

# PREPARAÇÃO DE NITRONAS E ISOXAZOLIDINAS COMO INTERMEDIÁRIOS DE FÁRMACOS

Santos, H. <sup>1</sup>; Barboza, J. C. S. <sup>2</sup>; Serra, A. A. <sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Faculdade de Engenharia Química de Lorena – FAENQUIL

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Química – DEQUI

<sup>3</sup>Laboratório de Química Fina – LQF

Rodovia Itajubá-Lorena, Km 74,5 - Bairro Campinho

CEP 12 600-790 – Lorena – S. P.

aaarao@dequi.fauenquil.br

**Palavras-Chave** : Nitronas, oxidação, isoxazolidinas, aminas

**Área de Conhecimento** : Ciências Exatas e da Terra

**Resumo**- Neste trabalho foi preparado N-óxido N-butilenobutilamina e N-óxido-2,3,4,5-tetrahidropiperidina, N-óxido-5,6-diidropiperazina empregando o método de oxidação de Murahashi e 3-propil-4-carboxilato de butila-N- butil isoxazolidina e 3-propil-5-fenil-N-butyl isoxazolidina através de reação de cicloadição 1,3-Dipolar.

## Introdução

O nome nitrona [1] é proveniente da contração dos nomes nitrogênio e cetona. O grupo funcional nitrona é capaz de sofrer ressonância, tornando-se uma estrutura 1,3 dipolar (Figura 1), a qual é um importante intermediário na síntese de diversas substâncias químicas. As nitronas foram descobertas por E. Beckman [2], em 1880, ao fazer a N-alquilação de oximas. A partir daí houve um grande interesse no estudo dessa função [2-7].

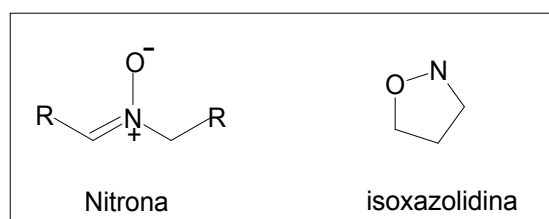


Figura 1: Estrutura da nitrona e da isoxazolidina

Nitronas são uns dos poucos compostos orgânicos nitrogenados que não possuem compostos inorgânicos análogos. Suas estruturas 1,3-dipolar têm favorecido sua participação nas sínteses de várias substâncias biologicamente ativas que contêm nitrogênio. São usadas industrialmente em muitas áreas, como agente ligantes, compostos sensíveis a luz, estudo farmacológico, preparação de novos polímeros, complexos de transferência de cargas, agentes antifúngicos, auto oxidação e estabilização de poliacetilenos dopados e não dopados, atividade antioxidantes em polímeros como o polipropileno, agentes antimicrobianos e reagente de partida em

síntese de compostos orgânicos tais como, oxaziridinas, hidroxilaminas, benzodiazepinas, N-acetoxi-N-acilaminas, ácidos hidrocínâmicos, ácido 1-nitrobutanóico, aldeídos, amidas, nitro e nitroso compostos, nitróxidos, isoxazolidinas, entre outros.

Nitronas são, em geral, compostos estáveis, de fácil manipulação à temperatura ambiente, mas sob a influência de luz prolongada e temperatura elevada podem sofrer rearranjos. Os principais rearranjos são : Behrend; Martynoff [2,6] e migração do oxigênio.

A primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar foi descrita em 1888 [5]. Em 1918 [8], nitronas foram utilizadas em reação de cicloadição 1,3-dipolar dando origem a isoxazolidinas (Figura 1). Somente em 1960 diferentes autores conseguiram obter isoxazolidinas, com bom rendimentos, a partir de cicloadição 1,3 dipolar entre nitronas e olefinas [9]

As isoxazolidinas são também denominadas de 1,2-oxazolidina. São utilizadas na síntese de várias substâncias que apresentam relevante atividade biológica [5,7,10], tais como, alcalóides, antipirético, bactericida, analgésico, nucleosídeo, antibióticos,  $\beta$ -lactamas, entre outros.

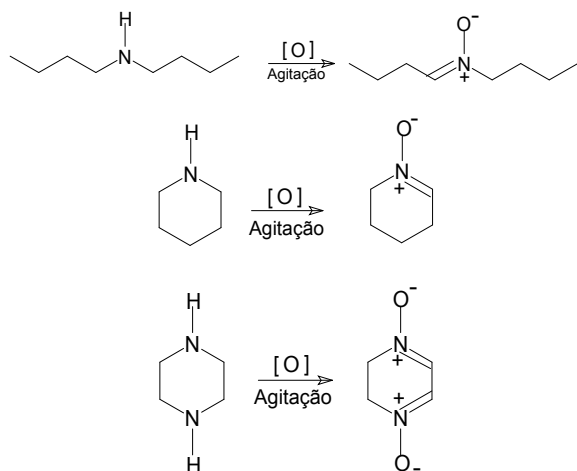
Um importante aspecto da reação de cicloadição 1,3-dipolar é a alta regioseletividade, estereosseletividade e o mecanismo sincronizado [9]. É possível fazer o controle da diastereosseletividade (quando o alqueno ou o 1,3-dipolo contém um centro quiral a aproximação em direção a uma das faces pode ser discriminada), e da enantioseletividade (quando produtos opticamente ativos são obtidos do material de partida aquiral ou racêmico). Este controle pode ser realizado pela seleção de

outros 1,3-dipolos quirais, se possível um alqueno quiral ou catalisador quiral.

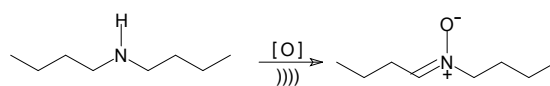
## Materiais e Métodos

Aparelho gerador de ondas ultrassônicas, (Kerry pulsatron 60 – 38 KHz, banho). Os produtos foram identificados pelas análises na região do infravermelho (FT-IR, marca Perkin-Elmer, modelo Spectrum One, proc. FAPESP 96/11.751-0), Ressonância Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN entre outras (RMN 300 MHz, Varian, Modelo Mercury, proc FAPESP 96/12.770-8). As purezas dos produtos foram verificadas também por Cromatografia em Camada fina (CCF) utilizando cromatoplaças marca Merck (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Artigo 5554), diferentes eluentes, lâmpada Ultra Violeta (marca Mineralight Lamp, modelo UVGL-25) para revelar. Os reagentes e solventes marca Aldrich, Merck e Acros Organics.

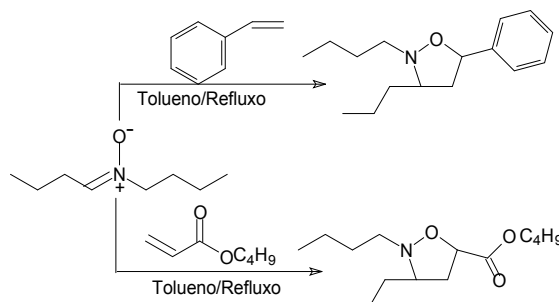
Procedimento Geral para obtenção das nitronas : N-óxido N-butilenobutilamina, N-óxido 2,3,4,5-tetraidropiperidina e N-óxido 5,6-diidropiperazina a partir de amins secundárias : Em um balão de fundo redondo de 25 mL, munido com barra magnética, atmosfera inerte, colocar 4,99 mmols de amina secundária, 0,20 mmol de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e 10 mL de metanol. Resfriar a mistura de reação a  $0^\circ\text{C}$  e, sob agitação, adicionar lentamente (gota a gota), 15 mmols de água oxigenada 30%. Concluída a adição, deixar reagir, sob agitação, à temperatura ambiente por mais três horas. A reação foi monitorada por CCF. Evaporar o solvente sob pressão reduzida. Ao produto obtido, adicionar 50 mL de diclorometano e uma solução saturada de cloreto de sódio. Extrair com mais duas porções de 15 mL de diclorometano, juntar as fases orgânicas, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar novamente. Purificar o produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente hexano : acetato de etila.



Preparação da N-óxido N-butilenobutilamina empregando ondas ultrassônicas : Em um erlenmeyer de 50 mL, sob atmosfera inerte, colocar 4,99 mmols de n-dibutilamina, 0,20 mmol de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e 10 mL de metanol. Resfriar a mistura de reação a  $0^\circ\text{C}$  e, sob agitação, adicionar lentamente (gota a gota), 15 mmols de água oxigenada 30%. Adaptar o erlenmeyer no aparelho gerador de ondas ultrassônicas, banho, deixar sob sonicação por 10 minutos mantendo a temperatura interna à  $25^\circ\text{C}$ . Tratar o produto conforme o procedimento anterior.



Procedimento Geral para obtenção das isoxazolidinas : (3-propil-4-carboxilato de butila-N-butyl isoxazolidina e 3-propil-5-fenil-N-butyl isoxazolidina) a partir da N-óxido N-butilenobutilamina e respectivamente acrilato de butila e estireno : Em um balão de fundo redondo de 25 mL, munido com barra magnética condensador para refluxo, colocar 429,7 mg (3 mmols) de N-óxido N-butilenobutilamina, (4,5 mmols) do alqueno e 10 mL de tolueno. Deixar sob refluxo por 24 horas. Concluída a reação, evaporar o tolueno sob vácuo. Purificar o produto por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente hexano:acetato de etila (9:1).



## Resultados

Os rendimento estão listados na Tabela 1

Tabela 1 : Rendimento das reações

Produtos	Cond.	Rend
N-óxido N-butilenobutilamina	Agit	88%)
N-óxido N-butilenobutilamina	US	90%
N-óxido 2,3,4,5-tetraidropiperidina	Agit.	30%
N-óxido 5,6-diidropiperazina	Agit.	50%

3-propil-4-carboxilato de butila-N-butil isoxazolidina	Reflux 40%
3-propil-5-fenil-N-butil isoxazolidina	Reflux 35%

### Discussão

Empregando o método de Murahashi[3, 11] foi possível preparar nitronas com bons rendimentos. Entre essas destacamos a N-óxido N-diidropiperazina que não foi encontrada na literatura consultada. Na literatura [12] encontra-se somente a preparação da mononitrona da piperazina empregando outro agente oxidante (HgO) com 7% de rendimento.

Outra reação de destaque, que devemos levar em consideração, é a preparação da N-óxido N-butilenobutilamina empregando o método de Murahashi, substituindo a agitação por ondas ultrassônicas. Houve redução do tempo de reação em 24 vezes com rendimento equivalente.

A maior dificuldade encontrada foi na purificação dos produtos, uma vez que os isômeros possuem Rf próximos.

### Conclusão

Preparamos várias nitronas (N-óxido N-butilenobutilamina, N-óxido N-2,3,4,5-tetraidropiperidina e N-óxido N-diidropiperazina) empregando o método de Murahashi, que consiste na oxidação das aminas secundárias (n-dibutilamina, piperidina e piperazina). O mesmo método foi testado sob efeito de ondas ultrassônicas substituindo a agitação, e, como esperávamos, houve aceleração da reação pois, em apenas 10 minutos obteve-se a nitrona (N-óxido N-butilenobutilamina) com melhor rendimento e melhor grau de pureza. A nitrona (N-óxido N-diidropiperazina) não foi encontrada na literatura consultada. Também foi preparada a isoxazolidina através de uma reação de cicloadição [2+3] entre uma nitrona e uma alqueno. Creio que o trabalho é uma contribuição para o desenvolvimento da química de produtos nitrogenados e uma oportunidade para o uso de ondas ultrassônicas em reações de oxidação de aminas secundárias.

### Agradecimentos

Ao CNPq financiador deste projeto (processo número 476369/2001-0) "Síntese de  $\beta$ -lactamas funcionalizadas". A FAPESP e a FINEP pelo suporte financeiro dado a infra-estrutura de análise do Departamento de Engenharia Química da FAENQUIL. H. Santos agradece à CAPES pela bolsa de Mestrado

### Referências

- [1] Sandler, S. R.; Karo, W., *Organic Functional Group Preparations*, 2<sup>a</sup> Edition, Academic Press, Inc., New York, V. III, 351, 1989
- [2] Torrsell, K. B. G., "*Organic Nitro Chemistry Series. Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis; Novel Strategies in Synthesis*", VCH Publishers, Inc., New York, 1, 1988.
- [3] Murahashi, S-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S., *Journal of Organic Chemistry*, **55**, 1736, 1990.
- [4] Kiguchi, T.; Shirakawa, M.; Honda, R.; Ninomiya, I.; Naito, T., *Tetrahedron*, **54**, 15589, 1998.
- [5] Gothelf, K.V.; Jorgensen, K. A. *Chemical Reviews*, **98**, 863, 1998.
- [6] Patai, S.; *The Chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives*; S. Suplement F.; Part 1, Interscience Publication, New York, 461, 1982.
- [7] Patai, S.; *The Chemistry of Amides – Synthesis of Amides*, S. Suplement F.; Part 1, New York, Interscience Publication, 73, 1982.
- [8] Takeuchi, Y., Furusaki, F., *The Chemistry of Isoxazolidines*, *Advances in Adv. Heterocyclic Chemistry*, **21**, 207, 1977.
- [9] Padwa, A., *General Heterocyclic Chemistry Series, 1,3-dipolar cycloaddition Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, USA, Vol. 2, 83, 1984.
- [10] Trost, B. M.; Fleming, I., *Comprehensive Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, V. 7, Oxidation, New York, USA, 745, 1991.
- [11] Murahashi, S-I.; Shiota, T.; Imada, Y.; *Org. Synthesis*, **70**, 265, 1991.
- [12] Wazeer M.I.M., Perzanowski H.P., Qureshi S.I., Al-Murad M.B., Ali Sk. A., *Tetrahedron*, **56**, 7229, 2000.