



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Jeisyanne Suélen Alves de Souza

**OXIDAÇÃO DE AMINAS PROMOVIDA PELO ÁCIDO
TRICLOROISOCIANÚRICO: ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE
N-Cl-[1,2]OXAZIN-3-ONAS E BIS-N,N-DICLORO ALQUIL AMINAS**

Recife

2017

Jeisyanne Suélen Alves de Souza

**OXIDAÇÃO DE AMINAS PROMOVIDA PELO ÁCIDO
TRICLOROISOCIANÚRICO: ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE
N-Cl-[1,2]OXAZIN-3-ONAS E BIS-N,N-DICLORO ALQUIL AMINAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química na área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Principal

Recife

2017

Catálogo na fonte
Bibliotecária Elaine Cristina de Freitas CRB4-1790

S729o Souza, Jeisyenne Suélen Alves de
Oxidação de Aminoas promovida pelo Ácido tricloroisocianúrico: Estudos visando a síntese de N-Cl-[1,2] Oxazin-3-onas e bis-N, N-Dicloro alquil aminoas / Jeisyenne Suélen Alves de Souza . – 2017.
73 f.: fig., tab.

Orientador: Jefferson Luiz Princival.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental. Recife, 2017.
Inclui referências e apêndices

1. Química Orgânica. 2. Ácido tricloroisocianúrico 3. Oxidação de aminoas . I. Princival, Jefferson Luiz (Orientador). II. Título.

547 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2018-10

JEISYANNE SUÉLEN ALVES DE SOUZA

**OXIDAÇÃO DE AMINAS PROMOVIDA PELO ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO.
ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE *N*-CL-[1,2]OXAZIN-3-ONAS E BIS-*N,N*-
DICLORO ALQUIL AMINAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovado em: 24/02/2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Jefferson Luiz Princival
Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Química Fundamental

Prof. Ricardo Lima Guimarães
Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico do Agreste

Prof. José Augusto Ferreira Perez Villar
Universidade Federal de São João Del-Rei
Centro de Ciências da Saúde

*Este trabalho é dedicado a memória de titia Céa,
mãe guerreira que me ensinou a ser feliz mesmo
nos momentos de maior dificuldade. Obrigada
por cada sorriso.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela bênção de viver em Tua presença, o que me faz mais forte para superar obstáculos e alcançar objetivos como este.

Aos meus pais, Jeanne e Lúcio e meu irmão Jeimyson, por todo amor, suporte, educação e orientação, que me fez ser a pessoa que sou.

Ao meu marido Stterferson, pelo amor e companheirismo, que proporcionou conquistarmos juntos nossos objetivos nesta jornada. E a toda sua família, representada aqui pelos seus pais Margarete e Valdir, que me acolheram como filha.

Ao meu Titio Valter, pelas boas conversas, orientações e auxílio sempre que precisei.

Ao meu primo, irmão, padrinho e compadre Jeivson, minha madrinha e comadre Bruna e meu primo, sobrinho e afilhado João Pedro, pelo carinho e apoio.

Aos meus queridos padrinhos Angela e Antônio Alves, anjos que Deus me concedeu.

Aos meus grandes amigos Cintia, Jhônata e Helicônia, pela presença constante na minha vida, o que a faz ser repleta de alegria.

Ao meu orientador Jefferson Luiz Princival, pelas valiosas e precisas orientações que tanto contribuíram para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Família LCO Alana, Dartagnan, Emmanuel, Stephanie, Thiago, Rafaela, Sanzia, Iza Mirela e Theo pelo apoio e ótimos momentos compartilhados, seja de café, chá ou sushi.

Aos professores membros da banca de avaliação Ricardo Guimarães, José Augusto Villar e aos suplentes Daniela Navarro e Jeily Ferreira pela disponibilidade e atenciosas sugestões.

Aos Técnicos da Central Analítica, especialmente à Eliete e Pablo, bem como, aos amigos Arisson, Dhiego Maradona, Ronaldo, Prof. Ricardo Oliveira e ao Laboratório de Combustíveis (LAC) por contribuírem para os resultados desta pesquisa.

Aos secretários da Pós-Graduação Patrícia e Maurílio pela imensa presteza e carinho.

Aos amigos que encontrei nesta caminhada Carol, Felipe Leon, Pedro, Renato, Denilson, Valéria, Aluiz, Josinete, Queila, Kelly, Thiago, Cláudia, Jonh, Fred Vultor, Diogo, Wellyton, Tássia, Keila, Felipe, Diana, Nattany, Otávio, Demístocles, Danilo, Aldebarã, Leonardo, Sérgio, Taciana, Diego, Geanne, Sérgio Campello, Ohanna e Iago pelas ótimas conversas nas horas de diversão e pelo auxílio nos momentos oportunos.

Aos Professores Gilmara, Ayron, Fábio (*in memorian*), Arnóbio, Paulo e Severino Jr pelos conselhos e ensinamentos que contribuíram para meu desenvolvimento.

À CAPES pela bolsa concedida, aos demais órgãos FACEPE e CNPq e à UFPE, DQF, CAA, PROPESQ.

Por fim, meus sinceros agradecimentos, a meus familiares e a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para realização deste trabalho.

Tudo acontece na hora certa.
Tudo acontece quando deve acontecer.
(Albert Einstein)

RESUMO

Derivados oxidados de piperidinas e pirrolidinas são compostos que podem apresentar variadas propriedades biológicas. Dentre estas, podemos destacar as oxazinonas, que apresentam propriedades bactericidas, herbicidas e antibióticas. Apesar de apresentarem interesse acadêmico e industrial, a maioria dos métodos disponíveis para preparação destes compostos necessitam de várias etapas reacionais, onde o produto principal é obtido em baixo rendimento global (24 a 59%). Além de suas características intrínsecas, estes compostos podem ser empregados como blocos de construção úteis para preparação de outras espécies. Sendo assim, nosso grupo demonstrou interesse em desenvolver um método de obtenção desta classe de compostos, em um número abreviado de etapas reacionais, utilizando reagentes de fácil acesso e em condições ambientalmente mais limpas. Sendo assim, um método alternativo, que emprega como agente halogenante o ácido tricloroisocianúrico (TCCA), foi desenvolvido. Destes estudos, compostos, N-Cl-[1,2]oxazínicos puderam ser obtidos em rendimentos que variaram de 85 a 94%. Adicionalmente, como nem todos os mecanismos envolvendo estas espécies são reportados na literatura, um estudo visando elucidar a sequência reacional também será apresentado.

Palavras-chave: N-Cl-[1,2]oxazin-3-onas. Ácido tricloroisocianúrico. Oxidação de aminas.

ABSTRACT

Piperidine and pyrrolidines oxidized derivatives are compounds which may exhibit varied biological properties. Among these, oxazinones should be highlighted due to their bactericidal, herbicidal and antibiotic properties. Although possessing academic and industrial interest, most of the methods available for their preparation require several reaction steps, where the main product is obtained in low overall yield (24 to 59%). In addition to their intrinsic characteristics, these compounds can be applied as useful building blocks in order to prepare other species. Thus, our group were interested in developing a method to obtain this class of compounds in an abbreviated number of reaction steps, using accessible reagents and in greener conditions. Therefore, an alternative method, which employs trichloroisocyanuric acid (TCCA) as a halogenating agent was developed. From these studies, N-Cl- [1,2] oxazinic compounds could be obtained in yields ranging from 85 to 94%. Additionally, as few mechanistic studies that involve these species are reported in the literature, a study aiming to elucidate the reaction sequence will also be presented.

Keywords: N-Cl-[1,2]oxazin-3-ones. Trichloroisocyanuric acid. Amine oxidation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas da Febrifugina (1), da isofebrifugina (2) e da halofuginona (3); adaptado de ref [1].	16
Figura 2 – Estrutura genérica (4) da série de piperidinona, e piperidina-constrained fenetilaminas adaptado de ref [14].	17
Figura 3 – Estrutura da sessilina (5); adaptado de ref [2].	18
Figura 4 – Estrutura da Polonicumitoxina A (11), B(12) e C(13); adaptado de ref [24].	19
Figura 5 – Estrutura da Clomazona (14); adaptado de ref [30].	20
Figura 6 – Estrutura do Gaboxadol (15) adaptado de ref [33].	21
Figura 7 – Estrutura da Cicloserina (16) adaptado de ref [31] e a estrutura da Terizidona (17) adaptado de ref [35].	21
Figura 8 – Estruturas do NCS e do TCCA adaptado de ref [43] e [44]	28
Figura 9 – Espectro de RMN ¹³ C de 46.	29
Figura 10 – Espectro de RMN ¹ H de 46.	30
Figura 11 – Espectro de RMN ¹³ C de 47.	30
Figura 12 – ICA pela perda de três cloros.	31
Figura 13 – Espectro de RMN ¹³ C de 48.	32
Figura 14 – Espectro de RMN ¹ H de 48.	33
Figura 15 – Espectrometria de massas e cromatograma de 48.	33
Figura 16 – Espectroscopia de infravermelho de 48.	34
Figura 17 – Espectro de RMN ¹³ C de 51.	36
Figura 18 – Espectrometria de massas e cromatograma de 51.	37
Figura 19 – Espectro de RMN ¹³ C de 53.	38
Figura 20 – Espectro de RMN ¹ H de 53.	38
Figura 21 – Espectrometria de massas e cromatograma de 53.	39
Figura 22 – Comparação de espectroscopia de infravermelho dos composto N-Cl-[1,2]oxazínicos 48, 51 e 53.	39
Figura 23 – Espectro de RMN ¹³ C da reação com o 54.	40
Figura 24 – Espectro de RMN ¹ H da reação com o 54.	41
Figura 25 – Espectro de RMN ¹³ C de 56.	42
Figura 26 – Espectro de RMN ¹³ C de 58.	42
Figura 27 – Espectro de RMN ¹³ C de 60.	43
Figura 28 – Espectrometria de massas e cromatograma de 60.	44

Figura 29 – Comparação de espectroscopia de infravermelho dos composto N-Cl-[1,2]oxazínicos 56 , 58 e 60	44
Figura 30 – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61 em éter seco.	45
Figura 31 – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61 em água.	46
Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61	47
Figura 33 – Preparação de biblioteca de exemplos.	49

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese da tripiperideína (9); (i) N-Clorosuccinimida, Et ₂ O, 0°C, 2 h; (ii) EtOH, KOH, refluxo, 2 h; adaptado de ref [19].	18
Esquema 2 – Síntese da Cicloserina (16) adaptado de ref [4] e [25].	22
Esquema 3 – Síntese da ciclocanalina (27) adaptado de ref [27] e [28].	23
Esquema 4 – Síntese da [1,2]oxazinan-3-ona; (i) 45% HBr–HOAc, 75 °C; (ii) MeOH; (iii) FtOH, Et ₃ N, MeCN, refluxo; (iv) MeNHNH ₂ , CH ₂ Cl ₂ ; (v) KOH, MeOH, refluxo; adaptado de ref [5].	24
Esquema 5 – Síntese de N-cloroazoesteroides adaptado de ref [40].	25
Esquema 6 – Oxidação da piperidina 43 adaptado de ref [24].	28
Esquema 7 – Oxidação da piperidina 45 .	29
Esquema 8 – Síntese do composto N-Cl-[1,2]oxazínico 48 .	32
Esquema 9 – Síntese dos compostos N-cloro-1,2-oxazepan-3-ona 48 e N-Clorolactama (49).	35
Esquema 10 – Sequência reacional e os mecanismos envolvendo o composto N-Cl-[1,2]oxazínico 48 .	35
Esquema 11 – Síntese do composto N-Cl-[1,2]oxazínico 51 .	36
Esquema 12 – Síntese do composto N-Cl-[1,2]oxazínico 53 .	37
Esquema 13 – Oxidação da lactama 54 .	40
Esquema 14 – Síntese do composto bis-N,N-Dicloro alquil amina 56 .	41
Esquema 15 – Síntese do composto bis-N,N-Dicloro alquil amina 58 .	42
Esquema 16 – Oxidação do amino álcool 59 .	43
Esquema 17 – Oxidação da piperidina 61 em éter seco.	45
Esquema 18 – Oxidação da piperidina 61 em água.	46
Esquema 19 – Oxidação da piperidina 66 .	46
Esquema 20 – Oxidação da pirrolidinona 72 .	47
Esquema 21 – Oxidação do amino ácido 59 .	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados do estudo de solubilidade do TCCA e do ICA. (S = solúvel; NS = não solúvel e PS = pouco solúvel)	31
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCCA	- Ácido tricloroisocuanurico
NCS	- N-Clorosuccinimida
ICA	- Ácido isocianorico
RMN ¹H	- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	- Ressonância magnética nuclear de carbono
IV	- Infravermelho
CG-MS	- Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CCD	- Cromatografia em camada delgada
δ	- Deslocamento químico em ppm
ppm	- Parte por milhão
<i>J</i>	- Constante de acoplamento
Hz	- Hertz
s	- Simpleto
<i>d</i>	- Duplete
<i>dd</i>	- Duplo duplete
<i>t</i>	- Triplete
<i>quint.</i>	- Quinteto
<i>sext.</i>	- Sexteto
<i>m</i>	- Multiplete
mmol	- Milimol
eq	- Equivalente em mol
m/z	- relação massa/carga
FM	- Fórmula molecular
THF	- Tetraidrofurano
DCM	- Diclorometano
DMF	- Dimetilformamida
DMSO	- Dimetilsulfóxido
Hex	- Hexano
Tol.	- Tolueno

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Derivados piperidínicos e pirrolidínicos.....	16
1.2	Oxazinonas	19
1.2.1	Exemplos de oxazinonas bioativas.....	20
1.2.2	Métodos de síntese de oxazinonas.....	21
1.3	N-cloro compostos e agentes halogenantes (NCS vs TCCA)	24
2	OBJETIVOS	27
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	49
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	50
5.1	Informações gerais, caracterização e análise de dados	50
5.2	Preparação de compostos	51
5.2.1	Preparação de piperideína (47).....	51
5.2.2	Preparação de N-cloro-1,2-oxazepan-3-ona (48)	52
5.2.2.1	<i>Metodologia partindo da piperidina (45)</i>	<i>52</i>
5.2.2.2	<i>Metodologia partindo do ácido pipecólico (73).....</i>	<i>52</i>
5.2.3	Preparação de N-cloro-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona (51)	52
5.2.4	Preparação de N-cloro-1,2-oxazinan-3-ona (53).....	53
5.2.5	Preparação de bis-N,N-Dicloroetano-1,2-diamina (56)	53
5.2.6	Preparação de bis-N,N-Dicloropropano-1,3-diamina (58).....	53
5.2.7	Preparação de 2-(dicloroamina)etanol (59).....	54
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
	APÊNDICES	59
	APÊNDICE A – Espectro de RMN ¹³C de 45	59
	APÊNDICE B – Espectro de RMN ¹H de 48 e 49.....	59
	APÊNDICE C – Espectro de RMN ¹³C de 55	60
	APÊNDICE D – Espectro de RMN ¹³C de 57	60
	APÊNDICE E-1 – Espectro de RMN de ¹³C de 72.....	61
	APÊNDICE E-2 – Espectro de RMN ¹H de 72	61

APÊNDICE F-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 48	62
APÊNDICE F-2 – Espectro de RMN ^1H de 48	62
APÊNDICE G-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 46	63
APÊNDICE G-2 – Espectro de RMN ^1H de 46.....	63
APÊNDICE H-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 47	64
APÊNDICE H-2 – Espectro de RMN ^1H de 47.....	64
APÊNDICE I-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 48.....	64
APÊNDICE I-2 – Espectro de RMN ^1H de 48.....	65
APÊNDICE I-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 48.....	65
APÊNDICE J-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 51.....	66
APÊNDICE J-2 – Espectro de RMN ^1H de 51.....	66
APÊNDICE J-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 51	67
APÊNDICE K-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 53	67
APÊNDICE K-2 – Espectro de RMN ^1H de 53.....	68
APÊNDICE K-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 53	68
APÊNDICE L-1 – Espectro de RMN ^{13}C da reação com o 54	69
APÊNDICE L-2 – Espectro de RMN ^1H da reação com o 54	69
APÊNDICE M-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 56.....	70
APÊNDICE M-2 – Espectro de RMN ^1H de 56.....	70
APÊNDICE M-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 56	70
APÊNDICE N-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 58.....	71
APÊNDICE N-2 – Espectro de RMN ^1H de 58.....	71
APÊNDICE O-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 60	71
APÊNDICE O-2 – Espectrometria de massas e cromatograma de 60	72
APÊNDICE P – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61 em éter seco	72
APÊNDICE Q – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61 em água	73
APÊNDICE R – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61.....	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Derivados piperidínicos e pirrolidínicos

Vários alcaloides encontrados na natureza, seja em plantas, alimentos ou leveduras, exibem em sua estrutura química derivados piperidínicos e/ou pirrolidínicos, sendo estes, em muitos casos, a porção da molécula responsável pela atividade biológica apresentada.¹⁻⁵ Além disto, há um grande interesse na síntese de derivados de piperidina e pirrolidinas, já que estes podem ser utilizados como intermediários na preparação de outros compostos de interesse.

Sua utilização como intermediário é reportada na literatura como espécies nucleofílicas, capazes de realizar reações de adição. Contudo, sua reatividade pode ser alterada diante de substituições nas posições 2- ou 6- do anel, provavelmente por razões estéricas⁶.

Dentre alguns exemplos de moléculas, contendo piperidinas, a Febrifugina (1), isofebrifugina (2) e o seu análogo sintético halofuginona (3) (**Figura 1**) se destacam ao serem utilizados como fármacos no tratamento da malária⁷, sendo o último ainda usado no tratamento de fibrose, cancro e de doenças inflamatórias⁸. É importante salientar que o anel de piperidina com a hidroxila na posição 3- é essencial para a atividade antimalárica¹, sendo assim, são estudadas estruturas análogas a fim de preparar uma grande variedade de derivados com mesmas propriedades^{1,9}.

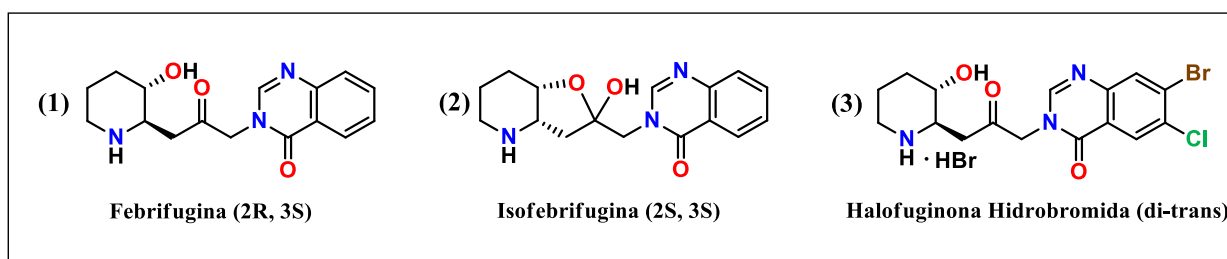


Figura 1 – Estruturas da Febrifugina (1), da isofebrifugina (2) e da halofuginona (3); adaptado de ref [1].

¹ Okitsu, O., Suzuki, R. & Kobayashi, S. Efficient synthesis of piperidine derivatives. Development of metal triflate-catalyzed diastereoselective nucleophilic substitution reactions of 2-methoxy- and 2-acyloxypiperidines. *J. Org. Chem.* 66, 809–823 (2001).

² Ilkei, V., Faragó, K., Sánta, Z., Dékány, M. & Hazai, L. The First Synthesis of Sessiline. 309–313 (2014).

³ Ilkei, V. et al. A simple synthesis of bannucine and 5'-epibannucine from (-)-vindoline. *Tetrahedron* 71, 9579–9586 (2015).

⁴ Li, X. et al. Original and efficient synthesis of D-cycloserine. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 343, 473–475 (2010).

⁵ Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. *Can. J. Chem.* 81, 937–960 (2003).

⁶ Rubiralta, M. & Giralt, E. Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives. (1991).

⁷ Kobayashi, S. et al. Catalytic asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids febrifugine and isofebrifugine and their biological activity. *J. Org. Chem.* 64, 6833–6841 (1999).

⁸ Keller, T. L. et al. Halofuginone and other febrifugine derivatives inhibit prolyl-tRNA synthetase. *Nat. Chem. Biol.* 8, 311–317 (2012).

⁹ Zaidan, R. K., Smullen, S. & Evans, P. Asymmetric synthesis of (+)- and (-)-deoxyfebrifugine and deoxyhalofuginone. *Tetrahedron Lett.* 56, 6433–6435 (2015).

Além dos derivados oxidados já apresentados, é possível ainda destacar entre os compostos oriundos de piperidinas, as lactamas e as iminas, que são frequentemente utilizadas como intermediários, na preparação de alcaloides e moléculas com bioatividade^{6,10}, tornando-as substratos que apresentam cada vez mais importância no desenvolvimento da química sintética.

As lactamas e seus derivados são muito importantes na área da química e da biologia¹¹, um vez que são unidades estruturais amplamente encontradas em antibióticos e podem ser utilizadas como material de partida ou bloco de construção na síntese de alvos farmacêuticos^{12,13}. Um exemplo de derivado deste tipo pertence à série de piperidinona, e piperidina-*constrained* fenetilaminas, de estrutura genérica (4) apresentada na **Figura 2**, compostos estudados para o tratamento de diabetes do tipo 2, como potenciais inibidores da enzima DPP 4, uma das responsáveis pela regulação das taxas de glicemia no corpo.¹⁴

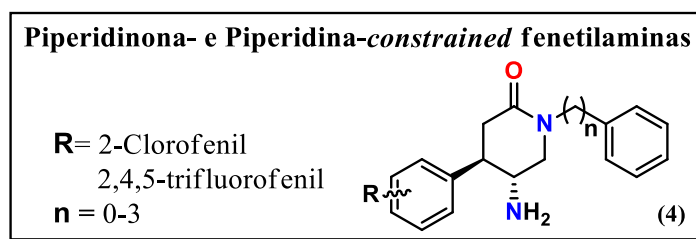


Figura 2 – Estrutura genérica (4) da série de piperidinona, e piperidina-*constrained* fenetilaminas adaptado de ref [14].

Do mesmo modo, derivados oxidados de pirrolidina vem sendo largamente estudados. Um exemplo de alcaloide contendo este tipo de derivado é a Sessilina (5) (**Figura 3**), isolada em 2002 da fruta *Acanthopanax sessiliflorus*¹⁵ e sintetizada pela primeira vez em 2014,² este medicamento é usada como tônico, sedativo e também no tratamento de reumatismo e diabetes.

² Ilkei, V., Faragó, K., Santa, Z., Dékány, M. & Hazai, L. The First Synthesis of Sessiline International Journal of Organic Chemistry. 309–313 (2014).

⁶ Rubiralta, M. & Giralt, E. Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives. (1991).

¹⁰ Monaco, M. R., Renzi, P., Scarpino Schietroma, D. M. & Bella, M. Biomimetic organocatalytic asymmetric synthesis of 2-substituted piperidine-type alkaloids and their analogues. Org. Lett. 13, 4546–4549 (2011).

¹¹ Badalà, F., Nouri-mahdavi, K. & Raoof, D. A. NIH Public Access. Computer (Long. Beach. Calif). 144, 724–732 (2008).

¹² Assaf, Z. et al. Identification and application of enantiocomplementary lactamases for Vince lactam derivatives. ChemCatChem 6, 2517–2521 (2014).

¹³ Elkanzi, N. Short Review on Synthesis of Thiazolidinone and β -Lactam. Nature 1, 24–51 (2013).

¹⁴ Pei, Z. et al. Discovery and structure - Activity relationships of piperidinone- and piperidine-constrained phenethylamines as novel, potent, and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors. J. Med. Chem. 50, 1983–1987 (2007).

¹⁵ Lee, S., Ji, J., Shin, K. H. & Kim, B. K. Sessiline, a new nitrogenous compound from the fruits of *Acanthopanax sessiliflorus*. Planta Med. 68, 939–941 (2002).

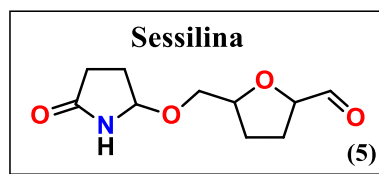
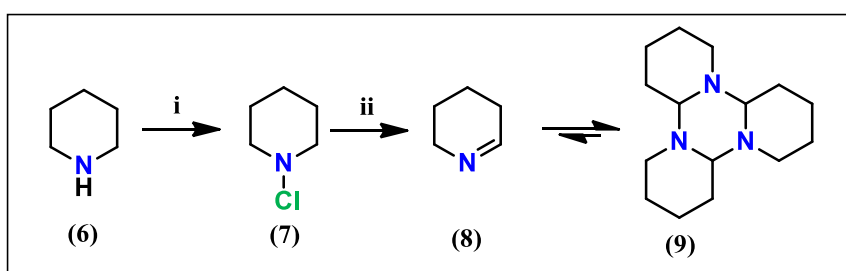


Figura 3 – Estrutura da sessilina (5); adaptado de ref [2].

Iminas, por sua vez, conhecidas como bases de Schiff ^{16–18}, são intermediários versáteis para a síntese de substâncias farmacologicamente e biologicamente ativas¹⁷. Esta propriedade é alcançada graças a presença da ligação C=N na estrutura do anel, que permite a ancoragem de outros substratos, atuando como eletrófilo.¹⁹

Uma das rotas sintéticas contendo piperidinas que mais se destaca na literatura, consta da halogenação do nitrogênio da piperidina (6) (i), seguida de eliminação (ii), o que leva à oxidação da função amina de partida **8** ^{9,19–21}. Ao longo do tempo, esta metodologia apresentou poucas variações, assim, a síntese e isolamento de iminas cíclicas ainda se constitui como um desafio, uma vez que é reportado frequentemente a sua tendência espontânea de formação do trímero **9**^{19,22} (**Esquema 1**).



Esquema 1 – Síntese da tripiperideina (9); (i) N-Clorosuccinimida, Et₂O, 0°C, 2 h; (ii) EtOH, KOH, refluxo, 2 h; adaptado de ref [19].

⁹ Zaidan, R. K., Smullen, S. & Evans, P. Asymmetric synthesis of (+)- and (-)-deoxyfebrifugine and deoxyhalofuginone. *Tetrahedron Lett.* 56, 6433–6435 (2015).

¹⁶ Layer, R. W. The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* 63, 489–510 (1966).

¹⁷ Chen, B., Wang, L. & Gao, S. Recent Advances in Aerobic Oxidation of Alcohols and Amines to Imines. *ACS Catal.* 5, 5851–5876 (2015).

¹⁸ Belowich, M. E. & Stoddart, J. F. Dynamic imine chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 41, 2003 (2012).

¹⁹ Gomm, A., Lewis, W., Green, A. P. & O'Reilly, E. A New Generation of Smart Amine Donors for Transaminase-Mediated Biotransformations. *Chem. - A Eur. J.* 22, 12692–12695 (2016).

²⁰ Keske, H., Möhrle, H. & Zimmermann, G. Determination of the Configuration and Conformation of alpha-, beta-, and Isotripiperideine by Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Org. Chem.* 42, 66–72 (1977).

²¹ Guillemin, J. C., Denis, J. M., Lasne, M. C. & Ripoll, J. L. Synthèse d'imines cycliques non-stabilisées par réactions gaz-solide sous vide et thermolyse-eclair (1,2). *Tetrahedron* 44, 4447–4455 (1988).

²² Harada, K., Mizoe, Y. & Furukawa, J. K. HARADA, Y. MIZOE, J. FURUKAWA and. (1969).

²³ Otero, a, Chapela, M. J., Atanassova, M., Vieites, J. M. & Cabado, a G. Cyclic Imines: Chemistry and Mechanism of Action: A Review NDALL DR, 1984, ACS SYMPOSIUM SERIES, V262, P225. *Chem. Res. Toxicol.* 24, 1817–1829 ST–Cyclic Imines: Chemistry and Mecha (2011).

Além de seu uso em síntese estes derivados também podem ser nocivos aos seres vivos. Um exemplo é o acúmulo destas substâncias em frutos do mar, que são a base da alimentação de populações costeiras, sendo assim, este risco de intoxicação pode ser potencializado, o que o torna um assunto de utilidade pública.²³

Outro exemplo, de impacto ambiental pode ser encontrado pelo acúmulo de compostos análogos, como por exemplo a polonicumitoxina A (11), B(12) e C(13) (**Figura 4**) em reservatórios de água de algumas cidades no Japão, devido a presença de protozoários dinoflagelados *Peridinium polonicum*. A fim de se estudar a toxicidade destas moléculas, foi isolada e em seguida sintetizada a espécie 13, onde numa das etapas principais de sua síntese foi observada a presença de um intermediário imínico.²⁴

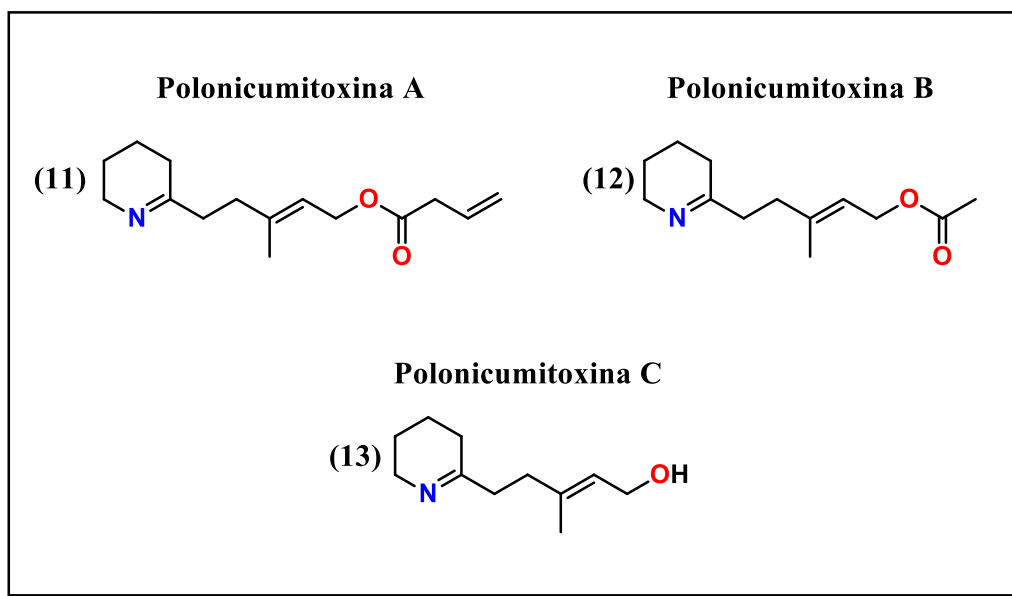


Figura 4 – Estrutura da Polonicumitoxina A (11), B(12) e C(13); adaptado de ref [24].

1.2 Oxazinonas

Além dos substratos oriundos de piperidinas e pirrolidinas, outra classe de compostos que apresentam destacada bioatividade são as oxazinonas. Estes compostos vem sendo

²⁴ Van, T. N. & De Kimpe, N. New synthesis of the alkaloid polonicumtoxin C. *Tetrahedron* 56, 7969–7973 (2000).

²⁵ Romo, A., Gruner, W. & Jefferson, M. E. *Communications to the editor*. 77, 2344–2345 (1955).

²⁶ Hodge, E. B. Synthesis of D-4-amino-3-isoxazolido. *Research, Development & Engineering Division* 77, 2346–2347 (1955)

²⁷ Khomutov, R. M. *et al.* Synthesis of tetrahydro-i,2-oxazin-3-one. 6, 1074-1076, (1962).

²⁸ Khomutov, R. M. *et al.* Hydroxylamine derivatives. 12, 2161-2166, (1962).

²⁹ Hwang, T. J. *et al.* Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 1257–1266 (2013).

³⁰ Silva, M. D. S. *et al.* Nanopartículas de alginato como sistema de liberação para o herbicida clomazone. *Quim. Nova* 33, 1868–1873 (2010).

³¹ Wessjohann, L. A. Synthesis of natural-product-based compound libraries. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4, 303–309 (2000).

estudados desde meados do século passado.^{25–28} Este interesse foi despertado devido ao fato destas moléculas possuírem propriedades bactericidas,²⁹ herbicidas³⁰ e antibióticas,³¹ até mesmo em suas estruturas mais simplificadas.

No entanto, poucos estudos são relatados para a preparação destes compostos, e em sua maioria baixos rendimentos (24 a 59%) são obtidos.^{4,5,25–28}

É importante então ressaltar alguns exemplos destes compostos que apresentam relevante atividade biológica, bem como, alguns métodos de síntese de oxazinonas e derivados pertencentes ao grupo químico isoxazolidinonas.²⁷

1.2.1 Exemplos de oxazinonas bioativas

Apontada como herbicida, a Clomazona (**14**) (**Figura 5**) é utilizada no controle de ervas daninhas, onde é indicada no controle pré-emergencial de mono- e dicotiledôneas, principalmente feijão, algodão, milho, tabaco, arroz e cana-de-açúcar. Este composto é classificado como de média toxicidade, sendo um agente químico muito usado em culturas irrigadas de arroz, na região sul do Brasil.³⁰

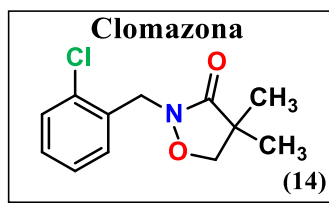


Figura 5 – Estrutura da Clomazona (**14**); adaptado de ref [30].

Um exemplo de oxazinona de estrutura simplificada é o Gaboxadol (**15**) (**Figura 6**), que pode ser utilizado no tratamento de insônia. Este composto e seu análogos vêm mostrando boa eficácia, elevados níveis de tolerância e baixa dependência química se comparados à outros compostos comumente utilizados neste tipo de tratamento.³²

⁴ Li, X. et al. Original and efficient synthesis of D-cycloserine. Arch. Pharm. (Weinheim). 343, 473–475 (2010).

⁵ Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. Can. J. Chem. 81, 937–960 (2003).

²⁵ Romo, A., Gruner, W. & Jefferson, M. E. Communications to the editor. 77, 2344–2345 (1955).

²⁶ Hodge, E. B. Synthesis of D-4-amino-3-isoxazolido. Research, Development & Engineering Division 77, 2346–2347 (1955).

²⁷ Khomutov, R. M. et al. Synthesis of tetrahydro-1,2-oxazin-3-one. 6, 1074–1076, (1962).

²⁸ Khomutov, R. M. et al. Hydroxylamine derivatives. 12, 2161–2166, (1962).³⁰ Silva, M. D. S. et al. Nanopartículas de alginato como sistema de liberação para o herbicida clomazone. Quim. Nova 33, 1868–1873 (2010).

³² Vashchinkina, E. et al. GABA site agonist gaboxadol induces addiction-predicting persistent changes in ventral tegmental area dopamine neurons but is not rewarding in mice or baboons. J Neurosci 32, 5310–5320 (2012).

³³ Krogsgaard-Larsen, P. et al. 4,5,6,7-Tetrahydroisothiazolo[5,4-c]pyridin-3-ol and related analogs of THIP. Synthesis and biological activity. J. Med. Chem. 26, 895–900 (1983).

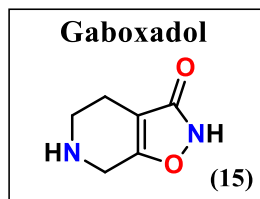


Figura 6 – Estrutura do Gaboxadol (15) adaptado de ref [33].

As oxazinonas também possuem grande destaque como moléculas bactericidas. Dentre este grupo, a Cicloserina (16) (**Figura 7**), descoberta como um produto metabólico do *Streptomyces orchidaceous*, apresenta elevada importância devido à ação bactericida frente à *Mycobacterium tuberculosis*, podendo ser usada no tratamento de tuberculose.²⁹

Do mesmo modo, seu análogo estrutural, a Terizidona (17) (**Figura 7**), também possui grande importância no tratamento da tuberculose.²⁹ Entretanto, apesar de o composto 16 ser amplamente estudado, é reportado na literatura que durante o tratamento os pacientes apresentaram maior tolerância quando é administrado o composto 17.^{29,34}

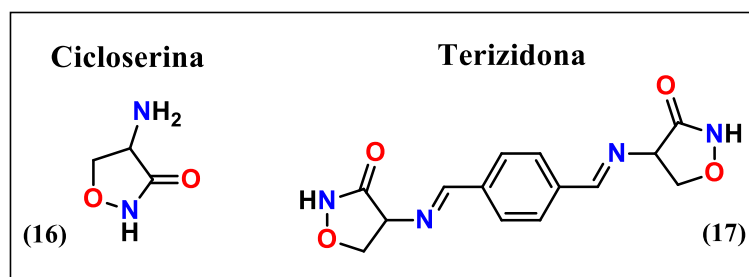


Figura 7 – Estrutura da Cicloserina (16) adaptado de ref [31] e a estrutura da Terizidona (17) adaptado de ref [35].

1.2.2 Métodos de síntese de oxazinonas

Dentre os derivados naturais do grupo das oxazinonas, é a Cicloserina (16) se apresenta em destaque. Além das propriedades bactericidas, apresenta-se com atividade biológica

⁵ Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. *Can. J. Chem.* 81, 937–960 (2003).

²⁵ Romo, A., Gruner, W. & Jefferson, M. E. *Communications to the editor.* 77, 2344–2345 (1955).

²⁸ Khomutov, R. M. *et al.* Hydroxylamine derivatives. **12**, 2161-2166, (1962).

²⁹ Hwang, T. J. *et al.* Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 1257–1266 (2013).

³¹ Wessjohann, L. A. Synthesis of natural-product-based compound libraries. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4, 303–309 (2000).

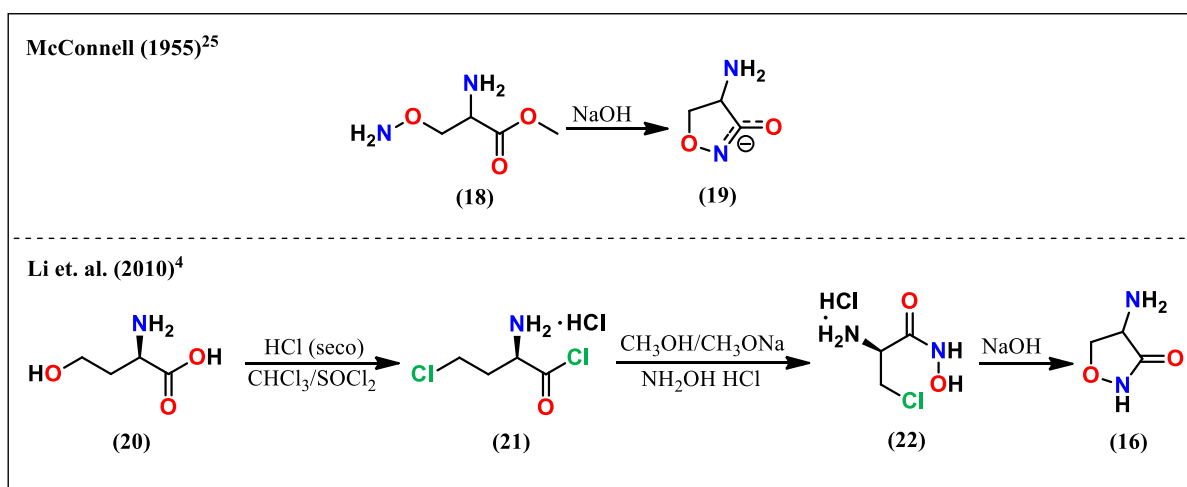
³⁴ ziacutetkovaacute1974.pdf.

³⁵ Diwischek, F. Development of synthesis pathways and characterization of cerulenin analogues as inhibitors of the fatty acid biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis* and of efflux pump resistant *Candida albicans*. 225 (2008).

³⁶ Wolfe, S. *et al.* 5-hydroxy[1,2]oxazinan-3-ones as potential carbapenem and D-Ala-D-Ala surrogates. *Can. J. Chem.* 81, 915–936 (2003).

específica devido a sua habilidade de reagir com enzimas piridoxais como um agente acilante,²⁸ podendo ainda ressaltar a sua ação dirigida contra a biossíntese da parede da célula bacteriana.^{5,36} Não sendo, assim, nenhuma surpresa observar a resistência de ratos contra uma série de infecções, quando esta estrutura é empregada nos ensaios.²⁵

Um vez estabelecido que a Cicloserina (**16**) é uma molécula bioativa importante, foram traçados alguns estudos quanto a sua síntese, sendo possível destacar os métodos utilizados por McConnell (1955)²⁵ e Li *et. al.* (2010)⁴ (**Esquema 2**).



Esquema 2 – Síntese da Cicloserina (**16**) adaptado de ref [4] e [25].

Considerando que a cicloserina (**16**) apresenta um alto potencial de aplicação, foram investigados vários métodos de preparação de análogos deste antibiótico, entre eles, a preparação do análogo sintético de seis membros, a ciclocanalina (**27**) (**Esquema 3**)^{5,27,28,36}. Contudo, este interesse pela sua síntese não surge apenas da sua semelhança com cicloserina (**16**), mas também pelo fato de a sua estrutura se basear no aminoácido canalina [ácido 2-amino-4- (arninooxi) -butírico]. Esta dupla peculiaridade amplia a possibilidade de atividade biológica,²⁸ o que torna estes estudos de síntese ainda mais interessantes.

Alguns destes estudos, objetivando a síntese da ciclocanalina, foram propostos por Khomutov *et. al.* (1962)^{27,28}, sendo destacadas em seus trabalhos três rotas que podem ser vistas nos **Esquemas 3** a seguir:

⁴ Li, X. *et al.* Original and efficient synthesis of D-cycloserine. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 343, 473–475 (2010).

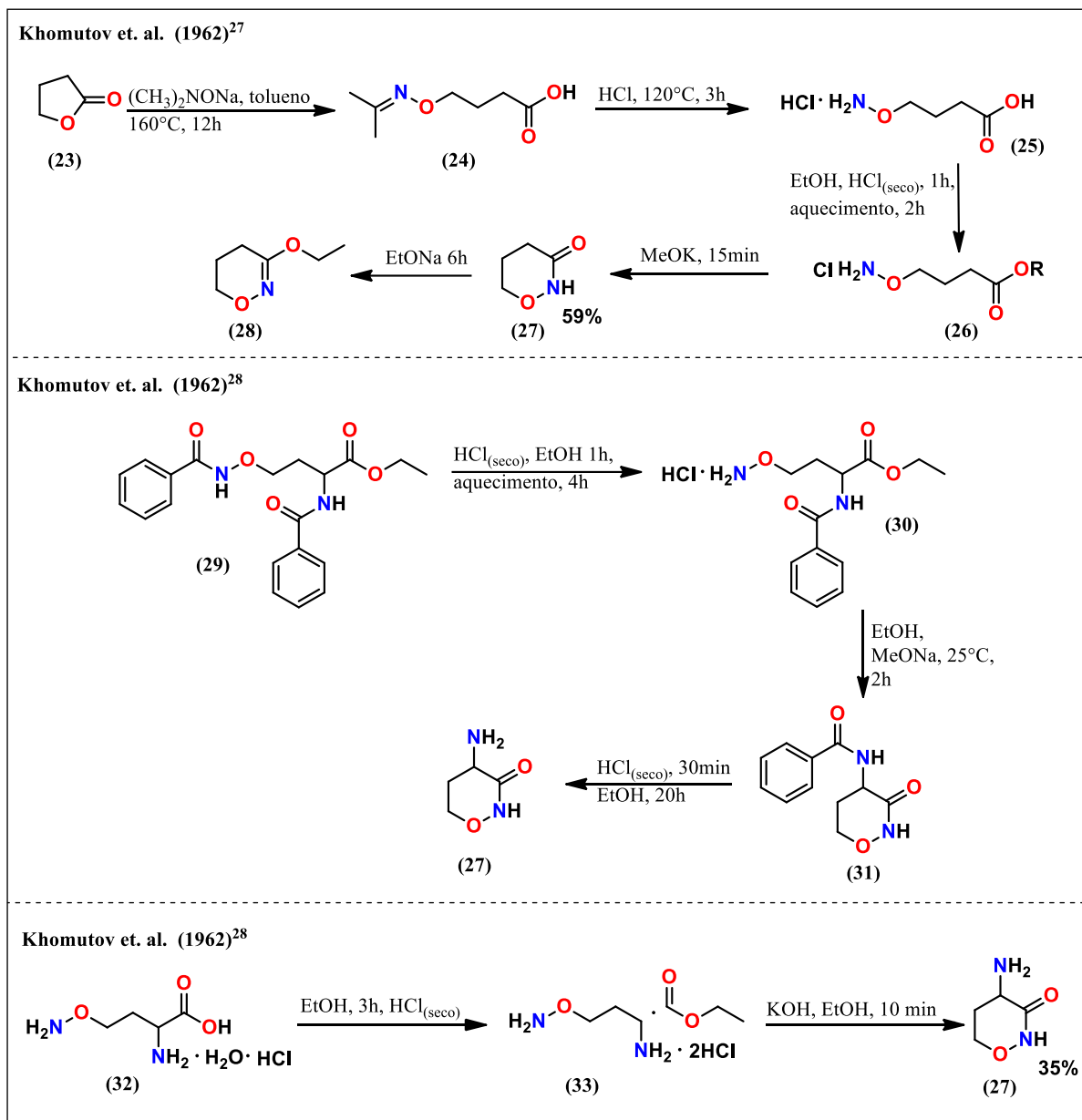
⁵ Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. *Can. J. Chem.* 81, 937–960 (2003).

²⁵ Romo, A., Gruner, W. & Jefferson, M. E. *Communications to the editor*. 77, 2344–2345 (1955).

²⁷ Khomutov, R. M. *et al.* Synthesis of tetrahydro-i,2-oxazin-3-one. 6, 1074-1076, (1962).

²⁸ Khomutov, R. M. *et al.* Hydroxylamine derivatives. 12, 2161-2166, (1962).

³⁶ Wolfe, S. *et al.* 5-hydroxy[1,2]oxazinan-3-ones as potential carbapenem and D-Ala-D-Ala surrogates. *Can. J. Chem.* 81, 915–936 (2003).



Esquema 3 – Síntese da ciclocanalina (27) adaptado de ref [27] e [28].

Outros estudos objetivaram a síntese de análogos da ciclocanalina. Entre estes, vale citar a rota sintética proposta por Wolfe *et. al.* (2003)⁵, onde o interesse na obtenção da [1,2]oxazinan-3-ona (38) (Esquema 4), foi justificado pelo seu potencial em poder de substituir a penicilina, visto que apresentam afinidade com as mesmas enzimas que reconhecem a penicilina.^{5,36,37}

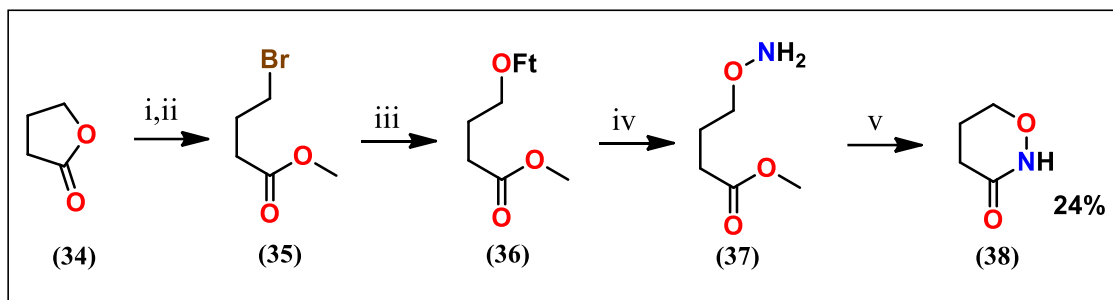
⁵ Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted

²⁷ Khomutov, R. M. et al. Synthesis of tetrahydro-1,2-oxazin-3-one. 6, 1074-1076, (1962).

²⁸ Khomutov, R. M. et al. Hydroxylamine derivatives. 12, 2161-2166, (1962).

³⁶ Wolfe, S. et al. 5-hydroxy[1,2]oxazinan-3-ones as potential carbapenem and D-Ala-D-Ala surrogates. Can. J. Chem. 81, 915-936 (2003).

³⁷ Shustov, G. V, Chandler, M. K. & Wolfe, S. Stereoselective synthesis of multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones via ring-closing metathesis. Can. J. Chem. 83, 93-103 (2005).



Esquema 4 – Síntese da [1,2]oxazinan-3-ona; (i) 45% HBr–HOAc, 75 °C; (ii) MeOH; (iii) FtOH, Et₃N, MeCN, refluxo; (iv) MeNHNH₂, CH₂Cl₂; (v) KOH, MeOH, refluxo; adaptado de ref [5].

1.3 N-Cloro compostos e agentes halogenantes (NCS vs TCCA)

Nesta parte do trabalho, serão apresentadas algumas características de substratos que apresentam em sua estrutura a função N-Cl, sendo este observado na literatura como reagentes versáteis em síntese orgânica, podendo ser usados em reações de oxidação, bem como, em rearranjos.³⁸ Estes reagentes podem ser utilizados como intermediários na síntese de moléculas com interesse biológico^{39,40} e também como agentes halogenantes.^{41,42}

Dentre os agentes halogenantes, destacam-se a N-clorosuccinimida⁴³ (NCS) (39) e o ácido tricloroisocianúrico⁴⁴ (TCCA) (40) (**Figura 7**), que são N-cloroimidas bastante semelhantes quanto a função que desempenham em reações de oxidação em química orgânica.

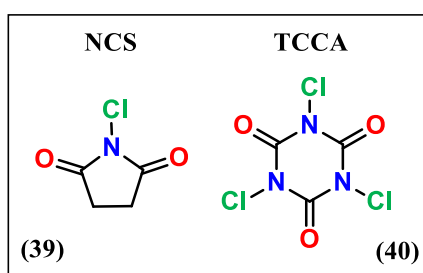


Figura 8 – Estruturas do NCS (39) e do TCCA (40) adaptado de ref [43] e [44].

⁵ Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. *Can. J. Chem.* 81, 937–960 (2003).

³⁸ Curini, M., Epifano, F., Marcotullio, M. C., Rosati, O. & Tsadjout, A. N-chlorination of amides and carbamates by oxone® and sodium chloride. *Synlett* 813–814 (2000). doi:10.1055/s-2000-6695

³⁹ Winter, D. K., Drouin, A., Lessard, J. & Spino, C. Photochemical rearrangement of N-chlorolactams: A route to N-heterocycles through concerted ring contraction. *J. Org. Chem.* 75, 2610–2618 (2010).

⁴⁰ Back, G., Chau, H., Dyck, P., Patricia, A. N. D. & Gladstone, L. The synthesis of some novel N-chloro-A β TM-4-azasteroids by efficient N-chlorination of azasteroid lactams with trichloroisocyanuric acid. (1991).

⁴¹ Back, T. G. & Brunner, K. N-Chloroazasteroids: Preparation of a Novel Class. 6, 1233–1235

⁴² Imines, E. N. A., Back, T. G. & Brunner, K. N-Chloroazasteroids: A Novel Class of Reactive Steroid Analogues. Preparation, Reaction with Thiols, and Photochemical Conversion to. *J. Org. Chem.* 54, 1904–1910 (1989).

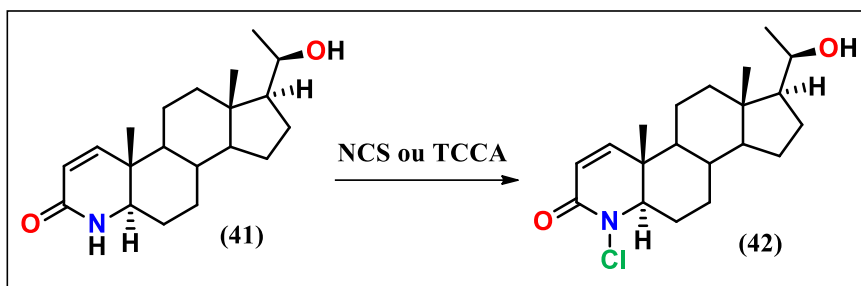
⁴³ Golebiewski, W. M. & Gucma, M. Applications of N-chlorosuccinimide in organic synthesis. *Synthesis (Stuttg.)* 3599–3619 (2007). doi:10.1055/s-2007-990871

⁴⁴ Tilstam, U. & Weinmann, H. Trichloroisocyanuric acid: A safe and efficient oxidant. *Org. Process Res. Dev.* 6, 384–393 (2002).

Estes agentes de cloração e oxidação, são utilizados como desinfetantes ou bactericidas, sendo o TCCA largamente utilizado na desinfecção de águas de piscinas e no tratamento de águas. Porém, estes podem apresentar reações extremamente violentas com material orgânico que seja facilmente oxidado.⁴⁴

Ainda é observado que além de serem utilizados para oxidar aminas, este também são usados na oxidação de álcoois pra cetonas ou aldeído, na presença de catalizador^{44,45}. Entretanto, a utilização do TCCA, ao invés do NCS, é favorecida pelo fato do TCCA ter em sua molécula três átomos de cloro a disposição, diferente do NCS que tem apenas um. Assim, ao utilizar aquele com maior proporção de átomos disponíveis de cloro é possível fazer um melhor aproveitamento de átomos, o que respeita um dos princípios da química verde.

Um exemplo do uso da função N-Cl como intermediário, pode ser ilustrado no trabalho de Back *et. al.* (1991),⁴⁰ onde é utilizado um agente halogenante na reação de cloração de azoesteroides (composto empregado como alternativa para o tratamento da hipertrofia prostática benigna)⁴⁰, levando à obtenção de N-cloroazoesteroides, sendo um intermediário de grande importância, destacado logo na primeira etapa da síntese (**Esquema 5**).



Esquema 5 – Síntese de N-cloroazoesteroides adaptado de ref [40].

Atualmente é crescente a busca por métodos sintéticos que causem uma menor poluição, e gerem a menor quantidade possível de resíduos e materiais tóxicos, visando assim, minimizar os impactos ao meio ambiente e diminuir gastos com tratamento de resíduos⁴⁶. Isto está dentro da necessidade de um desenvolvimento sustentável e adequação aos 12 princípios da química verde, que são: 1) Prevenção; 2) Economia de átomos; 3) Síntese química menos perigosa; 4) Obtenção de compostos mais seguros; 5) Solventes e auxiliares mais seguros; 6) Design para eficiência energética; 7) Utilização de matérias-primas renováveis; 8) Redução de derivados;

⁴⁰ Back, G., Chau, H., Dyck, P., Patricia, A. N. D. & Gladstone, L. The synthesis of some novel N-chloro-A β T β M-4-azasteroids by efficient N-chlorination of azasteroid lactams with trichloroisocyanuric acid. (1991).

⁴⁴ Tilstam, U. & Weinmann, H. Trichloroisocyanuric acid: A safe and efficient oxidant. Org. Process Res. Dev. 6, 384–393 (2002).

⁴⁵ Luca, L. De, Giacomelli, G., Porcheddu, A. & Chimica, D. A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds LETTERS A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. Synthesis (Stuttg). 5–7 (2001). doi:10.1021/ol016501m

⁴⁶ Da Silva, F. M., De Lacerda, P. S. B. & Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável química verde. Quim. Nova 28, 103–110 (2005).

9) Utilização de catalisadores; 10) Design para degradação; 11) Análise em tempo real para a prevenção da poluição; 12) Química segura para a prevenção de acidentes.⁴⁷

A utilização de forma efetiva e com presença cotidiana da química verde é um grande desafio da atualidade⁴⁶. Deste modo, é lançado este desafio também para o químico orgânico, que deve enquadrar seu trabalho a estes princípios, aliado à melhoria da qualidade de vida e prevenção do meio ambiente.

Desta maneira, buscou-se neste trabalho desenvolver um método alternativo de síntese de N-Cl-[1,2]oxazin-3-onas e bis-N,N-Dicloro alquil aminas, empregando como agente halogenante o TCCA. Sendo realizados estudos para elucidar a sequência reacional e os mecanismos envolvendo as N-Cl-[1,2]oxazin-3-onas obtidas, bem como, um estudo metodológico a fim de criar uma plataforma de síntese eficiente, respeitando a princípios da química verde.

⁴⁶ Da Silva, F. M., De Lacerda, P. S. B. & Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável química verde. *Quim. Nova* 28, 103–110 (2005).

⁴⁷ Anastas, P. & Eghbali, N. *Green Chemistry: Principles and Practice*. *Chem. Soc. Rev.* 39, 301 (2009).

2 OBJETIVOS

- Desenvolver um método alternativo de síntese de N-Cl-[1,2]oxazin-3-onas e bis-N,N-Dicloro alquil aminas, empregando como agente halogenante o TCCA;
- Realizar um estudo metodológico a fim de criar uma plataforma geral de síntese eficiente;
- Elucidar a sequência reacional e os mecanismos envolvendo a formação das N-Cl-[1,2]-oxazin-3-onas obtidas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo metodológico realizado neste trabalho tem como uma das suas principais características a substituição do N-clorossuccinimida (NCS) pelo ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em reações de oxidação de piperidinas.

As estruturas do NCS e do TCCA estão representadas na **Figura 8**.

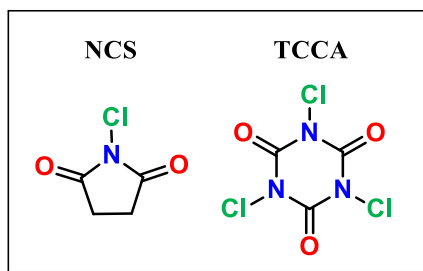
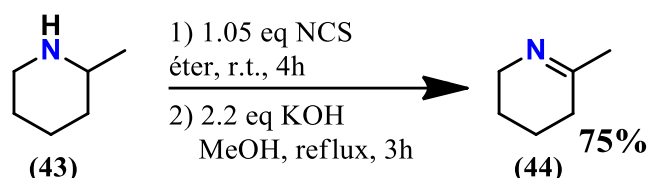


Figura 8 – Estruturas do NCS e do TCCA adaptado de ref [43] e [44]

Sendo assim, os estudos referentes à utilização de TCCA como agente halogenante, poderiam levar à utilização de um reagente que possibilite a otimização das reações⁴⁰. Vale ressaltar, também, que este é um reagente de mais fácil acesso e respeita a economia de átomos ao ser uma fonte com maior proporção de átomos de cloro.

Para efeitos de comparação, quanto ao estudo do TCCA como agente halogenante, em um primeiro estudo foi utilizado o procedimento apresentado por Van²⁴, o qual estudou a oxidação da 2-metil-piperidina (**43**) em duas etapas. Na primeira etapa, em éter seco à 0°C, foi adicionado 1,2 eq de NCS à 2-metil-piperidina (**43**) e agitado por 4 h à temperatura ambiente. Para a segunda etapa, fez-se necessário filtrar para remover a succinimida e o filtrado (N-cloropiperidina) foi tratado com uma solução básica (2,2 eq de KOH em MeOH) sob refluxo durante 3 h. Para matar a reação foi utilizada água e a extração foi feita em éter (**Esquema 6**).



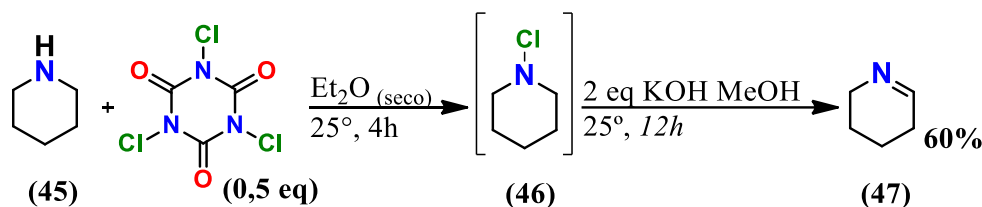
Esquema 6 – Oxidação da piperidina **43** adaptado de ref [24].

²⁴ Van, T. N. & De Kimpe, N. New synthesis of the alkaloid polonicumtoxin C. *Tetrahedron* **56**, 7969–7973 (2000).

⁴³ Golebiewski, W. M. & Gucma, M. Applications of N-chlorosuccinimide in organic synthesis. *Synthesis* (Stuttg). 3599–3619 (2007). doi:10.1055/s-2007-990871

⁴⁴ Tilstam, U. & Weinmann, H. Trichloroisocyanuric acid: A safe and efficient oxidant. *Org. Process Res. Dev.* **6**, 384–393 (2002).

Baseando-se neste estudos, testou-se a oxidação da piperidina (**45**), usando 0,5 equivalentes em mol de TCCA em éter seco à 0°C. Para a segunda etapa, o meio foi filtrado, e a N-cloropiperidina (**46**), foi tratada com uma solução alcóolica de KOH. Assim, após as duas etapas, foi possível obter a imina (**47**) em um rendimento total de 60 % (**Esquema 7**).



Esquema 7 – Oxidação da piperidina **45**.

Ao acompanhar a reação notou-se que após a adição de TCCA a solução, antes incolor, ficou branca (pastosa) e logo em seguida amarelada, provavelmente devido a liberação de cloro. O que pôde ser observado pelo forte cheiro característico de cloro. Também foi possível notar um aquecimento no balão, indicando que a reação é exotérmica. Levando a necessidade de resfriamento.

Após ser concentrado **46** se apresentou com a aparência de um óleo amarelo e **47** de um óleo alaranjado, que após algum tempo teve parte cristalizada. Ambos foram submetidos às análises espectroscópicas de RMN de carbono e de hidrogênio. Através do RMN ¹³C de **46** (**Figura 9**) foi possível observar o sinal referente ao carbono ligado ao nitrogênio com deslocamento em δ 44,5 ppm, diferente do deslocamento da amina de partida **45**, onde observou-se um deslocamento em δ 47 ppm (**Apêndice A**).

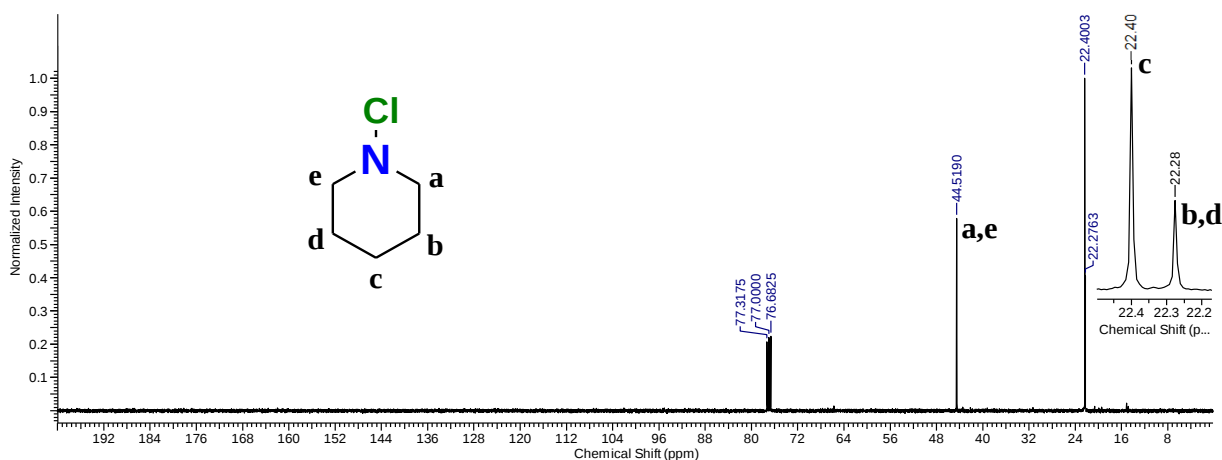


Figura 9 – Espectro de RMN ¹³C de **46**.

Analisando a ampliação dos sinais no espectro de RMN ^1H de **46** (Figura 10), foi possível observar a presença de um tripleto (4H) em δ 3,14 ($J = 5,88$ Hz) referente aos hidrogênios H_a e H_e , e um quinteto ($J = 5,88$ Hz), além de um multipeto (6H) entre δ 1,6-1,9 Hz.

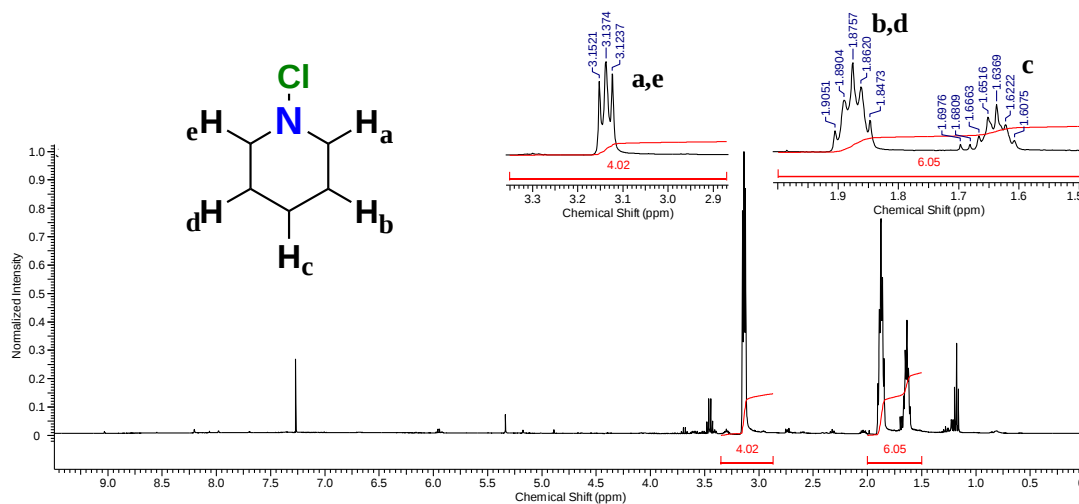


Figura 10 – Espectro de RMN ^1H de **46**.

Diante destas análises espectroscópicas foi possível então caracterizar o **46** como sendo o composto N-cloropiperidina.

Após caracterizar o intermediário clorado, foi analisado o espectro de RMN ^{13}C de **47** (Figura 11). No espectro é possível observar o sinal referente à imina $\text{C}=\text{N}$ com deslocamento em δ 163,1 ppm. Foram observados também os sinais entre δ 80,9 – 83,9 ppm, referentes a formação de trímeros. Este comportamento já é relatado na literatura onde, os compostos são isolados como óleo espesso **48** e cristais **49**.^{19,20}

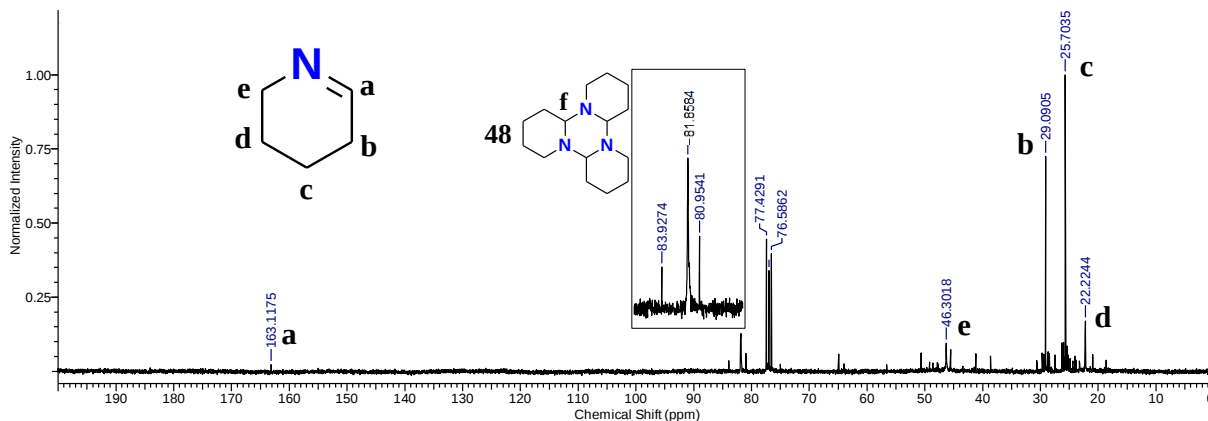


Figura 11 – Espectro de RMN ^{13}C de **47**.

¹⁹ Gomm, A., Lewis, W., Green, A. P. & O'Reilly, E. A New Generation of Smart Amine Donors for Transaminase-Mediated Biotransformations. Chem. - A Eur. J. 22, 12692–12695 (2016).

²⁰ Keske, H., Möhrle, H. & Zimmermann, G. Determination of the Configuration and Conformation of alpha-, beta-, and Isotripiperidine by Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. J. Org. Chem. 42, 66–72 (1977).

O acompanhamento das reações foi feito via CCD afim de estimar o tempo da conversão. Para calcular o rendimento, buscou-se isolar o intermediário **46**. Contudo, ao tentar isolá-lo, foi observado que mesmo após a filtração, o ácido isocianúrico (ICA) (produto obtido após a perda de cloro do TCCA – (**Figura 12**)⁴⁸, ainda estava presente no filtrado após a concentração.

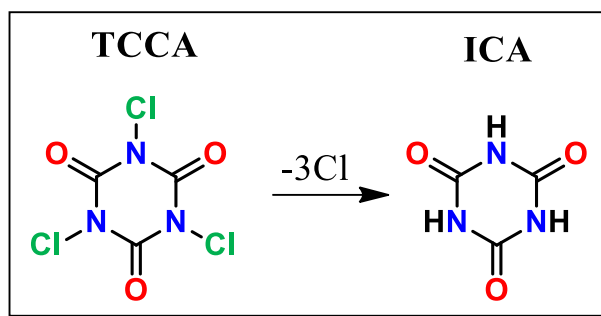


Figura 12 – ICA pela perda de três cloros.

Isto se deve ao fato de que, diferente do NCS e seu produto (succinimida) que possuem distintas solubilidades, o TCCA e o ICA possuem solubilidade semelhantes em éter, assim a separação da mistura reacional não é facilitada. Então, se fez necessário um estudo da solubilidade do agente oxidante e seu produto conjugado em diversos solventes **Tabela 1**.

Tabela 1 – Resultados do estudo de solubilidade do TCCA e do ICA. (S = solúvel; NS = não solúvel e PS = pouco solúvel)

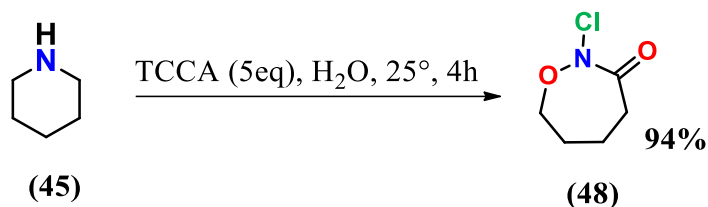
	Et ₂ O	THF	Hex	DCM	EtOH	MeOH	H ₂ O	H ₃ CCN	Tol	DMF	DMSO	CCl ₄	Acetona	AcOEt
TCCA	S	S	NS	PS	S	S	NS	S	S	S	S	NS	S	S
ICA	PS	PS	NS	NS	PS	S	NS	S	S	S	S	NS	S	PS

Observou-se que ao utilizar THF ou a acetonitrila como solventes, no procedimento proposto, as reações se comportaram de forma vigorosa, com um maior aquecimento e aumento brusco da pressão. Este comportamento é relatado na literatura, onde algumas N-cloroimidas podem reagir vigorosamente na presença de aminas⁴⁴, dependendo do solvente utilizado.

Além disto, notou-se que a utilização de solvente orgânico anidro e comercial levaram a formação de **47**, em diferentes rendimentos. A fim de explorar essa diferença, a mesma reação foi tratada utilizando outros solventes.

Considerando o uso de TCCA ao invés de NCS, foi realizado também um estudo quanto ao número de equivalentes, em mol, necessários do agente halogenante, na intenção de avaliar a duração e rendimento da reação. Deste modo, a proposta foi variar de 0,4 à 5 equivalentes de TCCA, ou seja, proporções de 1:1 à 15:1 cloro/nitrogênio.

Após realizar a reação em meio aquoso, verificou-se que o produto obtido anteriormente não era mais o produto majoritário da reação. Como há relatos na literatura onde reações de cloração são feitas em meio aquoso, resolveu-se investigar este comportamento. Para isto, foram adicionados 5 equivalentes em mol de TCCA à piperidina (**45**) solubilizada em água, fazendo uso de banho de gelo. Ao submeter o produto da reação a análises de RMN de ^{13}C e ^1H , CG-MS e Infravermelho, foi observada uma nova espécie **48**, uma N-Cl-[1,2]oxazin-3-ona, produzida em excelente rendimento (94%) (**Esquema 8**).



Esquema 8 – Síntese do composto N-Cl-[1,2]oxazínico **48**.

Através da ampliação do RMN ^{13}C de **48**, foi possível observar o sinal referente à carbonila com deslocamento em δ 179,19 ppm, além do sinal referente ao carbono carbinólico com deslocamento em δ 75,18 ppm (**Figura 13**).

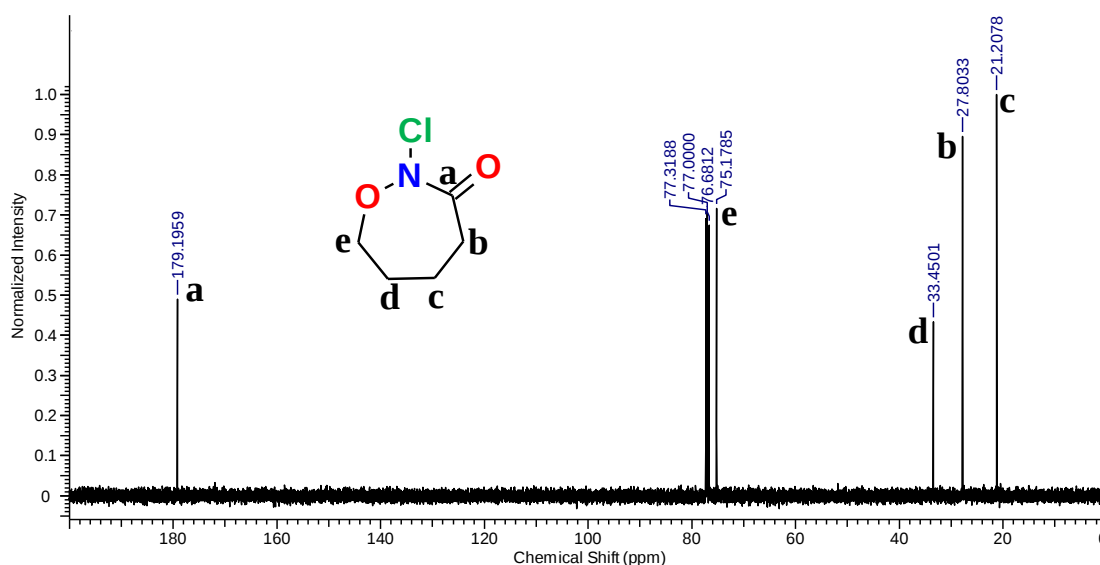


Figura 13 – Espectro de RMN ^{13}C de **48**.

Analisando o espectro de RMN ^1H de **48** na **Figura 14**, pôde-se observar a presença de um duplo duplete (2H) em δ 3,66 ppm ($J = 6,9$ e $6,6$ Hz) referente aos hidrogênios H_d , outro duplo duplete (2H) em δ 2,42 ppm ($J = 7,0$ e $7,3$ Hz) referente aos hidrogênios H_a e um multiplete (4H) no intervalo de δ 1,69-1,85 ppm referente aos hidrogênios H_b e H_c .

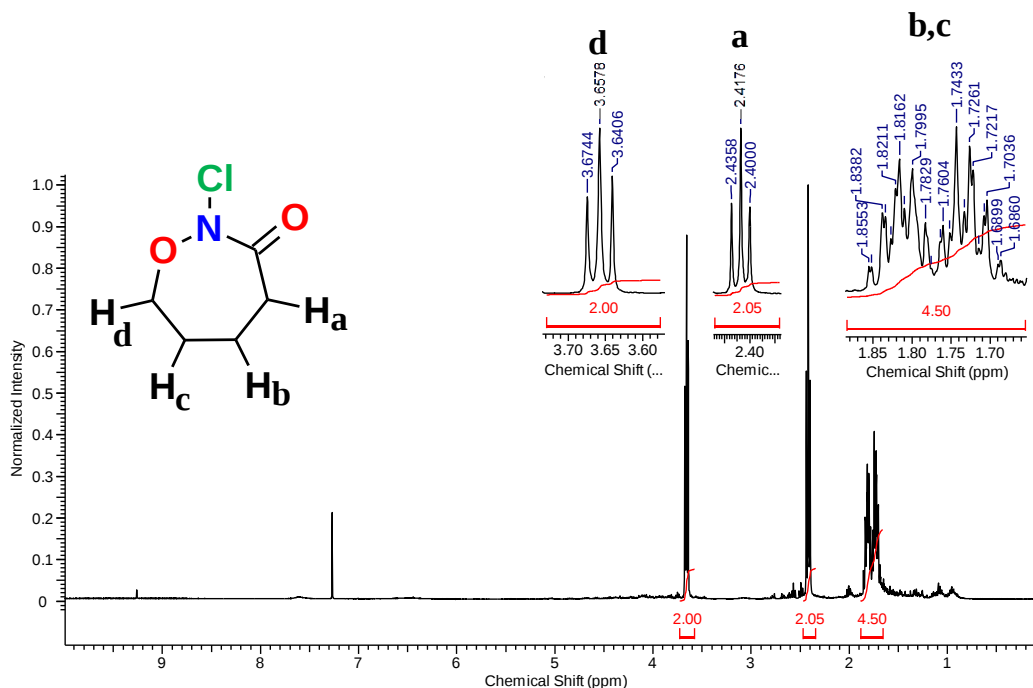


Figura 14 – Espectro de RMN ^1H de **48**.

Utilizando a espectrometria de massas, pode-se verificar que se tratava da estrutura de formula molecular $\text{C}_5\text{H}_8\text{ClNO}_2$ devido ao m/z de 149 que confere com o íon molecular. Além de fragmentações de m/z 70 e m/z 133, correspondente à $[\text{M} - \text{CH}_2\text{ClNO}]^+$ e $[\text{M} - \text{O}]^+$ respectivamente (**Figura 15**).

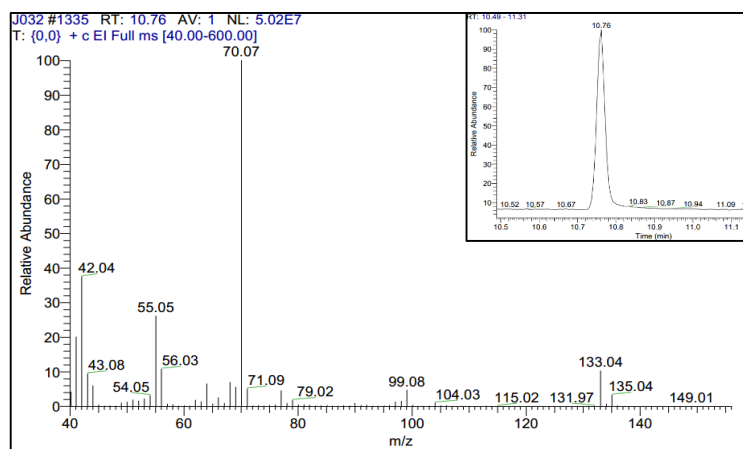


Figura 15 – Espectrometria de massas e cromatograma de **48**.

A partir da análise do infravermelho, foi possível observar as bandas características dos grupos funcionais do composto obtido. Sendo destacados os estiramentos da ligação C-H em $2940\text{--}2963\text{ cm}^{-1}$, do grupo C=O conjugado ao nitrogênio em 1700 cm^{-1} , a ligação C-N em 1417 cm^{-1} , a ligação N-O em 1238 cm^{-1} , a ligação C-O em 1094 cm^{-1} e os estiramentos simétricos e assimétricos, respectivamente, em 753 e 576 cm^{-1} da ligação N-Cl (**Figura 16**). A observação destes sinais, de bandas características, corrobora com a estrutura caracterizada através RMN e CG-MS, sendo possível então caracterizar **48** como sendo a N-cloro-1,2-oxazepan-3-ona.

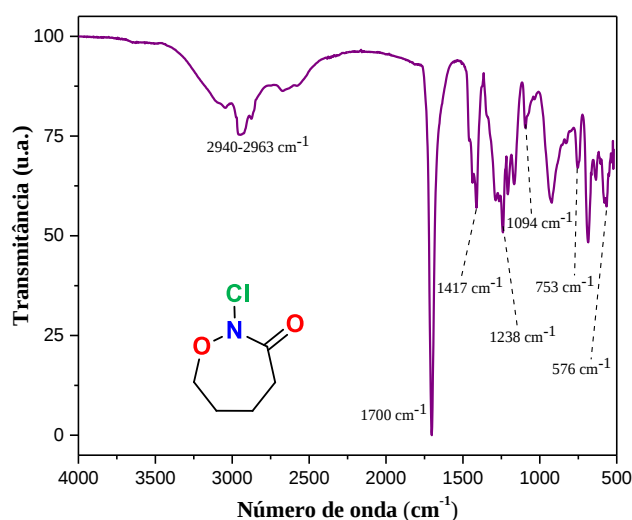


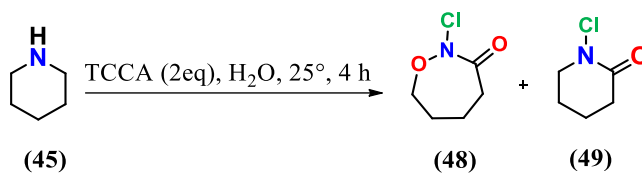
Figura 16 – Espectroscopia de infravermelho de **48**.

Considerando os resultados obtidos, decidiu-se continuar com o estudo do número de equivalentes em mol de TCCA, afim de investigar a sequência reacional envolvendo a formação da N-Cl-[1,2]oxazin-3-ona inédita obtida.

Neste estudo foi possível observar a formação de algumas espécies em equilíbrio, que dependiam do excesso de TCCA e do tempo de reação para a formação de um majoritário. Este excesso se fez necessário também por que a água pode concorrer com a amina e formar hipoclorito mediante a adição de TCCA, diminuindo assim a quantidade de cloro disponível.

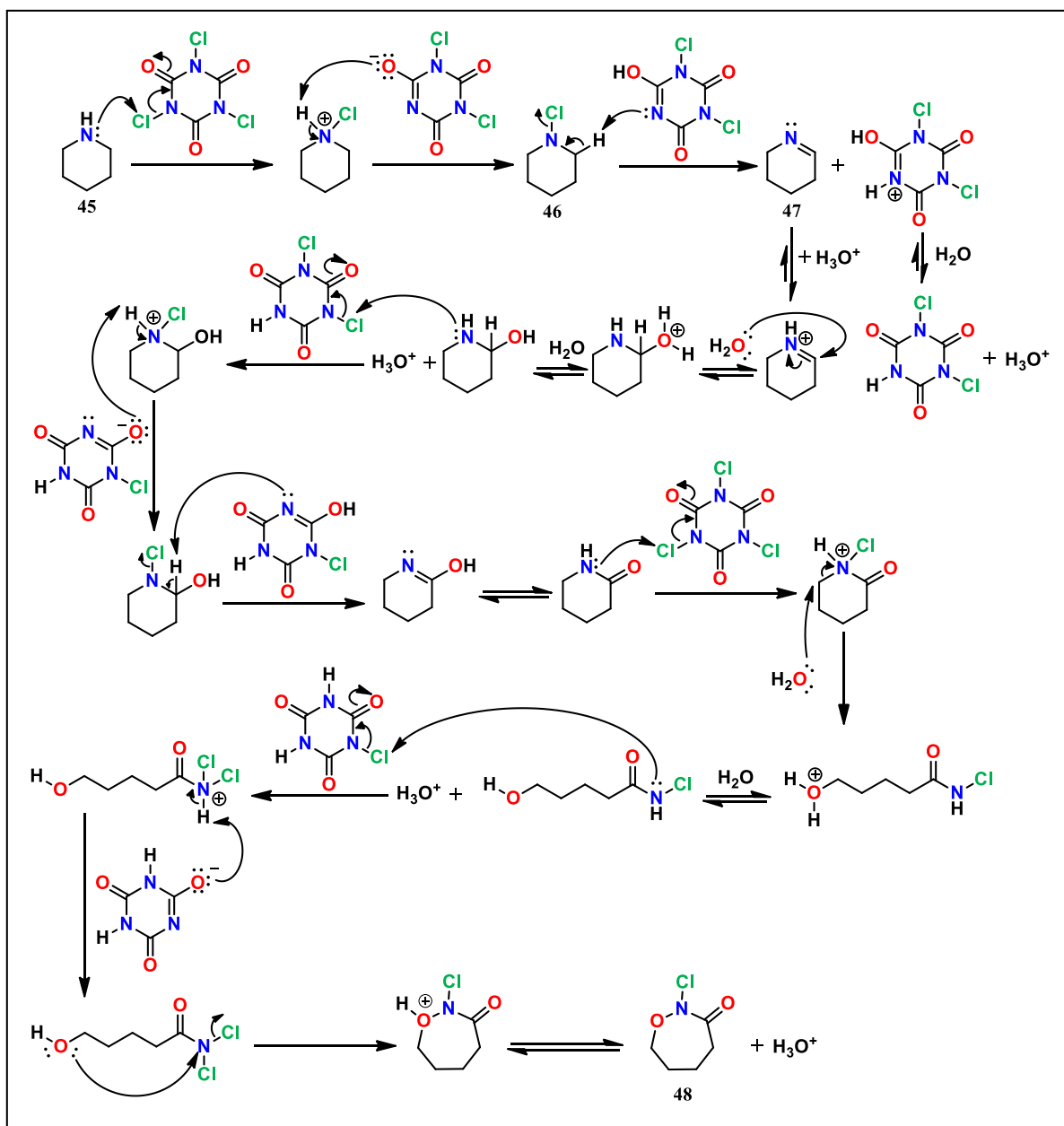
Na proporção 6:1 e 9:1 cloro/nitrogênio (**Esquema 9**) foi possível observar as espécies **48** e **49**, uma N-Clorolactama³⁹ (**Apêndice B**).

³⁹ Winter, D. K., Drouin, A., Lessard, J. & Spino, C. Photochemical rearrangement of N -chlorolactams: A route to N -heterocycles through concerted ring contraction. J. Org. Chem. 75, 2610–2618 (2010).



Esquema 9 – Síntese dos compostos N-cloro-1,2-oxazepan-3-ona **48** e N-Chlorolactama (**49**).

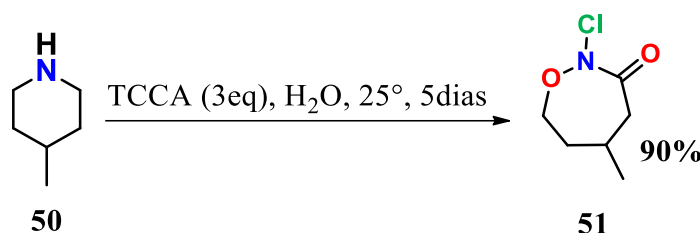
Diante das espécies isoladas e caracterizadas, foi proposta uma sequência reacional (Esquema 10).



Esquema 10 – Sequência reacional e os mecanismos envolvendo o composto N-Cl-[1,2]oxazínico **48**.

Ante a estes resultados e a possíveis aplicações, aventou-se a possibilidade de empregar o método desenvolvido para a obtenção de novas estruturas. Inicialmente, buscou-se manter a simetria e a semelhança das aminas cíclicas de partida.

O segundo composto a ser estudado foi a 4-metilpiperidina (**50**). Neste caso, a melhor condição encontrada foi a adição de 3 equivalentes em mol de TCCA à 4-metilpiperidina (**50**), solubilizada em água, fazendo uso de banho de gelo. Onde, após extração com DCM e filtração em alumina pôde-se obter o **51** em um rendimento de 90%, como um óleo amarelo, que foi caracterizado também como uma N-Cl-[1,2]oxazin-3-ona (**Esquema 11**).



Esquema 11 – Síntese do composto N-Cl-[1,2]oxazínico **51**.

Analisando o espectro de RMN ^1H de **51** (**Figura 17**) pôde-se observar a presença de um duplete (3H) em δ 1,03 ppm ($J = 6,6$ Hz) referente aos hidrogênios H_e do grupo metila, (2H) no intervalo de δ 2,23-2,41 ppm referente aos hidrogênios H_a , (2H) no intervalo de δ 1,62-1,90 ppm referente aos hidrogênios H_c , (2H) no intervalo de δ 3,62-3,74 ppm referente aos hidrogênios H_d e um multiplete (1H) no intervalo de δ 2,07-2,15 ppm referente ao hidrogênio H_b .

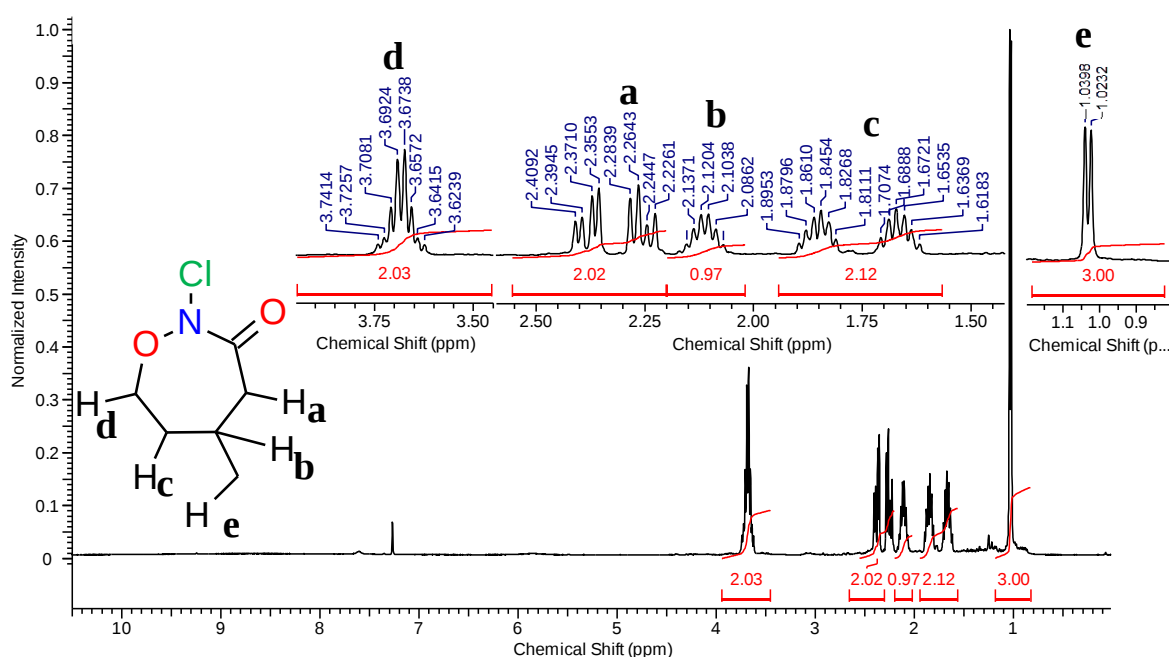


Figura 17 – Espectro de RMN ^1H de **51**.

Utilizando a espectrometria de massas podemos verificar que se tratava da estrutura de formula molecular $C_6H_{10}ClNO_2$ devido ao m/z 163 que confere com o íon molecular. Além de fragmentações como, por exemplo, em m/z de 84 e m/z de 147, correspondente a $[M - CH_2ClNO]^+$ e $[M - O]^+$ respectivamente (**Figura 18**).

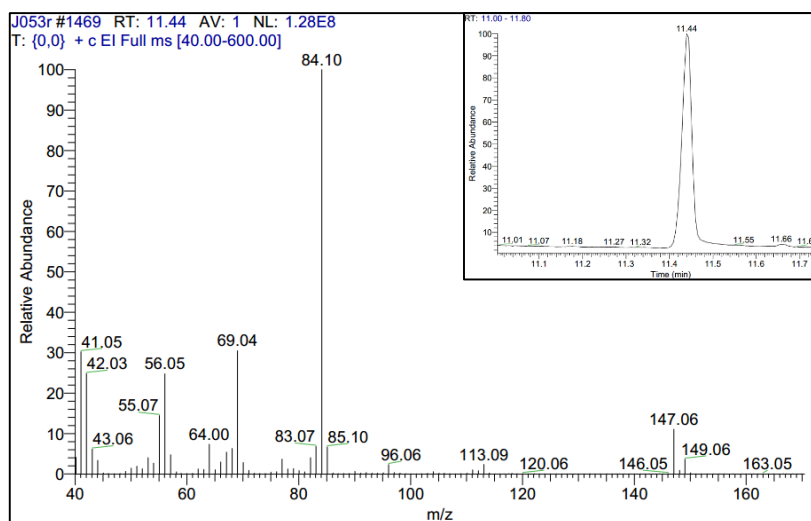
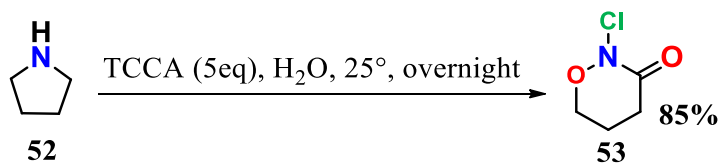


Figura 18 – Espectrometria de massas e cromatograma de **51**.

A partir dos resultados das análises, foi possível então caracterizar o **51** como sendo a N-cloro-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona.

Após ser observado que as reações de oxidação de piperidinas levavam à formação de produtos contendo anel de sete membros, foi decidido então, promover mudanças também quanto ao tamanho do ciclo, mantendo a simetria. Sendo assim, as mesmas condições utilizadas na obtenção de **49** e **51**, foram empregadas para a pirrolidina.

Após submeter a pirrolidina (**52**) à reação, obteve-se um óleo amarelo, em um rendimento de 85%, que ao ser submetido às análises espectroscópicas de RMN de ^{13}C e 1H e infravermelho, bem como, espectrometria de massas, foi caracterizado como N-Cl-[1,2]oxazin-3-ona (**53**) (**Esquema 12**).



Esquema 12 – Síntese do composto N-Cl-[1,2]oxazínico **53**.

Analisando o RMN ^{13}C de **53** foi possível observar o sinal referente à carbonila com deslocamento em δ 178,71 ppm, além do sinal referente ao carbono carbinólico com deslocamento em δ 74,13 ppm e os demais sinais referente aos CH_2 (**Figura 19**).

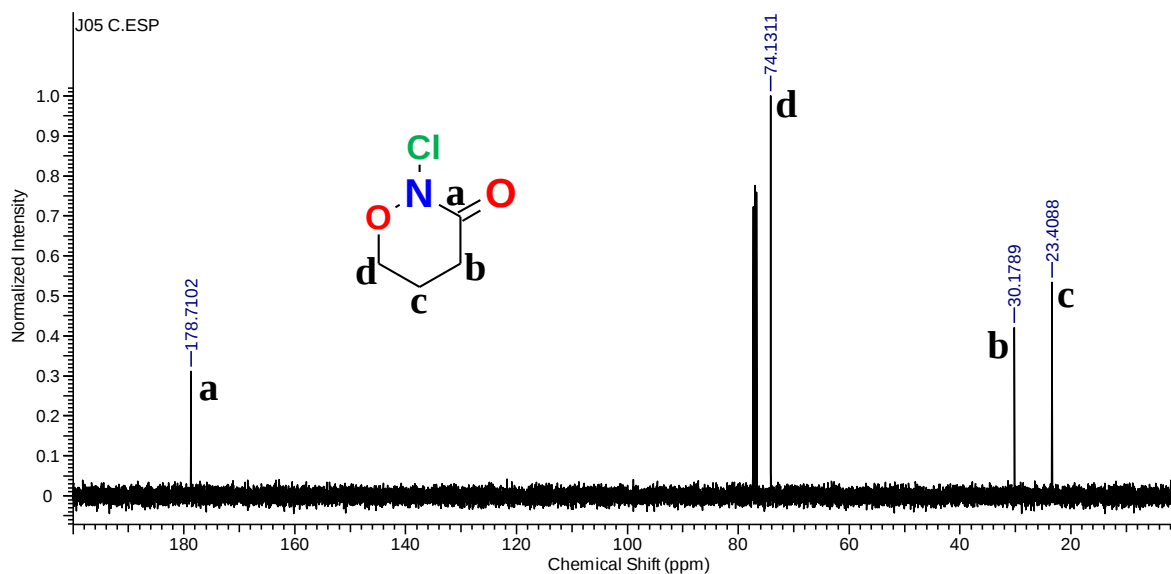


Figura 19 – Espectro de RMN ^{13}C de **53**.

Através do espectro de RMN ^1H de **53**, pôde-se observar a presença de um tripeto (2H) em δ 3,71 ppm ($J = 6,68$ Hz) referente aos hidrogênios H_a , outro tripeto (2H) em δ 2,49 ppm ($J = 7,44$ Hz) referente aos hidrogênios H_c e um quinteto (2H) em δ 2,08 ($J = 7,04$ Hz) referente aos hidrogênios H_b (**Figura 20**).

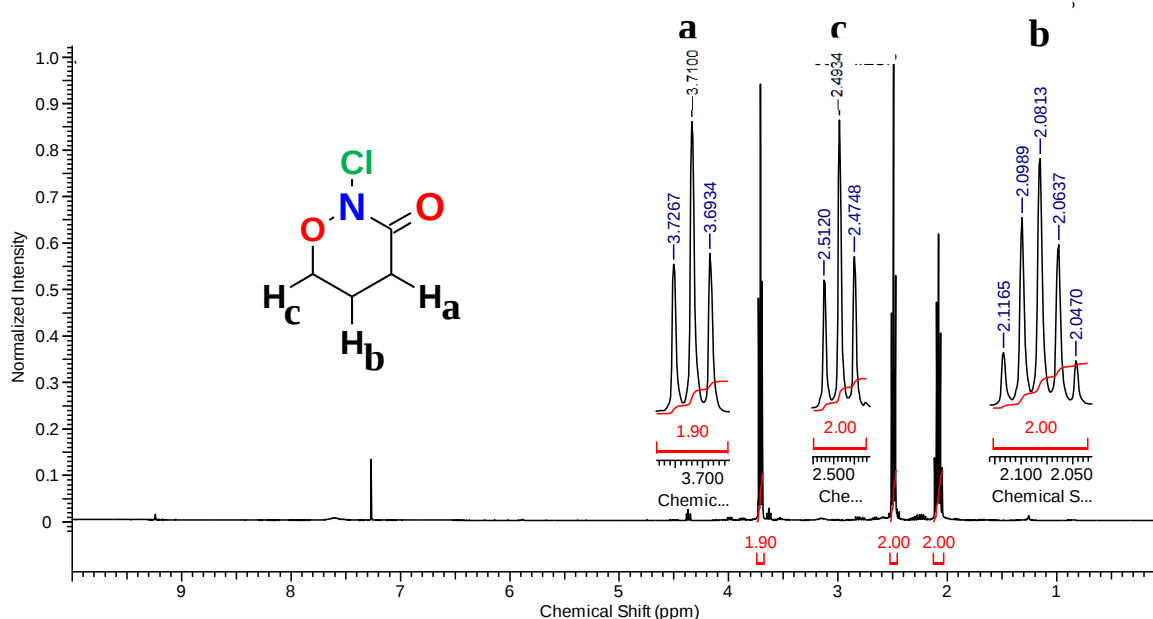


Figura 20 – Espectro de RMN ^1H de **53**.

Utilizando a espectrometria de massas pôde-se observar m/z de 136, o que confere com o íon molecular. Além de fragmentações de m/z 45 e m/z 118, correspondente à $[M - C_2H_2ClNO]^+$ e $[M - O]^+$ respectivamente (**Figura 21**).

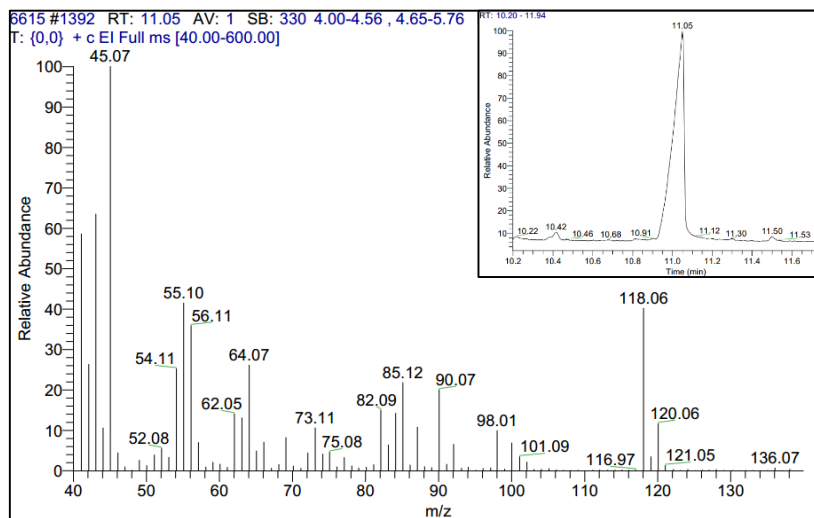


Figura 21 – Espectrometria de massas e cromatograma de **53**.

Após caracterizadas as estruturas **51** e **53**, também foi realizada a análise dos grupos funcionais destas moléculas a partir da espectroscopia de infravermelho. Dos experimentos, observaram-se os estiramentos da ligação C-H em $2940\text{--}2963\text{ cm}^{-1}$, do grupo C=O conjugado ao nitrogênio em 1700 cm^{-1} , da ligação C-N em 1417 cm^{-1} , da ligação N-O em 1238 cm^{-1} , da ligação C-O em 1094 cm^{-1} e os estiramentos simétricos e assimétricos, respectivamente, em 753 cm^{-1} e 576 cm^{-1} da ligação N-Cl, observados também em **48** (**Figura 22**).

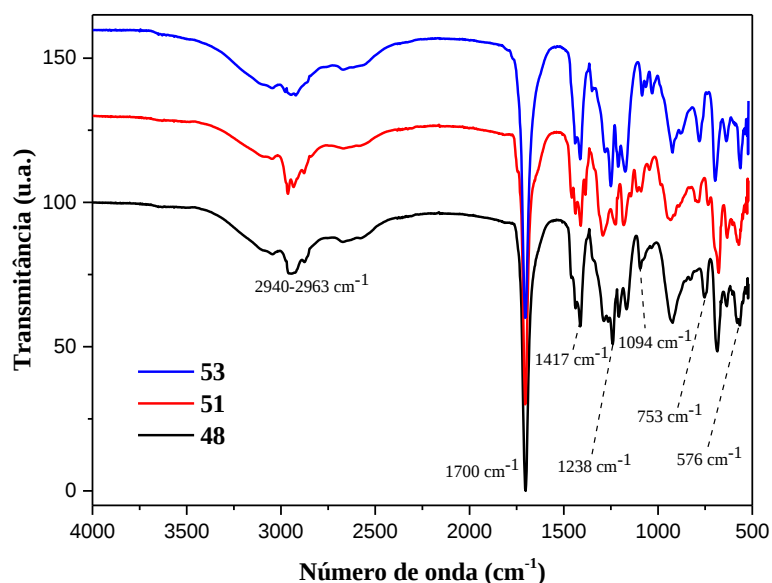
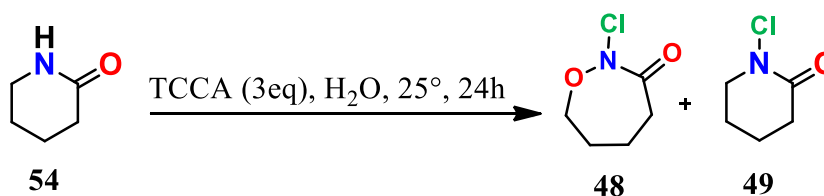


Figura 22 – Comparação de espectroscopia de infravermelho dos composto N-Cl-[1,2]oxazínicos **48**, **51** e **53**.

Diante dos possíveis intermediários idealizados no mecanismo para a formação das oxazinonas, decidiu-se testar a reatividade de lactamas para investigar o equilíbrio entre as espécies e estudar a quantidade de equivalentes, em mol, necessário de TCCA quando partimos de um dos possíveis intermediários.

Partindo da lactama de 6 membros, a delta-valerolactama (**54**), foi possível observar que, mesmo variando os equivalentes em mol de TCCA e aumentando o tempo da reação, esta tem um comportamento idêntico de quando usou-se a piperidina (**45**) com as proporções 6:1 e 9:1 cloro/nitrogênio, sendo obtidas as mesmas espécies **48** e **49** (Esquema 13).



Esquema 13 – Oxidação da lactama **54**.

Através do RMN ^{13}C da reação com o **54**, foi possível observar além dos sinais para **48**, os sinais para **49**, referente ao C_f ($\text{C}=\text{O}$ ligado ao $\text{N}-\text{Cl}$) com deslocamento em δ 168,06 ppm, também referente ao C_j ($\text{H}_2\text{C}-\text{N}$) com deslocamento em δ 57,38 ppm e os demais sinais referente aos CH_2 (C_g , C_h e C_i), como podem ser visto na Figura 23.

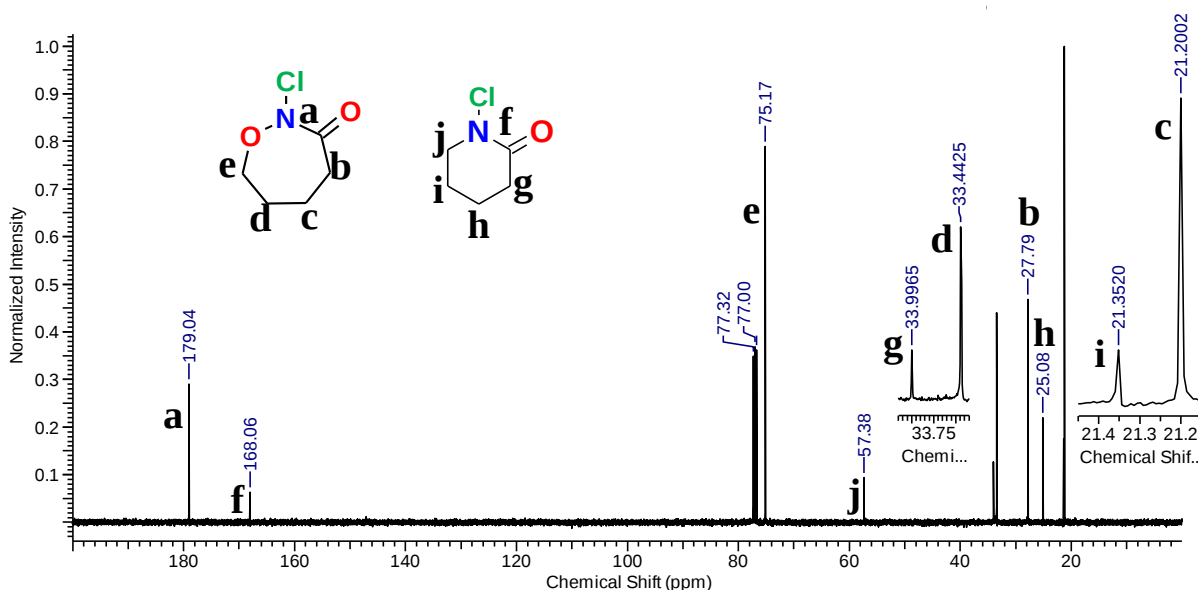


Figura 23 – Espectro de RMN ^{13}C da reação com o **54**.

Analisando a ampliação dos sinais do espectro de RMN ^1H do produto obtido na reação com o **54** (Figura 24), foi possível observar além dos sinais para **48**, a presença de um duplo duplete (2H) em δ 3,75 ppm ($J = 4,4$ e $4,7$ Hz) referente aos hidrogênios H_h , outro tripleto (2H) em δ 2,6 ppm ($J = 5$ Hz) referente aos hidrogênios H_e e um multipletto (4H) no intervalo de δ 1,84-2,01 referente aos hidrogênios H_f e H_g de acordo com o descrito na literatura para o **49**.³⁹

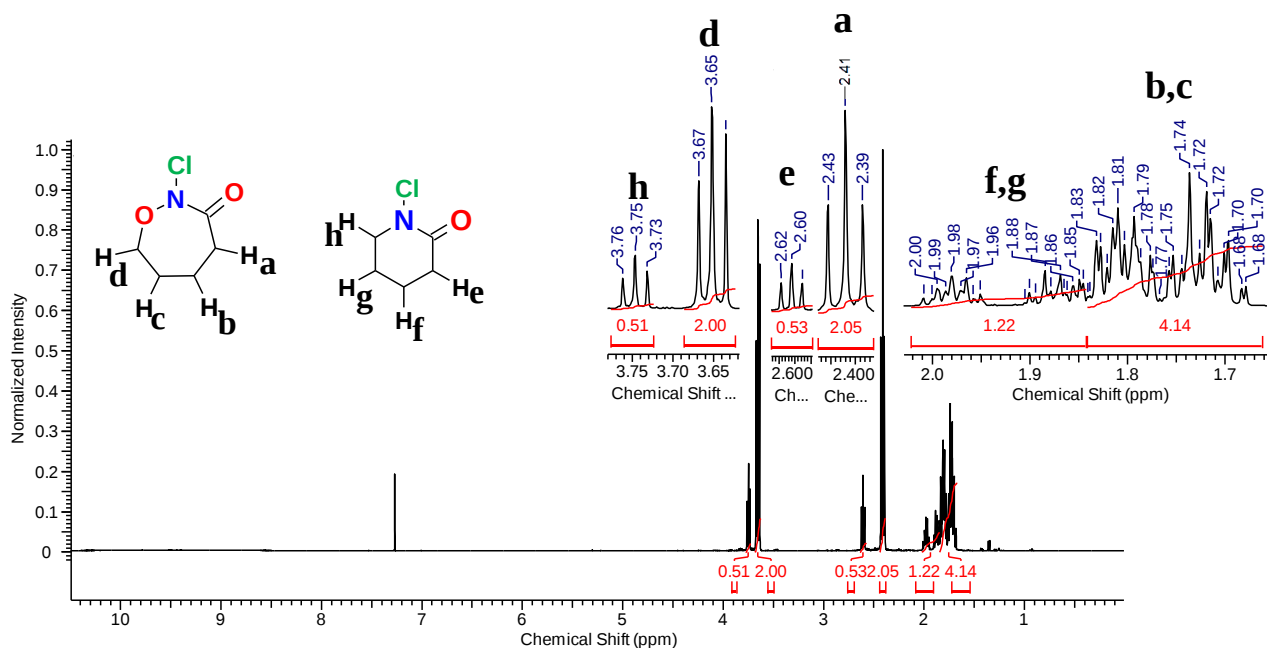
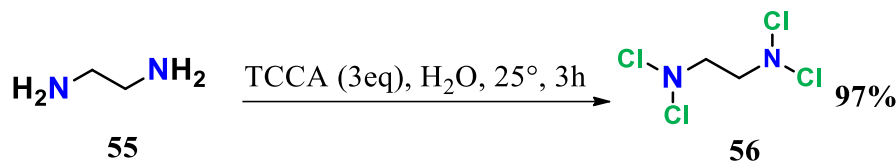


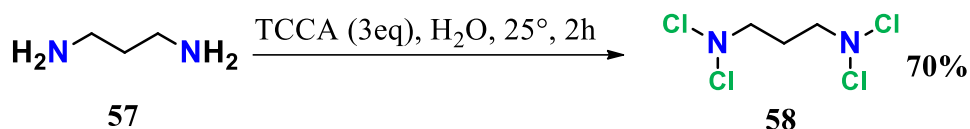
Figura 24 – Espectro de RMN ^1H da reação com o **54**.

Considerando que o mecanismo proposto passa pela abertura de anel e o intermediário alifático que leva à expansão do anel, julgamos interessante aplicar a metodologia desenvolvida em aminas primárias, afim de observar seu comportamento diante do TCCA.

Foram utilizadas então, como reagente de partida, as diaminas **55** e **57**. Estas, foram solubilizada em água, seguido da adição de 3 equivalentes, em mol, de TCCA. Após a extração com DCM e filtração em alumina pode-se obter o **56** e **58** em um rendimento de 97 % e 70% respectivamente (Esquema 14 e 15).



³⁹ Winter, D. K., Drouin, A., Lessard, J. & Spino, C. Photochemical rearrangement of N-chlorolactams: A route to N-heterocycles through concerted ring contraction. *J. Org. Chem.* **75**, 2610–2618 (2010).



Esquema 15 – Síntese do composto bis-N,N-Dicloro alquil amina 58.

Analizando o RMN ^{13}C de 56 (Figura 25) e de 58 (Figura 26), foi possível observar o sinal referente aos C-N (N-Cl_2) com deslocamento em δ 71,96 e 71,9 ppm, respectivamente. Isto difere dos deslocamentos químicos observados quando as aminas de partida foram analisadas, onde temos C-N (N-H_2) com deslocamento em δ 44,9 ppm para 55 (Apêndice C) e 39,6 ppm para 57 (Apêndice D).

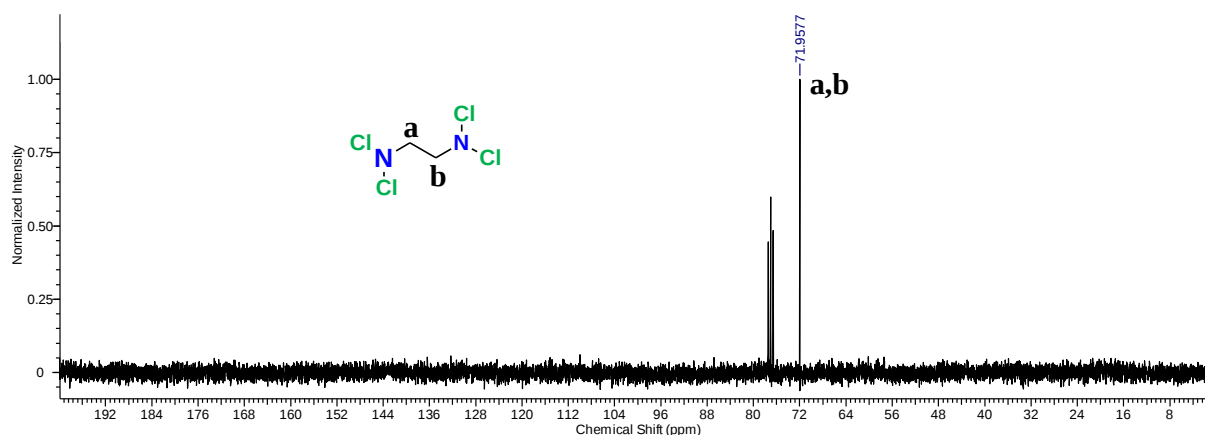


Figura 25 – Espectro de RMN ^{13}C de 56.

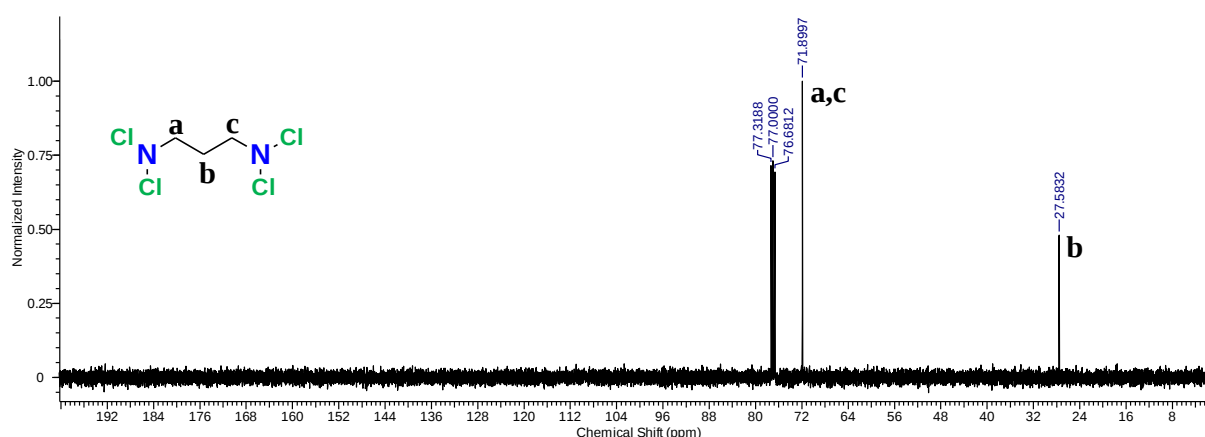
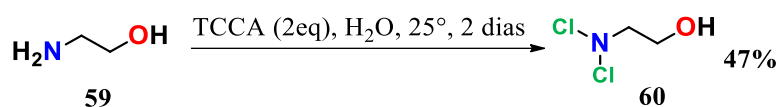


Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C de 58.

Destes experimentos, pôde-se observar que a estrutura cíclica é primordial para a sequência das etapas de oxidação para amidas.

Como o TCCA é utilizado na literatura para oxidar álcool secundários,⁴⁴ investigou-se também se diante de um amino álcool primário seria possível observar a cloração e sua oxidação. Para isto aplicamos o procedimento diante da etanolamina (**59**). Onde, foram adicionados 2 equivalentes, em mol, de TCCA, fazendo uso de banho de gelo, e agitação por 2 dias à temperatura ambiente. Após extração com DCM e filtração em alumina, pôde-se obter o composto **60** em um rendimento de 47 %, que ao ser submetido às análises espectroscópicas de RMN de ^{13}C e ^1H e infravermelho, apresentou-se como uma N,N-Dicloro amino álcool (Esquema 16).



Esquema 16 – Oxidação do amino álcool **59**.

A partir do o RMN ^{13}C de **60** (Figura 27), foi possível observar o sinal referente ao carbono carbinólico (C_b) com deslocamento em δ 77,3 ppm e ao aminólico (C_a) com deslocamento em δ 60,3 ppm.

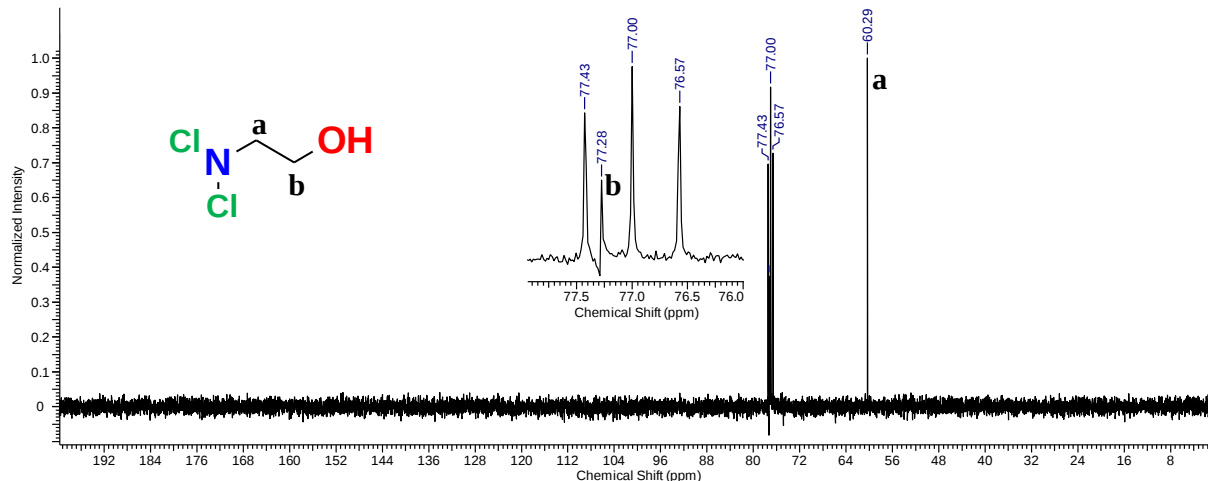


Figura 27 – Espectro de RMN ^{13}C de **60**.

A partir da análise do CG-MS, podemos verificar que se tratava da estrutura de formula molecular $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ devido ao m/z de 128,9 que confere com o íon molecular, bem como, pelas fragmentações características com m/z de 45,03 e m/z de 97,92, correspondente à $[\text{M} - \text{Cl}_2\text{N}]^+$ e $[\text{M} - \text{CH}_3\text{O}]^+$ respectivamente (Figura 28).

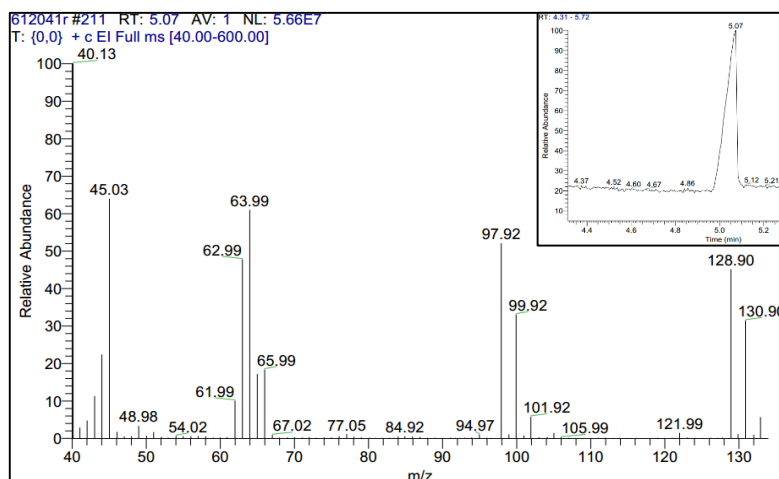


Figura 28 – Espectrometria de massas e cromatograma de **60**.

Partindo de **59**, podemos observar que a função amina teve comportamento idêntico ao das demais estruturas de aminas primárias e assim apenas foi observada a cloração, já a função álcool se manteve inalterada, não sendo observado a oxidação para aldeído.

Ao comparar os espectros de infravermelho das moléculas **56**, **58** e **60** foram observadas bandas características do estiramentos da ligação C-H em $2935\text{--}2983\text{ cm}^{-1}$, da ligação C-N em 1425 cm^{-1} e os estiramentos simétricos e assimétricos da ligação N-Cl em 795 e 560 cm^{-1} , respectivamente (**Figura 29**). Contudo, a amostra **60** possui também um grupo hidroxila, sendo este constatado pelo estiramento em 3300 cm^{-1} característico de -OH e em 1062 cm^{-1} característico da ligação C-O. Mais uma vez, a confirmação dos grupos funcionais das moléculas por IR, corroborou com o que foi observado através das técnicas de RMN e CG-MS.

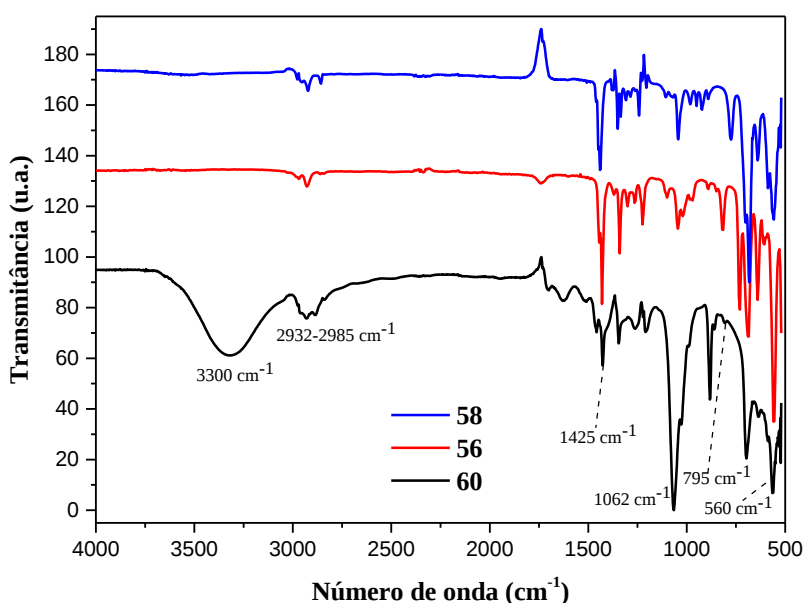
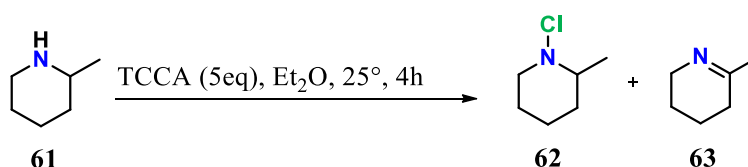


Figura 29 – Comparação de espectroscopia de infravermelho dos composto N-Cl-[1,2]oxazínicos **56**, **58** e **60**.

Buscando ampliar o número de exemplos, bem como estudar o comportamento assimétrico, a metodologia foi aplicada em piperidinas substituídas na posição 2-, visto que na literatura é discutido a interferência de substituintes na posição 2 ou 6 na nucleofilidade de piperidinas, deixando-as menos nucleofílicas.⁶

Sendo assim, foi empregada primeiramente a 2-metilpiperidina (**61**), onde aplicamos a metodologia em éter seco (**Esquema 17**) e em água (**Esquema 18**), e em seguida, usando a 2-etilpiperidina (**66**), aplicamos a metodologia em água (**Esquema 19**). Contudo, em ambos sistemas, não foi possível isolar um produto majoritário, fazendo-se necessário maiores investigações que até o momento não foram concluídas. Entretanto, abrimos aqui uma discussão diante dos primeiros indícios alcançados.

Na reação de **61** em éter (**Esquema 17**) observamos a cloração (**62**), bem como, a formação da imina correspondente (**63**) como pode ser visto no RMN de ¹³C na **Figura 30**.



Esquema 17 – Oxidação da piperidina **61** em éter seco.

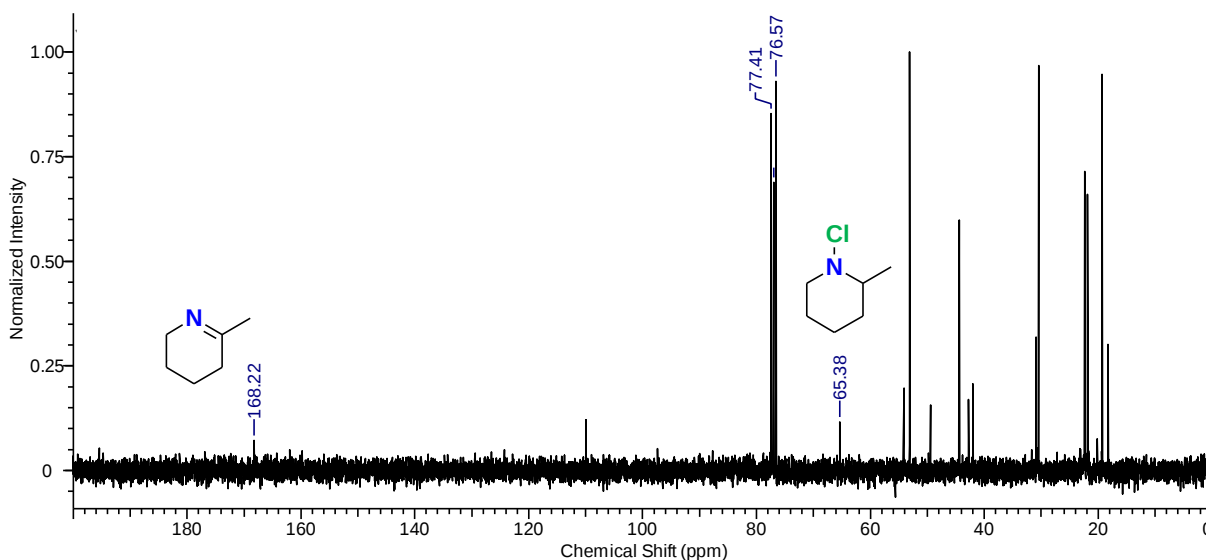
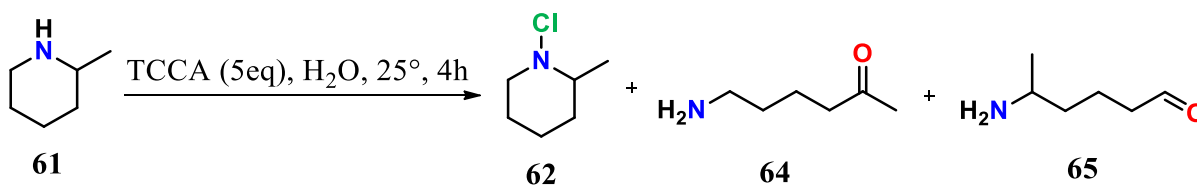


Figura 30 – Espectro de RMN ¹³C de reação com o **61** em éter seco.

⁶ Rubiralta, M. & Giralt, E. Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives. (1991).

Já em água (**Esquema 18**), observa-se além do produto de cloração (**62**) uma mistura de espécies voltadas para abertura de anel a fim de formar a cetona (**64**) e o aldeído (**65**), como pode ser visto no RMN de ^{13}C na **Figura 31**.



Esquema 18 – Oxidação da piperidina **61** em água.

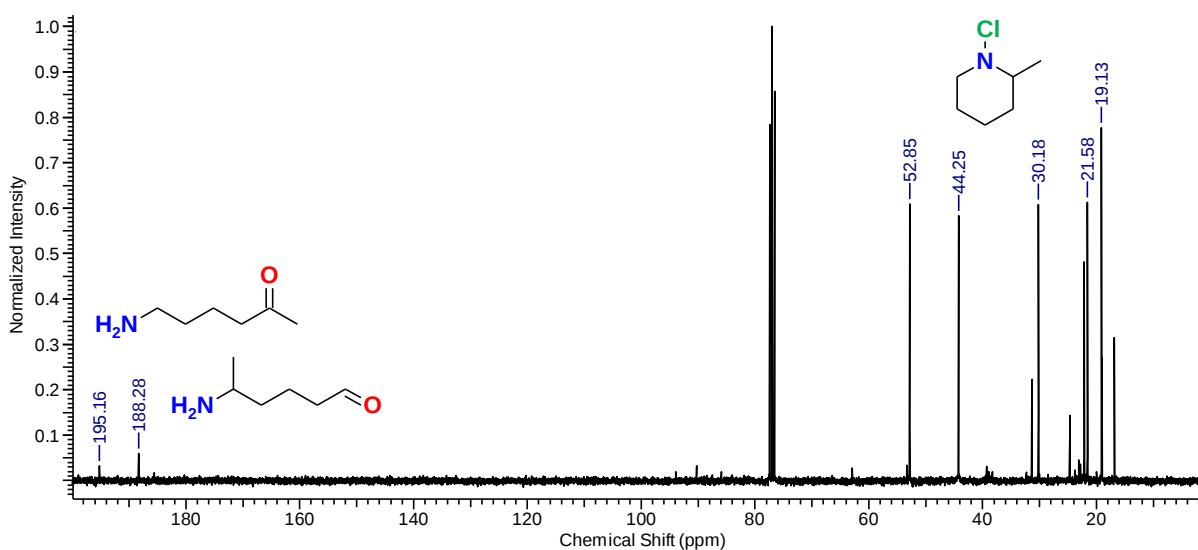
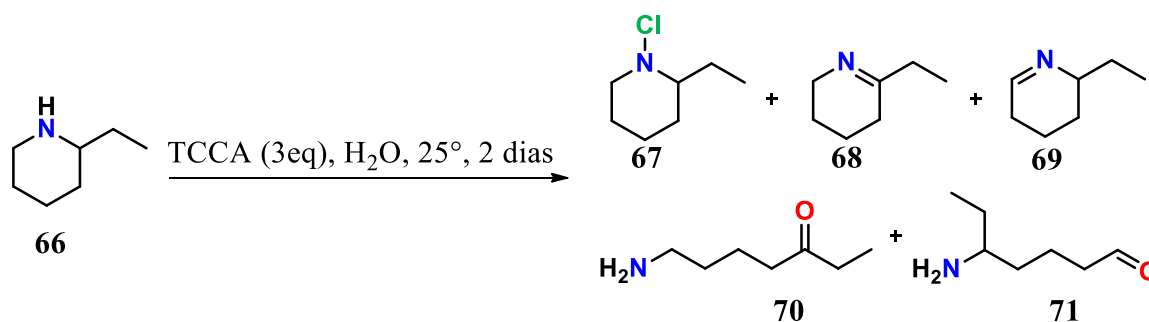


Figura 31 – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o **61** em água.

Quando a metodologia foi então aplicada à **66**, aumentando assim o impedimento estérico na posição 2- (**Esquema 19**), foi observado tanto a reação de cloração (**67**), quanto a formação das iminas (**68**) e (**69**), os quais são esperados que sejam os intermediários que levam à espécies de função cetona (**70**) e aldeído (**71**), respectivamente. Os indícios desta mistura de composto podem ser vistos na **Figura 32**.



Esquema 19 – Oxidação da piperidina **66**.

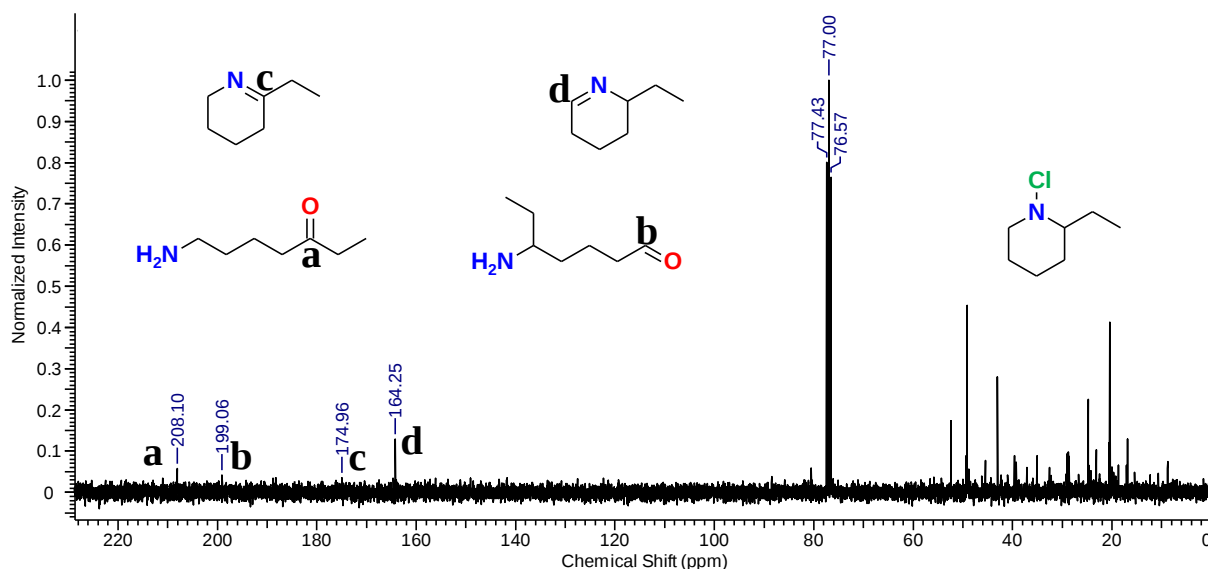
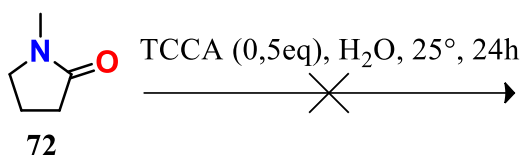


Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o **61**.

Ainda no intuito de investigar diferentes substratos e suas possíveis reatividades, empregou-se a 1-metil-pirrolidin-2-ona (**72**) como reagente de partida. Entretanto, não foi possível constatar nenhum produto (**Apêndice E-1 e E-2**), não sendo observado nem ao menos a cloração, comumente observada em todas as moléculas testadas (**Esquema 20**).

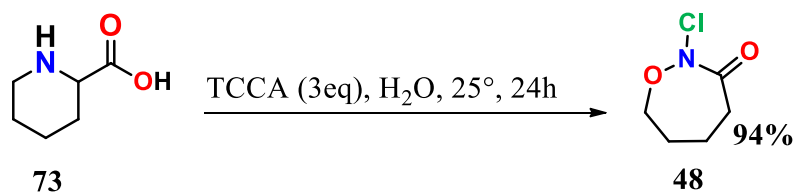


Esquema 20 – Oxidação da pirrolidinona **72**.

Também houve a preocupação de testar a presente metodologia frente a amino ácidos afim de ampliar a aplicação e investigar o desencadeamento da reação. Para isto utilizou-se o ácido pipecólico (**73**) como substrato.

Assim, ao **73** solubilizado em água, foram adicionados 3 equivalentes, em mol, de TCCA, fazendo uso de banho de gelo, e agitação por 24h à temperatura ambiente. Após extração com DCM e filtração em alumina, conseguiu-se obter um óleo amarelo como produto da reação (**Esquema 21**). Entretanto, ao analisar este produto, foi verificado se tratar do mesmo composto obtido quando se partiu de **45**, ou seja o **48**, em rendimento de 94%.

Este resultado se deve a uma descarboxilação de **73** frente ao TCCA⁴⁹, o que justifica a obtenção do mesmo produto **48**, caracterizado por RMN como pode ser visto nos **Apêndices F-1 e F-2**.



Esquema 21 – Oxidação do amino ácido 59.

Após os últimos resultados, pôde-se concluir que a oxazinona de sete membros (**48**) pode ser obtida através da utilização de 3 reagentes diferentes, onde o produto pode ser obtido de forma rápida, limpa e em um processo de purificação simplificado (filtração).

Dos resultados obtidos, é importante ressaltar a obtenção de um único produto, nas reações de amins cíclicas, após expansão de anel, sendo esta realizada em água, com reagentes de fácil acessos e de baixa toxicidade, respeitando alguns princípios da química verde.⁴⁷

⁴⁷ Anastas, P. & Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. Chem. Soc. Rev. 39, 301 (2009).

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Dos estudos realizados, pôde-se concluir que o TCCA pode ser utilizado como um agente halogenante tanto de aminas cíclicas quanto alifáticas. Além disso, seu emprego como agente descarboxilante leva à formação da oxazinona em uma única etapa reacional.

Um dos pontos positivos do método desenvolvido é a preparação dos composto em rendimentos que variam de bons à excelentes. Outra característica é que as reações se mostram bastante limpas, e empregando H₂O como solvente.

Como perspectivas, pretende-se explorar estudos de atividade biológica de todos os compostos preparados, e ampliar o número de funções químicas, capazes de serem utilizados como substratos neste tipo de reação.

Outro estudo que deve ser feito é a utilização dos compostos preparados como eletrófilos frente à reagentes organometálicos. Assim, um novo método de preparar a Clomazona e derivados será estudado (**Figura 33**).

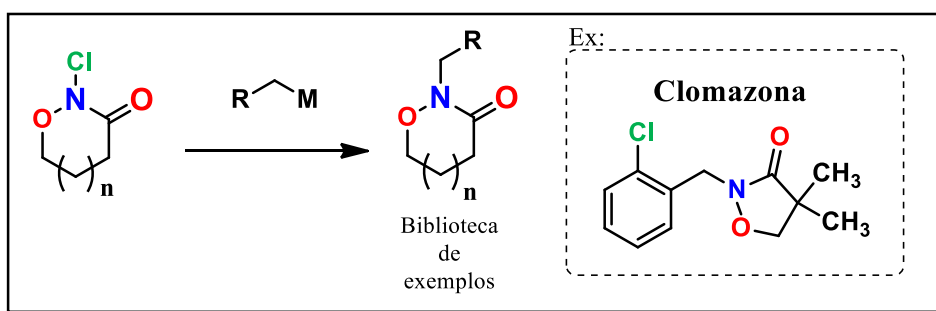


Figura 33 – Preparação de biblioteca de exemplos.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Este trabalho foi desenvolvido no laboratório de catálise orgânica (LCO), localizado no Departamento de Química Fundamental (DQF) no Centro de Ciências Exatas e da Natureza (CCEN) da UFPE.

5.1 Informações gerais, caracterização e análises de dados

Os solventes empregados nesta pesquisa foram utilizados na forma comercial sem purificação prévia, com exceção do Et₂O, que foi purificado por destilação simples utilizando CaCl₂ como agente secante, de acordo com método convencional descrito na literatura.⁵⁰

O acompanhamento da reação foi realizado com o auxílio de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de alumínio (20 cm x 20 cm) TLC Sílica gel 60 F₂₅₄ de marca Merck e zona de concentração de 20 x 2,5 cm

Para revelar as placas de CDD foram utilizadas câmara de iodo, suportado em sílica gel e/ou vanilina sulfúrica, solução preparada com 10g de vanilina, 35 mL de H₂SO₄ e 100 mL de EtOH e 100ml de H₂O destilada.

Os compostos sintetizados foram purificados através de filtração em coluna de óxido de alumínio (Al₂O₃), e submetidos a análises de RMN ¹H, RMN ¹³C, CG-MS e IR.

Para gerar as estruturas das moléculas sintetizadas, suas respectivas nomenclaturas IUPAC e as estruturas dos reagentes de partida, foi utilizado o software ChemBioDraw® versão 12.0.2.

Na aquisições dos FIDS dos espectros de RMN ¹H e ¹³C foram utilizados o espectrômetro da VARIAN® modelo Unity Plus-300 em clorofórmio-*d* (CDCl₃) ou VNRMS 400 MHz (Central analítica / DQF - UFPE). Onde as análise foram realizadas à temperatura ambiente e os deslocamentos químicos expressos em ppm, em relação ao pico residual do CDCl₃ (7,26 ppm) para as análises de RMN ¹H, e em relação ao pico central do CDCl₃ (77,00 ppm) para as de RMN ¹³C.

Para a conversão destes FIDS em seus respectivos espectros e realizar seu tratamento, foram utilizados o software ACD/NMR Processor Academic Edition versão 12.01 e o ACD/ChemSketch versão 12.01.

⁵⁰ Furniss, B. S., Hannaford, a J., Smith, P. W. G. & Tatchell, a R. Vogel's TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5th ED Revised - Brian S. Furniss.pdf. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry 29, 1223–1223 (1989).

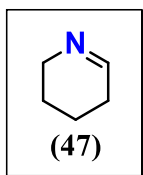
Os espectros de IV foram adquiridos no equipamento FT-IR/FT-NIR Spectrometer, de marca PerkinElmer precisely e modelo Spectrum 400 (LAC / DEQ – UFPE), sendo analisadas por FT-IR com acessório de UATR. E para a formatação destes espectros foi utilizado o software Origin Pró 2015.

As análises de CG-MS foram realizadas no equipamento de GC de modelo TRACE 1300, acoplado ao espectrômetro de massas de modelo ISQ Single Quadrupole MS, ambos de marca Thermo Scientific. Utilizado como detector do GC, o espectrômetro de massas opera com energia de ionização de 70 eV, coluna TGMS-5 (5% - fenil-metilpolisiloxano) de espessura de filme 30 m x 0,25 µm, e gás de arraste Hélio 5.0 analítico. (Central Analítica / DQF – UFPE).

5.2 Preparação de compostos

Os procedimentos experimentais expostos a seguir referem-se aos melhores resultados obtidos.

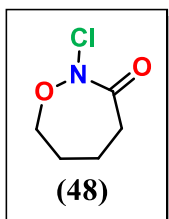
5.2.1 Preparação de piperideína (47)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL, contendo uma solução de piperidina (**45**) (100 mmol) em Et₂O seco (300 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 50 mmol de TCCA. A reação permaneceu sob agitação por um período de 4 hora à temperatura ambiente, seguida de filtração para remover o sólido branco (ICA). O filtrado, N-cloropiperidina (**46**), foi tratado com uma solução básica (200 mmol de KOH em MeOH) e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® munido de papel filtro, e lavada com DCM (3 x 50 mL). Em seguida, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 100 mL) e o combinado orgânico obtido seco com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado em coluna contendo sílica gel como fase estacionária empregando AcOEt como eluente. Após coletar várias frações, acompanhando por CCD, as frações puras foram reagrupadas e concentradas, levando a obtenção de um óleo alaranjado como produto. Rendimento de 60%. **FM** – C₅H₉N; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 22; 25,7; 29; 46; 163.

5.2.2 Preparação de N-cloro-1,2-oxazepan-3-ona (48)

5.2.2.1 Metodologia partindo da piperidina (45)

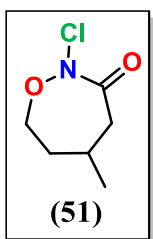


Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL, contendo uma solução 50 mmol de piperidina (45) em água (300 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 250 mmol de TCCA. A reação foi então deixada sob agitação por um período de 4 horas à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® e lavada com DCM (3 x 100 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por filtração em alumina, sendo obtido, após concentração, um óleo amarelo como produto. Rendimento de 94%. **FM** – C₅H₈ClNO₂; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,69-185 (*m*, 4H); δ 2,42 (*dd*, *J* = 7,0 e 7,3 Hz, 2H); δ 3,66 (*dd*, *J* = 6,9 e 6,6, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 21; 27,8; 33; 75; 179. **IV** (cm⁻¹): 576; 753; 1094; 1238; 1417.

5.2.2.2 Metodologia partindo do ácido pipecólico (73)

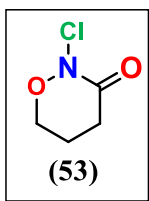
Procedimento similar ao descrito em 5.2.2.1, diferenciado apenas pelo reagente de partida, que foi o ácido pipecólico (1,8 mmol), pelo número de equivalentes de TCCA (5,4 mmol - 3eq), e o tempo de reação que foi de 24 horas. Sendo obtido um óleo amarelo como produto. Rendimento de 94% e caracterização idêntica a descrito em 5.2.2.1.

5.2.3 Preparação de N-cloro-5-metil-1,2-oxazepan-3-ona (51)



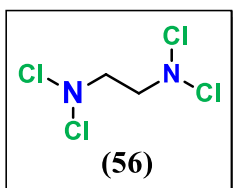
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, contendo 30 mmol de 4-metilpiperidina (50) em água (100 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 90 mmol de TCCA. A reação foi então deixada sob agitação por um período de 5 dias à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® e lavada com DCM (3 x 30 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por filtração em alumina. Sendo obtido, após concentração, um óleo amarelo como produto. Rendimento de 90%. **FM** – C₆H₁₀ClNO₂; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,03 (*d*, *J* = 6,6, 3H); δ 1,62-1,90 (*m*, 2H); δ 2,07-2,15 (*m*, 1H); δ 2,23-2,41 (*m*, 2H); δ 3,62-3,74 (*m*, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 19,7; 27,6; 34; 41; 73,7; 178,6. **IV** (cm⁻¹): 576; 753; 1094; 1238; 1417.

5.2.4 Preparação de N-cloro-1,2-oxazinan-3-ona (53)



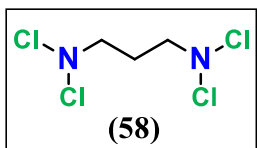
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, contendo 30 mmol de pirrolidina (52) em água (100 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 60 mmol de TCCA. A reação foi então deixada sob agitação *overnight* à temperatura ambiente. Posteriormente a mistura foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® e lavada com DCM (3 x 30 mL). Depois, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por filtração em alumina, sendo obtido, após concentração, um óleo amarelo como produto. Rendimento de 85%. **FM** – C₄H₆ClNO₂; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,08 (*quint.*, *J* = 7, 2H); δ 2,49 (*t*, *J* = 7,44, 2H); δ 3,71 (*t*, *J* = 6,6, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): 23; 30; 74; 178,7. **IV** (cm⁻¹): 576; 753; 1094; 1238; 1417.

5.2.5 Preparação de bis-N,N-Dicloroetano-1,2-diamina (56)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 150 mL, contendo 16,7 mmol de etilenodiamina (55) em água (70 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 50 mmol de TCCA. A reação foi então deixada sob agitação por um período de 3 horas à temperatura ambiente. Após este período, mistura foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® e lavada com DCM (3 x 20 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 40 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por filtração em alumina, sendo obtido, após concentração, um óleo amarelo como produto. Rendimento de 97%. **FM** – C₂H₄Cl₄N₂; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4 (s, 4H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 71,96. **IV** (cm⁻¹): 560; 795; 1425.

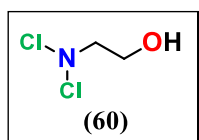
5.2.6 Preparação de bis-N,N-Dicloropropano-1,3-diamina (58)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 150 mL, contendo 16 mmol de diaminopropano (57) em água (60 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 48 mmol de TCCA. A reação foi então deixada sob agitação por um período de 2 horas à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® e lavada com DCM (3 x 20 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 40 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por filtração em alumina, sendo

obtido, após concentração, um óleo amarelo como produto. Rendimento de 70%. **FM** – $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_4\text{N}_2$; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,21 (*quint.*, $J = 6$, 2H); δ 3,73 (*t*, $J = 6$, 4H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 27,6; 71,9. **IV** (cm^{-1}): 560; 795; 1425.

5.2.7 Preparação de 2-(dicloroamina)etanol (**59**)



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 250 mL, contendo 30 mmol de etanolamina (**59**) em água (100 mL), sob banho de gelo, foram adicionados vagarosamente 60 mmol de TCCA. A reação foi então deixada sob agitação por um período de 2 dias à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada à vácuo em funil de Büchner® e lavada com DCM (3 x 30 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e o combinado orgânico obtido foi seco com Na_2SO_4 . O material bruto foi purificado por filtração em alumina, sendo obtido, após concentração, um óleo amarelo como produto. Rendimento de 47%. **FM** – $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$; **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 60,3; 77. **IV** (cm^{-1}): 560; 795; 1062; 1425; 3300.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

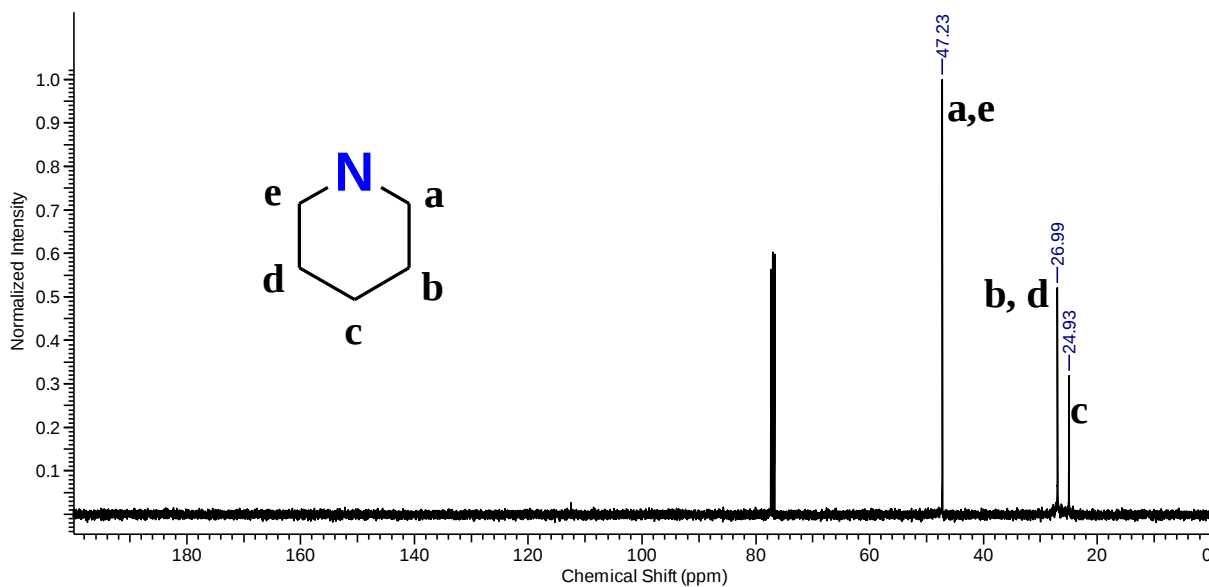
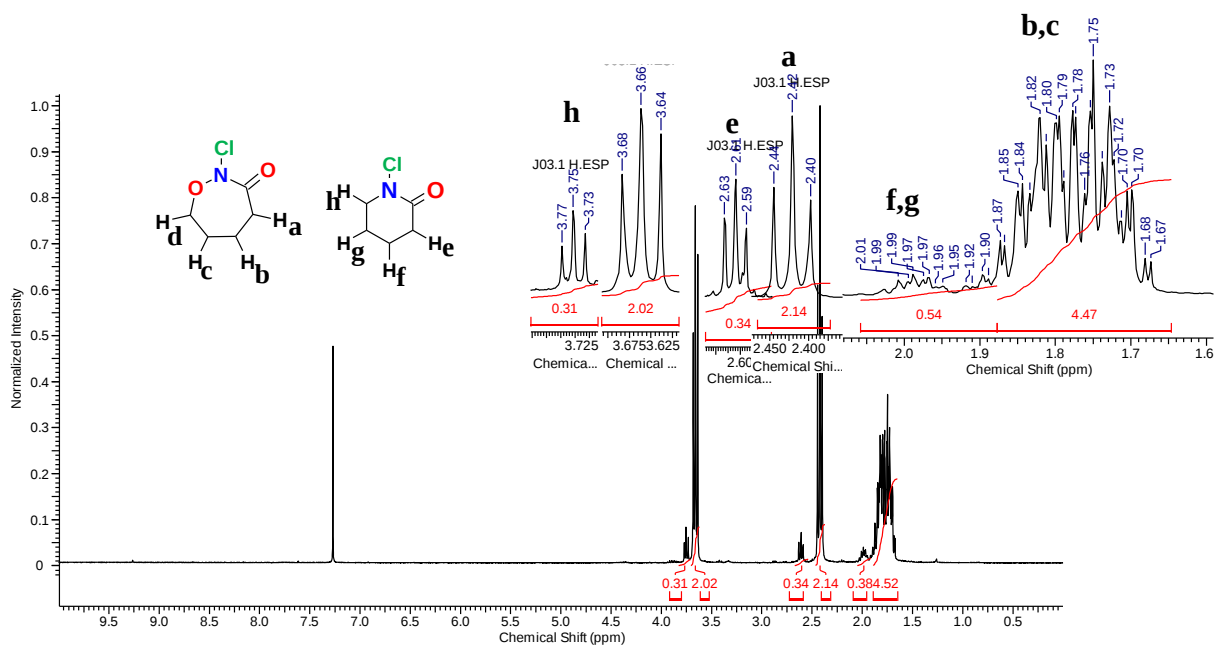
1. Okitsu, O., Suzuki, R. & Kobayashi, S. Efficient synthesis of piperidine derivatives. Development of metal triflate-catalyzed diastereoselective nucleophilic substitution reactions of 2-methoxy- and 2-acyloxypiperidines. *J. Org. Chem.* **66**, 809–823 (2001).
2. Ilkei, V., Faragó, K., Sánta, Z., Dékány, M. & Hazai, L. The First Synthesis of Sessiline. 309–313 (2014).
3. Ilkei, V. *et al.* A simple synthesis of bannucine and 5'-epibannucine from (-)-vindoline. *Tetrahedron* **71**, 9579–9586 (2015).
4. Li, X. *et al.* Original and efficient synthesis of D-cycloserine. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **343**, 473–475 (2010).
5. Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Shustov, G. V & Akuche, C. I. Cyclic hydroxamates, especially multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones. *Can. J. Chem.* **81**, 937–960 (2003).
6. Rubiralta, M. & Giralt, E. *Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*. (1991).
7. Kobayashi, S. *et al.* Catalytic asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids febrifugine and isofebrifugine and their biological activity. *J. Org. Chem.* **64**, 6833–6841 (1999).
8. Keller, T. L. *et al.* Halofuginone and other febrifugine derivatives inhibit prolyl-tRNA synthetase. *Nat. Chem. Biol.* **8**, 311–317 (2012).
9. Zaidan, R. K., Smullen, S. & Evans, P. Asymmetric synthesis of (+)- and (-)-deoxyfebrifugine and deoxyhalofuginone. *Tetrahedron Lett.* **56**, 6433–6435 (2015).
10. Monaco, M. R., Renzi, P., Scarpino Schietroma, D. M. & Bella, M. Biomimetic organocatalytic asymmetric synthesis of 2-substituted piperidine-type alkaloids and their analogues. *Org. Lett.* **13**, 4546–4549 (2011).
11. Badalà, F., Nouri-mahdavi, K. & Raoof, D. A. NIH Public Access. *Computer (Long. Beach. Calif)*. **144**, 724–732 (2008).
12. Assaf, Z. *et al.* Identification and application of enantiocomplementary lactamases for Vince lactam derivatives. *ChemCatChem* **6**, 2517–2521 (2014).
13. Elkanzi, N. Short Review on Synthesis of Thiazolidinone and β -Lactam. *Nature* **1**, 24–51 (2013).
14. Pei, Z. *et al.* Discovery and structure - Activity relationships of piperidinone- and piperidine-constrained phenethylamines as novel, potent, and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *J. Med. Chem.* **50**, 1983–1987 (2007).

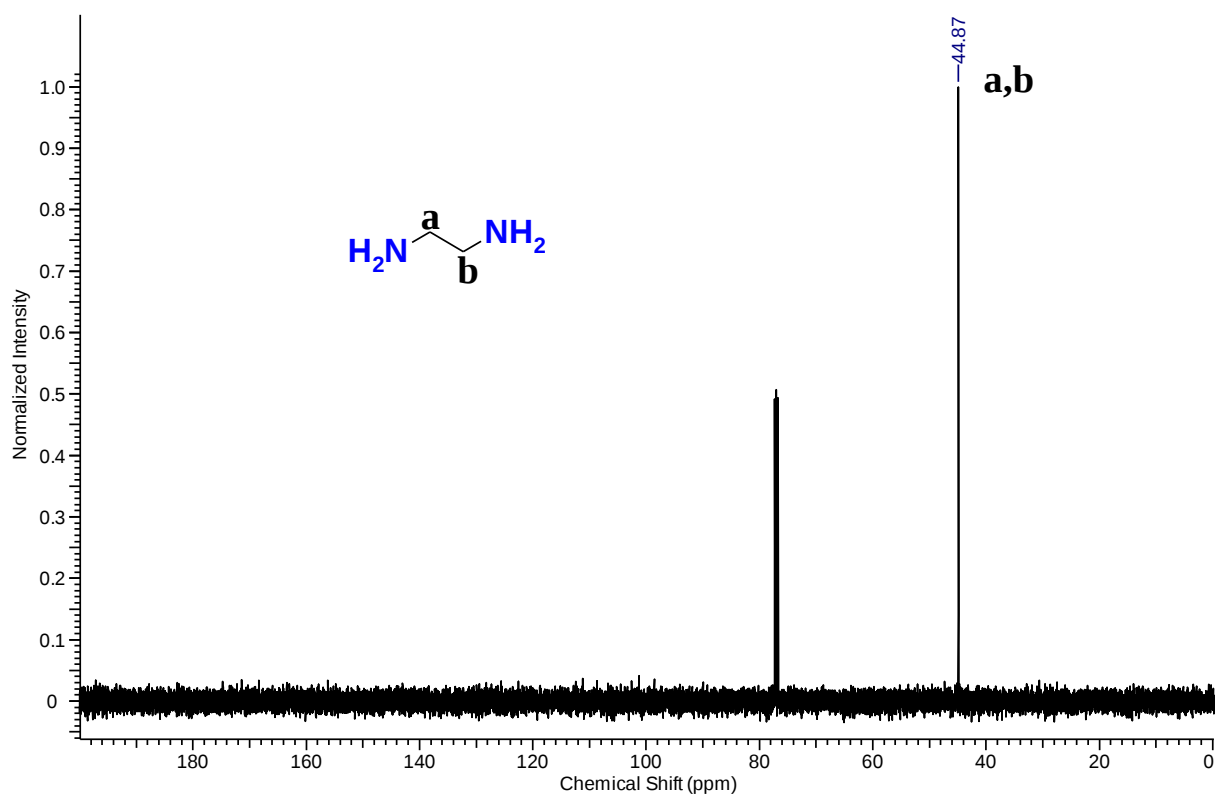
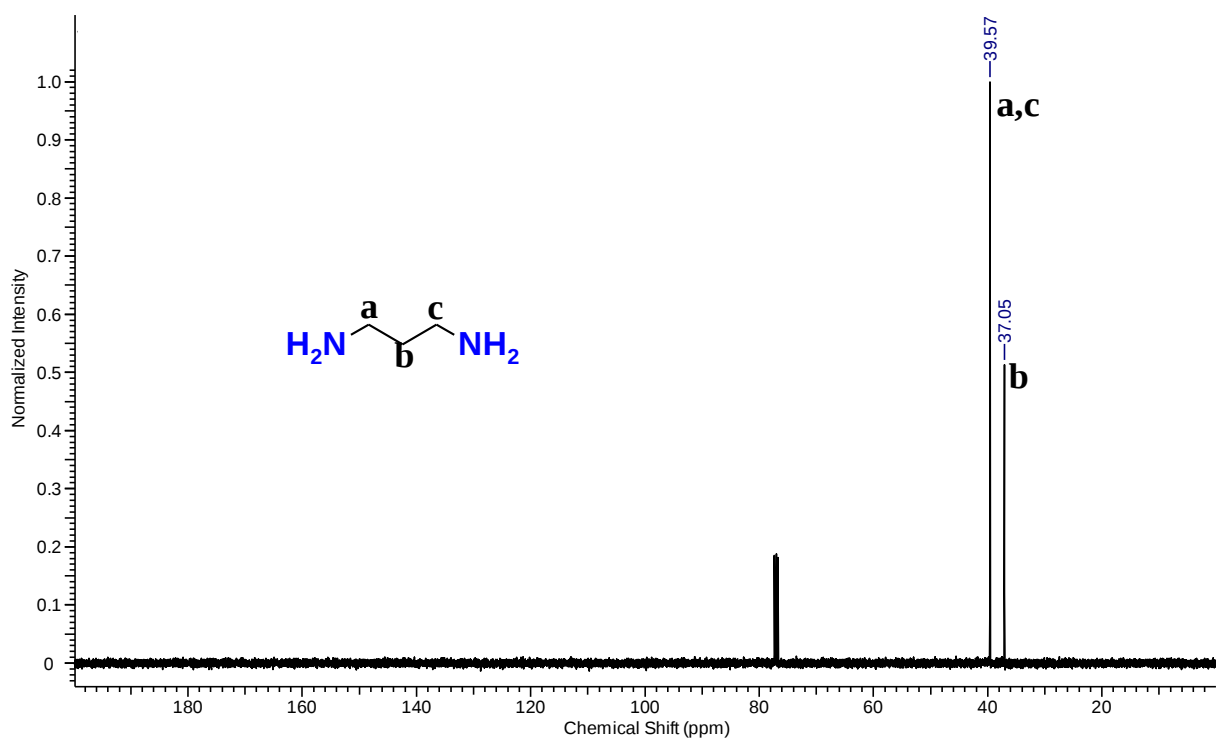
15. Lee, S., Ji, J., Shin, K. H. & Kim, B. K. Sessiline, a new nitrogenous compound from the fruits of *Acanthopanax sessiliflorus*. *Planta Med.* **68**, 939–941 (2002).
16. Layer, R. W. The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* **63**, 489–510 (1966).
17. Chen, B., Wang, L. & Gao, S. Recent Advances in Aerobic Oxidation of Alcohols and Amines to Imines. *ACS Catal.* **5**, 5851–5876 (2015).
18. Belowich, M. E. & Stoddart, J. F. Dynamic imine chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 2003 (2012).
19. Gomm, A., Lewis, W., Green, A. P. & O'Reilly, E. A New Generation of Smart Amine Donors for Transaminase-Mediated Biotransformations. *Chem. - A Eur. J.* **22**, 12692–12695 (2016).
20. Keske, H., Möhrle, H. & Zimmermann, G. Determination of the Configuration and Conformation of alpha-, beta-, and Isotripiperidine by Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Org. Chem.* **42**, 66–72 (1977).
21. Guillemin, J. C., Denis, J. M., Lasne, M. C. & Ripoll, J. L. Synthèse d'imines cycliques non-stabilisées par réactions gaz-solide sous vide et thermolyse-éclair (1,2). *Tetrahedron* **44**, 4447–4455 (1988).
22. Harada, K., Mizoe, Y. & Furukawa, J. K. HARADA, Y. MIZOE, J. FURUKAWA and. (1969).
23. Otero, a, Chapela, M. J., Atanassova, M., Vieites, J. M. & Cabado, a G. Cyclic Imines: Chemistry and Mechanism of Action: A Review NDALL DR, 1984, ACS SYMPOSIUM SERIES, V262, P225. *Chem. Res. Toxicol.* **24**, 1817–1829 ST–Cyclic Imines: Chemistry and Mecha (2011).
24. Van, T. N. & De Kimpe, N. New synthesis of the alkaloid polonicumtoxin C. *Tetrahedron* **56**, 7969–7973 (2000).
25. Romo, A., Gruner, W. & Jefferson, M. E. Communications to the editor. **77**, 2344–2345 (1955).
26. Hodge, E. B. Synthesis of D-4-amino-3-isoxazolido. Research, Development & Engineering Division **77**, 2346–2347 (1955).
27. Khomutov, R. M. *et al.* Synthesis of tetrahydro-1,2-oxazin-3-one. **6**, 1074-1076, (1962).
28. Khomutov, R. M. *et al.* Hydroxylamine derivatives. **12**, 2161-2166, (1962).
29. Hwang, T. J. *et al.* Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **17**, 1257–1266 (2013).
30. Silva, M. D. S. *et al.* Nanopartículas de alginato como sistema de liberação para o herbicida clomazone. *Quim. Nova* **33**, 1868–1873 (2010).

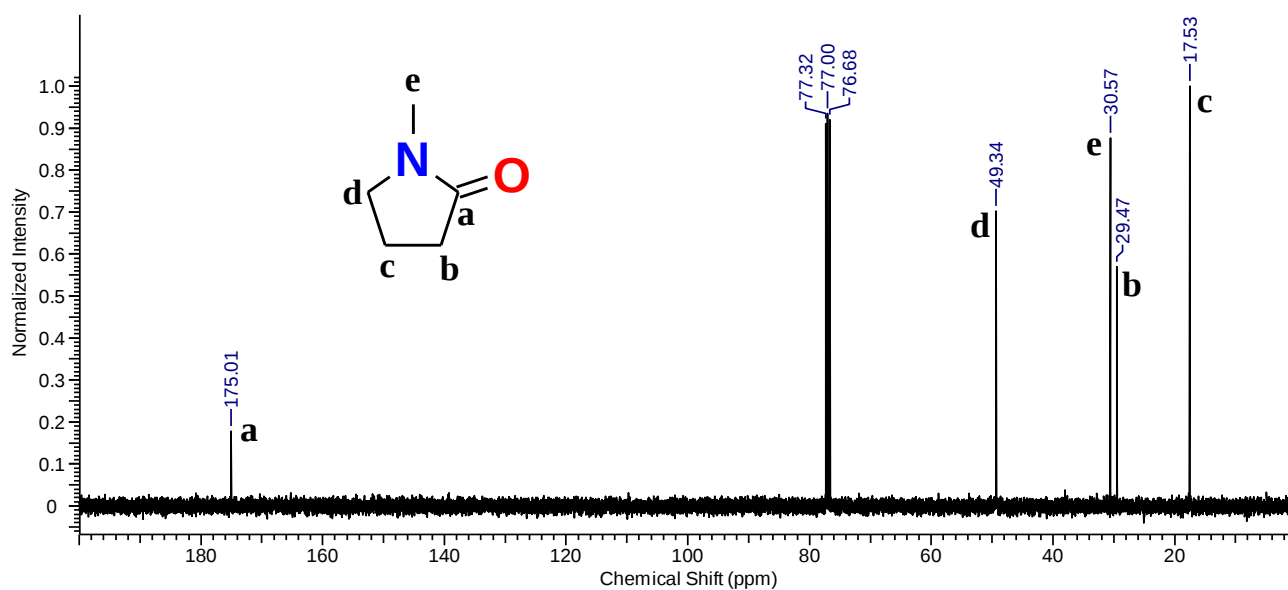
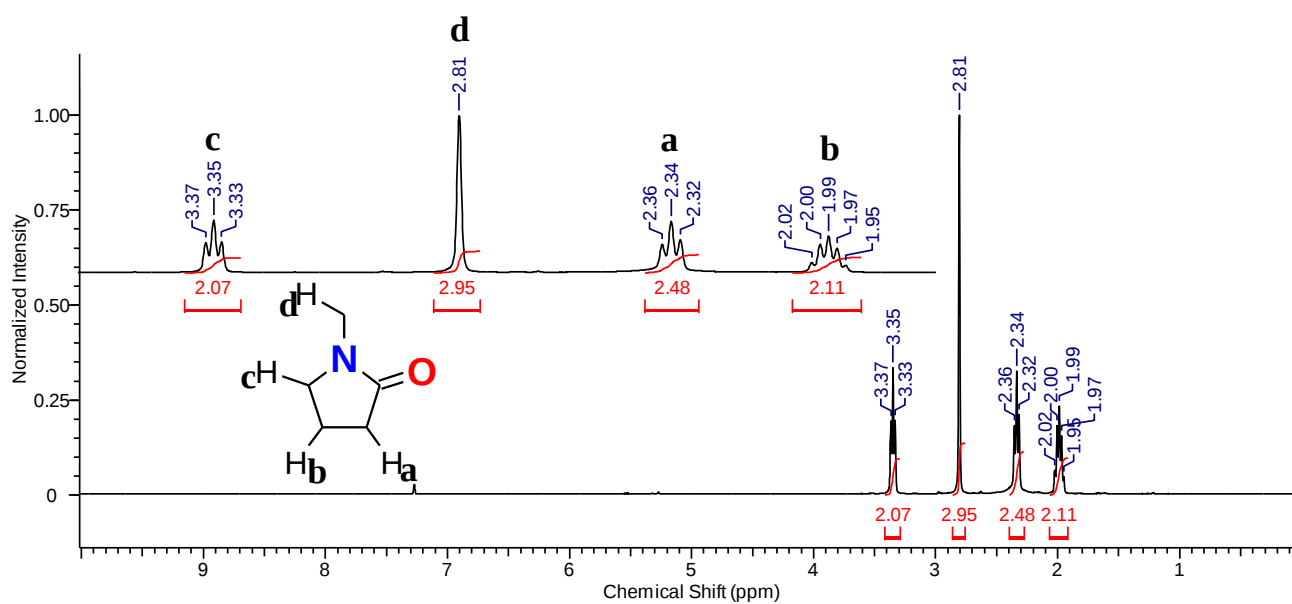
31. Wessjohann, L. A. Synthesis of natural-product-based compound libraries. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **4**, 303–309 (2000).
32. Vashchinkina, E. *et al.* GABA site agonist gaboxadol induces addiction-predicting persistent changes in ventral tegmental area dopamine neurons but is not rewarding in mice or baboons. *J Neurosci* **32**, 5310–5320 (2012).
33. Krogsgaard-Larsen, P. *et al.* 4,5,6,7-Tetrahydroisothiazolo[5,4-c]pyridin-3-ol and related analogs of THIP. Synthesis and biological activity. *J. Med. Chem.* **26**, 895–900 (1983).
34. [ziacutetkovaacute1974.pdf](#).
35. Diwischek, F. Development of synthesis pathways and characterization of cerulenin analogues as inhibitors of the fatty acid biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis* and of efflux pump resistant *Candida albicans*. 225 (2008).
36. Wolfe, S. *et al.* 5-hydroxy[1,2]oxazinan-3-ones as potential carbapenem and D-Ala-D-Ala surrogates. *Can. J. Chem.* **81**, 915–936 (2003).
37. Shustov, G. V, Chandler, M. K. & Wolfe, S. Stereoselective synthesis of multiply substituted [1,2]oxazinan-3-ones via ring-closing metathesis. *Can. J. Chem.* **83**, 93–103 (2005).
38. Curini, M., Epifano, F., Marcotullio, M. C., Rosati, O. & Tsadjout, A. N-chlorination of amides and carbamates by oxone® and sodium chloride. *Synlett* 813–814 (2000).
39. Winter, D. K., Drouin, A., Lessard, J. & Spino, C. Photochemical rearrangement of N-chlorolactams: A route to N-heterocycles through concerted ring contraction. *J. Org. Chem.* **75**, 2610–2618 (2010).
40. Back, G., Chau, H., Dyck, P., Patricia, A. N. D. & Gladstone, L. The synthesis of some novel N-chloro-ATM-4-azasteroids by efficient N-chlorination of azasteroid lactams with trichloroisocyanuric acid. (1991).
41. Back, T. G. & Brunner, K. N-Chloroazasteroids: Preparation of a Novel Class. **6**, 1233–1235
42. Imines, E. N. A., Back, T. G. & Brunner, K. N-Chloroazasteroids : A Novel Class of Reactive Steroid Analogues . Preparation , Reaction with Thiols , and Photochemical Conversion to. *J. Org. Chem.* **54**, 1904–1910 (1989).
43. Golebiewski, W. M. & Gucoma, M. Applications of N-chlorosuccinimide in organic synthesis. *Synthesis (Stuttg)*. 3599–3619 (2007).
44. Tilstam, U. & Weinmann, H. Trichloroisocyanuric acid: A safe and efficient oxidant. *Org. Process Res. Dev.* **6**, 384–393 (2002).

45. Luca, L. De, Giacomelli, G., Porcheddu, A. & Chimica, D. A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds LETTERS A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *Synthesis (Stuttg)*. 5–7 (2001). doi:10.1021/ol016501m
46. Da Silva, F. M., De Lacerda, P. S. B. & Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável química verde. *Quim. Nova* **28**, 103–110 (2005).
47. Anastas, P. & Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 301 (2009).
48. Cunha, A. C., Menezes, F., Cecília, M., Souza, B. V. De & Francisco, V. Revisão. **29**, 520–527 (2006).
49. Ramachandran, M. S. *et al.* N-Cholorosuccinimide-Promoted Oxidadtive Decarbolxylation of α -Amino Acids in Aqueous Alkaline Medium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2397-2403 (1990).
50. Furniss, B. S., Hannaford, a J., Smith, P. W. G. & Tatchell, a R. Vogel's TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5th ED Revised - Brian S. Furniss.pdf. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **29**, 1223–1223 (1989).

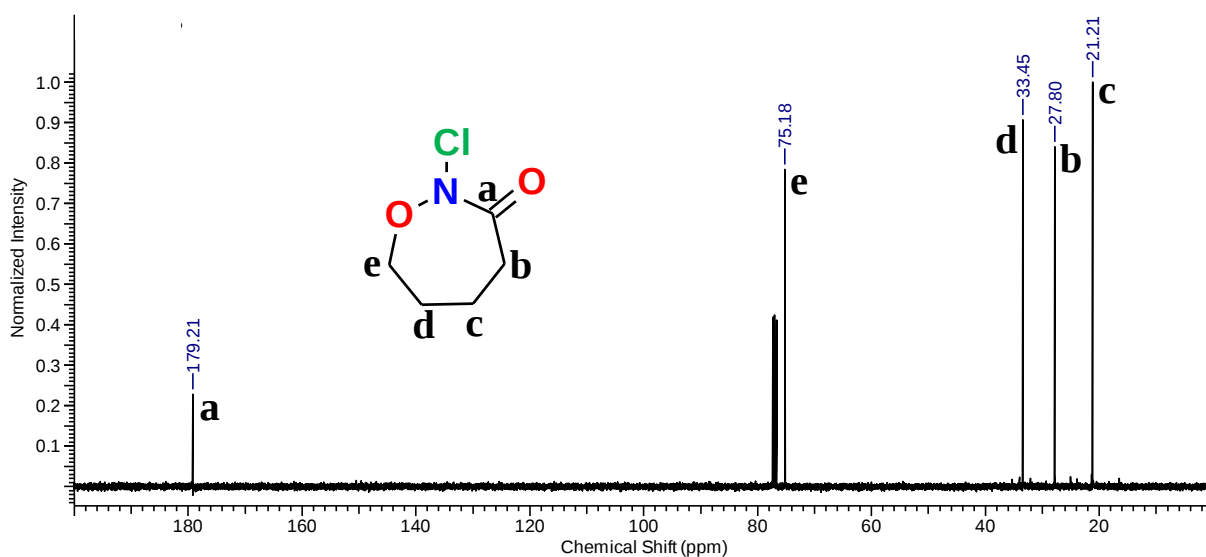
APÊNDICES

APÊNDICE A – Espectro de RMN ^{13}C de 45APÊNDICE B – Espectro de RMN ^1H de 48 e 49

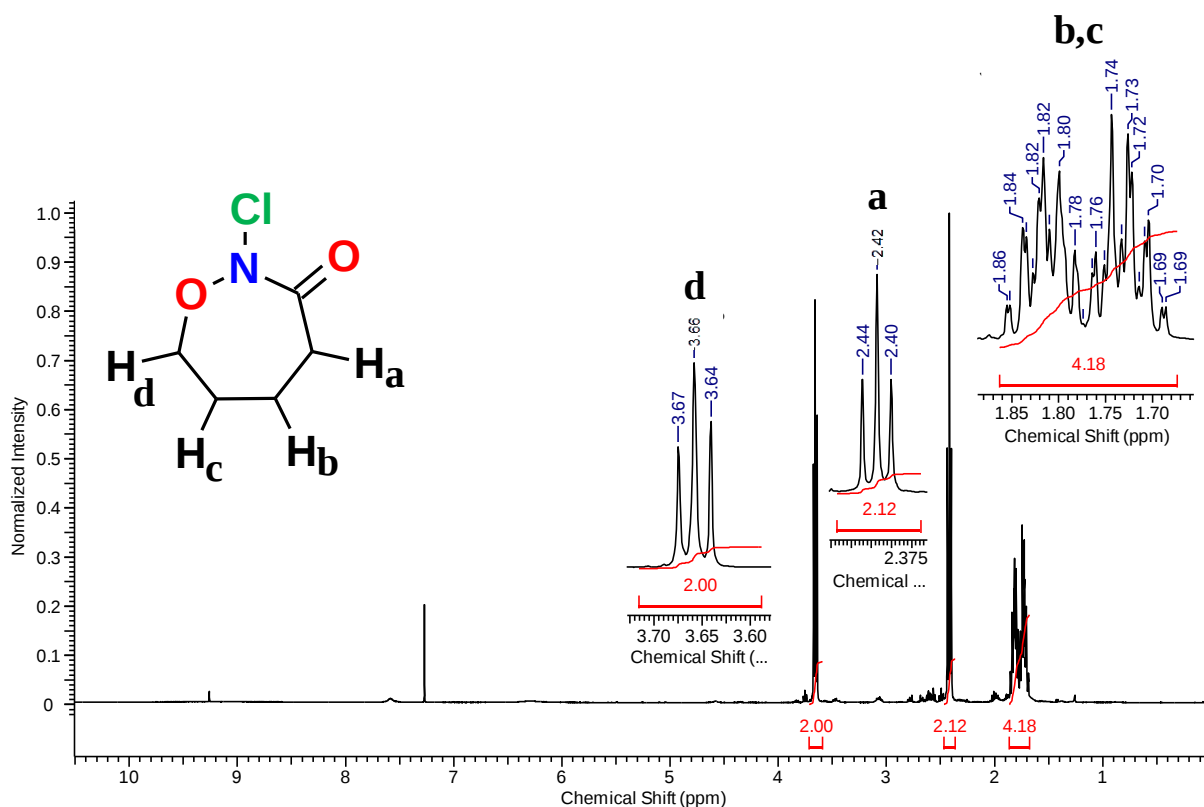
APÊNDICE C – Espectro de RMN ^{13}C de 55APÊNDICE D – Espectro de RMN ^{13}C de 57

APÊNDICE E-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 72APÊNDICE E-2 – Espectro de RMN ^1H de 72

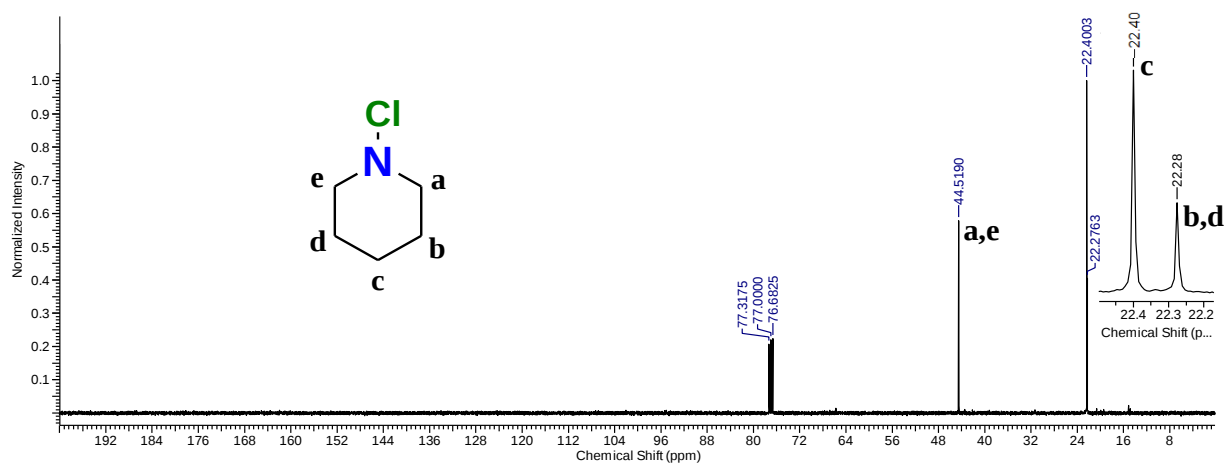
APÊNDICE F-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 48



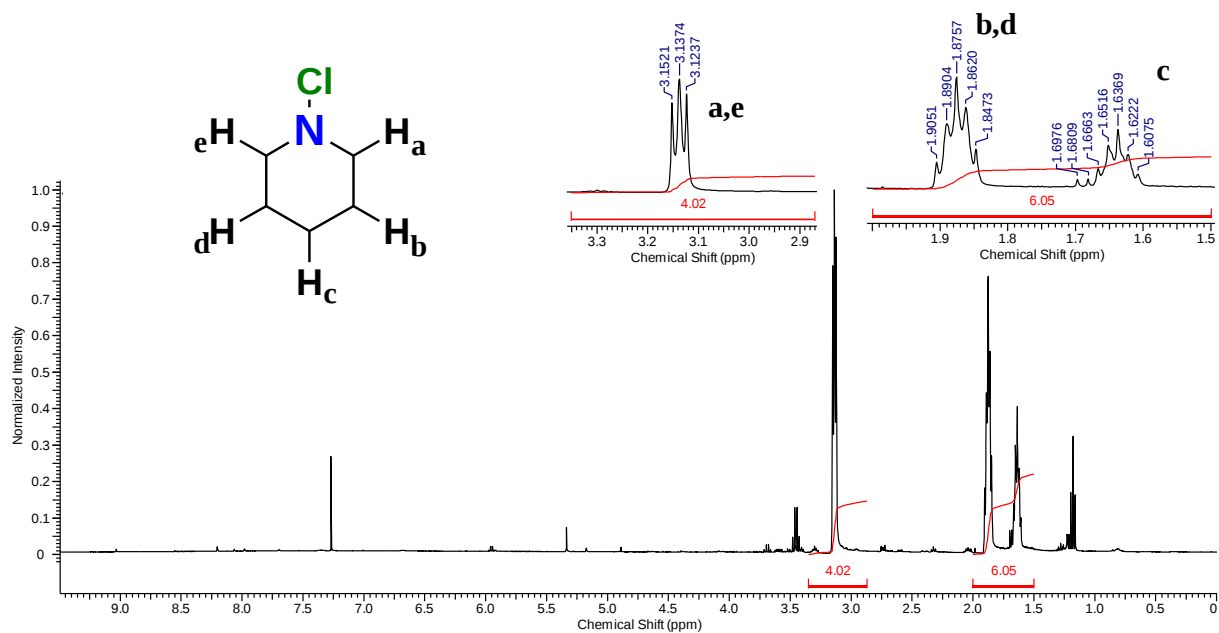
APÊNDICE F-2 – Espectro de RMN ^1H de 48



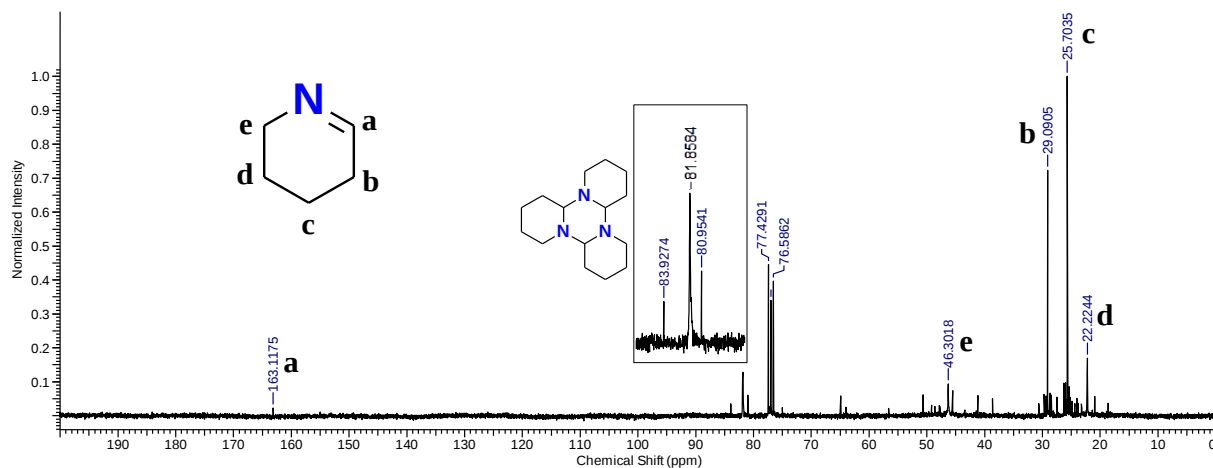
APÊNDICE G-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 46



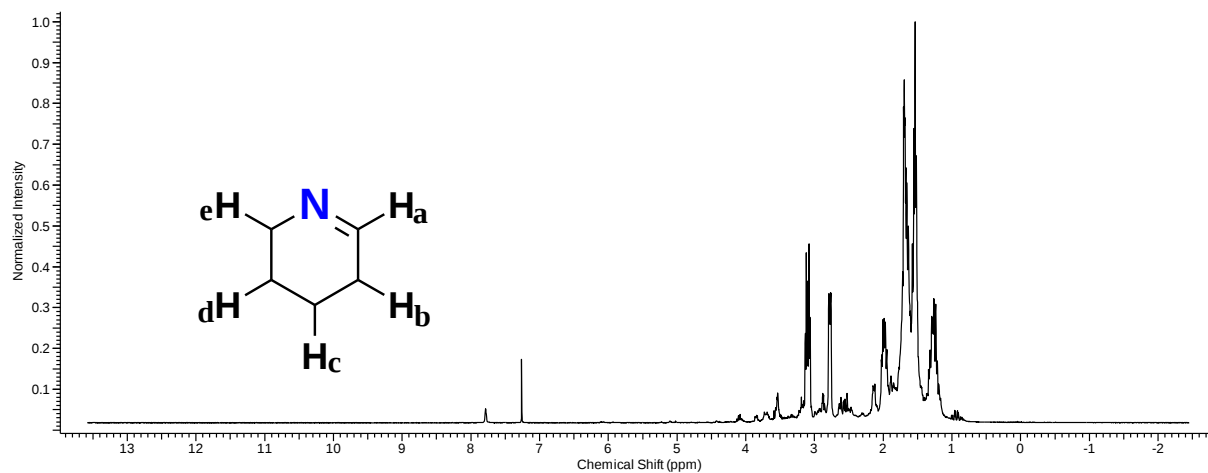
APÊNDICE G-2 – Espectro de RMN ^1H de 46



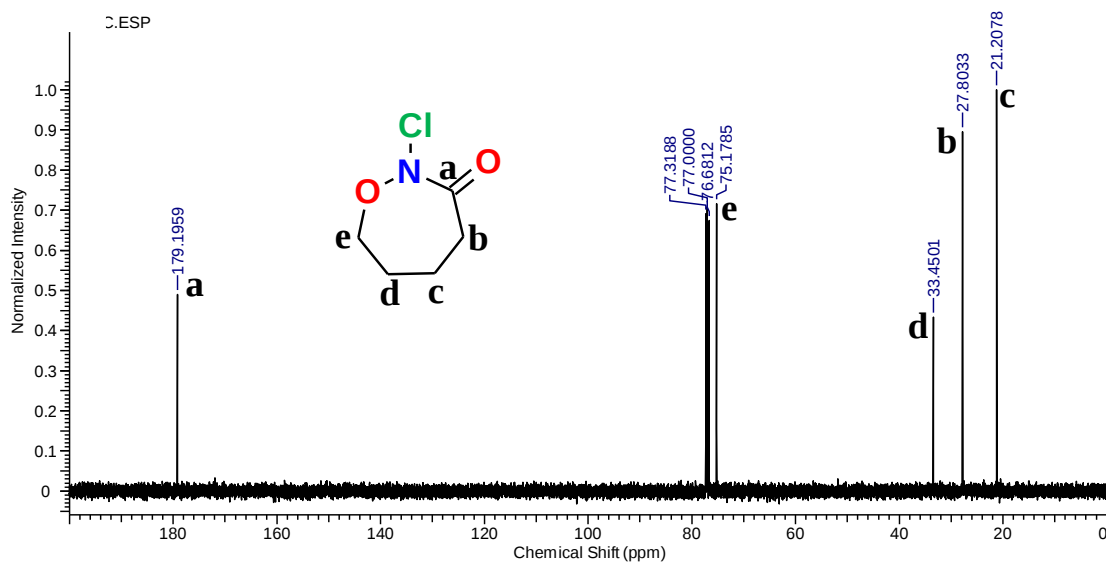
APÊNDICE H-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 47



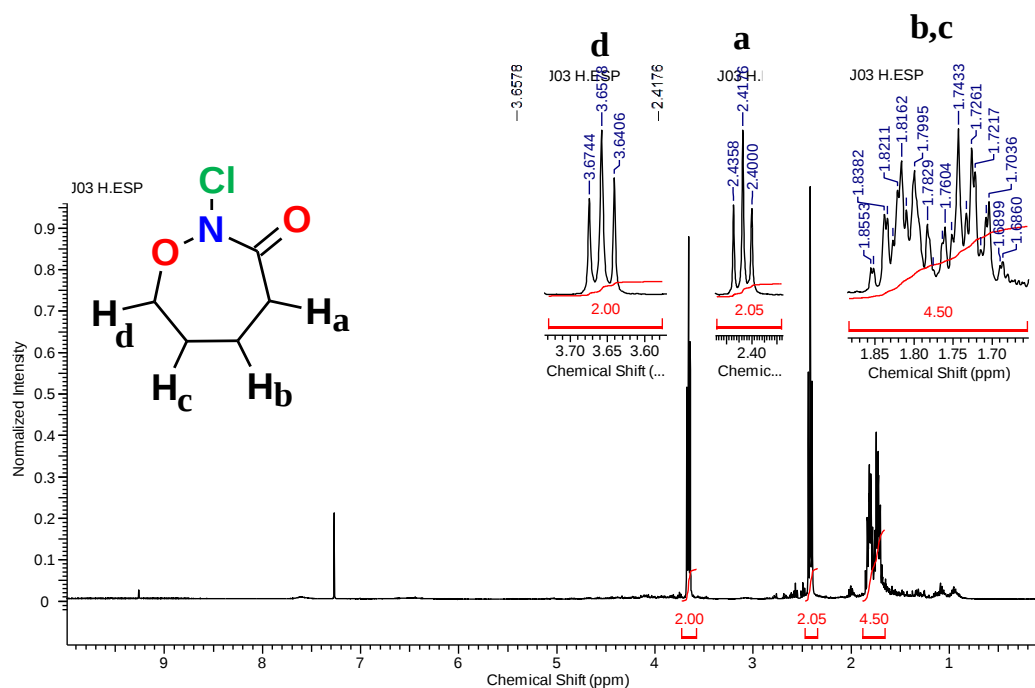
APÊNDICE H-2 – Espectro de RMN ^1H de 47



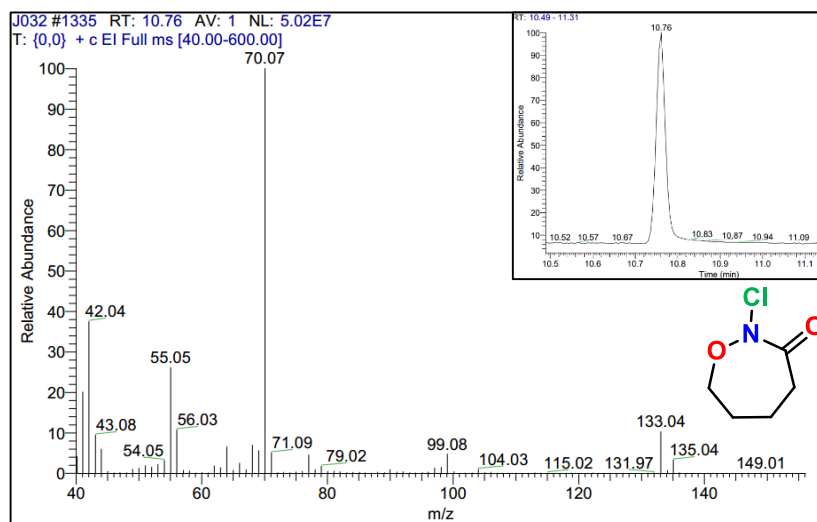
APÊNDICE I-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 48



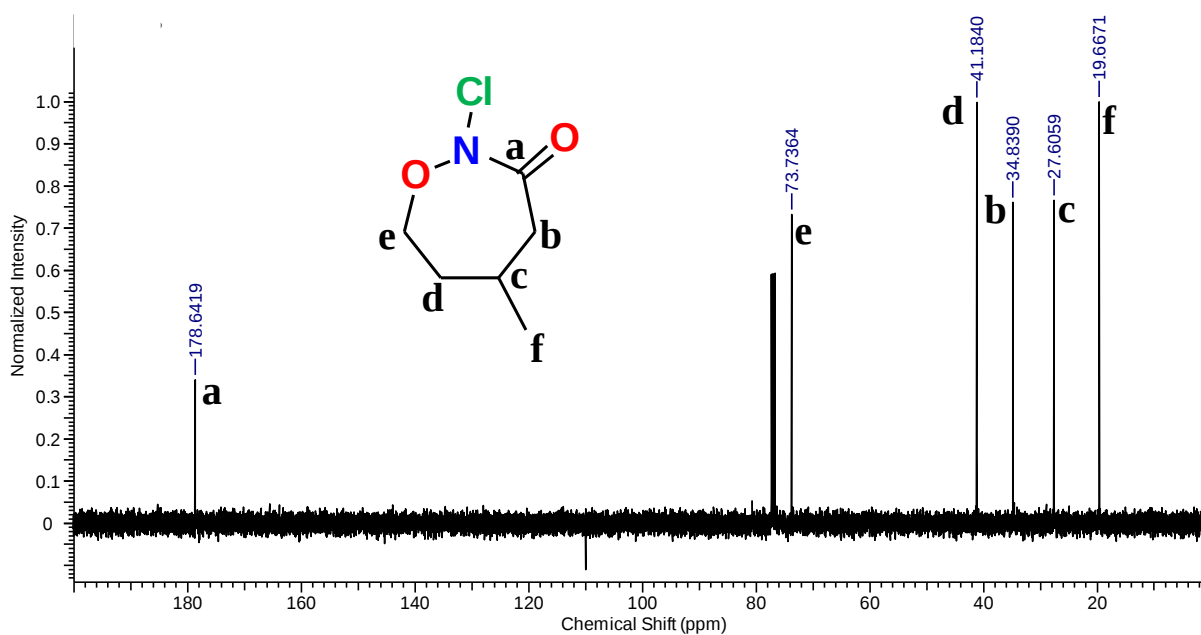
APÊNDICE I-2 – Espectro de RMN ^1H de 48



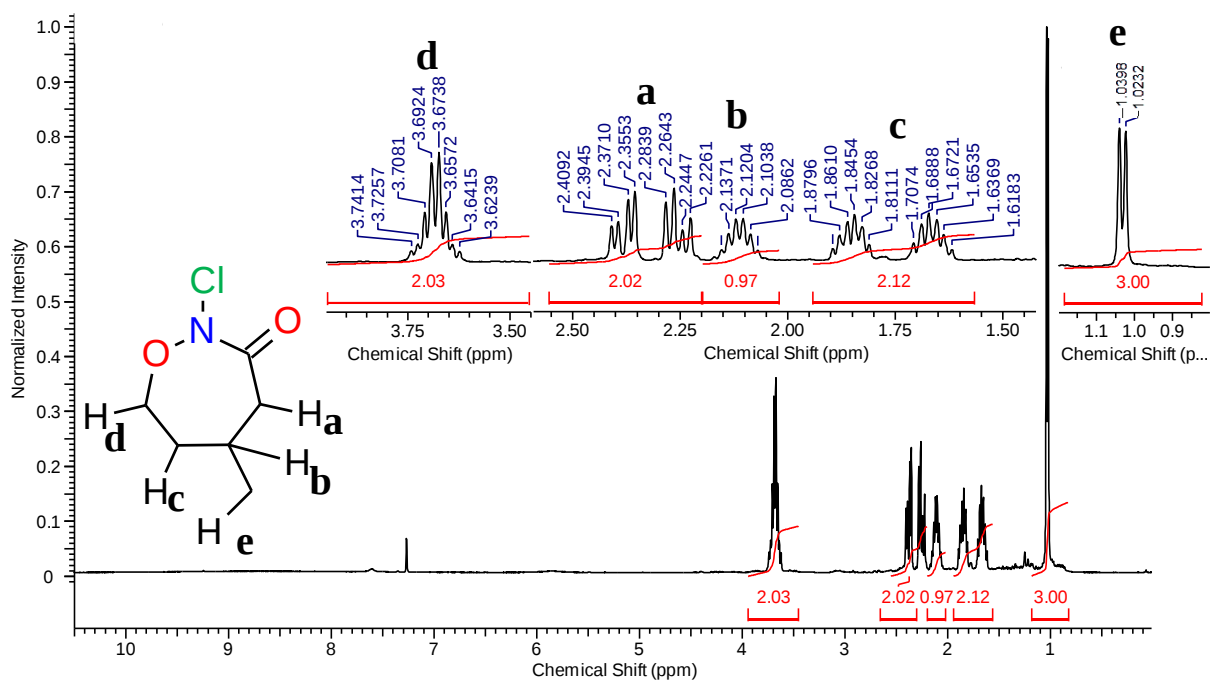
APÊNDICE I-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 48



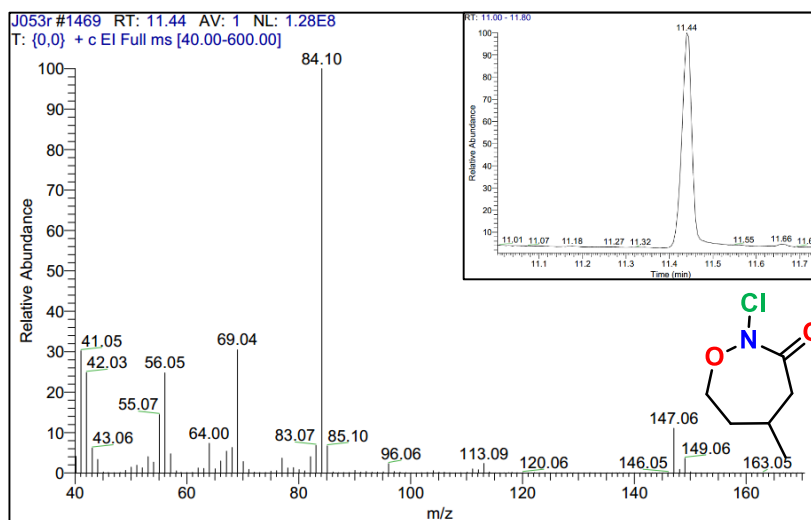
APÊNDICE J-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 51



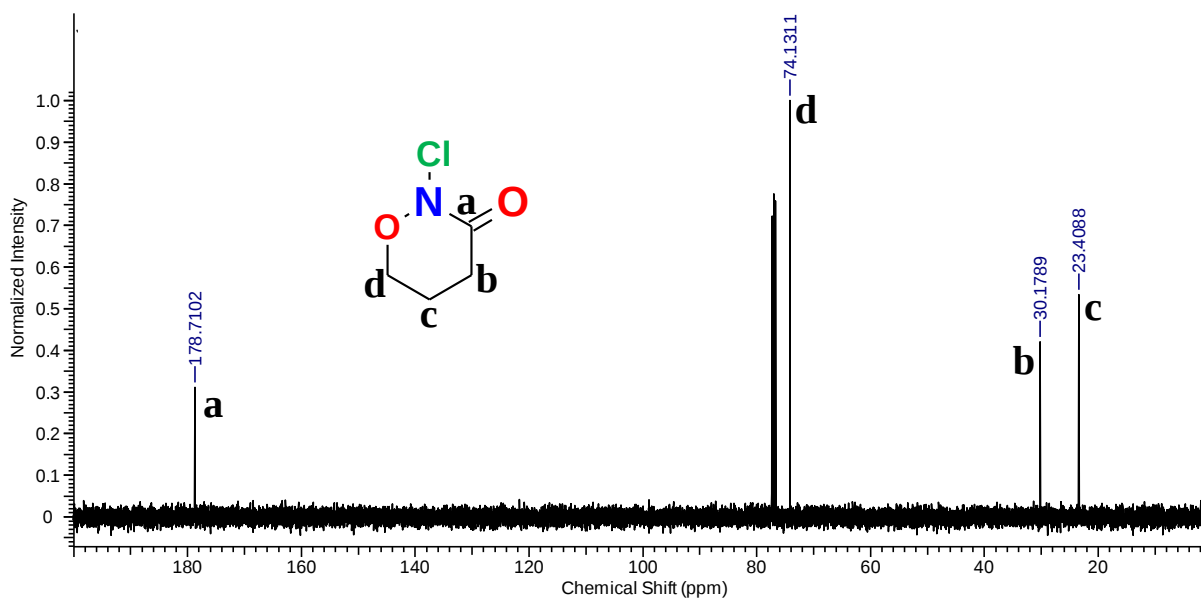
APÊNDICE J-2 – Espectro de RMN ^1H de 51



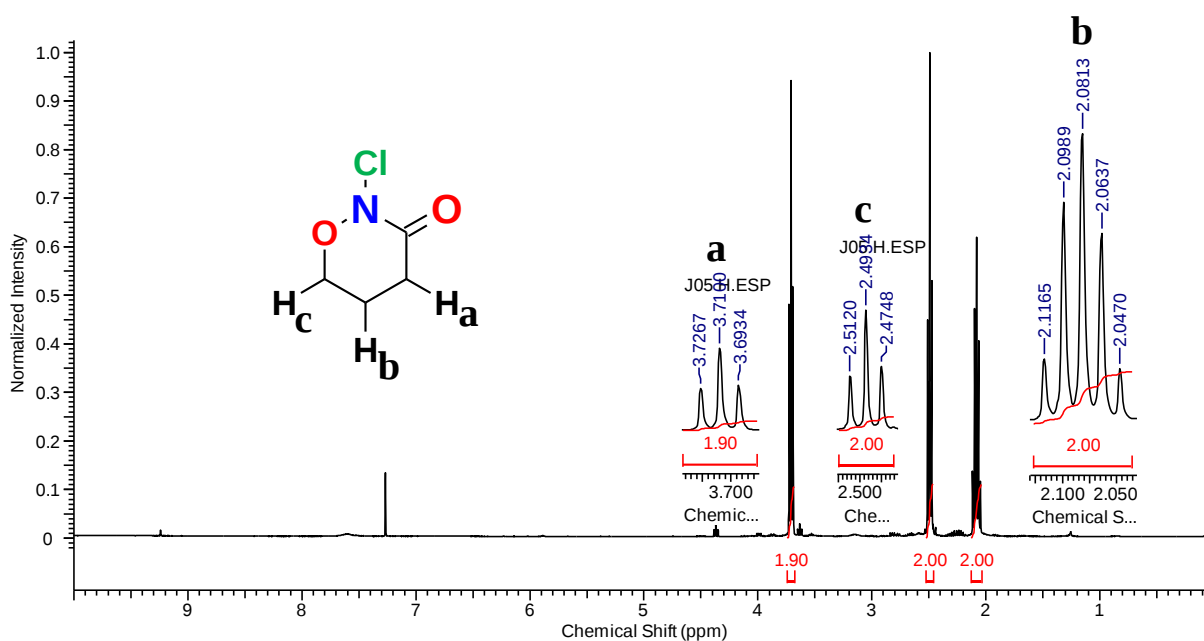
APÊNDICE J-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 51



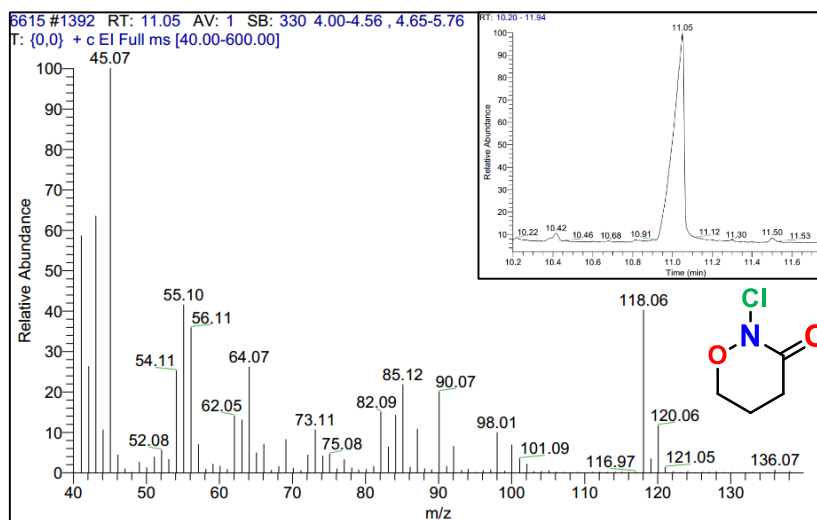
APÊNDICE K-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 53



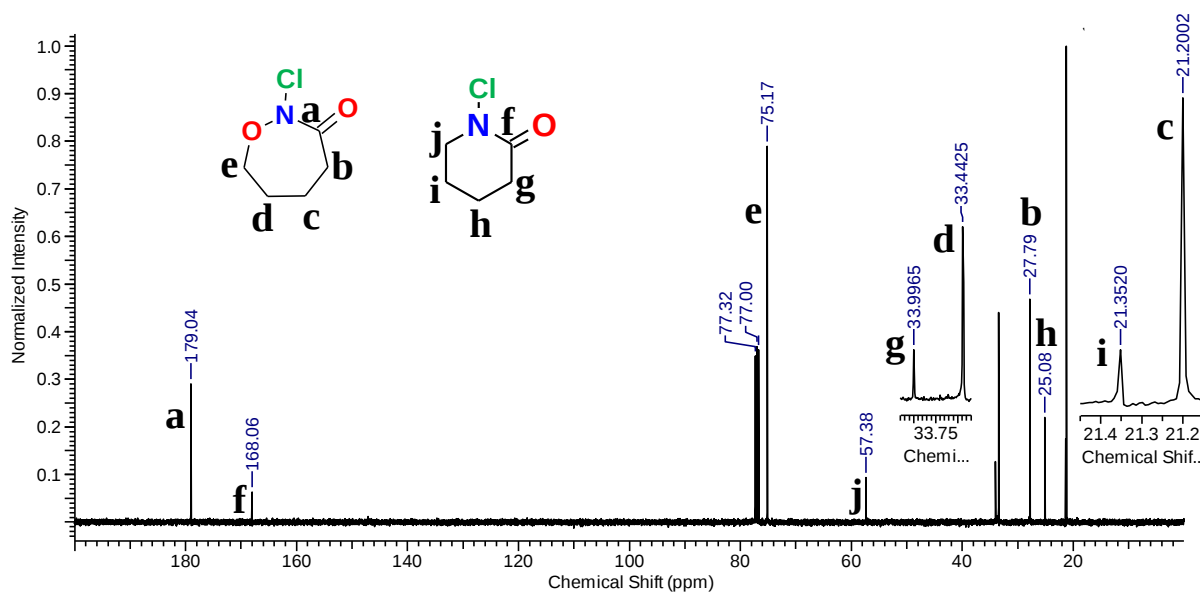
APÊNDICE K-2 – Espectro de RMN ^1H de 53



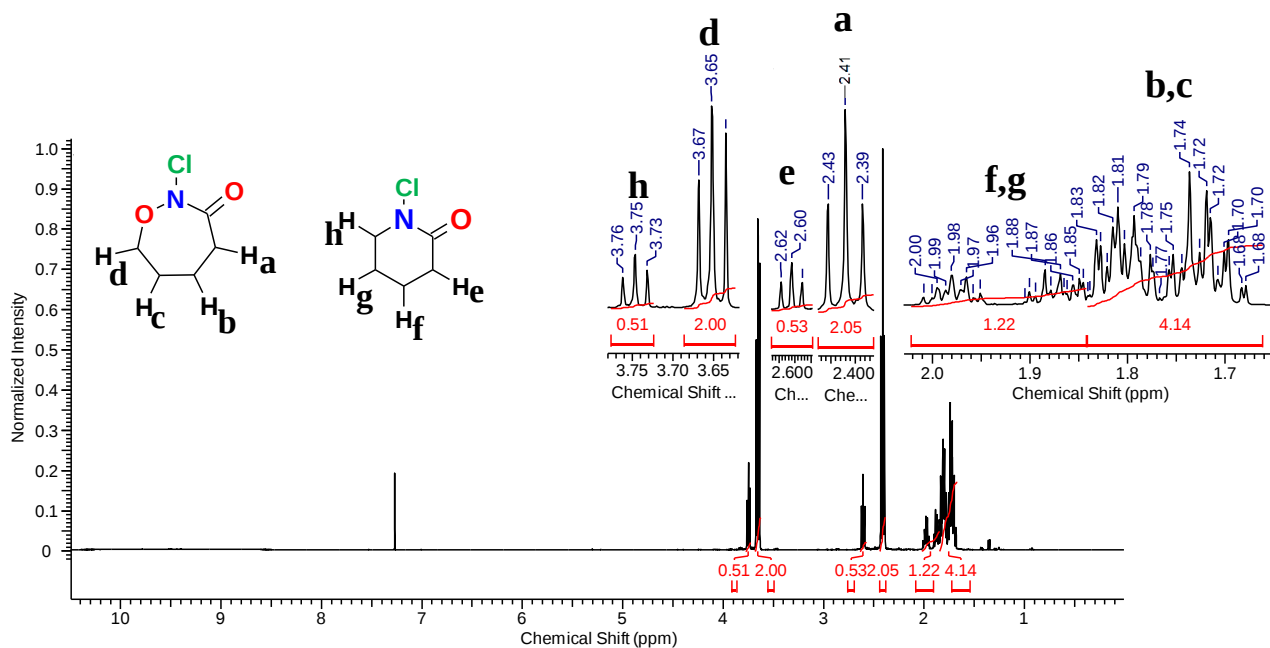
APÊNDICE K-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 53



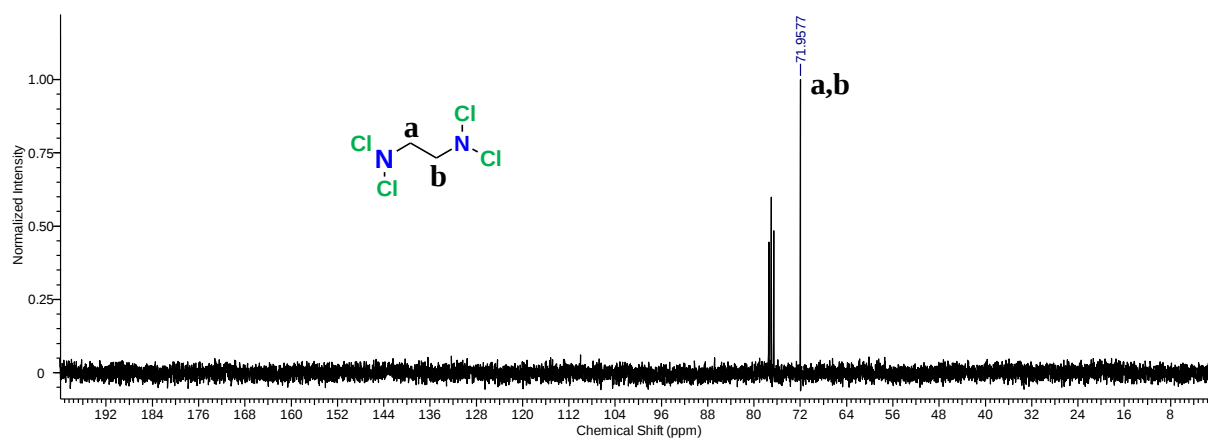
APÊNDICE L-1 – Espectro de RMN ^{13}C da reação com o 54



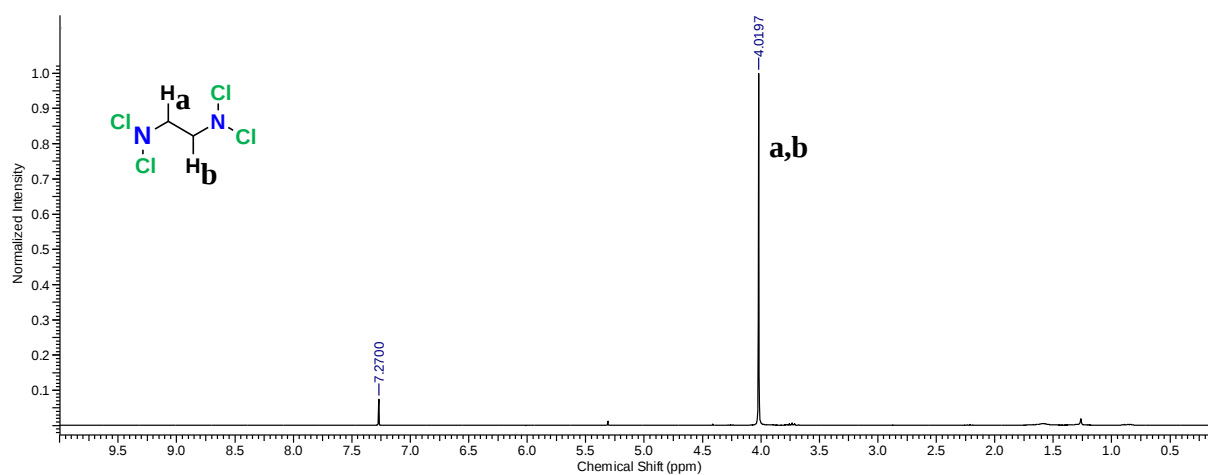
APÊNDICE L-2 – Espectro de RMN ^1H da reação com o 54



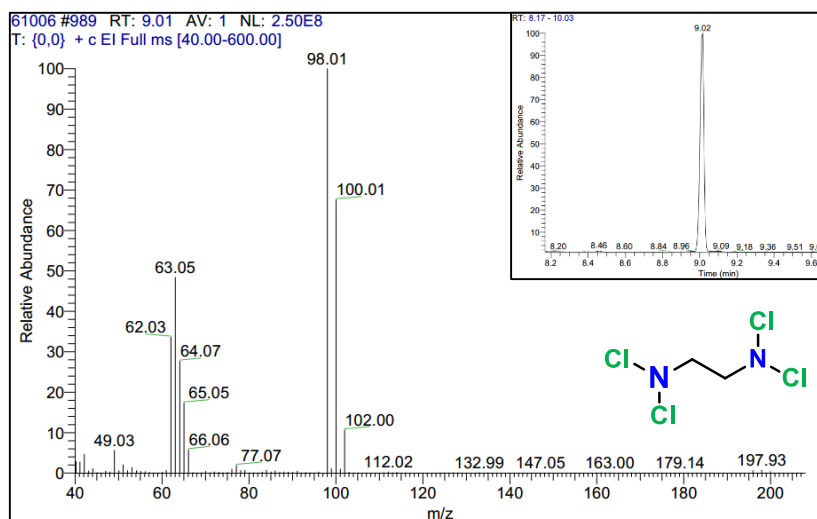
APÊNDICE M-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 56



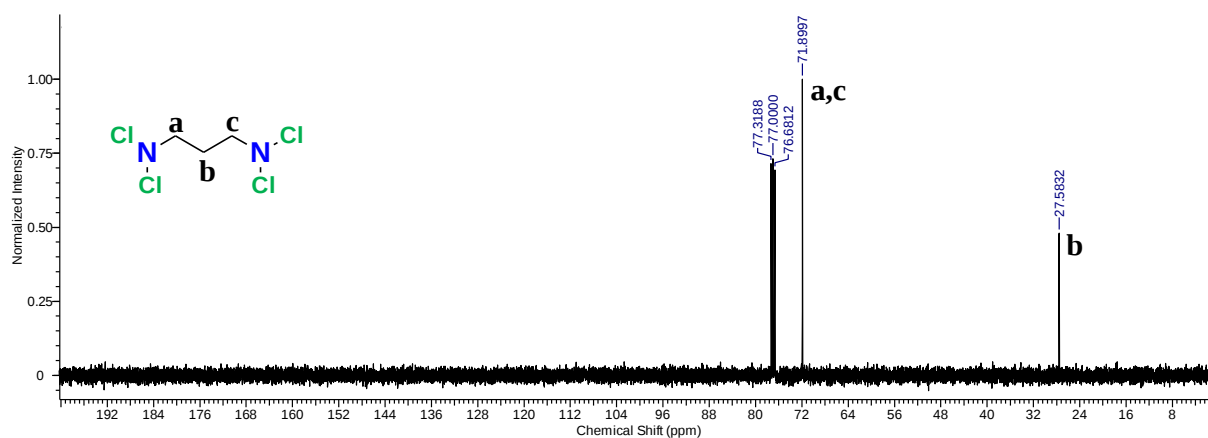
APÊNDICE M-2 – Espectro de RMN ^1H de 56



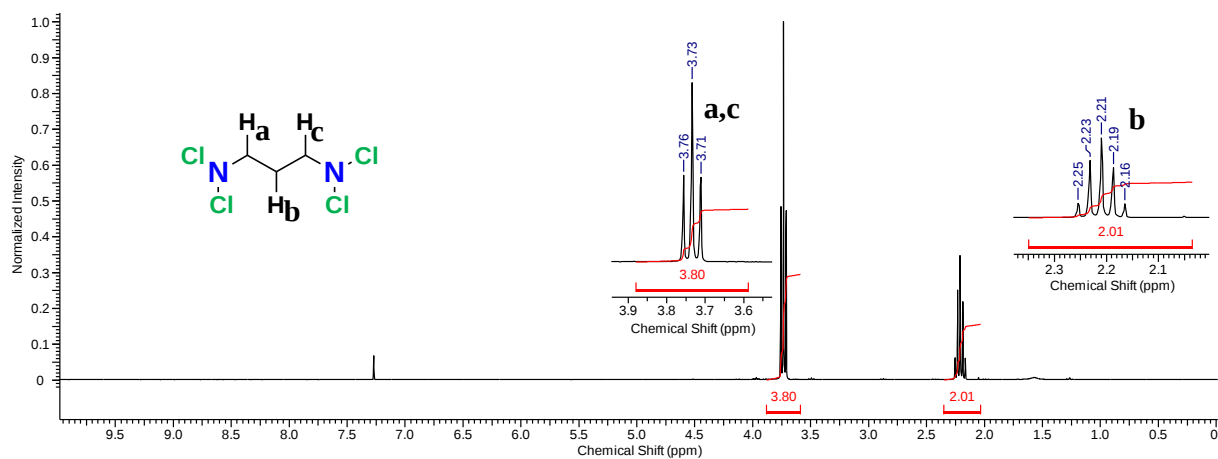
APÊNDICE M-3 – Espectrometria de massas e cromatograma de 56



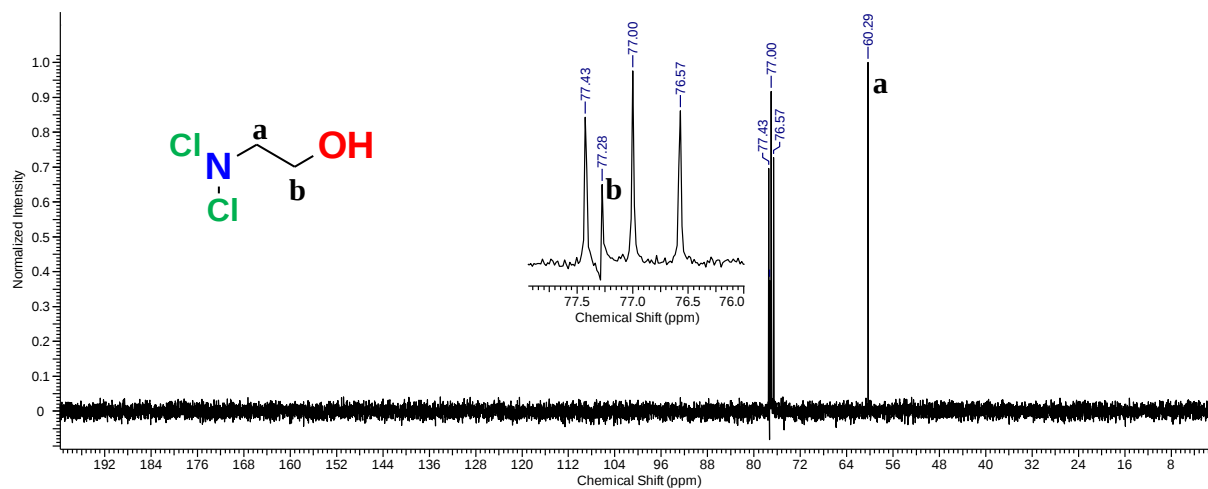
APÊNDICE N-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 58



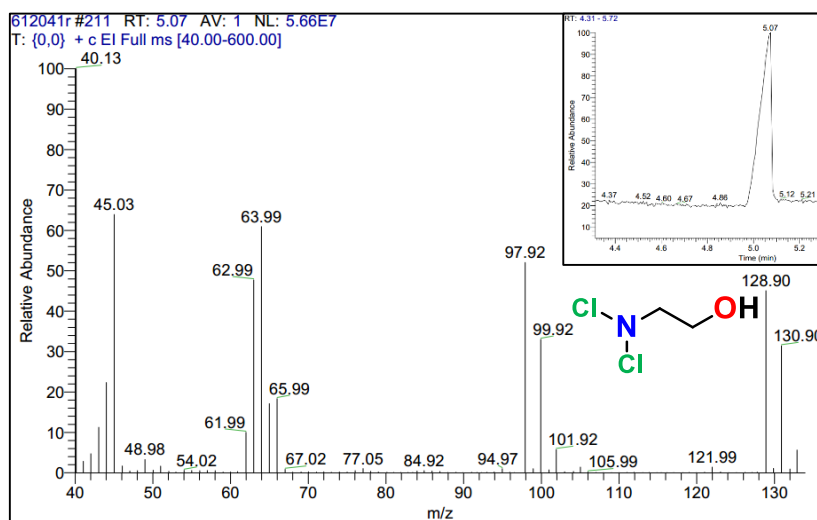
APÊNDICE N-2 – Espectro de RMN ^1H de 58



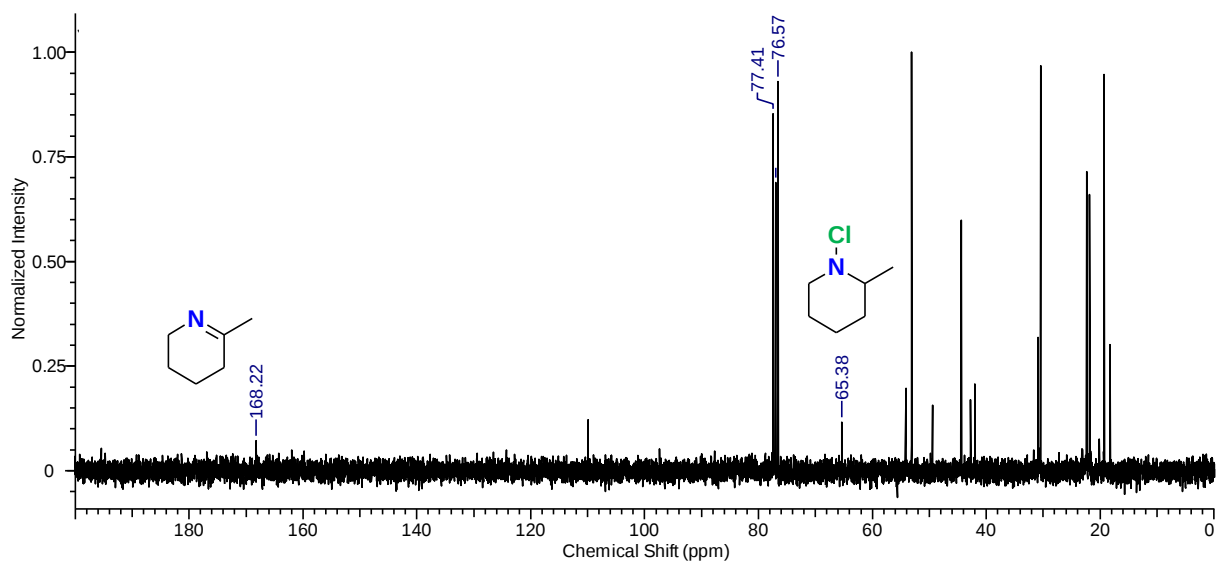
APÊNDICE O-1 – Espectro de RMN ^{13}C de 60



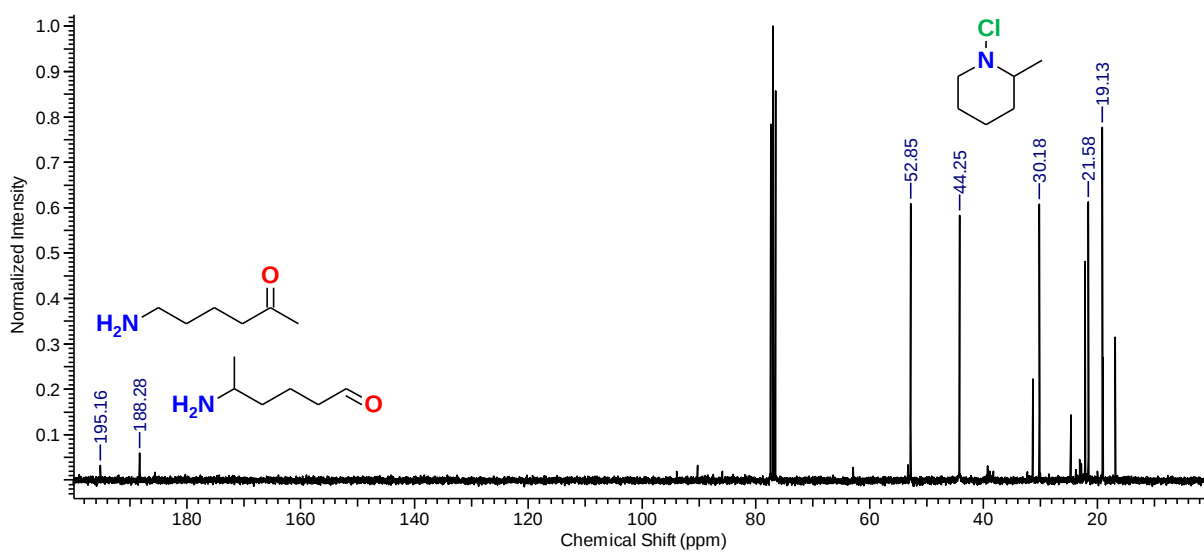
APÊNDICE O-2 – Espectrometria de massas e cromatograma de 60



APÊNDICE P – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61 em éter seco



APÊNDICE Q – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61 em água.



APÊNDICE R – Espectro de RMN ^{13}C de reação com o 61

