



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL – CAMPUS CERRO LARGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – LICENCIATURA

**SÍNTESE DE *O, N*-HETEROCICLOS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE AMIDAS PROPARGÍLICAS**

Acadêmica: Liziane Andressa Dauek

Orientador: Benhur de Godoi

Cerro Largo, 2015

Agradecimentos

Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos foi e será o maior mestre que alguém pode conhecer.

Aos meus pais e ao meu namorado, que compartilharam o meu ideal e os alimentaram, me incentivando sempre, mostrando que o caminho deveria ser seguido sem medo, fossem quais fossem os obstáculos.

Ao Professor Benhur, que dedicou seu tempo e compartilhou sua experiência para que minha formação fosse também um aprendizado de vida, meu carinho e meu agradecimento. O seu olhar crítico e construtivo me ajudou a superar os desafios deste trabalho, serei eternamente grata.

Meus agradecimentos aos meus amigos e colegas, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

Agradeço a todos os professores do Curso de Química Licenciatura que estiveram ao meu lado me orientando e ajudando durante todo o processo de formação.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração pela oportunidade.

Resumo

Este trabalho apresenta uma revisão teórica sobre as principais metodologias sintéticas descritas na literatura para a síntese de derivados de 1,3-oxazinas, oxazóis e oxazolidinas, dando ênfase às metodologias que empregaram sais de metais de transição como o cobre, ouro, paládio e ferro para promover a síntese destes derivados heterocíclicos, através de reações de ciclização, empregando amidas propargílicas como substratos. Através desta pesquisa, percebeu-se a importância das substâncias heterocíclicas, principalmente no que tange suas propriedades biológicas e farmacológicas. Verificou-se também, a grande aplicabilidade das amidas propargílicas como substratos para a síntese destas classes de compostos, através de reações de ciclização. Além disso, estudou-se novos protocolos sintéticos para preparação de substâncias heterocíclicas contendo um grupamento derivado de organocalcogênio em sua estrutura. Para tanto, preparou-se três diferentes amidas propargílicas, através de reação de substituição acíclica entre a amina propargílica e o cloreto de benzoíla, seguido ou não por reação de acoplamento do tipo Sonogashira, com iodo-benzeno e, subsequente metilação do átomo de nitrogênio. As amidas propargílicas foram obtidas em rendimentos que variaram de 52 a 96%. Subsequentemente, submeteu-se os substratos a diferentes condições de ciclização, utilizando sais de ferro e cobre, em presença de disseleneto de difenila (PhSeSePh), para a síntese de derivados de 1,3-oxazinas e 1,3-oxazolidinas contendo grupamento “PhSe” ligado diretamente ao núcleo heterocíclico. Testou-se, ainda, condições de reação para promover a ciclização eletrofílica das amidas propargílicas, utilizando PhSeBr como reagente para realizar este processo. Contudo, apesar dos inúmeros testes, não obteve-se êxito no desenvolvimento de uma metodologia sintética para a preparação dos derivados heterocíclicos desejados.

Palavras chave: Organocalcogênios. Heterociclos. Ciclização. Metais de Transição.

Abstract

This paper presents a theoretical review of the main synthetic methodologies described in the literature for the synthesis of 1,3-oxazines, oxazoles and oxazolidines derivatives, emphasizing methodologies employed transition metal salts derived of copper, gold, palladium and iron to promote the synthesis of these heterocyclic derivatives via cyclization reactions, employing propargilamides as substrates. Through this research, it realizes the importance of heterocyclic substances, especially concerning their biological and pharmacological properties. There was also the wide applicability of propargilamides as substrates for the synthesis of these classes of compounds via cyclization reactions. In addition, new synthetic protocols were studied for preparation of heterocyclic derivatives containing an organochalcogen group in their structure. For this, three different propargilamides were prepared via acyl substitution reaction between the propargylic amine and benzoyl chloride, followed or not by Sonogashira coupling reaction with iodobenzene and subsequent methylation of the nitrogen atom. The propargilamides were obtained in yields ranging 52-96%. Subsequently, the substrates are subjected to cyclization conditions using copper and iron salts, in the presence of diphenyl diselenide (PhSeSePh), for the synthesis of 1,3-oxazines and oxazolidines derivatives containing a "PhSe" group directly bonded to the heterocyclic ring. Reaction conditions to promote the electrophilic cyclization of the propargilamides were also tested by using PhSeBr as reagent to make this process. However, despite the numerous tests, there was no successful in the development of a synthetic methodology for the preparation of the desired heterocyclic derivatives.

Keywords: *Organochalcogens. Heterocycles. Cyclization. Transition Metals.*

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos constituem uma classe de compostos orgânicos de grande importância para a vida, pois mais da metade de todas as substâncias conhecidas são heterociclos, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos em plantas e organismos marinhos. Os heterociclos são substâncias que possuem arranjo cíclico, tendo em sua composição, no mínimo, um átomo diferente do carbono, sendo usualmente átomos de carbono associados a átomos de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre.

Os anéis heterocíclicos estão presentes em produtos naturais, como açúcares, hemoglobina, clorofila, vitaminas e alcaloides, como a cafeína **A** (Figura 1), que é um estimulante presente em chás e cafés. Núcleos heterocíclicos existem também em medicamentos, a exemplo da penicilina **B** (Figura 1) que é um antibiótico amplamente utilizado em todo o mundo.

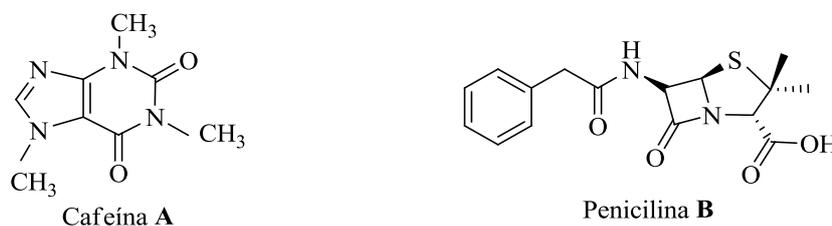


Figura 1

Nos últimos anos, as 1,3-oxazinas foram consagradas como uma classe muito interessante, com uma vasta gama de aplicações em Química Orgânica sintética, são usadas como intermediários na síntese de amino álcoois *N*-substituídos.¹ Cada vez mais aumenta o interesse para a síntese de 1,3-oxazinas, devido aos seus potenciais e suas atividades biológicas e farmacológicas.²

Estes núcleos heterocíclicos são frequentemente encontrados em produtos naturais biologicamente ativos e produtos farmacêuticos.³ As 1,3-oxazinas **C** são

¹ Dhakane, V. D.; Gholap, S. S.; Deshmukh, U. P.; Chavan, H. V.; Bandgar, B. P. *C. R. Chim.* **2014**, *17*, 431.

² Shinde, P. V.; Kategaonkar, A. H.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Chin. J. Chem.* **2011**, *22* 915.

³ (a) Banerjee, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12218. (b) Zhang, J.; Yan, C. G. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6681.

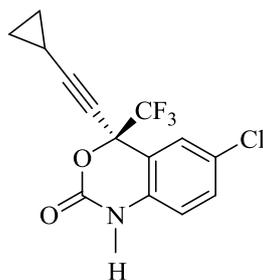
caracterizadas por um anel de seis membros, contendo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio compondo a unidade heterocíclica (Figura 2).



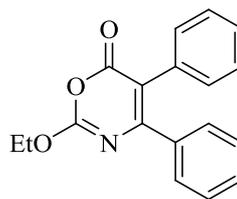
Núcleo heterocíclico 1,3-oxazina **C**

Figura 2

Um exemplo dessa classe de heterociclos é o Efavirenz **D** (Figura 3), um fármaco inibidor da transcriptase reversa não nucleosídica, administrado para tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV). Seu uso foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 17 de Setembro de 1998.⁴ Outro derivado de oxazina, o EDPOO **E** (Figura 3), exerce um efeito neuroprotetor, atuando contra a morte induzida por H₂O₂, de células PC12 (neurônios).⁵



Efavirenz **D**



EDPOO **E**

Figura 3

Outra classe de heterociclos de grande interesse são os oxazóis, também objetos de interesse desse estudo. Esses são extremamente importantes entre os heterociclos aromáticos, devido à sua presença em uma miríade de produtos naturais bioativos, além de apresentarem a capacidade de servir como blocos de construção versáteis em síntese orgânica.⁶

Os 1,3-oxazóis **F** (Figura 4) são caracterizados por um anel de cinco membros, contendo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio compondo a unidade heterocíclica.

⁴ Dou, G. L.; Sun, F.; Shi, D. Q. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4852.

⁵ Ansari, N.; Khodagholi, F.; Amini, M. *Eur. J. Pharm.* **2011**, *658*, 84.

⁶ Pan, Y. M.; Zheng, F. J.; Lin, H. X.; Zhan, Z. P.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3148.



Núcleo heterocíclico 1,3-oxazol **F**

Figura 4

Dois exemplos de substâncias que apresentam um núcleo oxazólico em suas estruturas são o Bengazol **G** (Figura 5),⁷ que é um potente agente antifúngico natural e, o Oxaprozin **H** (Figura 5),⁸ um medicamento anti-inflamatório.

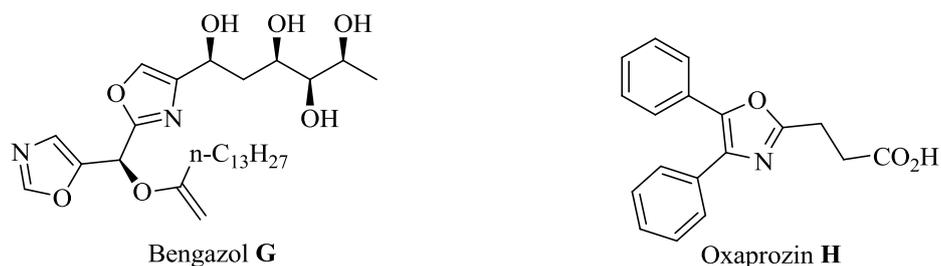


Figura 5

Cabe destacar ainda as oxazolidinas, uma classe de heterociclos que compõe uma nova classe de agentes antimicrobianos sintéticos.⁹ As oxazolidinas são de interesse para a química medicinal, mas também possuem um grande potencial para a síntese orgânica, sendo empregados como intermediários em diferentes transformações.

As 1,3-oxazolidinas **I** são caracterizadas por um anel de cinco membros, contendo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio compondo a unidade heterocíclica (Figura 6).



Núcleo heterocíclico 1,3-oxazolidina **I**

Figura 6

⁷ Adamczeski, M.; Quiñoa, E.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1598.

⁸ Brown, K.; Cavalla, J. F.; Green, D.; Wilson, A. B. *Nature* **1968**, *219*, 164.

⁹ Baronsky, T.; Beattie, C.; Harrington, R. W.; Irfan, R.; North, M.; Osende, J. G.; Young, C. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 790.

O DuP 721 **J** (Figura 7),¹⁰ pode ser considerado um derivado interessante desta classe de heterociclos, o qual possui atividade contra bactérias Gram-positivas multirresistentes.

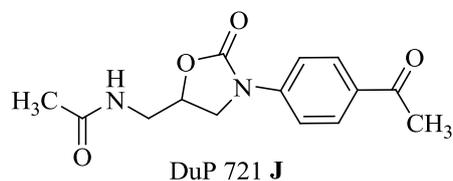
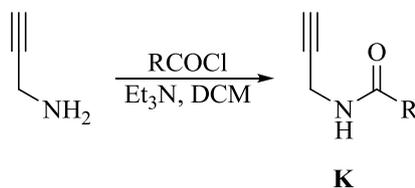


Figura 7

Devido a grande importância dos derivados heterocíclicos supracitados, o interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação destas substâncias é constante. Nesse contexto, amidas propargílicas têm sido amplamente estudadas como substratos eficazes e versáteis para a síntese de oxazinas, oxazóis e oxazolidinas, os quais estão presentes na estrutura de diferentes compostos naturais e sintéticos com propriedades biológicas e farmacêuticas.¹¹

Amidas propargílicas terminais **K** (Esquema 1), podem ser facilmente preparadas a partir de aminas propargílicas comercialmente disponíveis com cloretos de acila, na presença de Et₃N.¹²



Esquema 1

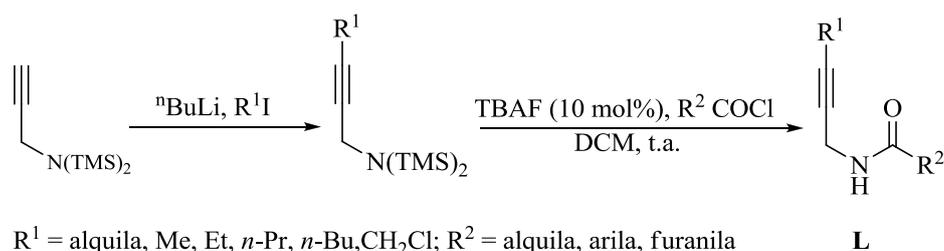
Verificou-se que aminas propargílicas com o átomo de nitrogênio protegido por Clorotrimetilsilano (TMS) são os precursores perfeitos para a síntese de uma série de amidas propargílicas diferentemente funcionalizadas **L** (Esquema 2).¹³

¹⁰ Kearney, J. A.; Barbadora, K.; Mason, E. O.; Wald, E. R.; Green, M. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1999**, *12*, 141.

¹¹ Hashmi, A. S. K.; Jaimes, M. C. B.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394.

¹² Wipf, P.; Aoyama, Y.; Benedum, T. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593.

¹³ Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Schmuck, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4595.



Esquema 2

Nos últimos anos, a ciclização de amidas propargílicas tem sido foco de muitos estudos. Além disso, juntamente com os impressionantes avanços no que tange as reações de ciclização de alcinos, os processos de ciclização de amidas propargílicas emergiram como uma ferramenta poderosa para a síntese de substâncias heterocíclicas.¹⁴

Paralelamente as oxazinas, oxazóis e oxazolidinas, os compostos derivados de organocalcogênicos, os quais possuem átomos de selênio, enxofre e/ou telúrio em sua estrutura, vêm sendo objeto de interesse dos químicos frente a sua vasta aplicação, principalmente no campo farmacológico, em virtude de suas propriedades anti-inflamatórias (Ebselen **M**), antioxidantes (disseleneto de difenila **N**) e quimioprotetivas (Figura 8).¹⁵

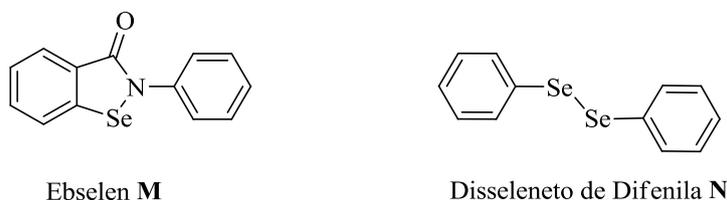


Figura 8

O interesse crescente pelas propriedades farmacológicas apresentadas por substâncias derivadas de calcogênicos tem gerado um grande número de publicações na forma de artigos, comentários e livros.¹⁶

O selênio (Se), por exemplo, tem sido amplamente estudado e reportado na literatura especializada. Ele é reconhecido hoje como um elemento essencial ao

¹⁴ Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084;

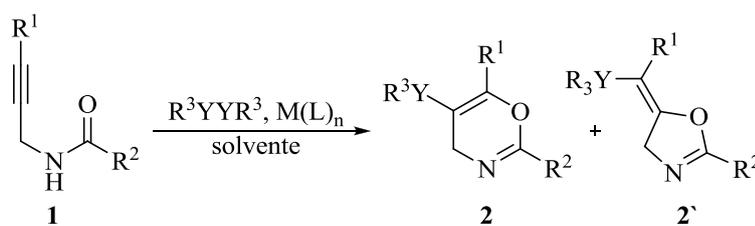
¹⁵ Meotti, F. C.; Stangherlin, E. C.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276.

¹⁶ Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, D. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6242.

organismo, sendo que sua ingestão, em pequenas doses, é considerada fundamental para uma manutenção celular adequada.¹⁷

Dessa forma, o interesse pelo desenvolvimento de protocolos sintéticos para a preparação dessas classes de substâncias é crescente. Neste Trabalho de Conclusão de Curso propõem-se uma revisão da literatura sobre as principais metodologias sintéticas descritas para a síntese de derivados de 1,3-oxazinas, oxazóis e oxazolidinas dando ênfase às metodologias que usam sais de metais de transição, através de reações de ciclização usando amidas propargílicas como substratos.

Almeja-se ainda, estudar e desenvolver uma nova metodologia para a preparação de organocalcogeno-1,3-oxazinas ou 1,3-oxazolidinas contendo diferentes substituintes alquílicos e arílicos ligados ao átomo de calcogênio, podendo este ser um átomo de selênio, enxofre e/ou telúrio, através de reações de ciclização intramolecular de amidas propargílicas promovidas por sais de metais de transição, como sais de cobre e ferro, em presença de diferentes dicalcogenetos de diorganoíla (R^3YR^3) (Esquema 3).



R^1, R^2, R^3 = arila, alquila; Y = Se, S, Te; M = metal de transição

Esquema 3

¹⁷ Santos, D. B.; Schiar, V. P. P.; Paixão, M. W.; Meinerz, D. F.; Nogueira, C. W.; Aschner, M.; Rocha, J. B. T.; Barbosa, N. B. V. *Toxicol. In Vitro* **2009**, 23, 1195.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Síntese de *O, N*-heterociclos via reações de ciclização promovidas por sais de metais de transição

A seguir, será descrito a revisão da literatura sobre às principais metodologias que utilizam sais de metais de transição para promover a síntese de *O, N*-heterociclos via reações de ciclização. A fonte de busca dos artigos foi o site da *webofknowledge.com*, este que é considerado a base de dados internacionais.

As reações catalisadas por metais de transição ganharam importância na química orgânica sintética com o passar dos anos, intensificando o foco na versatilidade quanto à execução de inúmeras reações químicas que utilizam um ou mais catalisadores em um único processo.¹⁸

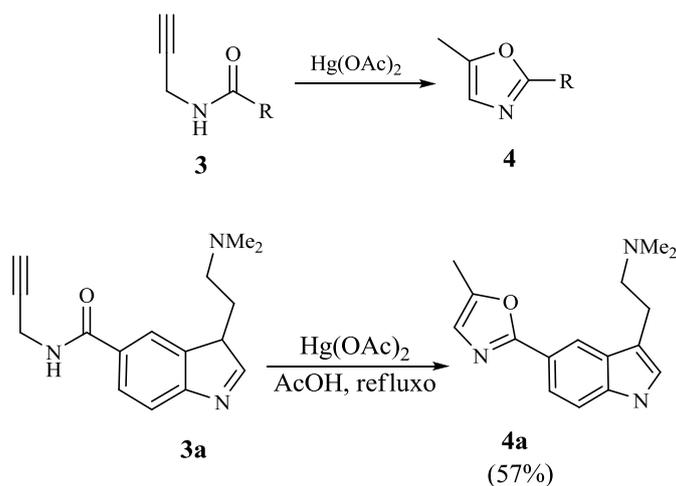
Dentre uma variedade de transformações sintéticas, as reações catalisadas por sais de metais de transição estão entre as mais atrativas para a síntese de heterociclos, uma vez que podem ser empregadas para a preparação de moléculas com funcionalidades diversificadas, a partir de substratos relativamente acessíveis.¹⁹

A primeira reação de ciclização catalisada por um sal de metal de transição, empregando amidas propargílicas como precursores, foi descrita por Eloy e Deryckere em 1973, que empregaram um sal de mercúrio como catalisador para sintetizar derivados de oxazóis (Esquema 4).²⁰

¹⁸ Keilitz, J.; Malik, H. A.; Lautens, M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, 32, 187.

¹⁹ Grimaldi, T. *Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS)*, **2014**. 120 pg.

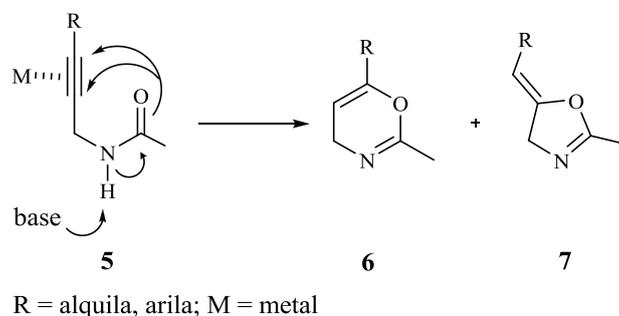
²⁰ Eloy, F.; Derycker, A. *Chim. Ther.* **1973**, 8, 437.



Esquema 4

Reações de ciclização envolvendo amidas propargílicas, visam alcançar altos níveis de complexidade estrutural e funcional. Essas transformações já foram realizadas com êxito empregando-se sais de metais de transição, como Pd, Au, Ag, Cu, Zn, Fe, W, Mo, e Ce.¹²

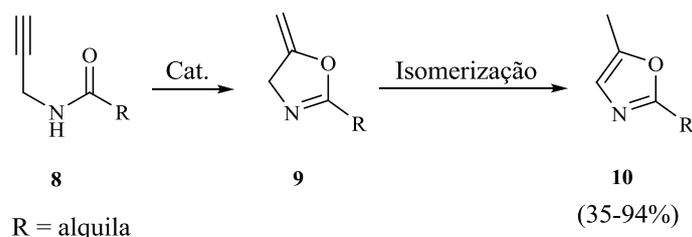
Em geral, reações de ciclização de amidas propargílicas, promovidas por sais de metais de transição, seguem um processo mecanístico semelhante (Esquema 5).²¹



Esquema 5

Nesse sentido, protocolos sintéticos envolvendo a utilização de espécies metálicas como paládio, cobre, prata e ouro estão entre os mais estudados.¹² Dentre os catalisadores empregados, os sais de ouro merecem destaque por permitirem o uso de condições de reação mais suaves. Dessa forma, os heterociclos podem ser obtidos com maior seletividade, conforme pode ser notado no esquema que segue, onde apenas os oxazóis **10** foram obtidos, com rendimentos de 35-94% (Esquema 6).¹⁴

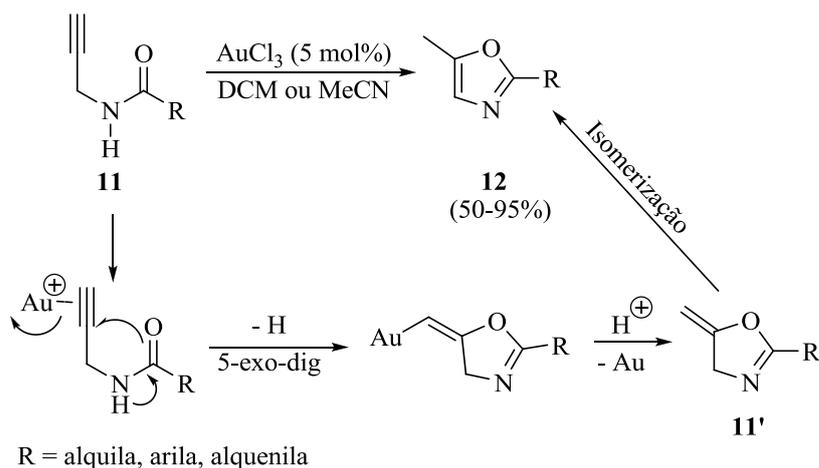
²¹ Lee, W. C.; Shen, H. C.; Hu, W. P.; Lo, W. S.; Murali, C.; Vandavasi, J. K.; Wang, J. *J. Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2218.



Esquema 6

Importante ressaltar, que os complexos de ouro têm atraído grande interesse dos químicos orgânicos, pois o metal participa na ativação da ligação tripla carbono-carbono, sendo empregado eficientemente em um número de transformações, tais como ciclizações, cicloisomerizações e cicloadições.¹⁵ Assim, devido às propriedades farmacêuticas importantes dos *O, N*-heterociclos, que atuam como agentes antitumorais, antifúngicos e antibacterianos, as reações de ciclização catalisadas por ouro, em particular, têm encontrado diversas aplicações na indústria química.¹⁴

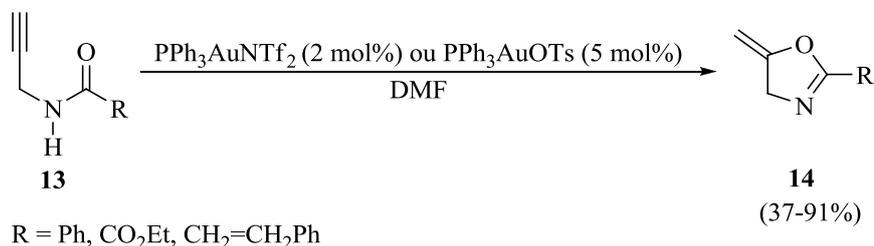
Em 2004,²² Hashmi e colaboradores, apresentaram uma reação catalisada por Au (III), através da qual o intermediário 5-metileno-oxazina **12** passa por um processo de isomerização levando à obtenção de oxazóis diferentemente funcionalizados (Esquema 7). Uma variedade de oxazóis contendo grupos aromáticos ou alifáticos, na posição C-2 do anel heterocíclico, foram obtidos em bons a excelentes rendimentos por meio dessa estratégia.



Esquema 7

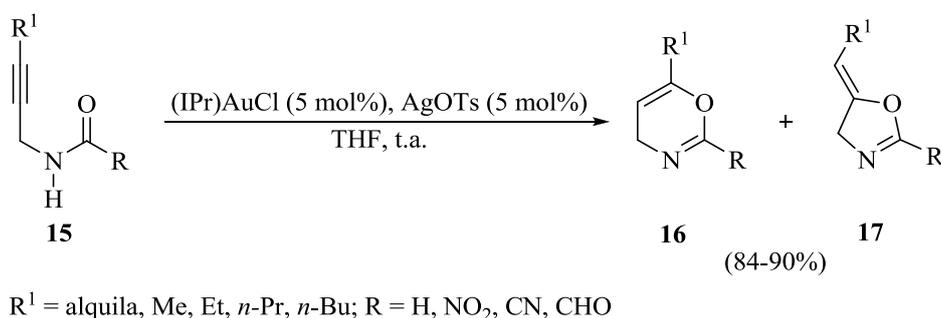
²² Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.

Weyrauch e colaboradores (2010),²³ apontaram que a 5-metileno-dihidro-oxazolidina **14** é o principal produto gerado quando sujeita-se as propargilamidas **13** à reações catalisadas por Au (I), conforme segue (Esquema 8).



Esquema 8

No que diz respeito à síntese dessas classes de derivados heterocíclicos, através de reações de ciclização intramolecular, Hashmi e colaboradores (2011),¹⁹ relataram a síntese de 1,3-oxazinas **16** e 1,3-oxazolidinas **17** via reações de ciclização catalisadas por sais de ouro e prata, empregando amidas propargílicas diferentemente substituídas (esquema 9).

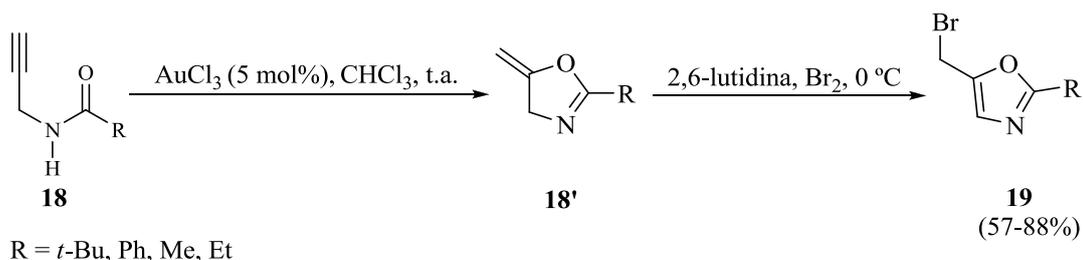


Esquema 9

Brabander e colaboradores (2011),²⁴ previram que o intermediário **18'** poderia ser interceptado por um eletrófilo antes do processo de isomerização. Concluiu-se que o bromo prendia o intermediário, produzindo vários bromo-metileno-oxazóis **19** em bons rendimentos 57-88% (Esquema 10).

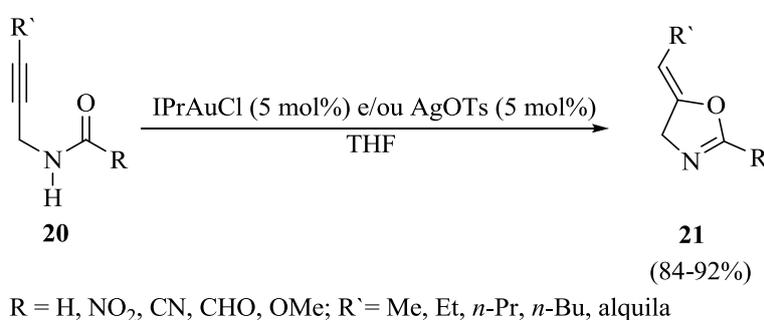
²³ Weyrauch, J. P.; Hashmi, A. S. K.; Schuster, A.; Hengst, T.; Schetter, S.; Littmann, A.; Rudolph, M.; Hamzic, M.; Visus, J.; Rominger, F.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956.

²⁴ Paradise, C. L.; Sarkar, P. R.; Razzak, M.; De Brabander, J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4017.



Esquema 10

Hashmi e colaboradores (2011),¹³ concluíram que o IPrAuOTs é o melhor catalisador para a ciclização de propargilamidas não-terminais, levando a formação dos produtos desejados em ótimos rendimentos (Esquema 11).



Esquema 11

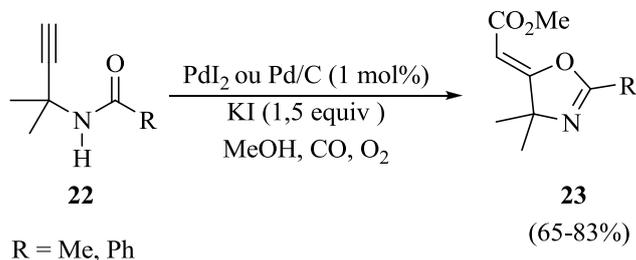
O paládio é provavelmente o metal mais versátil e mais utilizado para a síntese de heterociclos. Sais derivados desse metal tem encontrado grande utilidade, pois são efetivos em um número extraordinário de diferentes reações, incluindo muitos processos de formação de ligações carbono-carbono. Além disso, o paládio pode ser utilizado geralmente em quantidades catalíticas e tolera uma vasta variedade de grupos funcionais, evitando, assim, etapas adicionais de proteção química de alguns grupos. A maioria das metodologias que utilizam sais de paládio como catalisador apresentam excelentes rendimentos.²⁵

Em 1995,²⁶ Costa e colaboradores relataram uma reação catalisada por Pd/C e/ou PdI₂/KI, com caráter oxidativo, viabilizando um processo de ciclização seguido alcóxi-carbonilação de amidas propargílicas **22**, para a obtenção dos derivados de oxazolidinas **23**, os quais puderam ser obtidos em bons rendimentos. Cabe destacar que

²⁵ Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.

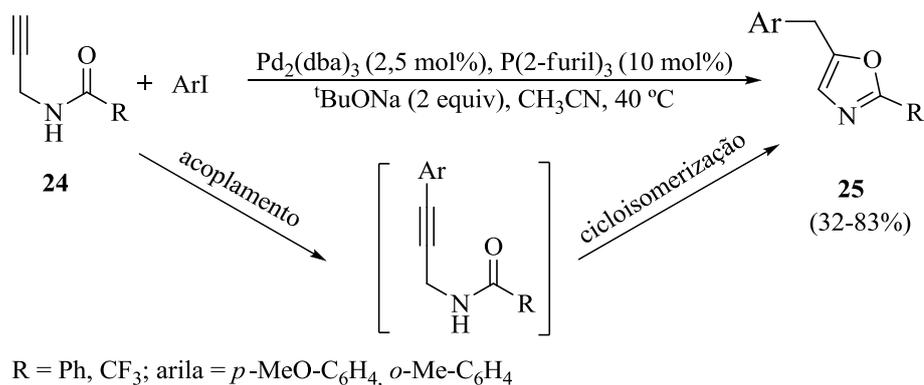
²⁶ Bonardi, A.; Costa, M.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Chiusoli, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7495.

a presença de dois grupos metila ligados ao carbono sp^3 vizinho à ligação tripla é um limitante para esse processo (Esquema 12).



Esquema 12

Um protocolo para a síntese de derivados 1,3-oxazóis **25** através de um processo de acoplamento catalisado por paládio entre propargilamidas **24** e iodetos de arila, foi demonstrado por Cacchi e colegas em 2001,²⁷ conforme segue (Esquema 13). Através da metodologia proposta, uma série de oxazóis diferentemente funcionalizados foi obtida em rendimentos que variaram de 32 a 83%.

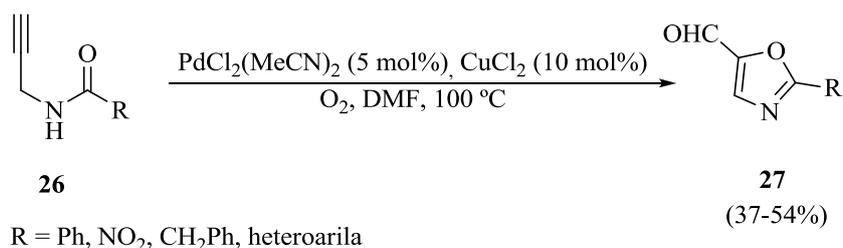


Esquema 13

Broggini e colaboradores em 2008,²⁸ apresentaram um protocolo sintético envolvendo uma reação de ciclização oxidativa catalisada por paládio, em um processo de ciclização 5-*exo*-dig de amidas propargílicas, para a síntese de 5-oxazolcarbaldeídos **27** (Esquema 14). A metodologia foi tolerante a presença de grupos alquila, arila e heteroarila na estrutura das amidas propargílicas, levando aos produtos desejados **27**, embora com baixos rendimentos em alguns casos.

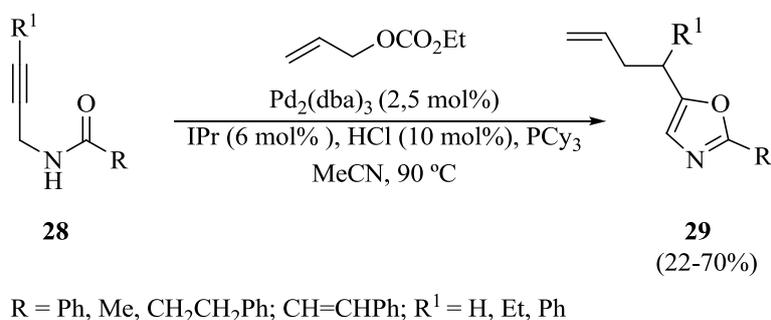
²⁷ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501.

²⁸ Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Broggini, G.; Palmisano, G.; Sottocornola, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4746.



Esquema 14

Em 2010,²⁹ Saito e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de 1,3-oxazóis **29** através de uma cicloisomerização catalisada por Pd(dba)₃, através da reação de alilação de propargilamidas **28**, com carbonatos alílicos (Esquema 15). Ambos substratos, com ligação tripla interna ou terminal, forneceram os produtos em rendimentos satisfatórios.

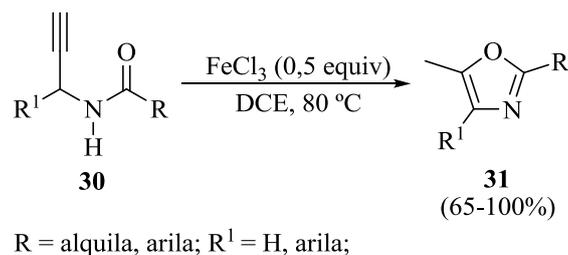


Esquema 15

Wang e colaboradores (2012),³⁰ relataram o primeiro exemplo de uma reação de ciclização de amidas propargílicas **30** com FeCl₃, para a síntese seletiva de 1,3-oxazóis **31** através de um processo de ciclização 5-*exo*-dig (Esquema 16). Acredita-se que o FeCl₃ atue como ácido de Lewis para promover a ciclização, levando a excelentes rendimentos para os oxazóis obtidos **31**, 65-100%.

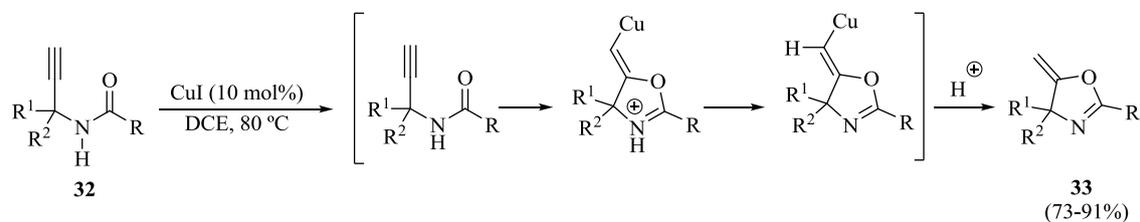
²⁹ Saito, A.; Iimura, K.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1471.

³⁰ Senadi, G. C.; Hu, W.-P.; Hsiao, J.-S.; Vandavasi, J. K.; Chen, C.-Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4478.



Esquema 16

Alhalib e Moran (2014),³¹ descreveram uma abordagem análoga para síntese dos diidro-oxazóis **33**, através da ciclização catalisada por CuI de propargilamidas terminais **32** (Esquema 17).



R = Ph, alquila, 2-furanila, 2-indoila, R¹ = arila, alquila, Me; R² = arila, Me

Esquema 17

Frente à vasta quantidade de metodologias descrevendo a síntese de 1,3-oxazinas, 1,3-oxazóis e 1,3-oxazolidinas, catalisadas e/ou mediadas por metais de transição, percebe-se a importância de tais compostos, bem como o interesse por parte dos químicos orgânicos sintéticos, que buscam desenvolver novas metodologias, possibilitando um aumento das aplicabilidades desses compostos na sociedade.

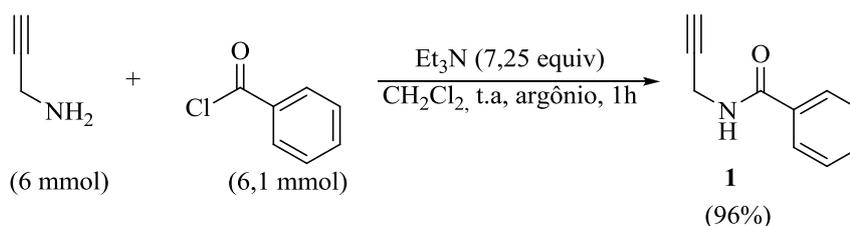
³¹ Alhalib, A.; Moran, W. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 795.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi proposta uma revisão teórica sobre as principais metodologias sintéticas descritas na literatura para a síntese de derivados de 1,3-oxazinas, oxazóis e oxazolidinas, dando ênfase às metodologias que empregam metais de transição, através de reações de ciclização utilizando amidas propargílicas como substratos.

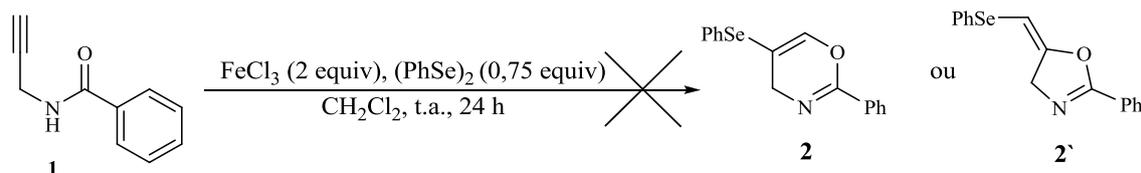
O trabalho teve por objetivo, ainda, estudar uma nova metodologia para a preparação de organocalcogeno-1,3-oxazinas ou 1,3-oxazolidinas, contendo diferentes substituintes alquílicos e arílicos ligados ao átomo de calcogênio, através de reações de ciclização intramolecular de amidas propargílicas, promovidas por sais de metais de transição, como sais de cobre e ferro, em presença de dicalcogenetos de diorganoíla.

Para a realização deste trabalho, inicialmente, fez-se necessário preparar o material de partida, a amida propargílica **1** (Esquema18). Para tanto, realizou-se uma reação de substituição acílica entre a amina propargílica e o cloreto de benzoíla, utilizando diclorometano como solvente e trietilamina como base. Através dessa metodologia, o composto desejado foi obtido em 96% de rendimento, após 1h de reação.



Esquema 18

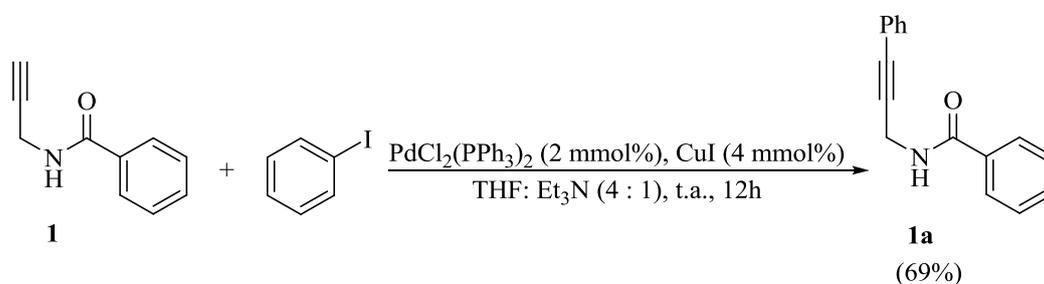
Após a preparação do material de partida, submeteu-se a amida propargílica **1** a uma reação de ciclização em presença de tricloreto de ferro e disseleneto de difenila para promover a ciclização, empregando-se o diclorometano como solvente em atmosfera ambiente, conforme o esquema (Esquema 19).



Esquema 19

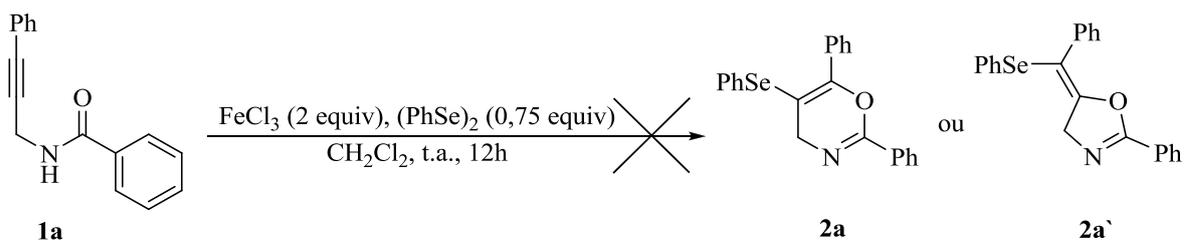
Através dessa metodologia, foi possível observar após 24 horas de reação o total consumo do material de partida (análise em placa cromatográfica), contudo o produto isolado após os procedimentos de purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, não foi o esperado e não pode ter sua estrutura determinada, através de análises de massas e ressonância magnética nuclear. Destaca-se, ainda, que o produto isolado mostrou-se instável, e se decompos facilmente (análise em placa cromatográfica).

Em virtude deste resultado, buscou-se sintetizar uma amida propargílica contendo um anel benzênico ligado ao carbono *sp* da ligação tripla C-C. Para tanto, o substrato **1** foi submetido à uma reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e CuI como catalisadores, em presença de iodobenzeno. Desta forma, a amida propargílica **1a** pode ser isolada em um rendimento de 69% (Esquema 20).



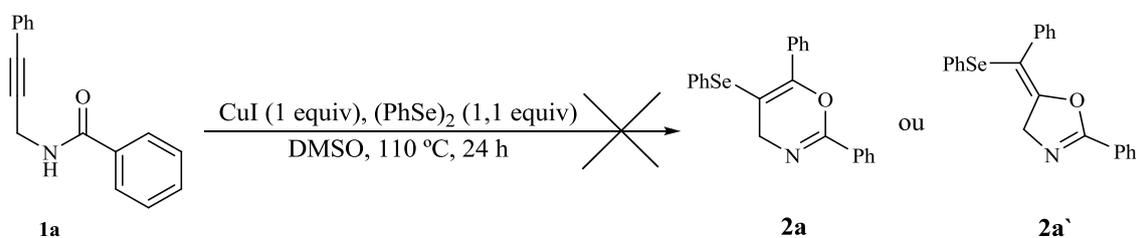
Esquema 20

Subsequentemente, a amida propargílica **1a** foi submetida às condições de ciclização, utilizando FeCl_3 e disseleneto de difenila, empregando diclorometano como solvente em atmosfera e temperatura ambiente. À partir deste protocolo, um único produto foi obtido, porém, novamente não foi possível determinar sua estrutura. (Esquema 21).



Esquema 21

A fim de obter o produto desejado, elaborou-se um novo protocolo experimental, no qual utilizou-se CuI e disseleneto de difenila, DMSO como solvente, em atmosfera ambiente à uma temperatura de $110\text{ }^\circ\text{C}$. A partir deste protocolo, observou-se que houve decomposição do produto obtido logo após o procedimento de purificação (Esquema 22).

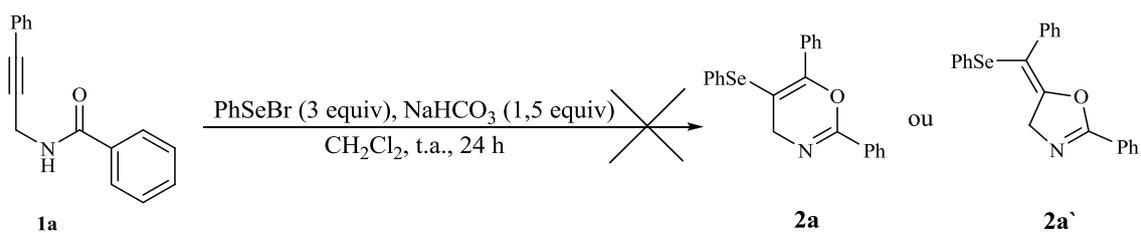


Esquema 22

Alternativamente ao uso de metais de transição, reagentes eletrofilicos consistem em uma ferramenta sintética eficaz para promover reações de ciclização de substratos alquínílicos, sendo empregados para a preparação de muitas substâncias.³²

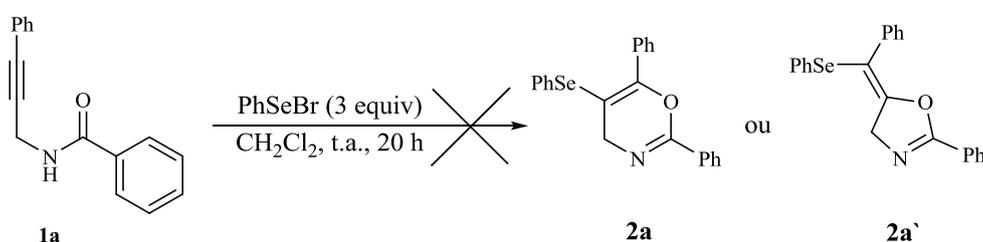
Nesse sentido, com o intuito de promover a ciclização eletrofilica da amida propargílica **1a** e, simultaneamente, incorporar um grupamento “PhSe” à estrutura do produto, a amida propargílica **1a** foi submetida à reação de ciclização, utilizando o PhSeBr como reagente eletrofilico e NaHCO_3 como base, empregando diclorometano como solvente em atmosfera de argônio (Esquema 23). Infelizmente, esse método também mostrou-se ineficiente para a formação do produto desejado.

³² Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.



Esquema 23

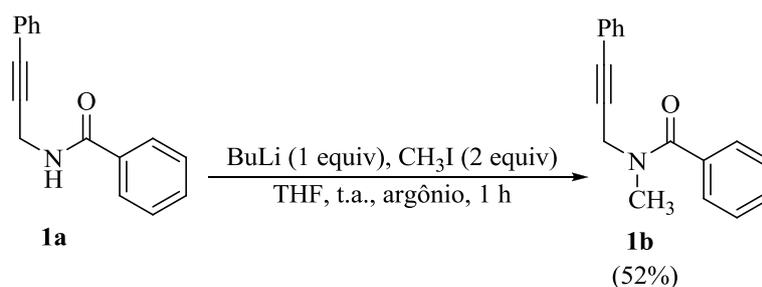
Em uma nova tentativa de obter o produto (**2a** e/ou **2a'**), submeteu-se a amida propargílica **1a** às condições de ciclização, utilizando apenas o PhSeBr como reagente, sem a presença de uma base adicional. No entanto, não obteve-se sucesso. (Esquema 24).



Esquema 24

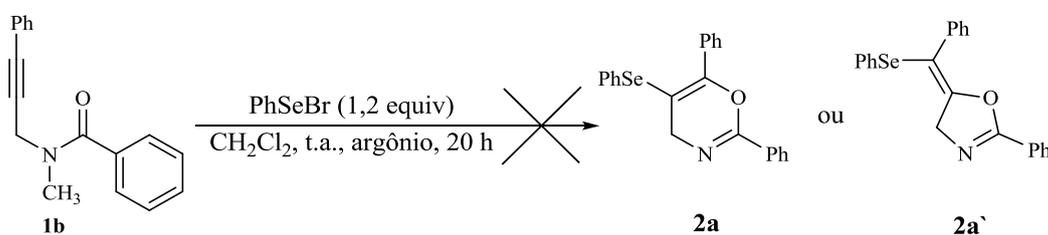
Acredita-se que o insucesso dessas metodologias se deva, principalmente, a baixa estabilidade do produto obtido, uma vez que mesmo isolando-se um único produto por coluna cromatográfica, pode-se perceber, logo após a estocagem, sua decomposição, seja através de análise por placa cromatográfica, seja por métodos espectrométricos e espectroscópicos, pois houve decomposição do mesmo e presença de impurezas conforme apontou a análise cromatográfica e de ressonância magnética nuclear.

Buscando desenvolver uma metodologia para a síntese dos heterociclos **2**, elaborou-se um protocolo experimental para a preparação de um novo substrato **1b**, contendo grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio da amida propargílica. Sob atmosfera de argônio, a amida propargílica **1a** foi submetida à reação de metilação utilizando o BuLi como base e CH₃I como agente metilante, em THF como solvente à temperatura ambiente por 1 hora, levando à um rendimento de 52% da amida propargílica **1b** (Esquema 25).



Esquema 25

Subsequentemente, submeteu-se a *N*-metil-propargilamida **1b** às condições de ciclização eletrofílica, utilizando o PhSeBr, em presença de CH₂Cl₂ como solvente. Infelizmente, não foi possível a obtenção do heterociclo desejado (Esquema 26).



Esquema 26

Através da análise dos resultados experimentais obtidos, considerou-se que, em alguns casos, pode-se isolar um único produto, porém este mostrou-se instável e se decompunha facilmente. Não foi detectado em nenhum dos processos, nem diante de análises de massa e Ressonância Magnética Nuclear, o produto esperado.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

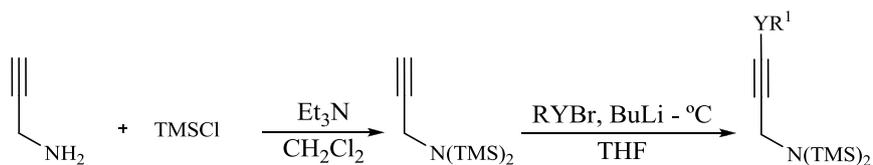
Através da revisão da literatura realizada neste trabalho, ficou evidente a importância das substâncias heterocíclicas para a sociedade, devido principalmente pela vasta quantidade de metodologias descritas para a síntese de 1,3-oxazinas, 1,3-oxazóis e 1,3-oxazolidinas. Percebe-se a importância de tais compostos devido as propriedades biológicas e farmacológicas que apresentam. Cabe destacar o grande interesse pela síntese destes derivados, por parte dos químicos orgânicos sintéticos, que buscam desenvolver novos protocolos experimentais, possibilitando um aumento das aplicabilidades desses compostos no desenvolvimento de fármacos e também para a sua aplicação na indústria.

Sobre a importância das amidas propargílicas na síntese de derivados heterocíclicos, essas têm sido amplamente estudadas e são consideradas substratos versáteis para a síntese de oxazinas, oxazóis e oxazolidinas.

Em relação ao desenvolvimento de uma nova metodologia para a ciclização de amidas propargílicas, apesar de um número significativo de testes e de experimentos terem sido realizados, verificou-se que as condições em que as reações foram realizadas não se mostraram eficientes para promover o processo de ciclização. Acredita-se que os resultados estejam relacionados com a estabilidade relativamente baixa dos compostos obtidos.

Devido aos resultados insatisfatórios obtidos, pretende-se estudar novos protocolos experimentais para realizar a síntese desses derivados heterocíclicos. Nesse sentido, pretende-se realizar a síntese de amina propargílica contendo um grupo derivado de organocalcogênio ligado diretamente ao carbono da ligação tripla C-C.

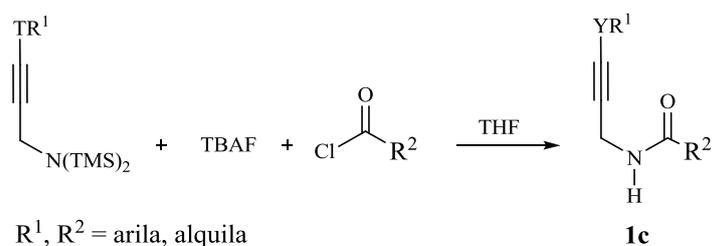
Para tanto, pretende-se realizar a proteção da amina propargílica com TMSCl e posteriormente, tratar amina protegida com BuLi para gerar o acetileno de lítio, o qual seria capturado por um reagente eletrofílico de organocalconênio (Esquema 27).



R¹ = alquila, arila; Y = Se, S, Te

Esquema 27

Subsequentemente, a amina propargílica protegida seria submetida a reação com cloretos de acila, em presença de TBAF (fluoreto de tetrabutílamônio) para levar as amidas propargílicas **1c** (Esquema 28). O grupo de proteção será removido pelo TBAF. Nesta reação empregar-se-ia o cloreto de acila, utilizando o THF como solvente, em atmosfera de argônio.

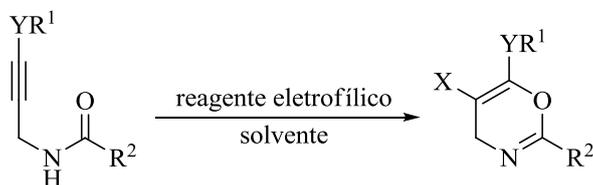


R¹, R² = arila, alquila

1c

Esquema 28

De posse das amidas propargílicas, estas seriam submetidas a reações de ciclização eletrofílica, utilizando reagentes halogenados para promover a síntese dos heterociclos desejados (Esquema 29).



R¹, R² = arila, alquila; X = I, Br; Y = S, Se, Te;
reagente eletrofílico = I₂, ICl, Br₂

Esquema 29

5. PARTE EXPERIMENTAL – MÉTODOS E REAGENTES

Procedimento para a preparação da amida propargílica 1:

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se a propargilamina (6 mmol; 0,33g) em diclorometano (15 mL). Então, adicionou-se o cloreto de benzoíla (6,1 mmol; 0,71 mL) e em seguida a Et₃N (15 mL), ambos a temperatura de 0 °C. Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1 hora, a temperatura ambiente (25 °C). Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se HCl 1M (30 ml). Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado em 96% de rendimento. Este foi utilizado em reações posteriores sem passar por procedimentos de purificação.

Procedimento para a preparação da fenilselenil-1,3-oxazina 2a(2a') a partir da propargilamida 1:

Em um tubo de ensaio sob atmosfera ambiente adicionou-se disseleneto (0,058g) e 4 mL de dicloro metano. Então, adicionou-se o cloreto de ferro (0,081g) e manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 20 minutos. Após esse período adicionou-se a amida propargílica (0,040g) diluída em 1mL de diclorometano. Manteve-se a reação sob agitação magnética por 12 horas, para o consumo do material de partida. Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano (10 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de amônia (20 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador.

Procedimento para a preparação da amida propargílica 1a:

Em um balão de 2 bocas sob atmosfera de argônio contendo o PdCl₂(PPh₃)₂ (0,028g) e o CuI (0,015g) adicionou-se a mistura do solvente THF, em seguida adicionou-se a Et₃N (4mL) e o iodo benzeno (0,25 mL). Então adicionou-se a amida propargílica 1 (0,318g)

diluída em 2mL de THF. Manteve-se a reação sob agitação magnética por 12 horas, para o consumo do material de partida. Extraíu-se a fase orgânica com éter etílico (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de amônia (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio ($MgSO_4$). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. Obteve-se um produto sólido de cor laranja, com 69% de rendimento

Procedimento para a preparação da fenilselenil-1,3-oxazina 2a(2a') a partir da propargilamida empregando $FeCl_3$:

Em um tubo de ensaio sob atmosfera ambiente, adicionou-se o disseleneto de difenila e o diclorometano. Então, adicionou-se o cloreto de ferro e manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 20 minutos. Após esse período, adicionou-se a amida propargílica diluída em diclorometano (1 mL). Manteve-se a reação sob agitação magnética por 12 horas, para o consumo total do material de partida. Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de amônia (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio ($MgSO_4$). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador.

Procedimento para a preparação da fenilselenil-1,3-oxazina 2a(2a') a partir da propargilamida empregando o CuI :

Em um tubo de ensaio sob atmosfera ambiente, adicionou-se disseleneto de difenila e o CuI . Então, adicionou-se propargilamida diluída em 3ml de DMSO. Deixou-se reagir por 24 horas, em uma temperatura de 110 °C. Extraíu-se com solução saturada de cloreto de amônia (20mL) e realizou-se a lavagem da mistura 3 vezes com acetato de etila, e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio ($MgSO_4$). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador.

Procedimento para a preparação da fenilselenil-1,3-oxazina 2a(2a') a partir da propargilamida empregando $PhSeBr$:

Em um tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, contendo $PhSeBr$, adicionou-se 3 mL de diclorometano. Então, adicionou-se o a amida propargílica diluída em 2 mL de diclorometano. Deixou-se reagir por aproximadamente 20 horas à temperatura ambiente.

Extraiu-se com solução saturada de cloreto de sódio (20mL) e realizou-se a lavagem da mistura 3 vezes com diclorometano, e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador.

Procedimento para a preparação da fenilselenil-1,3-oxazina 2a(2a') a partir da propargilamida empregando PhSeBr e base:

Em um tubo de ensaio sob atmosfera de argônio contendo PhSeBr e NaHCO₃, adicionou-se 3 mL de diclorometano. Então, adicionou-se a amida propargílica diluída em 2 mL de diclorometano. Deixou-se reagir por aproximadamente 20 horas à temperatura ambiente. Extraiu-se com solução saturada de cloreto de sódio (20mL) e realizou-se a lavagem da mistura 3 vezes com diclorometano, e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador.

Procedimento para a preparação da N-metil-propargilamida 1b a partir da propargilamida 1:

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo a amida propargílica 1 adicionou-se 9 mL de THF. Então, a uma temperatura de 0 °C, adicionou-se, gota a gota, o BuLi. Manteve-se a reação sob agitação magnética por 30 minutos a esta temperatura. Em seguida, adicionou-se o CH₃I diluído em 1mL de THF, a 0 °C. Deixou-se a mistura reagir por 1 hora à temperatura ambiente. Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 30 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de amônia (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. O produto foi obtido em 52% de rendimento.

Procedimento para a preparação da fenilselenil-1,3-oxazina 2a(2a') a partir da N-metil-propargilamida 1b:

Em um tubo de ensaio sob atmosfera de argônio contendo o PhSeBr, adicionou-se 3mL de diclorometano. Após adicionou-se o material de partida diluído em 2 mL de diclorometano sob temperatura ambiente e deixou-se reagir por aproximadamente 20 horas. Extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas

combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO_4). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador.