura do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7m** e do 2-oxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.8e**, ambos com baixo rendimento. Efectuando a oxidação com solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30%, utilizando como catalisador uma mistura de tungstato de sódio, ácido fenilfosfónico e cloreto de metil-tri-octilamónio,¹⁰ obtém-se exclusivamente a sulfona **2.7m** com bom rendimento (72%). O 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7n** (53%) foi igualmente obtido juntamente com o correspondente sulfóxido **2.8f** (13%) por oxidação com ácido *m*-cloroperóxibenzóico.

Tendo como objectivo a possibilidade de gerar aniões metil 1-azafulvénio a partir de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis com substituintes heteroaromáticos na posição 3. Definimos como molécula alvo para este estudo o 2,2-dioxo-3-(3-piridil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.7o** (Esquema 2.6). O

ácido 2-(3-piridil)-tiazolidina-4-carboxílico **2.5j** foi preparado como mistura de diastereoisómeros por reacção de *L*-cisteína com piridina-3-carboxaldeído. A formilação com ácido fórmico em anidrido acético⁸ levou à obtenção da 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidina **2.10c** com bom rendimento. A reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar com acetileno-carboxilato de dimetilo foi promovida na presença de cloreto de tosilo e trietilamina, utilizando as mesmas condições de reacção descritas para a síntese do 7-ciano-3-(3-piridil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole,⁹ conduzindo à obtenção do 3-(3-piridil)-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6o** com rendimento de 28%. As tentativas de oxidação 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6o** com ácido *m*-cloroperóxibenzóico conduziram apenas ao isolamento de quantidades vestigiais do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7o** e do 2-oxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.8g**. Efectuando a oxidação com peróxido de hidrogénio a 30% a 50 °C durante 16 h foi igualmente obtida uma mistura de sulfona e sulfóxido, embora se tenha conseguido uma melhoria dos rendimentos. As tentativas de favorecer a formação da sulfona relativamente ao sulfóxido prolongando o tempo de aquecimento, apenas se traduziram numa diminuição global do rendimento da síntese.



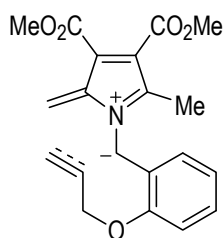
ESQUEMA 2.5



ESQUEMA 2.6

As tentativas de síntese de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-3 com grupos 4-piridilo ou 2-pirrolilo não permitiram em nenhum dos casos a preparação do correspondentes 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis.

Outros dos precursores de aniões metil azafulvénio que decidimos sintetizar foram 3-fenil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos contendo cadeias laterais com ligações múltiplas terminais no substituinte fenilo da posição 3. Pretendíamos deste modo gerar aniões metil 1-azafulvénio com a estrutura geral **2.11** que pudessem ser interceptados em reacções de ciclo-adição intramolecular [$8\pi + 2\pi$].



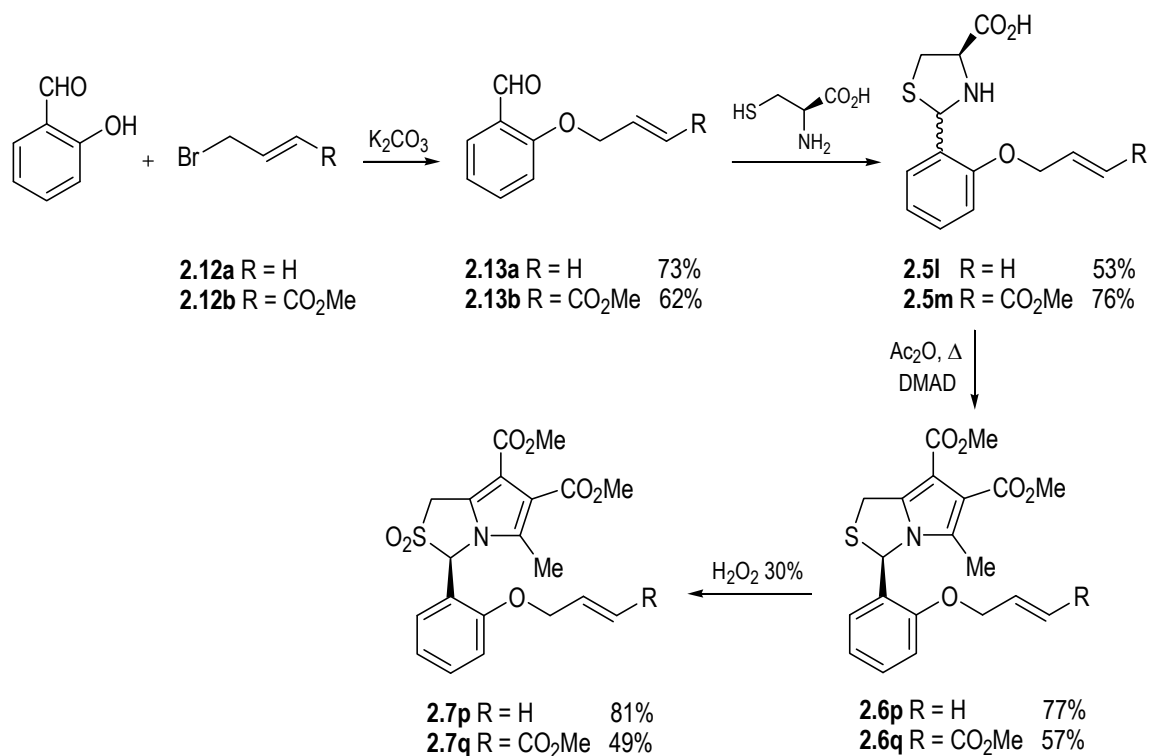
2.11

Os 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis contendo cadeias laterais olefínicas (**2.7p-q**) foram preparados de acordo com o ilustrado no Esquema 2.7. Para a síntese do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole possuindo uma ligação dupla terminal no substituinte em C-3 partimos da tiazolidina **2.5I**, obtida como mistura de diastereoisómeros por reacção de *L*-cisteína com o 2-aliloxi-benzaldeído **2.13a**. O 2-aliloxi-benzaldeído **2.13a** foi preparado por esterificação de salicilaldeído com brometo de alilo na presença de carbonato de potássio. O aquecimento em refluxo de anidrido acético da tiazolidina **2.5I** conduziu à obtenção do 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6p** com rendimento de 77%. Para evitar reacções na ligação dupla ao utilizar o ácido *m*-cloroperóxibenzóico como oxidante, a oxidação foi efectuada com peróxido de hidrogénio a 30%. O 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7p** foi obtido como único produto e com rendimento elevado (81%), após 19 h de agitação à temperatura de 50 °C.

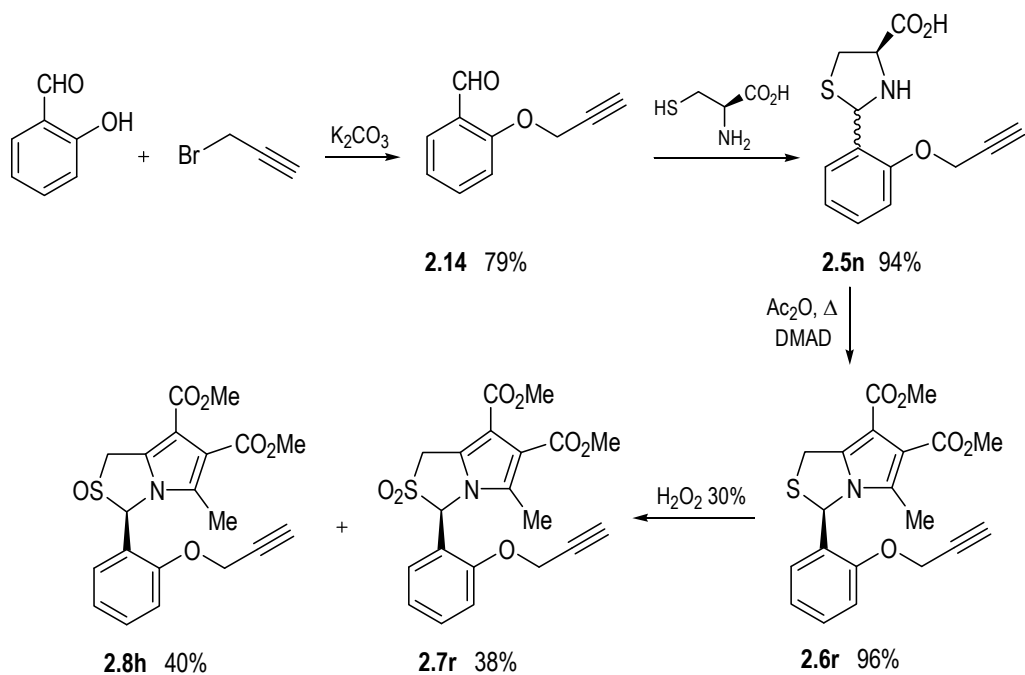
A sulfona contendo uma ligação olefínica com grupo éster na posição terminal (**2.7q**) foi também preparada com o objectivo de avaliar se a introdução de um grupo deficiente em electrões se traduziria num aumento de reactividade do intermediário que se pretende gerar. A síntese do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7q** foi semelhante à descrita para a preparação do análogo 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7p**, exceptuando-se que neste caso foi utilizado como precursor do benzaldeído substituído **2.13b** o 4-bromo-but-2-enoato de metilo **2.12b**. O 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6q** e a correspondente sulfona **2.7q** foram obtidos com rendimentos moderados. Tal como se observou na oxidação de **2.6p**, nas condições de reacção utilizadas, o 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7q** foi isolado como único produto.

Foi também preparado um 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole contendo uma ligação acetilénica terminal no grupo fenilo em C-3 (Esquema 2.8). O 2-prop-2-iniloxi-benzaldeído **2.14** foi obtido por

esterificação de salicilaldeído com brometo de propargilo com rendimento de 79%. A reacção com *L*-cisteína conduziu à obtenção da tiazolidina **2.5n** com rendimento elevado. O 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.6r** foi obtido eficientemente *via* ciclo-adição 1,3-dipolar com acetileno-carboxilato de dimetil. A oxidação com peróxido de hidrogénio conduziu à obtenção de uma mistura de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.7r** (38%) e de 2-oxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.8h** (40%).



ESQUEMA 2.7

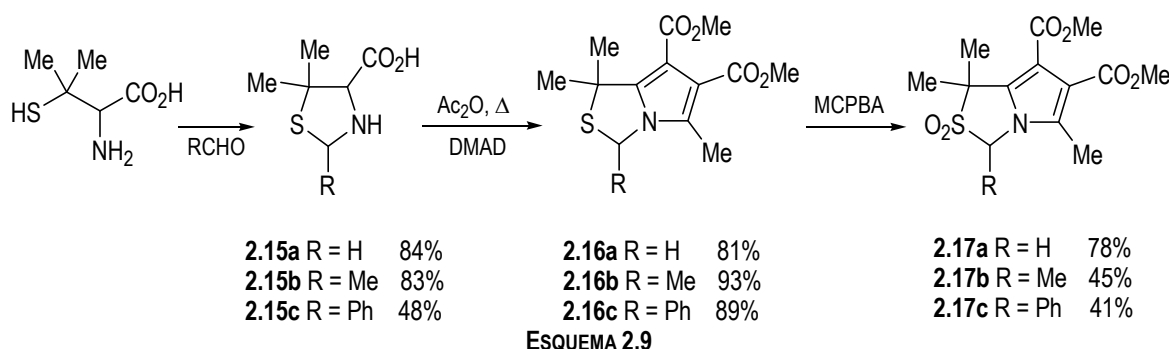


ESQUEMA 2.8

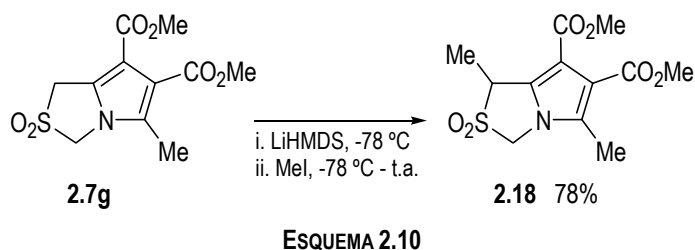
2.2.2 2,2-Dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-1

O estudo da reactividade de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos substituídos em C-1 como precursores de novos aniões metil 1-azafulvénio constituiu um dos objectivos do trabalho apresentado nesta dissertação. Com este objectivo em vista foram preparados os 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis dissustituídos em C-1 com grupos metilo (**2.17**) segundo a metodologia sintética descrita no Esquema 2.9. Os ácidos 5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílicos **2.15** foram preparados por condensação de *DL*-penicilamina com o aldeído apropriado. O aquecimento das tiazolidinas **2.15** em refluxo de anidrido acético, na presença de acetilenodicarboxilato de dimetilo, conduziu à obtenção eficiente dos 1,1-dimetil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos **2.16** *via* ciclo-adição 1,3-dipolar do 7,7-dimetil-5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olato com o dipolarófilo acetilenodicarboxilato de dimetilo. A oxidação com ácido *m*-cloroperóxibenzóico conduziu à obtenção exclusiva dos 1,1-dimetil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilatos **2.17** com rendimentos moderados.

A síntese do 1,1-dimetil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.17a** foi anteriormente descrita por Storr e colaboradores,² envolvendo contudo uma sequência sintética mais longa.



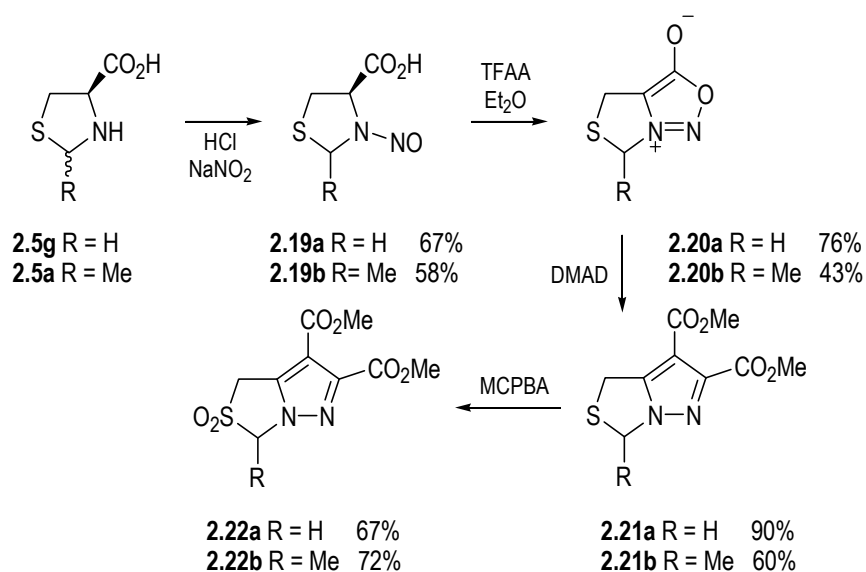
O 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole monossustituído em C-1 com um grupo metilo (**2.18**) foi também preparado. Neste caso recorreremos à estratégia sintética desenvolvida por Storr e colaboradores para a preparação do 1-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.18** a partir do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.7a**.² O composto **2.18** foi preparado por metalação da sulfona **2.7g** com uma base forte (LiHMDS) seguida de tratamento com iodeto de metilo. A substituição ocorre selectivamente em C-1 e não em C-3 devido à estabilização adicional pelo grupo éster na posição 7 do carbanião α -sulfonilo (Esquema 2.10).



2.3 SÍNTESE DE 2,2-DIOXO-1*H*,3*H*-PIRAZOLO[1,5-*c*]TIAZÓIS

Um objectivo central do trabalho apresentado nesta dissertação envolveu o estudo da reactividade de novos aniões metil 1,2-diazafulvénio gerados por eliminação quelotrópica de dióxido de enxofre de 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazóis. O comportamento químico do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.22a** relativamente à termólise tinha sido já estudado por Storr e colaboradores.^{1,2} Neste trabalho pretendia-se explorar esta química como uma via para a preparação de novos compostos heterocíclicos. A síntese do 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.22a** foi conseguida seguindo o procedimento descrito na literatura.²

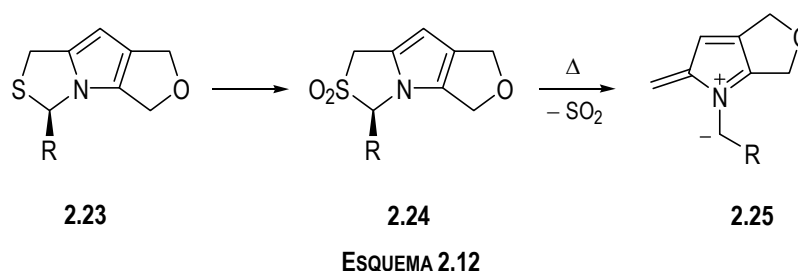
Um novo derivado, o 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.22b**, foi igualmente preparado recorrendo à mesma metodologia sintética (Esquema 2.11). O ácido *N*-nitroso-tiazolidina-4-carboxílico **2.19b** foi preparado por nitroação da tiazolidina **2.5a** com nitrito de sódio em meio ácido, através de um procedimento clássico de *N*-nitroação de aminoácidos.^{11,12} A espécie mesoiónica 4*H*,6*H*-tiazolo[3,4-*c*] [1,2,3]oxadiazol-7-*io*-3-olato **2.20b** foi gerada por desidratatação com anidrido trifluoroacético¹² e isolada sob a forma de óleo. Este tipo de sistema mesoiónico, também denominado *sydnone*, foi descrito pela primeira vez por Storr e colaboradores como intermediário na síntese do 1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.21a**.¹³ De facto estas espécies reactivas podem actuar como iminas azometinas cíclicas em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. Assim o 3-metil-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.21b** foi obtido por reacção com acetilenodicarboxilato de dimetilo, após ciclo-reversão de dióxido de carbono do ciclo-*aducto* inicialmente formado. A oxidação com ácido *m*-cloroperoxibenzóico conduziu à obtenção exclusiva do 3-metil-2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato **2.22b** com bom rendimento.



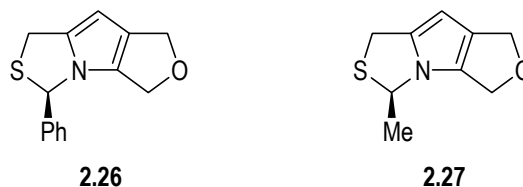
ESQUEMA 2.11

2.4 OXIDAÇÃO DE 1,3-DI-HIDRO-5*H*,7*H*-FURO[3',4':2,3]PIRROLO[1,2-*c*]TIAZÓIS

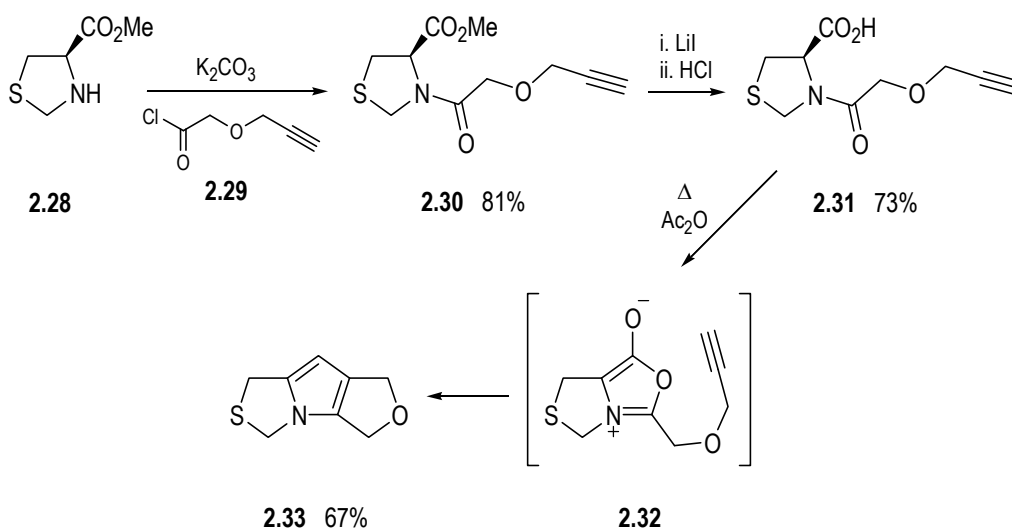
Em trabalhos anteriores descrevemos a síntese de 5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis (**2.23**).^{3,6} O acesso a estes pirrolo[1,2-*c*]tiazóis levou-nos a explorar a possibilidade de gerar aniões metil azafulvénio fundidos com o anel furano (**2.25**) que pudessem ser precursores de sistemas policíclicos mais complexos (Esquema 2.12).



Seleccionámos para este estudo os 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis substituídos em C-7 com os grupos fenilo (**2.26**) e metilo (**2.27**), cuja síntese foi descrita em trabalhos anteriores.^{3,6}

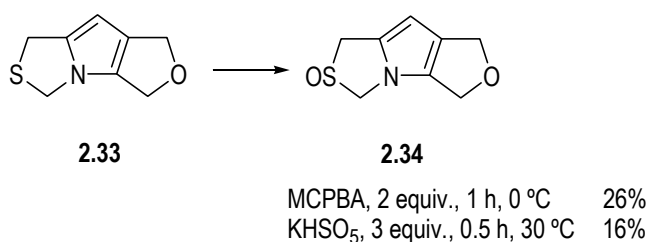


Foi também preparado o 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole não substituído na posição 7 (**2.33**). A preparação deste composto foi efectuada através da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular do 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olato **2.32** (Esquema 2.13). Nesta síntese partimos da tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.28**, preparada por reacção de hidrócloro do éster metílico de *L*-cisteína com formaldeído, e efectuámos a *N*-acilação da tiazolidina **2.28** com um cloreto de ácido acetilénico **2.29**. Desta forma foi possível introduzir um dipolarófilo interno na espécie mesoiónica que se pretende gerar. A *N*-acil-tiazolinida-4-carboxilato de metilo **2.30** foi convertida no correspondente ácido carboxílico (**2.31**) por reacção com iodeto de lítio, seguida de tratamento com ácido clorídrico. O aquecimento em refluxo de anidrido acético conduziu à obtenção da espécie meosiónica 5*H*,7*H*-tiazolo[3,4-*c*][1,3]oxazol-4-*io*-1-olato **2.32**. O 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** obtém-se por ciclo-reversão de dióxido de carbono do ciclo-actado inicialmente formado *via* ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular.



ESQUEMA 2.13

Contudo as tentativas de oxidar o 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** à correspondente sulfona recorrendo a vários oxidantes não tiveram sucesso. A reacção com ácido *m*-cloroperóxi-benzóico nas condições reaccionais descritas na síntese dos 1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis bicíclicos, ou seja, utilizando três equivalentes de oxidante e mantendo a agitação durante 3 h à temperatura ambiente, apenas conduziu à obtenção de misturas complexas. As tentativas de suavizar as condições de reacção, nomeadamente através da redução da quantidade de oxidante (2 eq.), tempo de reacção (1h) e mantendo a temperatura a 0 °C, traduziram-se numa diminuição da complexidade da mistura da reacção, contudo apenas foi possível isolar como produto o 6-oxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.34** (Esquema 2.14).



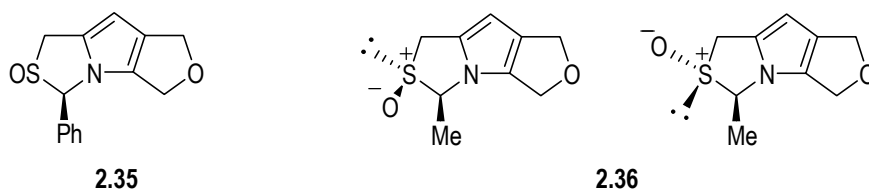
ESQUEMA 2.14

O sulfóxido **2.34** foi igualmente obtido quando se utilizou hidrogenopersulfato de potássio (KHSO₅) como oxidante. O hidrogenopersulfato de potássio, disponível na forma de sal triplo de potássio (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄)¹⁴ com a designação de oxone, em solução de metanol/água é um oxidante bastante versátil na oxidação de sulfuretos a sulfonas, mesmo na presença de outros grupos funcionais susceptíveis de serem oxidados.¹⁵ Contudo a reacção do 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.33** com hidrogenopersulfato de potássio (3 eq.) durante 30 min à temperatura de 0 °C apenas

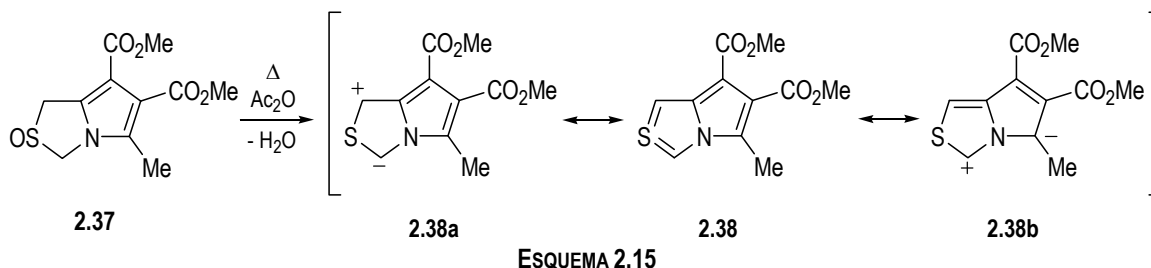
conduziu à formação do sulfóxido (Esquema 2.14). Prolongando o tempo de reacção não foi possível isolar qualquer tipo de produto. Promovendo a oxidação com peróxido de hidrogénio a 30% tivemos evidência, através de controlo por TLC, da formação do sulfóxido, mas prolongando o tempo de reacção foi observada a degradação deste intermediário sem se observar formação de sulfona. As tentativas de obter a sulfona por oxidação do 6-oxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.34** não tiveram sucesso.

A oxidação dos 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole substituídos em C-7 (**2.26** e **2.27**) conduziu apenas à formação dos 6-oxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.35** e **2.36**, respectivamente. No caso do 7-fenil-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.26**, a oxidação com ácido *m*-cloroperoxibenzóico ou oxone, apenas conduziu à degradação do composto de partida. Efectuando a reacção com peróxido de hidrogénio a 30% foi possível a obtenção do sulfóxido **2.35** com rendimento de 39%. A reacção do sulfóxido **2.35** com peróxido de hidrogénio não conduziu à formação da sulfona esperada, mas também não ocorreu degradação do reagente de partida.

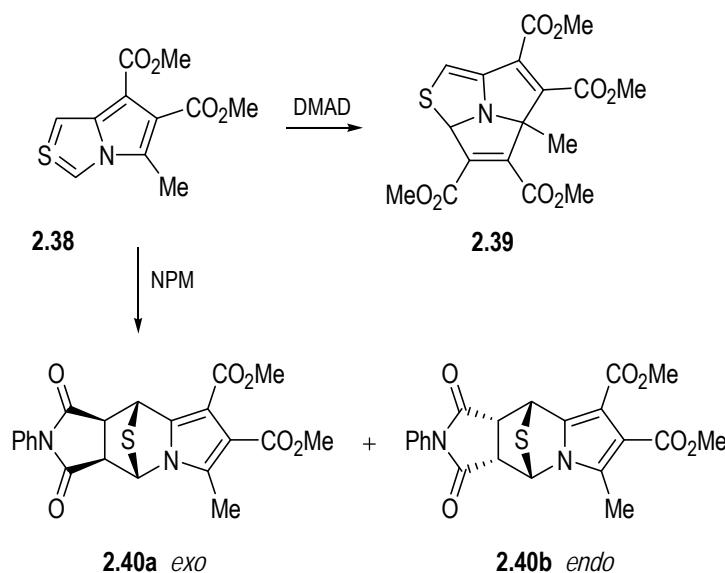
A oxidação do 7-metil-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.27** com ácido *m*-cloroperoxibenzóico conduziu à obtenção do par de diastereoisómeros **2.36** (25%), cuja separação foi possível por cromatografia em coluna. Efectuando a reacção com peróxido de hidrogénio houve evidência da formação deste sulfóxido, contudo o prolongamento do tempo de reacção apenas conduziu à degradação da mistura reaccional.



Tendo acesso a estes 6-oxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis decidimos estudar o comportamento destes compostos na reacção com dipolarófilos. Existem exemplos na literatura que descrevem a formação do pirrolo[1,2-*c*]tiazole transiente **2.38** gerado por desidratação de 2-oxo-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.37** (Esquema 2.15). Este sistema, contendo dez electrões π pode actuar como ileto de tiocarbonilo (**2.38a**) em ciclo-adições $[4\pi + 2\pi]$ com alquenos deficientes em electrões, mas também como ileto azometino (**2.38b**) com alquinos deficientes em electrões.^{13,16}

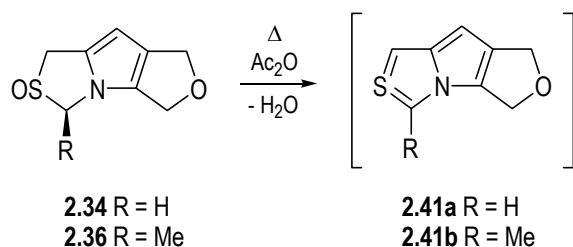


A reacção do pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.38**, gerado *in situ* por aquecimento de **2.37** em anidrido acético, com de acetilodnicarboxilato de metilo, conduz à formação da tiazolo[2,3,4-*cd*]pirrolizina **2.39** *via* reacção de ciclo-adicção 1,3-dipolar do ileto azometino **2.38b** com o dipolarófilo acetilénico. Por sua vez promovendo a reacção na presença do dipolarófilo *N*-fenilmaleimida observa-se a ciclo-adicção ao ileto de tiocarbonilo e obtém-se de uma mistura dos aductos *exo* (**2.40a**) e *endo* (**2.40b**) (Esquema 2.16).^{13,16}



ESQUEMA 2.16

Decidimos então efectuar o aquecimento dos 6-oxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis **2.38** e **2.40** em anidrido acético para promover a desidratação destes sulfóxidos. Pretendíamos assim gerar 1,3-di-hidro-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazóis com a estrutura geral **2.41** que pudessem participar como 1,3-dipolos em reacções de ciclo-adicção (Esquema 2.17). Contudo a reacção dos 1,3-di-hidro-furo[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6-óxidos **2.38** e **2.40** em refluxo de anidrido acético (130-145 °C) e na presença de dipolarófilos (*N*-fenilmaleimida e acetilodnicarboxilato de dimetilo) não conduziu à obtenção de quaisquer produtos identificados como ciclo-aductos, embora em ambos os casos tenha sido observado o consumo do reagente de partida.



ESQUEMA 2.17

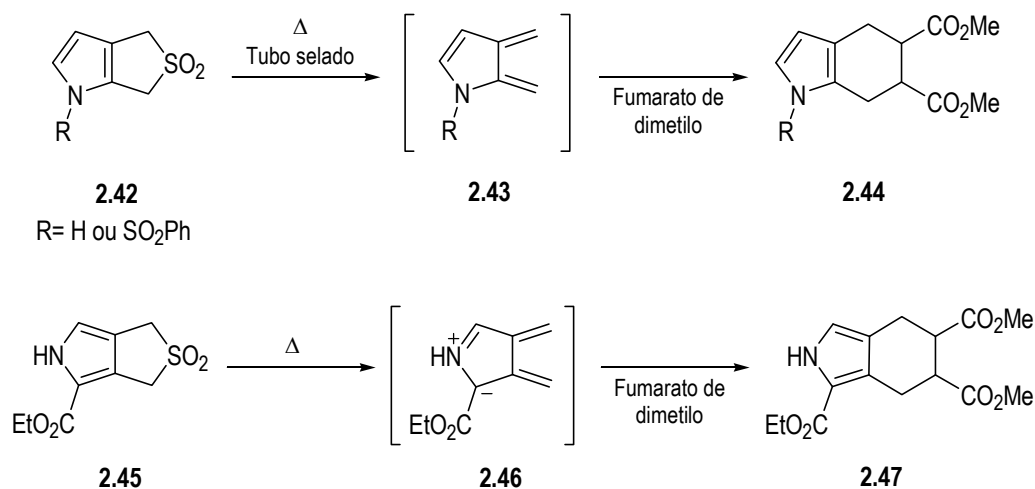
2.5 SÍNTESE DE 4,6-DI-HIDRO-1H-TIENO[3,4-b]PIRRÓIS E SUA UTILIZAÇÃO COMO PRECURSORES DE *o*-QUINODIMETANOS HETEROCÍCLICOS

Os *orto*-quinodimetanos e os seus derivados são dienos reactivos que podem ser gerados *in situ* utilizando diversas estratégias. Estes compostos participam em ciclo-adições de Diels-alder intermoleculares e intramoleculares, reacções que têm sido muito utilizadas na síntese de uma grande variedade de moléculas.¹⁷⁻¹⁹ Contudo à síntese e ciclo-adição dos análogos *orto*-quinodimetanos heterocíclicos só muito recentemente foi dedicada considerável atenção.²⁰

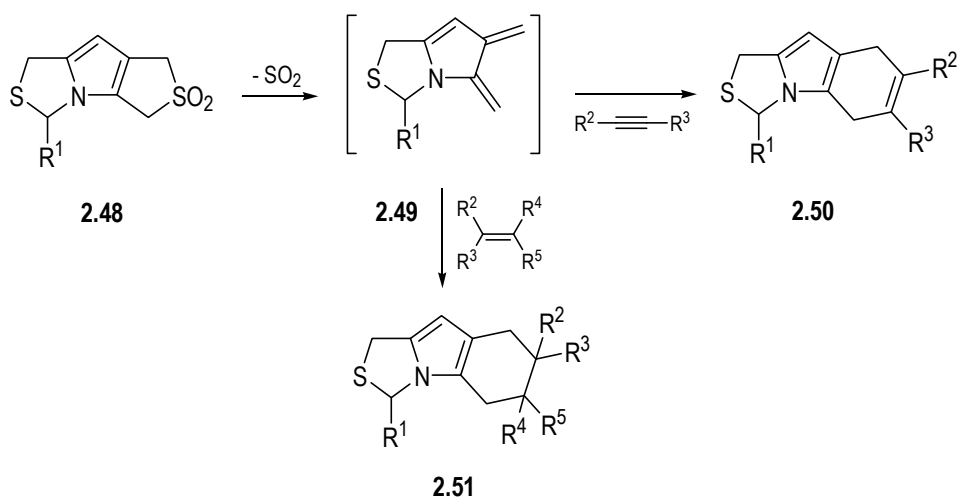
De facto a reacção de ciclo-adição de *orto*-quinodimetanos heterocíclicos constitui um interessante método de síntese de compostos heteropolicíclicos. A preparação desses intermediários reactivos envolve geralmente a extrusão quelotrópica de dióxido de enxofre de sulfolenos heteroaromáticos. Esta metodologia sintética permite o uso de temperaturas moderadas, geralmente entre 100 e 180°C, e condições neutras, razão pela qual os *orto*-quinodimetanos gerados *in situ* podem ser interceptados com rendimentos elevados.

Chou e colaboradores descreveram os primeiros exemplos de síntese de 2,3-dimetileno-pirróis **2.43**, gerados a partir de 5,5-dioxo-4,6-di-hidro-1H-tieno[3,4-b]pirrole **2.42**, e respectiva ciclo-adição.²¹ Utilizando uma estratégia sintética semelhante foi também descrita a formação e ciclo-adição do 3,4-dimetileno-pirrole-2-carboxilato **2.46** gerado por eliminação de dióxido de enxofre do 2,2-dioxo-3,5-di-hidro-1H-tieno[3,4-c]pirrole **2.45**.²² No Esquema 2.18 são apresentados alguns exemplos dessa reacção.

Um dos objectivos deste projecto consistia na preparação de uma nova classe de *o*-quinodimetanos, os intermediários 5,6-dimetileno-pirrol[1,2-c]tiazóis **2.49** e estudo da sua participação em reacções de Diels-Alder (Esquema 2.19).



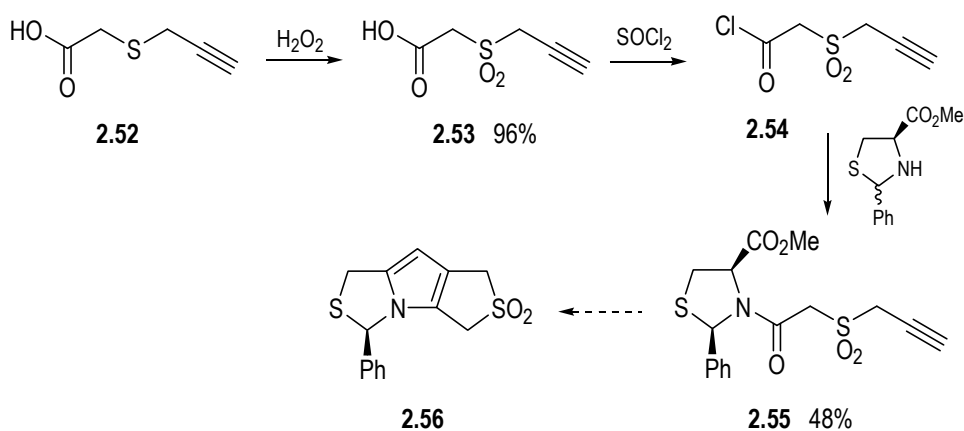
ESQUEMA 2.18



ESQUEMA 2.19

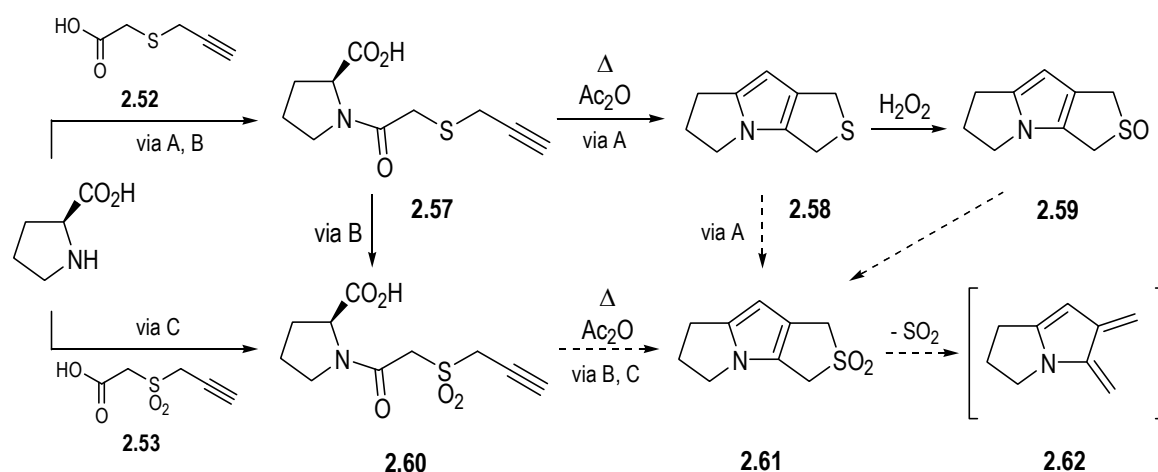
Com este objectivo em mente definimos como molécula alvo o 7-fenil-2,2-dioxo-1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-tieno[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole **2.56**. A estratégia sintética foi adaptada de um procedimento descrito na literatura para síntese do 1,3-di-hidro-5*H*,7*H*-tieno[3',4':2,3]pirrolo[1,2-*c*]tiazole análogo não oxidado no enxofre (Esquema 2.20).³ A diferença relativamente a essa síntese é que neste caso partimos do ácido acetilénico previamente oxidado (**2.53**). A opção pela oxidação nesta fase foi justificada pela necessidade de prevenir a oxidação do enxofre do anel tiazole.

O ácido prop-2-iniltioacético **2.52** foi preparado por reacção de brometo propargílico com ácido mercaptoacético. A oxidação mais eficiente foi conseguida por reacção com peróxido de hidrogénio a 30% em que se obteve o ácido acetilénico **2.53** com rendimento de 96%. A *N*-acilação da tiazolidina com o cloreto do ácido **2.54**, gerado por reacção de **2.53** com cloreto de tionilo, conduziu à obtenção da tiazolidina *N*-acilada **2.55** com rendimento moderado (48%). Contudo as tentativas de converter o *N*-acil-tiazolidina-4-carboxilato de metilo no correspondente ácido carboxílico, precursor de **2.56**, não tiveram sucesso.



ESQUEMA 2.20

Os resultados obtidos levaram-nos a definir uma estratégia em que fosse possível efectuar a oxidação no último passo da sequência sintética, sem problemas de competição provocados pela presença do anel tiazole. Com esse objectivo em vista foi desenvolvida a estratégia que está ilustrada no Esquema 2.21 (via A). Neste caso partimos da *L*-prolina com o objectivo de efectuar a oxidação do sulfolenio apenas no produto final da reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular (**2.58**). A prolina *N*-acilada **2.57** foi obtida por reacção de *L*-prolina com ácido prop-2-inoico **2.52** utilizando *N,N*-diciclo-hexil-carbodi-imida (DCC) como agente de condensação (44%).²³ O aquecimento da *N*-acil-prolina **2.57** em refluxo de anidrido acético conduziu à obtenção da 1,3,5,6-tetra-hidro-7*H*-tieno[3,4-*b*]pirrolizina **2.58** (70%) após ciclo-reversão de dióxido de carbono do ciclo-adocto inicialmente formado. Contudo as tentativas de oxidação da 1,3,5,6-tetra-hidro-7*H*-tieno[3,4-*b*]pirrolizina **2.58**, quer utilizando ácido *m*-cloroperoxibenzóico, quer peróxido de hidrogénio a 30%, falharam. Com peróxido de hidrogénio foi apenas possível isolar o sulfóxido **2.59** (31%) e as tentativas que efectuámos de promover a sua oxidação à sulfona **2.61** não tiveram sucesso.

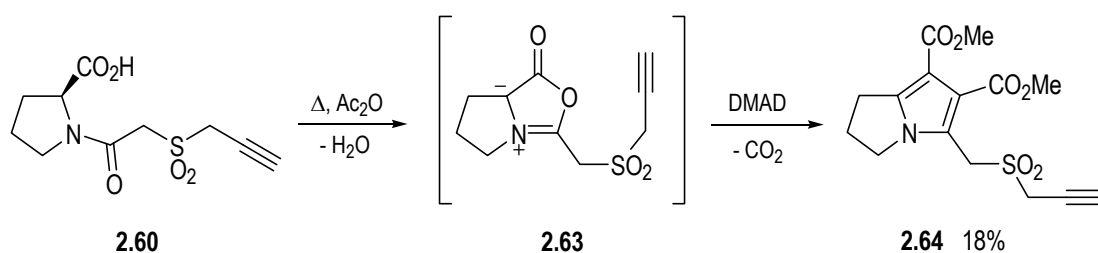


ESQUEMA 2.21

Em face das dificuldades que surgiram decidimos optar por uma estratégia alternativa de síntese de **2.61**, envolvendo no primeiro passo igualmente a *N*-acilação da prolina com o ácido acetilénico para obter a *N*-acil-prolina **2.57**. Contudo neste caso foi efectuada primeiro a oxidação e não a ciclo-adição (via B). A oxidação de **2.57** com peróxido de hidrogénio conduziu à obtenção da prolina *N*-acilada **2.60** com rendimento de 73 %. Alternativamente foi experimentada a via C em que a *N*-acilação da prolina se efectuou com o ácido previamente oxidado (**2.53**) (36 %). Contudo o aquecimento de **2.60** em anidrido acético ou em tolueno, utilizando como agente desidratante a DCC, não conduziu à obtenção de qualquer ciclo-adocto da reacção intramolecular.

Os resultados obtidos levaram-nos a tentar gerar *in situ* a sulfona **2.61**, a partir da prolina *N*-acilada **2.60**, e promover a eliminação de dióxido de enxofre na presença de dienófilo. O aquecimento de **2.60** em

anidrido acético e utilizando como dienófilo a *N*-fenilmaleimida, em solução ou em condições de tubo selado, não conduziu à obtenção de qualquer ciclo-aducto, apesar de se ter observado o consumo do reagente de partida (**2.60**). Curiosamente quando efectuámos a reacção utilizando como dienófilo o acetilodicarboxilato de dimetilo, em solução de anidrido acético e sob condições de tubo selado, foi isolado um produto, a 6,7-di-hidro-5*H*-pirrolizina **2.64** com baixo rendimento (18 %) (Esquema 2.22). A formação deste ciclo-aducto foi racionalizada considerando a formação da espécie mesoiónica (**2.63**) seguida de ciclo-adição intermolecular com o acetilodicarboxilato de dimetilo, reacção que mostrou ser mais favorável do que a ciclo-adição intramolecular com o dipolarófilo interno não activado.

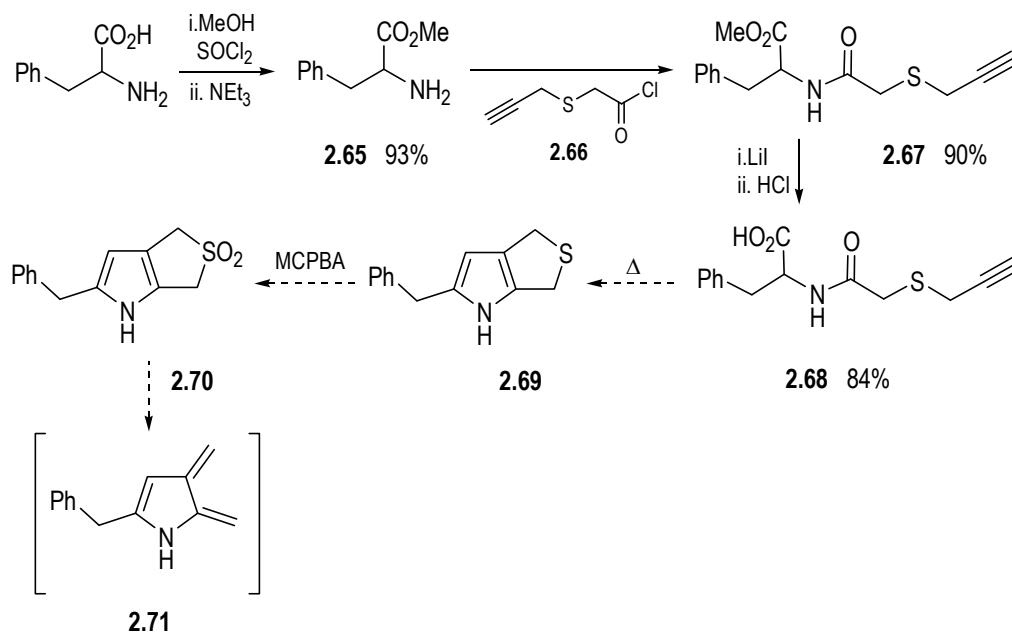


ESQUEMA 2.22

O trabalho realizado permitiu concluir que a preparação de 5,6-dimetileno-pirrolo[1,2-*c*]tiazóis (**2.49**) e 5,6-dimetileno-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-pirrolizinas (**2.62**), *via* extrusão quelotrópica de dióxido de enxofre dos correspondentes sulfolenos heteroaromáticos tricíclicos, se trata de um método inviável utilizando este tipo de precursores.

Os resultados obtidos, e a experiência que temos no trabalho com este tipo de sistemas tricíclicos, permitiram-nos concluir que a relativa instabilidade deste tipo de compostos constitui uma das razões para o insucesso deste trabalho. Esta limitação levou-nos a explorar a possibilidade de aplicar este tipo de metodologia à síntese de precursores bicíclicos de *orto*-quinodimetanos. Com este objectivo em vista partimos de um aminoácido não cíclico, a fenilalanina, e definimos como molécula alvo o 5-benzil-2,3-dimetileno-2,3-di-hidro-1*H*-pirrole **2.71**. A reacção de *N*-acilação directa da fenilalanina com o correspondente ácido acetilénico não funcionou de acordo com o esperado e observado no caso da prolina, pelo que foi efectuada a *N*-acilação sobre o éster do aminoácido e posteriormente a conversão ao respectivo ácido carboxílico (Esquema 2.23). A esterificação da fenilalanina foi efectuada com cloreto de tionilo e metanol, de acordo com um procedimento descrito na literatura para esterificação de aminoácidos.²⁴ O hidrocloreto do éster metílico da fenilalanina foi obtido com rendimento de 93% e o tratamento com trietilamina conduziu à obtenção do correspondente éster metílico (**2.65**) (99%). A *N*-acilação de **2.65** com o cloreto do ácido acetilénico **2.66**, gerado por reacção do ácido acetilénico **2.52** com cloreto de tionilo, conduziu à obtenção de **2.67** com rendimento de 90%. A conversão ao ácido carboxílico **2.68** também foi conseguida com bom rendimento (84%).

Contudo quando tentámos promover a ciclo-desidratação para gerar a espécie mesoiónica, intermediária na ciclo-adição 1,3-dipolar intramolecular, efectuando o aquecimento em anidrido acético, não foi possível obter o 4,6-di-hidro-1*H*-tieno[3,4-*b*]pirrole esperado (**2.69**). As tentativas que fizemos de promover a reacção intramolecular utilizando outros agentes desidratantes, como TFAA ou DCC, ou efectuando o aquecimento em tubo selado, não conduziram, novamente, ao isolamento de qualquer ciclo-aducto.



ESQUEMA 2.23

REFERÊNCIAS

- (1) O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, A. P. A. Crew, *Chem. Commun.* **2000**, 675-676.
- (2) O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1795-1806.
- (3) T. M. V. D. Pinho e Melo, D. M. Barbosa, P. J. R. S. Ramos, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. L. Gilchrist, A. M. Beja, J. A. Paixão, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1219-1223.
- (4) T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, D. M. Barbosa, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3419-3424.
- (5) T. M. V. D. Pinho e Melo, C. S. B. Gomes, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5093-5102.
- (6) T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, J. A. Paixão, A. M. Beja, M. R. Silva, L. Alte da Veiga, J. Costa Pessoa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4045-4054.
- (7) A. Padwa, G. E. Fryxell, J. R. Gasdaska, M. K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 644-653.
- (8) J.-L. Fabre, D. Farge, C. James, D. Lavé, Patente US N° 4,529,728, 1985.
- (9) H. G. Rajoharison, Patente US N° 5,124,459, 1992.
- (10) K. Sato, M. Hyodo, M. Aoki, X.-Q. Zheng, R. Noyori, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2469-2476.
- (11) W. Lijinsky, L. Keefer, J. Loo, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5137-5153.
- (12) D. Ranganathan, S. Bamezai, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1067-1070.
- (13) O. B. Sutcliffe, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, P. Rafferty, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10011-10021.
- (14) R. J. Kennedy, A. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1901-1906.
- (15) B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1287-1290.
- (16) J. M. Kane, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5396-5397.
- (17) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873-2889.
- (18) H. Nemoto, K. Fukumoto, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5425-5464.
- (19) J. L. Segura, N. Martín, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3199-3246.
- (20) S. J. Collier, R. C. Storr em *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Ed. G. W. Gribble, T. L. Gilchrist; Pergamon: Nova Yorque, 1988; Vol. 10, p 25-48.
- (21) T.-S. Chou, R.-C. Chang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *7*, 549-551.
- (22) M. G. H. Vicente, A. S. C. Tomé, A. Walter, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3639-3642.
- (23) M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 721-727.
- (24) R. G. Webb, M. W. Haskell, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 576-580.