



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DO 2-FORMILCICLOPROPANO-1,1-DICARBOXILATO DE
DIETILA**

FILIFE CARDOZO

Florianópolis
Novembro/2019

Filipe Cardozo

**SÍNTESE DO 2-FORMILCICLOPROPANO-1,1-DICARBOXILATO DE
DIETILA**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio II (QMC 5512)

Prof. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis
Novembro/2019

Filipe Cardozo

**SÍNTESE DO 2-FORMILCICLOPROPANO-1,1-DICARBOXILATO DE
DIETILA**

Prof. Dr. Luciano Vitali
Coordenador de Estágio do Curso de Química

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Orientador

Prof. Bruno Silveira de Souza

Profa. Larissa Sens

Florianópolis
Novembro/2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar meus pais e meu irmão pelo amor e apoio incondicional durante toda minha vida. Agradeço meus amigos Eduardo, Renato, Dudu, Leo, Nuno e Foppa pela amizade e lealdade. Agradeço minha companheira Giulia sem a qual este trabalho não teria sido possível.

Por fim agradeço o Professor Marcus pela oportunidade e ensinamentos desde a elaboração do projeto até sua execução. Aos colegas do MESOLab e a todos os colegas que de alguma forma contribuíram com meu amadurecimento intelectual e pessoal durante essa longa caminhada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1. Propriedades químicas e obtenção dos aldeídos.....	6
2.1.1. A reação de Wittig	7
2.1.2. A reação de formação de iminas.....	8
2.2. Ciclopropanos: Aspectos químicos e importância	9
2.2.1. <i>Preparação de ciclopropanos</i>	11
<u>2.2.1.1. Adição de carbenos a alcenos</u>	11
<u>2.2.1.2. A reação de Simmons-Smith</u>	11
<u>2.2.1.3. A síntese de ciclopropano de Kishner</u>	12
<u>2.2.1.4. Reações intramoleculares</u>	12
3. OBJETIVOS	13
3.1. Objetivo geral	13
3.2. Objetivos específicos	13
4. METODOLOGIA	14
4.1. Instrumentação e reagentes	14
4.2. Epoxidação do 2-alilmalonato de dietila (12)	14
4.3. Preparação do 2-(hidroximetil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (14)	15
4.4. Reação de oxidação do 2-(hidroximetil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (14)	16
4.5. Segurança no laboratório e tratamento dos resíduos gerados	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
6. CONCLUSÃO	25

7. REFERÊNCIAS..... 26

8. APÊNCIDE 28

RESUMO

As γ -lactamas estão presentes em um grande número de compostos naturais e sintéticos que apresentam atividade biológica. A síntese de γ -lactamas funcionalizadas é de grande interesse dos químicos e tem grande potencial na química medicinal. Além disso, a crescente preocupação com a utilização dos recursos naturais e a preservação do meio ambiente, faz com que o desenvolvimento de métodos mais verdes seja de extrema importância.

Desta maneira, este trabalho estudou a síntese do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila, um possível intermediário sintético na síntese de γ -lactamas e outros heterociclos funcionalizados, utilizando um método simples, barato e com materiais de baixo custo. A partir do 2-álilmalonato de dietila realizou-se uma reação de epoxidação em meio bifásico básico utilizando Oxone como fonte de peroximonossulfato de potássio, a fim de se obter o 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila. A formação do epóxido foi alcançada com ótimos rendimentos e alta reprodutibilidade. A seguir utilizou-se o 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila numa reação intramolecular de ciclopropanação na presença de perclorato de magnésio. Foi possível obter-se o ciclopropano com bons rendimentos na presença de excesso do ácido de Lewis. O 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila foi preparado pela oxidação do 2-(hidroximetil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila na presença do catalisador TEMPO e de ácido tricloroisocianúrico com ótimos rendimentos.

Palavras-chave: Ciclopropanos funcionalizados, Oxone, TEMPO, heterociclos;

1. INTRODUÇÃO

O papel do químico orgânico sintético tem impacto em várias áreas da ciência. Talvez a síntese de fármacos seja um dos ramos da química mais desafiantes e interessantes. A habilidade de obter e transformar compostos simples em substâncias com alta complexidade estrutural que possam ter atividade biológica é uma virtude imprescindível. Além disso, a preocupação com o gerenciamento consciente dos recursos naturais e com os subprodutos gerados nos laboratórios também passou a ser uma das tarefas atribuídas aos químicos. Por fim, a busca por metodologias alternativas que sejam mais simples e envolvam meios reacionais mais brandos e com economia atômica, além do uso de reagentes menos tóxicos e de maior disponibilidade, tornou-se uma prática indispensável.

Neste sentido, a síntese de γ -lactamas funcionalizadas é de grande interesse para a química medicinal. As γ -lactamas estão presentes em um grande número de compostos, naturais e sintéticos, com ampla atividade biológica. O interesse nessa classe de moléculas começou com a observação da crescente resistência bacteriana aos antibióticos tradicionais com núcleos β -lactâmicos. A atenção voltou-se naturalmente para γ -lactamas e seus análogos para contornar o problema da resistência bacteriana.¹⁸

Os aldeídos são importantes materiais de partida e intermediários na síntese orgânica porque participam de uma grande variedade de reações e podem ser facilmente formados por uma série de métodos sintéticos simples. A importância biológica dos aldeídos é vasta, pois participam ativamente em muitos processos enzimáticos no metabolismo.

Outra classe de compostos de ocorrência natural e com atividade biológica é a dos ciclopropanos. A tensão anelar em anéis de três membros como o ciclopropano confere a ele uma alta reatividade, tornando-o um versátil bloco de construção em síntese orgânica. Dentre as atividades biológicas dos ciclopropanos, naturais ou sintéticos, está a ação antifúngica, antitumoral e antiviral, entre outras.

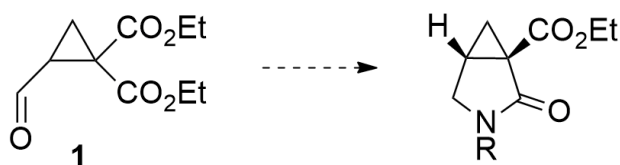


Figura 1: Possível produto a partir do aldeído 1.

Deste modo, este trabalho visa à obtenção do ciclopropano carboxaldeído **1** como intermediário sintético na síntese de γ -lactamas e outros heterociclos funcionalizados com potencial atividade biológica, através de metodologias simples que utilizem reagentes de baixo custo e forneçam produtos com alta economia atômica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Propriedades químicas e obtenção dos aldeídos

Os aldeídos são uma das classes de compostos mais difundidos na natureza, estão presentes e têm papéis essenciais nos organismos vivos. O aldeído fosfato de piridoxal (C), por exemplo, é uma coenzima envolvida em um grande número de processos metabólicos enzimáticos, como a transaminação.¹ Aldeídos existem também como agentes aromatizantes naturais, como o benzaldeído (A) e o cinamaldeído (B), que conferem cheiro e gosto às amêndoas e canela, respectivamente (Figura 2).² Além disso, os aldeídos têm papel significativo na indústria como intermediários na produção de plásticos, corantes e fármacos.

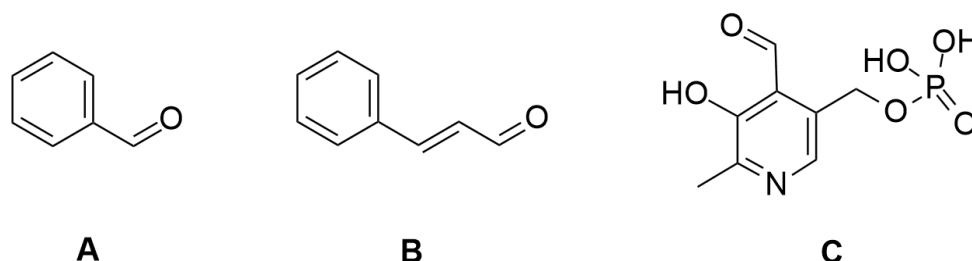


Figura 2: Estruturas do benzaldeído (A), cinamaldeído (B) e PLP (C).

Aldeídos são compostos carbonílicos com pelo menos um hidrogênio ligado à carbonila. O átomo de carbono tem hibridização sp^2 e se liga ao oxigênio através de uma ligação σ e uma ligação π . A ligação $C=O$ é inerentemente polarizada, com os elétrons ligantes mais próximos ao átomo de oxigênio, deixando o carbono com uma carga parcial positiva (Figura 3). Essa característica faz com que a reação mais comum da qual os aldeídos participem seja a reação de adição nucleofílica, onde um nucleófilo ataca o átomo de carbono eletrofílico da carbonila.³

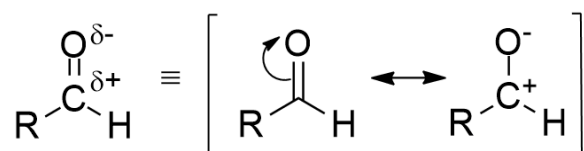
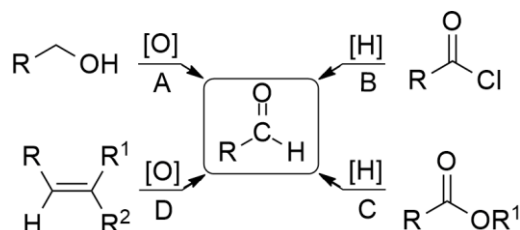


Figura 3: Carga parcial positiva (δ^+) no átomo de carbono de um aldeído.

Os aldeídos podem ser obtidos através da oxidação de álcoois primários (Esquema 1, método A), pela redução de cloretos ácidos (B) e ésteres (C) e através da clivagem oxidativa de alcenos (D) com pelo menos um hidrogênio vinílico.¹ Porém, muitas dessas reações apresentam limitações, como a oxidação excessiva

do aldeído em seu respectivo ácido ou a produção de uma mistura de aldeídos e cetonas. O Esquema 1 resume as reações de obtenção de aldeídos.

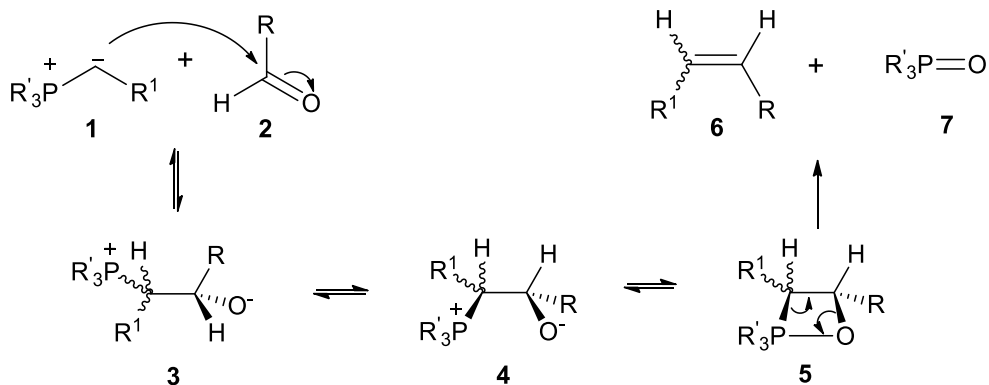


Esquema 1: Rotas sintéticas (A-D) para obtenção de aldeídos.

2.1.1 A reação de Wittig

A reação de Wittig é a reação de um aldeído ou cetona com um ílideo de fósforo, muitas vezes chamado de reagente de Wittig, resultando em uma nova ligação dupla C=C (Esquema 2). Essa reação foi descoberta por Georg Wittig em 1954 e lhe rendeu o prêmio Nobel de Química em 1979. A olefinação de Wittig é muito usada em síntese orgânica na preparação de alcenos. Embora possa resultar em uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*), a reação de Wittig impõe uma grande vantagem sobre outras sínteses de alcenos uma vez que não existe ambiguidade na localização da dupla ligação no produto.¹

Durante algum tempo a estereoquímica do produto da adição nucleofílica foi explicada pelo mecanismo clássico da reação de Wittig (Esquema 2). O aldeído **2** sofre um ataque nucleofílico do carbono nucleofílico do ílideo **1** formando a betaína **3**, um *zwitterion*. A rotação livre C-C permite que a configuração na betaína **4** ciclize, formando o oxafosfetano **5**. Uma eliminação produz o alceno **6** e o óxido de fosfina **7**.^{1,3} Contudo, a estereosseletividade da reação continua sendo um problema não resolvido. Como regra geral, ílideos estabilizados (com substituintes (R^1) retiradores de elétrons ligados ao carbono do ílideo) produzem isômeros (*E*) enquanto os não estabilizados fornecem isômeros (*Z*).⁴



Esquema 2: Mecanismo clássico da reação de Wittig.

Os íldeos de fósforo são facilmente preparados pela reação S_N2 de um haleto de alquila primário ou secundário com trifetilfosfina, seguido pelo tratamento com uma base apropriada (Esquema 3).^{1,3}

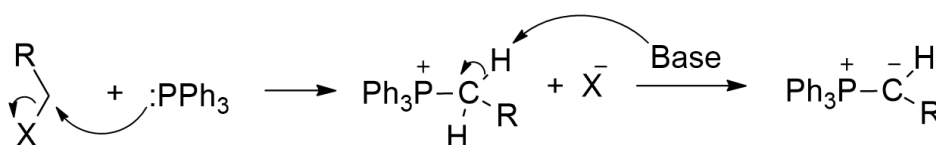
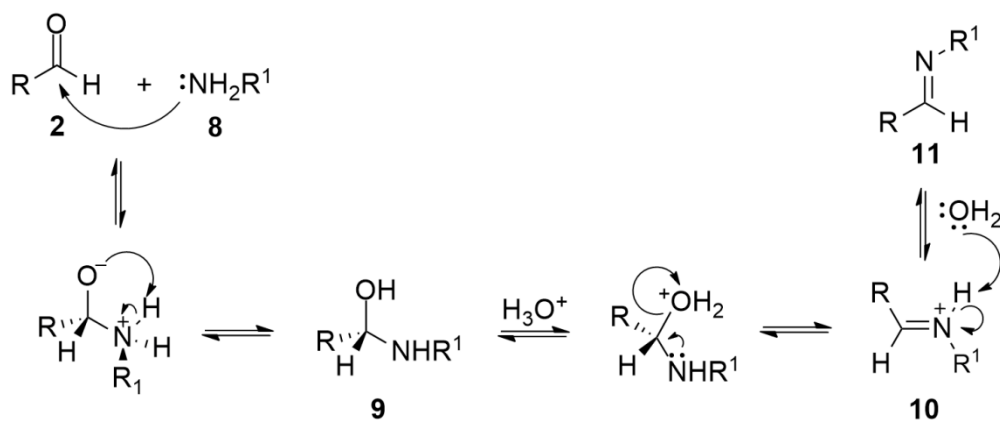


Figura 3: Reação de formação de íldeos de fósforo.

2.1.2 A reação de formação de iminas

Aminas primárias reagem com aldeídos numa reação catalisada por ácido para formar iminas. O átomo de nitrogênio na amina **8**, um nucleófilo, reage com o carbono eletrofílico do aldeído **2** formando um intermediário tetraédrico. Em seguida, uma transferência de próton do átomo de nitrogênio para o átomo de oxigênio resulta em um amino álcool geminal neutro (**9**). A protonação do oxigênio do amino álcool pelo meio ácido converte o grupo $-OH$ em um bom grupo de saída com subsequente eliminação de uma molécula de água formando o íon imínio **10**. A perda de um hidrogênio para a molécula de água regenera o catalisador e dá o produto final, a imina **11** (Esquema 3).



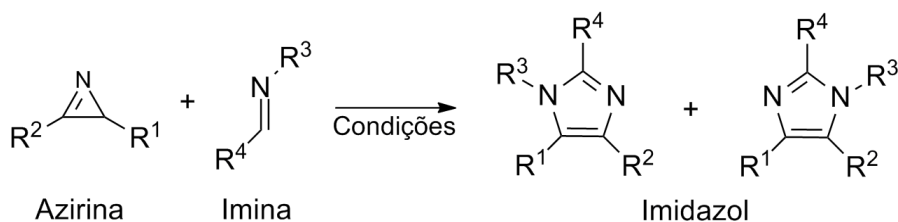
Esquema 3: Mecanismo de formação de iminas.

As iminas, assim como os aldeídos, têm um papel importante em muitas reações bioquímicas e fisiológicas, onde são chamadas de base de Schiff. Por exemplo, o amino ácido alanina é metabolizado no corpo humano pela reação com o aldeído fosfato de piridoxal (PLP), um derivado da vitamina B6, resultando em uma imina (base de Schiff) que será degradada adiante na via metabólica.³

A estabilidade das iminas é relativamente menor quando comparada ao aldeído e à amina que as formaram. Portanto, é necessário um método que permita a remoção da água do meio reacional enquanto a reação ocorre para se evitar a hidrólise da imina aos reagentes. Em geral, iminas com estabilidade suficiente para serem isoladas devem conter um substituinte aromático no átomo de carbono ou de nitrogênio.

Um método muito útil na síntese de aminas secundárias é a transformação de iminas num processo chamado de aminação redutiva. A reação pode ser feita em duas etapas consecutivas se o intermediário imino for estável. Contudo, como a maioria das iminas é instável, a melhor forma de se fazer uma aminação redutiva é gerar a imina e reduzi-la em um único balão reacional (síntese *one-pot*). Essa metodologia só é possível se o agente redutor for seletivo, caso contrário o grupo carbonílico pode ser reduzido também.⁴

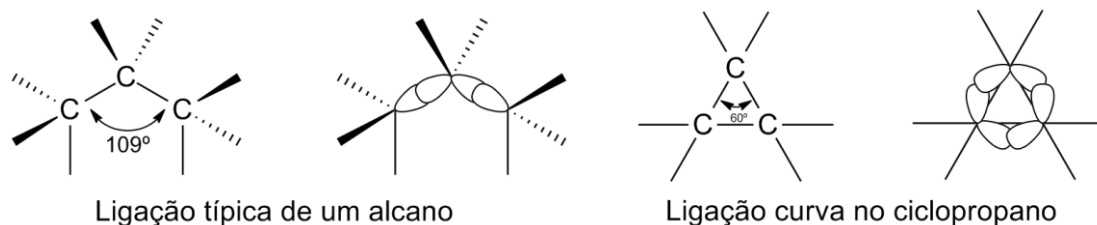
Além da preparação de aminas secundárias, as iminas podem reagir com azirinas para formar imidazóis (Esquema 4).⁵ Azirinas são anéis heterocíclicos de três membros contendo um átomo de nitrogênio. Já os imidazóis são anéis heterocíclicos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio não adjacentes. O anel imidazólico está presente em várias substâncias responsáveis pela regulação de processos fisiológicos, além disso, tem relevância em áreas como a Química Medicinal e na indústria farmacêutica.



Esquema 4: Preparação de imidazóis a partir de iminas.

2.2 Ciclopropanos: Aspectos químicos e importância biológica

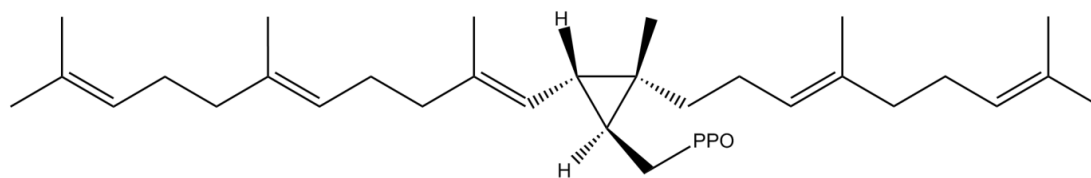
August Freund sintetizou o ciclopropano pela primeira vez em 1882, através da ciclização do 1,3-dibromopropano via acoplamento de Wurtz.⁶ O ciclopropano é um anel formado por três átomos de carbono ligados entre si. Os anéis de três membros têm ângulos de ligações não ideais e são ditos tensionados, resultando em uma instabilidade termodinâmica e uma maior reatividade. A tensão no anel do ciclopropano se origina do fato de a ligação C-C ser curva. A hibridização sp^3 dos carbonos prevê ângulos normais de ligação C-C de 109° . Porém, o ângulo de ligação entre os carbonos do anel é de 60° , muito menor do que o esperado para a hibridização sp^3 . Ou seja, os orbitais ligantes estariam direcionados fora do eixo internuclear entre os átomos de carbono, diminuindo significativamente a sobreposição efetiva desses orbitais e conseqüentemente a força da ligação C-C (Esquema 5).⁷ Outra fonte de tensão no ciclopropano é a tensão torsional causada pela conformação eclipsada dos átomos de hidrogênio de carbonos vizinhos por conta da falta de rotação livre da ligação C-C no anel. De fato, a energia da ligação C-C em hidrocarbonetos acíclicos é de aproximadamente 85 kcal/mol enquanto que no ciclopropano é de cerca de 61 kcal/mol.³



Esquema 5: Ligações em um alcano linear e no ciclopropano.

Por essas características, que os tornam mais reativos que hidrocarbonetos acíclicos e cicloalcanos com tensões anelares menores, os ciclopropanos são frequentemente usados como blocos de construção versáteis em síntese orgânica.

Além da versatilidade em síntese orgânica, os ciclopropanos têm importância biológica, atestada pela sua presença em diversos produtos naturais, como feromônios, ácidos graxos e terpenos. Por exemplo, a formação biológica do esqualeno, um precursor bioquímico de vários esteroides como colesterol e hormônios esteroidais, envolve um intermediário contendo um anel ciclopropânico em sua estrutura⁴ (Figura 3).



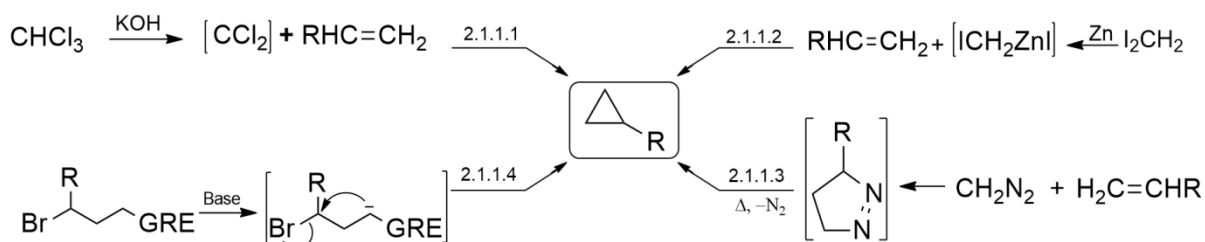
Presqualeno Pirofosfato (PPO)

Figura 3: Intermediário biológico contendo anel ciclopropânico.

2.2.1 Preparação de ciclopropanos

2.1.1.1 Adição de carbenos a alcenos

Os carbenos são moléculas neutras contendo um átomo de carbono divalente com apenas seis elétrons na camada de valência. São muito reativos e por isso são gerados somente como intermediários. Muitos carbenos se comportam como eletrófilos, reagindo com nucleófilos como as ligações duplas dos alcenos. Essa reação ocorre em um único passo, sem a formação de intermediários. Um dos métodos mais simples de se gerar um carbeno substituído é pelo tratamento de clorofórmio (CHCl_3) com uma base forte como KOH. A perda de um próton do clorofórmio gera o ânion triclorometano (CCl_3^-), e a eliminação de um cloreto resulta no diclorocarbeno (:CCl_2). O átomo de carbono no carbeno tem hibridização sp^2 com um orbital p vazio que se estende acima e abaixo do plano formado pelas ligações Cl-C-Cl e pelo par de elétrons não ligante no outro orbital sp^2 . Essa configuração se assemelha a de um carbocátion. Quando o carbeno é formado na presença de um alceno, ocorre uma adição à ligação dupla formando o ciclopropano. A adição é estereoespecífica, formando um único diastereoisômero quando realizada em meio líquido (Esquema 6).³



Esquema 6: Reações de preparação de ciclopropanos.

2.1.1.2 A reação de Simmons-Smith

A reação de Simmons-Smith é o método mais usual para preparação de ciclopropanos não halogenados. A reação envolve a formação de um complexo metálico e não requer um carbeno livre. Por exemplo, quando diiodometano é tratado com uma mistura de zinco e cobre, iodeto de iodometilzinco (ICH_2ZnI) é formado. Na presença de um alceno o complexo transfere o grupo CH_2 para a ligação dupla do alceno gerando um ciclopropano (Esquema 6).³

2.1.1.3 A síntese de ciclopropano de Kishner

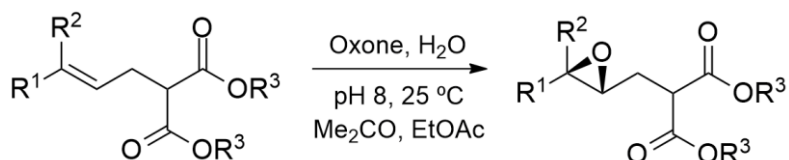
Certos compostos diazo, como o diazometano, podem reagir com olefinas para formar ciclopropanos em uma reação que envolve dois passos. Primeiro, uma cicloadição 1,3-dipolar forma uma pirazolina. A seguir a pirazolina sofre desnitrogenação por reação fotoquímica ou por decomposição térmica formando o ciclopropano. A decomposição térmica pode envolver o uso de um catalisador de platina e KOH e é conhecida como a síntese do ciclopropano de Kishner.⁶ O mecanismo ainda permanece controverso e alvo de muitos estudos. Esse método é superior aos métodos que usam carbeno por não utilizar halogênios como reagentes, produzindo somente nitrogênio molecular como subproduto. No entanto, traços do composto diazo não consumidos podem explodir durante o processo de rearranjo termal (Esquema 6).

2.1.1.4 Reações intramoleculares

Uma variedade de reações intramoleculares pode ser usada para se obter os ciclopropanos. Um método simples faz uso de haletos de alquila primários contendo grupos retiradores de elétrons na posição γ - ao haleto. O tratamento com uma base

forte produzirá um carbânion estabilizado que ciclizará com a eliminação do haleto (Esquema 6).

Os ciclopropanos funcionalizados têm grande importância como blocos de construção na síntese de produtos naturais e também na química medicinal como substâncias biologicamente ativas. A síntese e reatividade de ciclopropanos funcionalizados serão objeto de estudo deste trabalho. Um método de síntese de ciclopropanos funcionalizados a partir de γ,δ -epoxiésteres, por sua vez obtido através de um método brando de epoxidação de olefinas utilizando Oxone como agente oxidante em meio aquoso, foi desenvolvido por nosso grupo de pesquisa⁸ (Esquema 7).



Esquema 7: Síntese de ciclopropano a partir de γ,δ -epoxiésteres.

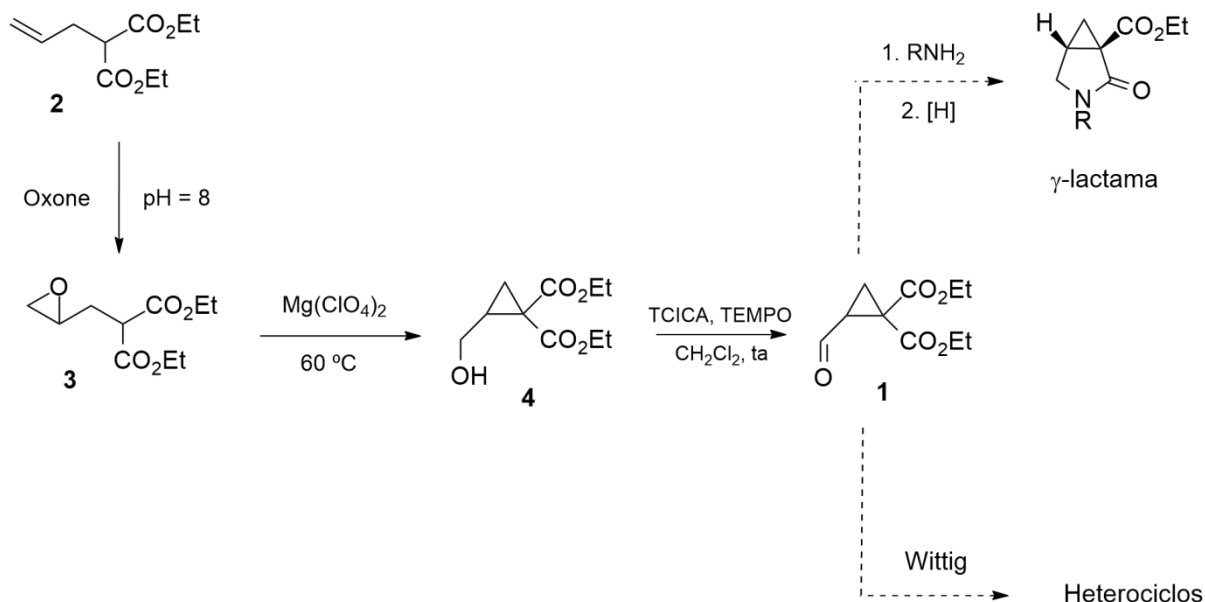
3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O projeto apresenta como objetivo principal a preparação do ciclopropano carboxaldeído **1**, a partir de metodologias que envolvam condições reacionais brandas, de fácil acesso e com economia atômica, visando sua utilização nas reações com aminas e com íldeos de fósforo para preparação de heterociclos nitrogenados.

3.2 Objetivos específicos

- Epoxidação do 2-álilmalonato de dietila (**2**) ao γ,δ -epoxi malonato **3**;
- Preparação do ciclopropano 1,1-diéster **4** a partir do rearranjo do γ,δ -epoxi malonato **3** pelo tratamento com $Mg(ClO_4)_2$;
- Oxidação do ciclopropano 1,1-diéster **4** para o aldeído **1** na presença do catalisador TEMPO;



Esquema 8: Objetivos específicos do projeto.

4. METODOLOGIA

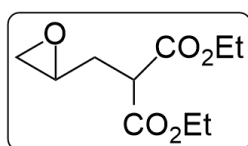
4.1 Instrumentação e reagentes

Os solventes e reagentes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Vetec, Synth, Acros, JT Baker, Tedia, Panreac, Neon, Quimidrol) e foram utilizados sem qualquer tratamento prévio.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada e a purificação dos compostos sintetizados foi realizada por meio de cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel (tamanho do poro 60 Å, tamanho da partícula 63-200 µm, Aldrich)

A caracterização dos compostos sintetizados foi realizada com base em análises de espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectroscopia no Infravermelho (IV), que foram realizadas na Central de Análises da Universidade Federal de Santa Catarina - Aparelhos de RMN Varian AS-400 e Bruker AC-200F, de 400 ou 200 MHz (RMN de ^1H). Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr em espectrômetro IV FT Alpha-Bruker, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} .

4.2 Epoxidação do 2-alilmalonato de dietila (2)

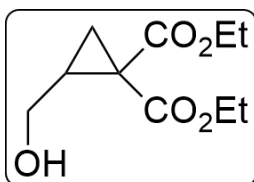


Em um balão de reação foram adicionados 0,893 g (4,46 mmol) de 2-alilmalonato de dietila (**2**). A seguir, foram adicionados 45 mL de AcOEt e 22 mL de Me_2CO ao balão de reação. Sob agitação magnética, foram adicionados ao balão 45 mL de tampão fosfato 1,0 M (7,05 g de K_2HPO_4 e 0,612 g de KH_2PO_4 em 45 mL de água deionizada) formando um sistema bifásico. A um funil de adição, foram introduzidos 30 mL de solução aquosa de Oxone[®] (2,5 equiv, 11,14 mmol, 6,85 g). A solução de Oxone[®] foi adicionada lentamente ao balão de reação, sob agitação magnética e a temperatura ambiente, por aproximadamente uma hora (1 gota a cada 8-12 segundos). Após a adição total da solução de Oxone[®], a mistura reacional permaneceu sob agitação constante e a temperatura ambiente por 16 h. Ao final da reação, a mistura

reacional foi transferida para um funil de separação e foi lavada com uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3x). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e o solvente foi retirado em rotaevaporador. Após, o composto foi deixado na bomba de vácuo por 30 minutos, levando à obtenção de um óleo levemente amarelado e de baixa viscosidade. O epóxido **3** foi obtido com 85-90% de pureza (contém cerca de 10-15% do alceno de partida **2**) em 75-80% de rendimento. Não foi necessária a purificação para próxima etapa.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,22-4,13 (m, 4H), 3,49 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,73 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 14,4, 8,7, 4,7 Hz, 1H), 1,96 (dt, J = 6,0, 6,8 Hz, 1H), 1,25-1,21 (m, 6H).

4.3 Preparação do 2-(hidroximetil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**4**)



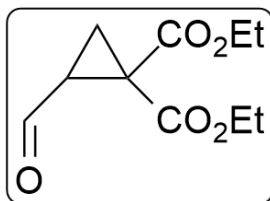
Em um balão de reação contendo 0,227 g de 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (**3**) (1,05 mmol) foram adicionados 5,0 mL de THF. Sob agitação magnética a temperatura ambiente, foram adicionados 0,351 g de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (1,57 mmol/1,5 equiv) formando uma suspensão. A mistura foi submetida a aquecimento em banho de óleo pré-estabilizado a 60 °C e deixada reagir sob refluxo e agitação constante por 4 h. Em seguida, foram adicionados 25 mL de água ao meio reacional. A mistura obtida foi extraída com AcOEt. Os extratos orgânicos foram secos com Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo claro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano: AcOEt 60:40). Rendimento foi de 50%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,32-4,14 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 1,38-1,23 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 170,0 (C), 168,8 (C), 62,4 (CH_2), 62,1 (CH_2), 61,9 (CH_2), 34,0 (C), 29,9 (CH), 18,2 (CH_2), 14,14 (CH_3), 14,12 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3400, 2977, 2877, 1723, 1370, 1238, 1149, 1034, 863.

4.4 Preparação do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (1)



Em um balão de reação contendo 0,216 g de 2-hidroxi-metilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**4**) (1,0 mmol) foram adicionados 2,5 mL de CH_2Cl_2 . Sob agitação magnética em banho de gelo a 0 °C, adicionou-se TCICA (1.05 mmol) e, em seguida, TEMPO (0,02 mmol). Retirou-se o banho de gelo de modo que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente. Após 20 min, a reação foi filtrada em uma cama de celite e o filtrado foi lavado com solução saturada de Na_2CO_3 (3x) e HCl 1 M. Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo claro de pureza elevada, comprovada por RMN de ^1H . Rendimento foi de 75%.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, 4H), 2,73 (ddd, $J = 8,8, 7,0, 4,4$ Hz 1H), 2,06 (dd, $J = 7,0, 5,2$ Hz, 1H), 1,80 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 1,27 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196,4 (C), 168,0 (C), 166,0 (C), 62,5 (CH_2), 62,3 (CH_2), 34,9 (CH), 34,9 (C), 19,3 (CH_2), 14,1 (2 \times CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3103, 2917, 2823, 1749, 1703, 1438, 1323, 1203, 1003, 803$.

4.5 Segurança no laboratório e tratamento dos resíduos gerados

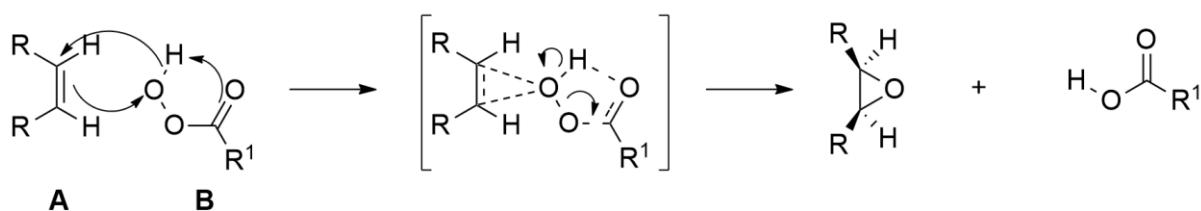
É importante conhecer o risco dos reagentes utilizados e as medidas adotadas em caso de acidentes envolvendo os mesmos, além de estar a par de como realizar a separação e/ou tratamento dos resíduos gerados para posterior descarte. Além disso, é necessário reconhecer a importância da utilização da capela e dos equipamentos de proteção individual, tais como luvas, óculos de segurança, máscaras, jaleco, entre outros, utilizando os mesmos e tornando-os parte do cotidiano no laboratório a fim de se minimizar os riscos de acidentes.

Todo o trabalho foi conduzido dentre as rígidas normas de segurança dos laboratórios envolvidos, que inclui protocolos de descarte de reagentes, vidrarias e seringas em compartimentos apropriados. O serviço de tratamento dos resíduos químicos do Departamento de Química da UFSC é terceirizado, sendo feito por uma empresa especializada e com mínimo impacto ambiental.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

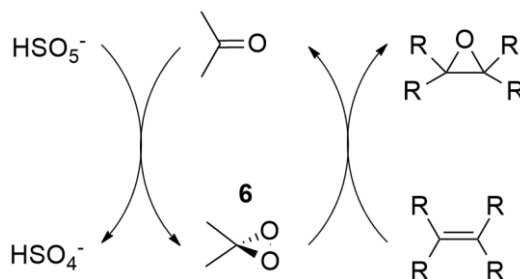
5.1 Epoxidação do 2-alilmalonato de dietila (2)

Alcenos podem ser epoxidados por uma variedade de perácidos, sendo o *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) o mais usado nessa reação.³ Porém, a maioria dos perácidos são instáveis e devem ser preparados imediatamente antes da sua utilização. O emprego destes reagentes exige ainda cuidados adicionais por apresentarem potencial risco de explosão. Além disso, o uso do *m*-CPBA gera resíduos clorados, o que é mais uma desvantagem para sua utilização (Esquema 9).



Esquema 9: Epoxidação da olefina **A** pela reação com o perácido **B**.

Recentemente, uma alternativa que tem sido aplicada para epoxidação de alcenos e explorada pelo nosso grupo de pesquisa é o uso de dioxiranos como agentes oxidantes (Esquema 10). Os dioxiranos são compostos heterocíclicos de três membros, sendo um átomo de carbono e dois de oxigênio. As transformações com estes reagentes levam a produtos regio- e estereosseletivos, além de serem reações rápidas, eficientes, brandas e mais seguras.⁹⁻¹²



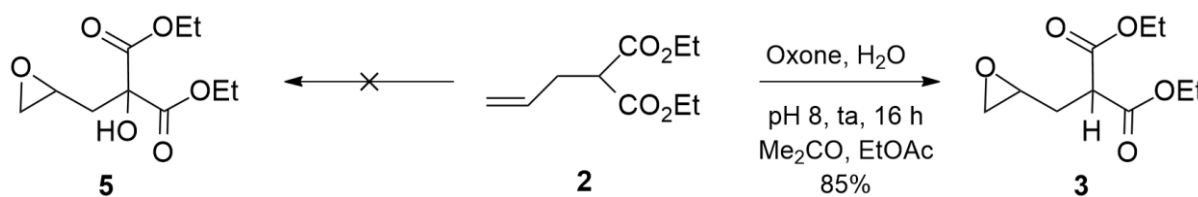
Esquema 10: Epoxidação de olefinas pelo uso de dioxiranos.

A formação do dioxirano **6** acontece a partir da reação do peroxomonossulfato de potássio (KHSO₅) e Me₂CO em AcOEt. A fonte de KHSO₅ utilizada nesse trabalho foi o Oxone[®], um reagente disponível comercialmente e de baixo custo.

O processo de formação do dioxirano envolve o ataque nucleofílico do Oxone sobre o carbono carbonílico da cetona com subsequente perda de

hidrogenossulfato de potássio. Por fim, a transferência do oxigênio ao alceno, através de um mecanismo concertado, gera o epóxido e regenera a cetona inicial. A recuperação da cetona nesse processo viabiliza a formação de mais dioxirano a partir do Oxone, de forma que a epoxidação do alceno **2** é catalítica em relação à cetona. É importante que o meio esteja tamponado, pois a formação dos íons hidrogenossulfato diminui o pH do meio.

A epoxidação do alceno **2**, que é comercialmente disponível, se dá em meio bifásico a fim de se evitar reações laterais como a α -hidroxilação do alceno 1,3-dicarbonilado para formar o α -hidroxi epóxido **5**.¹³



Esquema 11: Reação de epoxidação do 2-alilmalonato de dietila (**2**).

A presença de um grupo retirador de elétron no substrato da olefina diminui o valor do pKa do hidrogênio α , tornando-o mais ácido. Apesar de o carbânion formado ser estabilizado pela presença de duas carbonílas adjacentes, a hibridização do átomo de carbono desprotonado é sp^2 e, portanto, o par de elétrons se encontra em um orbital p que lhe confere um caráter nucleofílico. A interação desse par de elétrons com o dioxirano em meio básico heterogêneo fornece uma mistura dos produtos **5** e **3** (Esquema 11).

Em meio bifásico (ver item 4.2), o substrato permanece na fase orgânica enquanto que as espécies básicas (íons fosfatos e contra íons) permanecem na fase aquosa. Essa condição evita que o subproduto **5** seja formado.

No espectro de RMN de ¹H do produto da reação, é possível observar a diminuição no sinal dos hidrogênios vinílicos em 5,72 ppm (m, 1H), 5,05 ppm (dd, 2H), assim como o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do anel oxirânico formado em 2,97 ppm (m, 1H), 2,71 ppm (t, 1H) e 2,47 ppm (dd, 1H) (Figura 4).

A Tabela 1 traz os valores e resultados da reação de epoxidação do alceno **2**.

Tabela 1: Resultados da reação de epoxidação do alceno **2** em condições diferentes.

#	Oxone (equiv.)	Tempo (h)	Conversão* (%)
1	1,0	24	26,4
2	1,0	1,4	36,3
3	2,0	14	85,4
4	2,0	17	81,3
5	2,0	17	86,2
6	2,5	16	82,6
7	2,5	18	84,0
8	4,4	2,6	79,3

* Conversão calculada a partir dos espectros de RMN de ^1H .

O rendimento da reação é dependente do tempo, mas, principalmente, da concentração de Oxone. Em concentrações iguais àquelas do substrato, o rendimento da reação é baixo. As maiores conversões foram obtidas em condições onde a concentração de Oxone era de pelo menos duas vezes aquela do substrato alilado (entradas 3-7). A formação do epóxido é condicionada ao encontro de uma molécula do dioxirano **6** com uma molécula do alceno **2**, com energias e orientação necessárias para que as ligações sejam formadas. Uma vez que o substrato alilado e o Oxone têm solubilidades distintas em água, a formação do intermediário dioxirano acontece na fase aquosa, dependendo da migração desse à fase orgânica para a formação do epóxido. Assim, o rendimento da reação é dependente da concentração inicial de Oxone, uma vez que em concentrações maiores a quantidade de dioxirano na fase orgânica e a frequência de colisões efetivas aumentam.

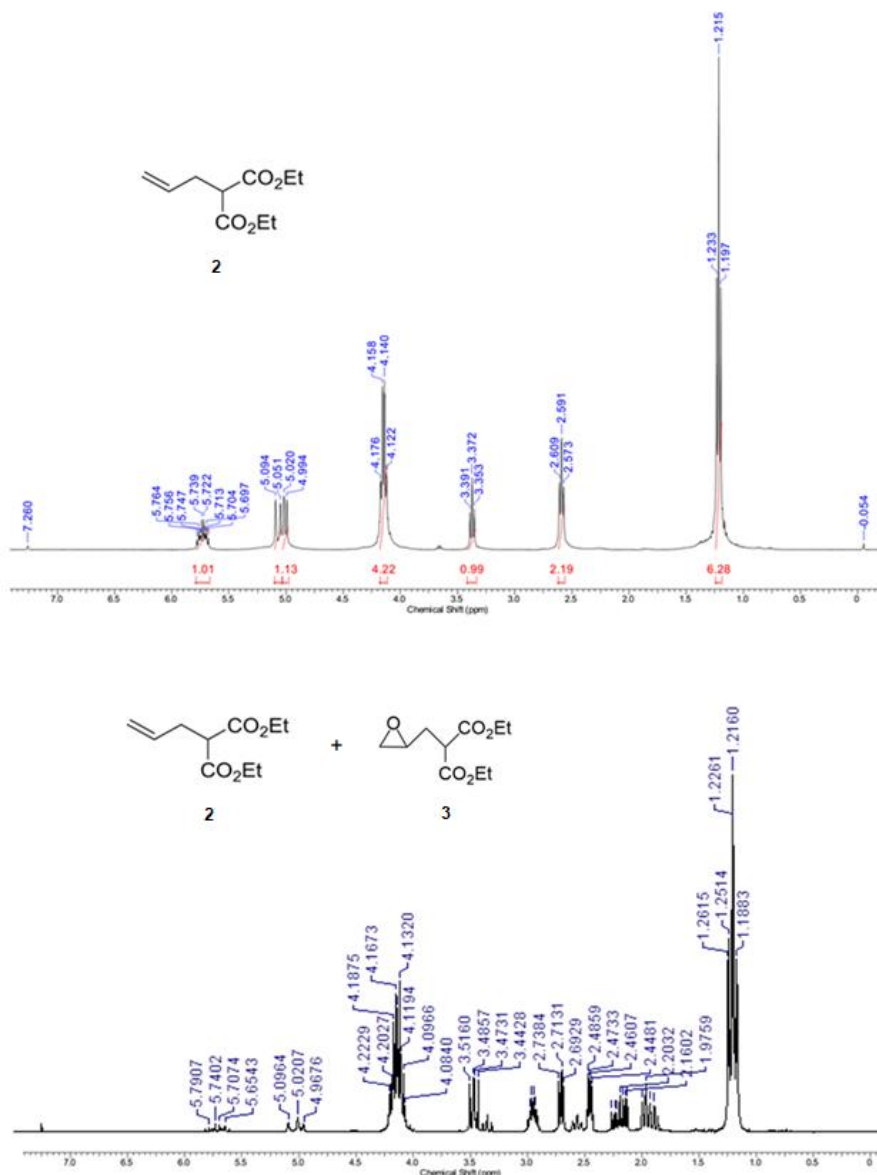


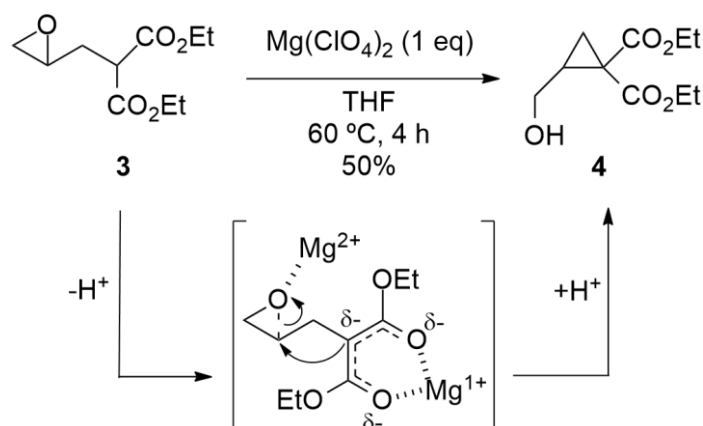
Figura 4: Espectros de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do alceno **2** e do produto da reação de epoxidação.

5.2 Síntese do 2-(hidroximetil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**4**)

O ciclopropano carboxaldeído **4** foi obtido através da reação entre o produto não purificado da reação de epoxidação com perclorato de magnésio (Mg(CO₄)₂), um ácido de Lewis, em THF. Sua síntese foi estabelecida em nosso laboratório durante o desenvolvimento da tese do Dr. Marcelo V. Marques.^{14a,b} Vale ressaltar que, no trabalho original, a síntese do ciclopropano foi realizada em um reator de micro-ondas. Como não dispúnhamos do equipamento durante a realização desse

trabalho, as condições foram adaptadas e a reação foi realizada em banho de óleo (60 °C) sob refluxo e agitação constante.

O mecanismo dessa reação ainda precisa ser investigado. Porém, o intermediário da reação deve se tratar de um complexo formado entre os átomos de oxigênio das duas carbonílas e o átomo de oxigênio do epóxido com um ou dois cátion(s) magnésio (Esquema 12). O íon perclorato, por sua vez, deve ser responsável pela desprotonação da posição alfa da porção do malonato. O carbânion formado ataca o orbital antiligante da ligação C-O do epóxido no átomo de carbono na posição γ . A ligação C-O, enfraquecida pela complexação do átomo de oxigênio do epóxido com o átomo de magnésio, é quebrada dando origem a uma nova ligação σ C-C formando o anel ciclopropânico. O íon alcóxido é protonado pelo ácido perclórico, um ácido forte e com pKa menor do que álcoois primários.³



Esquema 12: Possível mecanismo do rearranjo intramolecular na formação do ciclopropano carboxaldeído **4**.

Esse mecanismo sugere que a condição ideal envolva quantidades relativamente altas de catalisador em relação ao substrato. De fato, nas condições adaptadas para esse trabalho, o rendimento da reação se aproximou ao relatado somente em excesso de íons de magnésio^{14b} (Tabela 2). Muitos fatores podem explicar a discrepância entre os rendimentos encontrados. Como o sistema de refluxo é aberto e o THF é miscível em água, a contaminação por água no meio reacional pode ajudar a explicar os baixos rendimentos. Outro ponto a ser considerado sobre o sistema aberto de refluxo é a impossibilidade de se conduzir a reação em temperaturas e pressões mais elevadas como as que são possíveis quando a reação é realizada no reator de micro-ondas. Pode haver também a

contaminação por água adsorvida no perclorato de magnésio quando esse é manuseado de maneira errônea.

A Tabela 2 resume as condições nas quais a reação foi estudada.

Tabela 2: Condições e rendimentos das reações de ciclopropanação.*

#	Mg(ClO ₄) ₂ (equiv,)	Tempo (h)	Rendimento** (%)
1	1,2	2	35
2	1,2	2	38
3	1,5	4	50

*Todas a 60 °C em refluxo. ** Após coluna cromatográfica.

O produto da reação precisou ser purificado em coluna cromatográfica. O espectro de RMN de ¹H do produto purificado mostra os sinais dos hidrogênios ligados ao anel ciclopropânico em 1,28 ppm (m, 7H), 1,53 ppm (dd, 1H) e 2,14 ppm (m, 1H). É possível observar um sinal largo em 2,53 ppm que corresponde ao hidrogênio do álcool (Figura 5).

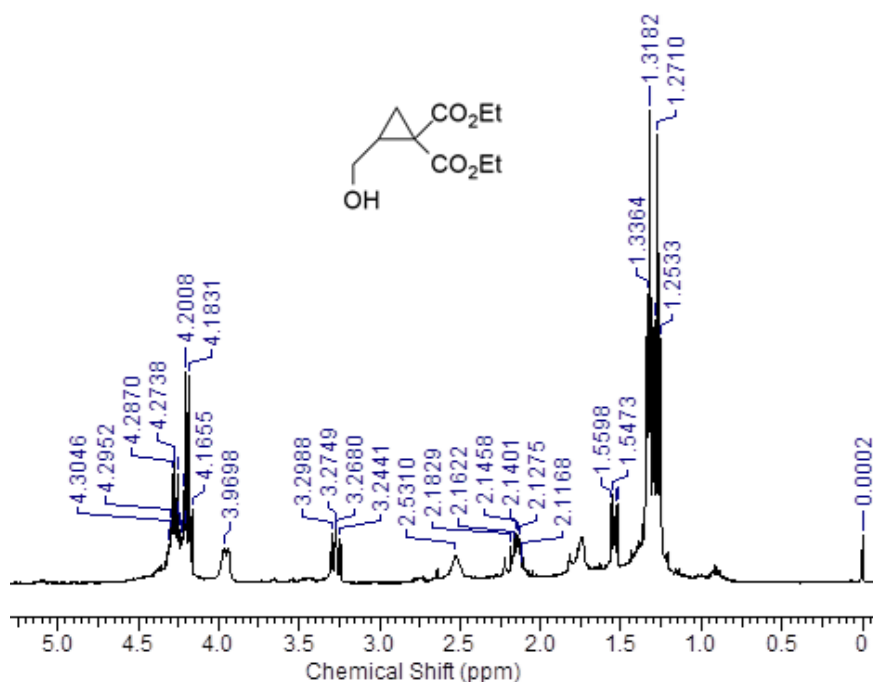


Figura 5: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto purificado em coluna cromatográfica de sílica gel.

5.3 Síntese do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (1)

Como mencionado no item 2.1, são inúmeros os métodos para obtenção de aldeídos. Porém, muitos desses métodos apresentam limitações e/ou pouca seletividade.¹⁵

O método de oxidação de álcoois primários a compostos carbonílicos descrito por De Luca *et al.*¹⁵ foi adaptado e usado para oxidação do álcool **4** formado no item 5.2 ao ciclopropano carboxaldeído **1**. A oxidação do álcool ocorre em diclorometano (CH_2Cl_2) na presença do agente oxidante ácido tricloroisocianúrico (TCICA) e do catalisador TEMPO (Figura 6).

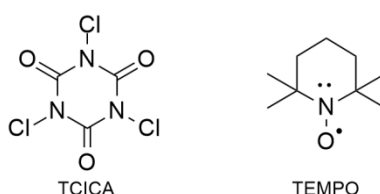


Figura 6: Estrutura do ácido tricloroisocianúrico e do catalisador TEMPO.

O mecanismo geral dessa reação é objeto de estudo de vários trabalhos. Porém, se sabe que para se evitar a oxidação excessiva do aldeído em seu respectivo ácido carboxílico se deve evitar o uso de solventes aquosos.¹⁶

O catalisador TEMPO é um radical nitroxila. Esse tipo de radical é convenientemente estável. A estabilidade desse radical se deve a delocalização do par de elétrons no átomo de nitrogênio, por conjugação, e também por impedimento estérico (Figura 7).

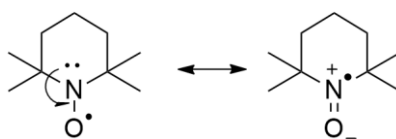
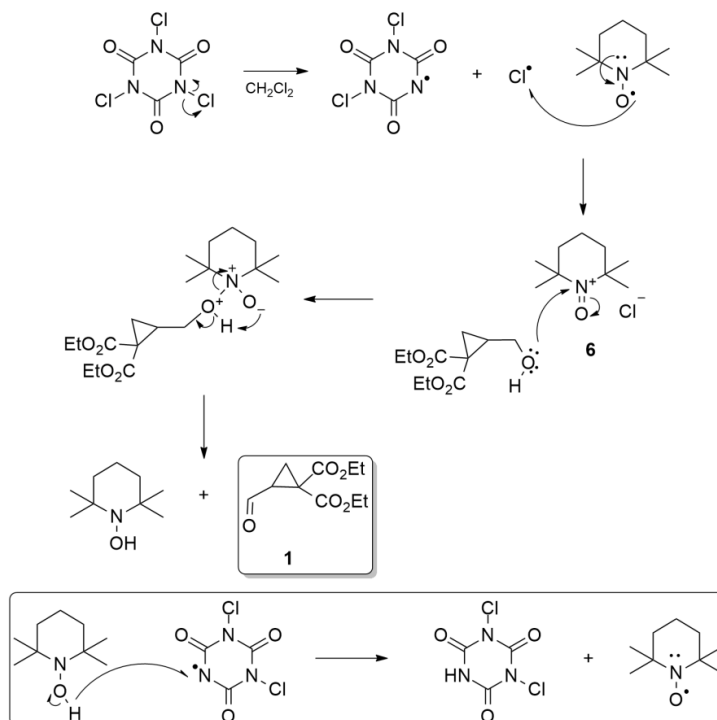


Figura 7: Estruturas de ressonância que contribuem para estabilidade do radical nitroxila.

O TCICA oxida o radical nitroxila formando o sal de oxoamônio **6** (Esquema 13) e outro radical que restaura a molécula do catalisador ao fim de um ciclo de oxidação. Nesse contexto, o uso de TCICA como agente oxidante se adequa ao propósito do trabalho, no âmbito da economia atômica, por ter três átomos de cloro ativos.¹⁷ O cátion oxoamônio é o agente responsável pela oxidação do álcool a aldeído (Esquema 13).



Esquema 13: Proposta de mecanismo para reação de oxidação do álcool **4** ao aldeído **1** utilizando TCICA e TEMPO.

O espectro de RMN de ^1H do produto da reação mostra um duplete centrado 9,31 ppm correspondente ao hidrogênio ligado a carbonila do aldeído. É possível também observar o aparecimento do sinal em 196,4 ppm no espectro de RMN de ^{13}C (Apêndice, Figura 14) correspondente ao átomo de carbono da carbonila do aldeído. Além disso, o desaparecimento do sinal do OH no espectro de infravermelho e a intensificação do sinal $\text{C}=\text{O}$ entre $1700\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ (Apêndice, Figuras 15 e 16) corroboram com a identificação positiva da formação do aldeído **1**.

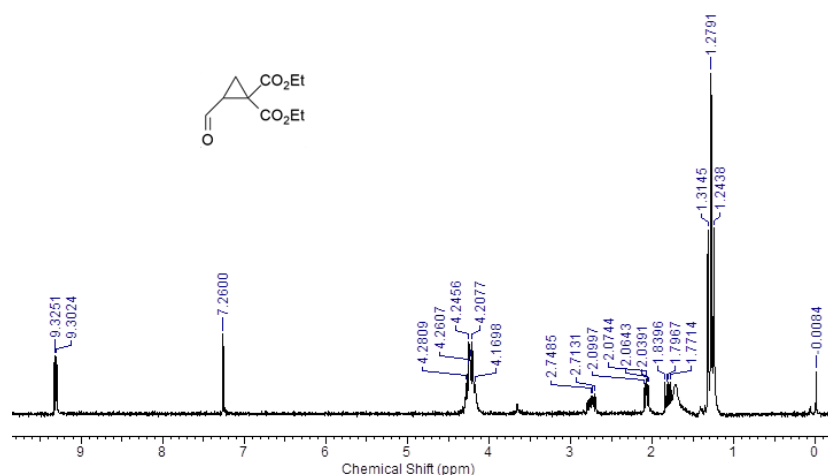


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto formado na oxidação aldeído **1**.

6. CONCLUSÃO

A obtenção do aldeído **1** a partir das reações previstas (Esquema 8) foi alcançada com sucesso. A epoxidação do substrato alilado **2** apresentou alto rendimento para concentrações de Oxone maiores ou iguais a duas vezes aquela do substrato. Além da concentração de Oxone, o tempo também foi um fator que afetou o rendimento da reação de epoxidação, visto que, a formação do epóxido é condicionada a migração das moléculas de dioxirano da fase aquosa à fase orgânica onde se encontrava o substrato. Em meio bifásico, evitou-se a reação lateral de α -hidroxilação do epóxido **3**, de maneira que somente o produto desejado foi obtido.

A síntese do ciclopropano **4** foi a que mais apresentou problemas. Como mencionado no texto, a metodologia foi adaptada da original por não dispormos do reator de micro-ondas durante o período de execução do projeto. Como o sistema de refluxo é aberto e a solubilidade do THF em água é alta, a contaminação por água no meio reacional pode ser um dos motivos por trás dos baixos rendimentos alcançados. Além disso, a impossibilidade de se conduzir a reação em temperaturas e pressões mais elevadas como as que são possíveis quando a reação é realizada no reator de micro-ondas podem influenciar o rendimento também.

A oxidação do álcool **4** ao aldeído **1** mostrou-se bastante eficiente, sendo possível recuperar o aldeído puro ao final do procedimento sem necessidade de purificação e com rendimentos superiores a 70%.

Por fim, a aplicação do aldeído **1** em reações de Wittig e preparação de iminas ainda estão sendo investigadas e podem ser objeto de estudo de trabalhos futuros.

7. REFERÊNCIAS

- (1) Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B.; Química Orgânica, V.2, 7 ed., Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro, **2000**.
- (2) Blei, I.; Odian, G.; Organic and Biochemistry: Connecting Chemistry to Your Life, W. H. Freeman and Company, New York, **2000**.
- (3) McMurry, J.; Organic Chemistry, 7 Ed., Thomson Learning. Brooks/Cole, Boston, **2008**.
- (4) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; Organic Chemistry 1 ed.; Oxford University Press, Oxford, **2008**.
- (5) Auricchio, S.; Truscello, A. M.; Lauria, M.; Meille, S. V.; Ambivalent role of metal chlorides in ring opening reactions of 2*H*-azirines: synthesis of imidazoles, pyrroles and pyrrolinones; *Tetrahedron* **2012**, 68, 7441-7449.
- (6) Li, J. J.; Name reactions for carbocyclic ring formation, 1 ed., John Wiley and Sons, Inc; New Jersey, **2008**.
- (7) Carey, F. A. Sundberg, R. J.; Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis. 5 ed, Springer, New York, **2007**.
- (8) Marques, M. V.; Sá, M. M.; Lithium Chloride-Mediated Stereoselective Synthesis of Cyclopropanecarboxamides from γ,δ -Epoxy Malonates through a Domino Cyclopropanation/Lactonization/Aminolysis Process; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4650-4658.
- (9) Shi, Y.; Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones; *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 488-496.
- (10) Vega-Pérez, J.; Periñan, I.; Veja-Holm, M.; Palo-Nieto, C.; New mannose-derived ketones as organocatalysts for enantioselective dioxiranemediated epoxidation of arylalkenes. Part 3: Chiral ketones from sugars; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7057-7065.
- (11) Crosthwaite, J. M.; Farmer, V. A.; Hallet, J. P.; Welton, T.; Epoxidation of alkenes by OxoneTM using 2-alkyl-3, 4-dihydroisoquinolinium salts as catalysts in ionic liquids; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2008**, 279, 148-152.
- (12) Bez, G.; Zhao, C.; First highly enantioselective epoxidation of alkenes with aldehyde/Oxone[®]; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7403-7406.
- (13) Sá, M. M; Peterle, M. M.; Marques, M. V.; Oxone[®] Mediated Direct α -Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds: Racemic Synthesis of Harzialactone A; *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 8, 1779-1787.
- (14a) Marques, M. V.; Preparação de γ,δ -Epóxi Malonatos e Aplicação na Síntese de Ciclopropano Carboxamidas e γ -Arilmetil lactonas. **2014**. Tese (doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, SC.

(14b) Maximiano, A. P.; Tese em Andamento (doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, SC.

(15) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds; *Org. Lett.* **2001**, 19, 3041-3043.

(16) Angelin, M.; Hermansson, M.; Dong, H.; Ramström, O.; Direct, Mild, and Selective Synthesis of Unprotected Dialdo-Glycosides, **2006**, *Eur. J. Org. Chem.*, 4323-4326.

(17) Gaspa, S.; Carraro, M.; Pisano, L.; Porcheddu, A.; De Luca, L.; Trichloroisocyanuric Acid: a Versatile and Efficient Chlorinating and Oxidizing Reagent, **2019**, *Eur. J. Org. Chem.*, 3544-3552.

(18) Caruano, J.; Muccioli, G., G.; Robiette. R; Biologically active lactams: synthesis and natural sources, **2016**, *Org. Biomol. Chem.*, 14, 10134-10156.

8. APÊNDICE

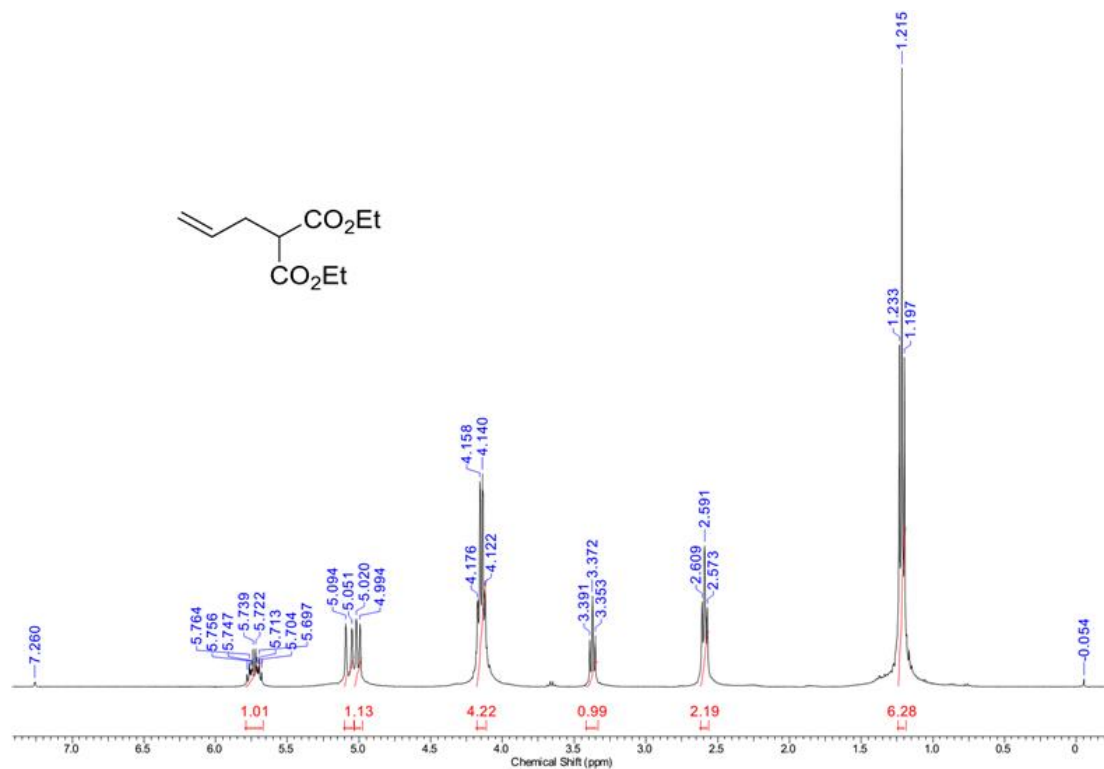


Figura 9: Espectro de RMN de ^1H do 2-alilmalonato de dietila (2)

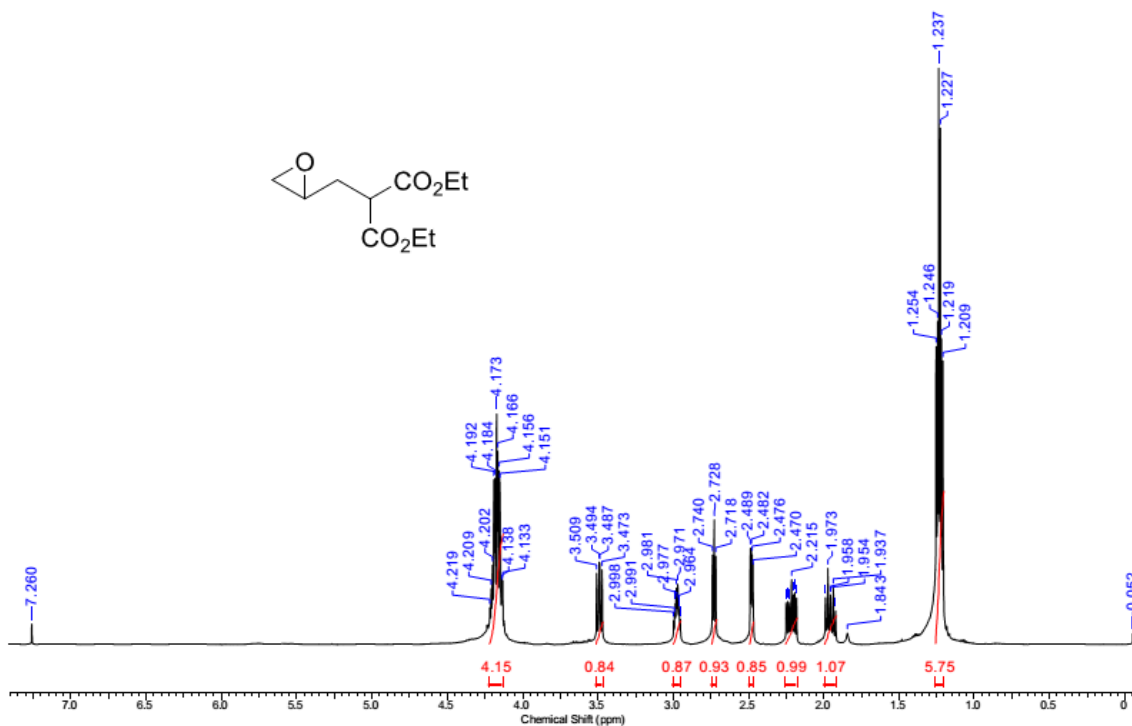


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do 4,5-epoxi-2-(etoxicarbonil)pentanoato de etila (3).

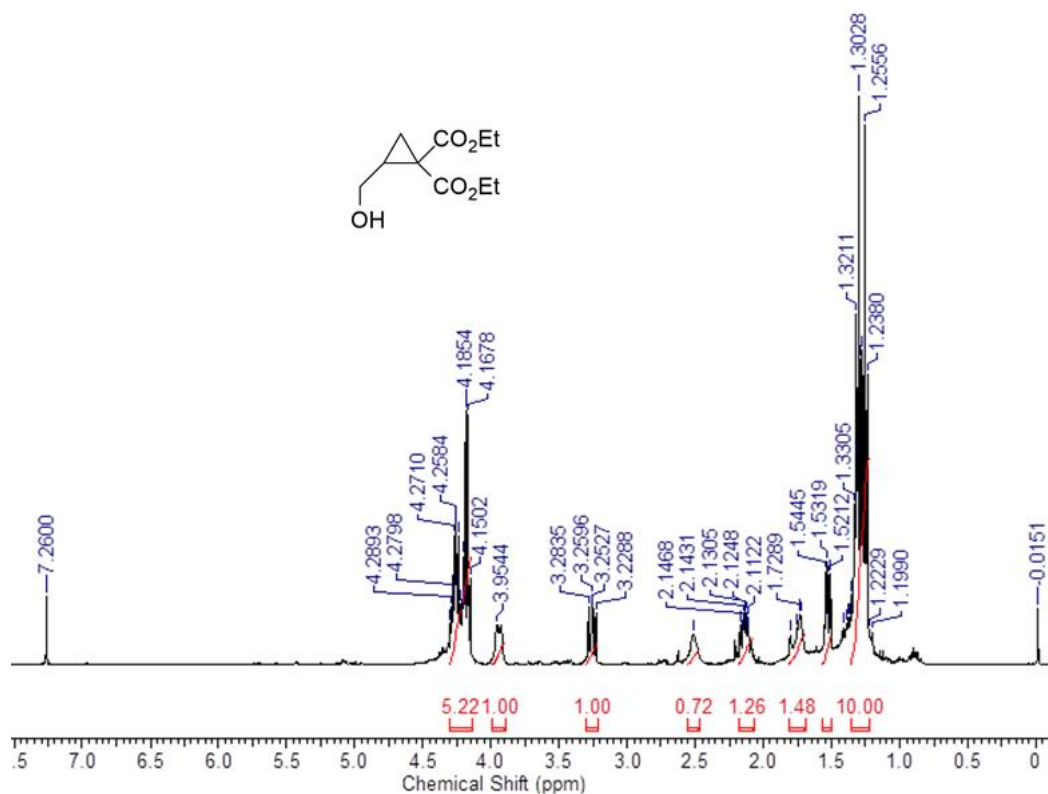


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H do ciclopropano 1,1-diéster 4.

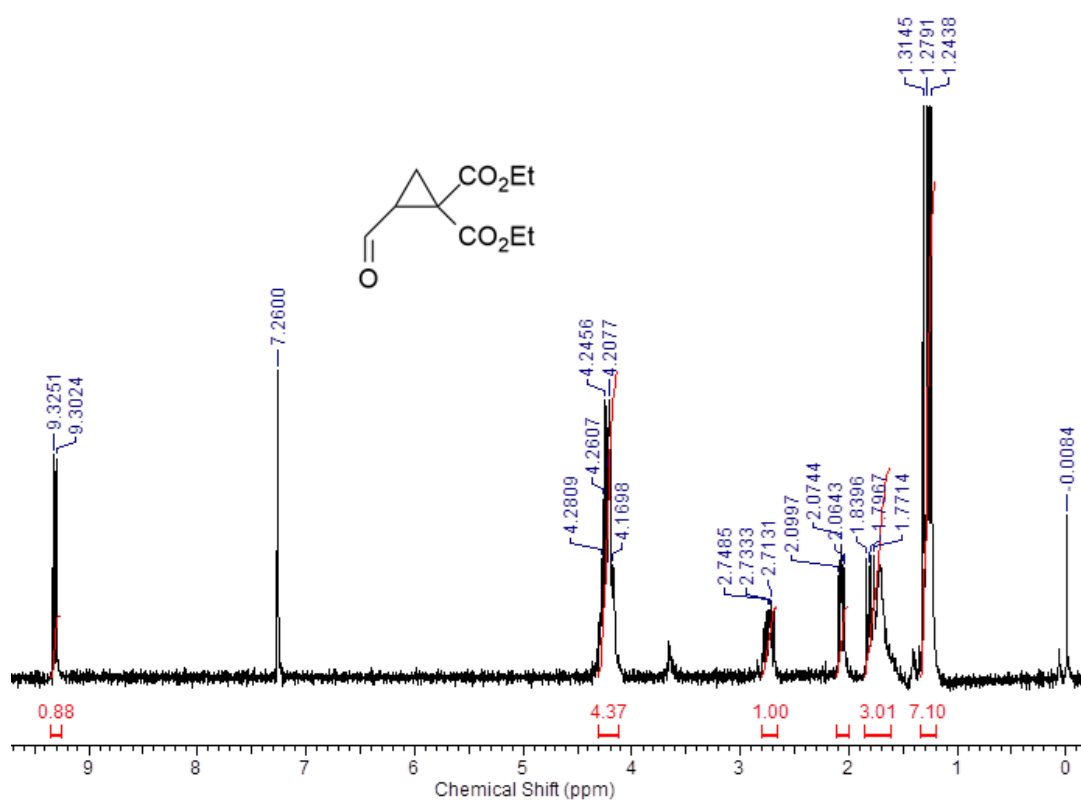


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (1)

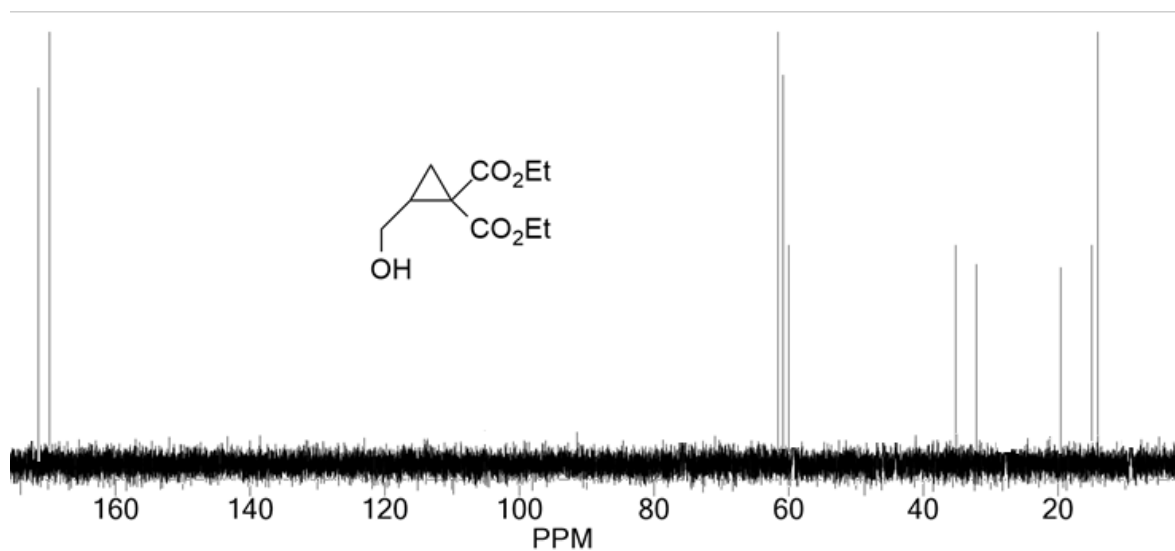


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C do ciclopropano 1,1-diéster **4**.

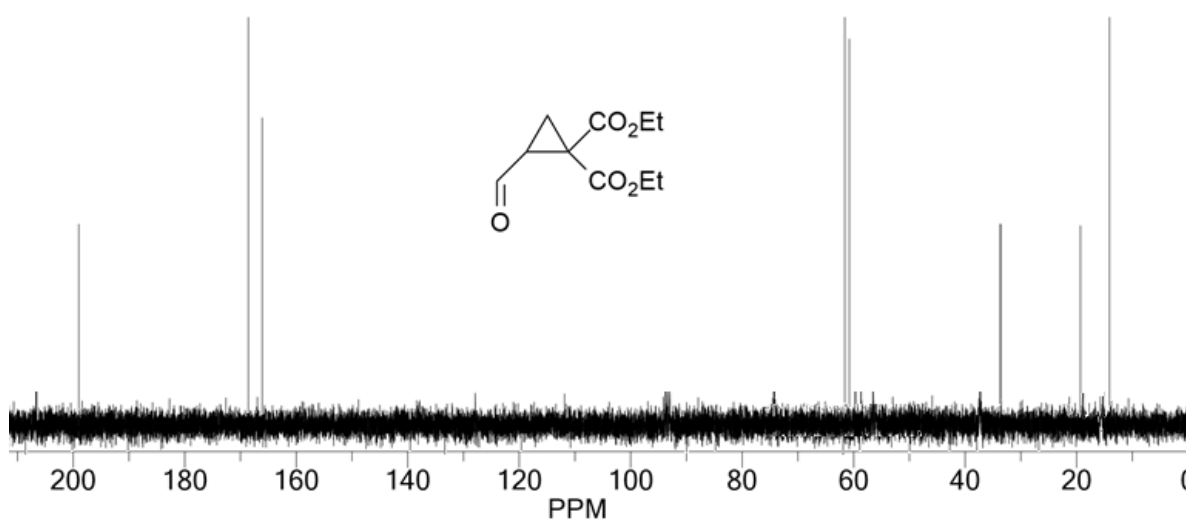


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**1**).

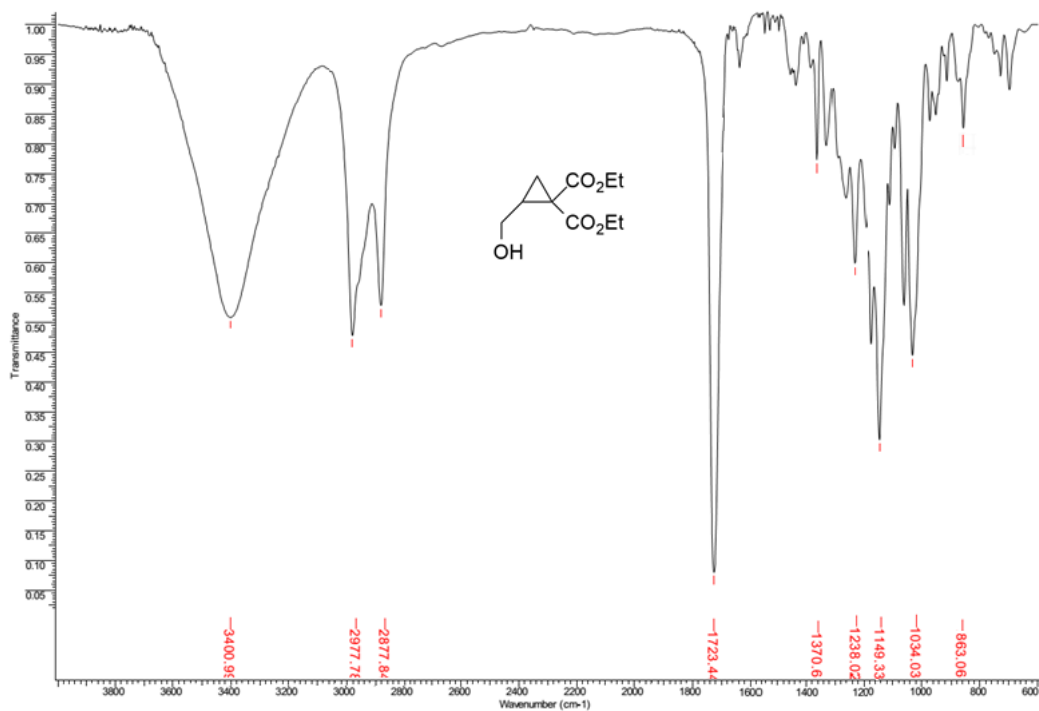


Figura 15: Espectro de Infravermelho do ciclopropano 1,1-diéster **4**.

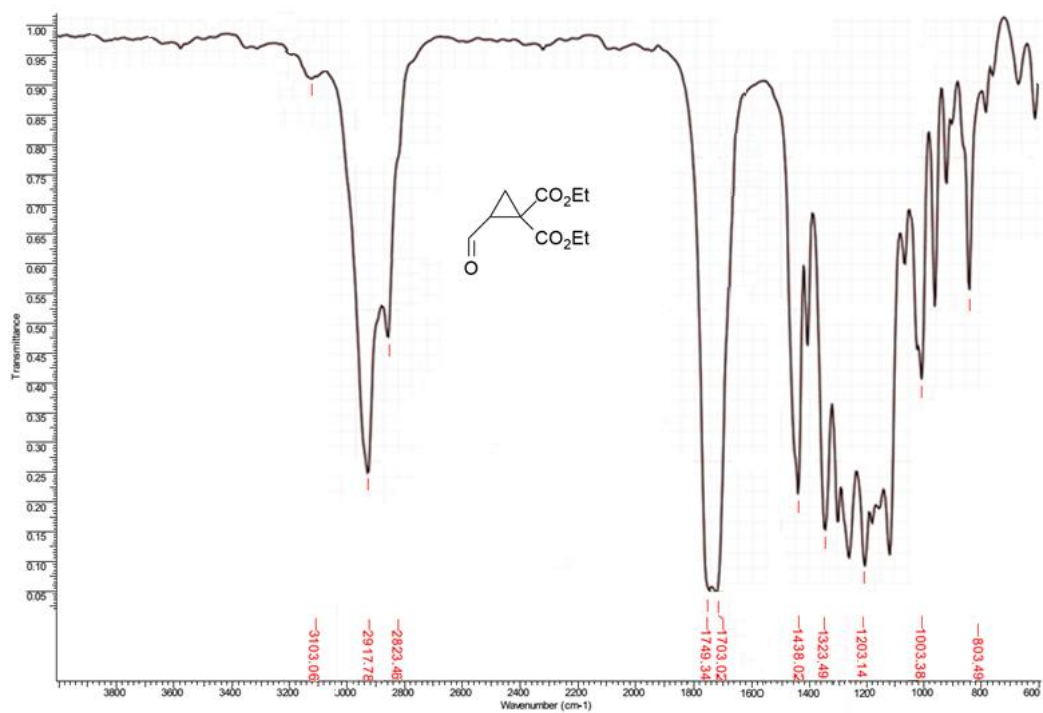


Figura 16: Espectro de Infravermelho do 2-formilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**1**).