

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



“ EFEITO CATALÍTICO DO CoCl_2 EM REAÇÕES DE
AZIRIDINONAS E DIAZIRIDINONAS COM
AMINAS E ÁLCOOIS ”

Melchior Antonio Momesso

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho

Campinas - 1996

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

Momesso, Melchior Antonio
M739 2 Efeito catalítico do CoCl_2 em reações de aziridinonas
e diaziridinonas com aminas e álcoois. / Melchior Antonio
Momesso. -- Campinas, [SP : s.n.], 1996.

Orientador: Pedro Faria dos Santos Filho.

Tese (doutorado) -Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química.

I. Catálise. 2. Nucleófilos. I. Santos Filho, Pedro
Faria dos. II. Universidade Estadual de Campinas. Insti-
tuto de Química. III. Título.

Momesso, Melchior Antonio

UNIDADE	IQ
N.º CHAMADA	T1 UNICAMP
	M739 <u>2</u>
V	Ex.
I.	37-32406
PRECO	282/21
C	☐
D	☒
PRECO	384/50
DATA	03/12/96
N.º CPD	0100103510

Efeito catalítico do CoCl_2 em
reações de aziridinonas e dia-
ziridinonas com aminas e álco-
is. UNICAMP/R7074
DEVOLVER NOME LEIT (032406/96)

Aos meus pais

João Momesso (“John Wayne”)
e
Maria Franco Momesso

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho o “Pedrão” pela orientação e pela grande amizade.

Ao amigo Sílvio D. Cunha o “Silvião” pela ajuda na elaboração dos cálculos teóricos.

Aos amigos Carlos Roland Kaiser o “Gordon” e Luis Carlos Dias pelas valiosas discussões do trabalho.

À minha família e à “Benhê” pelo apoio e compreensão nos momentos mais difíceis, e em especial à minha irmã “Marinês” que permitiu minha acomodação em seu flat localizado estrategicamente na cidade de Campinas.

Aos colegas do laboratório e a todos os colegas do Instituto de Química pela amizade.

À Direção e à todos os funcionários do Instituto de Química da UNICAMP

Finalmente quero agradecer a FAPESP e ao CNPq pelo apoio concedido na forma de bolsa e equipamentos.

Índice

Resumo	pag. i
Abstract	ii

I - INTRODUÇÃO

I.1 - Anéis de Três Membros	03
I.2 - Diaziridinonas	06
I.2.1 - Métodos de Síntese de Diaziridinonas	06
I.2.2 - Aspectos Estruturais de Diaziridinonas	09
I.2.3 - Reatividade de Diaziridinonas	11
I.3 - Aziridinonas	15
I.3.1 - Métodos de Síntese de Aziridinonas	15
I.3.2 - Aspectos Estruturais de Aziridinonas	17
I.3.3 - Reatividade de Aziridinonas	18

II - OBJETIVOS

III - RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
III.1 - Síntese dos Reagentes	23
III.1.1 - Preparação de Diaziridinonas	23
III.1.2 - Preparação da Di- <i>t</i> -butilaziridinona	25
III.2 - Reações de Diaziridinonas	28
III.2.1 - Reações de Diaziridinonas com álcoois	28
III.2.2 - Utilização da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira para Di- <i>t</i> -butildiaziridinona e Di- <i>t</i> -butilaziridinona	36

III.2.2.1 - Seleção do Método de Cálculo Mecânico-Quântico para o Sistema Diaziridinona/Aziridinona	37
III.2.2.2 - Parâmetros Eletrônicos Calculados pelo Método AM1 para Di- <i>t</i> -butildiaziridinona	41
III.2.2.3 - Parâmetros Eletrônicos Calculados pelo Método AM1 para Di- <i>t</i> -butilaziridinona	42
III.2.3 - Outros Métodos de Formação de Carbazatos	45
III.2.4 - Reações de Diaziridinonas com Aminas	47
III.2.5 - Outros Métodos de Formação de Uréias	53
III.2.6 - Reações da Di- <i>t</i> -butildiaziridinona com Metais de Transição	54
III.3 - Reações da Di- <i>t</i> -butilaziridinona	58
III.3.1 - Reações da Di- <i>t</i> -butilaziridinona com álcoois	58
III.3.2 - Reações da Di- <i>t</i> -butilaziridinona com aminas	61
III.3.3 - Reações da Di- <i>t</i> -butilaziridinona com Metais de Transição	68

IV. - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

IV.1 - Conclusões	69
IV.2 - Perspectivas	71

V - EXPERIMENTAL

V.1 - Informações Gerais	72
V.2 - Síntese dos Reagentes	73
V.2.1 - Preparação de Alquilisocianetos	73
V.2.2 - Preparação de Compostos Alquilnitroso	74
V.2.3 - Preparação de Diaziridinonas	75
V.2.4 - Preparação do 2-bromo-3,3-dimetilbutiril cloreto	76
V.2.5 - Preparação do 2-bromo-3,3-dimetil-N- <i>t</i> -butilbutiramida	77
V.2.6 - Preparação da 1,3-di- <i>t</i> -butilaziridinona	77

V.3 - Reações entre Diaziridinonas e Álcoois	78
V.3.1 - Reação de <u>2a</u> com metanol	79
V.3.2 - Reação de <u>2a</u> com etanol	79
V.3.3 - Reação de <u>2a</u> com <i>i</i> -propanol	80
V.3.4 - Reação de <u>2a</u> com <i>n</i> -propanol	80
V.3.5 - Reação de <u>2a</u> com <i>t</i> -butanol	80
V.3.6 - Reação de <u>2b</u> com metanol	81
V.3.7 - Reação de <u>2b</u> com etanol	82
V.3.8 - Reação de <u>2b</u> com <i>i</i> -propanol	83
V.3.9 - Reação de <u>2b</u> com <i>n</i> -propanol	84
V.3.10 - Reação de <u>2b</u> com <i>t</i> -butanol	85
V.4 - Reações entre Diaziridinonas e Aminas	86
V.4.1 - Reação de <u>2a</u> com metilamina	87
V.4.2 - Reação de <u>2a</u> com etilamina	87
V.4.3 - Reação de <u>2a</u> com <i>i</i> -propilamina	88
V.4.4 - Reação de <u>2a</u> com <i>n</i> -butilamina	88
V.4.5 - Reação de <u>2a</u> com feniletilamina	89
V.4.6 - Reação de <u>2a</u> com <i>t</i> -butilamina	89
V.5 - Reações entre Diaziridinonas e Metais de Transição	90
V.5.1 - Reação de <u>2a</u> com CoCl ₂	90
V.5.2 - Reação de <u>2a</u> com CdCl ₂	91
V.5.3 - Reação de <u>2a</u> com HgCl ₂	91
V.5.4 - Reação de <u>2a</u> com Pd(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂	91
V.6 - Reações entre Semicarbazidas com Metais de Transição	92
V.6.1 - Reação de <u>17a</u> com CoCl ₂	92
V.6.2 - Reação de <u>17b</u> com CoCl ₂	93
V.7 - Reações entre Di- <i>t</i> -butilaziridinona e Álcoois	93
V.7.1 - Reação de <u>1a</u> com metanol e etanol	94
V.8 - Reações entre Di- <i>t</i> -butilaziridinona e Aminas	94
V.8.1 - Reação de <u>1a</u> com metilamina	95

V.8.2 - Reação de <u>1a</u> com etilamina	96
V.8.3 - Reação de <u>1a</u> com <i>i</i> -propilamina	96
V.8.4 - Reação de <u>1a</u> com <i>t</i> -butilamina	97

VI - BIBLIOGRAFIA

Referências	99
-------------	----

VII - APENDICE

Espectros	108
-----------	-----

EFEITO CATALÍTICO DO CoCl_2 EM REAÇÕES DE
AZIRIDINONAS E DIAZIRIDINONAS COM
AMINAS E ÁLCOOIS

Aziridinonas e Diaziridinonas são heterociclos de três membros que possuem respectivamente um e dois átomos de nitrogênio no ciclo, além de um grupo carbonílico exocíclico. Na presença de quantidades catalíticas de CoCl_2 , em apenas duas horas, a di-*t*-butildiaziridinona reage quantitativamente com RNH_2 (R=metil, etil) formando a correspondente semicarbazida, que é o produto da reação de uma molécula da diaziridinona com uma molécula da amina. Por outro lado, na reação da di-*t*-butildiaziridinona com RNH_2 (R=*i*-propil, *n*-butil, *t*-butil e feniletil) ocorre a formação exclusiva da correspondente uréia, que é o produto da reação de uma molécula de diaziridinona com duas moléculas de amina. Na ausência do metal são necessários vários dias para que estas reações se completem, obtendo-se vários produtos em baixos rendimentos. Nas reações com álcoois na presença de CoCl_2 , di-*t*-butildiaziridinona e *t*-butil-*t*-octildiaziridinona reagem rapidamente à temperatura ambiente com formação dos respectivos carbazatos. Já a di-*t*-butilaziridinona mesmo na presença do metal não reage com álcoois, mas reage instantaneamente com aminas formando derivados α -amino ácidos.. Os mecanismos que envolvem estas reações foram propostos com ajuda de cálculos semi-empíricos, que foram elaborados previamente para estes anéis tanto na forma neutra como também para as espécies protonadas.

ABSTRACT

Catalytic Effect of CoCl_2 in reactions of Aziridinones and Diaziridinones with Amines and Alcohols.

Aziridinones and Diaziridinones are three-membered heterocycles whose rings include one and two nitrogen atoms, respectively, as well as a carbonyl group. In the presence of catalytic amounts of CoCl_2 , di-*t*-butyldiaziridinone reacts quantitatively with RNH_2 (R =ethyl, methyl) in less than two hours, to form the corresponding semicarbazide, which is the product of the reaction of one mole of diaziridinone with one mole of amine. On the other hand, the reaction of di-*t*-butyldiaziridinone with NH_2 (R =*i*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, phenylethyl) leads exclusively to the formation of the corresponding urea, which is the product of the reaction of one mole of diaziridinone with two moles of amine. In the absence of the metal catalyst the reactions require a number of days to complete and yield various products in only small quantities.

In reactions with alcohols in the presence of CoCl_2 , di-*t*-butyldiaziridinone and *t*-butyl-*t*-octyldiaziridinone rapidly react at room temperature to form the respective carbazates. It should be noted that di-*t*-butylaziridinone does not react with alcohols, even in the presence of the metal, but reacts instantaneously with amines to form α -amino acid derivatives.

The results show that metal through of activation of the carbonyl group selectively catalyses the aforementioned reactions under mild conditions. A number of mechanisms have been proposed for these reactions based on semi-empirical calculations, which were carried out for both neutral and protonated models.

INTRODUÇÃO

I.1 - ANÉIS DE TRÊS MEMBROS

A química dos compostos contendo anéis de três membros teve início ainda no século passado, com a síntese do ciclopropano em 1882 por A. Freund¹. Porém, somente a partir da década de cinquenta que um processo de desenvolvimento mais efetivo teve início, com a preparação de uma série de novos anéis de três membros contendo diferentes heteroátomos. Destes novos anéis, os primeiros e mais estudados são aqueles contendo nitrogênio e/ou oxigênio no ciclo junto a um ou dois átomos de carbono. Entre estes podemos destacar as estruturas cíclicas mostradas na figura 1, que são compostos muito bem investigados²⁻⁹. Estes estudos podem ser encontrados em uma série de artigos de revisão descritos na literatura¹⁰⁻¹².

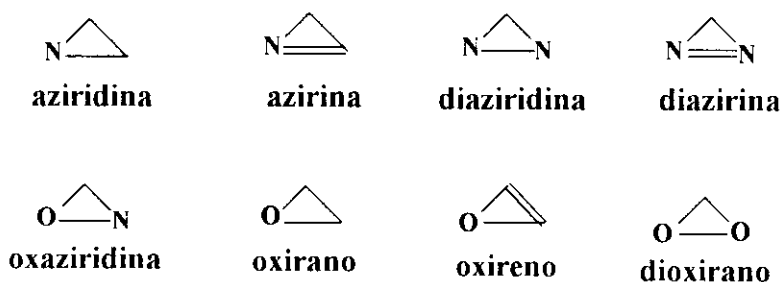


fig.1 - Principais estruturas de três membros contendo nitrogênio e/ou oxigênio.

Em geral, anéis de três membros são considerados excelentes reagentes de partida para a síntese de novos compostos¹⁰. Isto decorre do fato de que nestas moléculas as ligações entre os átomos que compõe o anel estão de certa forma tensionadas em função do pequeno tamanho do ciclo. Esta tensão é refletida na compressão dos ângulos de ligação e no pequeno

comprimento das ligações do anel, o que reflete em maior reatividade se comparado a outros ciclos maiores¹⁰.

Nos últimos 40 anos um número considerável destes anéis foi isolado e, recentemente, anéis de três membros contendo outros heteroátomos tais como fósforo¹³, enxôfre¹⁴, silício¹⁵, fósforo/nitrogênio¹⁶, enxôfre/nitrogênio¹⁷, silício/nitrogênio¹⁸ entre outros, têm sido preparados e caracterizados. A descoberta destes novos anéis tem contribuído bastante com o desenvolvimento desta área, principalmente na diversificação desta classe de compostos. Até mesmo compostos que há pouco tempo eram considerados como moléculas instáveis e em muitos casos até como espécies intermediárias, hoje são compostos bem caracterizados¹⁹. Dioxiranos (**fig.1**), que são anéis que contém dois átomos de oxigênio e um átomo de carbono no ciclo, não possuem estabilidade; entretanto, são compostos que possuem uma química já muito bem estabelecida e de grande importância do ponto de vista sintético. Este anel tem sido utilizado em grande escala na oxidação de aminas primárias para nitrocompostos, bem como na oxidação de hidrocarbonetos para álcoois e compostos carbonílicos¹⁹.

Estes anéis de três membros contendo heteroátomos bastante eletronegativos como N, O, S, sofrem abertura mais facilmente do que o ciclopropano. Isto se deve ao fato de que nestes anéis a presença destes heteroátomos facilita o ataque de reagentes iônicos e radicais livres¹⁰. A presença de grupos funcionais exocíclicos também provoca grandes alterações nas propriedades químicas destes anéis. Aziridinonas **1** e diaziridinonas **2** - (**fig.2**) que são anéis que possuem um e dois átomos de nitrogênio no anel, respectivamente, além de um grupo funcional carbonílico exocíclico, comportam-se como uma classe especial destes heterocíclis. A presença do grupo carbonílico confere a estes anéis uma diferenciada reatividade quando comparada a outros anéis de três membros. Ao contrário da maior parte dos heterocíclis de três membros, as aziridinonas e diaziridinonas, que possuem

substituintes volumosos, apresentam baixíssima reatividade quando colocadas frente a nucleófilos²⁰. Esta baixa reatividade, que é atribuída principalmente



fig.2 - Estrutura do anel de aziridinonas 1 e diaziridinonas 2

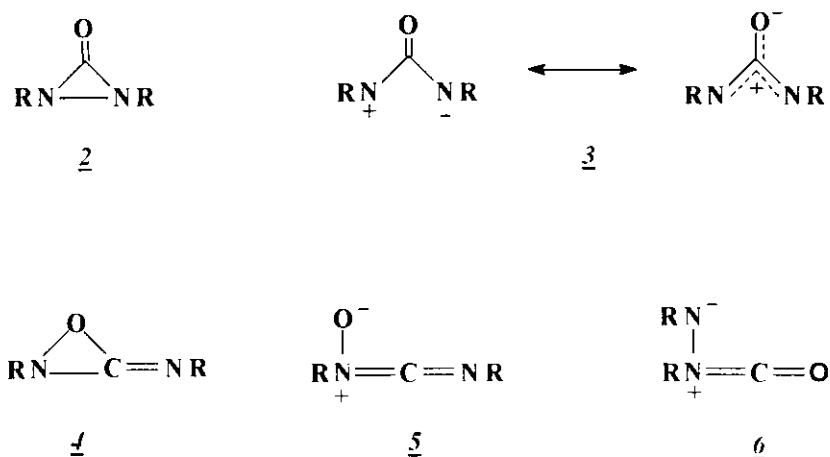
a fatores estéricos, também envolve fatores eletrônicos. Isto é confirmado quando comparamos dados sobre a reatividade destes anéis com aqueles obtidos para a ciclopropanona. Tanto a di-*t*-butilaziridinona, como a di-*t*-butildiaziridinona apresentam-se menos reativas que a correspondente di-*t*-butilciclopropanona frente a nucleófilos²⁷. Nas reações da di-*t*-butilaziridinona e di-*t*-butildiaziridinona com álcoois um prolongado tempo de reação e até mesmo altas temperaturas são necessárias para que se efetue abertura destes anéis²⁰.

Estudando estes anéis com o propósito de estabelecermos uma rota reacional alternativa em que condições menos drásticas fossem suficientes para a interação anel-nucleófilo, resolvemos utilizar metais de transição como catalisadores nestas reações. Para a nossa surpresa, em testes preliminares notamos que, realmente, alguns metais de transição, principalmente o dicloreto de cobalto, apresentam um efeito catalítico marcante na reatividade destes anéis frente a nucleófilos. Diante destes resultados nos propusemos a explorar mais detalhadamente este sistema, o qual se tornou o objetivo principal deste trabalho.

Uma vez que restringimos o nosso estudo a aziridinonas e diaziridinonas apresentaremos a seguir os principais aspectos estruturais e reacionais destes heterocíclis.

1.2 - DIAZIRIDINONAS

As diaziridinonas 2 apresentam vários aspectos de interesse. Como um sistema cíclico de três membros possuindo uma ligação múltipla exocíclica, elas podem apresentar isomerismo anel-cadeia como mostrado a seguir :

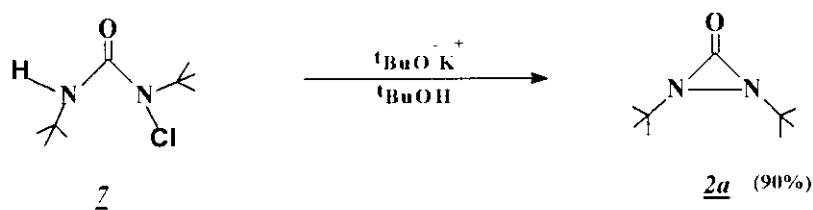


esq.1

Evidências físicas e químicas apresentadas em uma série de artigos²⁰⁻³⁰ indicam a estrutura 2 como sendo a principal; entretanto, para efeito de discussão das reações envolvendo diaziridinonas, considera-se também a possibilidade do envolvimento dessas outras estruturas.

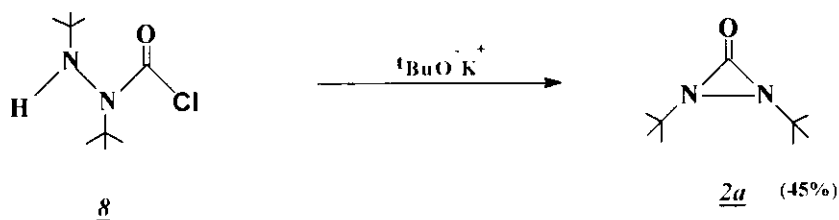
1.2.1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE DIAZIRIDINONAS

A primeira diaziridinona, a di-*t*-butildiaziridinona 2a, foi descrita em 1964 por F.D.Greene e J.C.Stowell²¹, que relataram a sua formação através do tratamento da 1-cloro-1,3-di-*t*-butiluréia, 7, com *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol, ou potássio em pentano (eq.1).



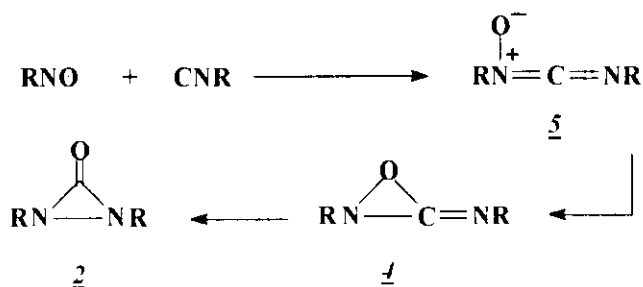
eq.1

Cinco anos depois F.D.Greene e colaboradores²⁰ descobriram que esta mesma diaziridinona também poderia ser preparada através da ação de *t*-butóxido de potássio sobre 2,3-di-*t*-butilcarbazoyl cloreto 8 (eq.2).



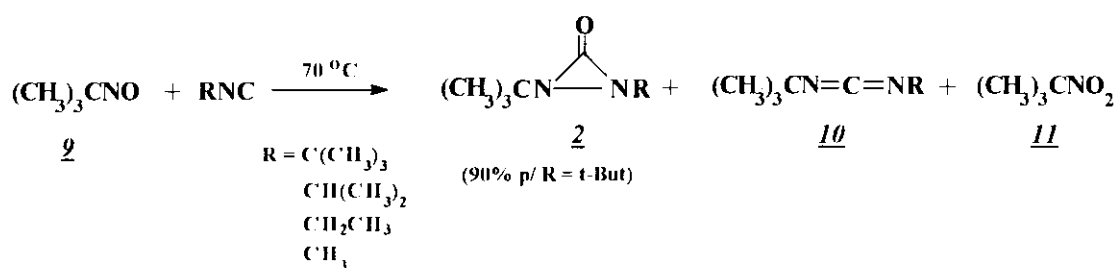
eq.2

Porém, por estes dois métodos de síntese de diaziridinonas a formação destes anéis só era bem sucedida quando os grupos substituintes eram grupos alquil terciários²⁰. Na pesquisa de outros métodos de síntese e observando as possíveis estruturas isoméricas das diaziridinonas 3-6 (esq.1), Greene²² notou a possibilidade de formação de 2 via os intermediários 4 e 5, através da reação de um isocianeto e um composto nitroso (eq.3)



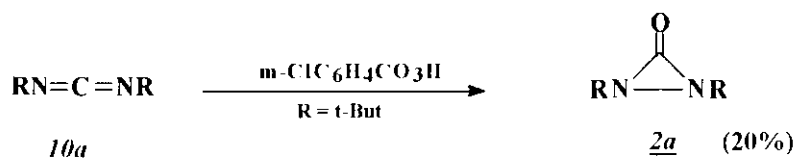
eq.3

A reação entre 2-metil-2-nitrosopropano 9 com isocianetos alifáticos foi testada com sucesso, obtendo-se como produtos principais diaziridinonas 2, carbodiimidas 10 e nitroalcano 11 (eq.4). Os rendimentos dos produtos obtidos nestas reações foram avaliados variando-se diversos parâmetros, onde ficou evidente a dependência direta do tipo de substituinte bem como da concentração do reagente utilizado e da temperatura da reação²². O sucesso na síntese destes anéis com grupos alquil primários, secundários e terciários fez deste o principal método de síntese de diaziridinonas.

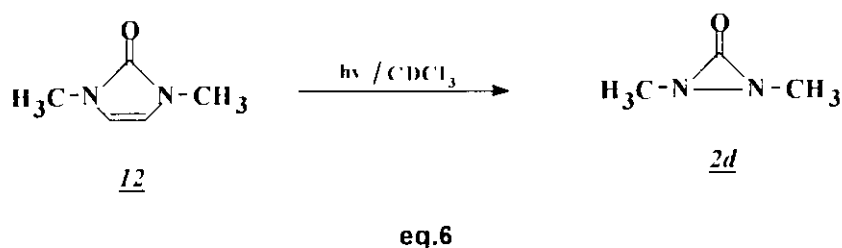


eq.4

Greene²³ também pesquisou a possibilidade de obtenção destes anéis através da reação de carbodiimidas 10 com perácidos. Reagindo a di-*t*-butilcarbodiimida 10a com ácido *m*-cloroperbenzóico, foi possível obter a di-*t*-butildiaziridinona 2a em baixo rendimento (eq.5). Uma outra maneira de obter este anel é através da fotólise da 1,4,dimetiltetrazolina 12 onde obteve-se a diaziridinona 2d com rendimento de apenas 35% (eq.6)^{24,25}. Todavia os baixos rendimentos e a especificidade destes métodos, os tornaram inviáveis e de pouca importância sintética em relação aos primeiros.

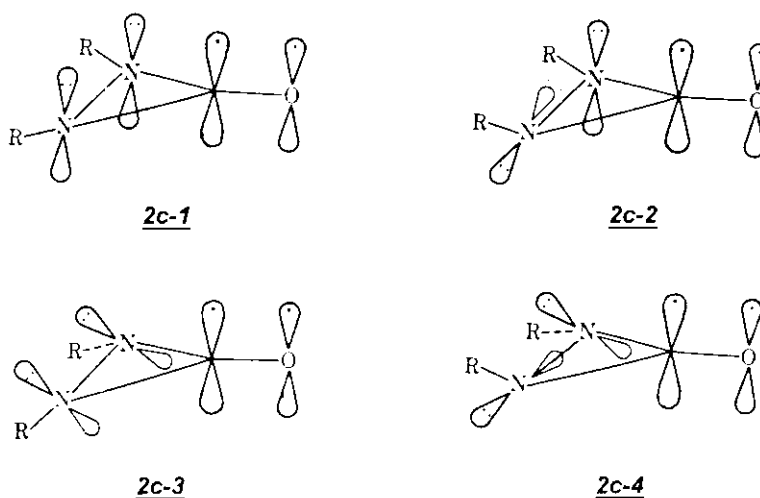


eq.5



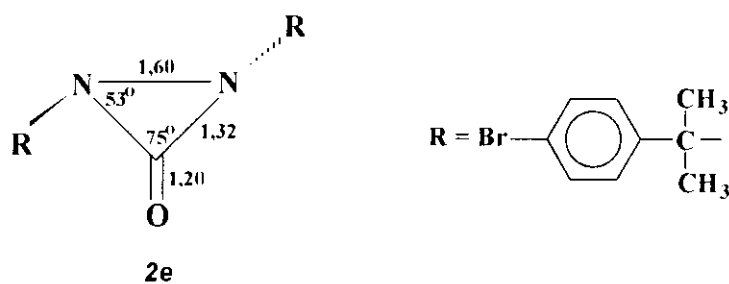
1.2.2 - ASPECTOS ESTRUTURAIS DE DIAZIRIDINONAS

A maioria das diaziridinonas preparadas até o momento possuem grupos alquil substituintes volumosos, isto porque por impedimento estérico estes grupos protegem e consequentemente estabilizam bastante o anel. Os possíveis arranjos espaciais para o grupo *R* das diaziridinonas são mostrados em 2c-1, 2c-2, 2c-3 e 2c-4



Tanto em 2c-1 como em 2c-2 os pares de elétrons dos átomos de nitrogênio se encontram em orbitais *p* conjugados com o sistema π do grupo carbonílico²⁰. Este efeito de deslocalização em amidas simples provoca uma variação na banda de absorção da carbonila de 1710 cm^{-1} , observado em cetonas simples, para $1650 - 1690\text{ cm}^{-1}$. Em amidas onde a deslocalização

eletrônica do átomo de nitrogênio para o átomo de oxigênio é desfavorecida pela ortogonalidade dos orbitais, a absorção da carbonila aparece em 1750 cm^{-1} , aproximadamente 40 cm^{-1} maior do que em cetonas simples²⁰. Ciclopropanonas²⁰ apresentam valores de absorção da carbonila entre 1813 e 1840 cm^{-1} , aziridinonas²⁰ entre 1837 e 1870 cm^{-1} e diaziridinonas²⁰ entre 1855 e 1880 cm^{-1} . Estes dados sugerem um deslocamento significativo na deslocalização do par de elétrons do átomo de nitrogênio para o carbono carbonílico nas diaziridinonas em comparação com uréias²⁰, e favorece a estrutura **2c-3** e **2c-4** sobre **2c-1** e **2c-2**. Outro fator que contribui ainda mais para que a absorção da carbonila em diaziridinonas apareça em uma região tão alta no infravermelho é o fato de que nestes anéis os dois átomos de nitrogênio (que são bastante eletronegativos) presentes no ciclo contribuem no sentido de retirar elétrons do carbono carbonílico e consequentemente transferir densidade negativa do oxigênio para este átomo, fazendo com que haja um significativo aumento da constante de força na ligação C=O. A estrutura **2c-3**, com dois grandes grupos eclipsados, é de se esperar que seja menos estável do que **2c-4**. Dados de difração de raios-x obtidos para a bis,p-bromo- α,α' -dimetilbenzildiaziridinona **2e**²⁶, mostram que os substituintes estão localizados 56° acima e abaixo do plano definido pelos átomos do anel, o que confirma a expectativa de que os substituintes nos átomos de nitrogênio possuem geometria **trans** não planar como na estrutura proposta **2c-4**; A exceção a este tipo de geometria se limitaria a alguns exemplos destes anéis cis-fundidos²⁷.



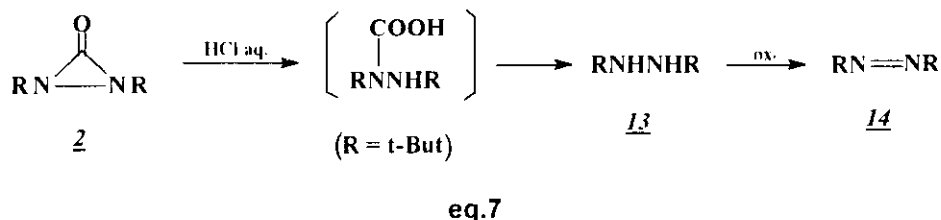
Outro dado interessante observado para estes anéis é o não muito comum comprimento da ligação N-CO, que é bem menor do que o comprimento desta mesma ligação em compostos de cadeia aberta. Este pequeno comprimento de ligação N-CO para as diaziridinonas, pode ser atribuído ao fato de que nestes anéis as ligações entre os três átomos que compõem o ciclo estão de certa forma tencionadas em função do pequeno tamanho do ciclo. Esta tensão anelar faz com que a hibridização do carbono carbonílico que a princípio possui um caráter sp^2 , passe a ter também um pouco de caráter sp em função do pequeno ângulo da ligação N-C-N ($\sim 75^\circ$).

Evidências prévias sobre a estereoquímica da di-*t*-octildiaziridinona²⁰ obtidas por estudos de ressonância magnética nuclear de próton, mostram que abaixo de 30°C os grupos metil que se encontram ligados ao átomo de carbono que está ligado aos átomos de nitrogênio aparecem como dois picos ($\Delta\sigma = 7$ Hz). Sob aquecimento à aproximadamente 40°C , o dobleto coalesce para um único pico correspondendo a um ΔF^* de $\sim 16\text{Kcal/mol}$. A magnitude desta barreira de energia parece ser muito grande para ser atribuída apenas à rotação estericamente impedida de uma ligação simples sp^3 C-N. Entre os poucos trabalhos existentes na literatura sobre diaziridinonas a di-*t*-butildiaziridinona é de longe a mais estudada. Para este anel muitos dados sobre suas propriedades físico-químicas podem ser encontrados²⁰⁻³⁰.

1.2.3 - REATIVIDADE DE DIAZIRIDINONAS

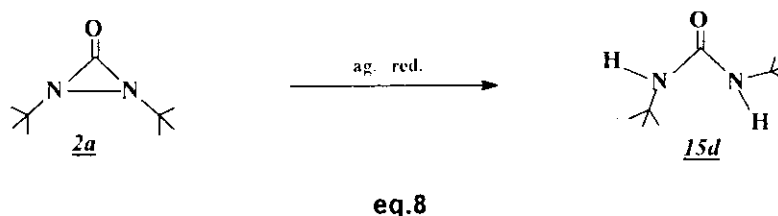
As diaziridinonas são, em geral, moderadamente estáveis ao aquecimento e luz, são inertes à água, reagem muito lentamente com nucleófilos e são bastante reativas com ácidos e alguns agentes redutores. A decomposição térmica de diaziridinonas ocorre a altas temperaturas ($\sim 180^\circ\text{C}$ para di-*t*-butildiaziridinona), com fragmentação para formar isocianatos e

aminas²⁶. Quando adicionada a uma solução aquosa de ácido clorídrico, as diaziridinonas 2 sofrem rapidamente abertura do anel na ligação sp^2C-N com subsequente descarboxilação, formando hidrazina 13 em 90% de rendimento, a qual é rapidamente oxidada para o correspondente composto azo 14 (eq.7)^{20,21}.

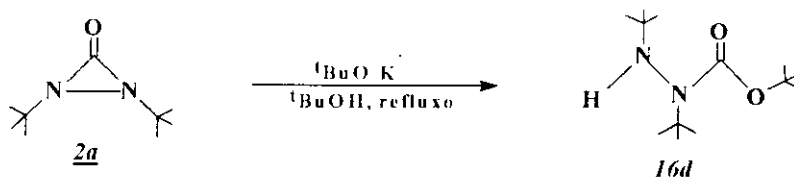


Na reação com nucleófilos redutores que também são compostos acídicos tais como fenol e seus alquil derivados, a reação toma um curso diferente e um processo de oxi-redução com quebra da ligação N-N predomina sobre o ataque nucleofílico, formando uréia²⁰.

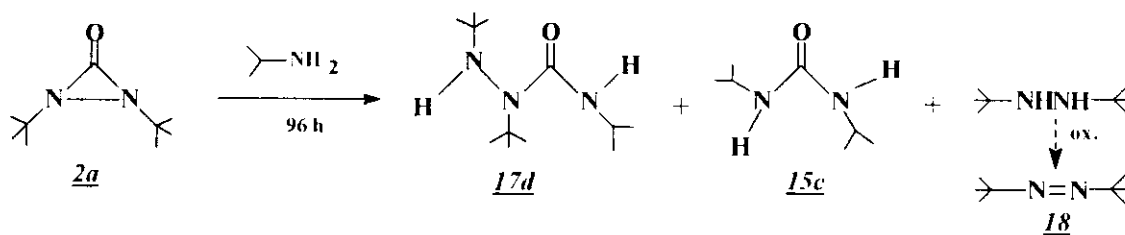
A di-*t*-butildiaziridinona, 2a, também pode ser reduzida por hidrogênio/paládio, naftaleto de sódio, *t*-butillítio e uma série de outros agentes redutores^{20,21}, inclusive eletroquimicamente²⁹, para formar sempre a respectiva uréia 15d (eq.8).



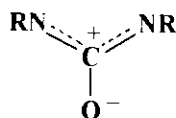
Estudos de reações de diaziridinonas com álcoois e aminas, mostram que estes anéis são bastante resistentes ao ataque nucleofílico no carbono carbonílico. Um refluxo de 16 horas em *t*-butanol contendo *t*-butóxido de potássio é requerido para que se efetue a abertura do anel da di-*t*-butildiaziridinona 2a para formar *t*-butil-2,3-di-*t*-butilcarbazato 16d com apenas 50% de rendimento ao final (eq.9).



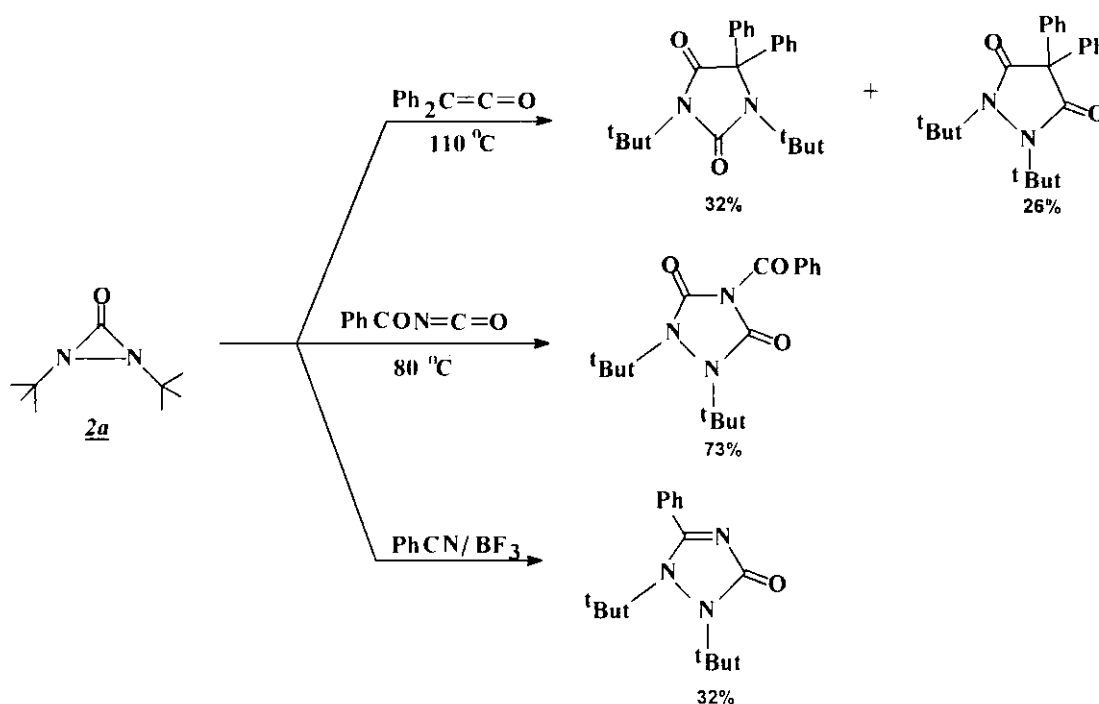
Já para a reação de **2a** com isopropilamina²⁰, são necessárias 96 horas de reação à 25 °C para que se obtenha uma mistura de 1,2,di-*t*-butil-4-isopropil semicarbazida **17d** (35%), 1,3,diisopropiluréia **15c** (25%) e 2,2,dimetil-2,2,azopropano **18** (10%) o qual é obtido pela oxidação da correspondente hidrazina liberada na reação (eq.10). Pelos produtos obtidos nota-se a pouca seletividade desta reação.



Nas reações de cicloadição de substratos insaturados à diaziridinonas, tem-se considerado que a estabilidade da estrutura da cadeia aberta deste anel esteja diretamente relacionada com sua reatividade neste tipo de reação. Na forma de cadeia aberta as diaziridinonas se apresentam como uma estrutura dipolar como mostrado na figura 3.



Quando esta estrutura dipolar apresenta pouca estabilidade, o anel a ela associada apresentará também uma baixa reatividade em reações de cicloadição³¹. Isto é confirmado experimentalmente quando se compara a reatividade da di-*t*-butildiaziridinona **2a** com di-*t*-butilaziridinona **1a** frente a fenilisocianato. A aziridinona **1a** que apresenta uma estrutura dipolar mais estável reage completamente com fenilisocianato com formação do respectivo produto de cicloadição⁴⁴, enquanto que a diaziridinona **2a** que apresenta uma forma dipolar menos estável não sofre reação. Mesmo quando colocadas frente a ciclohexeno, ciclopentadieno, anidrido maleico e fenil isocianeto, as diaziridinonas apresentam uma baixa reatividade. Todavia as reações de cicloadição de difenilceteno, acil ou sulfonil isocianato e benzonitrila na presença de BF_3 , foram feitas com sucesso³² (esq.2). Em todos estes casos,



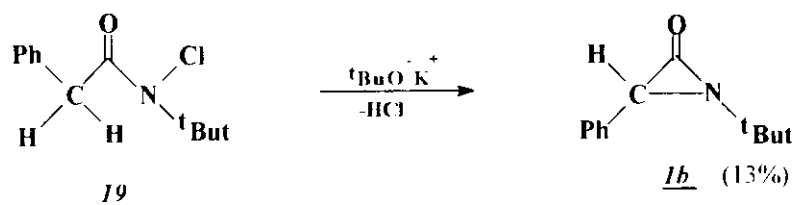
esq.2

pelo menos um dos modos de adição resulta da clivagem da ligação $sp^2C - N$, o qual é também o principal modo de ruptura quando este anel de três membros é tratado com eletrófilos e nucleófilos.

I.3 - AZIRIDINONAS

I.3.1 - MÉTODOS DE SÍNTESE DE AZIRIDINONAS

Desde o início deste século que aziridinonas, também denominadas α -lactamas, têm sido postuladas como possíveis intermediários em numerosos processos químicos³³. Em 1949 J. C. Sheeham e P. I. Izzo sugeriram a formação de uma aziridinona como uma espécie instável intermediária na reação entre fenilisocianato e diazometano³⁴. A partir de então uma pesquisa mais direcionada para a síntese deste anel teve início e em 1961 H. Baumgarten³⁵ detectou o primeiro exemplo deste heterociclo através de espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Estudando a reação de *N*-*t*-butil-*N*-cloroamidas com *t*-butóxido de potássio, Baumgarten e colaboradores observaram a formação de um intermediário que não podia ser isolado, mas que exibía uma banda de absorção em 1847cm^{-1} . Esta absorção

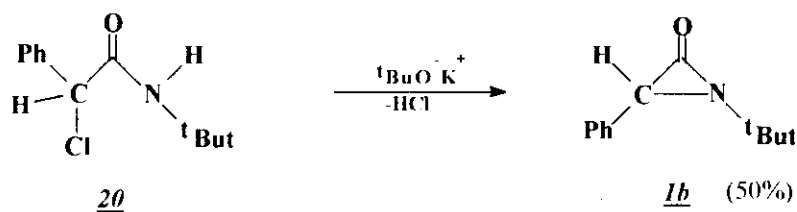


eq.11

estava de acordo com as expectativas teóricas para uma α -lactama. Entretanto, somente um ano depois é que Baumgarten conseguiu isolar o primeiro exemplo

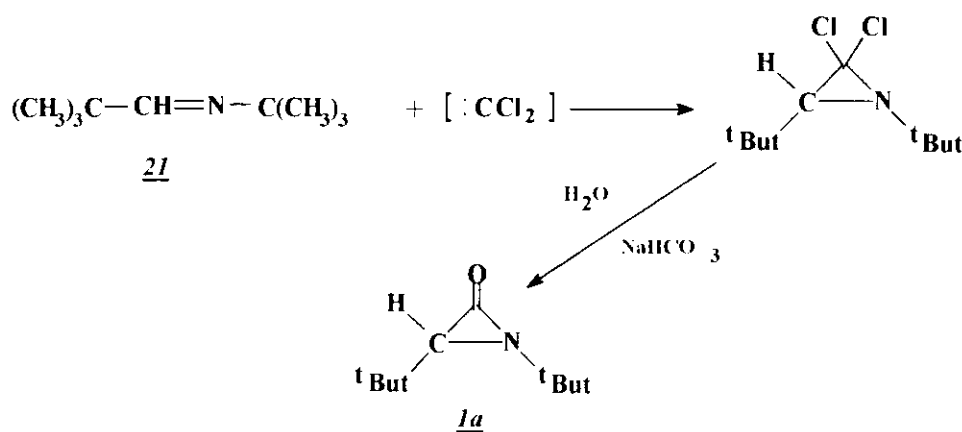
deste heterociclo, a 1-*t*-butil,3-fenilaziridinona **1b**, como um produto puro, através da reação da *N*-clorofenilacetamida **19** com *t*-butóxido de potássio (eq.11)³⁶.

Baumgarten e colaboradores³⁷ mostraram também que esta mesma aziridinona poderia ser preparada ainda através da reação entre *t*-butil- α -clorofenilacetamida **20** com *t*-butóxido de potássio em rendimentos de 50% (eq.12).



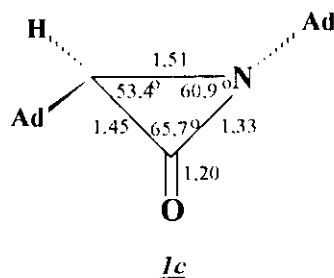
eq.12

Até o momento, estas têm sido as duas principais rotas de síntese de aziridinonas. A di-*t*-butilaziridinona **1a** pode também ser preparada por uma terceira maneira³⁸, que é através da adição de carbeno (gerado a partir da reação de *t*-butóxido de potássio e clorofórmio) à *N*-neopentilideno-*t*-butilamina **21** (eq.13). Porém, por este método o produto é obtido com rendimentos entre 1 e 5%.



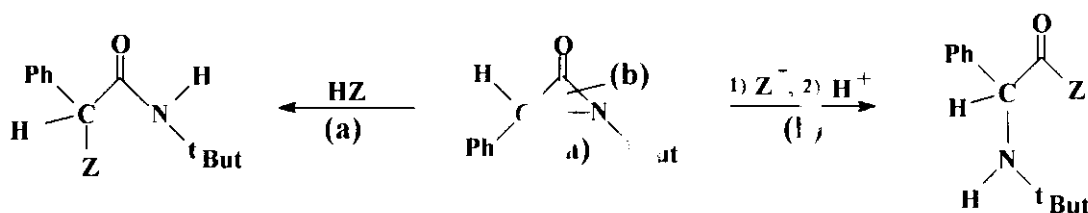
eq.13

Dentre as aziridinonas descritas na literatura, a grande maioria possui como N-substituintes grupos volumosos. Assim como nas diaziridinonas estes grupos, através da proteção por impedimento estérico, estabilizam bastante o anel. Dados de difração de raios-x da diadamantilaziridinona³⁹ **1c** mostram um comprimento para a ligação sp^2C-N de 1,33 Å, que é um valor pequeno se comparado com o valor de 1,46 Å encontrado em uma ligação simples C-N, o que sugere um algum caráter de dupla ligação. Por outro lado a ligação sp^3C-N deste anel apresenta um valor de 1,51 Å, que é grande quando comparada ao valor de 1,46 Å de uma ligação sp^3C-N de um grupo amina. Os dados de difração de raios-x ainda evidenciam aspectos de grande interesse do ponto de vista da estereoquímica. Neste anel o átomo de nitrogênio possui uma configuração piramidal, e os substituintes adamantil são trans-orientados. Estes resultados também têm sido confirmados para as demais aziridinonas⁴⁰.



A peculiaridade das aziridinonas em comparação com outras amidas não planares, é a incorporação da ligação de amida N-C(O) em um anel tencionado de três membros. Este grupo amida não planar é encontrado em antibióticos a base de β -lactamas, em peptídeos e possuem um grande potencial farmacológico⁴⁰. Do ponto de vista químico estes anéis possuem um grande potencial como efetivos reagentes quirais⁴¹.

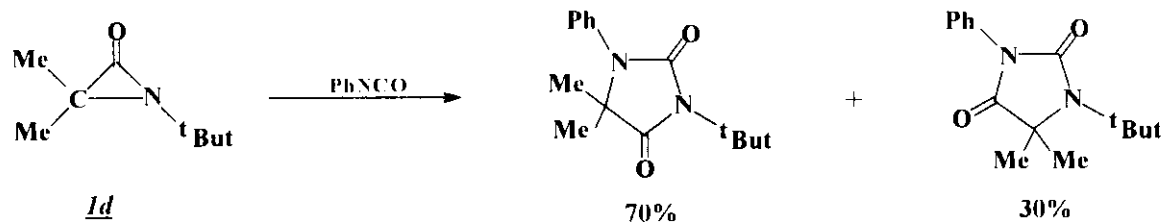
Em geral, aziridinonas sofrem dois tipos de abertura seletiva do anel por nucleófilos^{33,42,43} (**esq.3**).



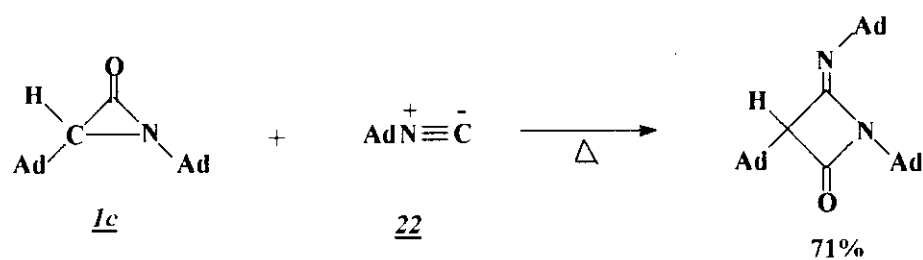
esq.3

A reação com nucleófilos próticos (ex.: água, álcoois, tióis, amidas, ácidos minerais ..etc.) segue exclusivamente o caminho a. Em contrapartida a reação de aziridinonas com nucleófilos apróticos (ex.: alcóxidos, LiAlH_4 ..etc.) seguem o caminho b e formam derivados amino ácidos, resultantes da ruptura de uma ligação $\text{sp}^2\text{C-N}$. A terceira possibilidade, que é a abertura do anel pela ligação C-C, foi observada apenas em poucos casos isolados.

Ao contrário das diaziridinonas, as aziridinonas apresentam uma expressiva reatividade em reações de cicloadição. Na reação da *t*-butil-3,3,dimetilaziridinona **1d** com fenilisocianato⁴⁴, dois tipos de produtos são obtidos (**eq.14**). Estes produtos são resultantes da cicloadição do fenilisocianato, com abertura na ligação $\text{sp}^3\text{C-N}$ e $\text{sp}^2\text{C-N}$ do anel, da mesma forma como acontece nas reações com nucleófilos (**esq.3**). Por outro lado, aziridinonas pouco estáveis tendem a formar apenas o produto de cicloadição na ligação $\text{sp}^3\text{C-N}$, em reações com fenilisocianato⁴⁴. Estas diferenças na seletividade dos produtos formados na reação de cicloadição entre isocianatos e aziridinonas relativamente estáveis e instáveis são atribuídas principalmente a fatores estéricos.



A diadamantilaziridinona 1c, que é bastante estável, reage com adamantilisocianeto 22 sob aquecimento para formar uma β -lactama, como mostrado na equação 15⁴⁵.



OBJETIVOS

A utilização de metais de transição como catalisadores de reações orgânicas há muito tempo mostra ser um caminho alternativo para reações demasiadamente lentas⁴⁶. Neste trabalho temos como principal objetivo verificar o efeito de metais de transição sobre a reatividade de diaziridinonas e aziridinonas com aminas e álcoois. Nestas reações são necessárias condições drásticas para que o nucleófilo provoque a ruptura do anel, com formação de uma mistura de produtos em baixo rendimento²⁰. Neste sentido pretendemos utilizar o CoCl_2 que, em testes preliminares entre di-*t*-butildiaziridinona e etanol, demonstrou uma maior atividade catalítica em relação a outros compostos metálicos utilizados. Imaginamos que através da coordenação do heterocíclo ao CoCl_2 seja possível alterar o sistema eletrônico do anel de modo que provoque um aumento na reatividade da carbonila. Além de proporcionar maior reatividade, acreditamos que o metal possa ainda contribuir para uma maior seletividade na formação do produto final.

Ainda dentro dos nossos objetivos verificaremos a possibilidade de obtermos complexos estáveis de metais de transição com estes anéis, onde a estrutura cíclica do anel seja preservada. Não seria surpresa para nós a obtenção destes complexos, uma vez que diaziridinas que também são anéis de três membros com dois átomos de nitrogênio formam complexos estáveis com metais de transição⁴⁷.

RESULTADOS

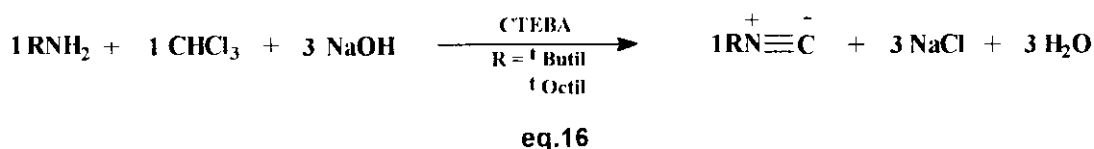
E

DISCUSSÕES

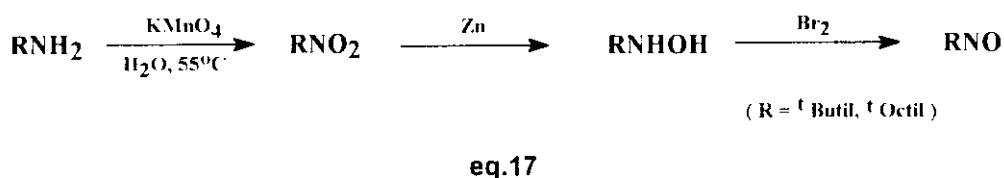
III.1 - SÍNTESE DOS REAGENTES

III.1.1 - PREPARAÇÃO DE DIAZIRIDINONAS

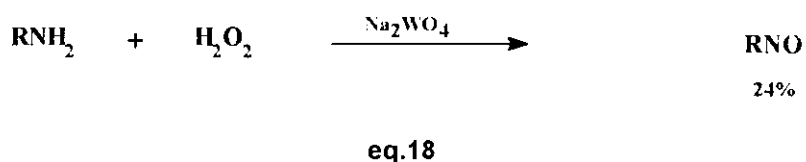
Dentre os métodos de síntese de diaziridinonas descritos até o momento a condensação de alquilisocianetos com alquilnitroso²² é a rota que nos pareceu a mais conveniente para obtenção destes heterocíclis. Entre outras vantagens como o alto rendimento e a maior seletividade em relação aos outros métodos de síntese, a disponibilidade do material necessário para preparação dos reagentes a serem utilizados foi um fator determinante na nossa escolha. A primeira etapa do trabalho foi a obtenção dos compostos alquilisocianetos e alquilnitrosos que não são comerciais e portanto precisam ser preparados. A preparação do *t*-butil-isocianeto e *t*-octil-isocianeto foi feita seguindo-se um procedimento ,onde uma alquil amina (*t*-butil, *t*-octil) reage com clorofórmio na presença de cloreto de trietilbenzilamônio (CTEBA), que é um agente de transferência de fase, segundo a equação 16.⁴⁸



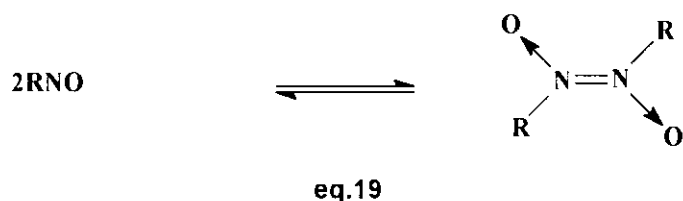
Na preparação do alquilnitroso (*t*-butil, *t*-octil) segundo o procedimento descrito por Greene²² a *t*-alquilamina é inicialmente oxidada por KMnO₄ para o nitro-alcano, seguido por redução deste por zinco para a alquilhidroxilamina que é finalmente oxidada por bromo (eq.17).



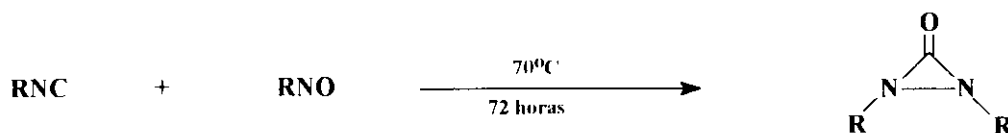
Na procura de uma rota alternativa de síntese do alquilnitroso encontramos na literatura um procedimento no qual utilizando peróxido de hidrogênio como agente oxidante, catalisado por tungstato de sódio, a *t*-alquil - amina é oxidada para *t*-alquilnitroso sob condições suaves, embora com rendimentos de apenas 24% (eq.18)⁵⁰.



Este método além de ser mais rápido do que aquele utilizado por Greene²², onde várias etapas são necessárias para obtenção do alquilnitroso, tem a vantagem de ser economicamente viável, uma vez que não necessita de grandes quantidades de KMnO_4 . Entretanto este método ainda não elimina a dificultosa etapa da destilação à pressão reduzida para obtenção do produto puro que, em solução, se encontra em equilíbrio com o dímero (eq.19). O que se observa é que quando o monômero entra em ebulição, imediatamente sofre dimerização solidificando nas paredes do condensador mesmo este estando seco e sob alto vácuo. Todavia conseguimos obter o produto com alto grau de pureza (e em bons rendimentos) através apenas da cristalização do mesmo a baixa temperatura na presença de pequenas porções de éter de petróleo.

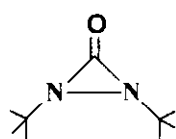


Após a preparação do *t*-butil e *t*-octil-isocianeto e *t*-butil e *t*-octil-nitroso, sintetizamos os correspondentes heterocíclis segundo o procedimento de Greene²² (eq.20).

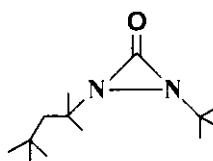


eq.20

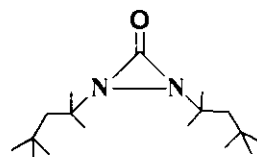
Desta maneira obtivemos os anéis di-*t*-butildiaziridinona **2a**, *t*-butil-*t*-octildiaziridinona **2b** e a di-*t*-octildiaziridinona **2c** que foram caracterizados através de seus espectros de absorção na região do infravermelho (espectros 1, 12 e 60), bem como RMN ¹H e ¹³C (espectros 2, 3, 13-17, 61 e 62).



2a



2b



2c

III.1.2 - PREPARAÇÃO DA DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA

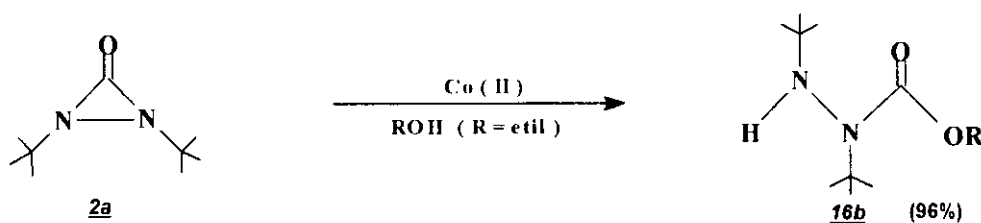
A di-*t*-butilaziridinona **1a** foi preparada segundo o procedimento descrito por J. C. Sheeham e J. H. Beeson⁵¹, onde a 2-bromo-3,3-dimetil-N-*t*-butilbutiramida **23** reage com *t*-butóxido de potássio para formar a respectiva aziridinona (eq.21). Por este procedimento de Sheeham⁵¹ um excesso de *t*-butóxido de potássio é utilizado. Todavia nós temos notado que para esta reação o excesso de *t*-butóxido mostra-se inconveniente, uma vez que este excesso acaba atacando o anel já formado, refletindo em uma considerável

Por este procedimento⁵², alquil, acil e aril ácidos podem ser bromados em rendimentos entre 50 e 80 %. Além do alto rendimento, o procedimento apresenta ainda outras vantagens em relação àquele utilizado por Sheeham⁵¹. Por este método a reação é finalizada rapidamente (máximo de duas horas) e a utilização de bromo que é considerado altamente tóxico é evitado em um trabalho consideravelmente simplificado.

III.2 - REAÇÕES DE DIAZIRIDINONAS

III.2.1- REAÇÕES DE DIAZIRIDINONAS COM ÁLCOOIS

Iniciamos o estudo da reatividade de diaziridinonas utilizando álcoois como nucleófilos, na presença de dicloreto de cobalto, tendo conhecimento do baixo poder nucleofílico que os álcoois possuem frente a estes anéis²⁰. Na reação de quantidades estequiométricas da di-*t*-butildiaziridinona **2a** e dicloreto de cobalto em etanol, notou-se a formação de um óleo incolor de odor acentuado. Através de dados de análise elementar, infravermelho, RMN ¹H e ¹³C, o produto foi caracterizado como o di-*t*-butilcarbazato **16b**, o qual resulta da incorporação de uma molécula de etanol ao anel da diaziridinona com abertura do ciclo (eq.24). Ao final da reação todo o dicloreto de cobalto foi recuperado inalterado.



eq.24

De maneira semelhante, após três horas sob agitação em etanol à temperatura ambiente, na presença de quantidades catalíticas de dicloreto de cobalto, a di-*t*-butildiaziridinona **2a** foi convertida com rendimentos de 96% para o correspondente carbazato **16b**.

Haja visto que na ausência de dicloreto de cobalto são necessárias em média 36 horas de refluxo no álcool para que a di-*t*-butildiaziridinona seja convertida no respectivo carbazato com rendimentos abaixo de 60%, verificamos que o metal de transição desempenha um papel importante no curso desta reação. Neste sentido, imaginamos que o metal de

transição deva ativar o heterociclo facilitando o ataque nucleofílico da molécula de álcool ao carbono carbonílico.

Diante do resultado observado para a reação de **2a** com etanol, resolvemos estender esta reação para os álcoois metílico, *n*-propílico, *i*-propílico e *t*-butílico, o que resultou na formação dos correspondentes alquil-di-*t*-butilcarbazatos mostrados na tabela 1, com bons rendimentos.

Tabela.1 - Resultados obtidos nas reações da di-*t*-butildiaziridinona **2a com álcoois**

R	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₃
produto	16a	16b	16c	16d	16e
tempo (h)	2,0	3,0	4,0	4,5	5,0
rend. (%)	98	96	95	94	91
I.V. (cm ⁻¹)	lit. ²⁰	lit. ²⁰	lit. ²⁰	esp. - 4	esp. - 9
RMN ¹ H	lit. ²⁰	lit. ²⁰	lit. ²⁰	esp. - 5 e 6	esp. - 10
RMN ¹³ C	—	—	—	esp. - 7	esp. - 11
DEPT	—	—	—	esp. - 8	—

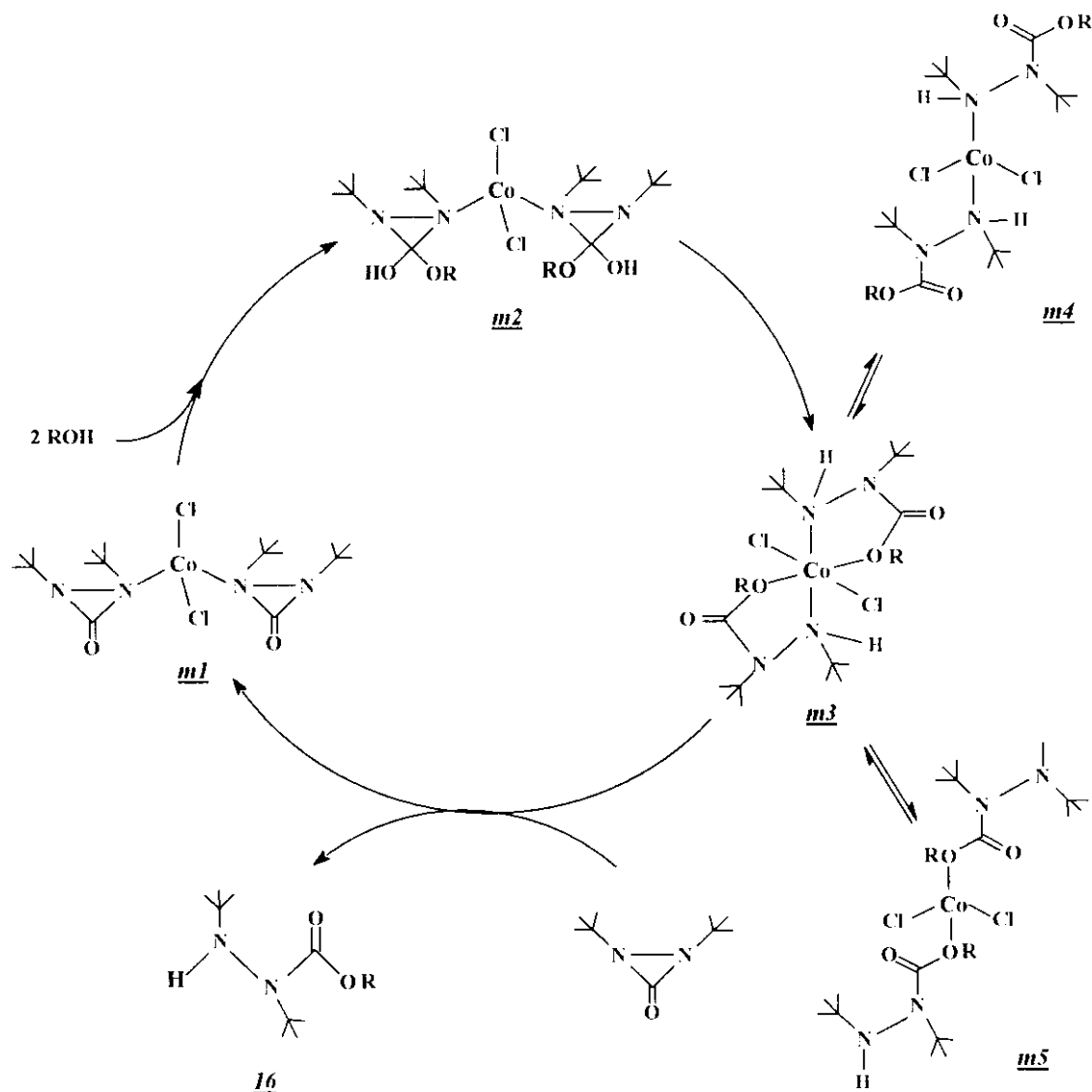
Pela tabela 1 podemos notar que a medida que aumentamos o tamanho do substituinte do álcool, um tempo maior de reação é necessário para que esta finalize. Este maior tempo de reação é atribuído ao fato de que o aumento no tamanho do substituinte tem como consequência direta o aumento do impedimento estérico. Desta forma o ataque ao carbono carbonílico pelo nucleófilo é dificultado, refletindo em maior tempo de reação. Outros resultados que merecem ser ressaltados são os altos rendimentos obtidos nestas reações, bem como a formação exclusiva de um único produto, mostrando uma alta seletividade.

Na tentativa de propor um mecanismo que explique a formação rápida de carbazatos a partir de álcoois e di-*t*-butildiaziridinona, na presença de

dicloreto de cobalto, imaginamos que, inicialmente, o átomo metálico possa interagir tanto com o átomo de oxigênio carbonílico, como também com um dos átomos de nitrogênio presentes no anel. Em amidas a energia extra dada pelo entrosamento do par de elétrons livres do nitrogênio (que está em um orbital **p**) com o orbital **2p** do carbono carbonílico é suficiente para tornar a geometria plana **sp²** do nitrogênio a mais estável. Em consequência da participação do par de elétrons livres do nitrogênio na conjugação do grupo carbonila, as amidas são muito menos básicas do que aminas e a protonação geralmente ocorre no oxigênio e não no nitrogênio⁶⁹. Nas diaziridinonas os átomos de nitrogênio presentes no ciclo, apesar de serem α ao grupo carbonílico, possuem uma geometria que está muito próxima da piramidal. Isto quer dizer que o par de elétrons nestes nitrogênios não devem conjugar com o grupo carbonílico, o que explica o alto valor da banda de absorção da carbonila no I.V. para estes anéis. Por outro lado o comprimento da ligação C-N nestes anéis é bem menor que o comprimento de uma ligação simples C-N, o que indica um maior caráter **sp** do carbono carbonílico, que é adquirido em função do pequeno ângulo da ligação N-C-N. Por estas informações seria arriscado afirmar que determinado átomo do anel (oxigênio ou nitrogênio) teria uma preferência à coordenação pelo metal. Diante da dúvida com relação ao modo preferencial de coordenação do átomo de cobalto ao anel da diaziridinona, resolvemos propor dois mecanismos, que embora sejam diferentes levam a formação dos mesmos produtos.

Pelo mecanismo 1 assumimos que a coordenação da di-*t*-butildiaziridinona ao dicloreto de cobalto, ocorre através de um átomo de nitrogênio, formando o intermediário **m1**, no qual duas moléculas da diaziridinona estão ligadas ao metal. A coordenação deve provocar uma desproteção eletrônica em todos os átomos do heterociclo, o que faz com que diminua a basicidade do átomo de nitrogênio não coordenado, inibindo assim a formação de um complexo polimérico, da mesma forma como é observado nas

reações de metais de transição com diaziridinas⁴⁷. Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico da molécula de álcool ao heterociclo coordenado, formando o intermediário **m2**, no qual ocorre a ruptura do anel em uma ligação carbono-

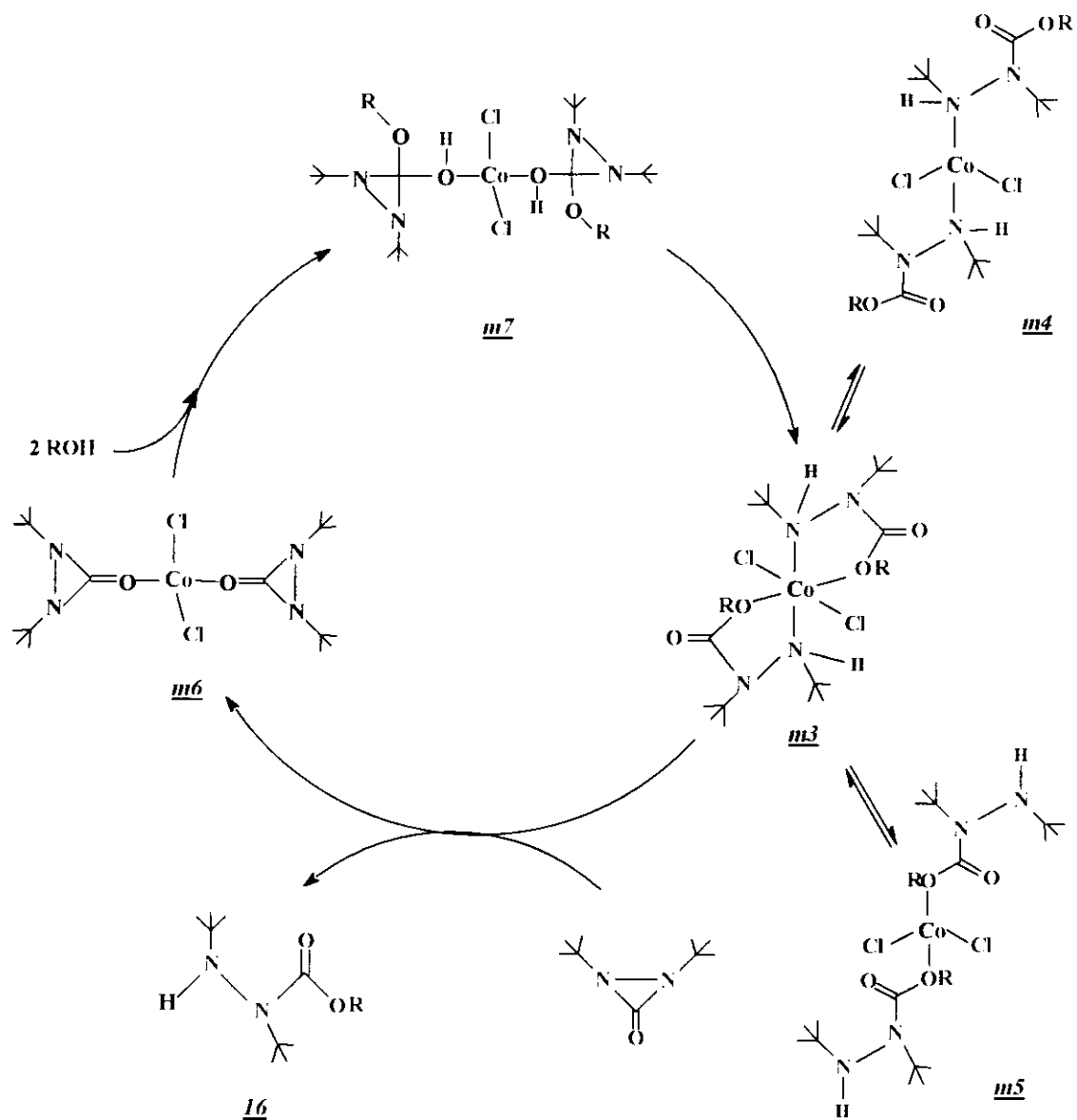


MECANISMO 1

nitrogênio formando o correspondente intermediário octaédrico **m3** que se encontra em equilíbrio com **m4** e **m5**. A partir deste intermediário **m3**, o

carbazato **16** pode ser deslocado por duas moléculas de diaziridinona formando **m1**, o qual reinicia o ciclo catalítico.

Pelo mecanismo 2 assumimos que a coordenação da di-*t*-butildiazi

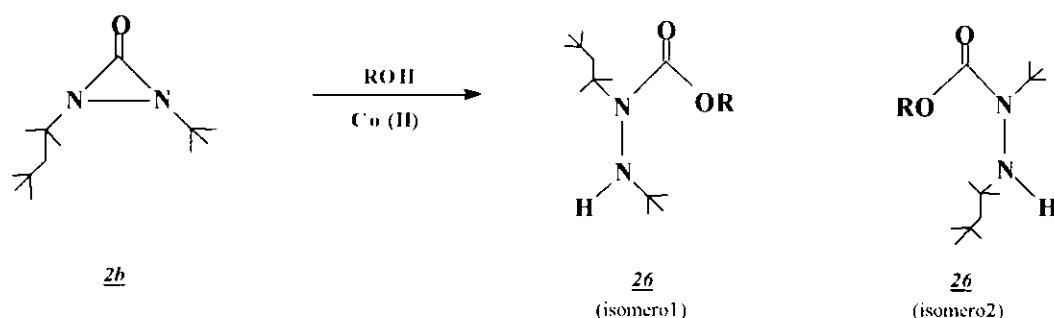


MECANISMO 2

dinona ao dicloreto de cobalto, ocorre através do átomo de oxigênio carbonílico, formando o intermediário **m6**, no qual duas moléculas da diaziridinona estão coordenadas ao metal. A coordenação provoca uma transferência de densidade eletrônica do oxigênio para o átomo de cobalto, o que torna o carbono carbonílico mais susceptível de sofrer o ataque nucleofílico. Na sequência ocorre o ataque nucleofílico da molécula de álcool ao carbono com incorporação do nucleófilo formando **m7** seguida pelo rompimento do anel na ligação carbono-nitrogênio, formando o intermediário **m3** que se encontra em equilíbrio com **m4** e **m5**. A partir deste intermediário, o carbazato **16** pode ser deslocado por uma molécula de diaziridinona formando **m6**, o qual reinicia o ciclo catalítico.

Utilizando-se metanol como nucleófilo, na ausência de dicloreto de cobalto, um tempo de reação de 43 horas é necessário para converter a di-*t*-butildiaziridinona no correspondente carbazato²⁰. Esta baixa reatividade do metanol frente da di-*t*-butildiaziridinona pode ser interpretada com ajuda de dados estruturais, os quais mostram que as diaziridinonas possuem estereoquímica **trans**, na qual os grupos alquil trans-orientados proporcionam considerável impedimento estérico ao grupo carbonílico²⁰. Com base nestas informações utilizamos os mesmos álcoois em reações com diaziridinonas mais impedidas estericamente (*t*-octil-*t*-butildiaziridinona **2b** e di-*t*-octildiaziridinona **2c**), na presença de quantidades catalíticas de dicloreto de cobalto.

Nas reações da di-*t*-octildiaziridinona **2c** com álcoois, os reagentes iniciais foram recuperados inalterados, mesmo após longos períodos (cinco dias) de reação, enquanto que quando utilizamos a *t*-octil-*t*-butildiaziridinona **2b**, dois tipos de carbazatos isômeros foram obtidos (**eq.25**). Nestas reações foram utilizados álcool metílico, etílico, *i*-propílico, *n*-propílico e *t*-butilico e os resultados são apresentados na tabela 2.



eq.25

Tabela.2 - Resultados obtidos nas reações da *t*-octil-*t*-butildiaziridinona **2b** com álcoois

R-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₃
produto - n°	<u>26a1</u> e <u>26 a2</u>	<u>26 b1</u> e <u>26 b2</u>	<u>26 c1</u> e <u>26 c2</u>	<u>26 d1</u> e <u>26 d2</u>	<u>26 e1</u> e <u>26 e2</u>
tempo (h)	24	26	30	33	44
rend. (%)	98	68	82	83	86
I.V. (cm ⁻¹) espectro (N°)	18	—	27	32	39
RMN ¹ H espectro (N°)	19 e 20	25	28	33 e 34	40
RMN ¹³ C espectro (N°)	21,22 e 23	26	29 e 30	35 e 36	—
RMN-DEPT espectro (N°)	24	—	31	37 e 38	—

Na ausência de CoCl₂, após vários dias de reação entre **2b** e álcoois nenhum produto foi formado e os reagentes foram recuperados inalterados. Estes resultados evidenciam dois fatores principais nestas reações. O primeiro é o fator estérico que influencia muito a velocidade da reação. O segundo é o efeito catalítico que o CoCl₂ exerce na reatividade destes anéis. Quando se troca um grupo *t*-butil por um grupo *t*-octil na di-*t*-butildiaziridinona um tempo de reação muito maior é necessário para obtenção dos produtos,

enquanto que quando temos somente os grupos volumosos *t*-octil como substituintes, a reação não acontece, mesmo na presença de CoCl_2 . Este fator estérico é ainda melhor visualizado através da utilização de modelos. Quando montamos a molécula *trans*(*t*-octil-*t*-butildiaziridinona), notamos que o grupo *t*-octil situa-se em uma das faces do anel da diaziridinona, o que impede o ataque de nucleófilos por esta face, da mesma forma que na di-*t*-octildiaziridinona onde os dois grupos *t*-octil protegem as duas faces do anel, e conseqüentemente nenhuma reação é observada.

Por outro lado, o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico é muito mais rápido para a *trans*-2,3-di-*t*-butilciclopropanona²⁷ do que para a *trans*-di-*t*-butildiaziridinona. Isto mostra que uma possível pequena deslocalização de elétrons entre os átomos de oxigênio e nitrogênio da diaziridinona contribui no sentido de diminuir a reatividade destas espécies frente a ataque de nucleófilos. Outro fator ainda que pode contribuir para a redução da reatividade de diaziridinonas é uma provável repulsão entre o par de elétrons dos átomos de nitrogênio e o nucleófilo, quando este se aproxima do carbono carbonílico.

Na tentativa de se obter um dado mais conclusivo sobre o átomo preferencial de coordenação da diaziridinona ao cobalto nos propusemos a elaborar cálculos teóricos para a di-*t*-butildiaziridinona e para a di-*t*-butilaziridinona, tanto na forma livre quanto protonada. Desta forma teremos uma boa indicação sobre qual átomo (nitrogênio ou oxigênio) é o mais favorável e conseqüentemente o preferencial de coordenação.

III.2.2 - UTILIZAÇÃO DA TEORIA DOS ORBITAIS MOLECULARES DE FRONTEIRA PARA DI-*t*-BUTILDIAZIRIDINONA E DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA

Pela Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (TOMF) as interações favoráveis entre os orbitais de duas moléculas durante os estágios iniciais de uma reação resultam na estabilização do estado de transição. Este raciocínio é bastante válido se considerado para reações exotérmicas, pois segundo o postulado de Hammond⁵⁶, este estado de transição para estas reações sempre ocorre no estágio inicial. Através da teoria da perturbação, foi proposto por Kopley⁵⁴ e Salem⁵⁵ uma equação chamada de equação da reatividade química, a qual estima a variação de energia (ΔE), adquirida ou perdida, quando os orbitais dos reagentes interagem entre si. Esta equação tem a seguinte forma:

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k,l=1} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{unocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{unocc.}} \frac{2(\sum_{ab} C_{ra} C_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}$$

onde:

ΔE é a variação de energia

q_a e q_b são populações eletrônicas nos orbitais a e b

β e S são as integrais de ressonância e de sobreposição

Q_k e Q_l são as cargas totais nos átomos k e l

ϵ é a constante dielétrica local

R_{kl} é a distância entre os átomos k e l

C_{ra} é o coeficiente do orbital atômico a no orbital molecular r , onde r se refere ao orbital molecular de uma molécula e s ao de outra

$E_{r(s)}$ é a energia do orbital molecular $r(s)$

Pela equação da reatividade química é possível avaliar a natureza do controle de uma reação (por cargas ou orbitais de fronteira). Pela TOMF os dois primeiros termos da equação podem ser ignorados, uma vez que o primeiro termo representa apenas um provável caminho que determinada reação possa tomar, e o segundo termo representa interações entre íons ou espécies fortemente polares. Já o terceiro termo representa interações entre orbitais ocupados e desocupados dos reagentes e pode nos dar informações sobre a natureza do controle. Quando $E_r - E_s$ apresenta um valor muito grande, o que ocorre é que há pouca transferência de elétrons, e portanto o terceiro termo contribui pouco para a estabilização das interações e a reação é dita sob controle de cargas. Se $E_r - E_s$ apresente um valor pequeno, esta transferência de elétrons é forte, e o terceiro termo passa a predominar e a reação é dita sob controle dos orbitais de fronteira⁵⁶. Nos compostos orgânicos as cargas eletrônicas totais dos átomos estão distribuídas em vários orbitais moleculares⁵⁶, e isto implica que a abordagem por controle de cargas para estes compostos é completamente inadequada.

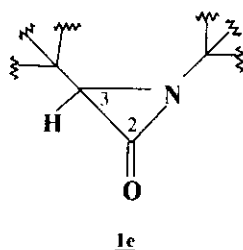
Para se fazer uma comparação da reatividade de di-*t*-butilaziridinonas e di-*t*-butildiaziridinonas com nucleófilos em relação a estas espécies protonadas faz-se necessário portanto, a análise do terceiro termo da equação da reatividade química. Isto requer conhecimento de energias de HOMO/LUMO, coeficientes e valores de cargas líquidas. Como estes dados não são disponíveis foi necessária a utilização de um método mecânico-quântico adequado para estas moléculas.

III.2.2.1 - SELEÇÃO DO MÉTODO DE CÁLCULO MECÂNICO - QUÂNTICO PARA O SISTEMA DIAZIRIDINONA/AZIRIDINONA

Para se obter através de cálculos as grandezas necessárias para racionalização dos dados, lançamos mão de métodos semi-empíricos os quais

já atingiram um bom nível de precisão e requerem pouco tempo de cálculo mesmo para moléculas grandes, porque o número de átomos presentes nos anéis em questão torna proibitivo o uso de métodos *ab initio* de cálculo. Dewar em uma série de artigos recentes discute a validade, vantagens e desvantagens dos métodos semi-empíricos^{57,58,59}. Dentre os métodos semi-empíricos disponíveis, testamos o **MNDO**⁶⁰, **AM1**⁶¹ e **PM3**⁶², que são métodos bastante modernos onde muitas falhas foram corrigidas⁵⁷. A escolha do método semi-empírico mais adequado para o sistema diaziridinona/aziridinona foi feita levando em consideração aquele método que apresentou resultados mais próximos dos valores de propriedades físicas e químicas encontrados experimentalmente para as moléculas padrão. Para efeito de comparação foi utilizado como padrão a 1,3-diadamantil aziridinona **1c** e a bis(p-bromo- α,α -dimetilbenzil)diaziridinona **2e** uma vez que estas moléculas já possuem os parâmetros físico-químicos necessários, estabelecidos pela técnica de raios-x^{39,26}. Desta forma foram calculados por **MNDO**, **AM1** e **PM3**, comprimentos e ângulos de ligação, bem como o calor de formação para estas moléculas padrão. Estes valores são bastante semelhantes para os três métodos utilizados e muito próximos àqueles valores obtidos experimentalmente pela técnica de difração de raios-x para estas moléculas. Entretanto, considerando os parâmetros (comprimentos e ângulos de ligação) relacionados apenas aos três átomos que compõem o ciclo destas moléculas, o **AM1** mostrou ser o método mais satisfatório (vide tabela 3 e 4)

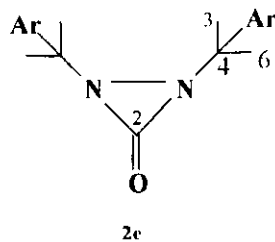
Tabela.3 - Comparação dos parâmetros estruturais da 1,3-diadamantil aziridinona 1e obtidos por métodos semi-empíricos com valores experimentais



Parâmetro	AM1	PM3	MNDO	Exp.
$r_{C_3 - C_2}$	1,476* (0,030)	1,478 (0,032)	1,501 (0,055)	1,446
$r_{C_2 - N}$	1,398* (0,069)	1,432 (0,104)	1,414 (0,086)	1,328
$r_{C_3 - N}$	1,479 (-0,029)	1,525 (0,016)	1,505* (-0,004)	1,509
$r_{C_3 - C}$	1,515 (-0,023)	1,520 (-0,018)	1,543* (0,005)	1,538
$r_{N - C}$	1,457 (-0,083)	1,487* (-0,053)	1,468 (-0,072)	1,540
$r_{C=O}$	1,216 (0,017)	1,196* (0,003)	1,203 (0,004)	1,199
$\angle CC_3C_2$	126,0 (4,6)	125,1* (3,7)	126,3 (4,9)	121,4
$\angle C_3C_2N$	61,8 (-3,8)	63,2* (-2,5)	62,1 (-3,6)	65,7
$\angle C_2NC_3$	61,7* (0,8)	59,9 (1,0)	61,8 (0,9)	60,9
$\angle C_2C_3N$	56,4 (3,0)	56,9 (3,5)	56,1* (2,7)	53,4
$\angle C_3C_2O$	153,7* (6,7)	154,3 (7,3)	156,6 (9,6)	147,0
$\angle NC_2O$	144,4* (-2,9)	142,5 (-4,8)	141,4 (-5,9)	147,3
$\angle CNC_2$	128,3* (0,5)	128,6 (0,8)	132,2 (4,4)	127,8

O valor entre parêntesis corresponde ao erro com relação ao valor experimental. O asterisco corresponde ao valor mais próximo do valor experimental. A distancia (r) é dada em angstrons e ângulos ($\angle$) em graus

Tabela.4 - Comparação dos parâmetros estruturais da bis(p-bromo α,α' -dimetilbenzil)diaziridinona 2e obtidos por métodos semi-empíricos e experimental.



parâmetro	AM1	PM3	MNDO	Exp.
$r_{C_4-C_2}$	1,521* (0,001)	1,523 (0,003)	1,548 (0,028)	1,520
r_{C_2-N}	1,488 (-0,013)	1,498 (-0,003)	1,500* (-0,001)	1,501
r_{N-C}	1,411* (0,086)	1,437 (0,112)	1,428 (0,103)	1,325
r_{N-N}	1,433 (-0,174)	1,577* (-0,030)	1,436 (-0,171)	1,607
$r_{C_1=O}$	1,216 (0,015)	1,195 (-0,006)	1,197* (-0,004)	1,201
$r_{C_2-C_6}$	1,540 (0,030)	1,534* (0,024)	1,563 (0,053)	1,510
$r_{C_2-C_3}$	1,536 (0,007)	1,534* (0,005)	1,559 (0,030)	1,529
$\angle NC_2C_3$	109,8 (2,7)	108,4 (1,3)	107,8* (0,7)	107,1
$\angle NC_2C_6$	113,4 (-2,4)	113,4 (-2,4)	113,7* (-2,1)	115,8
$\angle C_1NC_2$	125,3* (5,4)	126,7 (6,8)	126,7 (6,8)	119,9
$\angle NC_2C_4$	106,9* (-1,5)	104,2 (-4,2)	104,0 (-4,4)	108,4
$\angle C_6C_2C_3$	106,8 (-3,2)	108,2* (-1,8)	107,9 (-2,1)	110,0
$\angle NNC_2$	119,2* (5,3)	120,1 (6,2)	122,1 (8,2)	113,9

O valor entre parêntesis corresponde ao erro com relação ao valor experimental. O asterisco corresponde ao valor mais próximo do valor experimental. A distancia (r) é dada em angstroms e ângulos ($\angle$) em graus

III.2.2.2 - PARÂMETROS ELETRÔNICOS CALCULADOS PELO MÉTODO AM1 PARA DI-*t*-BUTILDIAZIRIDINONAS

Foram feitos cálculos mecânico-quânticos para a di-*t*-butildiaziridinona na forma neutra e nas formas protonadas (2a, 2a.1 e 2a.2), e os valores calculados são mostrados nas tabelas 5, 6 e 7.

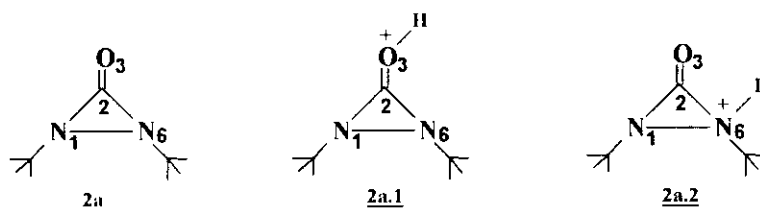


Tabela.5 - Valores de calor de formação, energias HOMO/LUMO calculados por AM1 para as espécies 2a, 2a.1 e 2a.2.

Espécie	2a	2a.1	2a.2
Parâmetro			
ΔH°_f (Kcal/mol)	18,1	198,9	179,8
HOMO (eV)	-10,143	-14,952	-15,573
LUMO (eV)	-0,379	-6,0400	-5,051

Tabela.6 - Valores de coeficientes no HOMO para os átomos que compõe o heterociclo e para o oxigênio carbonílico calculados pelo AM1 para as espécies 2a, 2a.1 e 2a.2.

Espécie	2a	2a.1	2a.2
Átomo			
C ₂	0,012	0,011	0,031
O ₃	0,099	0,001	0,114
N ₁	0,348	0,272	0,238
N ₆	0,348	0,278	0,122

Tabela.7 - Valores de coeficientes no LUMO para os átomos que compõe o heterociclo e para o oxigênio carbonílico calculados pelo AM1 para as espécies 2a, 2a.1 e 2a.2.

Espécie Átomo	2a	2a.1	2a.2
C ₂	0,467	0,613	0,379
O ₃	0,236	0,123	0,199
N ₁	0,056	0,058	0,100
N ₆	0,056	0,066	0,109

III.2.2.3 - PARÂMETROS ELETRÔNICOS CALCULADOS PELO MÉTODO AM1 PARA DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA

Também para a di-*t*-butilaziridinona foram feitos cálculos tanto para o anel na forma livre como também para as formas protonadas (1a, 1a.1, 1a.2 e 1a.3), e os valores obtidos são mostrados nas tabelas 8, 9 e 10.

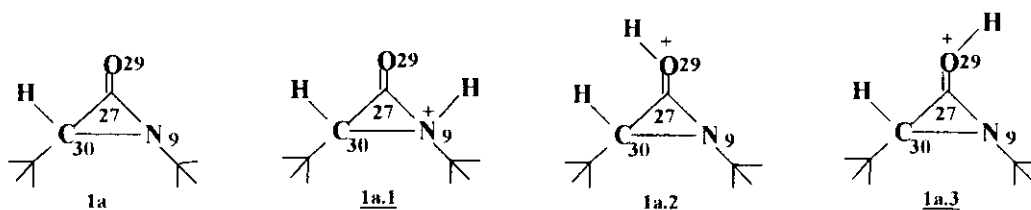


Tabela.8 - Valores de calor de formação, energias HOMO/LUMO calculados por AM1 para as espécies 1a, 1a.1, 1a.2, 1a.3.

Espécie Parâmetro	1a	1a.1	1a.2	1a.3
ΔH°_f (Kcal/mol)	-14,722	135,292	153,293	153,022
HOMO (eV)	-9,727	-15,705	-15,108	-15,154
LUMO (eV)	0,730	-4,797	-4,906	-4,931

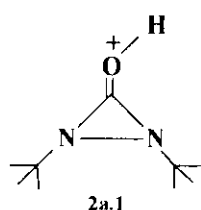
Tabela.9 - Valores de coeficientes no HOMO para os átomos que compõe o heterociclo e para o oxigênio carbonílico calculados pelo AM1 para as espécies 1a, 1a.1, 1a.2, 1a.3 .

Espécie Átomo	1a	1a.1	1a.2	1a.3
C₂₇	0,072	0,047	0,065	0,059
N₉	0,377	0,132	0,237	0,247
C₃₀	0,150	0,076	0,068	0,087
O₂₉	0,224	0,160	0,065	0,060

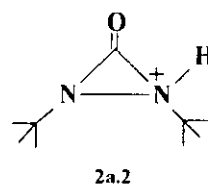
Tabela.10 - Valores de coeficientes no LUMO para os átomos que compõe o heterociclo e para o oxigênio carbonílico calculados pelo AM1 para as espécies 1a, 1a.1, 1a.2 e 1a.3.

Espécie Átomo	1a	1a.1	1a.2	1a.3
C₂₇	0,509	0,547	0,623	0,631
N₉	0,049	0,014	0,251	0,245
C₃₀	0,039	0,015	0,001	0,002
O₂₉	0,256	0,310	0,098	0,103

Considerando estes cálculos teóricos de calor de formação, energia de HOMO e LUMO e coeficientes do carbono carbonílico no LUMO elaborados para o anel di-*t*-butildiaziridinona (**2a**) e para as espécies protonadas no átomo de oxigênio (**2a.1**) e no átomo de nitrogênio (**2a.2**), podemos notar que o valor de calor de formação para a espécie protonada no átomo de nitrogênio é bem inferior ao valor de calor de formação obtido para a espécie protonada no átomo de oxigênio carbonílico.



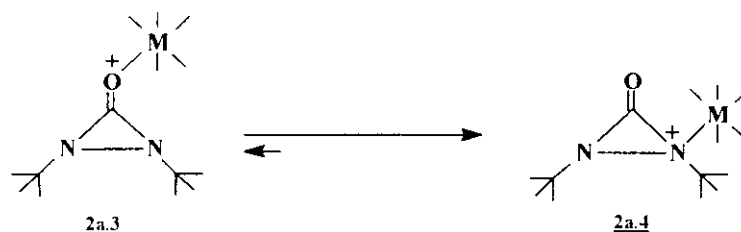
$$\Delta H_f^0 = 198,9 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta H_f^0 = 179,8 \text{ kcal/mol}$$

Estes dados mostram que a formação de **2a.2** é termodinamicamente mais favorável do que a formação da espécie **2a.1**. Por analogia podemos esperar que na interação da di-*t*-butildiaziridinona com o átomo de cobalto, a formação de um complexo, onde o metal esteja ligado pelo átomo de nitrogênio seja também mais favorável do que a formação do complexo com o metal ligado pelo oxigênio carbonílico, o que está de acordo com intermediário **m1** proposto no mecanismo 1. Por outro lado se observarmos os valores de energia no LUMO para as espécies **2a** (- 0,379); **2a.1** (- 6,040) e **2a.2** (- 5,051), vamos notar que a espécie protonada no átomo de oxigênio **2a.1** é que possui menor valor de energia e conseqüentemente deve ser a mais reativa. Observando ainda os valores de coeficientes de LUMO para o carbono carbonílico destas espécies, notamos que este valor é maior para a espécie **2a.1** (C = 0,613), e que este valor para **2a.2** (C = 0,379) é menor ainda que para espécie não protonada **2a** (C = 0,467). Isto sugere que o ataque por nucleófilos ao carbono carbonílico deva ocorrer primeiro ao anel quando este estiver coordenado pelo átomo de oxigênio, em comparação com o anel livre ou coordenado pelo átomo de nitrogênio. Diante destes valores teóricos o que se observa é que existe uma competição entre fatores termodinâmicos no sentido da formação prioritária do complexo (di-*t*-butildiaziridinona)₂ CoCl₂ , onde o anel está coordenado pelo átomo de nitrogênio e da formação de uma pequena porcentagem do altamente reativo complexo (di-*t*-butildiaziridinona)₂ CoCl₂ , onde o anel está coordenado pelo átomo de oxigênio. A presença destas

espécie é melhor visualizada através da equação de equilíbrio mostrada a seguir :



Se considerarmos que a espécie **2a.3** exista em solução em um intervalo de tempo suficiente para que sofra o ataque nucleofílico no carbono carbonílico, o segundo mecanismo (mecanismo 2), o qual concorda em parte com estes cálculos teóricos é proposto para explicar a formação rápida de carbazatos nestas reações.

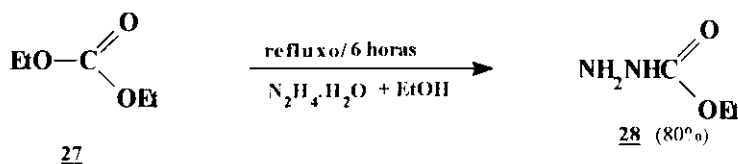
Todavia nós acreditamos que a grande diferença na energia de calor de formação (ΔH_f°) entre **2a.1** e **2a.2** (~20 kcal/mol) seja um dado conclusivo no sentido da formação exclusiva de **2a.4** o que nos leva a assumir o mecanismo 1 como o mais provável.

Entretanto, independente de qual é o passo inicial (coordenação pelo nitrogênio ou oxigênio) é indubitável que este é um excelente método de se preparar carbazatos diferentemente substituídos tanto no oxigênio quanto no nitrogênio, em excelentes rendimentos, sob condições suaves. Com o intuito de comparar e/ou avaliar este método de síntese que desenvolvemos, descreveremos agora, brevemente, aqueles que já se encontram descritos na literatura.

III.2.3 - OUTROS MÉTODOS DE FORMAÇÃO DE CARBAZATOS

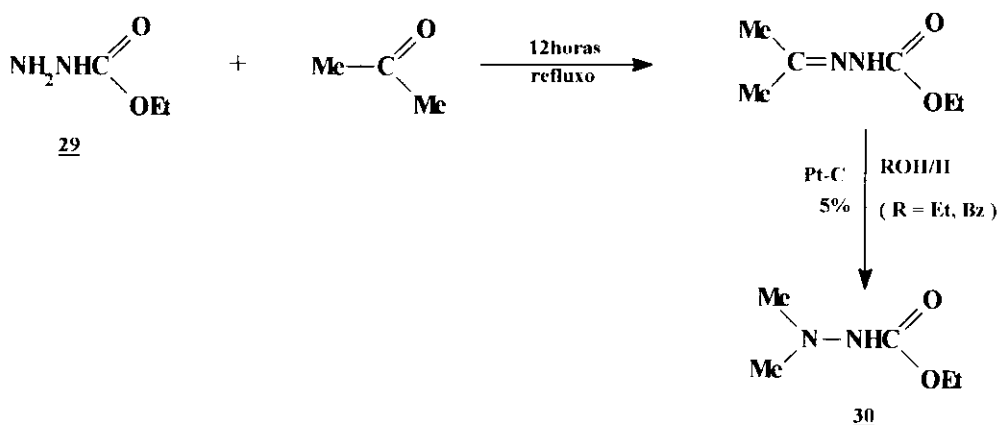
Ésteres alquílicos do ácido carbázico também denominados carbazatos são pouco descritos na literatura. Dentre os poucos artigos que citam estes compostos, somente aquele em que Green²⁰ obtém derivados alquil

di-*t*-butilcarbazatos a partir de diaziridinonas apresentam os dois átomos de nitrogênio substituídos. Entretanto, carbazatos sem substituintes nos átomos de nitrogênio podem ser obtidos a partir da reação de um diéster com hidrazina como mostrado na eq.26⁶³.



eq.26

Partindo-se do composto etilcarbazato 29 pode-se substituir o nitrogênio da posição 3 através da reação com álcool na presença do catalisador Pt-C (eq.27)⁶⁴.

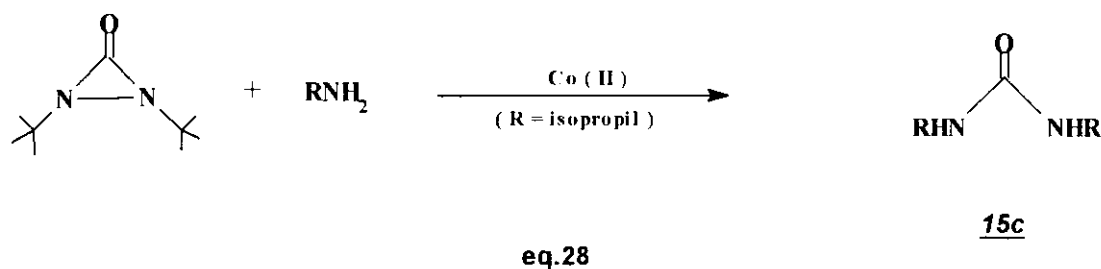


eq.27

Por estes dois procedimentos, a obtenção de carbazatos substituídos no nitrogênio se torna uma tarefa difícil, em virtude dos longos períodos de reação envolvendo altas temperaturas. Pelo nosso procedimento proposto neste trabalho, onde reagimos álcoois com diaziridinonas na presença de CoCl_2 , temos a possibilidade de obter carbazatos com diferentes substituintes tanto nos átomos de nitrogênio como também no oxigênio α -carbonílico, em bons rendimentos de forma seletiva e a baixas temperaturas.

III.2.4- REAÇÕES DE DIAZIRIDINONAS COM AMINAS

Dando seqüência à investigação sobre a influência que o dicloreto de cobalto exerce na reatividade de diaziridinonas frente à ataques nucleofílicos, resolvemos reagir a di-*t*-butildiaziridinona com aminas. Também consideradas como nucleófilos fracos as aminas reagem de forma muito lenta com diaziridinonas. Na reação com quantidades estequiométricas de *i*-propilamina, após agitação por 96 horas à temperatura ambiente, ocorre a formação de uma mistura de 1,2-di-*t*-butilsemicarbazida (35%), 1,3-di-isopropiluréia (43%) e 1,2-di-*t*-butilhidrazina (11%)²⁰ (ver eq.10). Por outro lado a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona reage com *i*-propilamina na presença de quantidades catalíticas de dicloreto de cobalto à temperatura ambiente por 2 horas formando a uréia correspondente **15c** em rendimentos de 90% (eq.28)



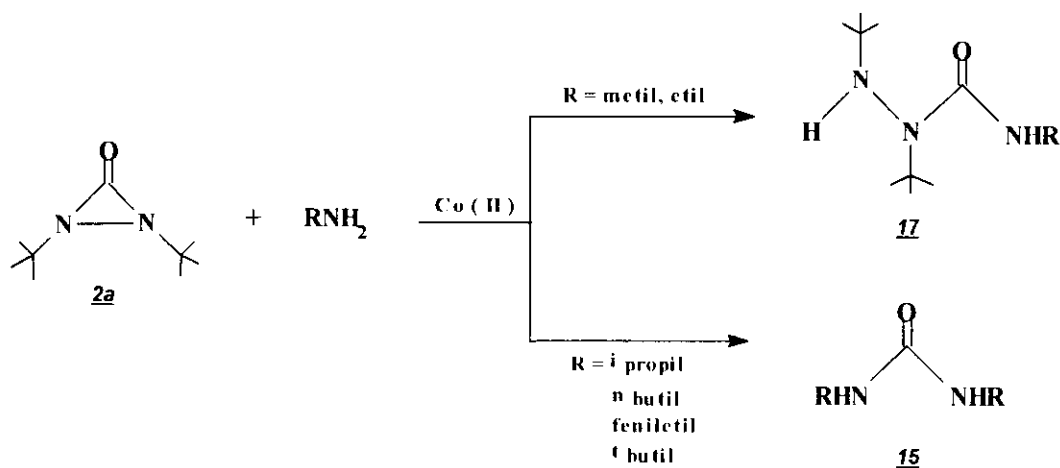
Diante do resultado observado com a *i*-propilamina, decidimos estender esta reação para outras aminas contendo substituintes diferentes, na presença do catalisador dicloreto de cobalto. Os resultados obtidos são mostrados na tabela 11, onde podemos notar que, de forma diferente como acontece nas reações com álcoois, as reações com aminas seguem caminhos que dependem do tipo de substituinte presente na amina. Quando temos como substituintes os grupos metil e etil ocorre a formação exclusiva da respectiva

Tabela.11 - Resultados obtidos nas reações da di-*t*-butildiaziridinona **2a** com aminas

RNH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	C(CH ₃) ₃
produto	17a	17b	15c	15d	15e	15f
tempo(h)	0,5	0,8	2	3	2,5	6
rend.(%)	95	93	90	85	90	85
I.V.	46*	50*	lit ²⁰	41*	lit ¹	lit ²⁰
RMN ¹ H	47*, 48*	51*	lit ²⁰	42*, 43*	lit ¹	lit ²⁰
RMN ¹³ C	49*	52*	lit ²⁰	44*	—	—
DEPT		53*	—	45*	—	—

n* - numero referente ao espectro

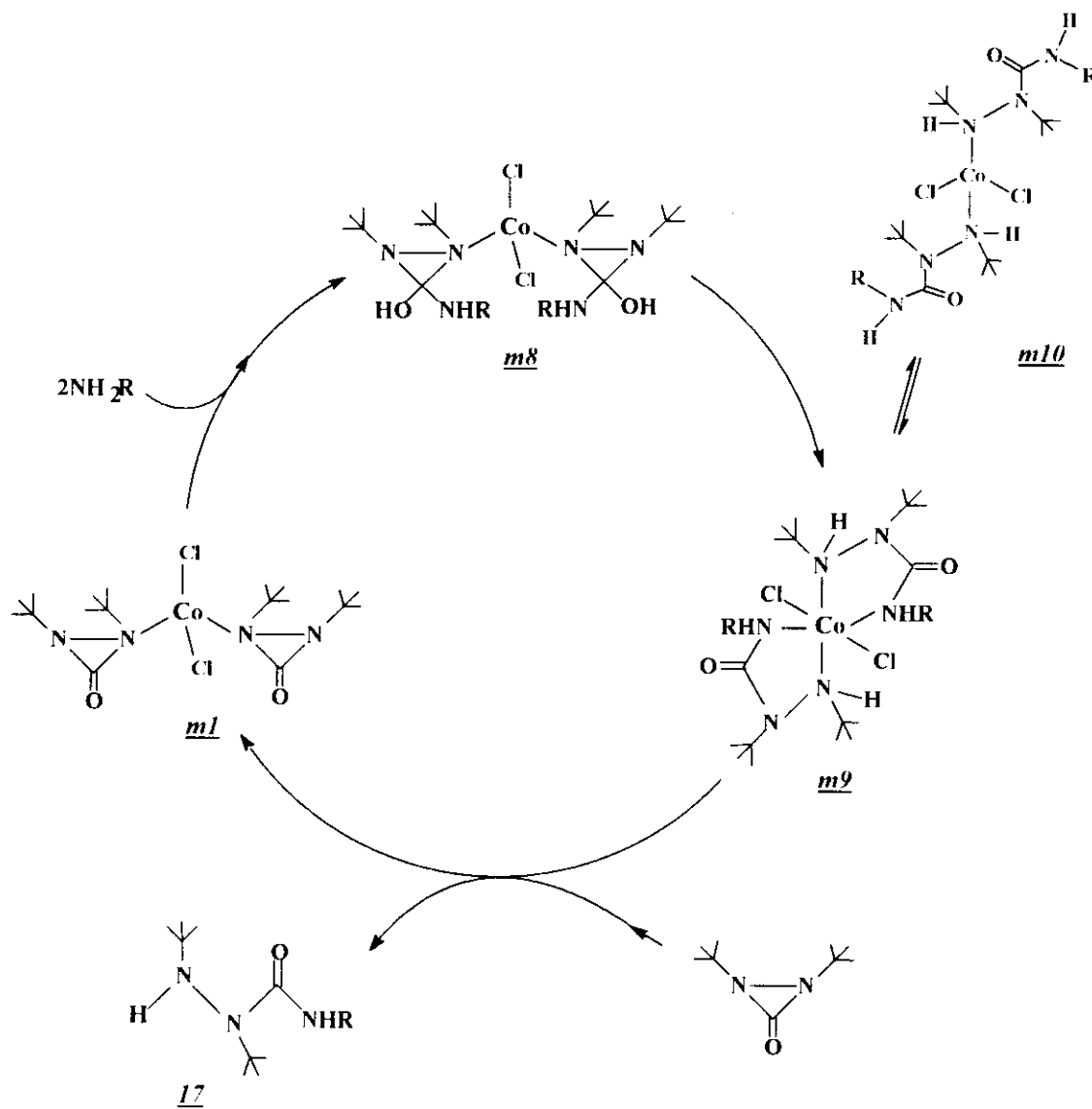
alquil-di-*t*-butilsemicarbazida **17**, enquanto que os substituintes *i*-propil, feniletil, *n*-butil e *t*-butil favorecem prioritariamente a formação das respectivas uréias **15** (esq.4).



esq.4

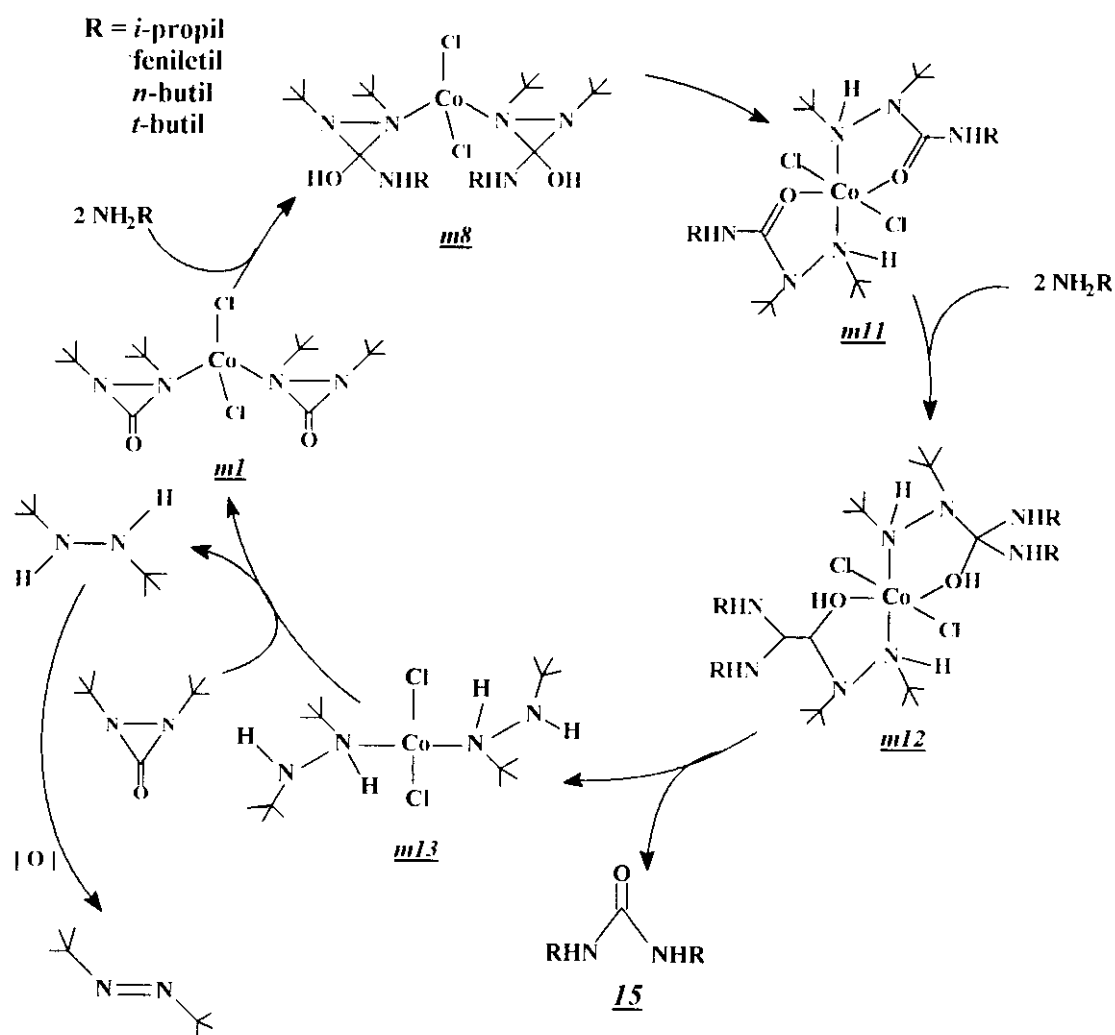
Assumindo que a coordenação da diaziridinona ocorra pelo átomo de nitrogênio, podemos propor que nas reações em que a amina possui como **R** o grupo metil ou etil, a seqüência mecanística mais coerente para explicar a formação das correspondentes semicarbazidas, tem início com a coordenação de duas moléculas de diaziridinona ao dicloreto de cobalto, formando o

intermediário m1 (mecanismo 3). A partir deste intermediário cada molécula de diaziridinona reage com uma molécula da amina formando m8, o qual sofre abertura do anel na ligação carbono-nitrogênio passando para uma estrutura octaédrica m9 que se encontra em equilíbrio com m10. Os ligantes são então deslocados por mais duas moléculas de diaziridinona liberando a semicarbazida 17 correspondente e formando m1 novamente, o qual reinicia o ciclo catalítico.



MECANISMO 3

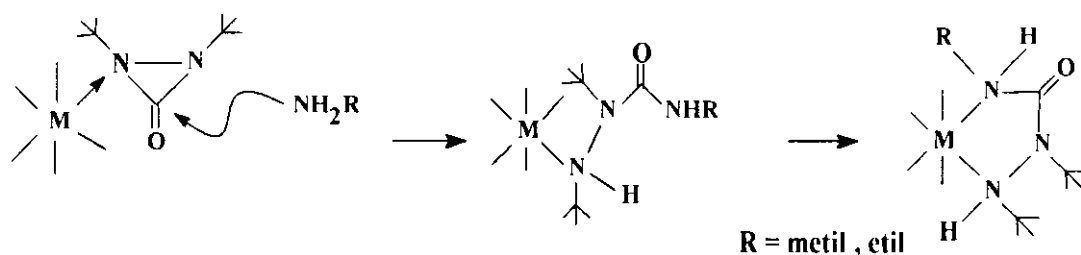
Por outro lado quando o grupo **R** da amina é mais volumoso (**R** = feniletil , *i*-propil , *n*-butil e *t*-butil) a reação segue um caminho diferente e temos como produto principal a correspondente uréia. A rota mais provável que vem a concordar com o tipo de produto formado, é a coordenação de duas moléculas da diaziridinona ao cloreto de cobalto formando o intermediário **m1** (mecanismo 4) que reage com duas moléculas da amina formando **m8**, o qual sofre abertura



MECANISMO 4

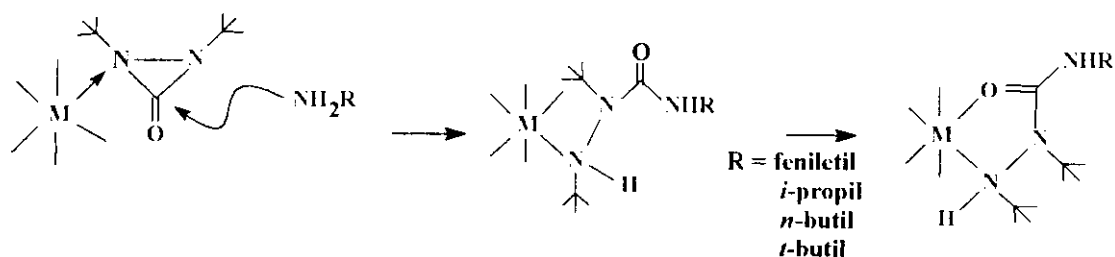
do anel na ligação carbono-nitrogênio passando também para uma estrutura octaédrica **m11**, embora aqui a coordenação ocorra através do átomo de oxigênio. Novamente temos o ataque nucleofílico de mais duas moléculas da amina ao carbono carbonílico formando o intermediário **m12**, o qual libera a correspondente uréia **15** deixando duas moléculas de hidrazina coordenadas ao metal **m13**, que são deslocadas por mais duas moléculas de diaziridinona, e o ciclo catalítico é reiniciado.

Os resultados obtidos nestas reações mostram que o tamanho do substituinte da amina é que decide a natureza do produto formado. Ou seja, quando temos uma amina com um substituinte pequeno (metil, etil), o ataque à diaziridinona coordenada abre o anel com a introdução de um grupo estericamente desimpedido, o que favorece a coordenação pelos dois átomos de nitrogênio (esq.5).



esq.5

Quando temos uma amina em que o grupo substituinte é volumoso (feniletil, *i*-propil, *n*-butil e *t*-butil), o ataque nucleofílico ocorre da mesma forma à di-*t*-butildiaziridinona coordenada. Porém., o grupo substituinte presente na amina dificulta sua complexação ao metal, favorecendo desta forma uma interação do centro metálico com o oxigênio carbonílico (esq.6).



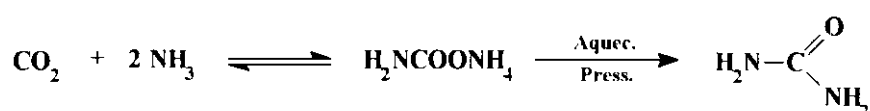
Esta forma de coordenação facilita o ataque nucleofílico de uma segunda molécula da amina ao carbono carbonílico, uma vez que este se torna bastante positivo e desprotegido devido à coordenação pelo átomo de oxigênio do ligante, o que explica a formação de uréia nestas reações.

Na tentativa de isolarmos o intermediário **m9**, proposto no mecanismo 3., resolvemos reagir em quantidades estequiométricas a metilsemicarbazida **17a** e etilsemicarbazida **17b** com CoCl_2 . Apesar da pouca estabilidade, foi possível isolar dois complexos que, segundo dados de análise elementar, apresentam duas moléculas da semicarbazida, coordenadas ao metal. Este complexo, que foi obtido com rendimento de 90%, é estável sob atmosfera de argônio. Entretanto, quando exposto ao ar ele rapidamente decompõe-se liberando as moléculas de semicarbazida. A característica importante que este produto apresenta é que no espectro de absorção na região do infravermelho o estiramento referente à carbonila aparece em 1693 cm^{-1} . Isso representa um deslocamento de 46 cm^{-1} para região de frequências mais altas em relação à semicarbazida livre, decorrente da diminuição da deslocalização eletrônica envolvendo os elétrons livres dos átomos de nitrogênio. Este dado confirma a expectativa de que a coordenação da molécula de semicarbazida para formar o complexo intermediário **m9**, ocorre através de dois átomos de nitrogênio para os derivados metil e etil. No caso da coordenação acontecer pelo oxigênio, deveríamos esperar uma diminuição significativa na absorção da carbonila no I.V. em comparação com aquele valor

encontrado para o ligante livre. Este complexo também foi colocado em excesso de amina sob agitação por mais um dia e após este período, toda a semicarbazida ainda foi recuperada. Isto mostra que, realmente, quando temos como substituinte os grupos metil e etil um segundo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico não acontece.

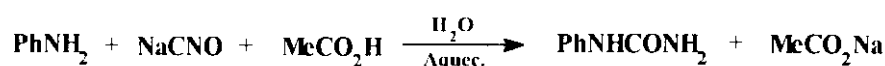
III.2.5 - OUTROS MÉTODOS DE FORMAÇÃO DE URÉIAS

Conhecida desde o século passado a uréia é considerada como uma das descobertas que marcou o início de uma nova era da ciência. A sua preparação por Wohler⁶⁵ em 1828 pela evaporação de uma solução aquosa de cianato de amônio, foi um golpe fatal na teoria da “força vital” defendida por berzelius e outros químicos da época. Atualmente a uréia é sintetizada em larga escala industrial para uso como fertilizante. A preparação industrial deste composto é feita através da reação entre uma molécula de CO₂ com duas moléculas de amônia sob pressão e aquecimento⁶⁶. Esta reação envolve a formação de carbamato de amônio como intermediário como mostrado na eq.29.



eq.29

Porém, ariluréias ainda são obtidas por processos que envolvem o rearranjo de um cianato da amina análogo à síntese clássica proposta por Wohler⁶⁷. Pelo método mais conveniente ariluréias são preparadas através do aquecimento da amina em solução aquosa de uma quantidade equivalente de cianato de sódio e um excesso de ácido acético (eq.30).



eq.30

Um método alternativo, o qual é também conveniente para obtenção de alquiluréias, é o aquecimento de uma solução aquosa de hidrocloreto da amina com uréia. Esta rota provavelmente também envolve como intermediário o cianato da amina⁶⁸.

A obtenção de diferentes uréias tem sido de grande importância devido a larga utilização destes compostos como precursores de novas moléculas. Novos heterocíclis, e até mesmo compostos de comprovada ação farmacológica tais como os ácidos barbitúricos são obtidos a partir de alquiluréias⁶⁷. Pelo método apresentado neste trabalho, onde reagimos diaziridinonas com alquilaminas na presença de CoCl_2 , alquiluréias são obtidas em altos rendimentos de forma seletiva em pouco tempo de reação. Todavia a grande vantagem deste procedimento é a não necessidade de aquecimento para obtenção da alquiluréia. Pelos métodos anteriores onde a reação é feita sob aquecimento, a utilização de aminas de baixo ponto de ebulição acaba se tornando um grande problema.

III.2.6- REAÇÕES DE DIAZIRIDINONAS COM METAIS DE TRANSIÇÃO

Nas reações entre di-*t*-butildiaziridinona com aminas e álcoois na presença de quantidades catalíticas de dicloreto de cobalto vimos que a reação entre estes nucleófilos e o heterociclo é rápida, somente quando o heterociclo se encontra coordenado ao cobalto. Imaginamos então que variando-se as condições de reação poderíamos, na ausência de nucleófilos, obter complexos estáveis do heterociclo com metais de transição, da mesma forma como são obtidos nas reações com diaziridinas⁴⁷. Entretanto, utilizando-se cloretos de vários metais de transição tais como CoCl_2 , HgCl_2 , CdCl_2 , RhCl_3 e $\text{PdCl}_2(\text{benzonitrila})_2$ em reações estequiométricas com a di-*t*-butildiaziridinona em um sistema totalmente anidro, não se verificou qualquer tipo de mudança,

mesmo após longos períodos de reação. Os reagentes eram sempre recuperados inalterados ao final da mesma. Por outro lado, quando utilizamos solventes comerciais sem qualquer tratamento prévio, onde a presença de pequenas quantidades de água é comum, observou-se, independente do metal utilizado, a formação de um óleo incolor de odor acentuado junto a uma quantidade de um produto sólido e cristalino. O produto sólido insolúvel, que precipita nestas reações, foi analisado por infravermelho, análise elementar e os resultados indicaram que se tratava do correspondente complexo com duas moléculas de *t*-butilamina coordenadas ao metal de transição. Isto foi confirmado através da reação direta entre a *t*-butilamina e $\text{PdCl}_2(\text{benzonitrila})_2$, onde o complexo $\text{Pd}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ apresenta no espectro de absorção no infravermelho (espectro 57) as mesmas bandas observadas para os complexos obtidos nas reações entre di-*t*-butildiaziridinona com os metais de transição citados acima. Os resultados das reações que foram feitas estequiometricamente na presença de pequena quantidade de água entre a di-*t*-butildiaziridinona **2a** com metais de transição são mostrados na tabela 12.

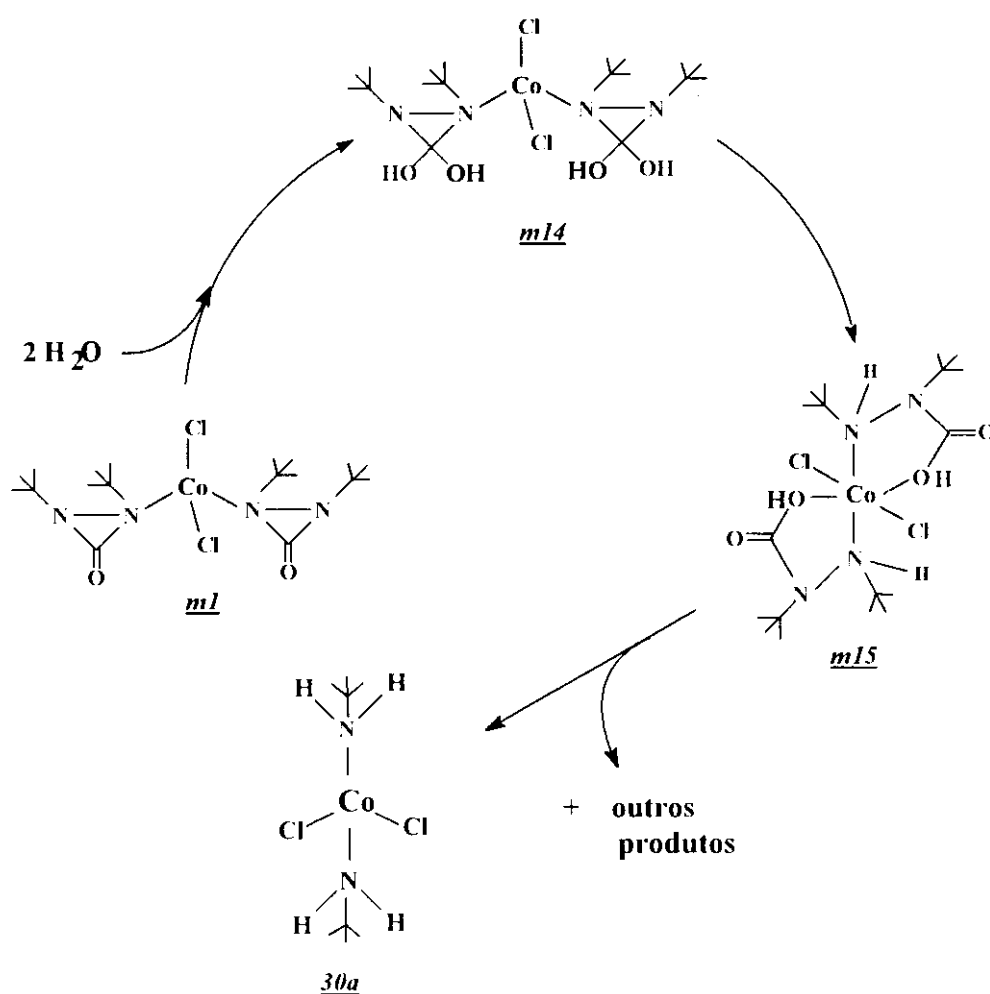
Tabela.12- Resultados obtidos nas reações entre di-*t*-butildiaziridinona **2a com metais de transição na presença de água**

reagente metálico	$\text{CoCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	CdCl_2	HgCl_2	$\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{Cl}_2$	
produto	30a	30b	30c	30d	
tempo (h)	3	3	3	3	
rend.(%)	90	87	94	80	
I.V.(cm^{-1})	54*	55*	56*	57*	

n* - referente ao N^o do espectro

Um provável mecanismo que leva à formação destes complexos não difere muito dos mecanismos propostos nas reações entre os nucleófilos amínicos e alcóxi com diaziridinonas na presença de dicloreto de cobalto. A

princípio temos a coordenação da di-*t*-butildiaziridinona ao metal de transição com formação do intermediário m1 (mecanismo 5), o qual sofre um ataque nucleofílico por uma molécula de água ao carbono carbonílico formando o intermediário m14, em seguida, ocorre o rompimento de uma ligação C-N do heterociclo coordenado passando para uma estrutura octaédrica m15. Este intermediário decompõem-se, provavelmente através do rompimento da ligação N-N, com formação do complexo insolúvel 30a. Ocorre ainda a formação de um



MECANISMO 5

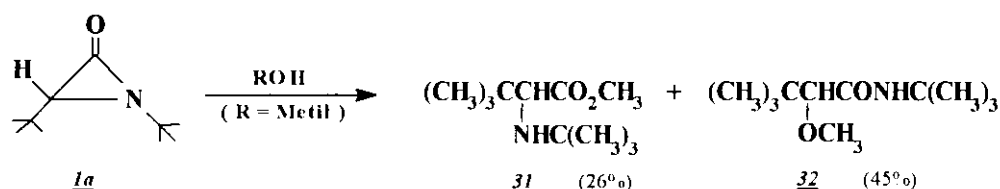
produto solúvel no meio reacional, que não foi caracterizado. Este subproduto que se apresenta na forma de um óleo incolor de odor acentuado, não foi caracterizado até o presente.

De antemão sabemos que no processo de decomposição de m15 não existe a possibilidade de termos amina livre em solução, pois isto levaria à formação do complexo $\text{Co}(\text{RNH}_2)_6\text{Cl}_2$ ou $[\text{Co}(\text{RNH}_2)_6] [\text{CoCl}_4]$. No final temos a formação do complexo com duas aminas $\text{Co}(\text{RNH}_2)_2 \text{Cl}_2$ que até o momento imaginamos ainda não ser descrito na literatura. É importante salientar que este mecanismo é exclusivamente especulativo uma vez que não conseguimos ainda identificar os produtos orgânicos que se formam nesta reação. É possível ainda que exista mais de um mecanismo ocorrendo simultaneamente. Esta dúvida só será solucionada quando conseguirmos caracterizar todos os produtos formados nestas reações, além dos complexos amínicos já identificados.

III.3 - REAÇÕES DA DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA

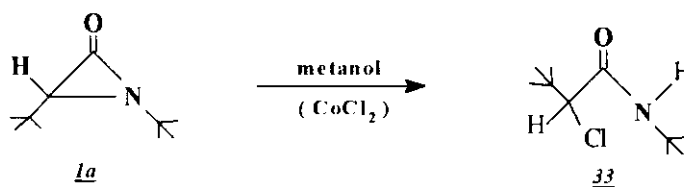
III.3.1 -REAÇÕES DA DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA COM ÁLCOOIS

Na reação da di-*t*-butilaziridinona **1a** com metanol são necessárias 87 horas de reação sob refluxo para que ocorra a adição nucleofílica ao anel com formação dos produtos metil-2-(*N*-*t*-butilamina)-3,3-dimetil-butirato **31** (26%) e 2-metoxi-3,3-dimetil-*N*-*t*-butilbutiramida **32** (45%)⁵¹. Estes produtos são resultantes da incorporação do álcool ao anel com ruptura da ligação sp²C-N e sp³C-N respectivamente, como mostrado na equação 31.



eq.31

Desta forma imaginamos que na presença de CoCl₂ esta reação poderia ser conduzida sob condições mais suaves. Porém quando reagimos **1a** com metanol na presença de CoCl₂ à temperatura ambiente, após 4 horas de reação houve a formação de uma pequena quantidade de um sólido branco cristalino que foi caracterizado por I.V., RMN ¹H e ¹³C e espectroscopia de massa como o composto clorado **33** (eq.32).



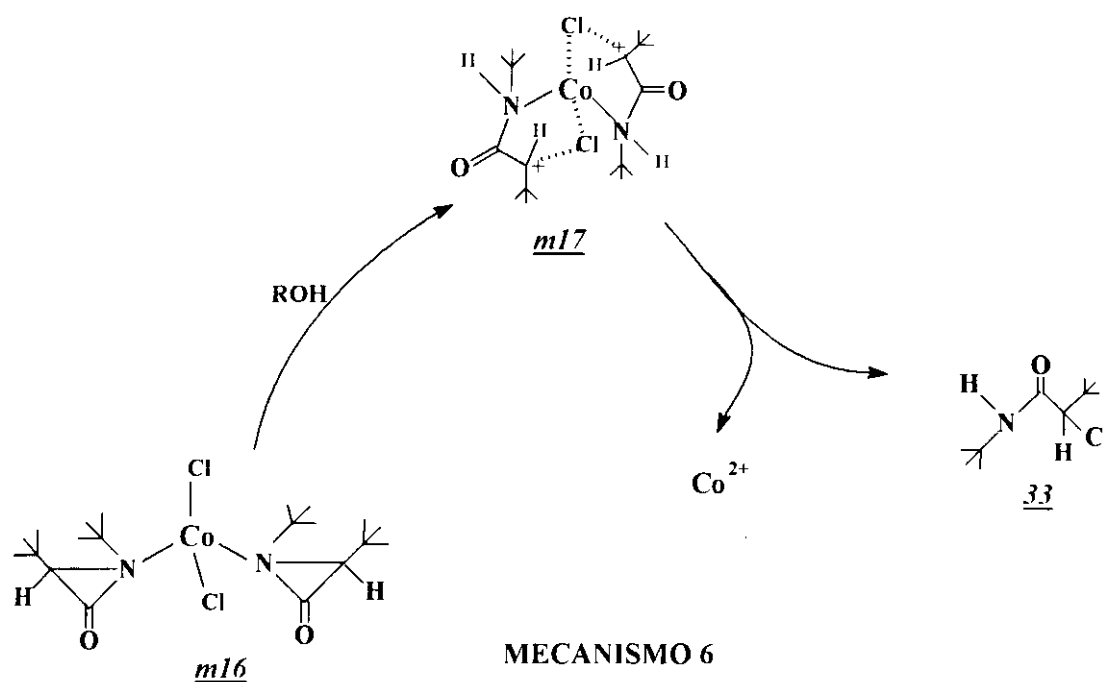
eq.32

Esta mesma reação foi repetida novamente com intervalos de tempo de 10, 15 e 20 horas e houve a formação da mesma quantidade do composto clorado observado na reação anterior. Esta quantidade de produto era estequiometricamente equivalente à quantidade do CoCl_2 utilizado. Resolvemos então reagir quantidades estequiométricas da aziridinona **1a** com CoCl_2 em excesso de metanol. Após 8 horas de reação toda a aziridinona havia sido consumida com formação do respectivo composto clorado **33**. Resultados análogos também foram observados quando utilizamos etanol, embora com um tempo de reação bem maior. Estes dados são melhor visualizados através da tabela 13.

Tabela.13 - Resultados obtidos nas reações da di-*t*-butilaziridinona **1a com álcoois**

ROH	produto	tempo (h)	rend. (%)	I.V. (N ^o)	RMN ¹ H (N ^o)	RMN ¹³ C (N ^o)	Massa (N ^o)
-CH ₃	33	8	85	66	67	68	88
-CH ₂ CH ₃	33	12	92	66	67	68	88

O mecanismo que nos parece mais coerente para explicar a formação do composto **33**, envolve a incorporação dos cloretos do CoCl_2 no produto final. Aparentemente o átomo de hidrogênio do grupo OH dos álcoois metanol e etanol, que são ionozáveis protonam o átomo de nitrogênio da aziridinona quando esta se encontra coordenada ao metal, com conseqüente quebra da ligação $\text{sp}^3\text{C-N}$. Desta forma temos inicialmente a coordenação de duas moléculas da aziridinona ao CoCl_2 formando **m16**. Quando coordenados estes anéis sofrem a ruptura do sistema anelar na ligação $\text{sp}^3\text{C-N}$ com a incorporação do próton proveniente do álcool, formando o intermediário **m17**. Neste intermediário ocorre a formação de duas ligações C-Cl para eliminar, finalmente, a α -cloroamida e liberar o íon Co^{2+} que permanece em solução.



Aparentemente, temos aqui dois efeitos que se reforçam, ou seja, a baixa nucleofilicidade dos álcoois, aliada à pequena susceptibilidade do carbono carbonílico ao ataque nucleofílico. Isto nos leva a crer que este ataque nucleofílico deva ser extremamente difícil de ocorrer, ou ainda no caso deste vir a ocorrer, isto deve se dar há uma velocidade muito baixa. Entretanto, nestas reações entre aziridinonas e álcoois, uma vez que estes são próticos, o ataque nucleofílico não é a única reação possível. Desta maneira, diante da dificuldade de ocorrer o ataque nucleofílico, começa a ocorrer então, ainda que lentamente (pelo menos oito horas de reação), a protonação do nitrogênio que leva, finalmente a formação da α -cloroamida.

Este é um resultado completamente diferente daquele observado na reação efetuada na ausência do cloreto de cobalto. Acreditamos que o fato

de ocorrer a incorporação do cloreto ao reagente, e de o produto formado depender da natureza do álcool utilizado, é uma forte indicação de que tudo isso ocorre na esfera de coordenação do metal de transição.

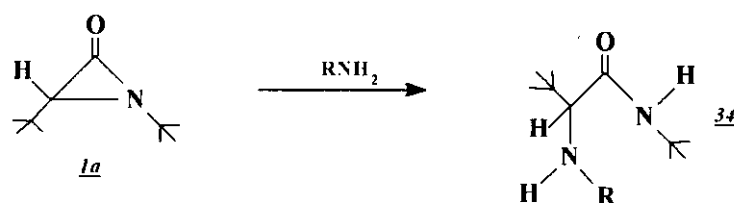
A comparação entre este comportamento e aquele observado nas reações envolvendo diaziridinonas nos leva a crer que a ativação provocada pelo metal de transição nas aziridinonas é muito menor do que aquela provocada nas diaziridinonas. Isso significa que a interação inicial para formar **m16** deve ser muito fraca, não permitindo que um nucleófilo tão fraco quanto o álcool seja capaz de atacar o carbono carbonílico. Entretanto, deve ficar bem claro que, mesmo assim, o metal de transição tem um efeito marcante no curso desta reação, uma vez que as reações efetuadas na presença e na ausência do mesmo são completamente diferentes.

O nosso próximo passo então foi testar o efeito do metal de transição na reatividade de aziridinonas, agora em presença de um nucleófilo um pouco mais forte, no caso as alquilaminas, para verificar a possibilidade de ocorrência do ataque nucleofílico ao carbono carbonílico.

III.3.2 - REAÇÕES DA DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA COM AMINAS

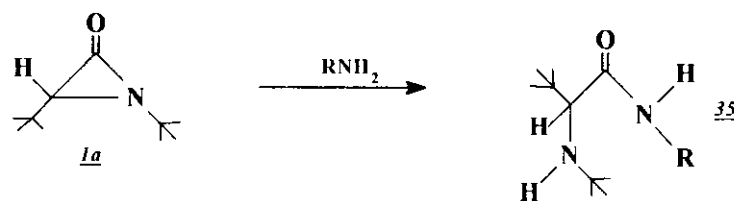
Iniciamos o estudo da reatividade de aziridinonas com aminas através da reação da di-*t*-butilaziridinona com *i*-propilamina na presença de CoCl_2 . Nesta reação que foi conduzida sob agitação a temperatura ambiente, foi utilizado um excesso da *i*-propilamina junto a uma quantidade catalítica de CoCl_2 . Através de placas cromatográfica, verificou-se que em um intervalo de 1,5 horas de reação houve o consumo total da aziridinona com formação de apenas um produto na reação. Após ter sido separado, este produto foi recristalizado obtendo-se desta forma um sólido cristalino branco que foi analisado por análise elementar, Infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C e Espectrometria de massa.

Pela análise elementar ficou comprovado que na reação houve a incorporação de apenas uma molécula da amina ao anel. Dados espectroscópicos de absorção no infravermelho (espectro 79) mostram uma banda em 1634 cm^{-1} característica de uma absorção de um grupo carbonílico de amida e uma absorção em 3312 cm^{-1} atribuído ao estiramento N-H de amina. A princípio imaginamos que de acordo com os resultados descritos na literatura³³, nas reações de aziridinonas com nucleófilos próticos a maior quantidade de produto formado é resultante de uma adição nucleofílica na ligação $\text{sp}^3\text{C-N}$ como mostrado na equação 33.



eq.33

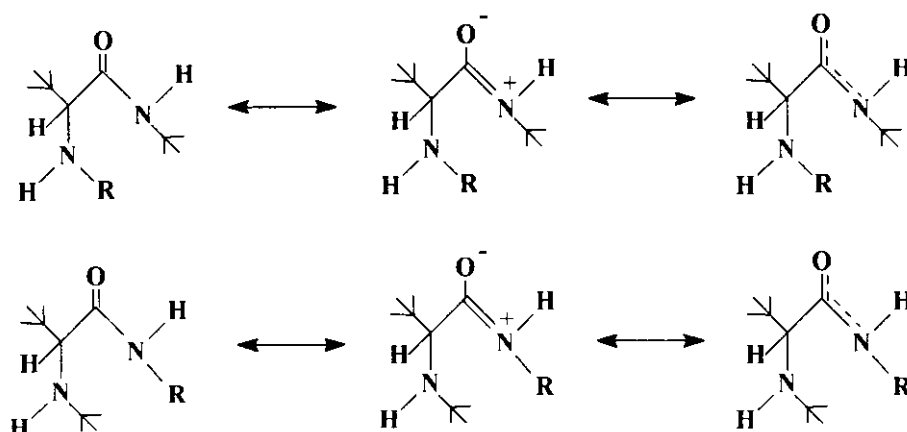
Todavia os dados de espectrometria de massa (espectro 91) não condizia com a estrutura proposta para o produto de adição descrito na eq.33 mas sim, com a estrutura de um produto de adição nucleofílica na ligação $\text{sp}^2\text{C-N}$ como mostrado na equação 34.



eq.34

Na tentativa de elucidar a estrutura do produto formado, lançamos mão de uma análise minuciosa dos espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN deste produto, já sabendo que estes espectros deveriam ser bastante semelhantes

tanto para o composto **34** como para o isômero **35**. Pela grande sensibilidade quanto a variação de deslocamentos químicos em espectros de ^{13}C RMN, foi possível confirmar a formação exclusiva de um produto na reação, uma vez que este espectro apresentou apenas um pico referente a cada tipo de carbono presente na molécula, inclusive para o carbono carbonílico (espectro 82). Na análise do espectro de ^1H RMN do produto (espectro 80), notamos a presença de sinais largos em 7,1 e 2,1ppm atribuídos aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio do grupo amina e amida respectivamente. Ainda pelo espectro de próton do produto, podemos observar dois picos em 1,04 e 0,97ppm referentes aos hidrogênios presentes nos grupamentos *t*-butil, um sinal em 2,87ppm atribuído ao hidrogênio do grupo C-H presente na molécula e ainda um septeto em 4,1ppm e um duplo dobleto entre 1,12 e 1,15ppm referentes ao substituinte *i*-propil da amina adicionada ao anel, melhor visualizado no espectro ampliado (espectro 81). Se observarmos as estruturas dos dois isômeros **34** e **35** (eq.33 e 34) possíveis de serem formados na reação, vamos notar que ambos possuem um grupo amida e portanto possuem efeito de deslocalização de elétrons gerando formas canônicas como mostrado abaixo.



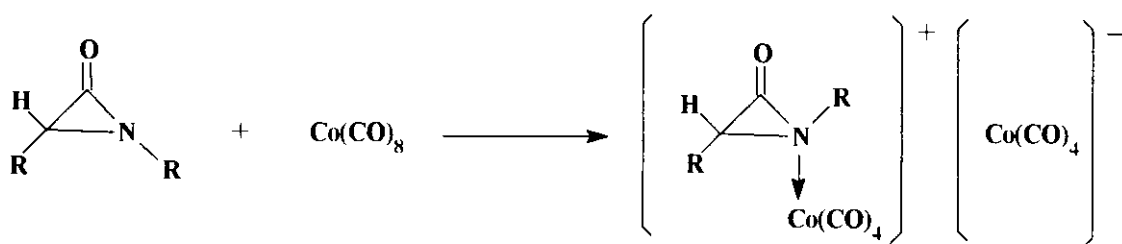
Este efeito de deslocalização eletrônica causa um aumento significativo na constante de força da ligação C-N do grupo amida transferindo assim um caráter de dupla para esta ligação C-N, impedindo desta forma uma possível rotação do grupo NHR em torno desta ligação. Em aminas esta rotação é observada mesmo a baixa temperatura⁶⁹. Este impedimento no caso do isômero **35**, torna as metilas do grupo *i*-propil magneticamente não equivalentes, e portanto estas duas metilas serão vistas como dois sinais dobletados pelo hidrogênio do grupo *i*-propil. Estes sinais são mostrados no espectro 81 do produto da reação o que confirma a estrutura **35** como sendo o produto de adição da *i*-propilamina através da ligação acil-nitrogênio do anel. Da mesma forma o hidrogênio do grupo *i*-propil acopla com as duas metilas, sendo visto como um septeto no espectro. É relevante ainda salientar que o sinal observado para o hidrogênio do grupo *i*-propil (~4,1ppm), quando comparado com dados da literatura⁷⁰ está muito mais próximo a valores encontrados para este átomo presente em grupos *i*-propil substituídos em amidas (~3,85ppm), do que para os valores encontrados para este átomo em grupos isopropil substituídos em aminas⁷⁰.

Diante dos resultados encontrados para esta reação resolvemos testar outras aminas com substituintes diferentes, e em todos os casos, os produtos obtidos são resultantes da adição nucleofílica na ligação acil-nitrogênio. Os resultados destas reações são melhor visualizados através da tabela 14.

Tabela.14 - Resultados obtidos nas reações da di-*t*-butilaziridinona com aminas

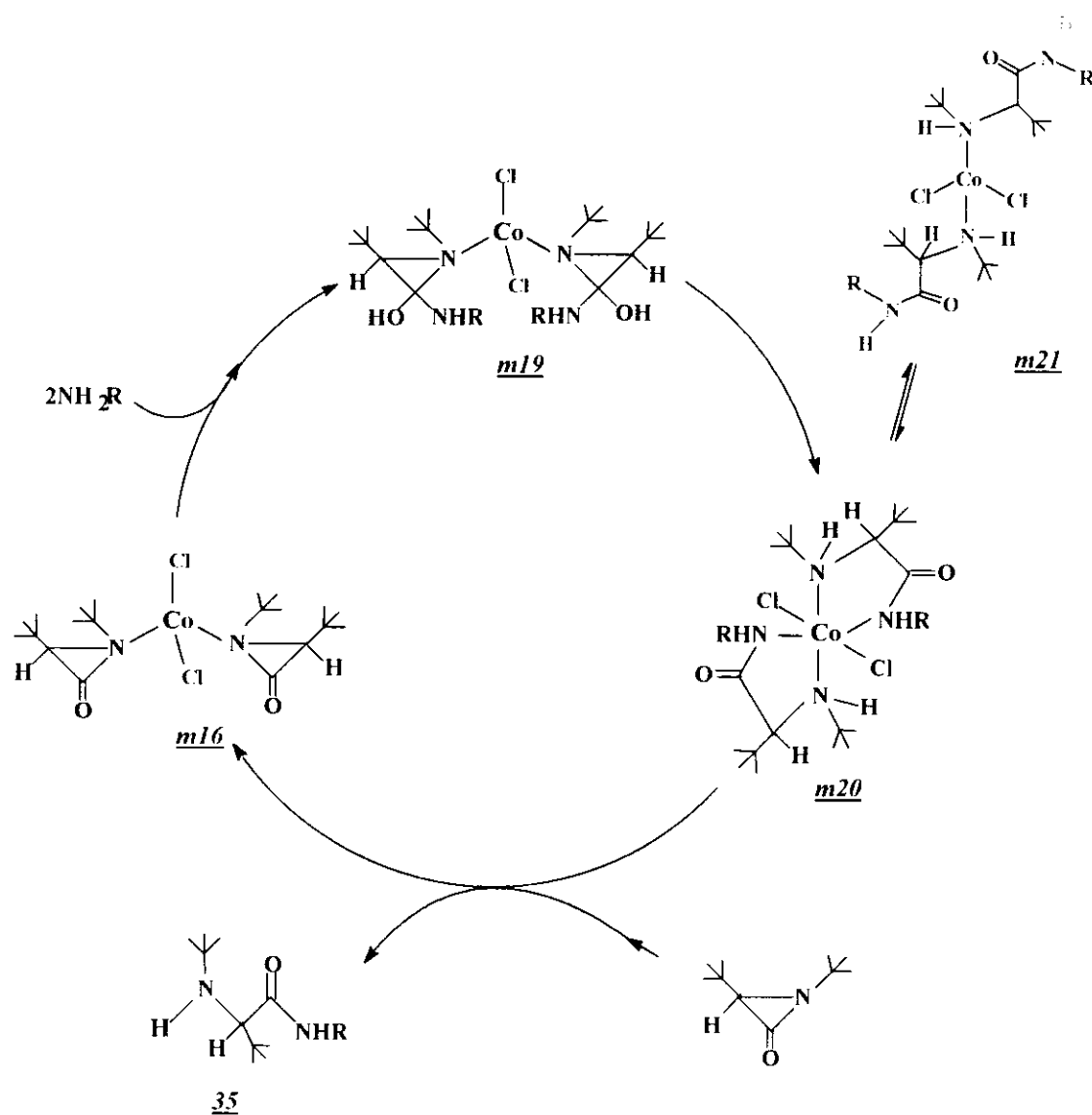
R-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃
produto	<u>35a</u>	<u>35b</u>	<u>35c</u>	<u>35d</u>
tempo (h)	0,2	0,5	1,5	3,5
rend. (%)	98	97	98	92
I.V. espectro (N ^o)	69	74	79	84
RMN ¹ H espectro (N ^o)	70 e 71	75 e 76	80 e 81	85
RMN ¹³ C espectro (N ^o)	72	77	82	86
DEPT espectro (N ^o)	73	78	83	87
Massa espectro (N ^o)	89	90	91	—

A fim de ser propor um mecanismo que explique a formação dos produtos obtidos nestas reações, consideramos um artigo descrito na literatura onde H. Alper⁵³ e D. Roberto propõe que na interação de Co(CO)₈ com di-*t*-butilaziridinona, o átomo metálico coordena-se inicialmente ao átomo de nitrogênio da aziridinona segundo a equação 35.



eq.35

Considerando ainda os cálculos teóricos elaborados previamente para este anel, vamos notar que o valor do calor de formação de **1a** protonado no nitrogênio ($\Delta H_f^\circ = 135,3$ kcal/mol) é bem inferior ao valor de calor de formação do anel protonado no oxigênio ($\Delta H_f^\circ = 153,3$ kcal/mol). Esta grande diferença indica que a coordenação de **1a** ao cobalto é termodinamicamente favorecida e portanto devemos supor que a interação inicial do anel com o



MECANISMO 7

átomo de cobalto aconteça através do átomo de nitrogênio. Desta forma o mecanismo mais provável que leva a formação dos produtos obtidos tem início com a coordenação de **1a** ao cobalto formando o intermediário **m16**. Este intermediário sofre o ataque nucleofílico pela molécula da amina formando **m19** que se rearranja formando **m20** que está em equilíbrio com **m21**. A partir deste intermediário os ligantes são deslocados por mais duas moléculas de aziridinona e o ciclo catalítico é reiniciado.

De forma diferente como acontece com os álcoois, nas reações da aziridinona **1a** com aminas os produtos obtidos são resultantes exclusivamente do ataque nucleofílico da amina ao anel. Este ataque é ainda mais pronunciado quando o grupo substituinte da amina é pequeno, mas até mesmo as aminas com substituintes volumosos como o *t*-butil reagem segundo um único mecanismo, o qual, leva a formação das respectivas amidas mostradas na tabela 14. Estes resultados mostram que o poder nucleofílico das aminas é grande o suficiente para se sobrepor à formação da ligação N-H que, como no caso da reação com álcoois, também pode ocorrer.

III.3.3 -REAÇÕES DA DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA COM METAIS DE TRANSIÇÃO

Da mesma forma que para a di-*t*-butildiaziridinona **2a**, nas reações entre di-*t*-butilaziridinona **1a** com metais de transição (CoCl₂, CdCl₂, HgCl₂ e PdCl₂(benzonitrila)₂) sob atmosfera inerte, em solventes anidros e a temperatura ambiente nenhum produto orgânico puro foi obtido. Mesmo após longos períodos de reação os reagentes eram sempre recuperados inalterados. Utilizando água como nucleófilo notamos, independente do metal utilizado, a formação de um produto escuro pegajoso com características de um composto polimérico, o qual não foi caracterizado.

CONCLUSÕES
E
PERSPECTIVAS

IV - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

IV.1 - CONCLUSÕES

Nas reações entre diaziridinonas com nucleófilos tais como álcoois, aminas e água, na presença de dicloreto de cobalto, vimos que o cobalto ativa estes heterocíclcos de tal forma que em poucas horas de reação à temperatura ambiente os respectivos produtos resultantes da interação destes nucleófilos com o anel, são obtidos em sua maioria com rendimentos acima de 80%. Na ausência do dicloreto de cobalto estes produtos só podem ser obtidos após vários dias de reação, em baixos rendimentos e dependendo do nucleófilo, uma temperatura de refluxo do solvente reacional é necessária. Estes resultados mostram que o dicloreto de cobalto é um excelente catalisador para este tipo de reação. Além disso o dicloreto de cobalto possui uma grande vantagem que é a alta solubilidade no meio reacional. Isto é muito viável economicamente pois cada átomo de cobalto se torna um centro catalítico ativo e apenas uma pequena quantidade do catalisador se faz necessária, o que já não acontece em sistemas heterogêneos. Além do catalisador vimos que fatores estéricos também influenciam na velocidade destas reações, embora numa escala muito menor. Nas reações de diaziridinonas com álcoois, à medida que aumentamos o tamanho do substituinte do álcool temos um sensível decréscimo na velocidade da reação, mas este decréscimo se torna ainda maior quando um substituinte *t*-butil da di-*t*-butildiaziridinona é trocado por um grupo *t*-octil que é mais impedido estericamente. Já nas reações da di-*t*-butildiaziridinona com aminas, o aumento do substituinte da amina causa um decréscimo também na velocidade da reação quando se passa do grupo metil para o grupo etil, mas a partir do grupo etil um aumento no tamanho do grupo substituinte causa também uma mudança no mecanismo da reação, obtendo-se assim outro tipo de

produto. Semicarbazidas são obtidas quando a amina possui como substituinte os grupos metil e etil, e uréias são obtidas quando o substituinte é *i*-propil, feniletil, *n*-butil ou *t*-butil. Foram utilizados também outros metais de transição com catalisadores das reações entre diaziridinonas com álcoois e aminas, entretanto o dicloreto de cobalto foi o que apresentou os melhores resultados tanto pelo rendimento como também na seletividade do produto obtido.

Nas reações de diaziridinonas onde a água atua como nucleófilo, na presença de metais de transição, o produto obtido é basicamente um complexo do metal de transição com duas aminas o qual não pode ser obtido pela reação direta entre a amina e o dicloreto de cobalto. Os mecanismos propostos para explicar a formação dos produtos obtidos nestas reações foram parcialmente comprovados tanto por resultados experimentais (com o isolamento e caracterização de algum intermediário) como também por resultados teóricos obtidos a partir de cálculos semi-empíricos pelo método AM1 que comprovou o átomo de nitrogênio do anel como o preferencial à coordenação pelo metal.

Nas reações entre a di-*t*-butilaziridinona com álcoois, os resultados mostraram que o CoCl_2 não atua de forma catalítica, mas participa como reagente, onde os cloretos são incorporados ao produto final. Porém, nas reações deste mesmo anel com aminas o CoCl_2 mostra um efeito catalítico ainda mais marcante do que nas reações de diaziridinonas com aminas. Os mecanismos propostos para estas reações também estão de acordo com os resultados obtidos pelos cálculos teóricos.

Observamos ainda que os possíveis complexos de aziridinonas e diaziridinonas com metais de transição não devem ser estáveis e, certamente, se ocorrer no futuro, serão de difícil isolamento. O que ficou completamente estabelecido com o desenvolvimento deste trabalho até este ponto é que conseguimos tornar reativa uma classe de compostos que até então era tida como de reatividade extremamente baixa. Ao mesmo tempo, conseguimos desenvolver novos métodos de síntese de carbazatos, semicarbazidas e ureias.

Evidentemente, este trabalho não termina aqui, muito pelo contrário ele representa apenas o passo inicial no estudo do comportamento de aziridinonas e diaziridinonas frente a compostos de metais de transição.

IV.2 - PERSPECTIVAS

O desenvolvimento de uma metodologia simplificada para obtenção dos reagentes precursores dos anéis diaziridinonas e aziridinonas proposta neste trabalho, facilita bastante a preparação destes anéis e dispõe de uma rota alternativa para obtenção dos anéis para serem utilizados como reagentes. O potencial de síntese de novos compostos partindo-se de anéis de três membros é muito ampla se observada a variedade de novos compostos que podem ser obtidos e ainda a alta reatividade apresentada por estes anéis. A utilização destes anéis como precursores de novos polímeros com características biodegradáveis em reações com hidroxiácidos é uma possibilidade real, uma vez que polímeros com estas características tem sido obtidos a partir de anéis como as lactonas⁷³. Novos heterociclos também podem ser obtidos através de reações de cicloadição envolvendo estes anéis com substratos insaturados, bem como com aqueles que apresentem mais de um grupo funcional em suas cadeias.

PARTE
EXPERIMENTAL

V.1 - INFORMAÇÕES GERAIS

As reações aqui apresentadas foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando-se alumina (p.a. Merck) distribuída sobre placas de vidro de 10 x 2,5 cm, eluídas com uma mistura 7 partes éter de petróleo/ 3 partes éter etílico.

As reações envolvendo diaziridinonas e aziridinonas com aminas e álcoois foram realizadas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, e o tempo de reação anotado pelo desaparecimento total dos reagentes, visualizados através de placas cromatográficas reveladas em vapor de iodo.

. Os rendimentos obtidos foram calculados sobre o produto isolado.

Nas recristalizações dos produtos sólidos utilizou-se éter de petróleo a quente.

Os solventes utilizados tiveram os seguintes tratamentos prévios:

- Éter etílico (p.a. Merck) foi tratado com cloreto de cálcio anidro, refluxado na presença de sódio metálico e benzofenona e destilado sob argônio.
- Hexano (p.a. Merck) foi refluxado com sódio metálico e destilado sob argônio.
- Tetracloreto de carbono, clorofórmio e diclorometano (p.a. Merck), foram lavados duas vezes com água, seco, com cloreto de cálcio anidro e destilado sob argônio.

Os reagentes utilizados tiveram os seguintes tratamentos prévios :

- N-bromosuccinamida (p.a. Merck), foi finamente pulverizado em câmara seca sob atmosfera de argônio.
- Os álcoois (p.a. Merck) foram secos com peneiras moleculares, e as aminas (p.a. Merck) destiladas.

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho Mettler modelo 523B e não sofreram correções.

Os espectros de absorção no infravermelho (I.V.) foram obtidos em pastilhas de KBr e filme em KBr nos aparelhos Perkin Elmer modelos 399B ou 1600 FTIR e Jasco IR-700.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos nos espectrômetros Bruker AW-80, Bruker AC-300P e Varian Gemini-300, utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna. O solvente utilizado foi CDCl_3 , os deslocamentos químicos (δ) anotados em unidades de ppm. As áreas dos picos foram obtidas por integração e suas multiplicidades descritas da seguinte maneira : s-singlete, d-dobleto, t-triplete, q-quarteto, m-multiplete e sl-sinal largo.

As centrifugações foram realizadas em uma centrífuga Excelsom Baby II modelo 206-R

A determinação das fórmulas moleculares (a.e.) foi realizada em analisador elementar Perkin-Elmer modelo 2400 CHN.

V.2 - SÍNTESE DOS REAGENTES

V.2.1 - Preparação de alquilisocianetos

Procedimento Geral

Em um balão de três bocas (1000ml) equipado com agitação mecânica, condensador de refluxo e funil com equalizador de pressão foram introduzidos 150ml de água. A agitação foi iniciada e 150g (3,750 mol) de hidróxido de sódio foram adicionados em pequenas porções. O funil foi carregado com uma mistura de 0,969 mol da alquilamina, 40ml (0,491 mol) de clorofórmio, 1g (0,004 mol) de cloreto de trietilbenzilamônio (CTEBA) e 150ml de diclorometano. Esta mistura foi adicionada gota a gota à solução alcalina sob

vigorosa agitação, numa velocidade suficiente para manter um aquecimento de aproximadamente 45°C (refluxo suave). Após a adição total (2 horas), a agitação foi continuada por mais 1 hora. A mistura foi diluída com gelo picado (~300g), de modo a promover a total dissolução do cloreto de sódio produzido. A fase orgânica foi separada da fase aquosa a qual foi lavada com 50ml de diclorometano e a fase em diclorometano juntada com a fase orgânica anterior. Esta fase orgânica resultante foi sucessivamente lavada com 50ml de uma solução de cloreto de sódio 5% e seca com sulfato de magnésio anidro por 12 horas. Após a remoção do agente secante por filtração, o filtrado foi destilado sob argônio produzindo o respectivo alquilisocianeto. Para o *t-butilisocianeto* foi coletada a fração que destila a aproximadamente 90°C produzindo 29g (36%) do produto puro. Para o *t-octilisocianeto* foi coletada a fração que destila a aproximadamente 60°C produzindo 62g (46%) do produto puro. Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho e apresentaram as mesmas bandas observadas para estes compostos descritas na literatura⁴⁸.

V.2.2 - Preparação dos compostos alquilnitroso

Procedimento Geral

Em um balão de três bocas (500ml), equipado com agitação mecânica, condensador de refluxo e funil com equalizador de pressão, foram adicionados 2,06 mol da alquilamina, 8,0g de tungstato de sódio e 100ml de água. A solução foi colocada sob forte agitação e resfriada em um banho de gelo à aproximadamente 5°C. O funil foi carregado com 240ml (2,01 mol) de peróxido de hidrogênio 30% e adicionado gota a gota à solução sob forte agitação em um tempo de 2 horas à 15-20°C. Terminada a adição manteve-se a agitação por mais 30 minutos entre 20-25°C. Foram adicionados então 6g de

cloreto de sódio a fim de se quebrar a emulsão, e a fase orgânica azul escura foi separada e lavada com uma solução de ácido clorídrico diluído e seca em sulfato de magnésio anidro. Esta solução orgânica foi filtrada e destilada coletando-se o respectivo composto nitroso azul escuro (monômero), o qual solidifica dando cristais incolores (dímero). O *t-butilnitroso* foi coletado na fração que destila a aproximadamente 55°C produzindo 41,2 g (23%) do produto puro. O *t-octilnitroso* foi coletado na fração que destila a aproximadamente 40°C/10mm produzindo 64,8 g (22%) do produto puro. Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho e apresentaram as mesmas bandas de absorção para estes compostos descritas na literatura⁵⁰.

V.2.3 - Preparação de diaziridinonas

Procedimento Geral

Em uma ampola de vidro foram adicionados 0,028 mol do composto alquilnitroso (dímero), e 0,055 mol do alquilisocianeto. A ampola foi selada e deixada em um banho de silicone sob aquecimento por um período de tempo suficiente para que a reação terminasse. O final da reação foi indicado pela mudança na coloração da solução de azul escura para transparente, o que indica o consumo total do composto nitroso. A ampola foi então aberta e a solução destilada à pressão reduzida. Para a síntese da *di-t-butildiaziridinona* **2a** foi necessário um tempo de reação de 76 horas a ~70°C e o produto foi coletado na fração que destila a aproximadamente 48°C/10mm, produzindo 7,76g (83%). Para a síntese da *t-butil-t-octildiaziridinona* **2b** foi necessário um tempo de reação de 102 horas a ~70°C e o produto foi coletado na fração que destila a aproximadamente 56°C/10mm, produzindo 6,46g (52%). Para a síntese da *di-t-octildiaziridinona* **2c** foi necessário um tempo de reação de 136 horas a ~70°C e

o produto foi coletado na fração que destila a aproximadamente 80°C/10mm produzindo 4,2g (27%) do produto puro. Todos os produtos foram caracterizados por I.V., RMN ^1H e ^{13}C e estes dados foram comparados àqueles descritos na literatura^{20,22}.

V.2.4 - Preparação do 2-bromo-3,3-dimetilbutiril cloreto 24

Em um balão de fundo redondo (200ml) equipado com agitação magnética, foram adicionados 12,7ml (0,100 mol) de ácido *t*-butilacético, 10ml de tetracloreto de carbono e 28,8ml (0,394 mol) de cloreto de tionila. Um condensador de refluxo acoplado a um tubo de cloreto de cálcio foi conectado ao balão, e a solução submetida a forte agitação. A solução foi aquecida à temperatura de 65°C por 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Adicionou-se então 21,4g (0,120 mol) de N-bromosuccinamida finamente pulverizada, 50ml de tetracloreto de carbono e 7 gotas (~0,5ml) de ácido bromídrico 48%, e a solução foi aquecida a 70°C por 10 minutos e em seguida a temperatura do banho elevada para 85°C. A solução foi mantida a esta temperatura até que a coloração que inicialmente era avermelhada se tornasse amarelo palha (aproximadamente 2 horas). A mistura reacional foi então resfriada à temperatura ambiente e o excesso de cloreto de tionila e tetracloreto de carbono removido sob pressão reduzida à temperatura ambiente com forte agitação. O resíduo restante foi filtrado em funil de placa porosa D4 e o sólido (succinamida) lavado com 10ml de tetracloreto de carbono. O filtrado foi coletado em um balão de 50ml e o solvente removido da solução como anteriormente. O óleo resultante foi destilado à vácuo fornecendo 16,1g (76%) do 2-bromo-3,3-dimetilbutiril cloreto, como um óleo ligeiramente amarelado que foi caracterizado por I.V. e RMN ^1H e estes dados comparados com aqueles descritos na literatura⁵².

V.2.5 - Preparação da 2-bromo-3,3-dimetil-N-t-butilbutiramida 23

Em um balão de fundo redondo (200ml) equipado com agitação magnética foram adicionados 9,30g (43,6mmol) do 2-bromo-3,3-dimetilbutiril cloreto e 20ml de diclorometano. A solução foi resfriada a $\sim 0^{\circ}\text{C}$ em banho de gelo e sal e colocada sob forte agitação. A esta mistura foi adicionado gota a gota 10,5ml (60mmol) de *t*-butilamina e a solução foi agitada por 10 minutos. Adicionou-se então 30ml de água e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com soluções de ácido clorídrico 5%, hidróxido de sódio 5% e finalmente com água destilada. A evaporação do diclorometano forneceu 10,15g de 2-bromo-3,3-dimetilbutiramida (93%). Este produto, que se apresenta na forma de um sólido branco cristalino, foi caracterizado por I.V. e RMN ^1H e estes dados estão de acordo com aqueles descritos na literatura para a 2-bromo-3,3-dimetil-N-t-butilbutiramida⁵¹.

V.2.6 - Preparação da 1,3 di-*t*-butilaziridinona 1a

Em um balão de fundo redondo (1000ml) contendo 300ml de éter etílico anidro foram adicionados 10,15g (40,6 mmol) da 2-bromo-3,3-dimetil-N-*t*-butilbutiramida. A mistura foi resfriada a $\sim 0^{\circ}\text{C}$ em um banho de gelo e sal e submetida a uma forte agitação. Adicionou-se então 4,56g (40,6 mmol) de *t*-butóxido de potássio e a mistura foi agitada por mais 15 minutos. Após este período, a solução foi filtrada sob pressão de nitrogênio (funil D4), e evaporada a vácuo. Ao resíduo sólido restante foram adicionados 20ml de éter de petróleo, e a mistura colocada em tubos de centrifuga e resfriada a -20°C . A centrifugação da mistura deu uma solução límpida junto a uma pequena quantidade de sólido. A solução foi decantada e o éter evaporado sobrando um óleo que foi destilado

fornecendo 5,6g (82%) de um líquido incolor que apresentou dados de I.V. e RMN ^1H que estão de acordo com aqueles descritos na literatura para a 1,3-di-*t*-butilaziridinona⁵¹.

V.3 - REAÇÕES ENTRE DIAZIRIDINONAS E ÁLCOOIS

*Procedimento geral utilizado para a síntese de di-*t*-butilcarbazatos*

Em um balão de fundo redondo (20ml) foi introduzido 5ml de álcool, seguido pela adição de 0,25g (1,5mmol) da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona **2a**. A mistura foi agitada e então adicionou-se uma quantidade catalítica (2mg, 0,015mmol) de dicloreto de cobalto. A solução foi mantida à temperatura ambiente sob agitação até que toda a diaziridinona fosse consumida. O final da reação foi verificado pela ausência da diaziridinona na solução, evidenciado nas placas cromatográficas. O excesso de álcool foi evaporado e foram adicionados a mistura resultante 5ml de clorofórmio e 10ml de éter de petróleo. A mistura foi agitada por 10 minutos formando uma pequena quantidade de precipitado junto com uma solução ligeiramente colorida. A solução foi separada por decantação e filtrada através de uma coluna de celite. Uma solução transparente foi obtida e evaporada, fornecendo um óleo incolor de odor acentuado que foi caracterizado como o carbazato correspondente, através de dados de I.V., RMN ^1H e ^{13}C .

A pequena quantidade de sólido precipitado foi lavada várias vezes com *n*-hexano e seca à vácuo, obtendo-se assim um sólido azul que foi caracterizado como CoCl_2 por espectroscopia de absorção atômica (apresenta 45,9% de cobalto; requer 46,1%). Este sólido foi dissolvido em água, dando uma solução rosa e formando um precipitado branco pela adição de uma solução de nitrato de prata. Estes resultados dão uma forte indicação de que no fim da reação, todo o cloreto de cobalto (II) é recuperado.

V.3.1 - Reação de 2a com metanol

Tempo de reação : 2 horas

Produto obtido : metil-2,3-di-*t*-butilcarbazato **16a**

Aspecto : óleo incolor

Rendimento : 80%

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3400 e 1700 análogo à literatura²⁰

RMN ^1H , 300MHz (CDCl_3/TMS) : 3,94(sl,1H) ; 3,69(s,3H) ; 1,31(s,9H) ; 1,03(s,9H) análogo à literatura²⁰

a. e. encontrado (%) : C, 59,10 ; H,10,80 ; N,13,70

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ requer (%) : C,59,40 ; H,10,89 ; N,13,86

V.3.2 - Reação de 2a com etanol

Tempo de reação : 3 horas

Produto obtido : etil-2,3-di-*t*-butilcarbazato **16b**

aspecto : óleo incolor

Rendimento : 99 %

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3340; 1698 análogo à literatura⁷¹

RMN ^1H , 300MHz (CDCl_3/TMS) : δ (ppm) : 4,20(q,2H) ; 4,07(s,1H) ; 1,39(s,9H) ; 1,26(t,3H) ; 1,07(s,9H) análogo à literatura⁷¹

a.e.(encontrado) (%) : C,61,01 ; H,10,98 ; N,12,80

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ requer (%) : C,61,11 ; H,11,11 ; N,12,96

V.3.3 - Reação de 2a com *i*-propanol

Tempo de reação : 4 horas

Produto obtido : *i*-propil-2,3-di-*t*-butilcarbazato **16c**

aspecto : óleo incolor

Rendimento : 75%

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3340, 1700

RMN ^1H , 300MHz (CDCl_3/TMS) : análogo à literatura²⁰

a.e.(encontrado) (%) : C,62,70 ; H,11,35 ; N,12,20

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,62,20 ; H,11,30 ; N,12,20

V.3.4 - Reação de 2a com n-propanol

Tempo de reação : 4,5 horas

Produto obtido : *n*-propil-2,3-di-*t*-butilcarbazato 16d

aspecto : óleo incolor

Rendimento : 94%

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3390; 2970; 1697; 1359; 1298; 1180

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,1(t,2H) ; 4,0(sl,1H) ; 1,7(q,2H) ; 1,34(s,9H) ; 1,05(s,9H) e 0,97(t,3H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : (161,3) ; (68,0) ; (60,0) ; (54,0) ; (30,0) ; (29,0) ; (22,0) e (11,0)

a.e.(encontrado) (%) : C,61,70 ; H,10,59 ; N,11,05

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,62,55 ; H,11,38 ; N,12,17

V.3.5 - Reação de 2a com *t*-butanol

Tempo de reação : 5 horas

Produto obtido : *t*-butil-2,3-di-*t*-butilcarbazato 16e

aspecto : óleo incolor

Rendimento : 97%

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3350; 2966; 1690; 1361; 1307, 1160

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,00(sl,1H) ; 1,47(s,9H) ; 1,50(s,9H) ; 1,05(s,9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : (160,0) ; (81,0) ; (60,0) ; (55,0) ; (29,5) ; (28,2) ; e (28,3) ppm

a.e.(encontrado) (%) : C,62,02 ; H,10,64 ; N,10,05

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,63,88 ; H,11,56 ; N,11,47

*Procedimento geral para a síntese de *t*-octil,*t*-butilcarbazatos*

Foi utilizado um procedimento semelhante àquele para os di-*t*-butilcarbazatos, embora aqui uma quantidade de (0,25g, 1,1mol) de *t*-octil,*t*-butildiaziridinona **2b** tenha sido adicionada ao álcool.

V.3.6 - Reação de **2b com metanol**

Tempo de reação : 24 horas

Produto obtido : metil-2-*t*-octil-3-*t*-butilcarbazato **26 a1**

metil-2-*t*-butil-3-*t*-octilcarbazato **26 a2**

Aspecto : óleo incolor

Rendimento : isômero **26 a1** = 50% isômero **26 a2** = 42%

Obs. Os rendimentos para estas reações foram calculados com base nas integrais dos espectros de RMN ^1H da mistura de isômeros.

a.e.(encontrado) (%) : C,64,01 ; H,10,85 ; N,11,20

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,65,06 ; H,11,71 ; N,10,85

isômero 26 a1

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3383; 2946; 1698

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ .(ppm) : 3,94(sl, 1H) ; 3,70(s, 3H) ; 1,48(s, 3H) ; 1,38(s, 3H) ; 1,06(s, 9H) ; 0,92(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 159,97 ; 63,46 ; 60,16 ; 54,87 ; 50,80 ; 31,52 ; 28,85 ; 27,93 ; 23,81 .

isômero 26 a2

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3383; 2946; 1698

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 3,92(pico largo, 1H) ; 3,66(s, 3H) ; 1,44(s, 3H) ; 1,33(s, 9H) ; 1,08(s, 3H) ; 1,03(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) 161,91 ; 58,92 ; 55,00 ; 52,17 ; 51,88 ; 31,99 ; 29,36 ; 27,31 ; 22,90

V.3.7 - Reação de 2b com etanol

Tempo de reação : 26 horas

Produto obtido : etil-2-*t*-octil-3-*t*-butilcarbazato **26 b1**

etil-2-*t*-butil-3-*t*-octilcarbazato **26 b2**

Aspecto : óleo incolor

Rendimento : isômero **26 b1** = 38% isômero **26 b2** = 32%

a.e.(encontrado) (%) : C,63,10 ; H,9,20 ; N,13,31

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,66,12 ; H,11,85 ; N,10,29

isômero 26 b1

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3384; 2950; 1693

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,17 - 4,11(m, 3H) ; 1,63(s, 3H) ; 1,48(s, 3H) ; 1,38(s, 3H) ; 1,07(s, 9H) ; 0,93(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 159,71 ; 63,42 ; 61,14 ; 60,12 ; 55,02 ; 50,81 ; 31,54 ; 28,89 ; 27,44 ; 25,25 ; 14,60

Isômero 26 b2

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3384; 2950; 1693

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,17 - 4,11(m, 3H) ; 1,64(s, 3H) ; 1,45(s, 3H) ; 1,36(s, 3H) 1,33(s, 9H) ; 1,03(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 161,59 ; 61,46 ; 58,90 ; 55,53 ; 51,94 ; 51,45 ; 32,00 ; 29,43 ; 28,98 ; 28,01 ; 14,50

V.3.8 - Reação de 2b com *i*-propanol

Tempo de reação : 30 horas

Produto obtido : *i*-propil-2-*t*-octil-3-*t*-butilcarbazato 26 c1

i-propil-2-*t*-butil-3-*t*-octilcarbazato 26 c2

Aspecto : óleo incolor

Rendimento : isômero 26 c1 = 47% isômero 26 c2 = 34%

a.e.(encontrado) (%) : C,67,42 ; H,10,89 ; N,9,52

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,67,07 ; H,11,97 ; N,9,78

isômero 26 c1

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3384; 2950; 1693

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,93(m, 1H) ; 3,95(pico largo, 1H) ; 1,48(d, 3H) ; 1,37(d, 3H) ; 1,15(s, 3H) ; 1,07(s, 9H) ; 0,93(s, 9H) ; 0,89(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 159,50 ; 69,00 ; 63,39 ; 60,05 ; 54,81 ; 50,83 ; 31,56 ; 28,94 ; 28,02 ; 26,56 ; 22,45 ; 22,11

isômero 26 c2

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3384; 2950; 1693

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,93(m, 1H) ; 3,95(pico largo, 1H) ; 1,45(d, 3H) ; 1,34(d, 3H) ; 1,33(s, 9H) ; 1,11(s, 3H) ; 1,03(s, 9H) ; 1,00(s, 3H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 161,38 ; 69,31 ; 58,84 ; 55,01 ; 55,66 ; 52,02 ; 32,01 ; 29,52 ; 27,41 ; 26,99 ; 22,33 ; 21,95

V.3.9 - Reação de 2b com *n*-propanol

Tempo de reação : 33 horas

Produto obtido : *n*-propil-2-*t*-octil-3-*t*-butilcarbazato **26 d1**

n-propil-2-*t*-butil-3-*t*-octilcarbazato **26 d2**

Aspecto : óleo incolor

Rendimento : isômero **26 d1** = 52% isômero **26 d2** = 32%

a.e.(encontrado) (%) : C,66,98 ; H,11,32 ; N,9,77

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,67,07 ; H,11,97 ; N,9,78

isômero 26 d1

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3372; 2952; 1693

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,2 - 3,9(m, 3H) ; 1,78 - 1,63(m, 5H) ; 1,48(s, 3H) ; 1,38(s, 3H) ; 1,07(s, 9H) ; 0,93(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 159,93 ; 67,05 ; 63,39 ; 60,07 ; 54,85 ; 50,84 ; 31,52 ; 28,85 ; 27,25 ; 22,28

isômero 26 d2

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3384; 2950; 1693

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,2 - 3,9(m, 3H) ; 1,78 - 1,63(m, 5H) ; 1,45(s, 3H) ; 1,35(s, 3H) ; 1,33(s, 9H) ; 1,03(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 161,83 ; 67,32 ; 58,90 ; 54,98 ; 52,01 ; 51,54 ; 31,98 ; 29,43 ; 27,95 ; 22,35

V.3.10 - Reação de 2b com *t*-butanol

Tempo de reação : 44 horas

Produto obtido : *t*-butil-2-*t*-octil-3-*t*-butilcarbazato **26 e1**

t-butil-2-*t*-butil-3-*t*-octilcarbazato **26 e2**

Aspecto : óleo incolor

Rendimento : isômero **26 e1** = 26% isômero **26 e2** = 20%

a.e.(encontrado) (%) : C,66,20 ; H,11,17 ; N,10,82

$\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ requer : C,67,94 ; H,12,08 ; N,9,33

isômero 26 e1

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3378; 2960; 1689

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,00(pico largo, 1H) ; 1,49(s, 9H) ; 1,06(s, 9H) ; 0,94(s, 9H)

isômero 26 e2

I.V. (filme) : ν (cm^{-1}) : 3378; 2960; 1689

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 4,00(pico largo, 1H) ; 1,48(s, 9H) 1,32(s, 9H) 1,06(s, 9H)

V.4 - REAÇÕES ENTRE DI-*t*-BUTILDIAZIRIDINONAS **2a** E AMINAS

*Procedimento geral para síntese de di-*t*-butilsemicarbazidas e 1,3 dialquilurêias*

0,25g (1,5mmol) da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona **2a** foram adicionados em 5ml de alquilamina contida em um balão de 20ml. Na sequência foi adicionada uma quantidade catalítica de dicloreto de cobalto (2mg, 0,015mmol), e a mistura deixada sob agitação à temperatura ambiente até que toda a diaziridinona fosse consumida. O excesso da amina foi evaporado e foram adicionados à mistura resultante 10ml de éter de petróleo. A mistura foi agitada por 10 minutos formando uma pequena quantidade de um precipitado marrom. A solução sobrenadante foi separada por decantação e deixada em um freezer por 12 horas, tempo suficiente para a precipitação de um sólido branco cristalino. Este sólido foi lavado com hexano a frio e seco a vácuo fornecendo cristais brancos que foram caracterizados por I.V., RMN ^1H e ^{13}C .

O precipitado marrom formado na reação, o qual na presença de uma solução de nitrato de prata, reage para formar um precipitado branco, foi lavado com hexano, e a quantidade de cobalto determinada por espectroscopia de absorção atômica. Os valores obtidos correspondem àqueles calculado para o correspondente complexo cloreto de hexa(alquilamina)cobalto (III) (R = metil, 23% de Co; R = etil, 18% de Co; R = *i*-propil, 15% de Co; R = *t*-butil, 12% de Co).

V.4.1 - Reação de 2a com metilamina

Tempo de reação : 30 minutos

Produto obtido : 1,2-di-*t*-butil-4-metilsemicarbazida 17a

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 96°C

Rendimento : 95%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3339; 2973; 1651; 1537; 1280

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 5,73(s,1H) ; 3,82(s,1H) ; 2,80(d,3H) ; 1,26(s,9H) ; 1,1(s,9H)

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 166,0 ; 59,5 ; 54,0 ; 27,5 ; 26,5 ; 23,9

a.e.(encontrado) (%) : C,59,74 ; H,11,55 ; N,21,31

C₁₀H₂₃N₃O requer : C,59,65 ; H,11,52 ; N,20,88

V.4.2 - Reação de 2a com etilamina

Tempo de reação : 40 minutos

Produto obtido : 1,2-di-*t*-butil-4-etilsemicarbazida 17b

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 92°C

Rendimento : 93%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3338; 2964; 1647; 1522; 1266

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 6,75(sl,1H) ; 3,90(sl,1H) ; 3,25(q,2H) ; 1,25(s,9H) ; 1,15(t,3H) ; 1,05(s,9H)

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 165,0 ; 59,0 ; 54,0 ; 35,0 ; 28,2 ; 28,1 ; 15,0

a.e.(encontrado) (%) : C,61,66 ; H,11,79 ; N,19,93

C₁₀H₂₅N₃O requer : C,61,34 ; H,11,71 ; N,19,52

V.4.3 - Reação de 2a com *i*-propilamina

Tempo de reação : 2 horas

Produto obtido : 1,3-diisopropiluréia 15c

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 189°C (lit.⁷² 192°C)

Rendimento : 90%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : análogo à literatura⁷²

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : análogo à literatura⁷²

a.e.(encontrado) (%) : C,58,28 ; H,11,11 ; N,19,44

C₇H₁₆N₂O requer : C,58,28 ; H,11,71 ; N,19,43

V.4.4 - Reação de 2a com *n*-butilamina

Tempo de reação : 3 horas

Produto obtido : 1,3-di-*n*-butiluréia 15d

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 72°C

Rendimento : 90%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3320, 2950, 1619, 1574, 1456, 1233

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 4,90(sl,1H) ; 3,15(t,2H) ; 1,45(m,2H) ; 1,35(m,2H) ; 0,9(t,3H)

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 160,0 ; 40,0 ; 32,0 ; 22,0 ; 14,0

a.e.(encontrado) (%) : C,61,29 ; H,11,16 ; N,16,53

C₉H₂₀N₂O requer : C,62,73 ; H,11,71 ; N,16,27

V.4.5 - Reação de 2a com feniletilamina

Tempo de reação : 5 horas

Produto obtido : di-feniletiluréia **15e**

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 137 - 139°C

Rendimento : 92%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3382, 1613 e 1572 análogo à literatura⁷¹

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : 7,28(m,10H) ; 4,42(t,2H) ; 3,32(q,4H) e 2,73(t,4H)
análogo à literatura⁷¹

a.e.(encontrado) (%) : C,76,01 ; H,7,40 ; N,10,29

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ requer : C,76,07 ; H,7,52 ; N,10,44

V.4.6 - Reação de 2a com *t*-butilamina

Tempo de reação : 6 horas

Produto obtido : di-*t*-butiluréia **15f**

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 240 - 241°C (lit.²⁰ 241 - 242°C)

Rendimento : 85%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : análogo a literatura²⁰

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : análogo à literatura²⁰

a.e.(encontrado) (%) : C,62,50 ; H,11,59 ; N,16,18

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ requer : C,62,73 ; H,11,71 ; N,16,27

V.5 - REAÇÕES ENTRE A DI-*t*-BUTIDIAZIRIDINONA **2a** COM METAIS DE TRANSIÇÃO, NA PRESENÇA DE H₂O

*Procedimento Geral para síntese de complexos M(RNH₂)₂Cl₂ (R = *t*-butil)*

Em um balão de fundo redondo (20ml) foi introduzido 0,79mmol do cloreto metálico MCl₂.x H₂O, e 10ml de acetona comercial. Nos casos onde não ocorria a dissolução total do cloreto adicionou-se H₂O até dissolver. Em seguida foram adicionados 1,58mmol (0,269g) da di-*t*-butildiaziridinona. A solução foi mantida sob agitação até que toda a diaziridinona fosse consumida. A reação foi acompanhada por I.V. e cromatografia de placa. Ao final da reação o sobrenadante foi separado por decantação e o resíduo sólido foi lavado 3 vezes com uma mistura de 3ml éter etílico/2ml etanol e finalmente com éter de petróleo. Este sólido foi seco a vácuo e caracterizado por análise elementar e I.V. A solução decantada do produto bruto foi evaporada em rota-vapor e extraída em éter de petróleo, produzindo um óleo incolor de odor acentuado que não foi caracterizado.

V.5.1 - Reação de **2a** com CoCl₂

Tempo de reação : 3 horas

Produto obtido : Co(RNH₂)₂Cl₂ (R = *t*-butil) **30a**

Aspecto : sólido azul claro cristalino

Rendimento : 90%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3228, 3113, 2982, 1575, 1376

a.e.(encontrado) (%) : C,34,98 ; H,6,21 ; N,11,24

Co(RNH₂)₂Cl₂ (R = *t*-butil) requer : C,35,42 ; H,6,64 ; N,10,33

V.5.2 - Reação de 2a com CdCl_2

Tempo de reação : 3 horas

Produto obtido : $\text{Cd}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ (R = *t*-butil) 30b

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 87%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3230, 3109, 2983, 1576, 1376

a.e.(encontrado) (%) : C,30,63 ; H,6,38 ; N,8,68

$\text{Cd}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ (R = *t*-butil) requer : C,29,6 ; H,5,55 ; N,8,64

V.5.3 - Reação de 2a com HgCl_2

Tempo de reação : 3 horas

Produto obtido : $\text{Hg}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ (R = *t*-butil) 30c

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 94%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3234, 3095, 2969, 1573, 1378

a.e.(encontrado) (%) : C,23,45 ; H,4,96 ; N,6,42

$\text{Hg}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ (R = *t*-butil) requer : C,23,24 ; H,4,35 ; N,6,77

V.5.4 - Reação de 2a com $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{Cl}_2$

Tempo de reação : 3 horas

Produto obtido : $\text{Pd}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ (R = *t*-butil) 30d

Aspecto : sólido amarelo claro cristalino

Rendimento : 80%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3244, 3131, 2969, 1572, 1371

a.e.(encontrado) (%) : C,30,85 ; H,5,22 ; N,8,32

$\text{Pd}(\text{RNH}_2)_2\text{Cl}_2$ (R = *t*-butil) requer : C,30,01 ; H,5,66 ; N,8,80

V.6 - REAÇÕES ENTRE SEMICARBAZIDAS E CoCl_2

Procedimento Geral

Em um balão com saída lateral (20ml) contendo 5ml de acetona anidra foi adicionado sob atmosfera de argônio 0,8 mmol do CoCl_2 . A solução foi agitada à temperatura ambiente e em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de 1,6 mmol da semicarbazida 5ml de acetona. A solução foi agitada por mais 1 hora e então evaporou-se a acetona a frio sob vácuo. O resíduo sólido restante no balão foi lavado com pequenas porções de éter etílico anidro, obtendo-se cristais brancos os quais foram caracterizado por I.V. e análise elementar como o complexo de duas moléculas do ligante (semicarbazida) com o metal.

V.6.1 - Reação de 17a com CoCl_2

Tempo de reação : 1 hora

Produto obtido : $\text{Co}(\text{metilsemicarbazida})_2\text{Cl}_2$

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 95%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3227, 3011, 1696, 1558

a.e.(encontrado) (%) : C,44,98 ; H,8,87 ; N,13,96

$\text{Co}(\text{metilsemicarbazida})_2\text{Cl}_2$ requer : C,45,19 ; H,8,66 ; N,15,81

V.6.2 - Reação de 17b com CoCl_2

Tempo de reação : 1 hora

Produto obtido : $\text{Co}(\text{etilsemicarbazida})_2\text{Cl}_2$

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 93%

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3305, 3014, 1693, 1557

a.e.(encontrado) (%) : C,47,55 ; H,8,88 ; N,14,32

$\text{Co}(\text{etilsemicarbazida})_2\text{Cl}_2$ requer : C,47,45 ; H,8,44 ; N,15,81

V.7 - REAÇÕES ENTRE A DI-*t*-BUTILAZIRIDINONA **1a** E ÁLCOOIS

Em um balão de 20ml contendo 5ml de metanol foi adicionado 1,5 mmol da aziridinona **1a**. A solução foi mantida sob agitação e na sequência foi adicionada uma quantidade catalítica (2mg, 0,015mmol) de dicloreto de cobalto. A solução permaneceu sob agitação por 4 horas sem que houvesse mudança na coloração. Após este período o álcool foi evaporado, e o resíduo sólido restante extraído com éter etílico. A extração rendeu uma solução incolor que mostrou por I.V. conter ainda uma grande quantidade da aziridinona. A esta solução foi adicionado pequenas porções de éter de petróleo, o que causou a precipitação de uma pequena quantidade de sólido, que foi separado e caracterizado como o composto clorado **33**. Esta mesma reação foi repetida utilizando-se quantidades estequiométricas de CoCl_2 e da aziridinona. Após 8 horas de agitação toda a aziridinona havia sido consumida. A evaporação do solvente forneceu um sólido branco que foi caracterizado como o mesmo produto clorado **33**. Este composto também foi obtido utilizando-se etanol como solvente.

V.7.1 - Reação de **1a** com metanol e etanol

Tempo de reação : 8 horas (metanol) , 12 horas (etanol)

Produto obtido : α -cloroamida **33**

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 85% (metanol) ; 92% (etanol)

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3325, 2970, 1655, 1542

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 6,15(sl,1H) ; 3,95(s,1H) ; 1,01(s,9H) ; 1,37(s,9H)

Espectro de Massa : (m/e) : 205 , 190 , 149 , 93 , 57

a.e.(encontrado) (%) : C,57,46 ; H,8,98 ; N,8,21

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OCIN}$ requer : C,57,91 ; H,9,66 , N,7,73

V.8 - REAÇÕES ENTRE A DI-t-BUTILAZIRIDINONA **1a** E AMINAS

Procedimento geral para síntese de α -(N-t-butil)N-alquil-t-butilacetamidas

0,25g (1,5mmol) da 1,2-di-t-butilaziridinona **1a** foram adicionados em 5ml da alquilamina contida em um balão de 20ml. Em seguida foi adicionada uma quantidade catalítica de dicloreto de cobalto (2mg, 0,015mmol), e a mistura deixada sob agitação à temperatura ambiente até que toda a aziridinona fosse consumida. O excesso da amina foi evaporado e foram adicionados à mistura resultante 10ml de éter de petróleo. A mistura foi agitada por 10 minutos formando uma pequena quantidade de um precipitado marrom. A solução foi separada por decantação e deixada em um freezer por 12 horas, tempo suficiente para a precipitação de um sólido branco cristalino. Este sólido foi lavado com hexano a frio e seco à vácuo fornecendo cristais brancos caracterizados por I.V., RMN ^1H e ^{13}C e espectrometria de massa como uma α -(N-t-butil)N-alquil-t-butilacetamida.

O precipitado marrom formado na reação, o qual na presença de uma solução de nitrato de prata, reage para formar um sólido branco, foi lavado com hexano, e a quantidade de cobalto determinada por espectroscopia de absorção atômica. Assim como para o resíduo sólido obtido nas reações entre diaziridinona e aminas na presença de cobalto, os valores obtidos aqui estão muito próximos àqueles calculados para o correspondente complexo cloreto de hexa(alquilamina)cobalto (III).

V.8.1 - Reação de 1a com metilamina

Tempo de reação : 0,2 horas

Produto obtido : α -(N-t-butil)N-metil-t-butilacetamida 35a

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de Fusão : 152 - 153 °C

Rendimento : 97%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3287 ; 3102 ; 2958 ; 1638 ; 1568 ; 1363

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 7,25(sl, 1H) ; 2,90(s, 1H) ; 2,80-2,70(d, 3H) ; 1,03(s, 9H) ; 0,97(s, 9H)

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 175,73 ; 65,89 ; 51,09 ; 33,58 ; 29,05 ; 27,42 ; 25,48

Espectro de massa : (m/e) : 185 , 171 , 142 , 86 , 69 , 57

a.e.(encontrado) (%) : C,65,21 ; H,12,12 ; N,14,01

C₁₁H₂₄N₂O requer : C,65,94 ; H,12,08 ; N,13,99

V.8. 2 - Reação de 1a com etilamina

Tempo de reação : 1,5 horas

Produto obtido : α -(N-t-butil)N-etil-t-butilacetamida 35b

Aspecto : sólido branco cristalino

Ponto de fusão : 143 - 144 °C

Rendimento : 98%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3304 ; 2967 ; 1639 ; 1557 ; 1361

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 7,26(sl, 1H) ; 3,33-3,23(m, 2H) ; 2,87(s, 1H) ; 1,61-1,81(sl, 1H) ; 1,13(t, 3H) ; 1,03(s, 9H) ; 0,97(s, 9H)

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 174,70 ; 65,79 ; 51,13 ; 33,54 ; 33,53 ; 29,13 ; 27,45 ; 14,94

Espectro de massa : (m/e) : 185 , 171 , 142 , 86 , 69 , 57

a.e.(encontrado) (%) : C,67,01 ; H,11,98 ; N,13,21

C₁₂H₂₆N₂O requer : C,67,23 ; H,12,23 ; N,13,07

V.8.3 - Reação de 1a com *i*-propilamina

Tempo de reação : 40 minutos

Produto obtido : α -(N-t-butil)N-isopropil-t-butilacetamida 35c

Ponto de fusão : 114 - 115 °C

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 97%

I.V. (pastilha) : ν (cm⁻¹) : 3312 ; 2975 ; 1634 ; 1548 ; 1365 ; 1230

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 7,09-7,07(sl, 1H) ; 4,11-4,04(m, 1H) ; 2,85(s, 1H) ; 2,01-2,22(sl, 1H) ; 1,16-1,15(d, 3H) ; 1,13-1,14(d, 3H) ; 1,04(s, 9H) ; 0,97(s, 9H)

RMN ¹³C 300MHz (CDCl₃) : δ (ppm) : 173,69 ; 65,66 ; 51,12 ; 40,41 ; 33,56 ; 29,17 ; 27,44 ; 23,20 ; 22,38

Espectro de massa : (m/e) : 185 , 171 , 142 , 86 , 69 , 57

a.e.(encontrado) (%) : C,67,66 ; H,11,97 ; N,11,99

C₁₃H₂₈N₂O requer : C,68,36 ; H,12,36 ; N,12,27

V.8.4 - Reação de 1a com t-butilamina

Tempo de reação : 4 horas

Produto obtido : α -(N-t-butil)N-t-butil-t-butilacetamida 35d

Aspecto : sólido branco cristalino

Rendimento : 89. %

I.V. (pastilha) : ν (cm^{-1}) : 3334 ; 2968 ; 1646 ; 1528 ; 1362 ; 1228

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 7,13-7,12(pico largo, 1H) ; 2,73(s, 1H) ; 1,79-1,91(sl, 1H) ; 1,33(s, 9H) ; 1,04(s, 9H) ; 0,96(s, 9H)

RMN ^{13}C 300MHz (CDCl_3) : δ (ppm) : 173,77 ; 66,22 ; 51,08 ; 50,12 ; 33,53 ; 29,23 ; 28,66 ; 27,50

a.e.(encontrado) (%) : C,68,87 ; H,12,40 ; N,11,18

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ requer : C,69,35 ; H,12,48 ; N,11,56

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

- 1 A. Freund, *Monatsh Chem.* **1882**, **3**, 625
- 2 N. H. Cromwell, R. E. Bambury e J. L. Adelfang, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, **82**, 4241
- 3 D. J. Cram e M. J. Hatch, *J. Amer. Chem. Soc.* **1953**, **75**, 33
- 4 E. Schimitz, *Angew. Chem.* **1959**, **71**, 127
- 5 S. R. Paulsen, *Angew. Chem.* **1960**, **72**, 781
- 6 W. D. Emmons, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 608 (1956); L. Horner e E. Jurgens, *Chem. Ber.* **1957**, **90**, 2184
- 7 A. Rosowsky, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1964** 19-1, 17
- 8 H. H. Schlubach e V. Franzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, **60**, 577
- 9 Parcell, R. F., *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1396

- 10 R. M. Acheson *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds* , Copyright 1976 by Wiley & Sons, Inc. 3° edit., cap. 1, pg.5
- 11 E. Schimitz, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Copyright 1976 by Wiley & Sons, Inc. vol.7, .5.08
- 12 T.I. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2° edição, cap.3, pg.38 ; F. A. Davis e A. C. Sheppard, *Tetraedron* **1989** 45, 5705
- 13 M. Baudler, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 755
- 14 D. D. Reynolds e D. L. Fields, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1964**, 19-1, 576
- 15 H. B. Yokelson, A. J. Millevolte, K. J. Haller e R. West, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1605
- 16 N. Dufour, A. M. Caminade e J. P. Majoral, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4813
- 17 H. Quast, *Heterocycles* **1987**, 14, 1717
- 18 A. G. Brook, Y. K. Koug, A. K. Soxena e J. F. Sawyer, *Organometallics* **1988** 7, 2245

- 19 R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187
- 20 F. D. Greene, J. C. Stowell e W. R. Bergmark, *J. Org. Chem.* **1969** 34, 2254
- 21 F. D. Greene e J. C. Stowell, *J. Amer. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3569
- 22 F. D. Greene e J. F. Pazos, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2269
- 23 F. D. Greene, W. R. Bergmark e J. F. Pazos, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2813
- 24 H. Quast e L. Bieber, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 422
- 25 I. R. Dunkin, C. J. Shields e H. Quast, *Tetrahedron* **1989**, 45, 259
- 26 P. E. Mc Gann, J. T. Groves, F. D. Greene, G. M. Stack, R. J. Majeste e L. M. Trefonas, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 922
- 27 C. A. Renner e F. D. Greene, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2813
- 28 E. Schimitz, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, 24, 63

- 29 A. J. Fry, W. E. Britton, F. D. Greene, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2620
- 30 F.D. Greene, W. R. Bergmark e J. G. Pacifici, *J. Org. Chem.* **1969** 34, 2263
- 31 J. F. Liebman e A. Greenberg, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 123
- 32 Y. Oshiro, M. Komatsu, Y. Yamamoto, K. Takaki e T. Agawa, *Chem. Letters* **1974**, 383
- 33 I. Lengyel e J. C. Sheeham, *Angew. Chem. Internat. Edit. Eng.* **1968**, 7, 25
- 34 J. C. Sheeham e P. T. Izzo, *J. Amer. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4059
- 35 H. E. Baumgarten, R. L. Zey e U. Krolls, *J. Amer. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4469
- 36 H. E. Baumgarten, *J. Amer. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4975
- 37 H. E. Baumgarten, J. J. Fuerholzer, R. D. Clark e R. D. Thompson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3303

- 38 J. C. Sheehan e J. H. Beeson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, 89, 362
- 39 H. Andrew, J. Wang, I. C. Paul, E. R. Talaty e A. E. Dupuy, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 43
- 40 G. V. Shustov, A. V. Kachanov, I. I. Chervin, R. G. Kostyanousky e A. Rauk, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 279
- 41 D. Tanner e C. Birgersson, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2533
- 42 J. C. Sheehan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 25
- 43 H. E. Baumgarten, D. G. Mc Mahan, V. J. Elia, B. I. Gold, V. W. Day, R. O. Day, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3798
- 44 M. Kakimoto, S. Kajigaeshi e S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1976**, 47
- 45 E. R. Talaty, A. E. Dupuy, C. M. Utermoehlem, L. H. Stekoll, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 48

- 46 Peter J. Harrington, " *Transition Metals in Total Synthesis* " John wiley & Sons, **1990**
- 47 P. F. dos Santos Filho, H. O. Pastore e A. A. Bellini, *J. Braz. Chem. Soc.* **1992**, 3, 102 ; P. F. dos Santos Filho e H. O. Pastore, *J. Chem. Research* **1989**, 5, 326
- 48 G. W. Gokel, R. P. Widera e W. P. Weber, *Organic Synth. Coll.* **1988**, 6, 232
- 49 A. Calder, A. R. Forrester e S. P. Hepburn, *Organic Synth. Coll.* **1988**, 6, 803
- 50 J. C. Stowell, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3055
- 51 J. C. Sheehan e J. H. Beeson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, 18, 362
- 52 D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. Coyle, J. G. Gleason e S. Horovitch, *Organic Synth. Coll.* **1988**, 6,190
- 53 D. Roberto e H. Alper, *Organometallics* **1984**, 3, 1767

- 54 G. Klopman, *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223
- 55 L. Salem, *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543
- 56 I. Fleming, "*Frontier Orbital and Organic Chemical Reactions*", John wiley & Sons, London, **1976**
- 57 M. J. S. Dewar, C. Jie e J. Yu, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5003
- 58 M. J. S. Dewar, *Org. Mass. Spectrm.* **1993**, 28, 303
- 59 M. J. S. Dewar, *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, 44, 427
- 60 M. J. S. Dewar e W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4899
- 61 M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy e J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902
- 62 J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209

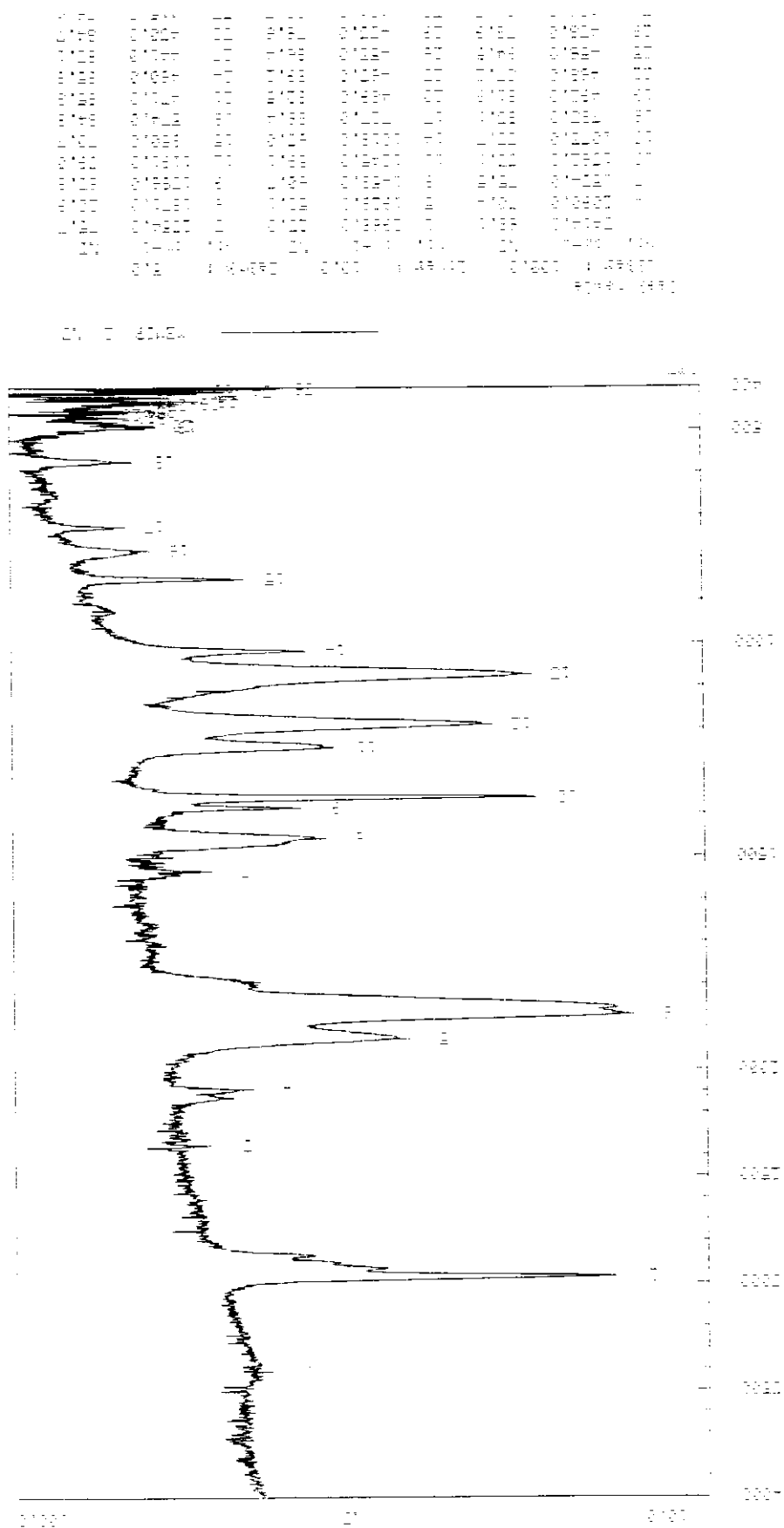
- 63 J. Koromogawa e Y. Sawa, *Takeda Industries, L.t.d. Japan* **1960**, 14, 720
- 64 J. R. Geigy, *Swiss Appl.* **1956**, 29,309 e 379
- 65 C. R. Noller *Chemistry of Organic Compounds* W. B. Saunders company 3^a ed., **1966**, 426
- 66 R. T. Morrison e R. N. Boyd, *Organic Chemistry* Copyright 3^a ed. pg. 686
- 67 A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry* 5^a ed. pg. 1153 e 963
- 68 D. C. Neckers e M. P. Doyle, *Organic Chemistry* John Wiley & Sons, Inc. **1977**
- 69 N. L. Allinger, A. P. Cava, D. C. Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel e C. L. Stevens, *Organic Chemistry* Copyright 2^a ed. **1976**
- 70 R. M. Silverstein e G. Bassler, *Spectrometric Identification of Organic Compounds* John Wiley & Sons, Inc. 3^a ed. **1979**

71 P. F. Santos Filho, C. R. Kaiser e M. A Momesso, *J. Braz. Chem. Soc.* **1994**, 5, 97

72 A. W. Hofmann, *Ber.* **1882**, 15, 75

73 H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte e R. Bunsing, *Makromol. Ed.* **1984**, 22, 905

APÊNDICE
DE
ESPECTROS



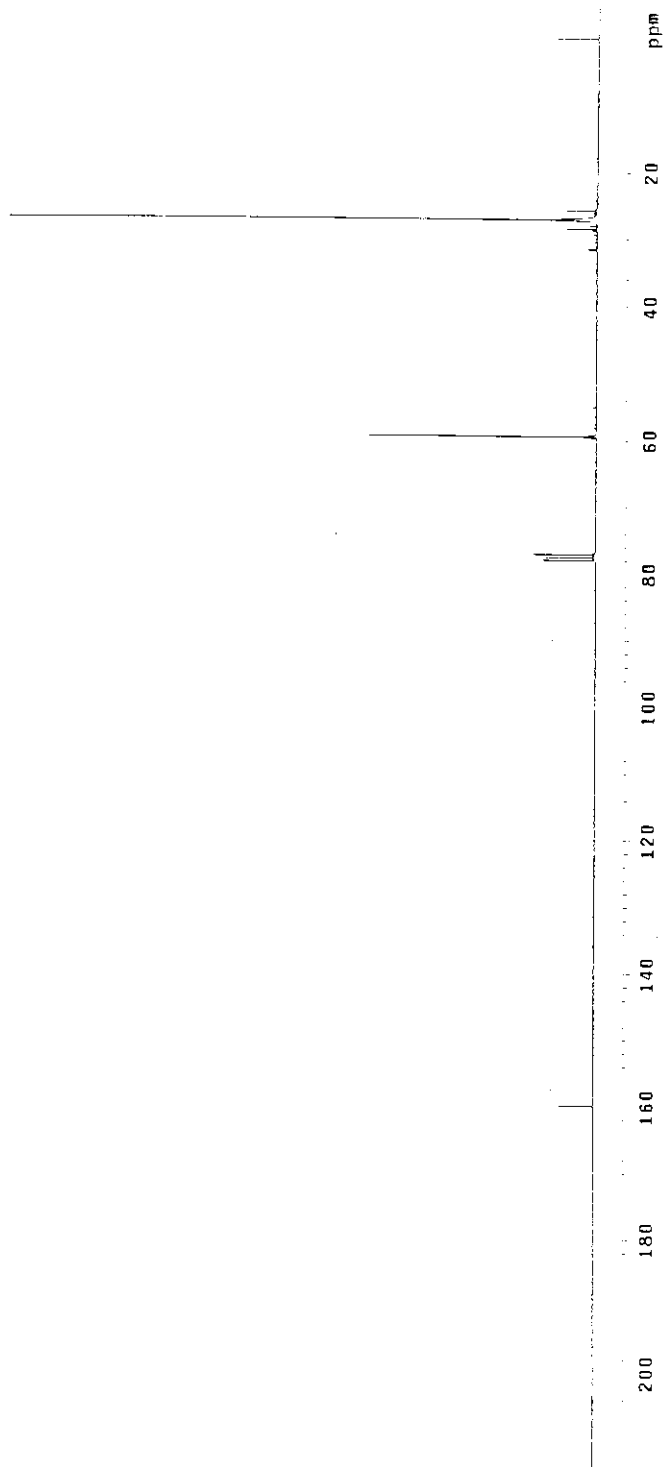
Espectro 1- I.V. de **2a**

Melchior "DIAZ" cdcl3/tms nov28maahj
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
GPMIN-300BB "gemin"
PULSE SEQUENCE
Pulse 7.6 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
SFO 300.136361 MHz
OSCPROCESSING
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 2 minutes

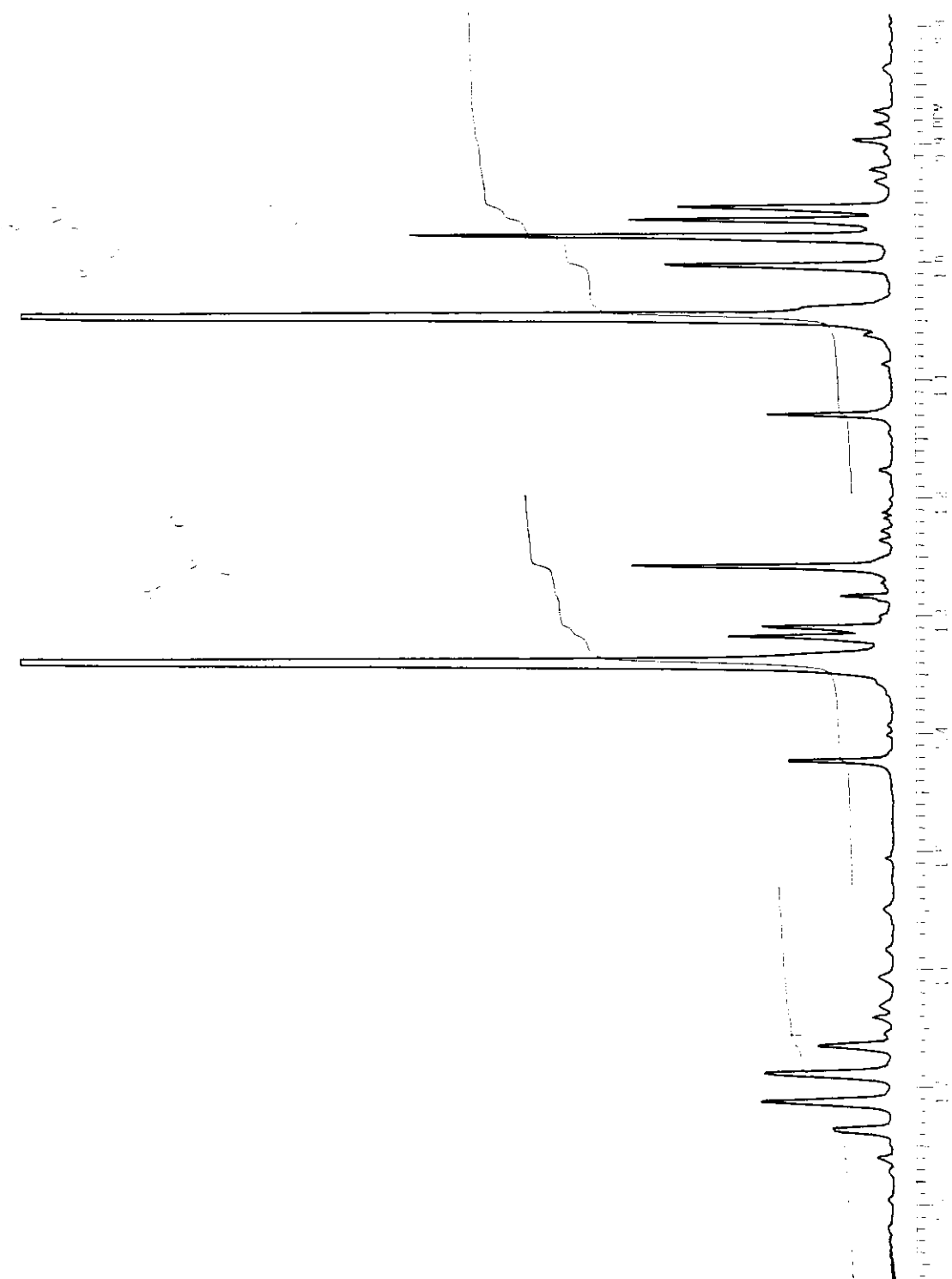


Espectro 2 - RMN ¹H de 2a

Melchior "DIAZ" cdcl3/lms nov28mmeC1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300BB "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 662 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519583 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0684078 MHz
 Recycle delay 3.000 sec
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 39 minutes

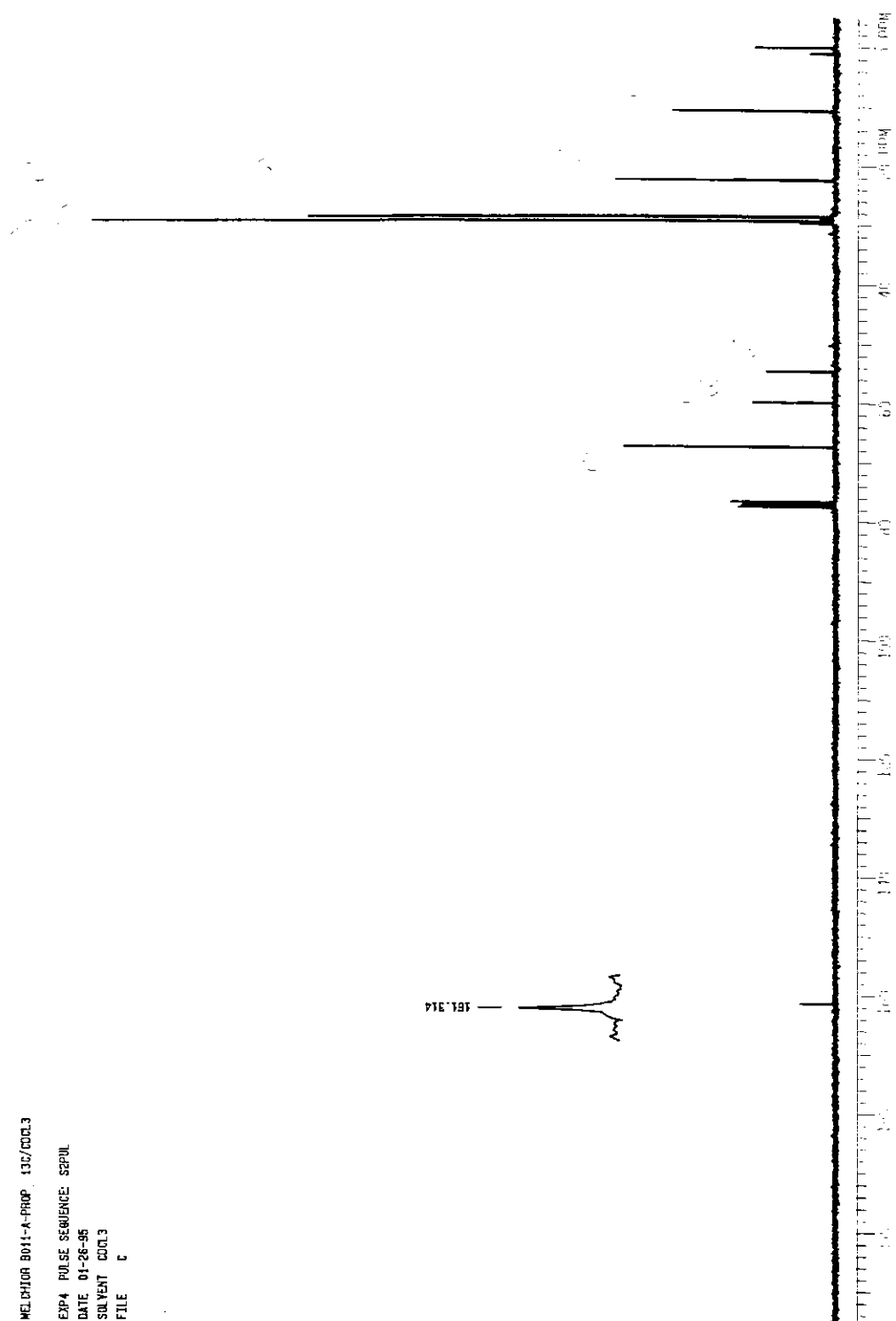


Espectro 3 - RMN ¹³C de 2a



Espectro 6 - RMN ^1H ampliado de 16d

MELCHIOR B011-A-PROP, 13C/CDCL3
EXP4 PULSE SEQUENCE: SPPUL
DATE 01-26-95
SOLVENT CDCL3
FILE c



Espectro 7 - RMN ^{13}C de 16d

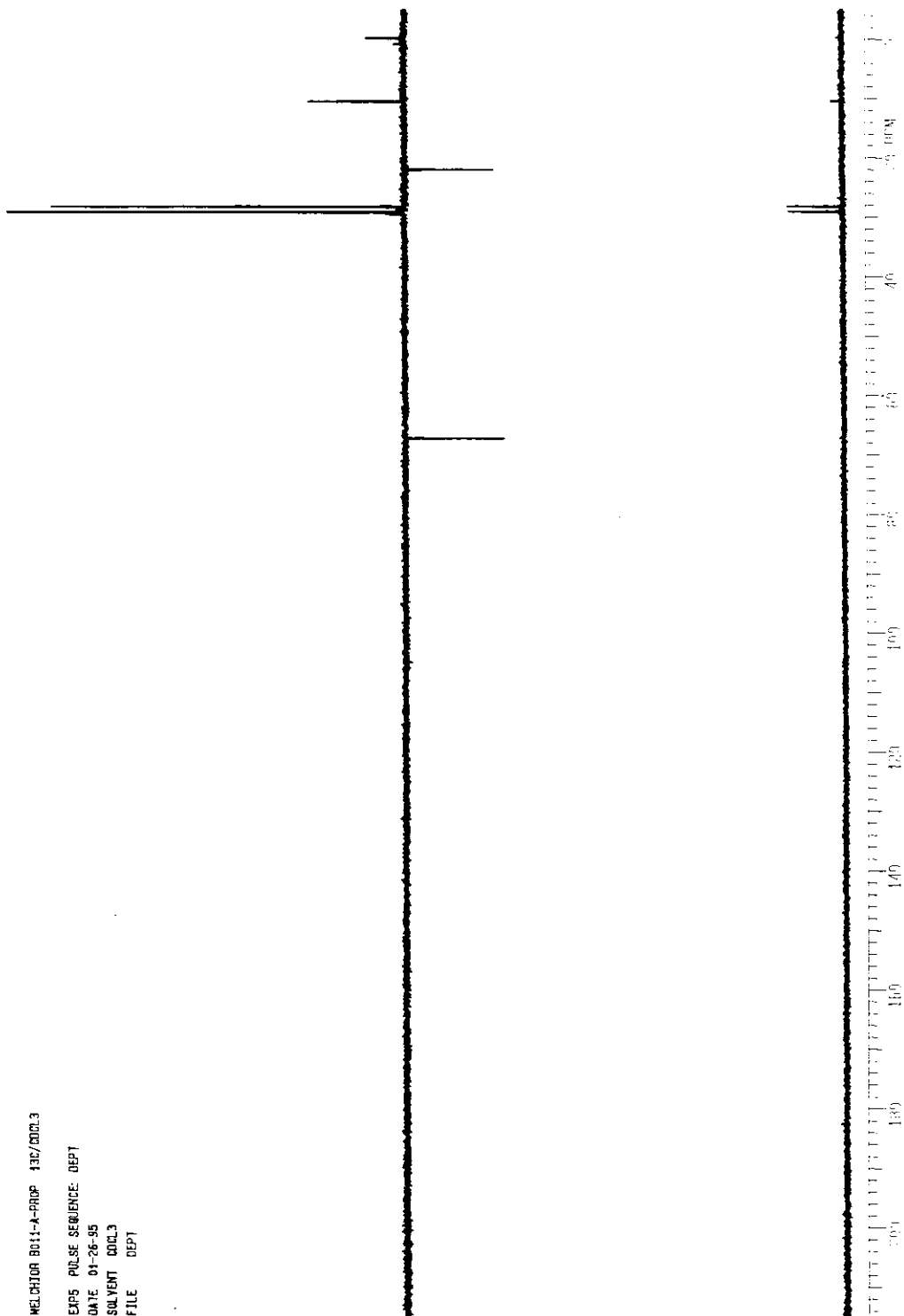
MECHJUR B011-A-PROP 13C/000.3

EXPS PULSE SEQUENCE: DEPT

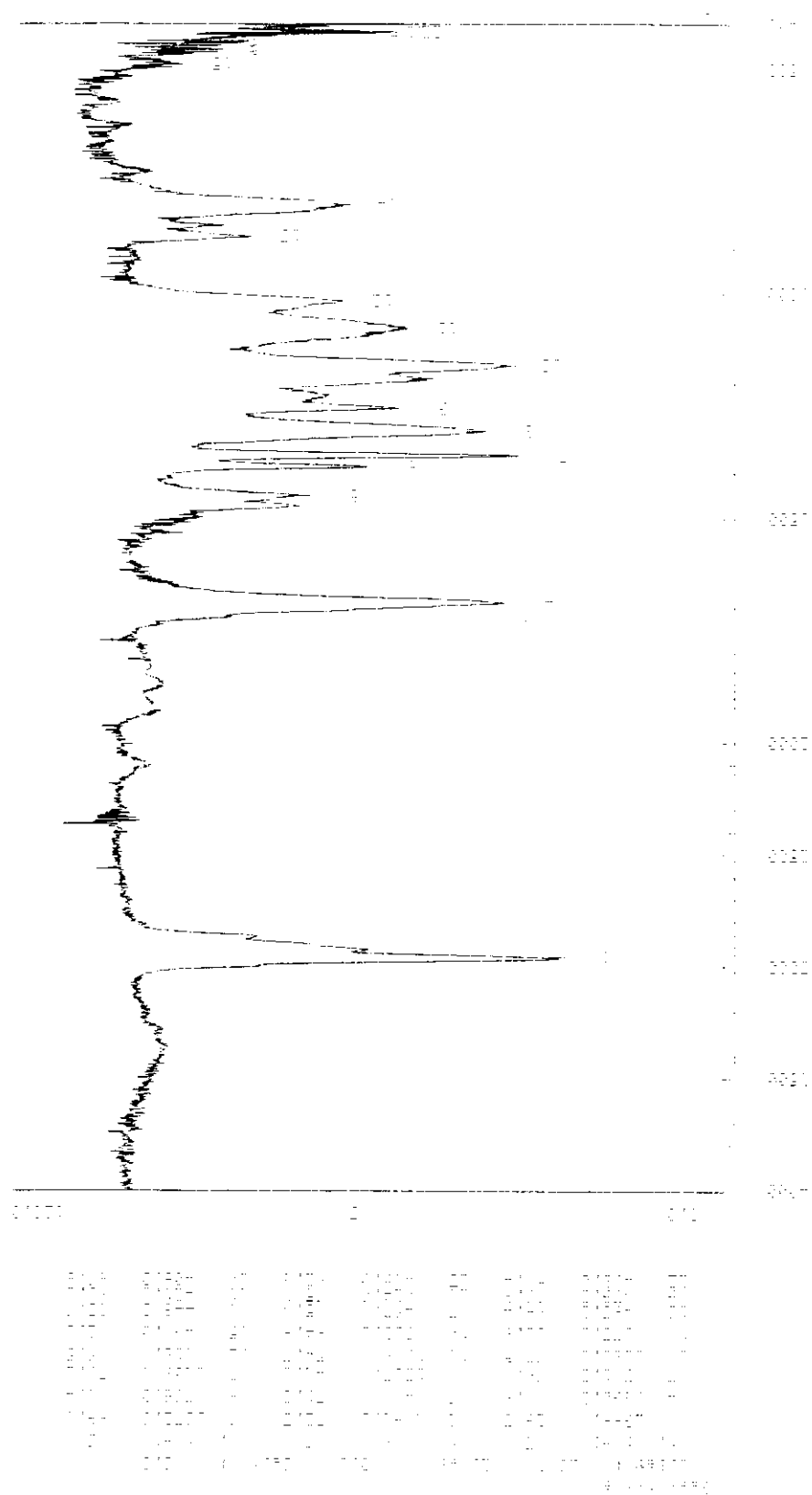
DATE: 01-28-95

SOLVENT: CDCl₃

FILE: DEPT

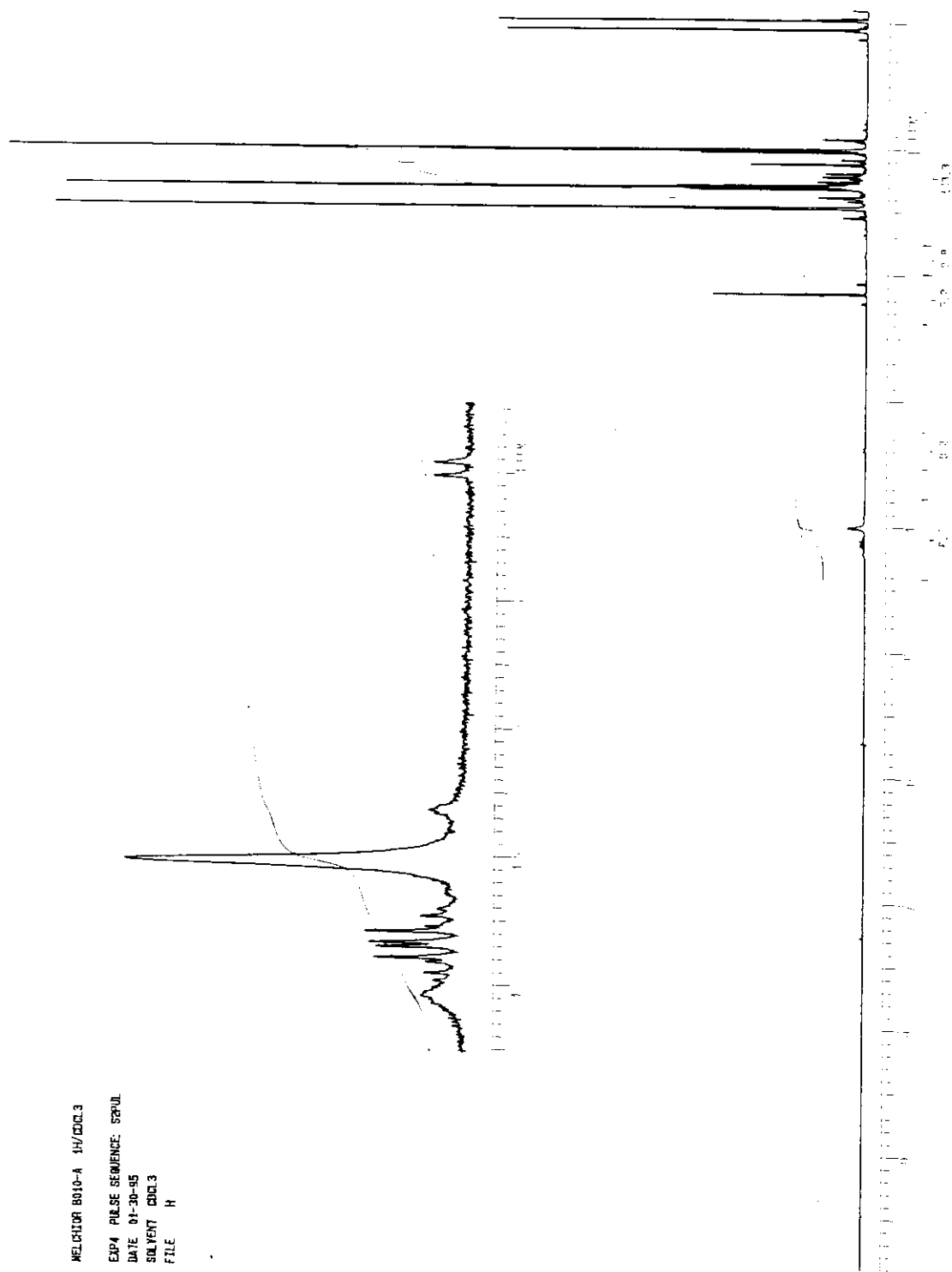


Espectro 8 - RMN - DEPT de 16d

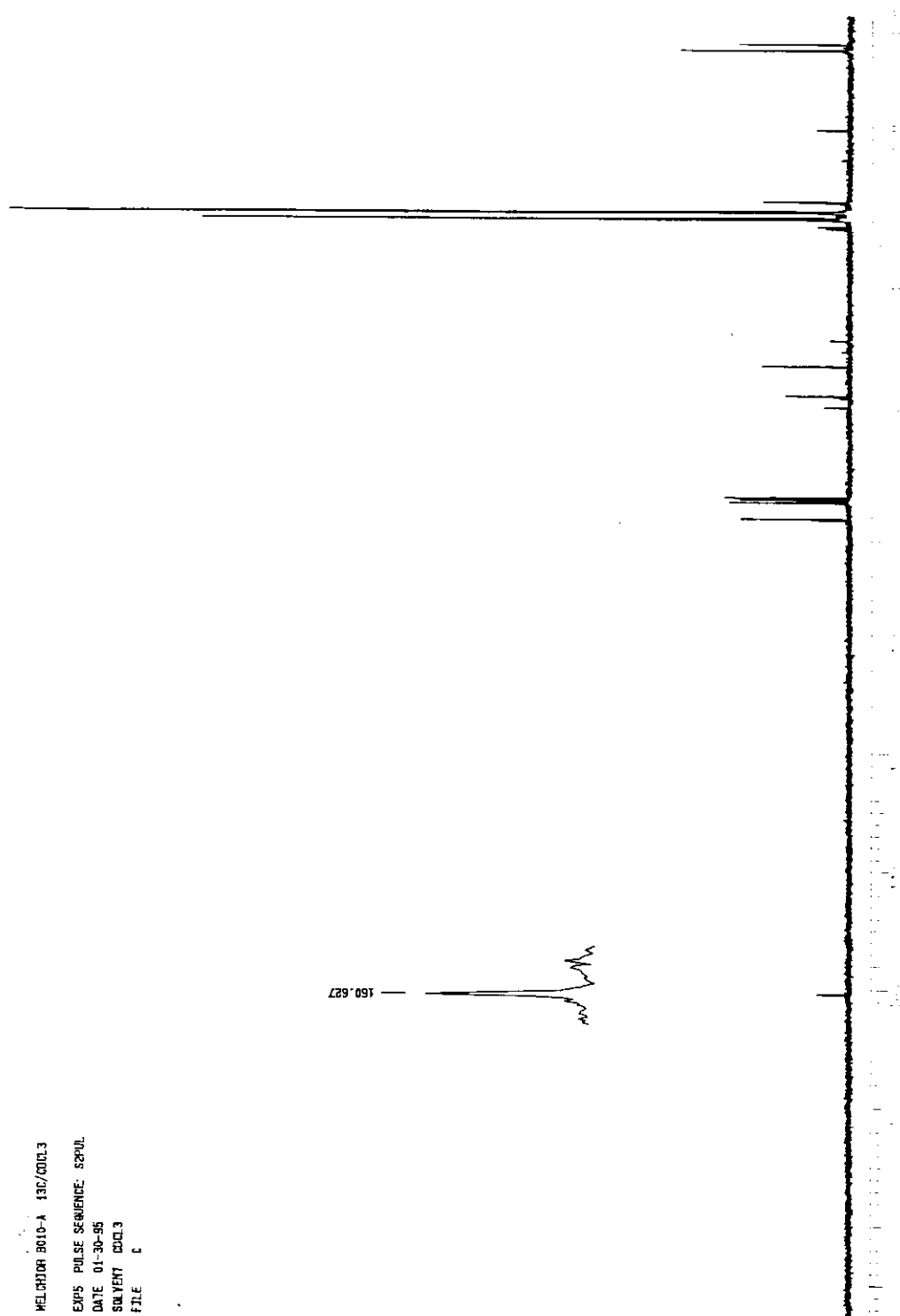


Espectro 9 -I.V. de 16e

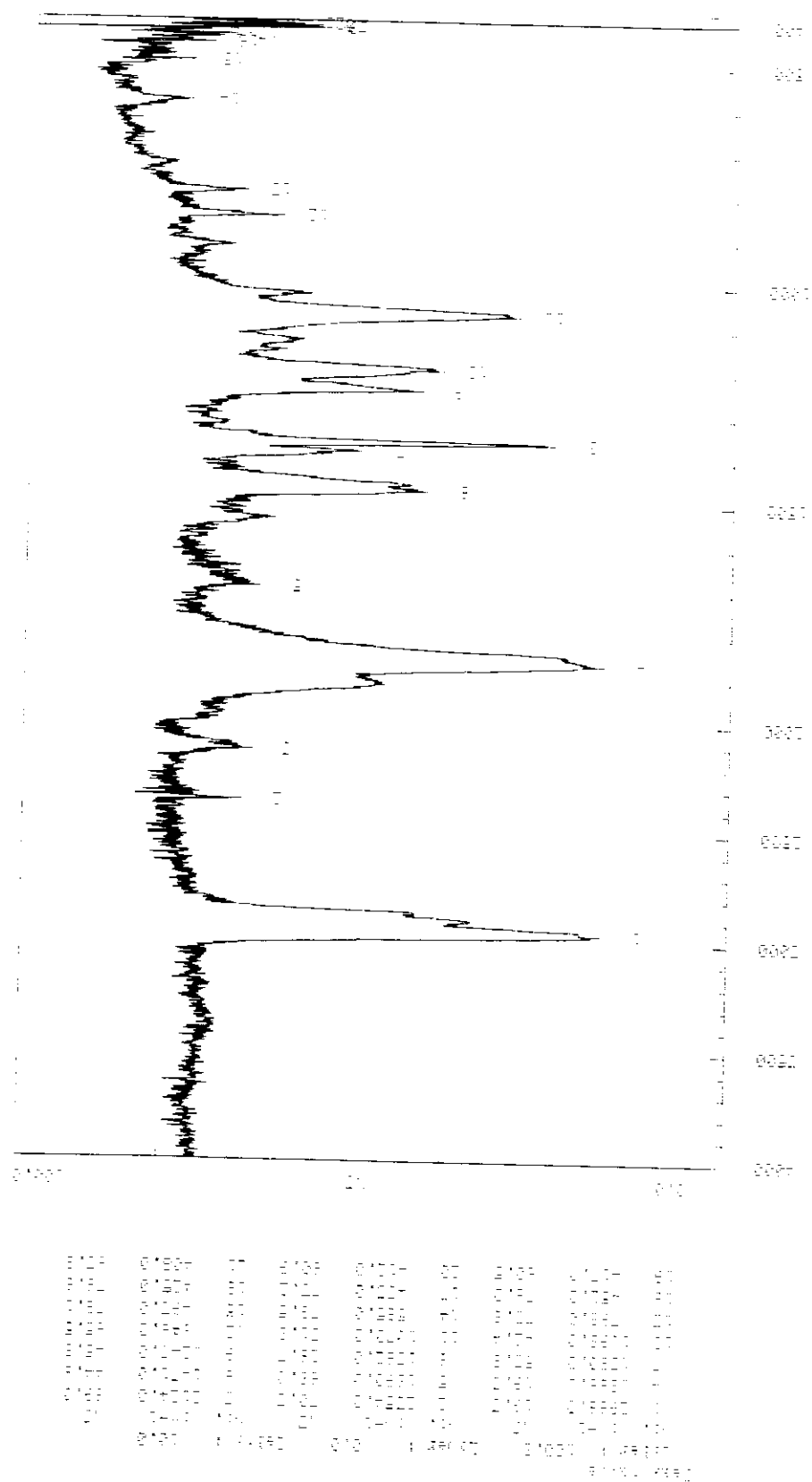
MELCHIOR 8010-A 1H/CDCL3
EXP4 PULSE SEQUENCE: SPUL
DATE 01-30-95
SOLVENT CDCL3
FILE H



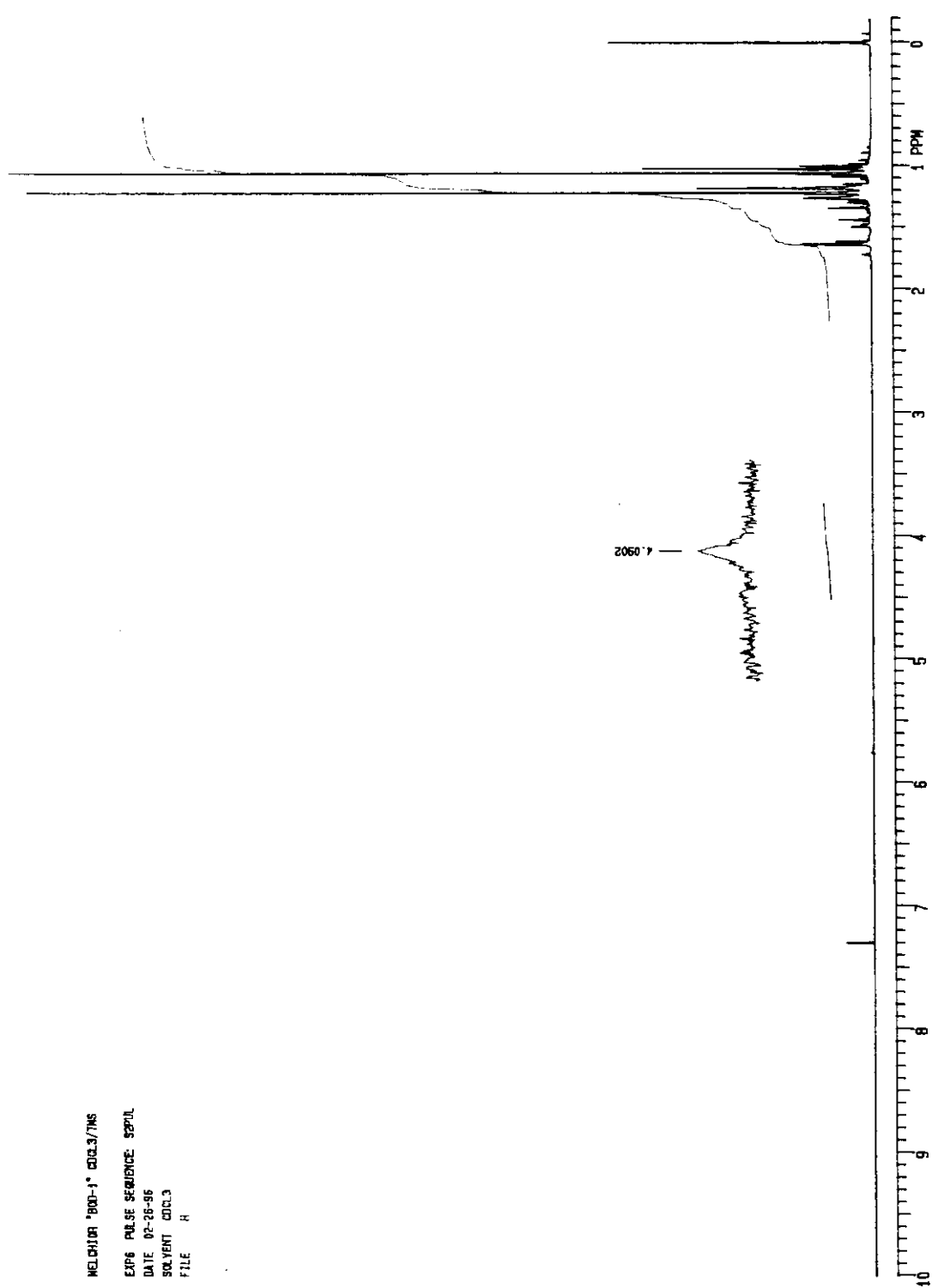
Espectro 10 - RMN ^1H de 16e



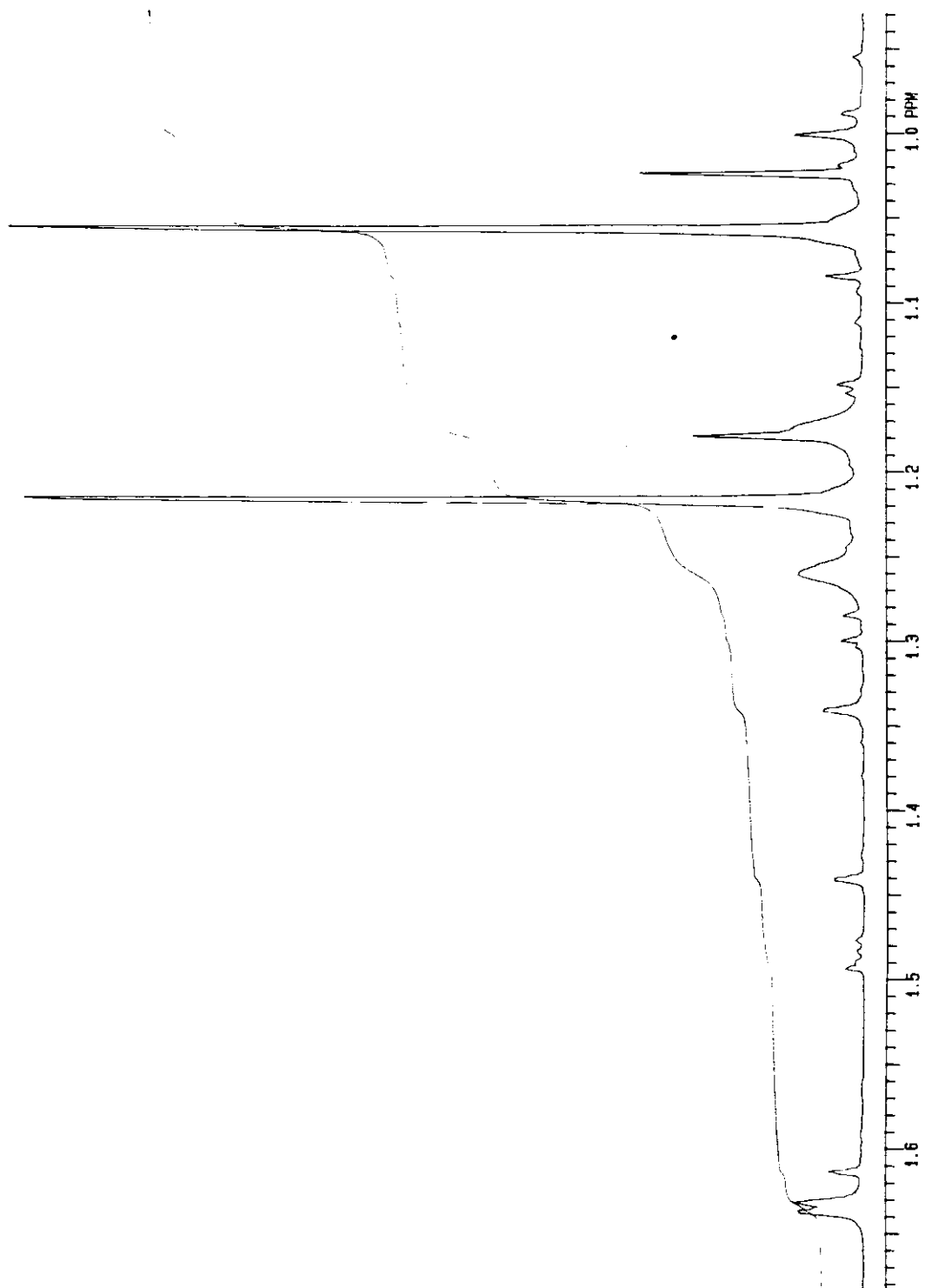
Espectro 11- RMN ^{13}C de 16e



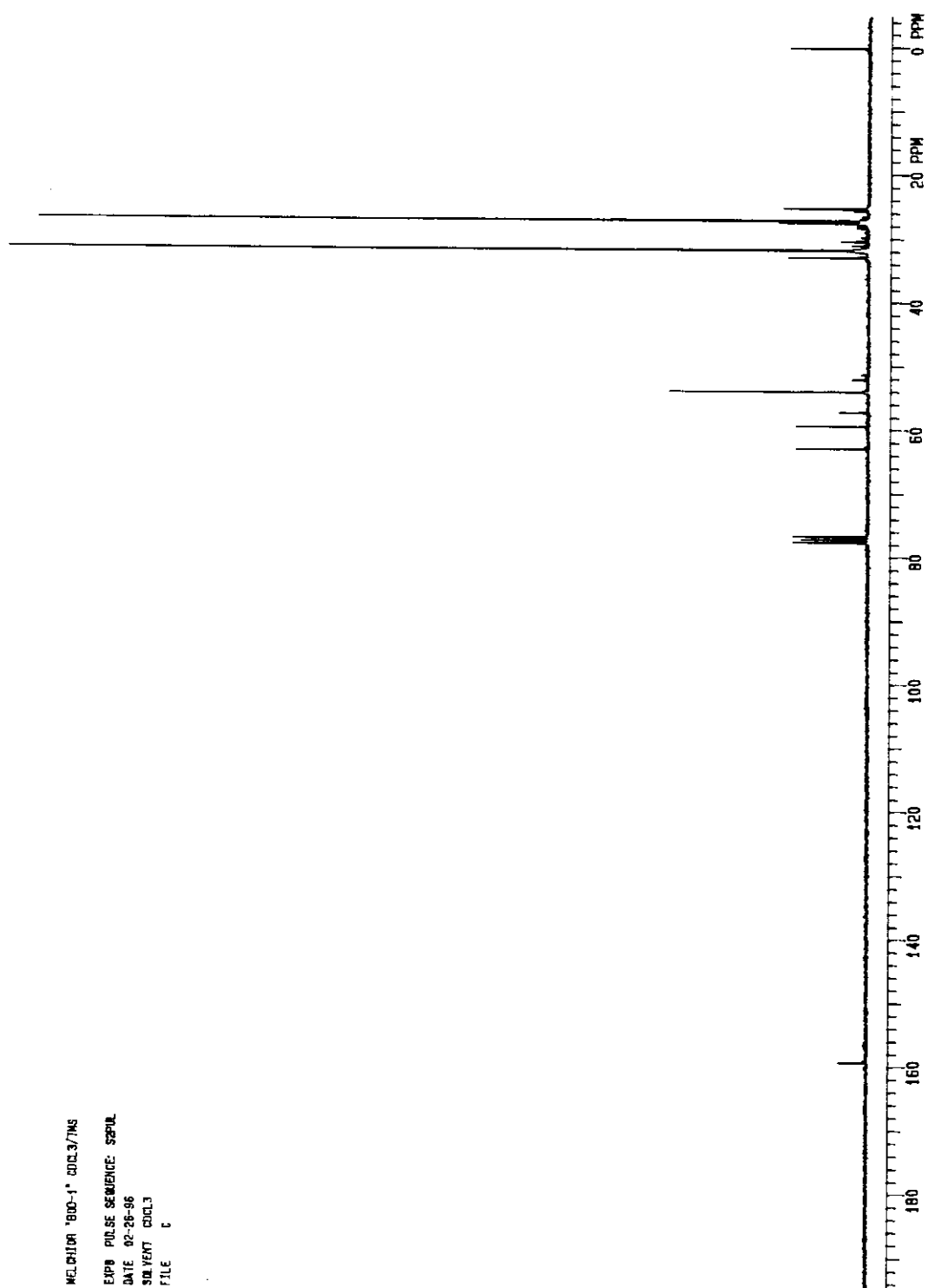
Espectro 12 - I.V de 2b



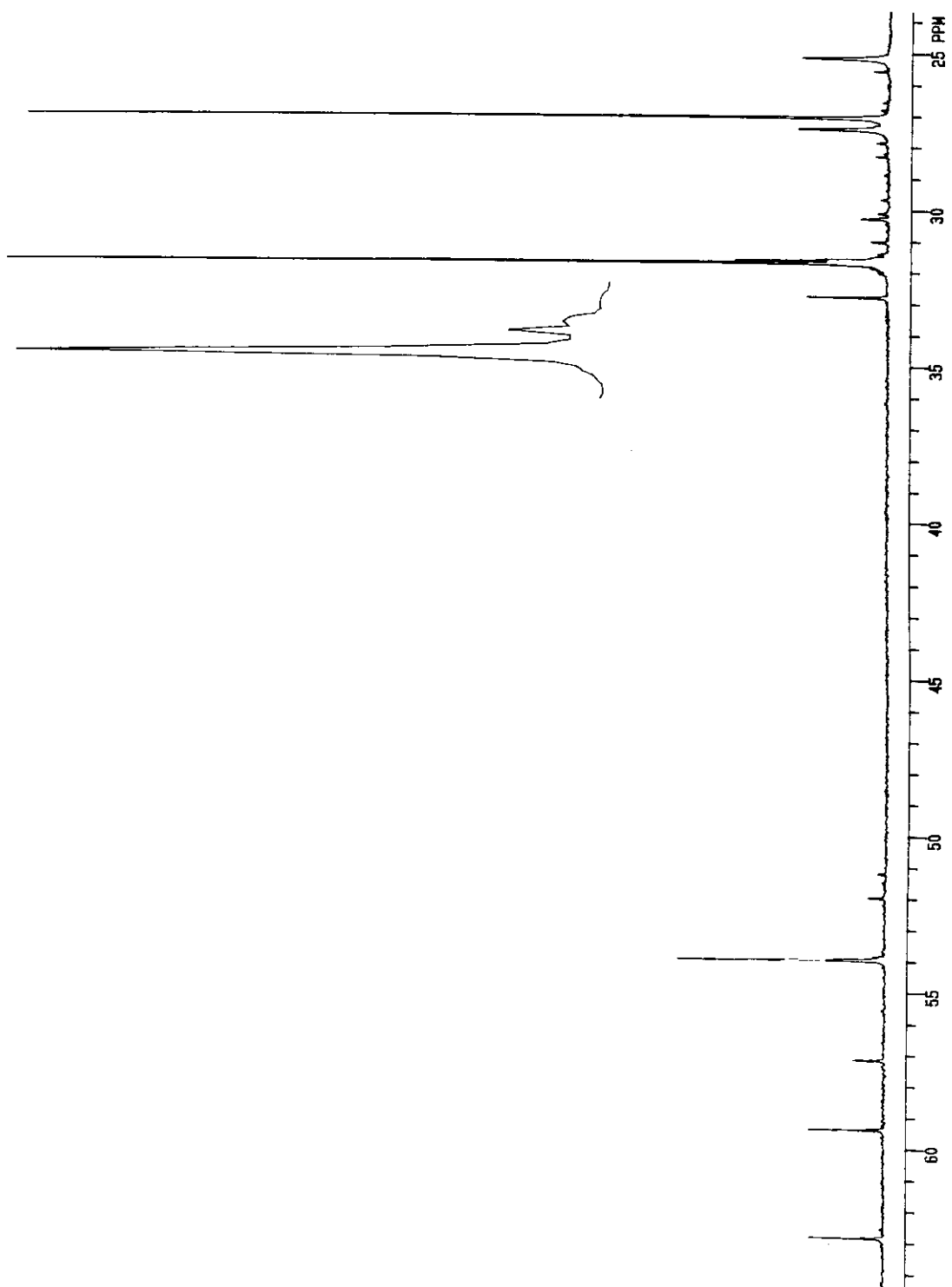
Espectro 13 - RMN ^1H de 2b



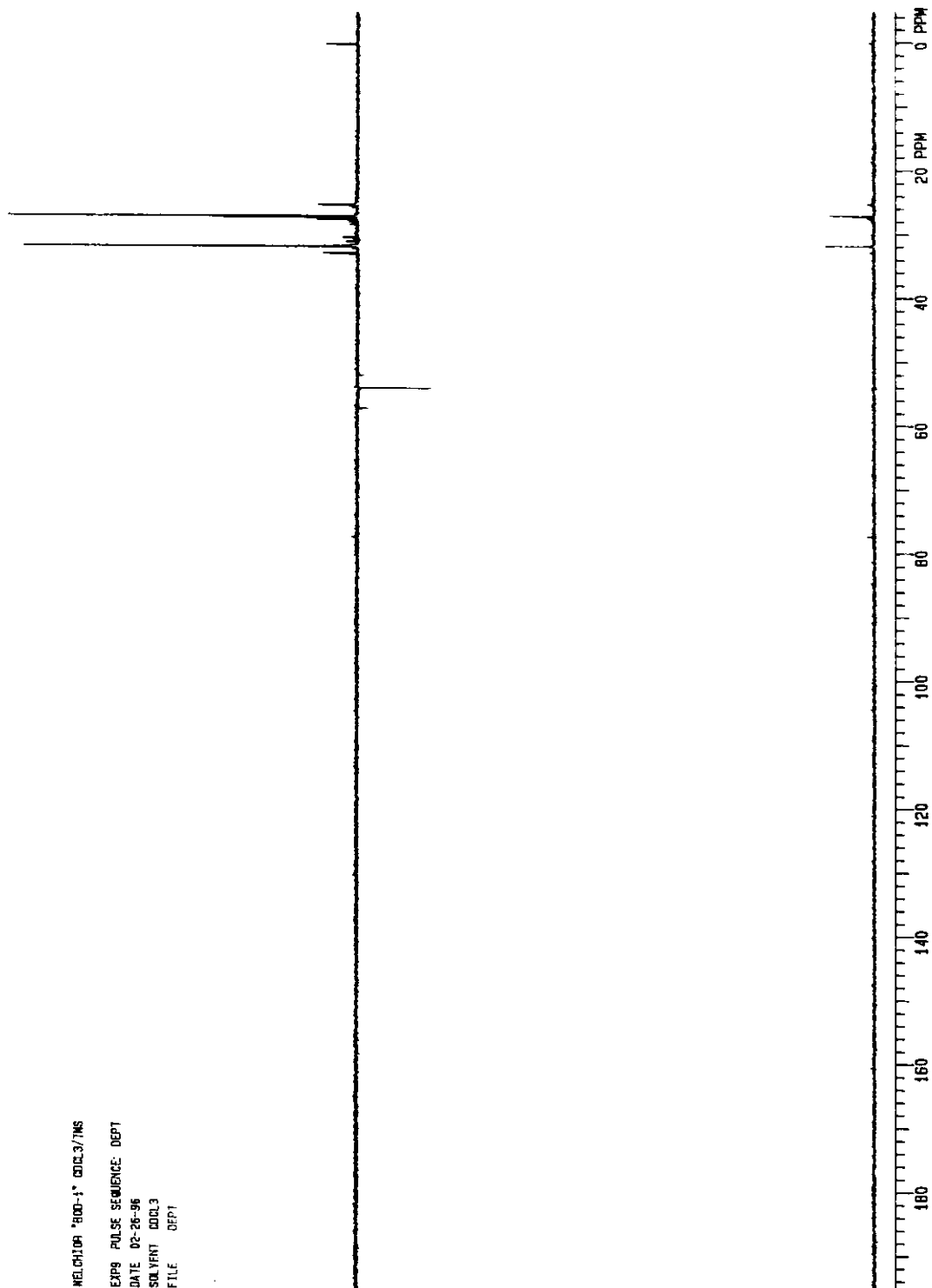
Espectro 14 - RMN ^1H ampliado de **2b**



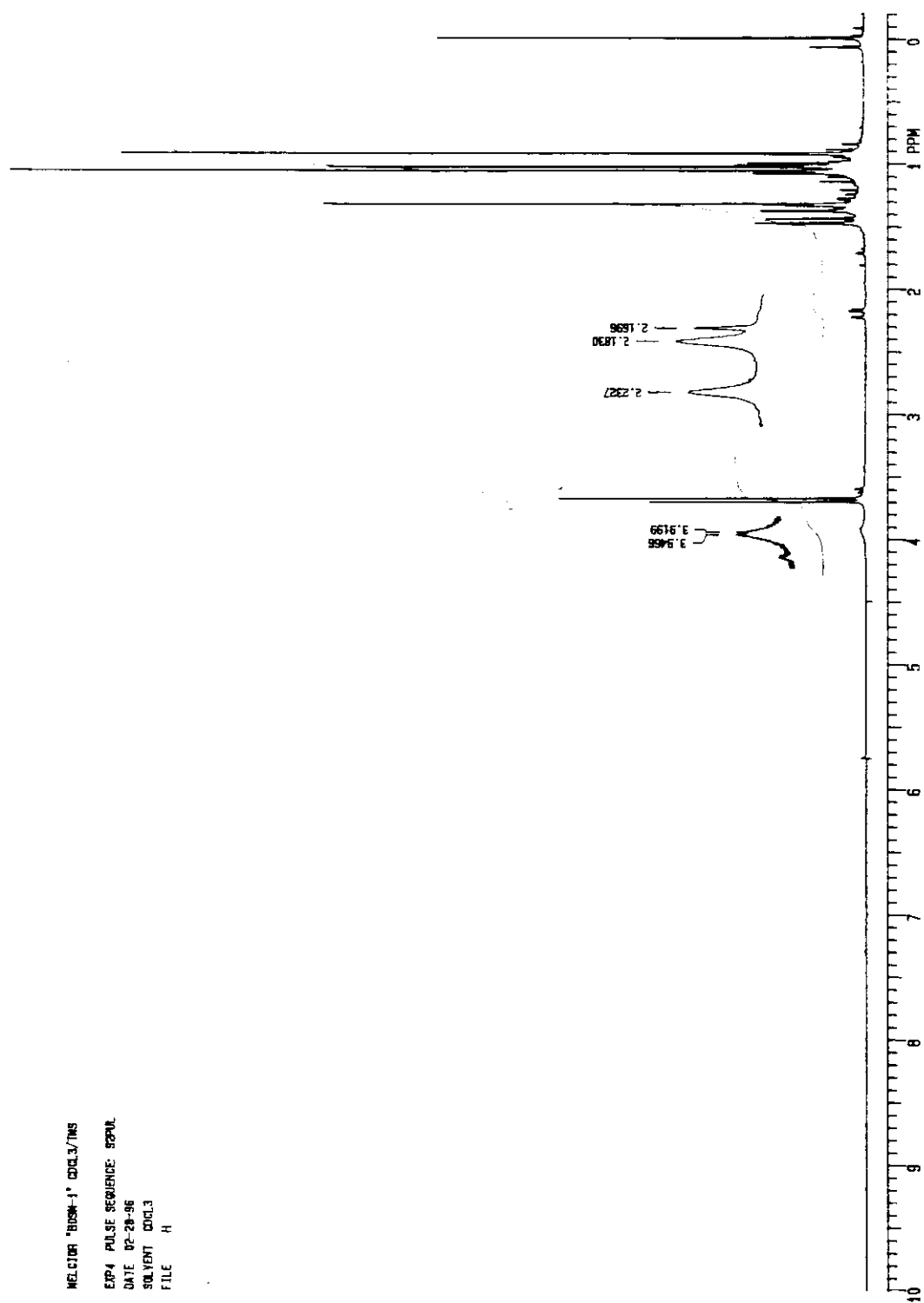
Espectro 15 - RMN ^{13}C de 2b



Espectro 16 - RMN ^{13}C ampliado de **2b**

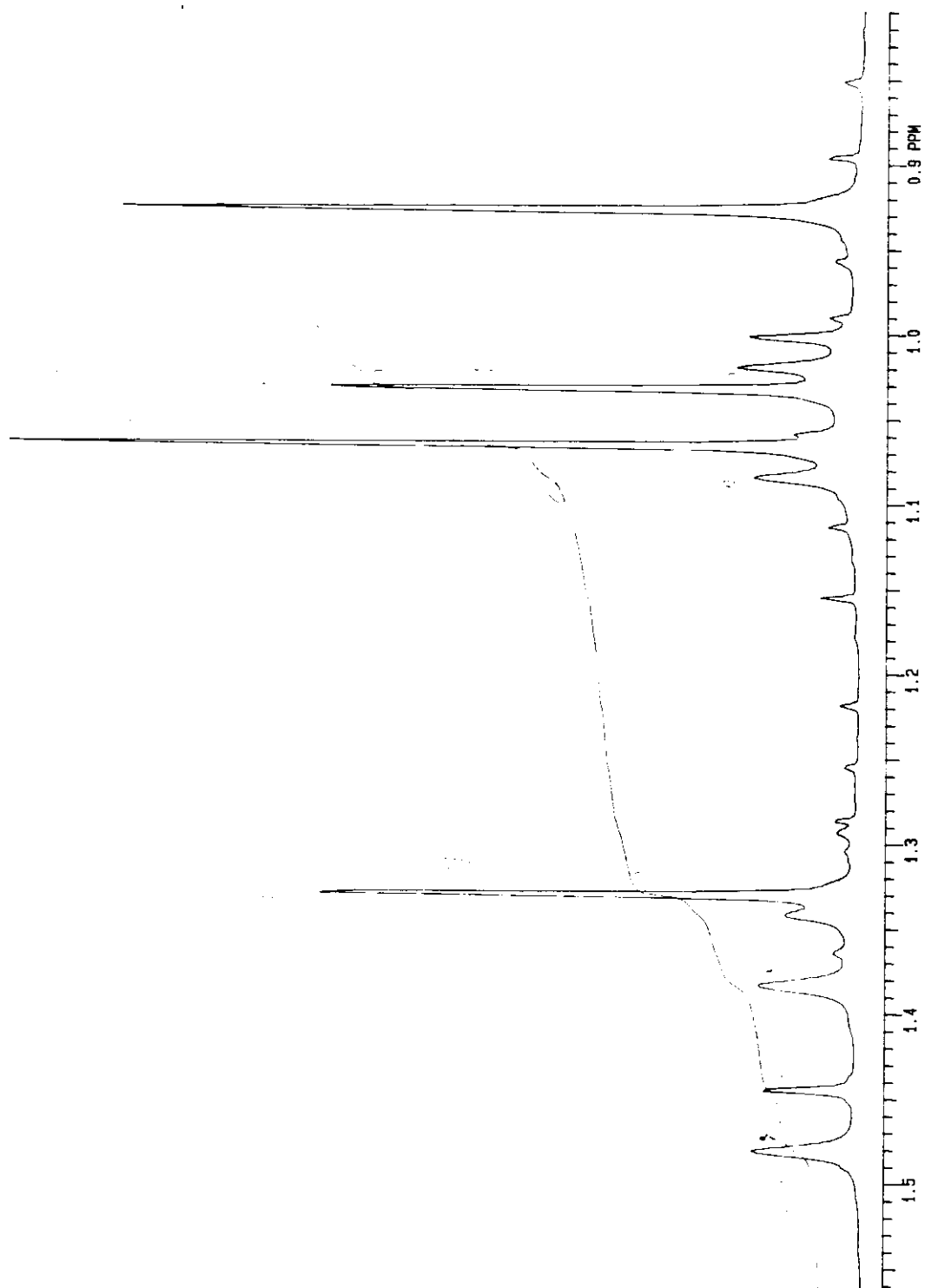


Espectro 17 - RMN - DEPT de 2b

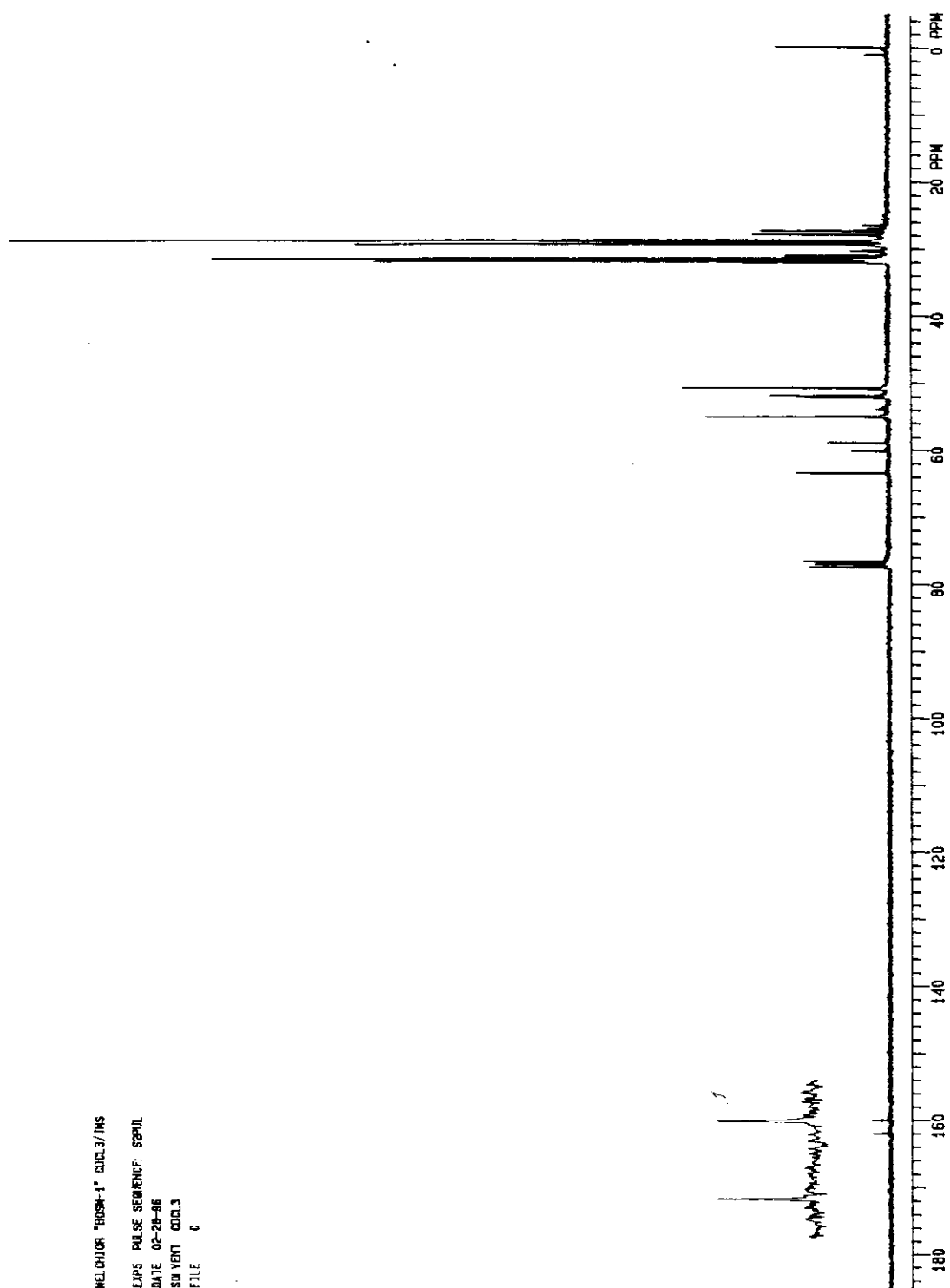


MELCOR "BIOH-1" CDCl₃/TMS
 EXP4 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 DATE 02-28-96
 SOLVENT CDCl₃
 FILE H

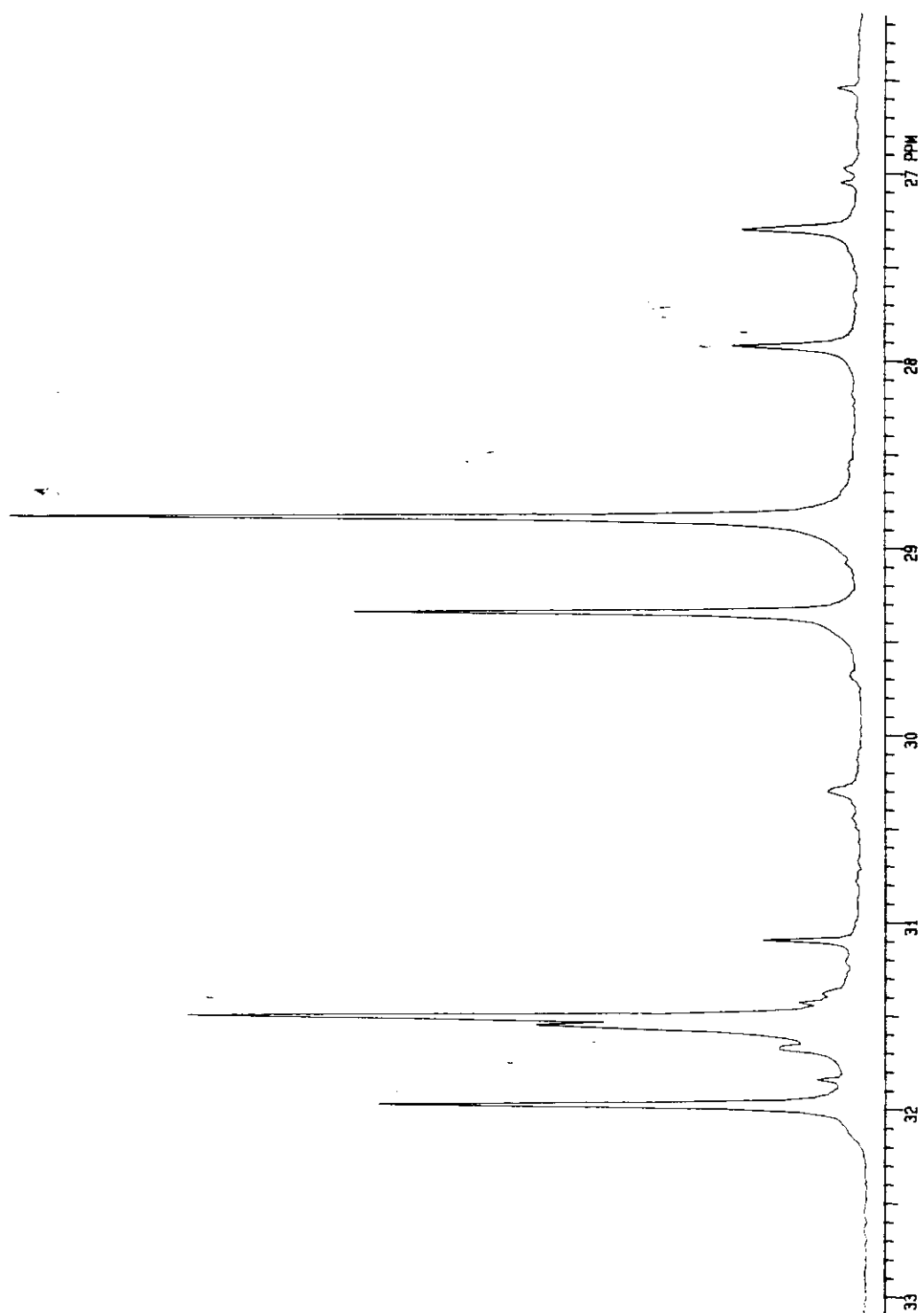
Espectro 19 - RMN ¹H de 26a1 e 26a2



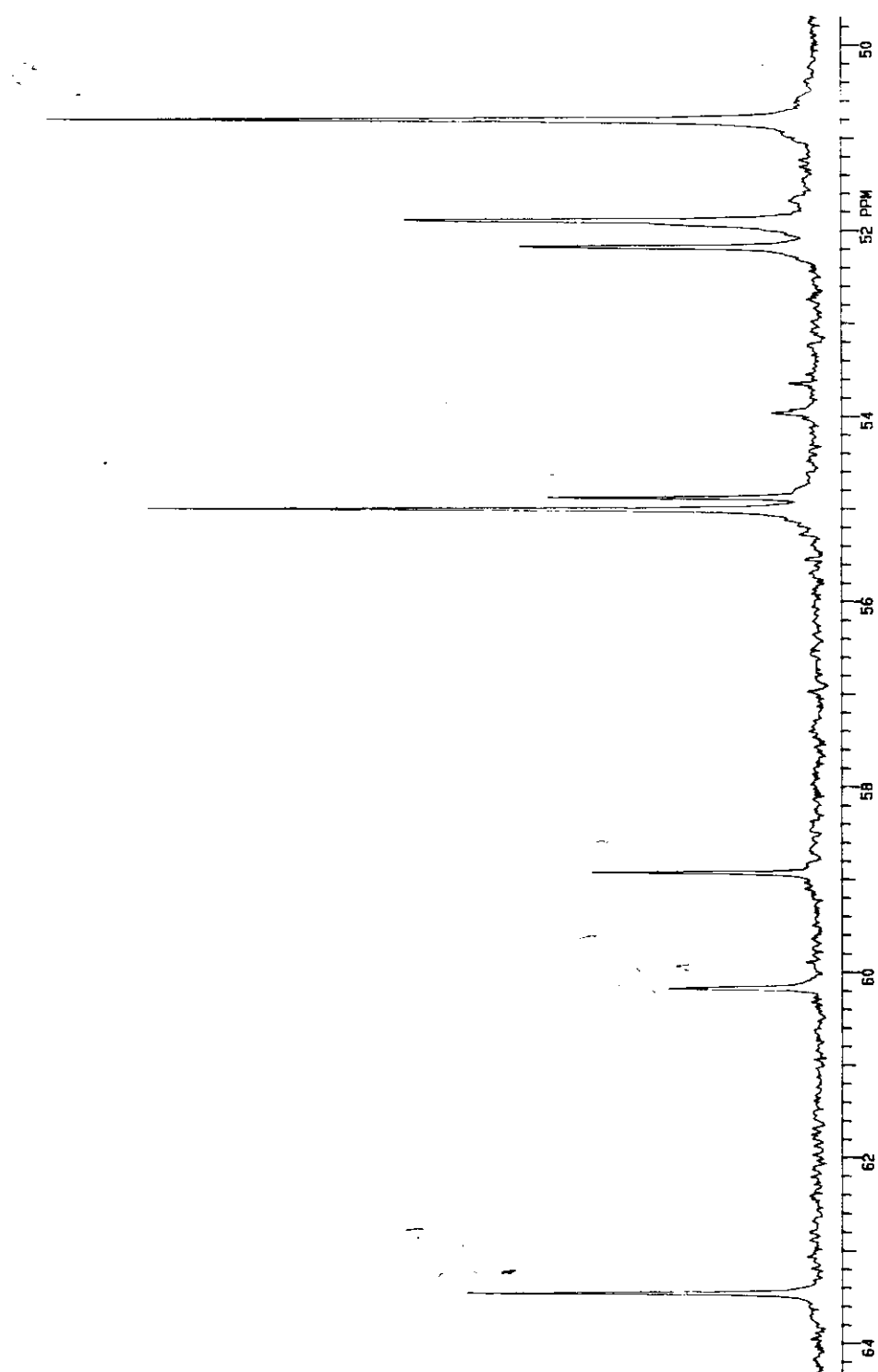
Espectro 20 - RMN ^1H ampliado de 26a1 e 26a2



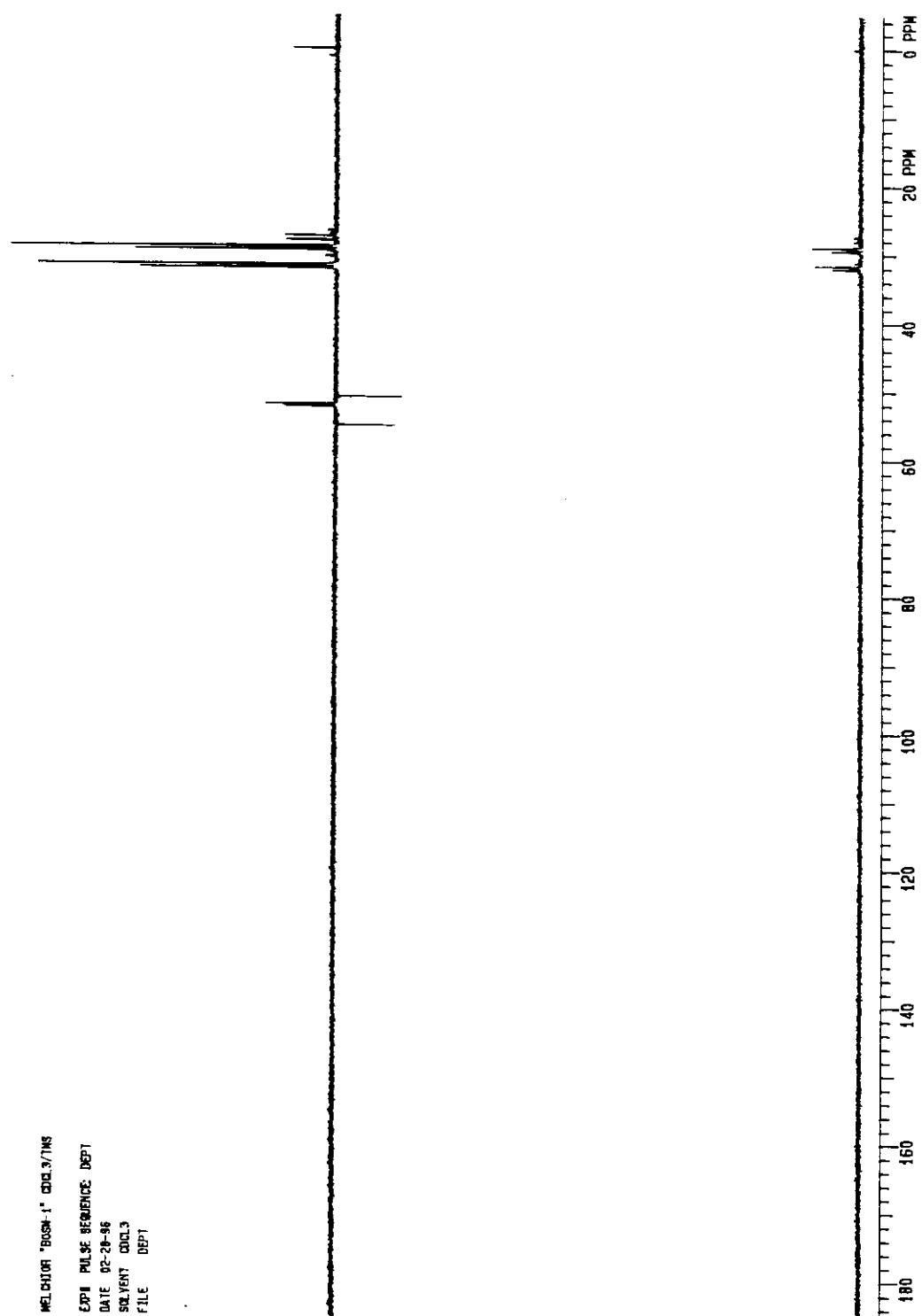
Espectro 21 - RMN ^{13}C de 26a1 e 26a2



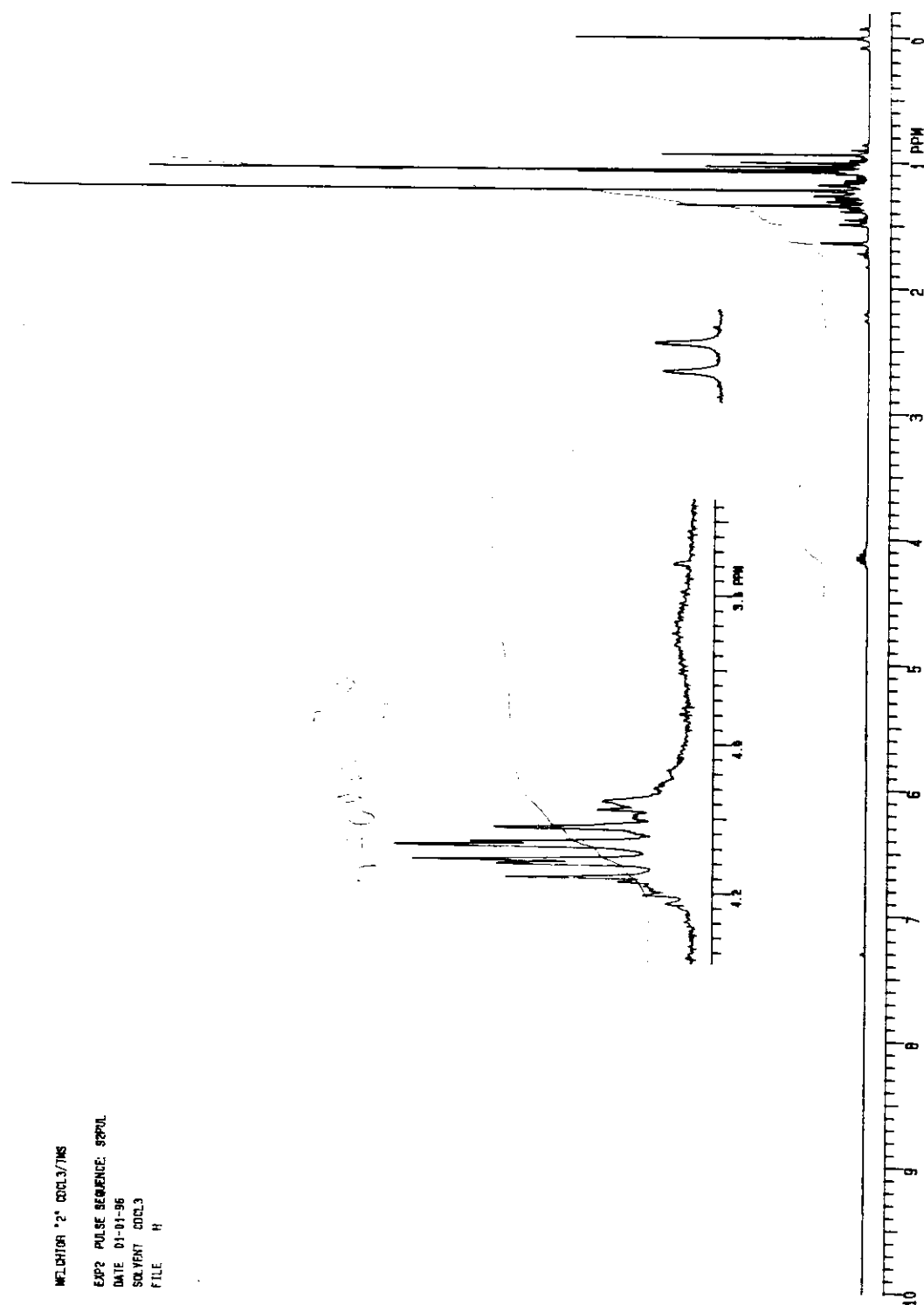
Espectro 22 - RMN ^{13}C ampliado de 26a1 e 26a2



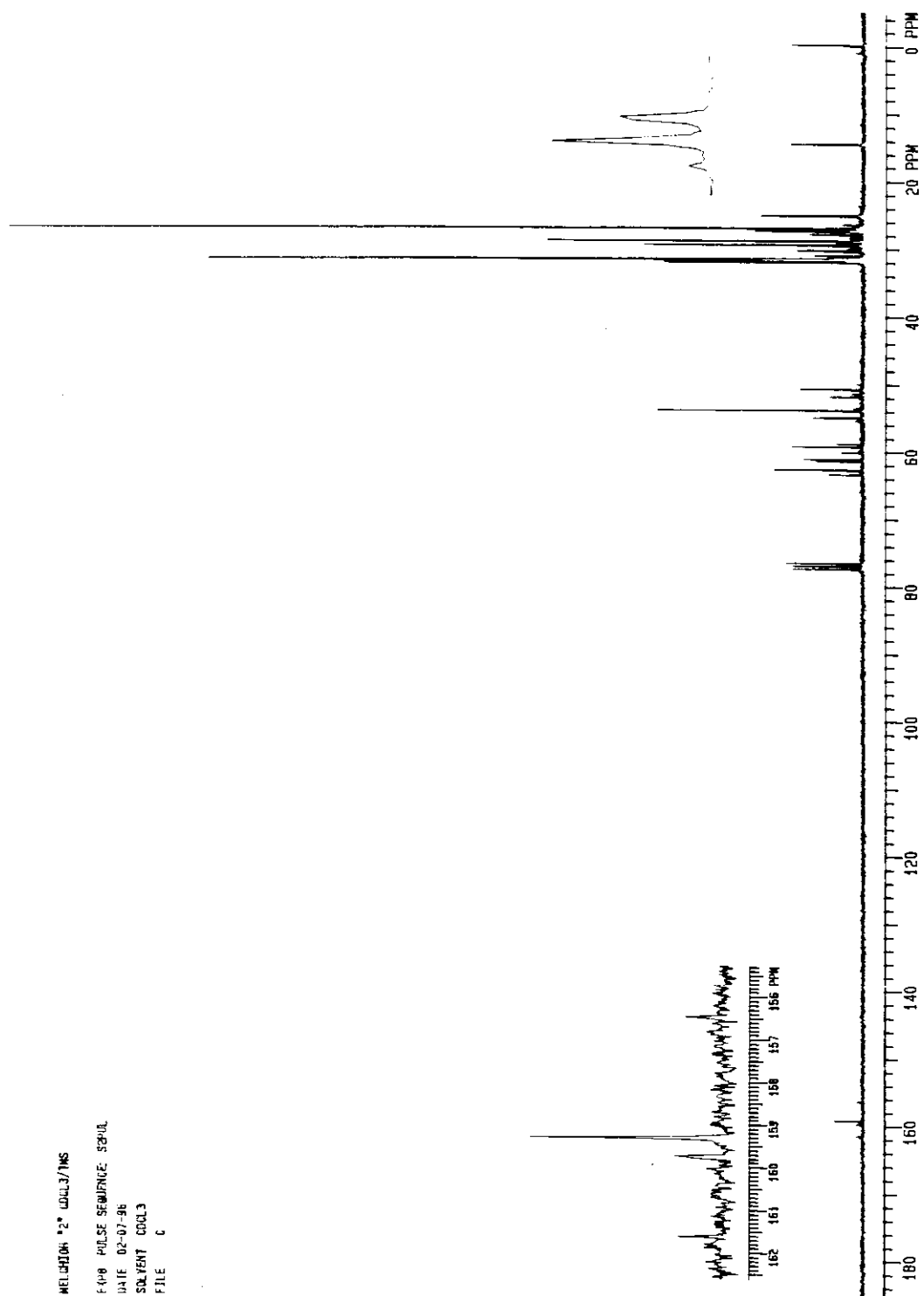
Espectro 23 - RMN ^{13}C ampliado de 26a1 e 26a2



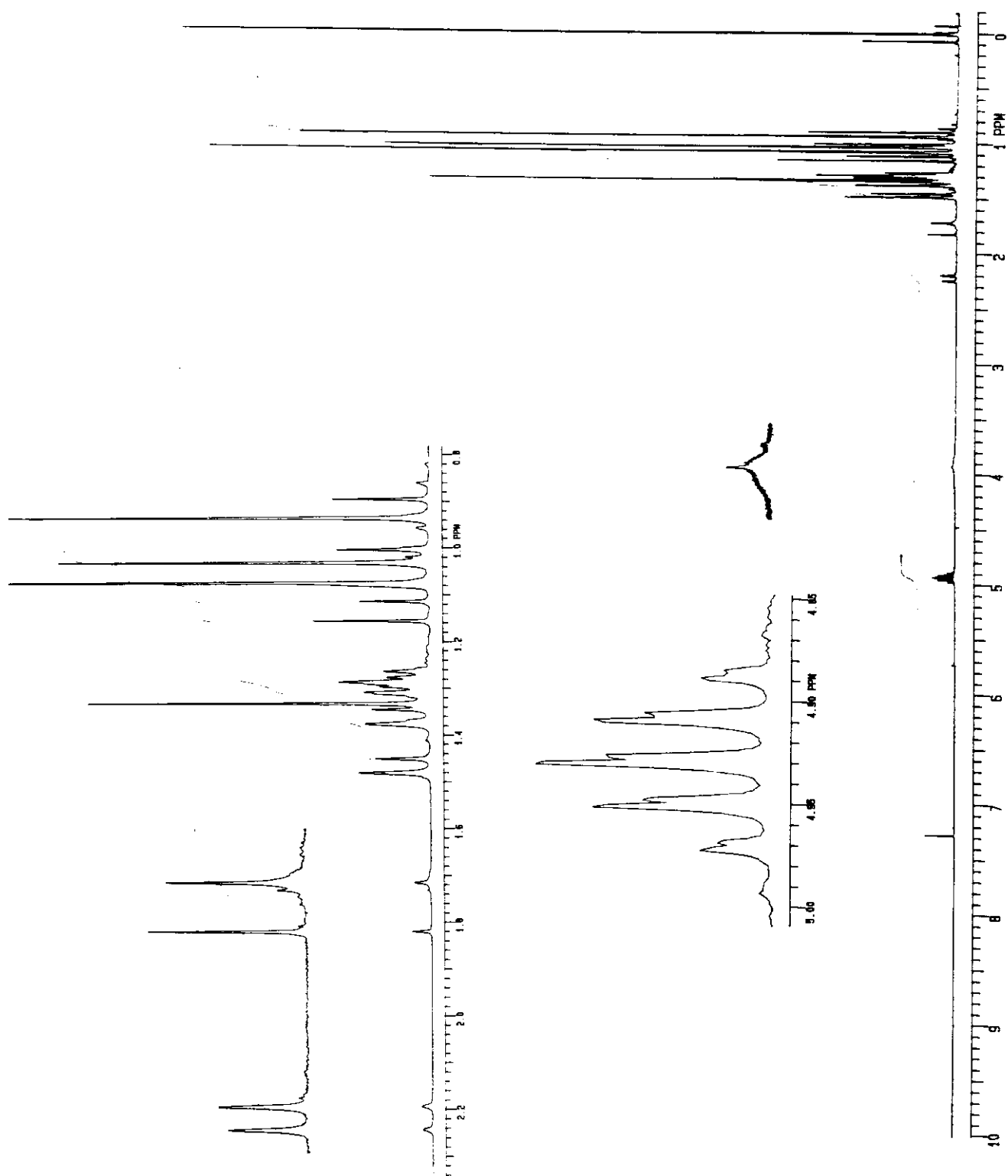
Espectro 24 - RMN - DEPT de 26a1 e 26a2



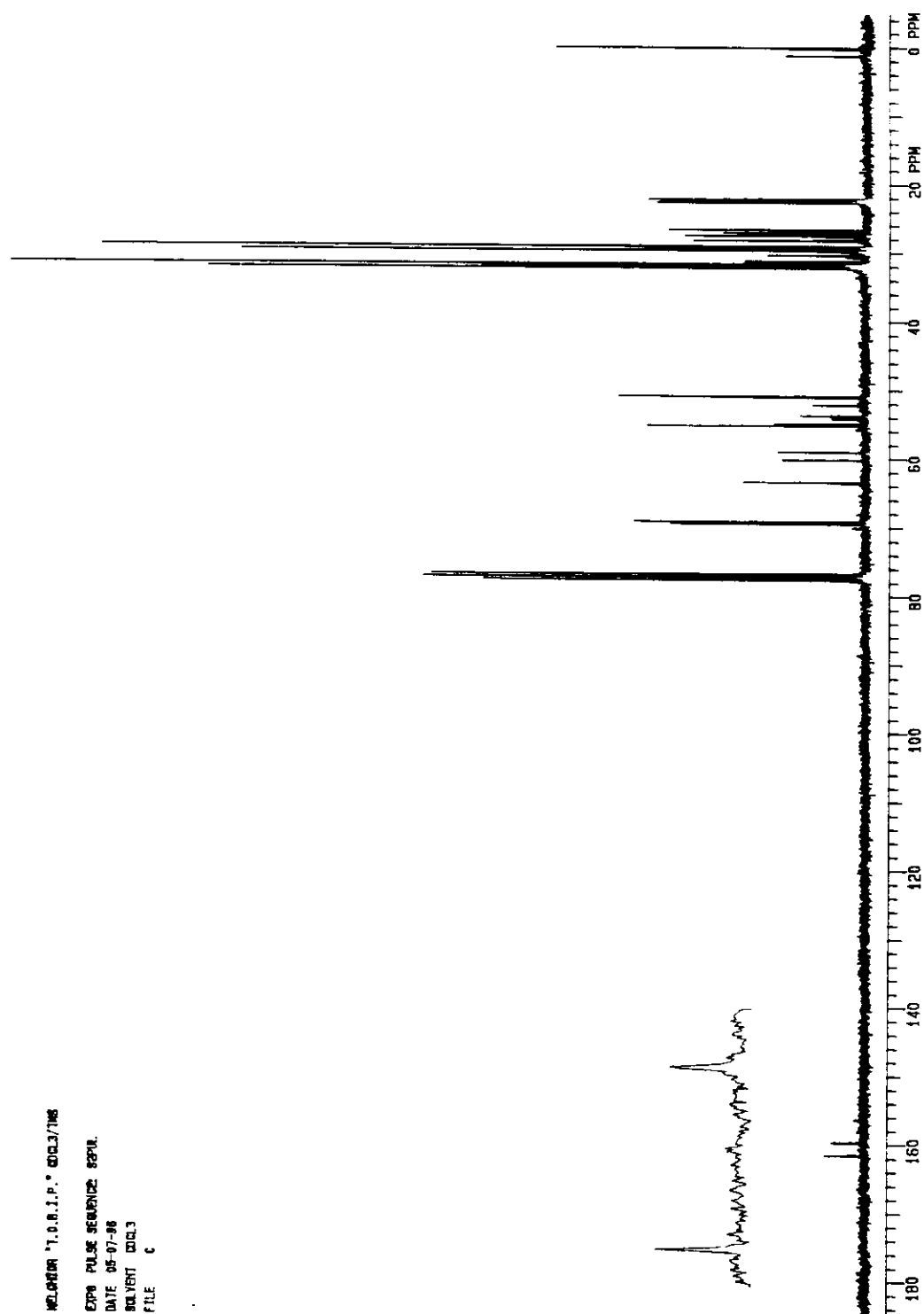
Espectro 25 - RMN ^1H de 26b1 e 26b2



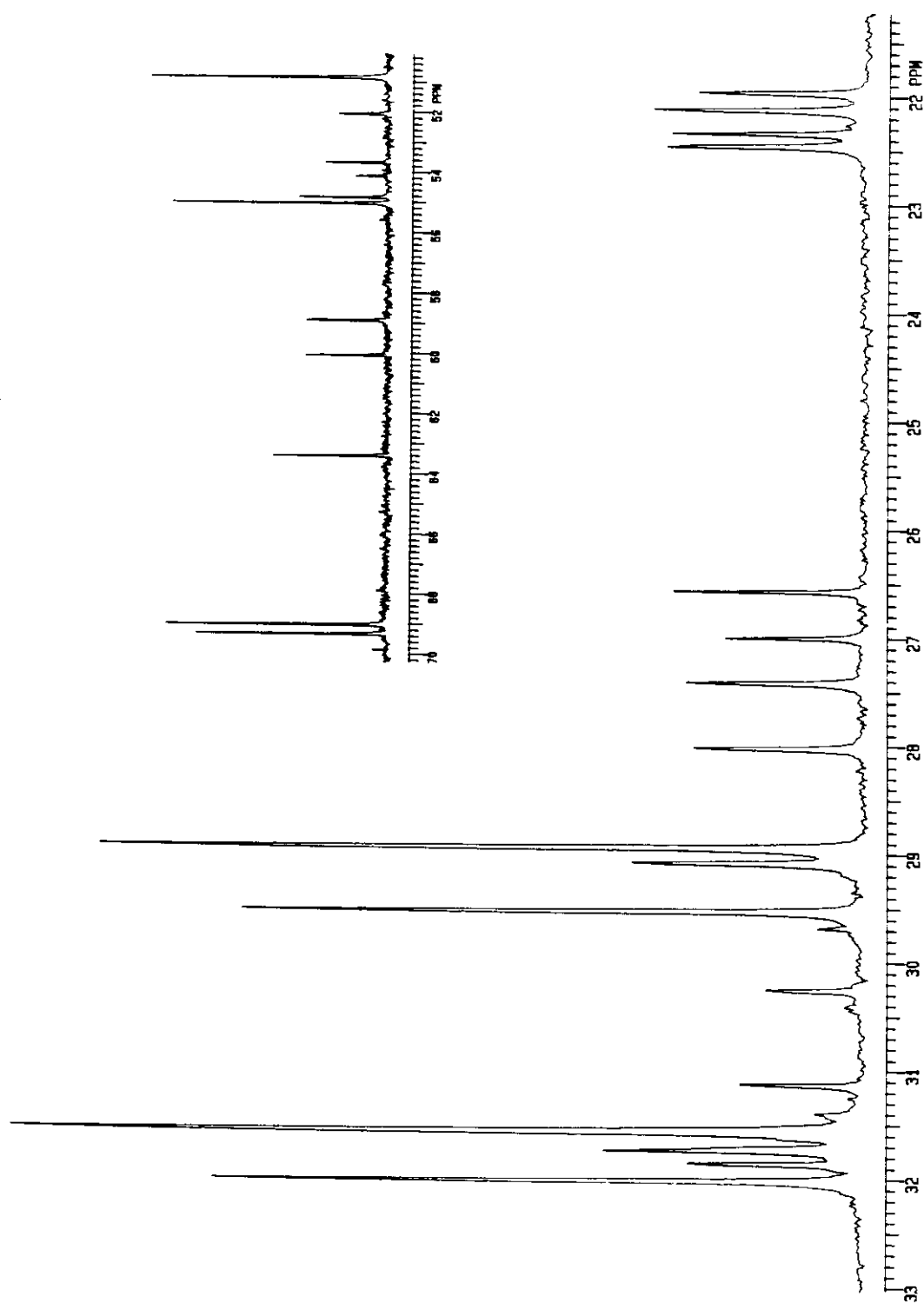
Espectro 26 - RMN ^{13}C de 26b1 e 26b2



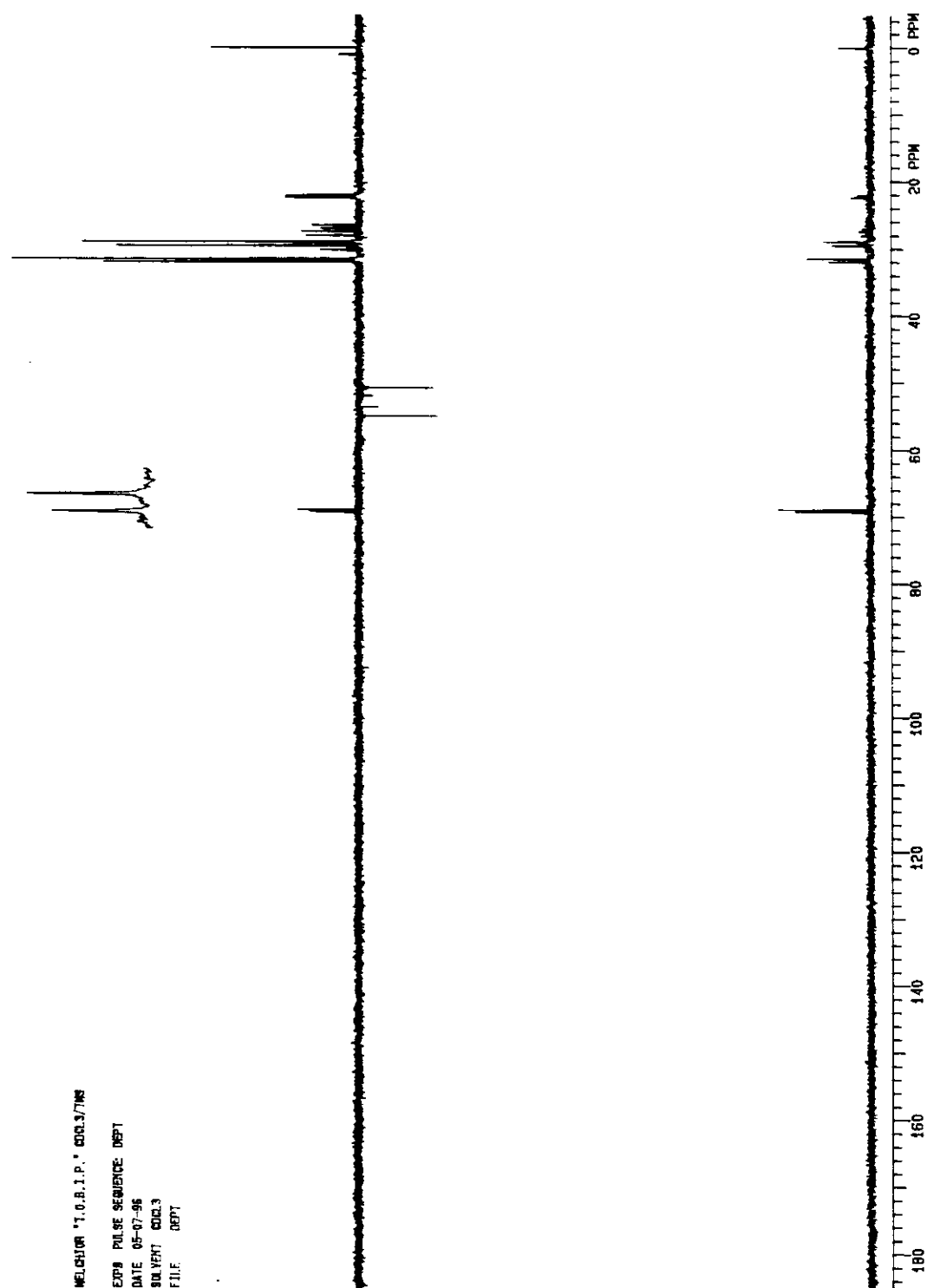
Espectro 28 - RMN ^1H . de 26c1 e 26c2



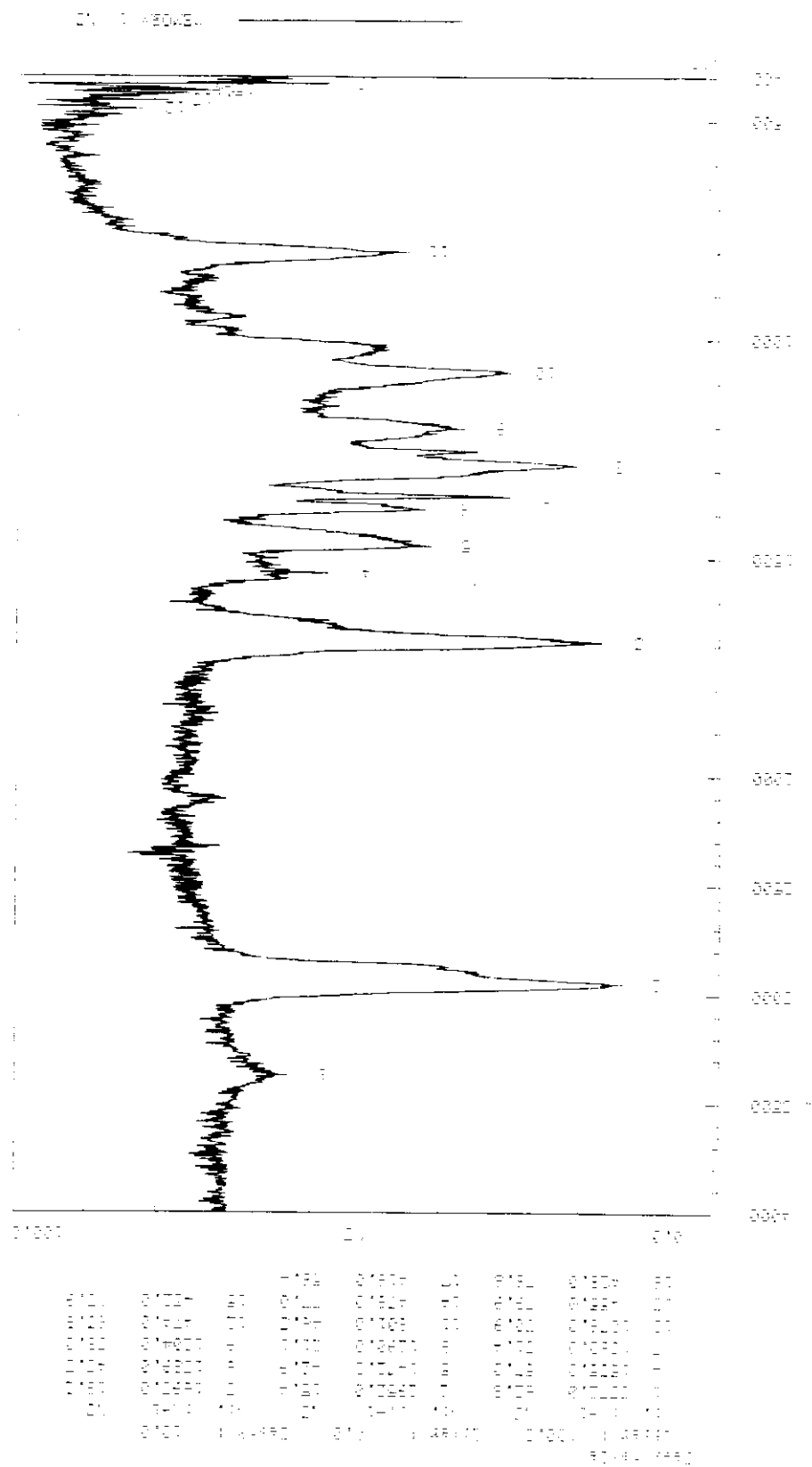
Espectro 29 - RMN ^{13}C . de 26c1 e 26c2



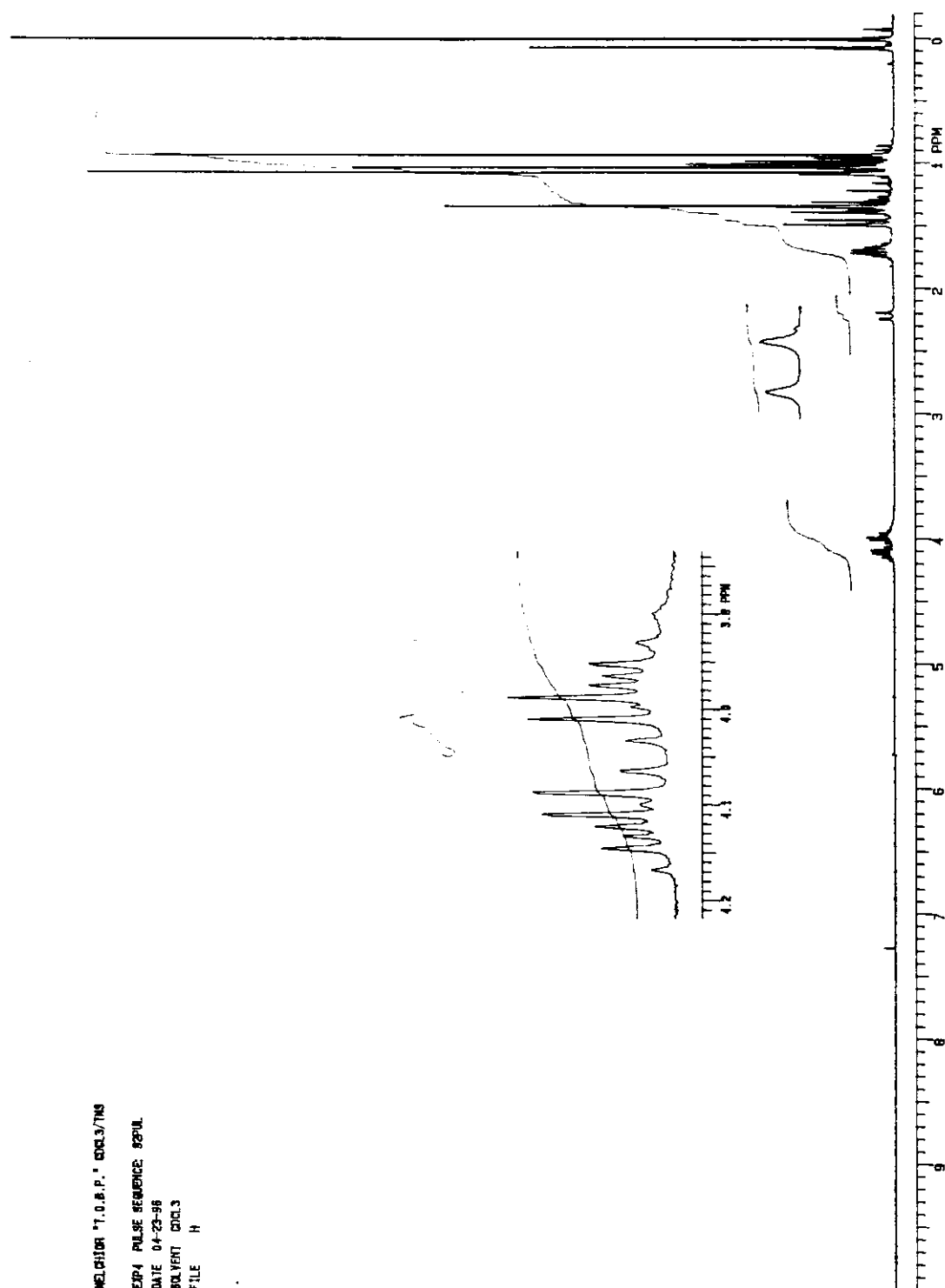
Espectro 30 - RMN ^{13}C ampliado. de 26c1 e 26c2



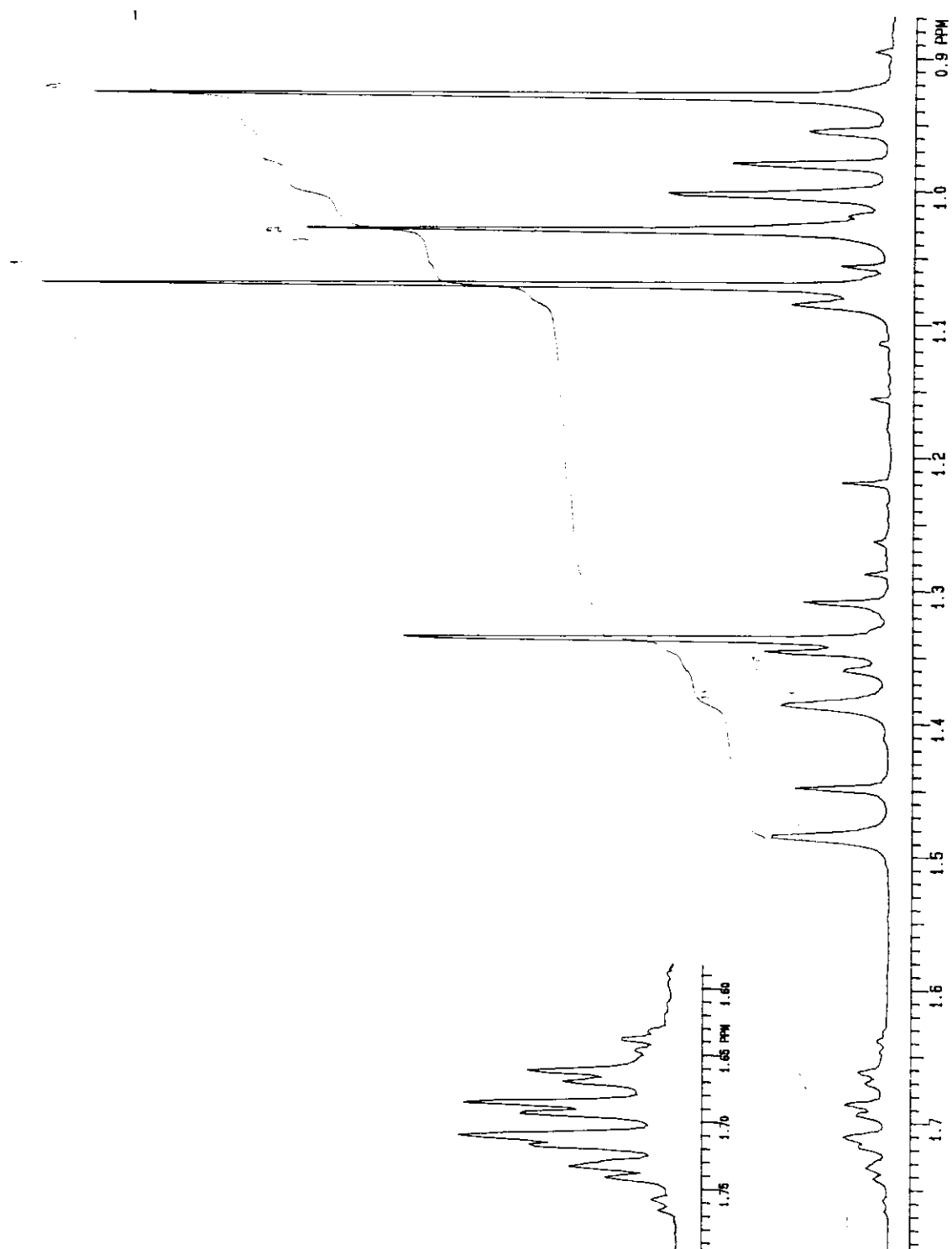
Espectro 31 - RMN - DEPT. de 26c1 e 26c2



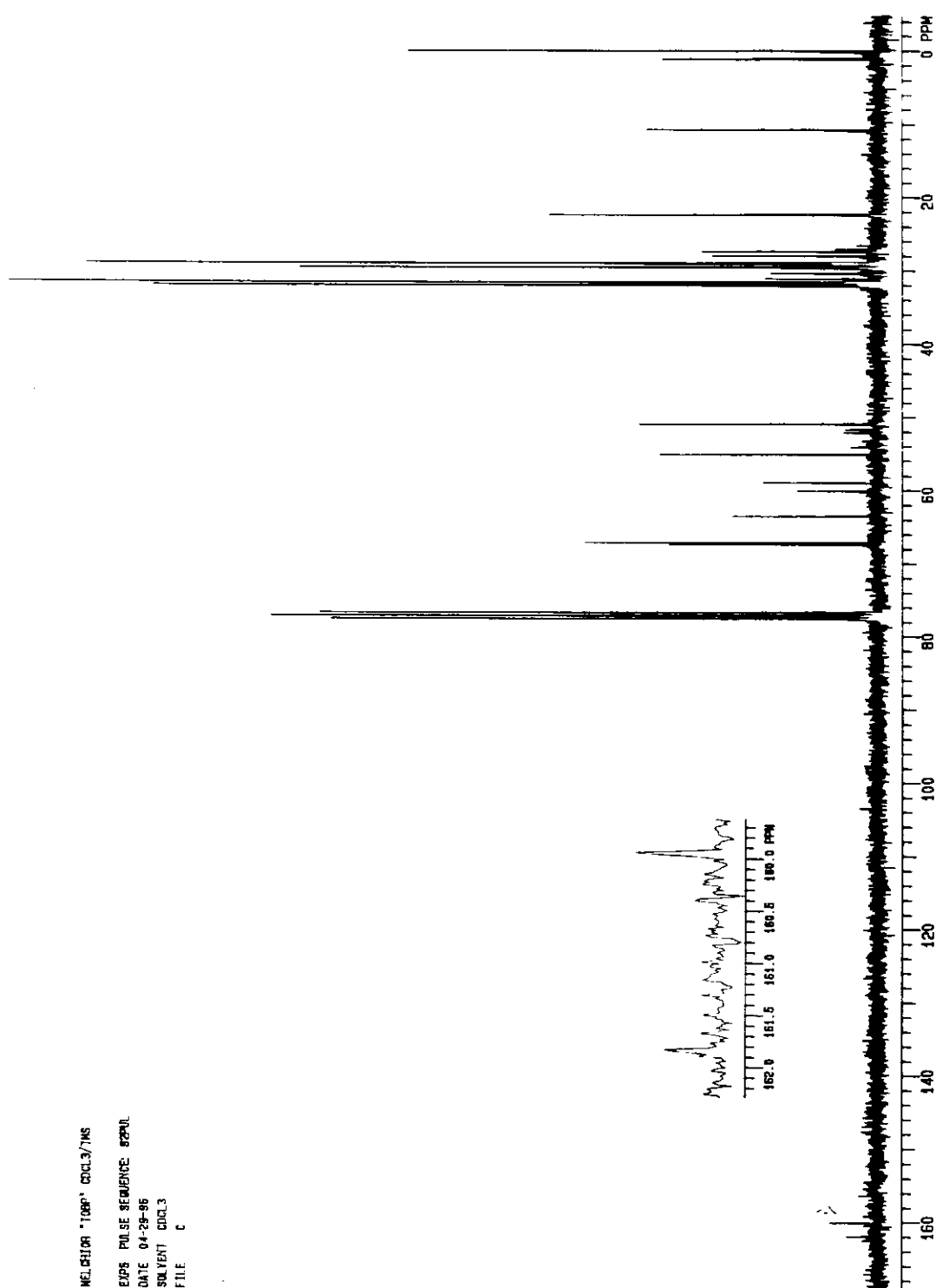
Espectro 32 - I.V. de 26d1 e 26d2



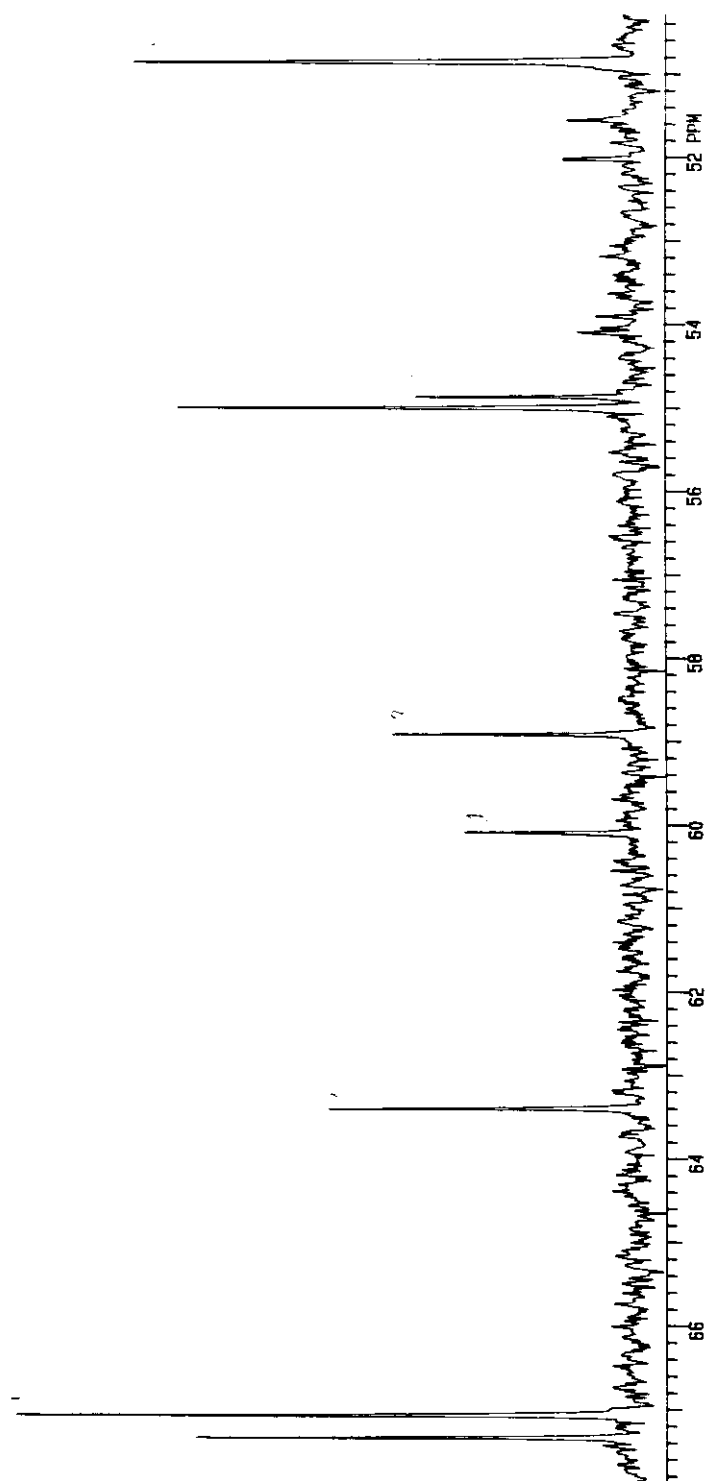
Espectro 33 - RMN ^1H de 26d1 e 26d2



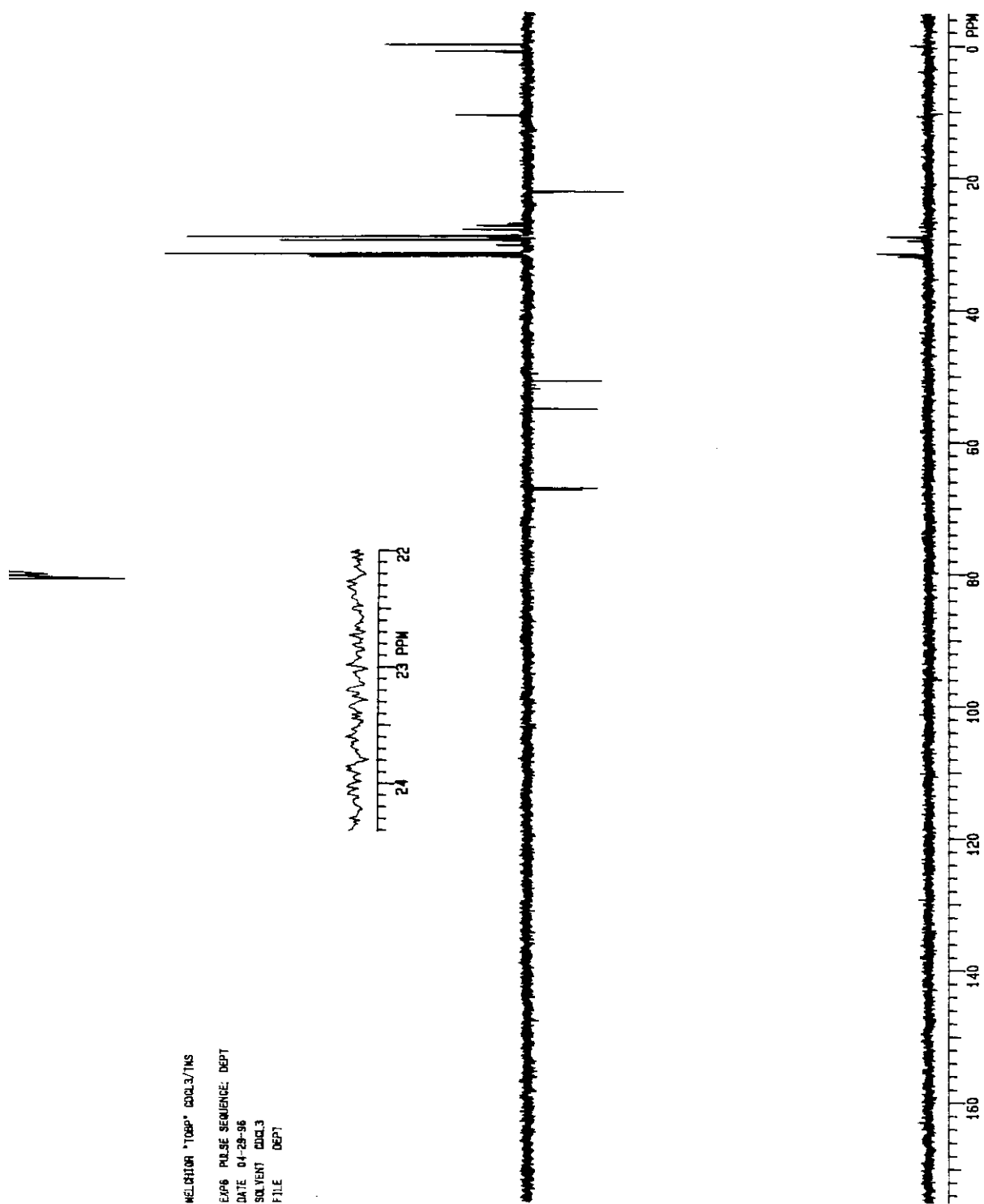
Espectro 34 - RMN ^1H ampliado de 26d1 e 26d2



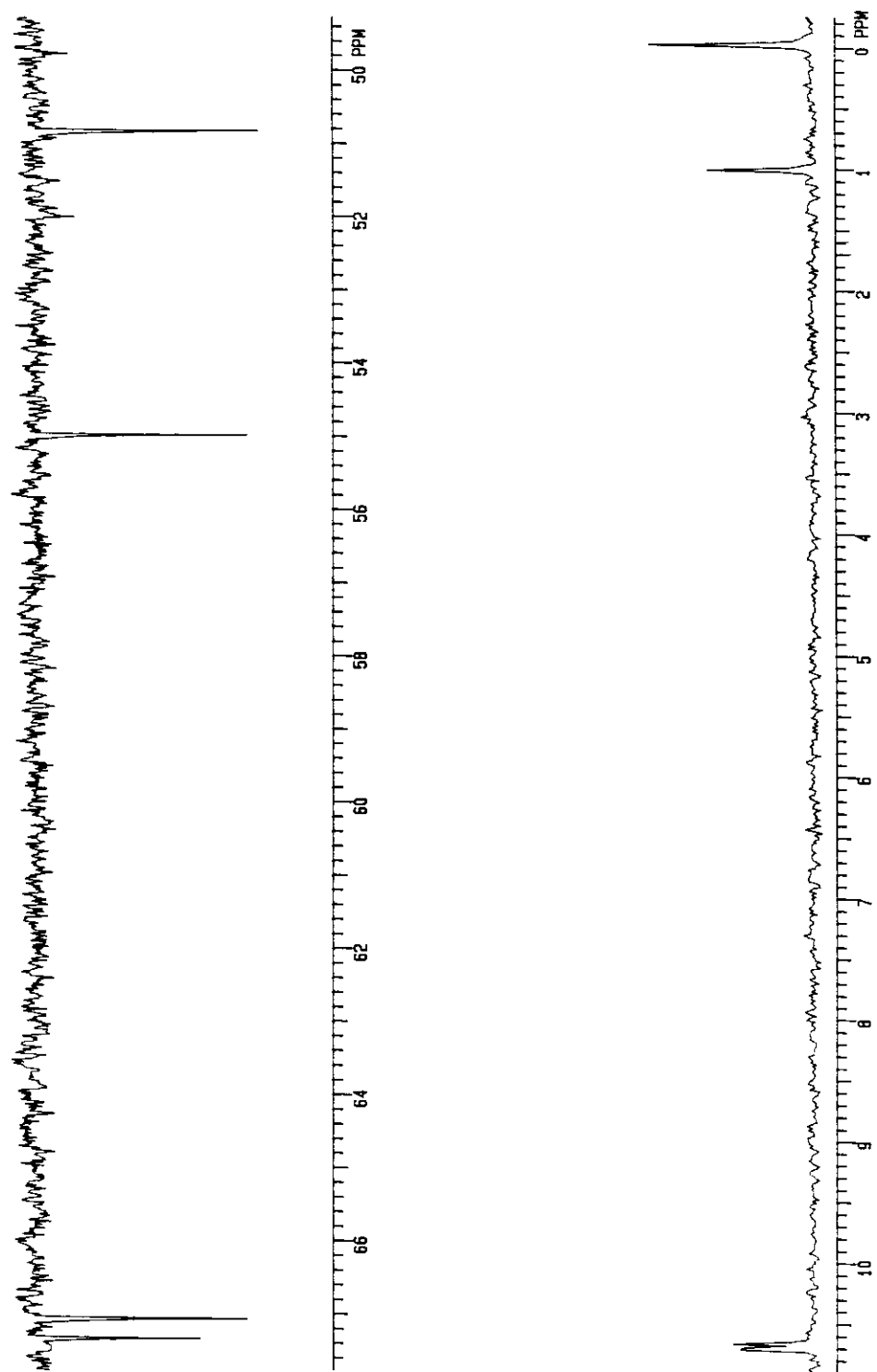
Espectro 35 - RMN ^{13}C de 26d1 e 26d2



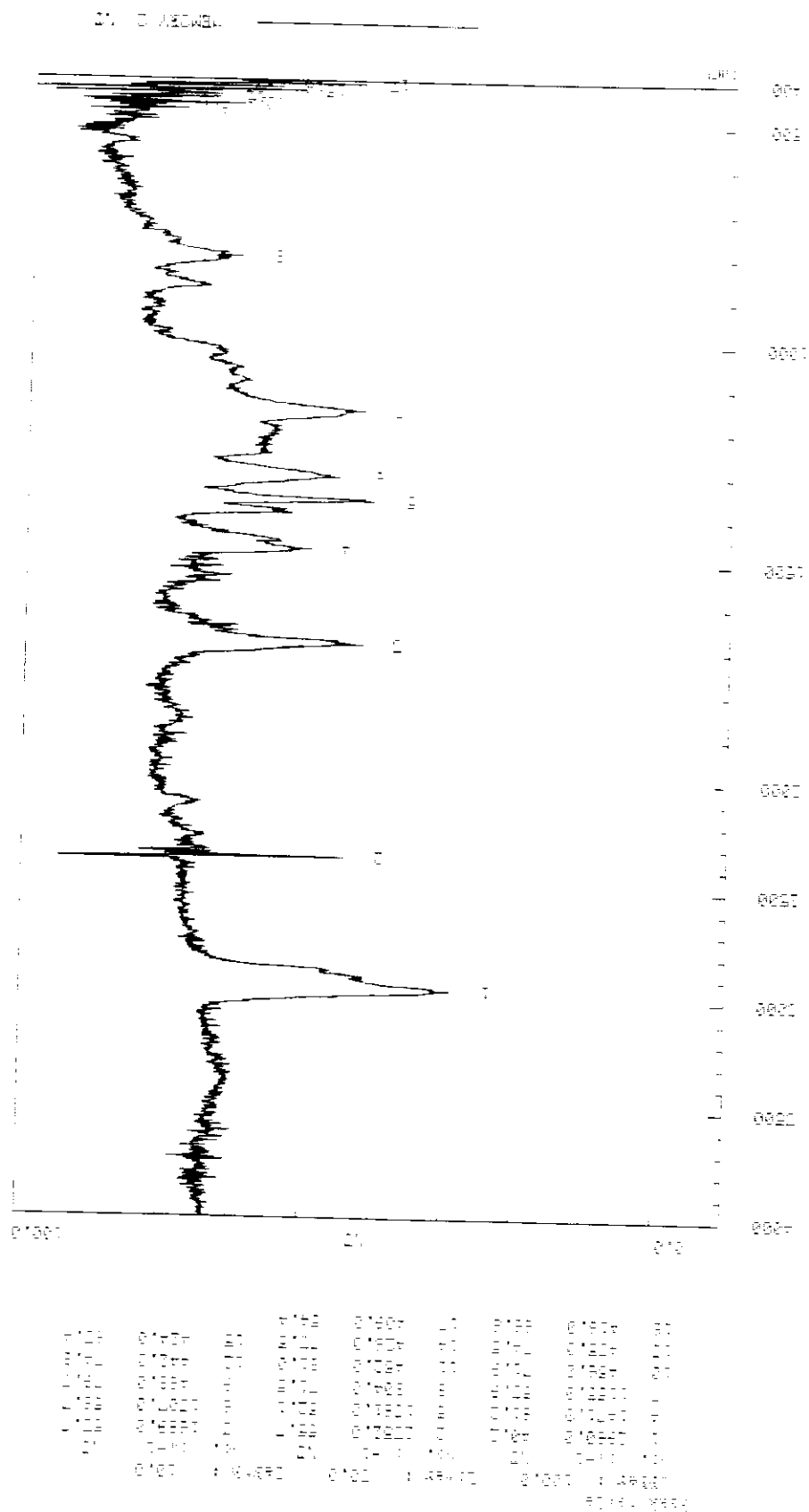
Espectro 36 - RMN ^{13}C ampliado de 26d1 e 26d2



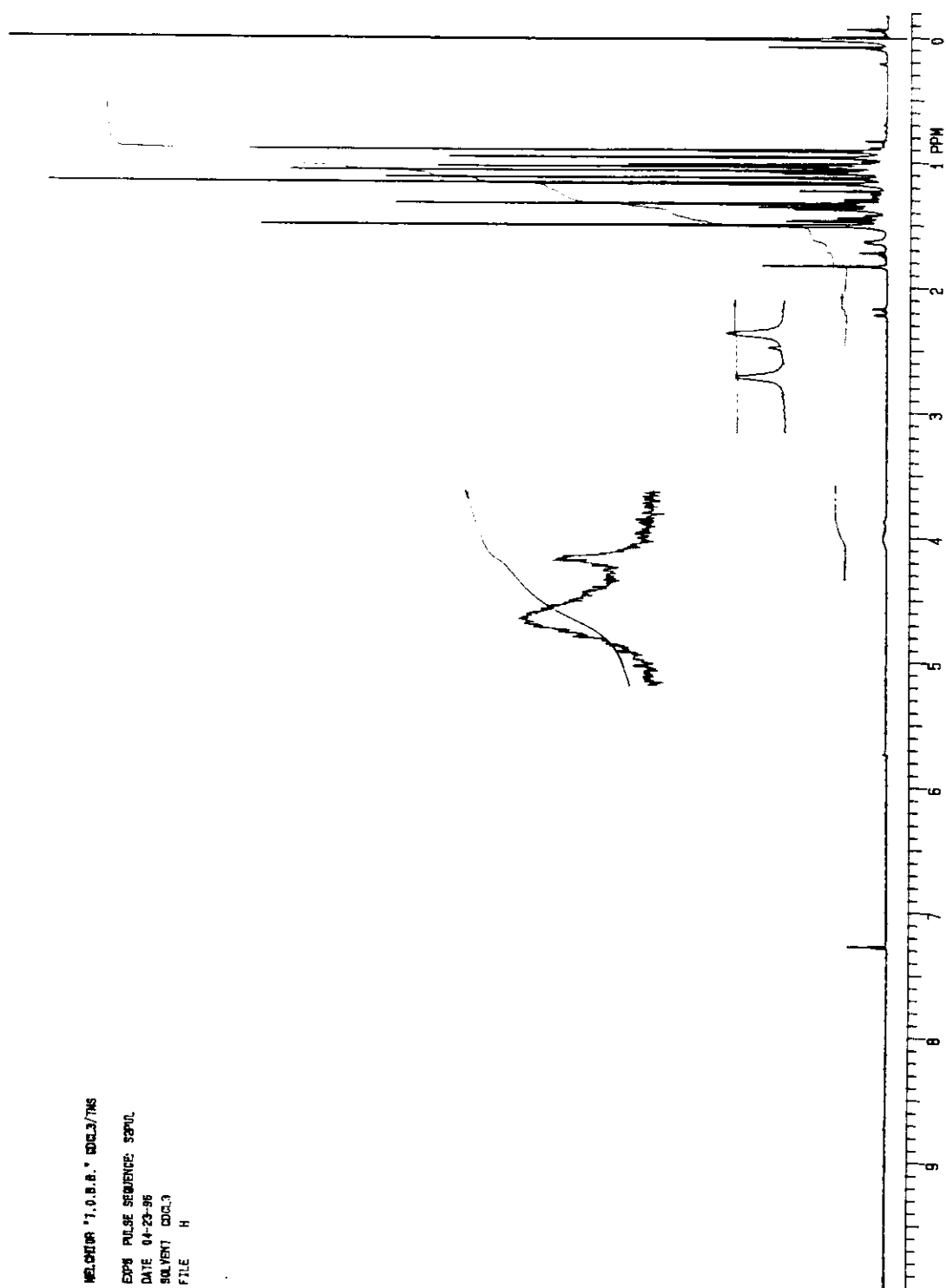
Espectro 37 - RMN - DEPT de 26d1 e 26d2



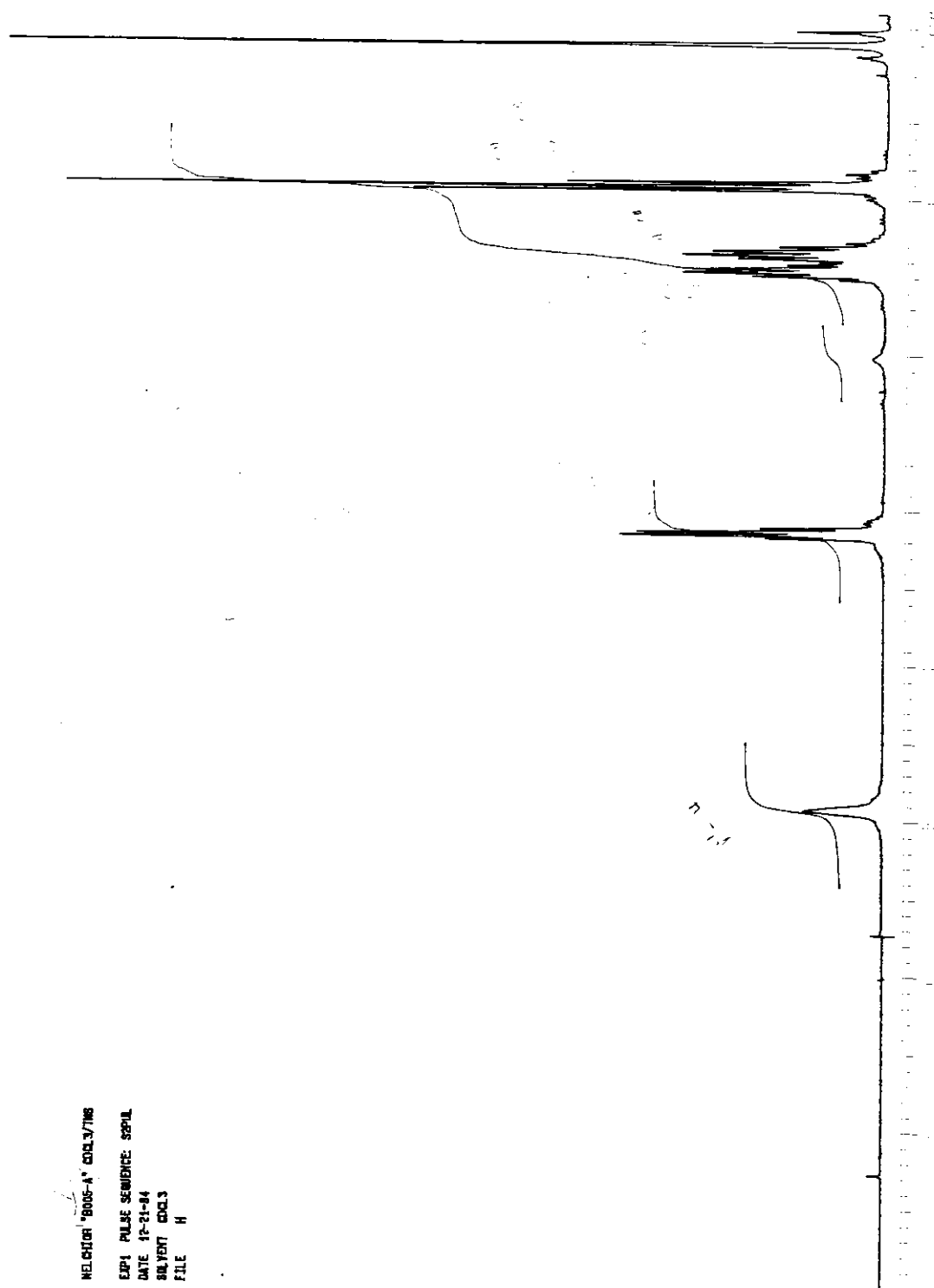
Espectro 38 - RMN - DEPT ampliado de 26d1 e 26d2



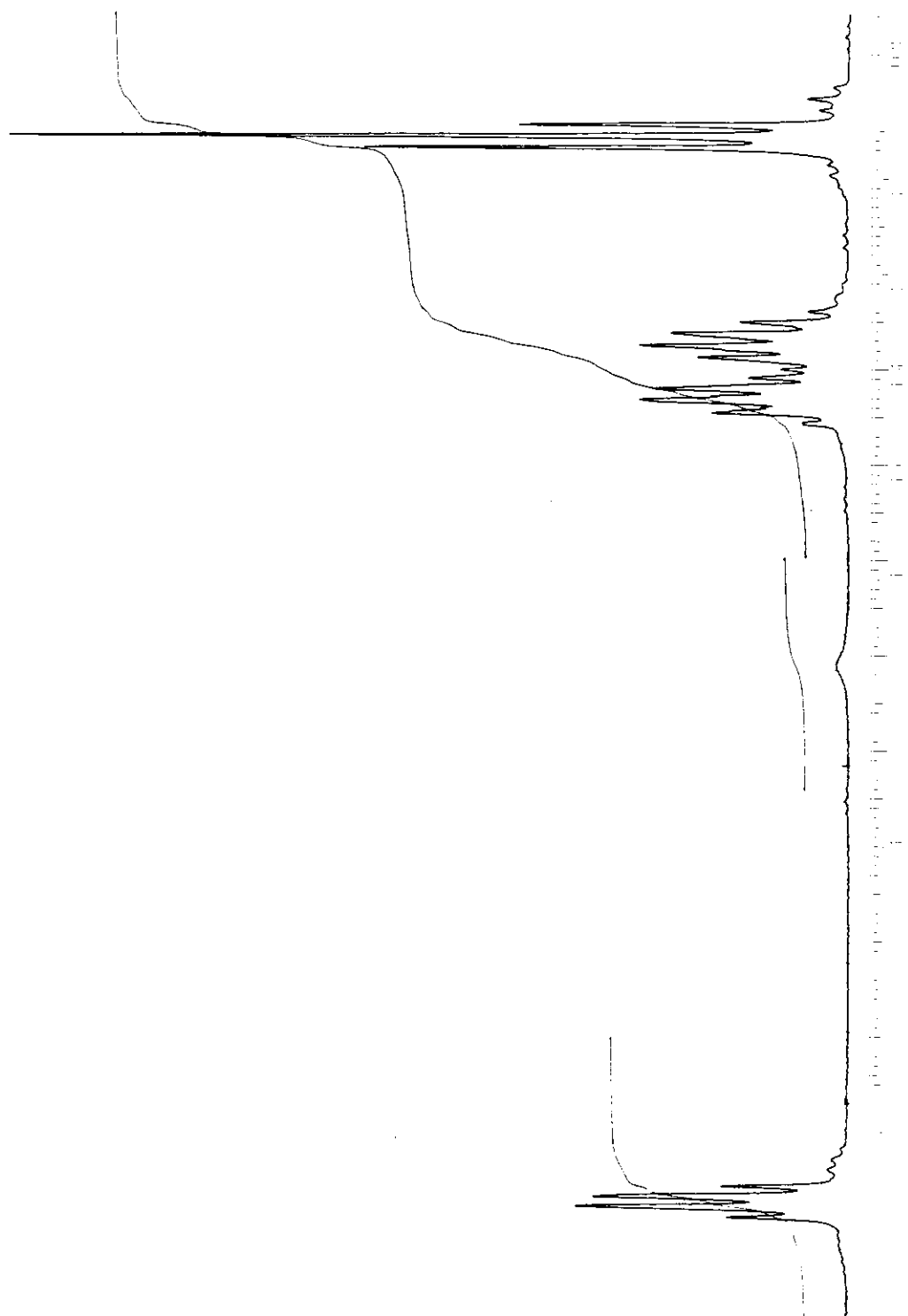
Espectro 39 - I.V. de 26e1 e 26e2



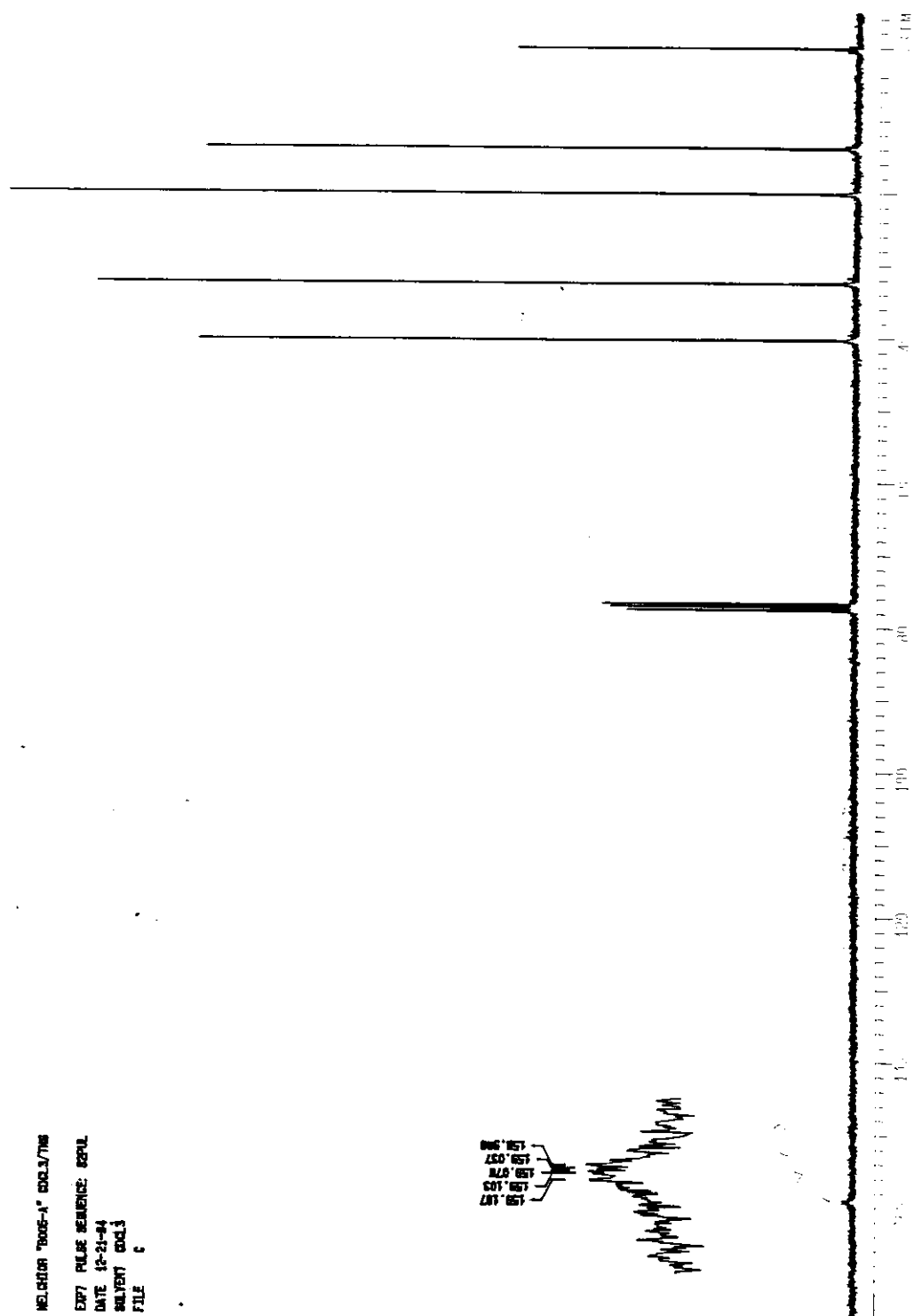
Espectro 40 - RMN ^1H de 26e1 e 26e2



Espectro 42 - RMN ^1H de 15d

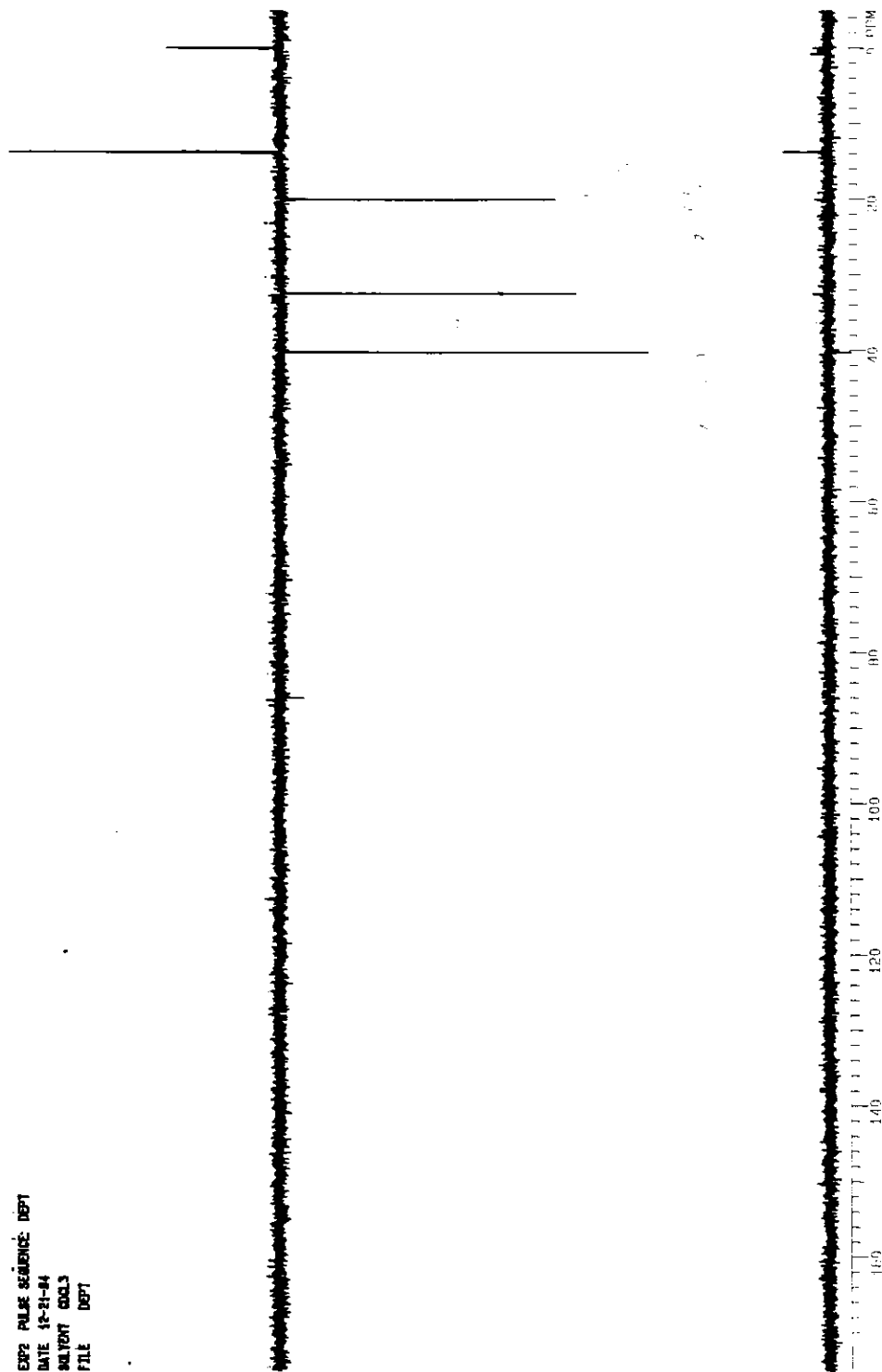


Espectro 43 - RMN ^1H ampliado de **15d**

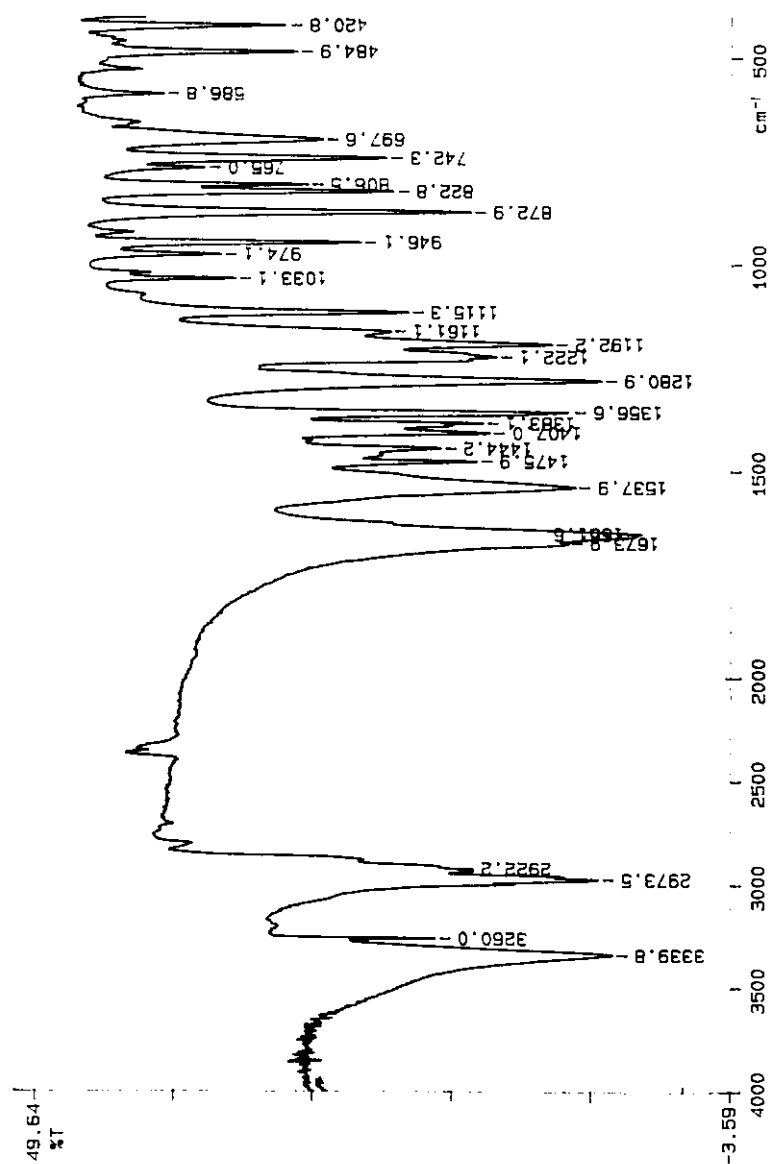


Espectro 44 - RMN ^{13}C de 15d

MELG101H "8005-A" CQCL3/7M6
 EXP2 PULSE SEQUENCE: DEPT
 DATE 12-21-84
 SOLVENT CQCL3
 FILE DEPT

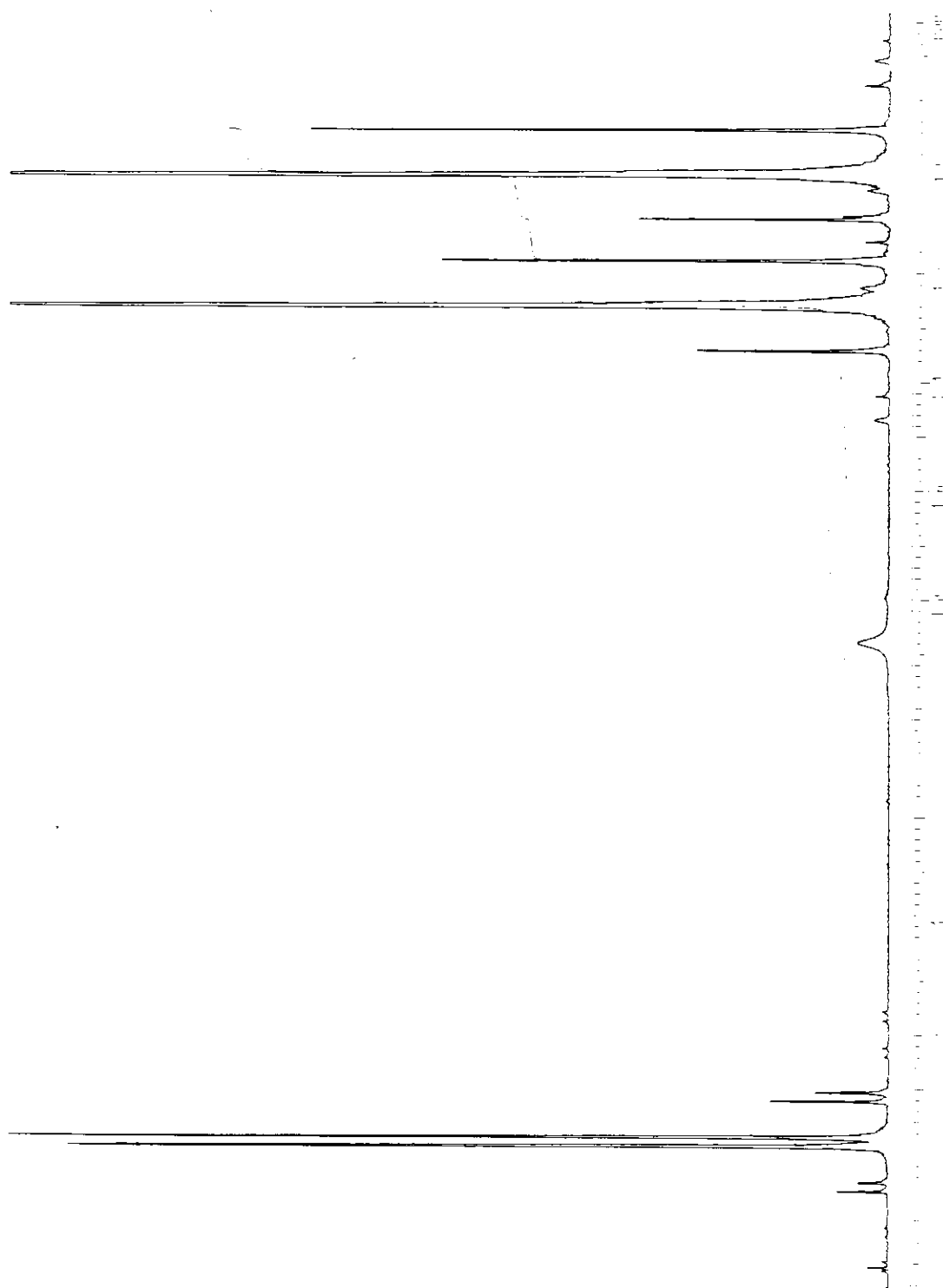


Espectro 45 - RMN - DEPT de 15d

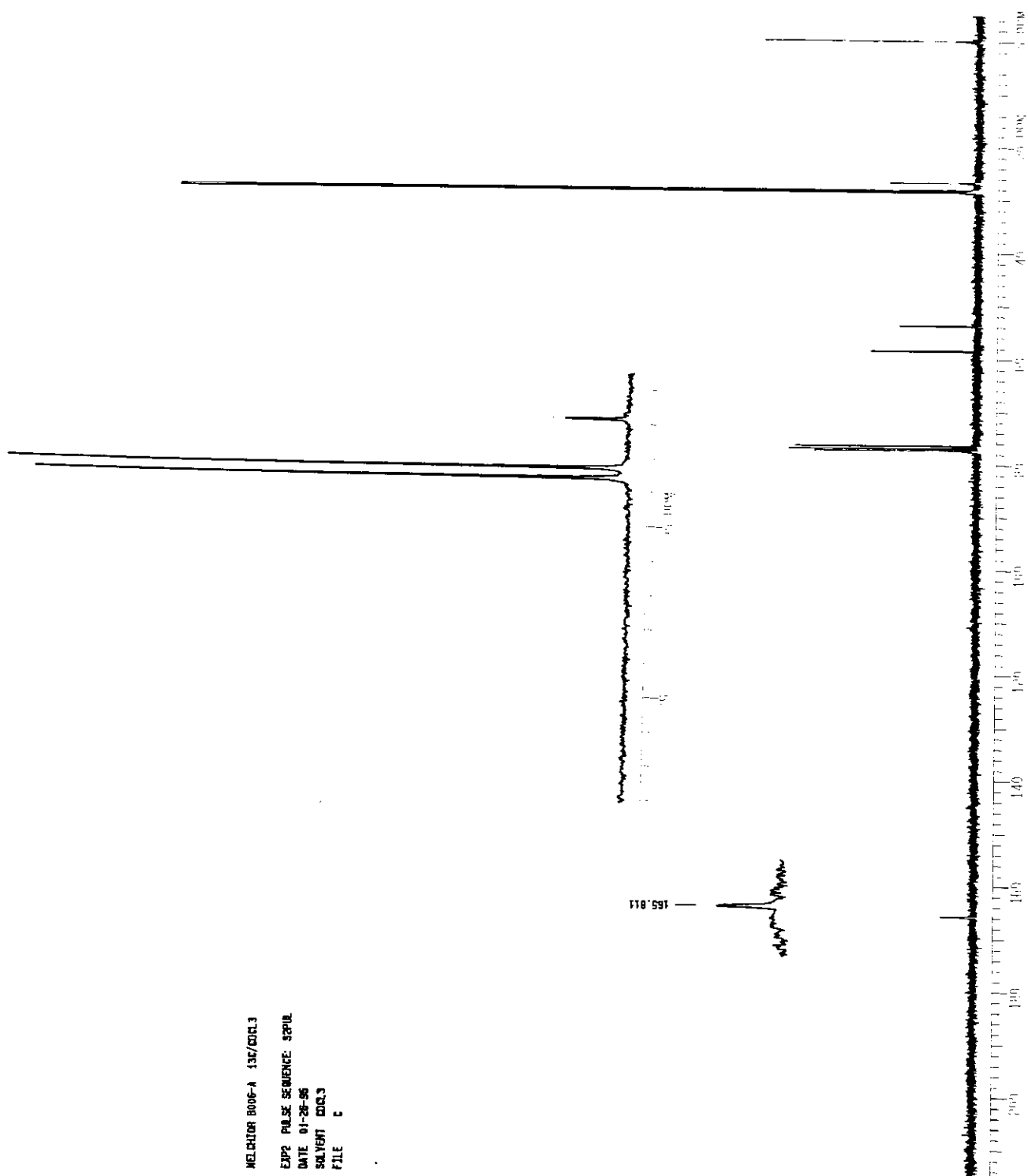


Espectro 46 - I.V. de 17a

WELCHOR 800F-A 4H/CDCL3
 EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL
 DATE 01-28-95
 SOLVENT CDCL3
 FILE H

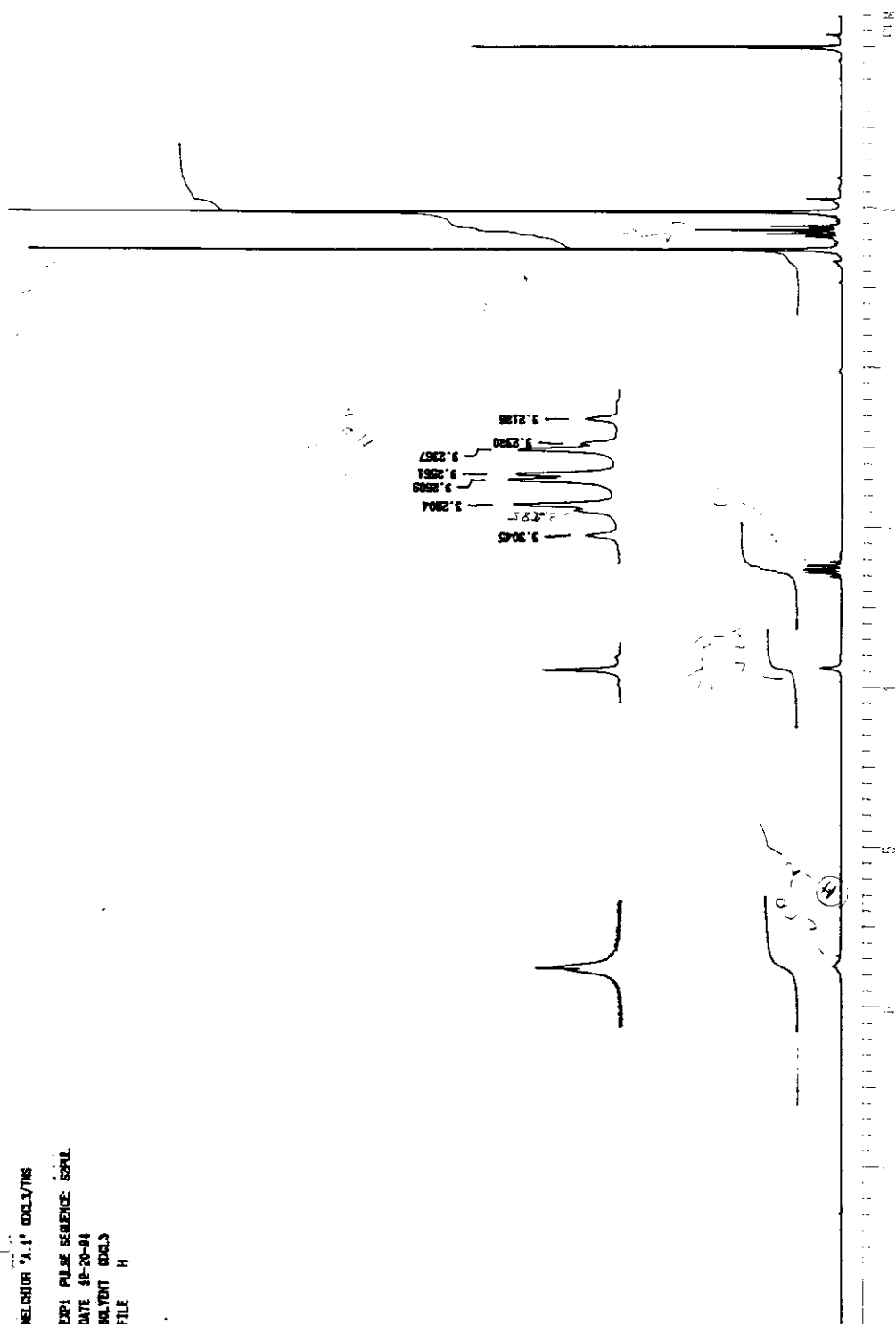


Espectro 48 - RMN ^1H ampliado de **17a**

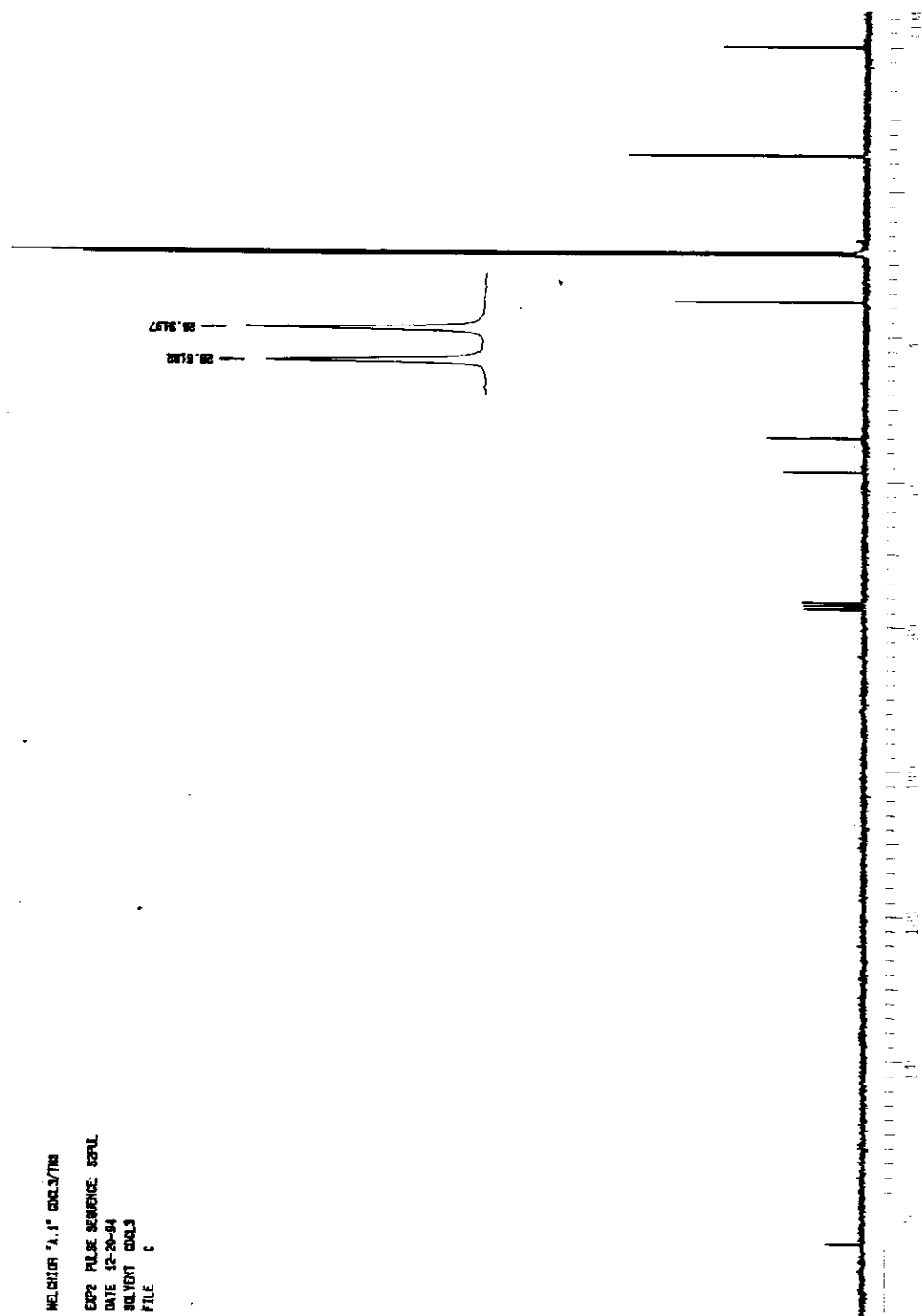


Espectro 49 - RMN ^{13}C de 17a

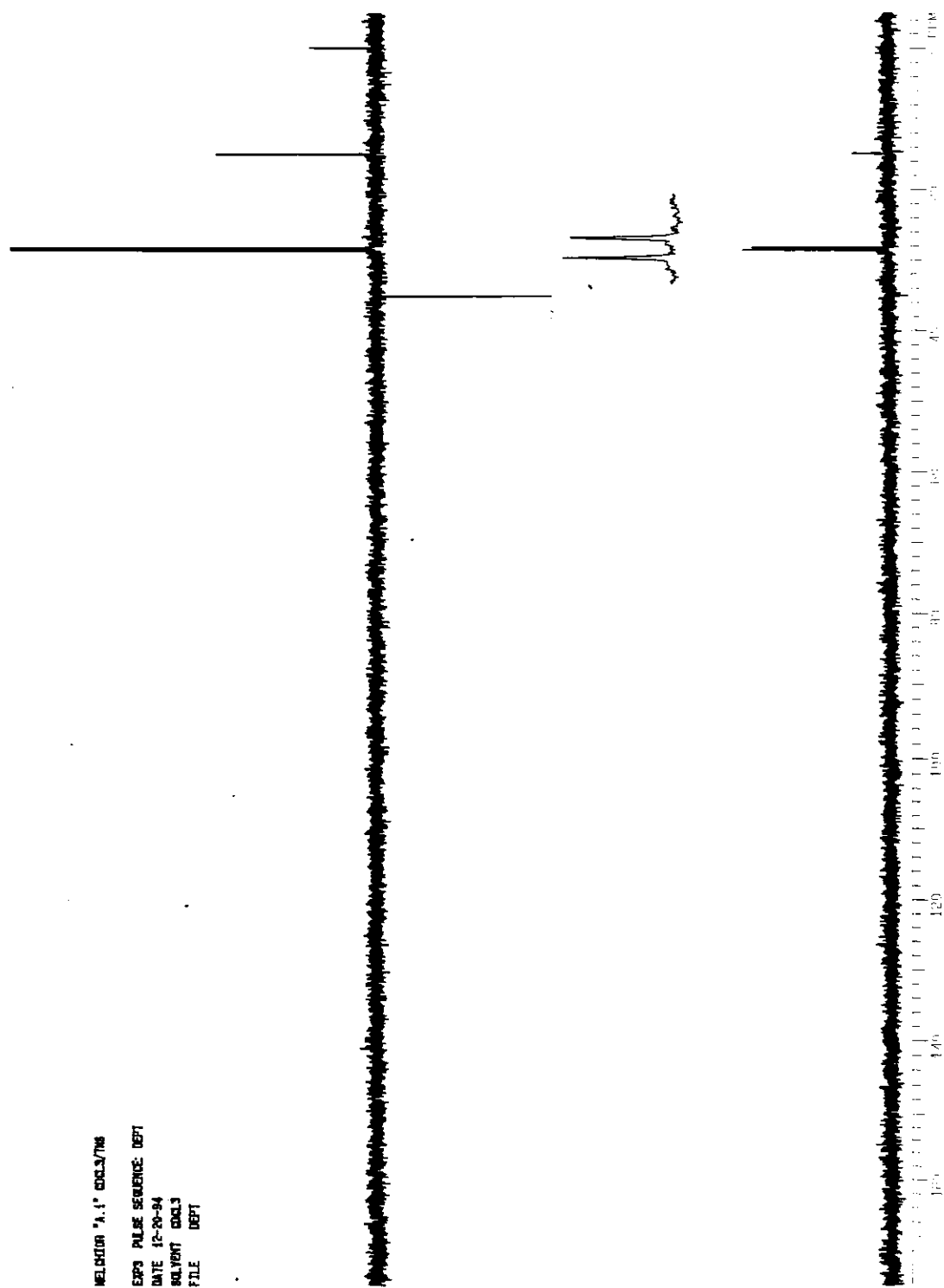
MELCOR "A" 1" CDCL₃/TMS
 EXP: PULSE SEQUENCE: zgpg30
 DATE 10-20-94
 SOLVENT CDCL₃
 FILE H



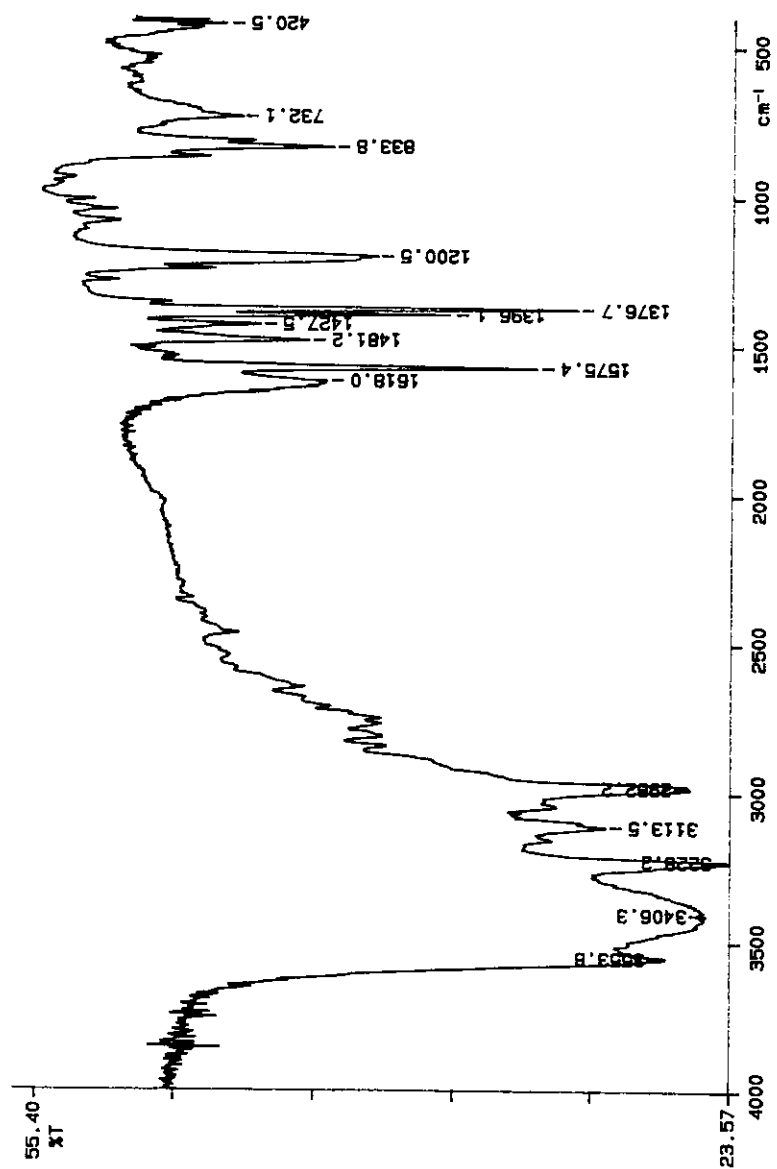
Spectro 51 - RMN ¹H de 17b



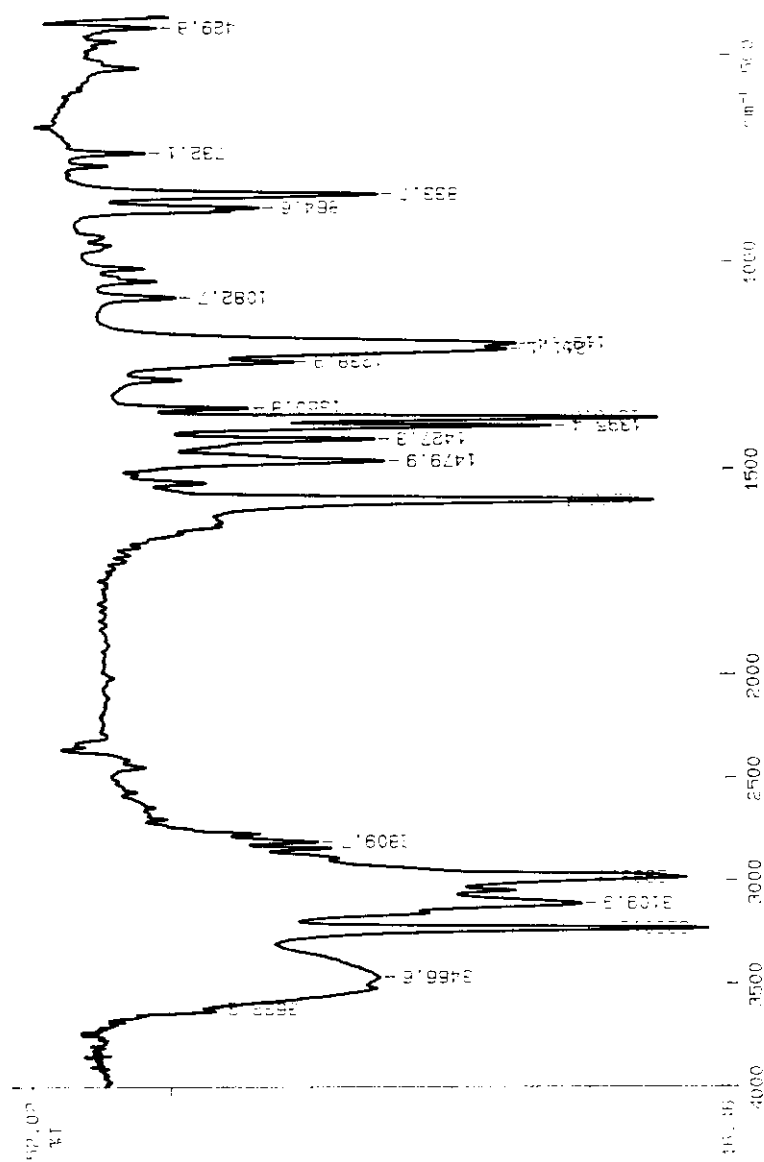
Espectro 52 - RMN ^{13}C de 17b



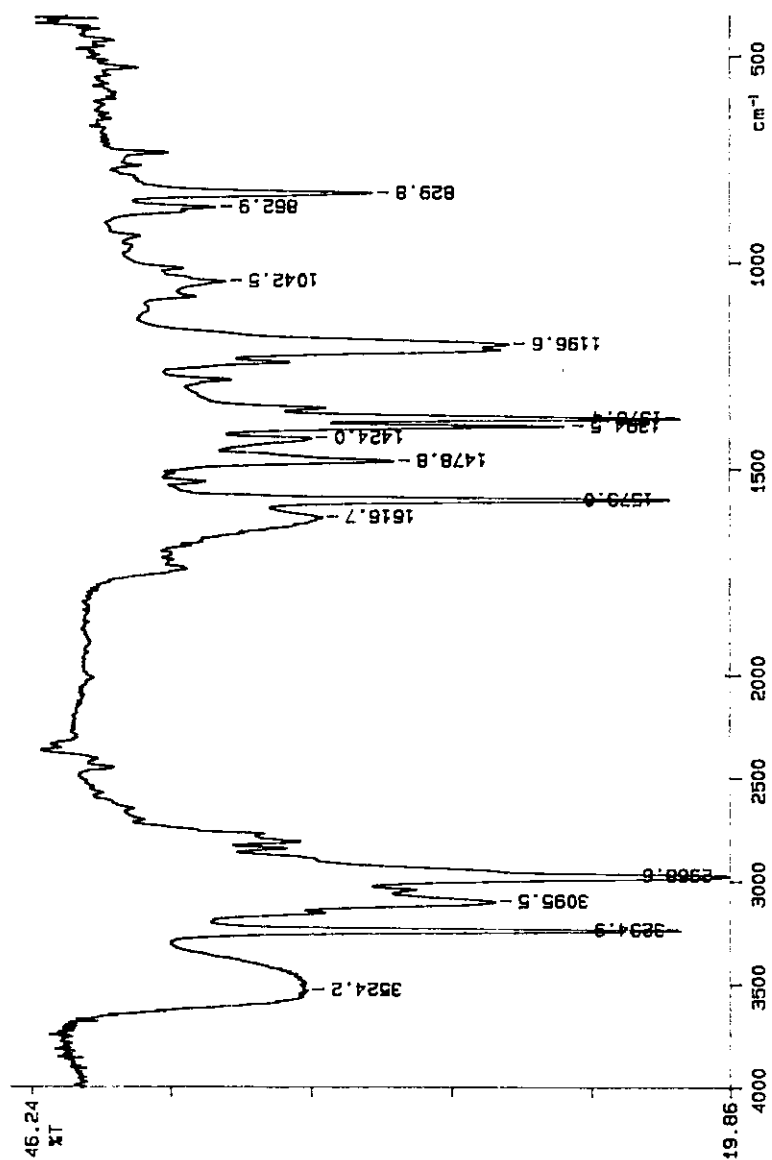
Espectro 53 - RMN - DEPT de 17b



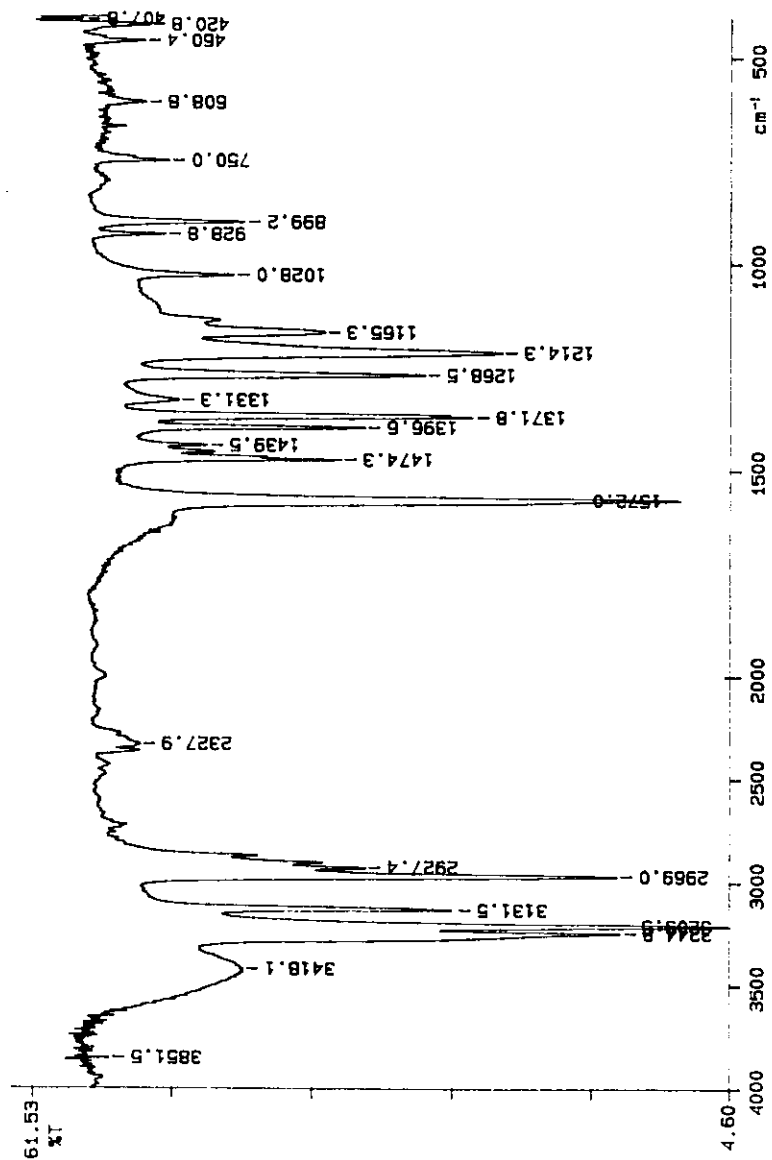
Espectro 54 - I.V. de 30a



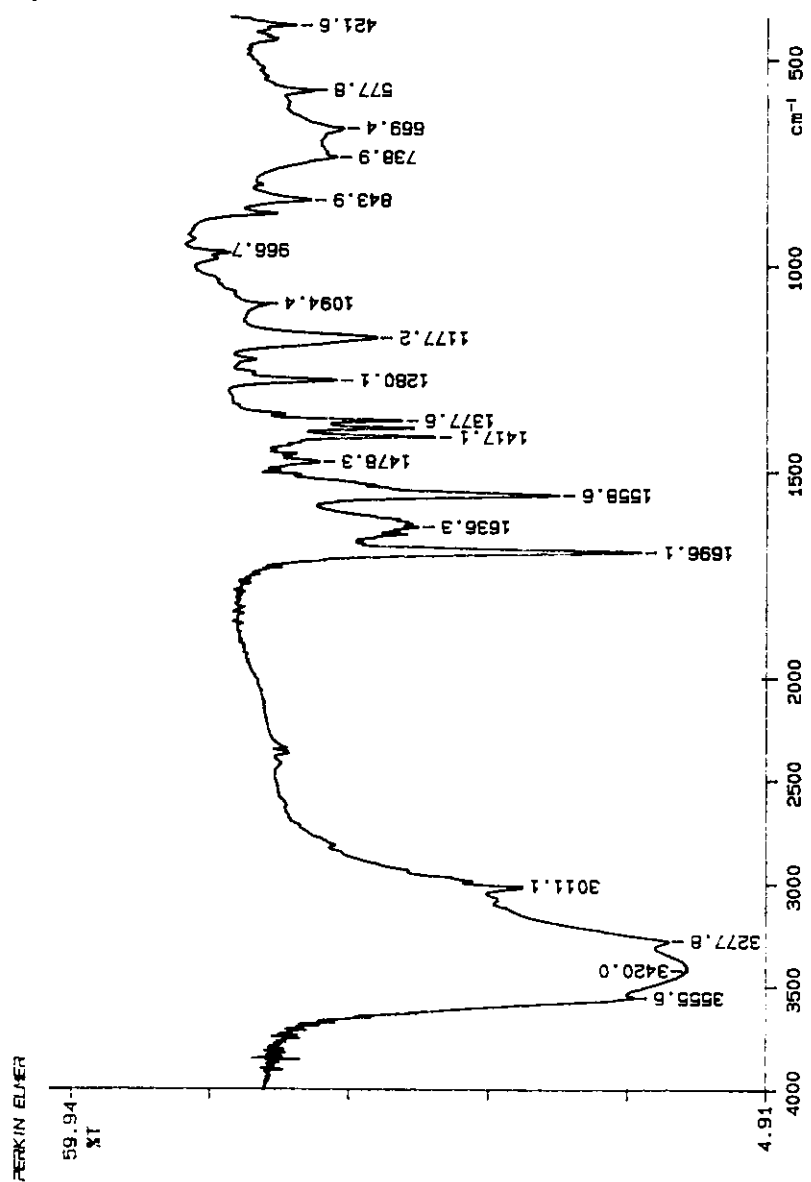
Espectro 55 - I.V. de 30b



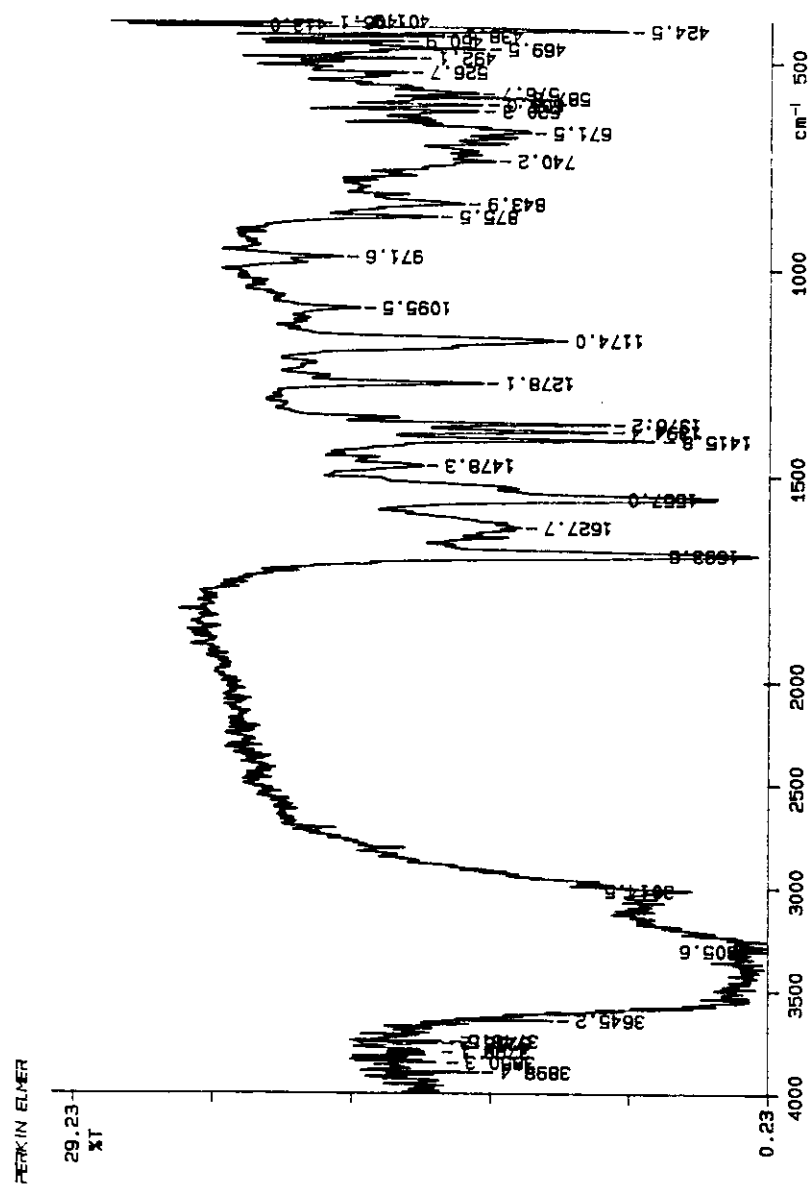
Espectro 56 - I.V. de 30c



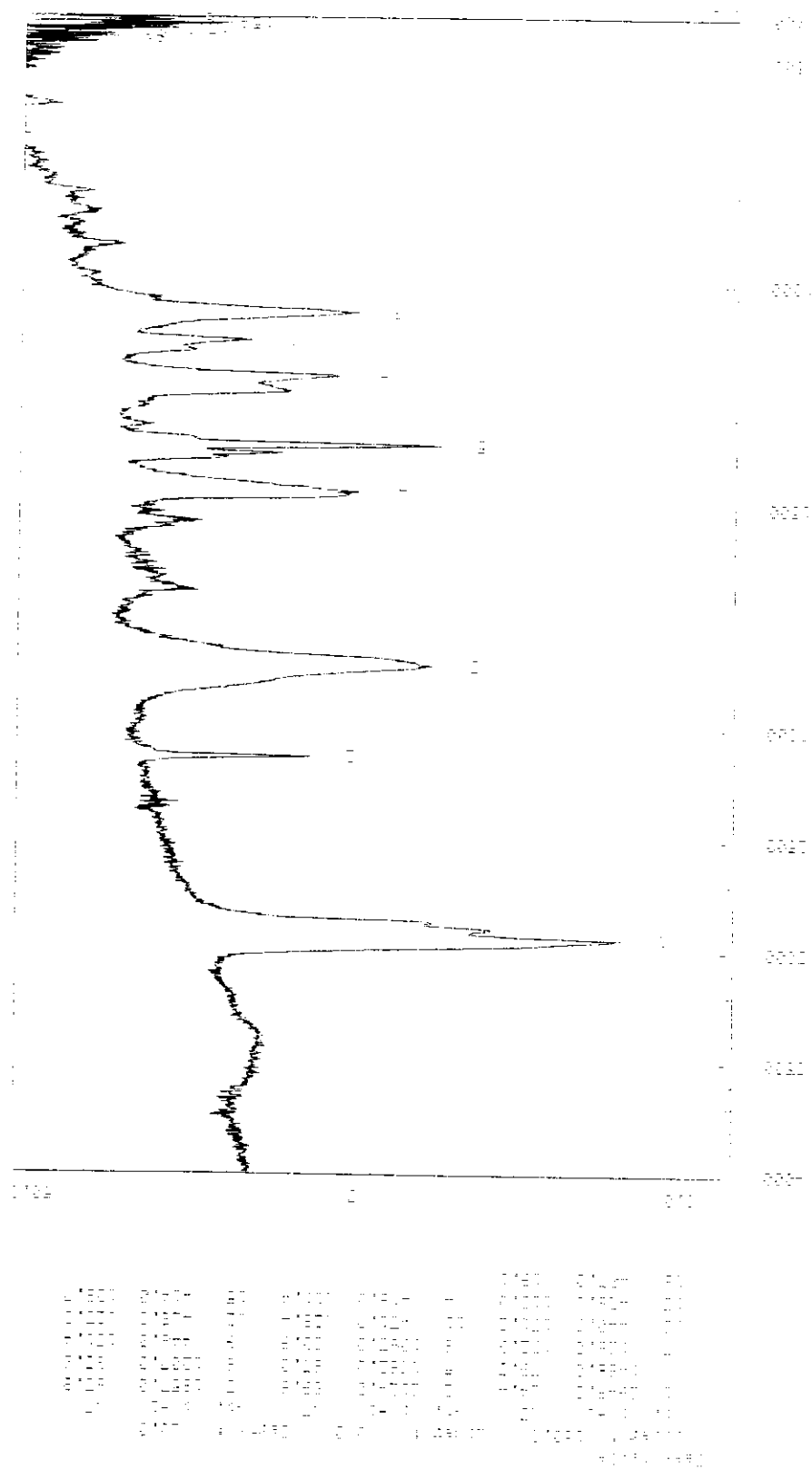
Espectro 57 - I.V. de 30d



Espectro 58 - I.V. do dicloreto de cobalto bis(metilsemicarbazida)

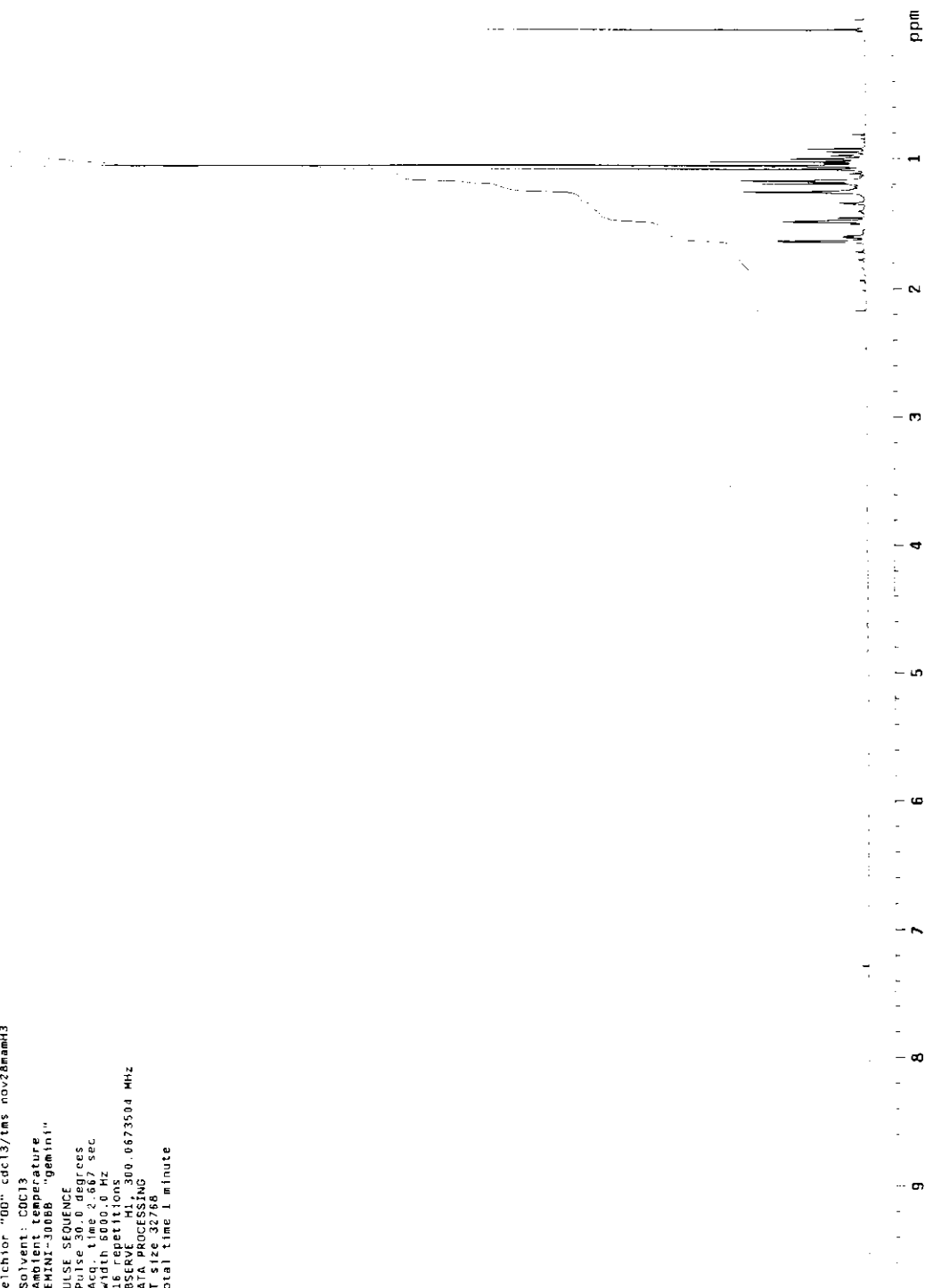


Espectro 59 - I.V. do dicloreto de cobalto bis(etilsemicarbazida)



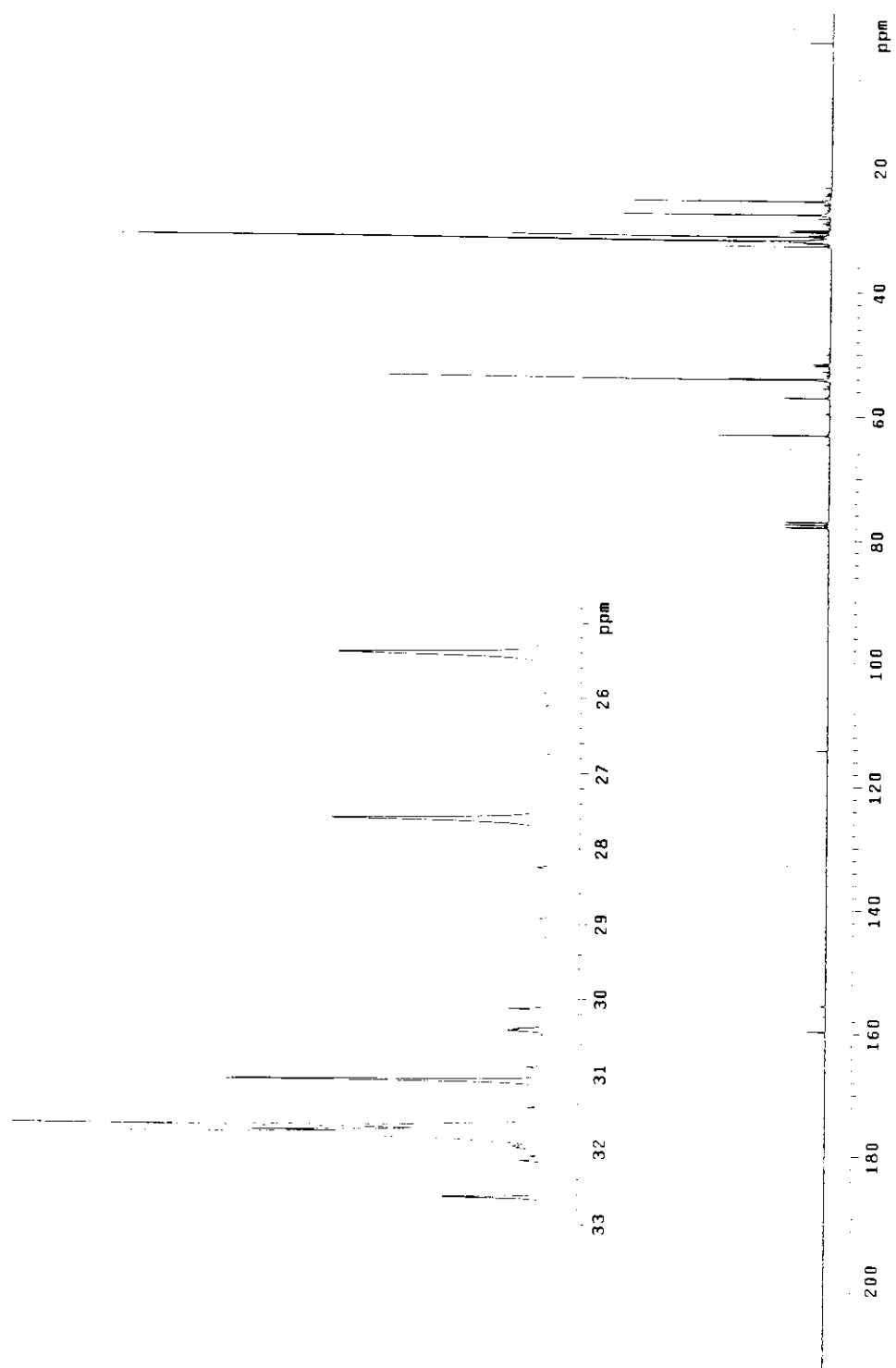
Espectro 60 - I.V. de 2c

Melchlor "00" cdc13/tms nov28amh3
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-100BB "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 pulse 30.0 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE 11.300.6673504 MHz
 DATA PROCESSING
 FT 12.3078
 Total time 1 minute

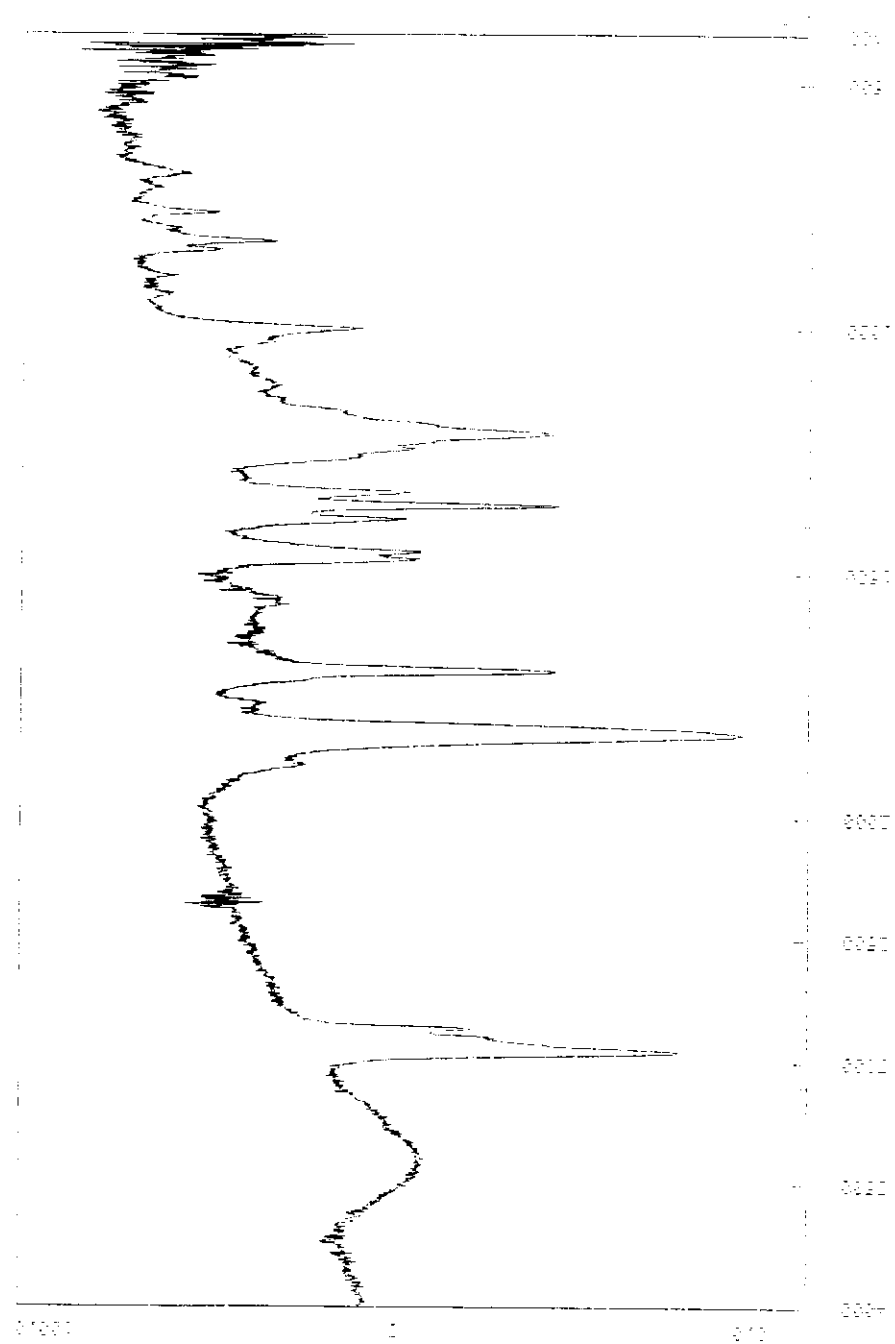


Espectro 61 - RMN ¹H de 2c

Meichlor "D0" cdc13/tms no428mac3

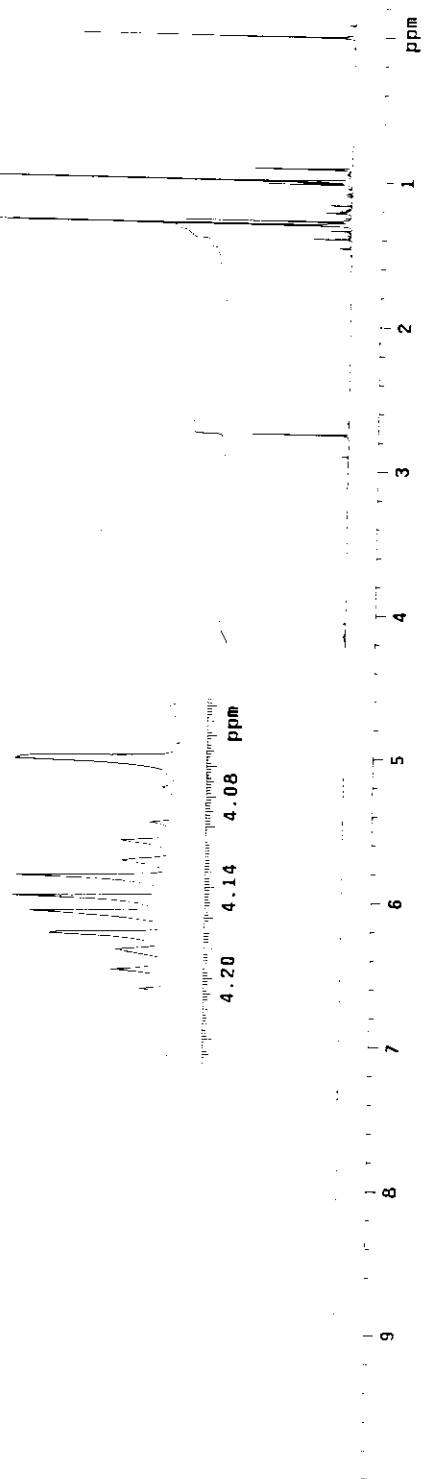


Espectro 62 - RMN ^{13}C de 2c



Espectro 63 - I.V. de 1a

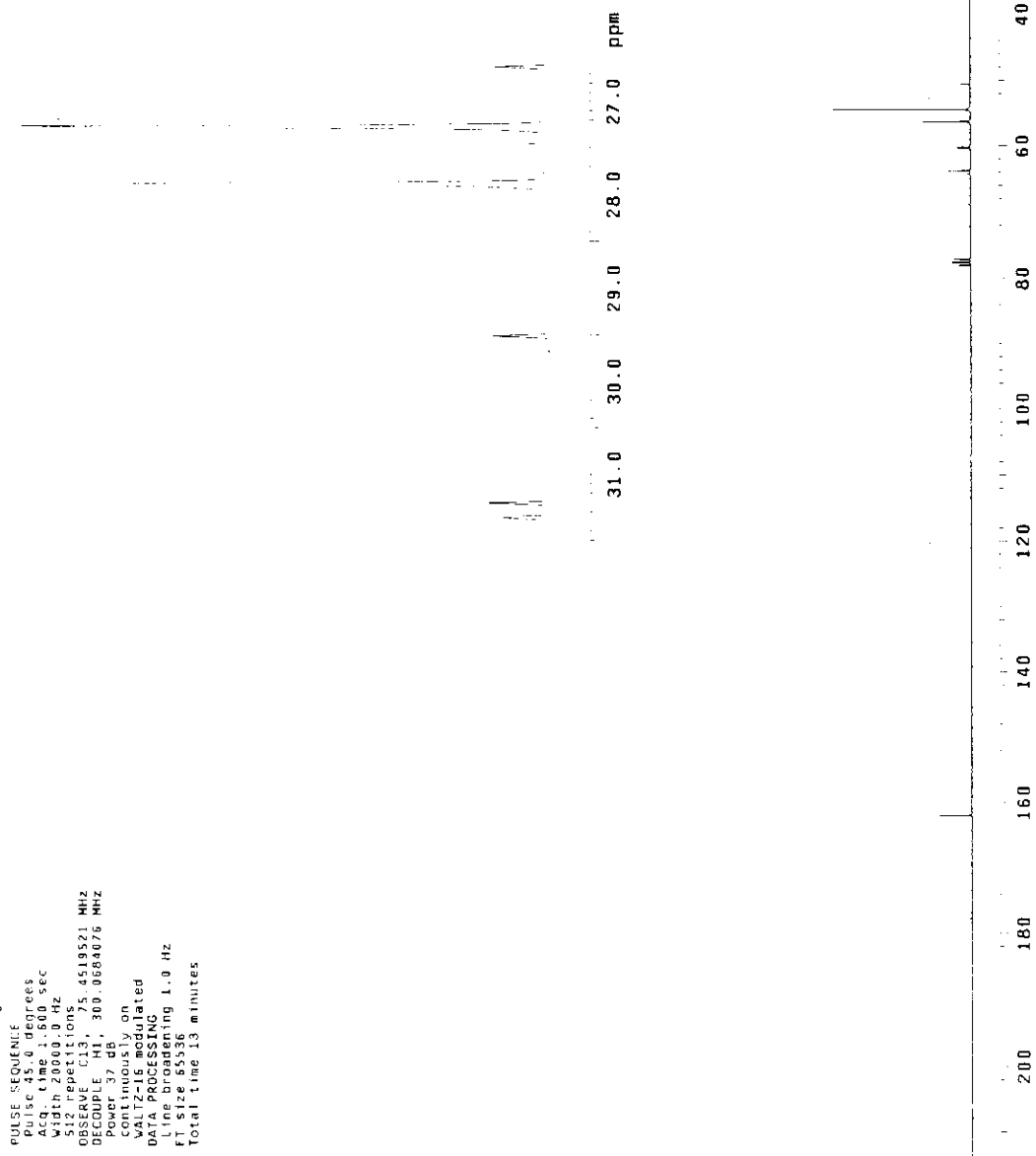
Melchior "AZI" cdcl3/tms nov28mmh2
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300BB "gemin1"
 PULSF SEQUENCE
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 5000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0573423 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 32768
 Total time 1 minute



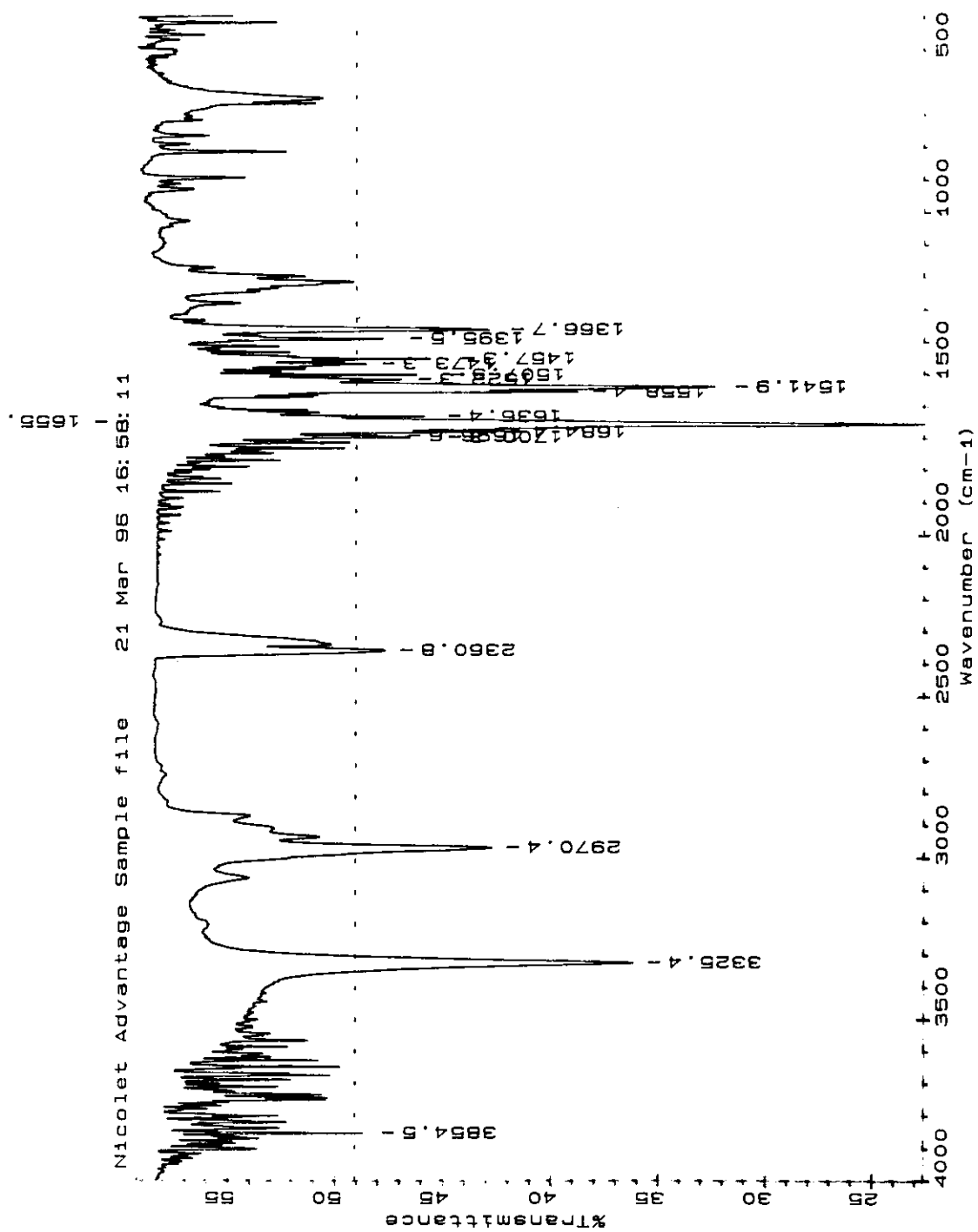
Espectro 64 - RMN ^1H de 1

Helictor "AZI" cdc13/tms nov28mar02

Solvent: CDCl3
Acquisition temperature:
GEMINI-300AB "gemin1"
PULSE SEQUENCE
zgpg30
AQ: 4.15000000
RG: 1600
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.00
PR: 1.00
DE: 1.00
TE: 1.00
F1 size 65536
Total time 13 minutes

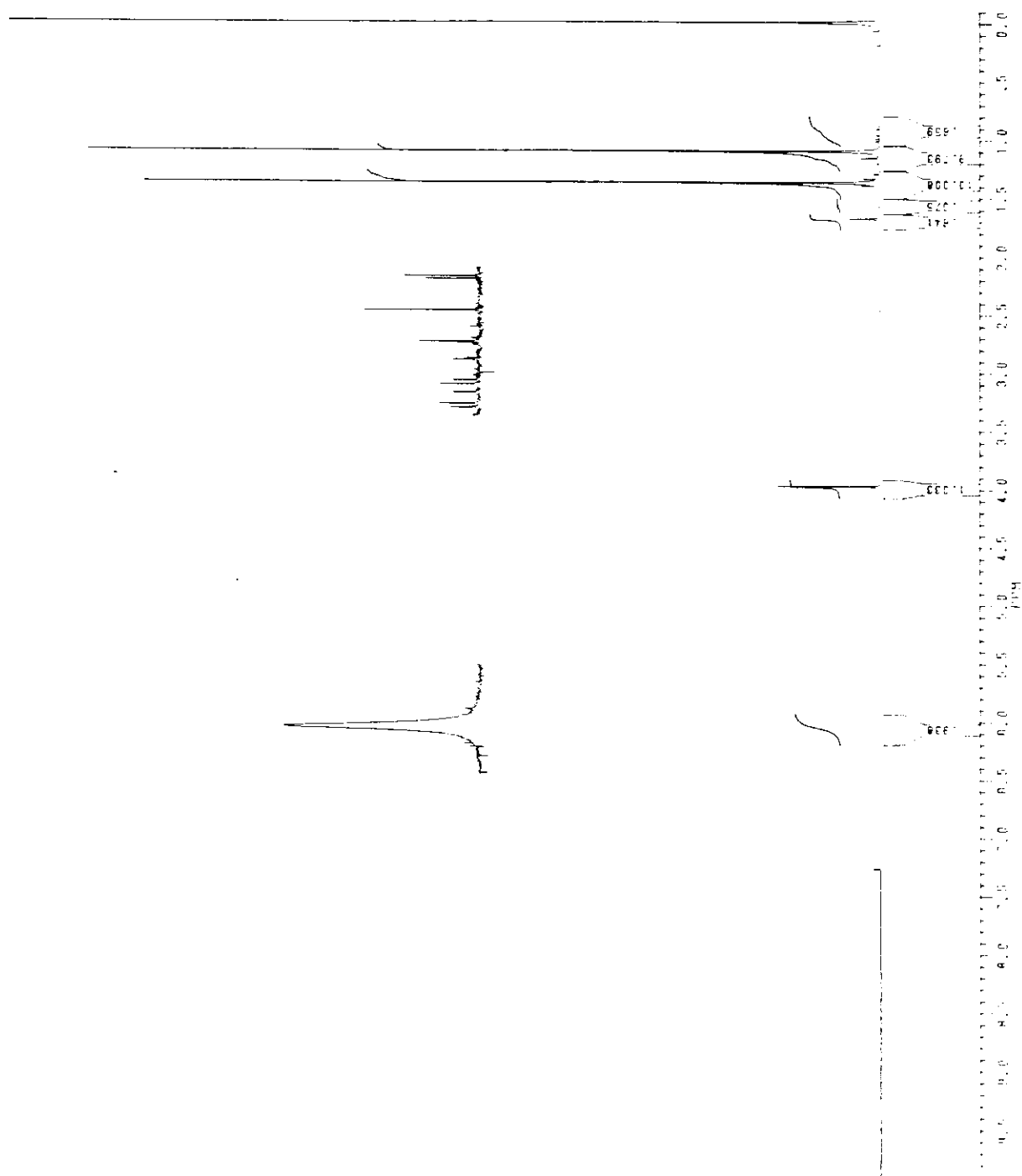


Espectro 65 - RMN ^{13}C de 1a

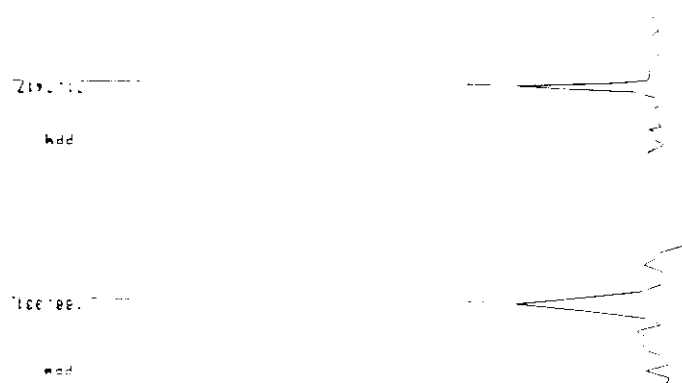


Espectro 66 - I.V. de 33b

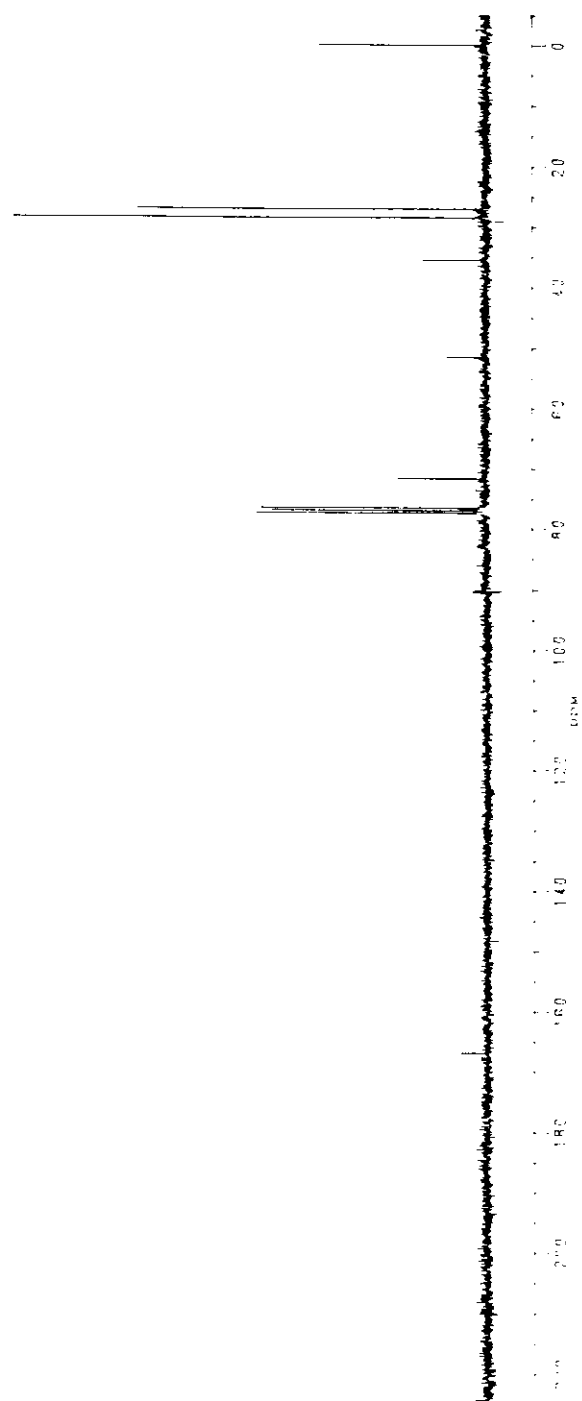
MELCHIOR DEV.ETIL-AZIV. 1H/CDCl3



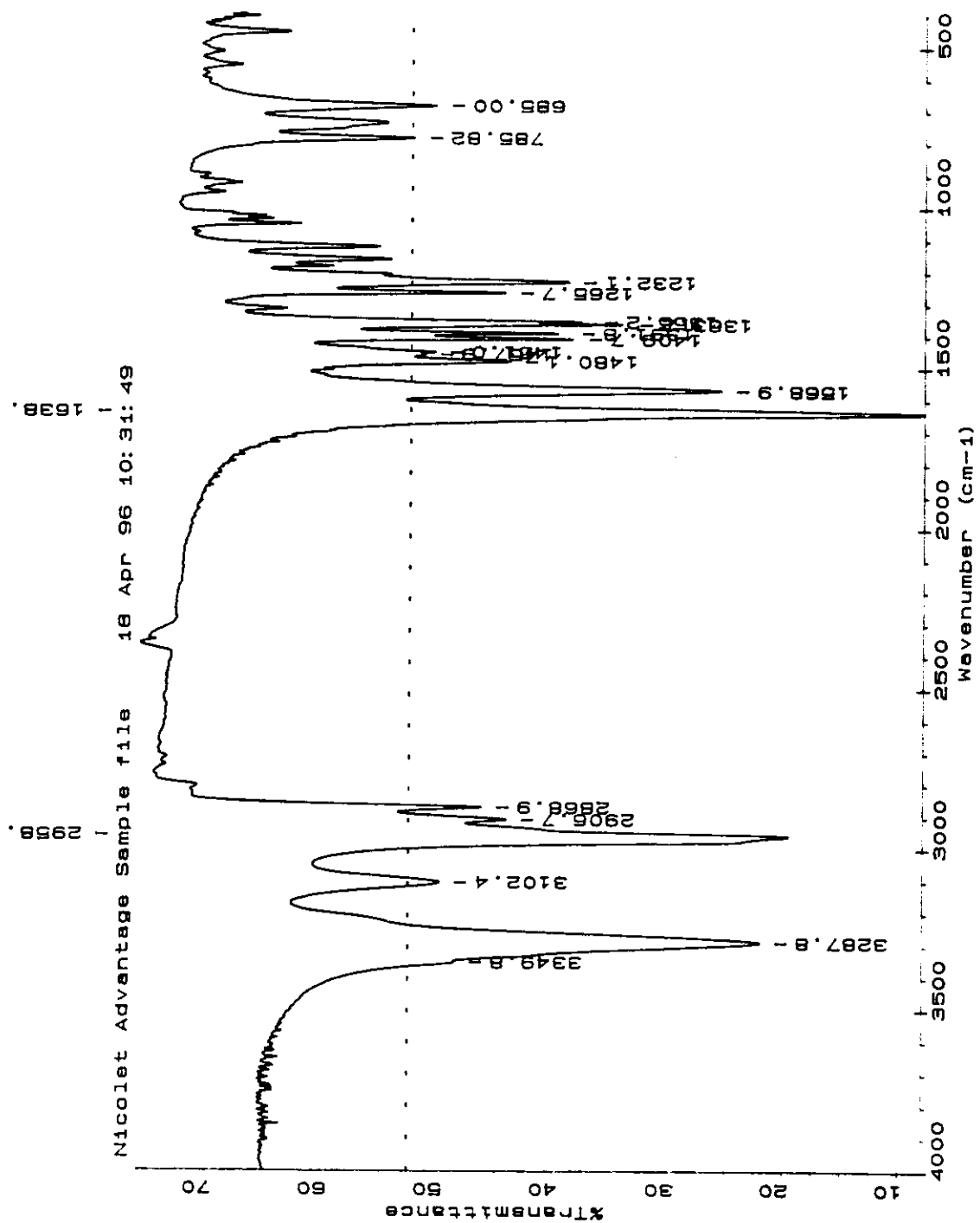
Espectro 67 - RMN ^1H de **33b**



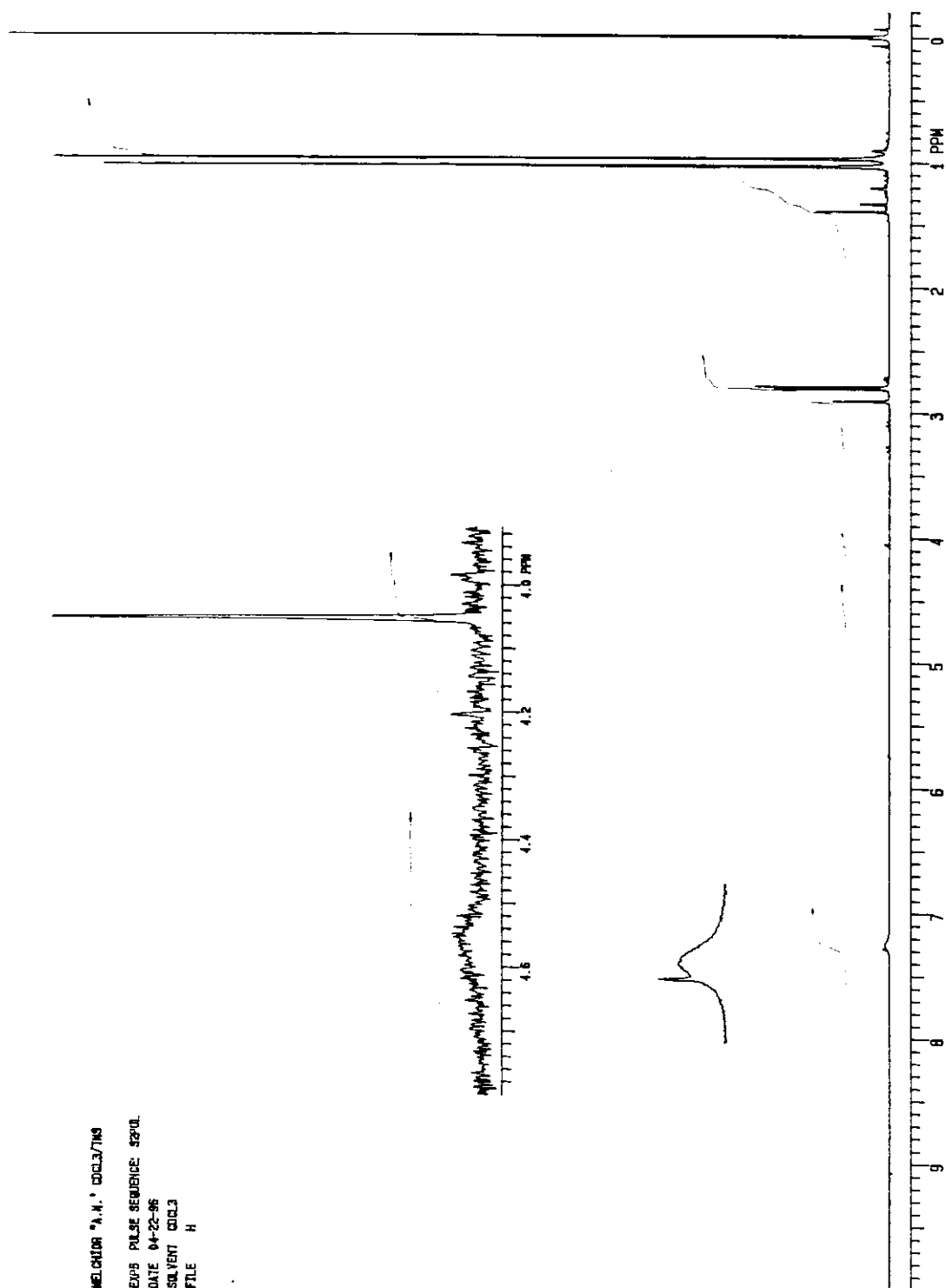
RF[010P 0FV, F71]-A71V, 13C/00M12



Espectro 68 - RMN ^{13}C de **33b**

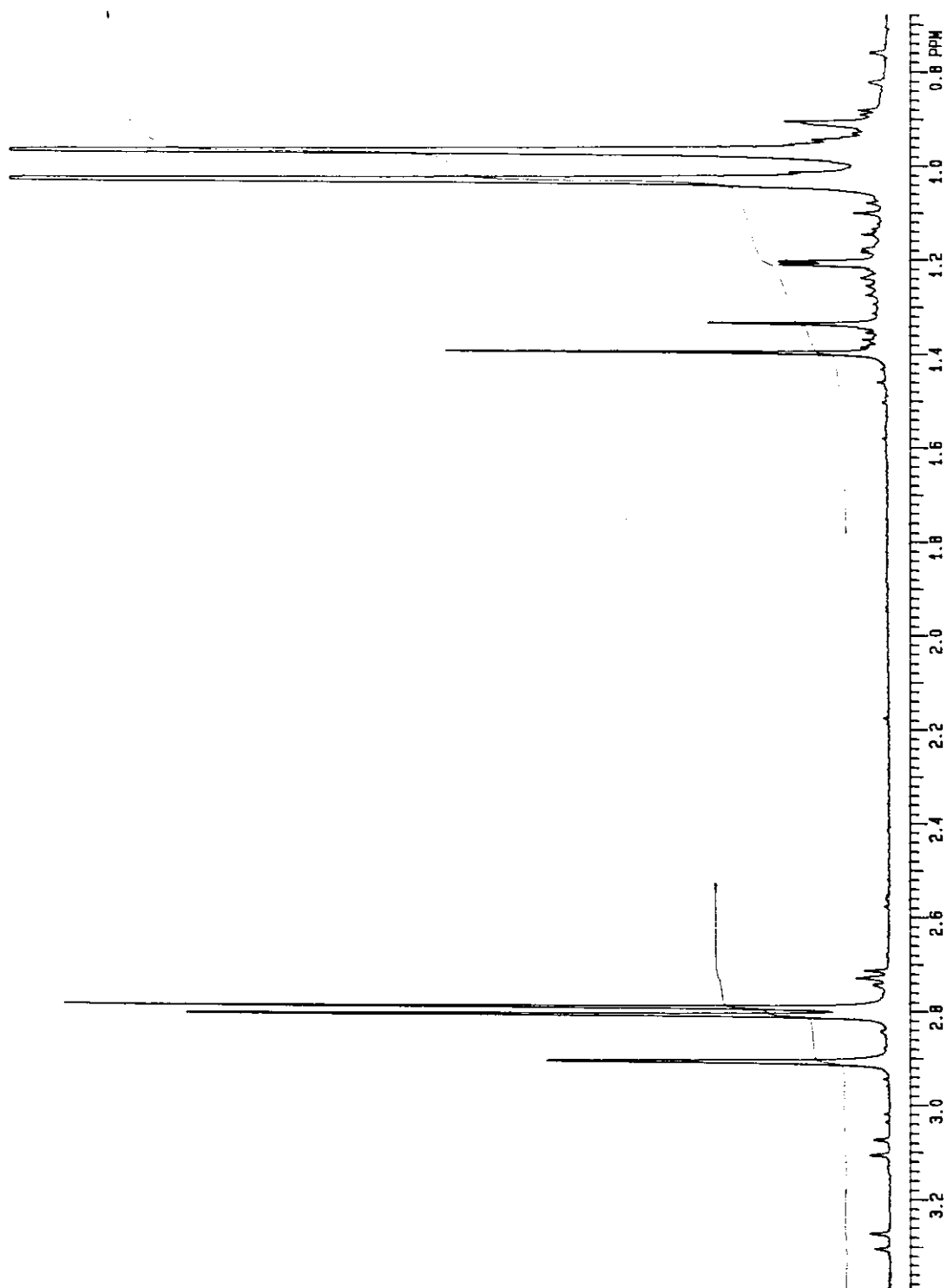


Espectro 69 - I.V de 35a



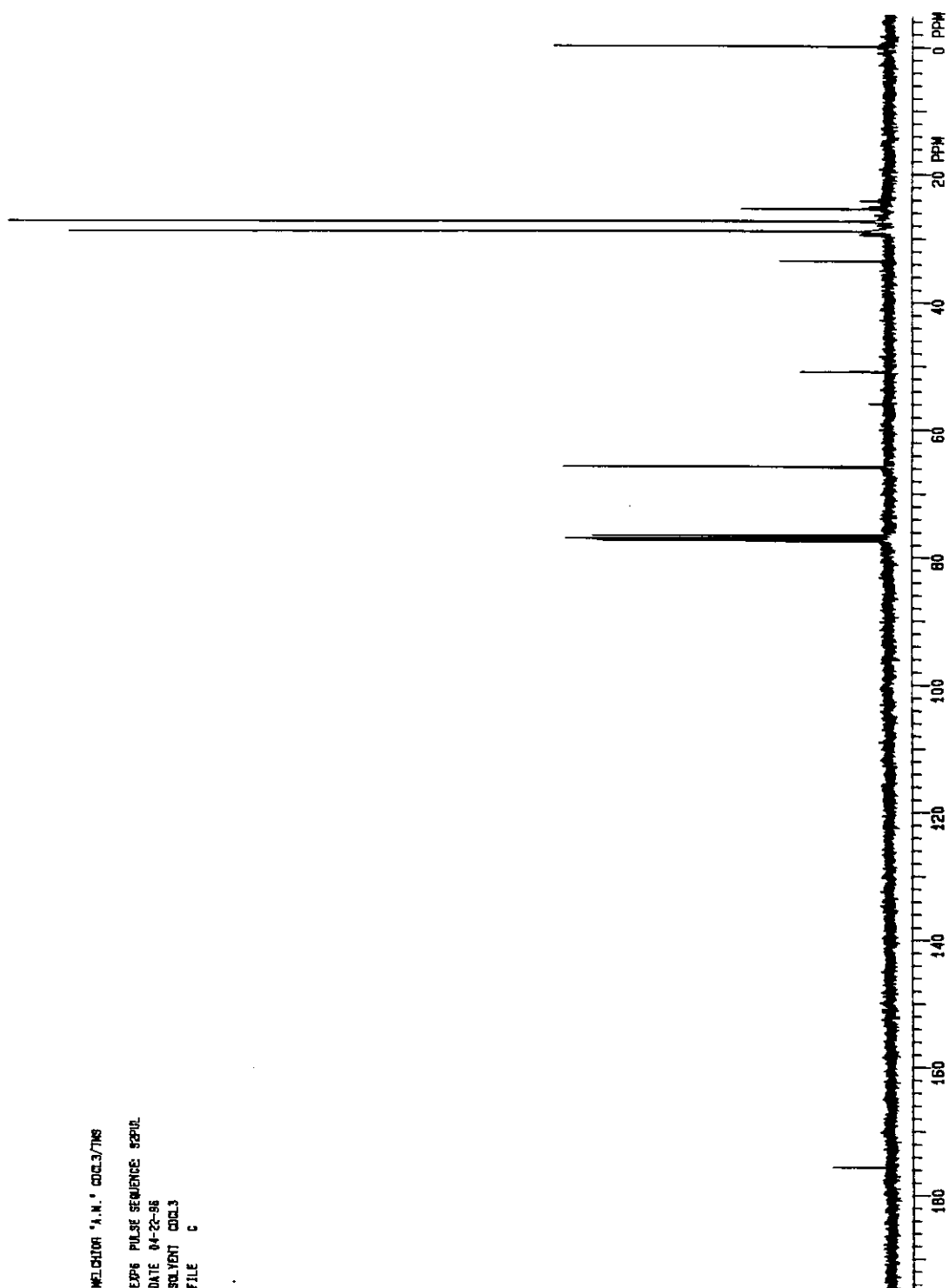
NUCLEON "A.A." CDCl₃/TMS
 EUPB PULSE SEQUENCE: zgpg30
 DATE 04-22-96
 SOLVENT CDCl₃
 FILE H

Espectro 70 - RMN ¹H de 35a



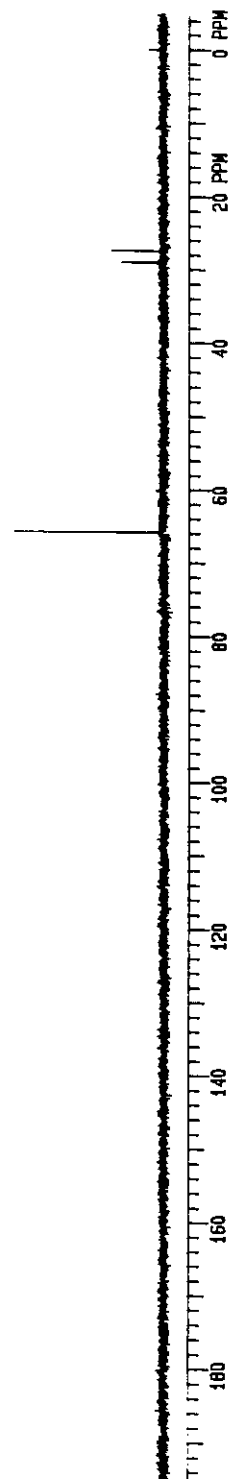
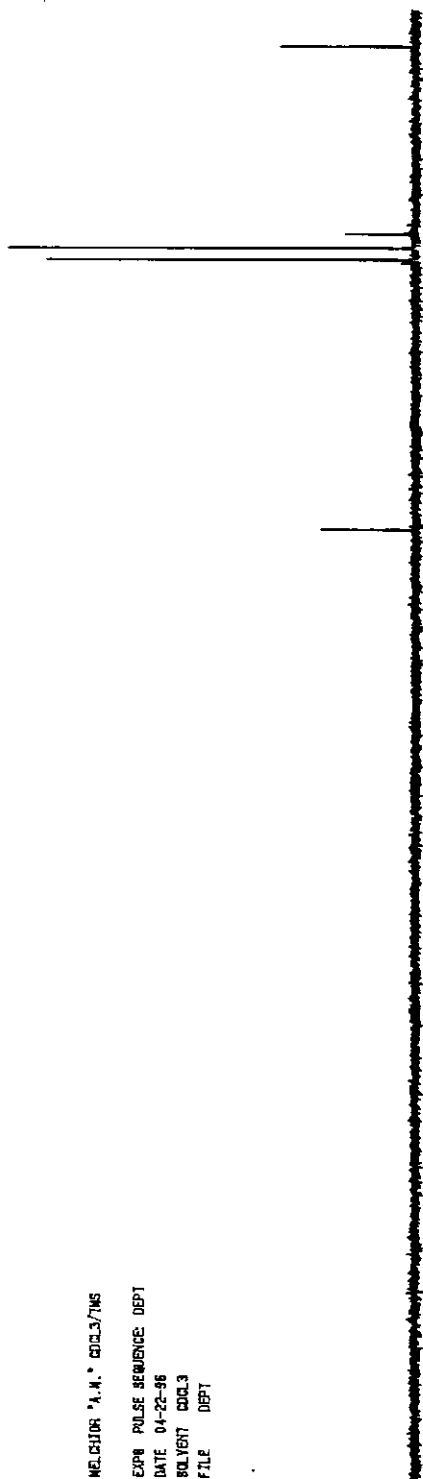
Espectro 71 - RMN ^1H ampliado de **35a**

WELCHOR 'A.N.' C003/7NS
EPP6 PULSE SEQUENCE: zgpg30
DATE 04-22-98
SOLVENT C003
FILE C

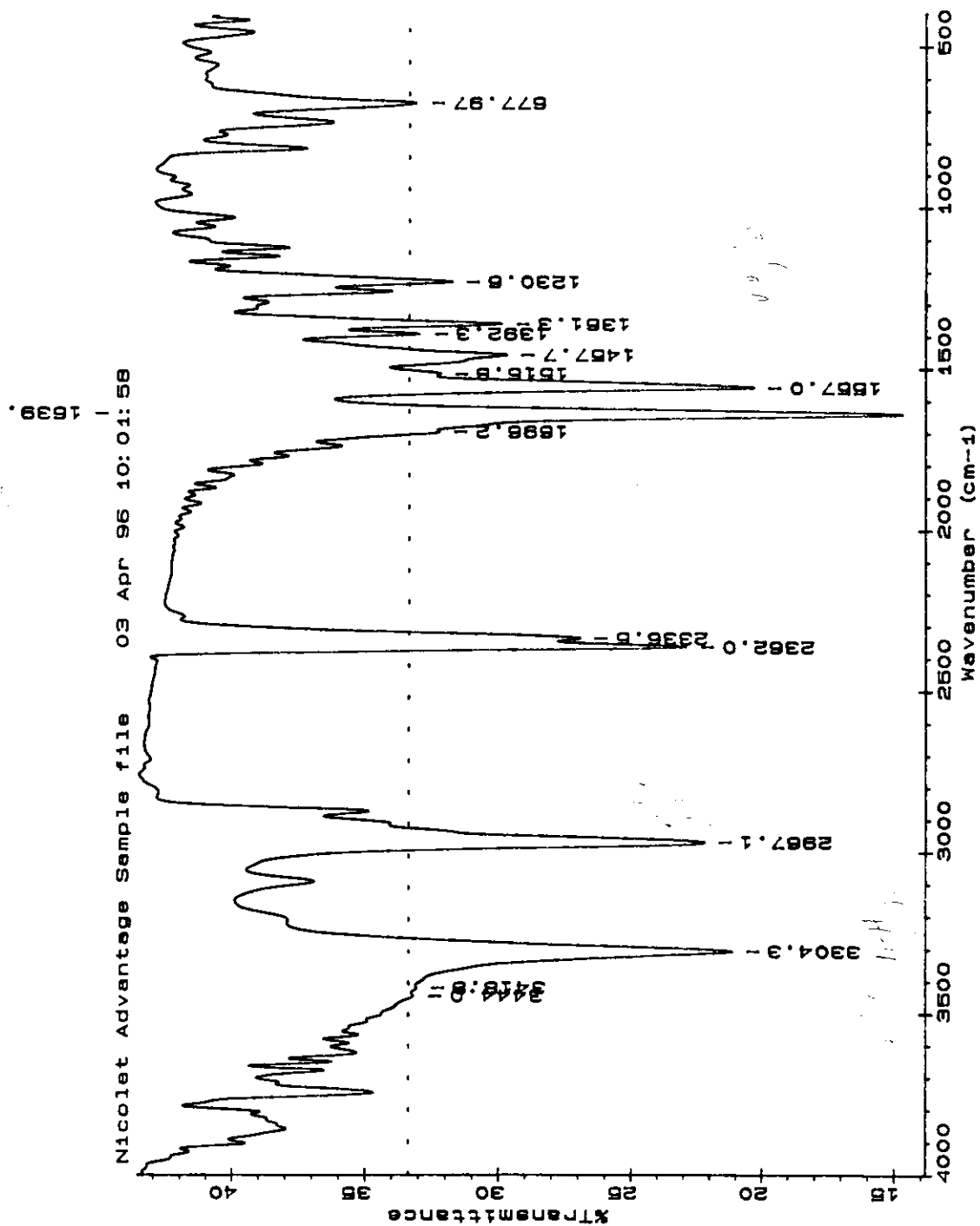


Espectro 72 - RMN ^{13}C de 35a

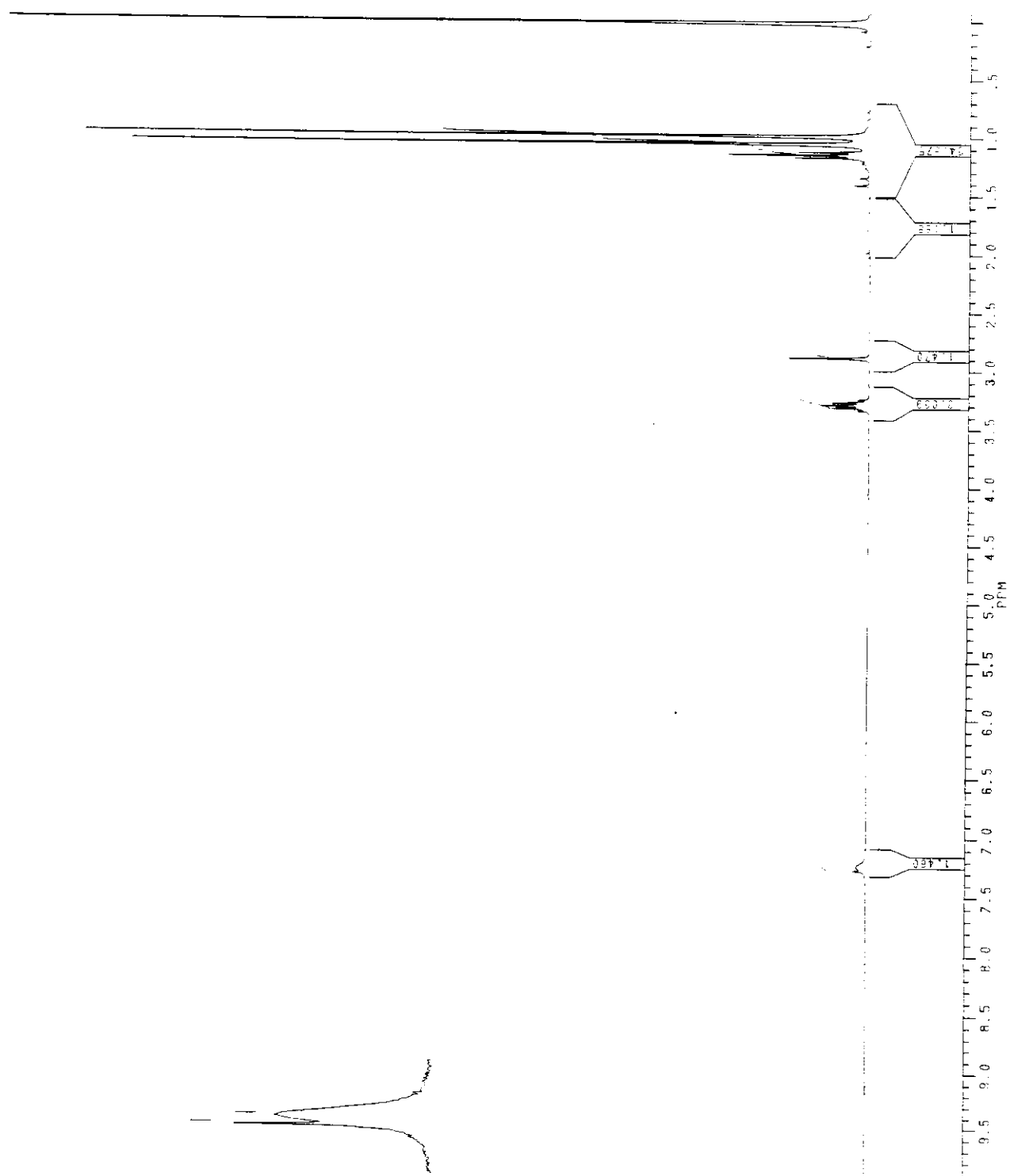
MEJ0101 'A.M.' C0033/TMS
EXP# PULSE SEQUENCE DEPT
DATE 04-22-96
SOLVENT C0013
FILE DEPT



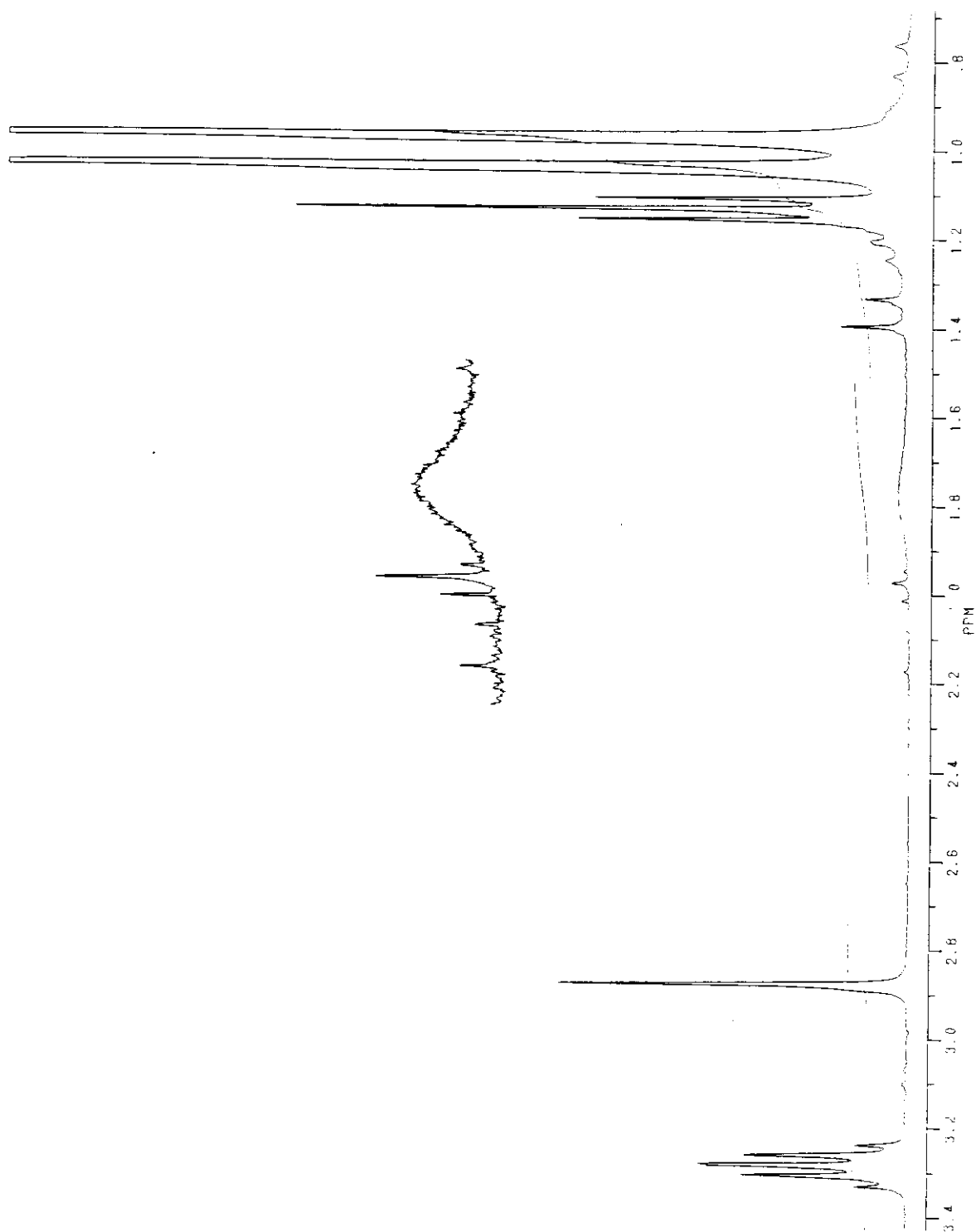
Espectro 73 - RMN - DEPT de 35a



Espectro - I.V. de 35b

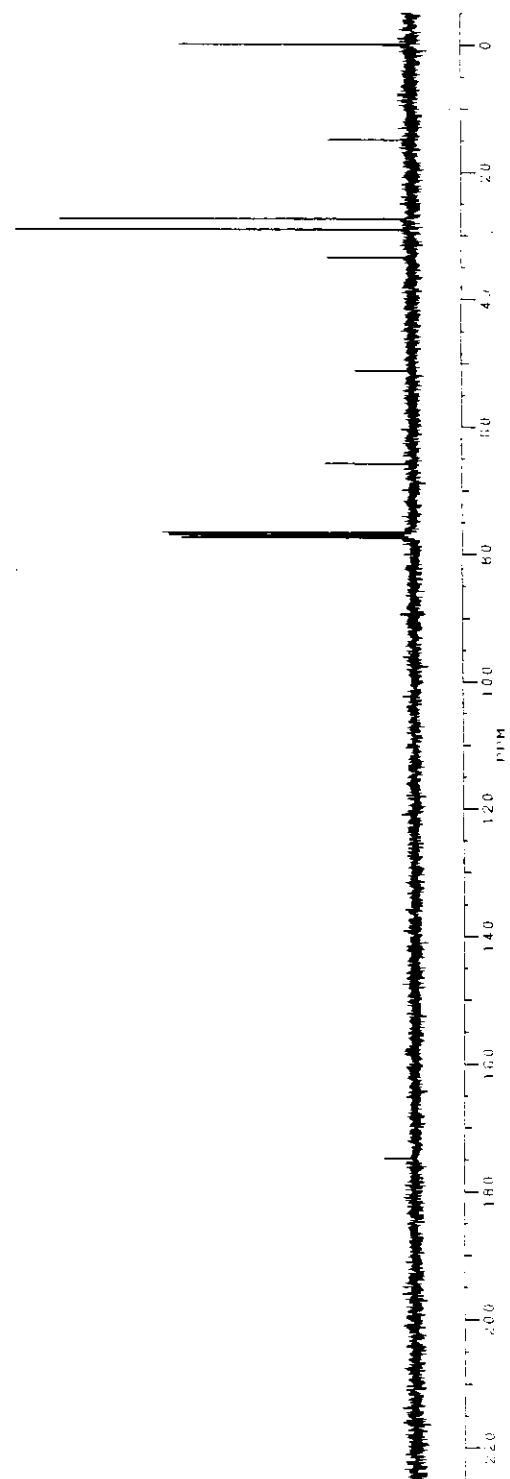
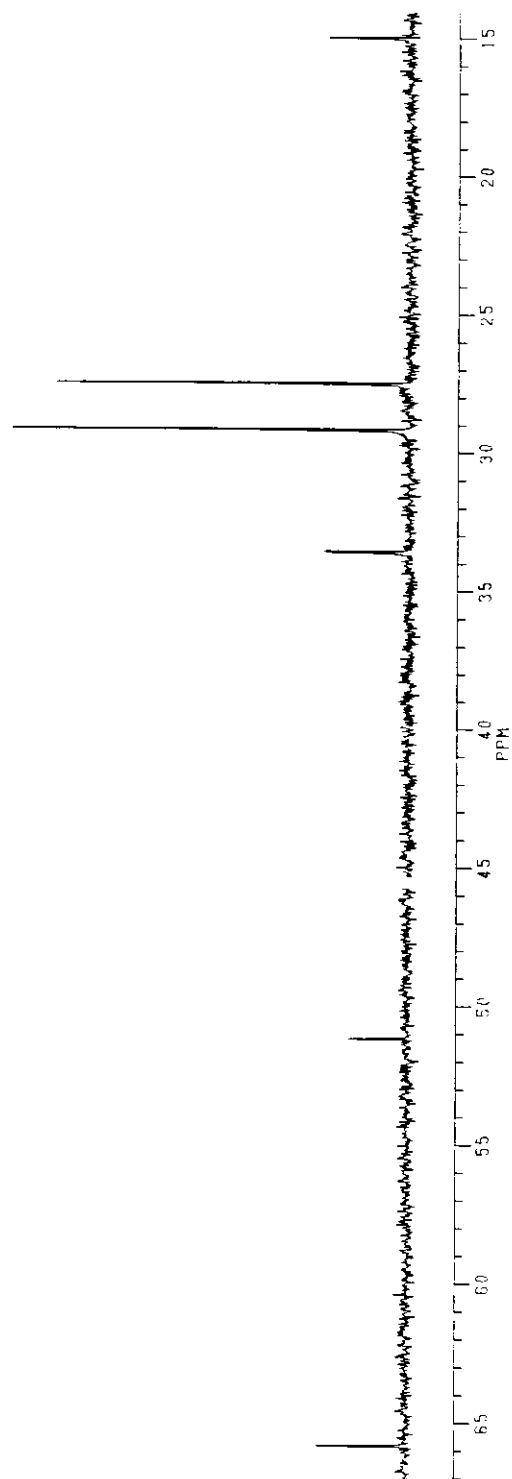


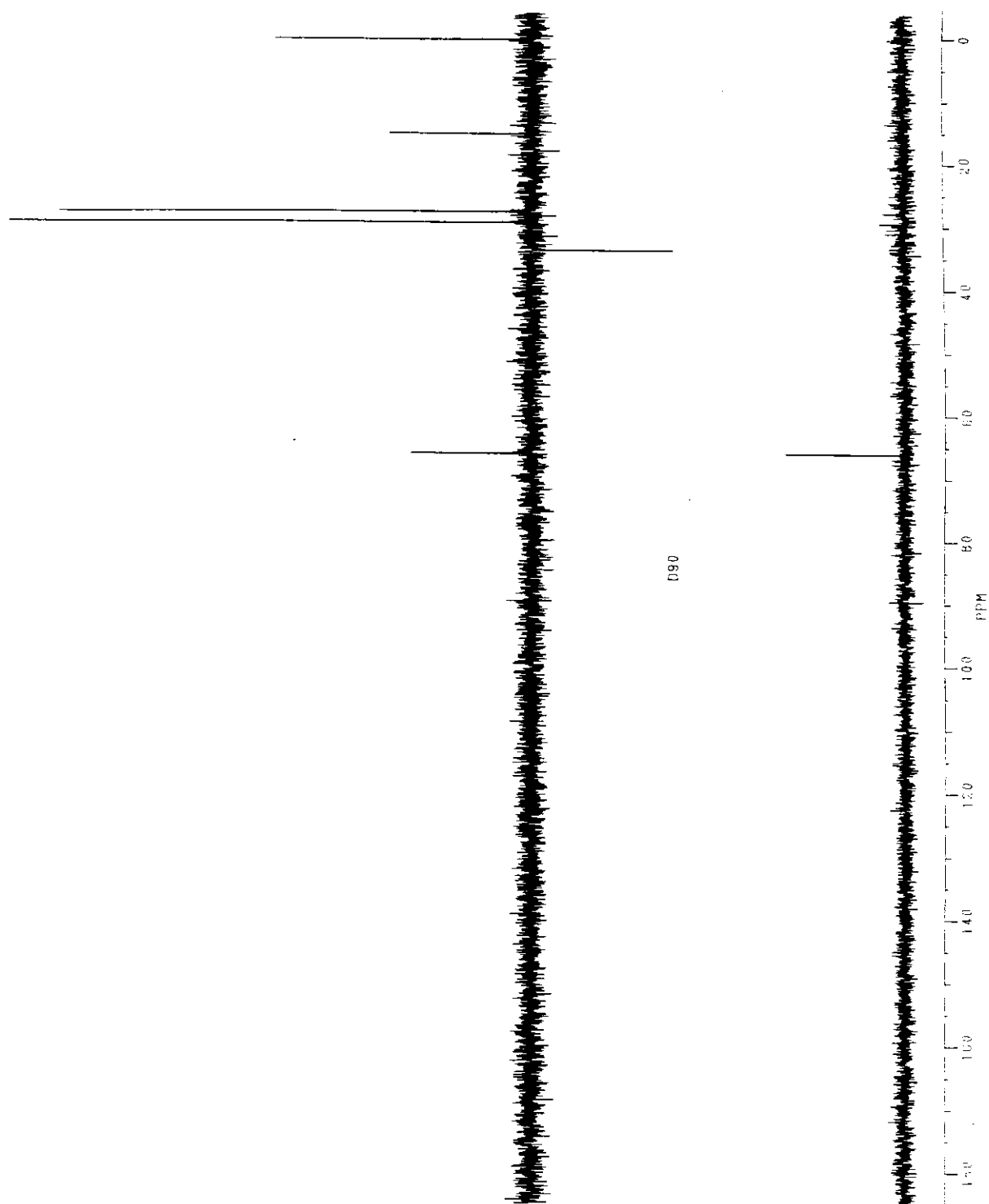
Espectro 75 - RMN ^1H de 35b



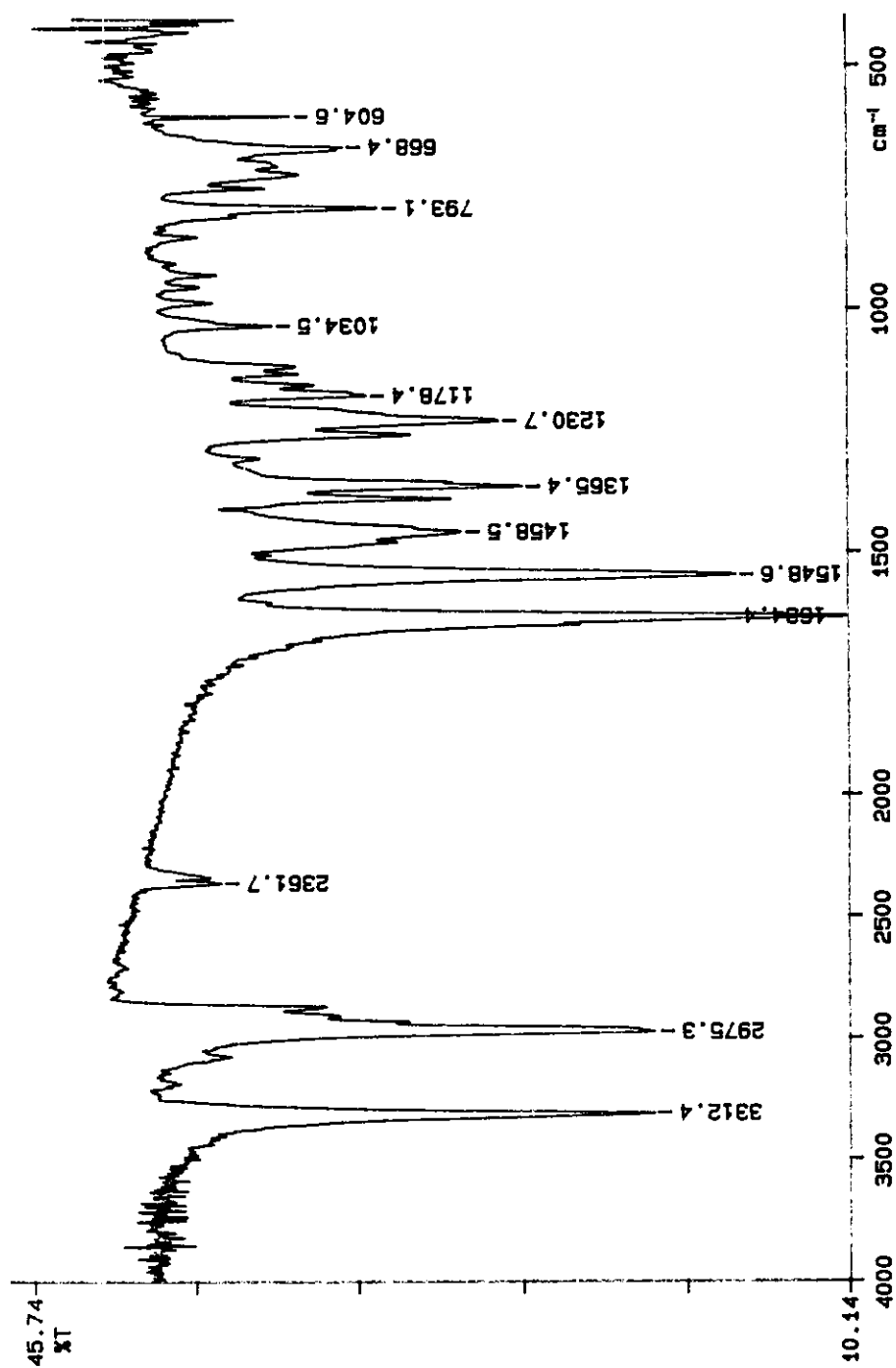
Espectro 76 - RMN ^1H ampliado de 35b

Espectro 77 - RMN ^{13}C de 35b

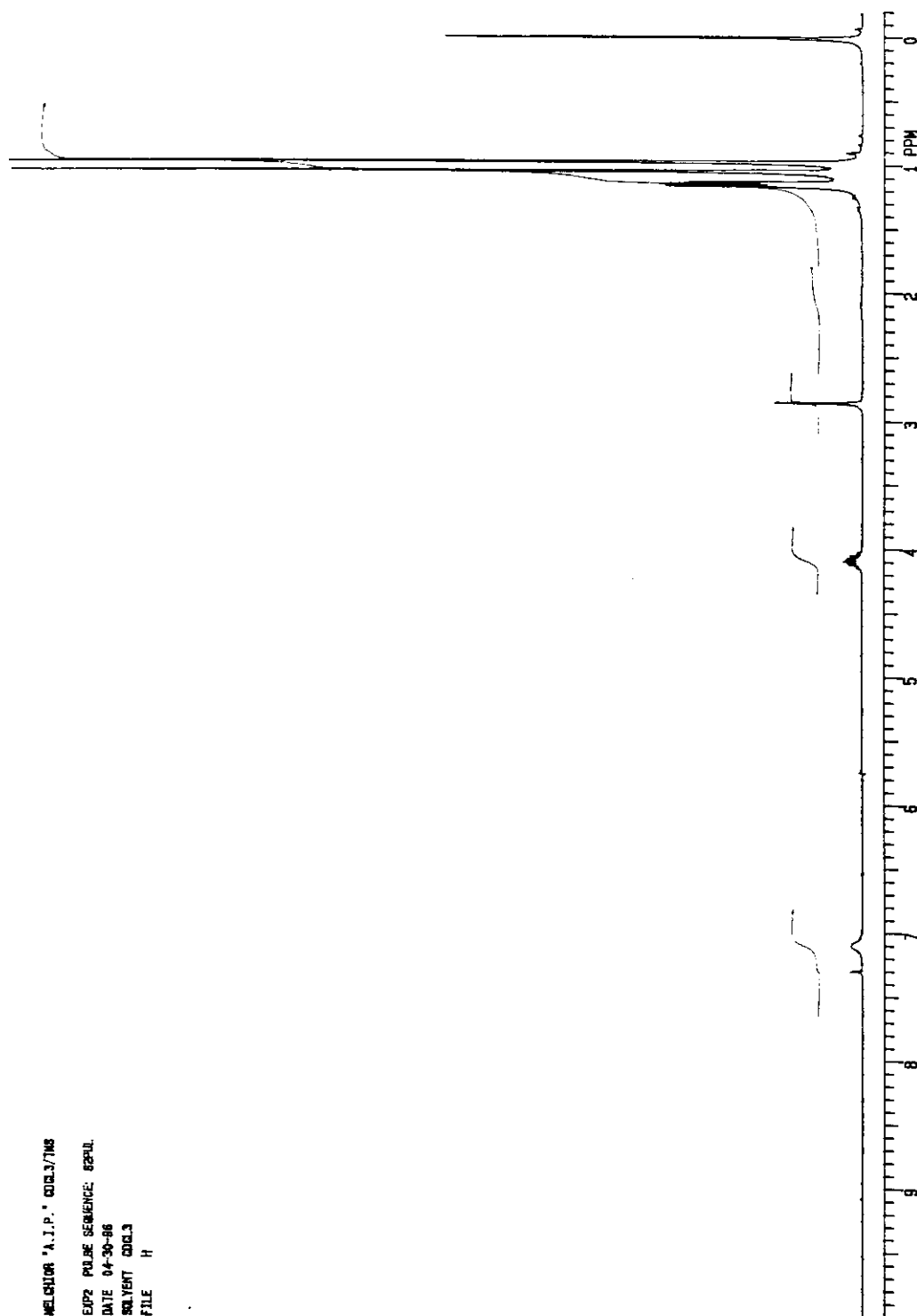




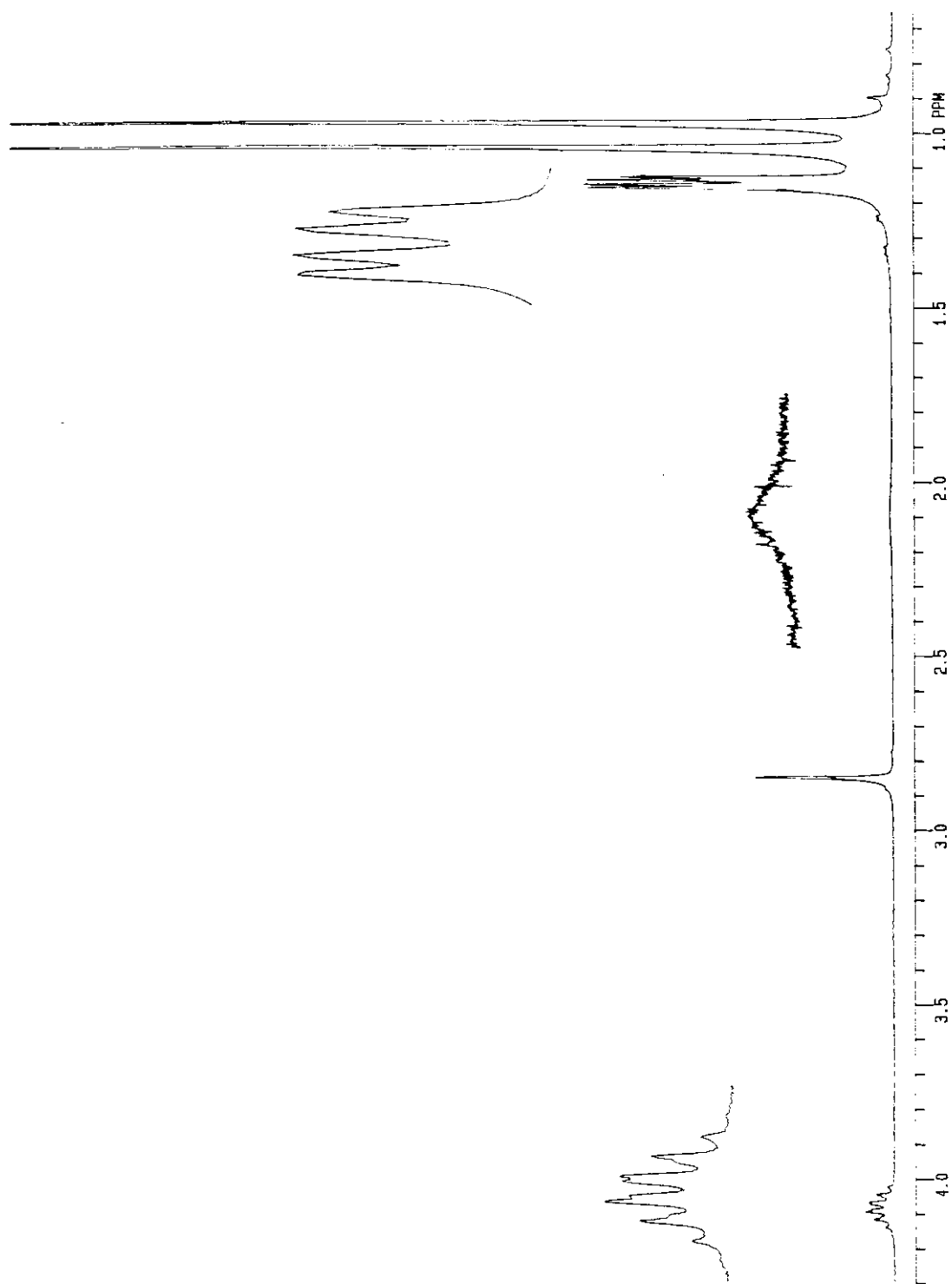
Espectro 78 - RMN -DEPT de 35b



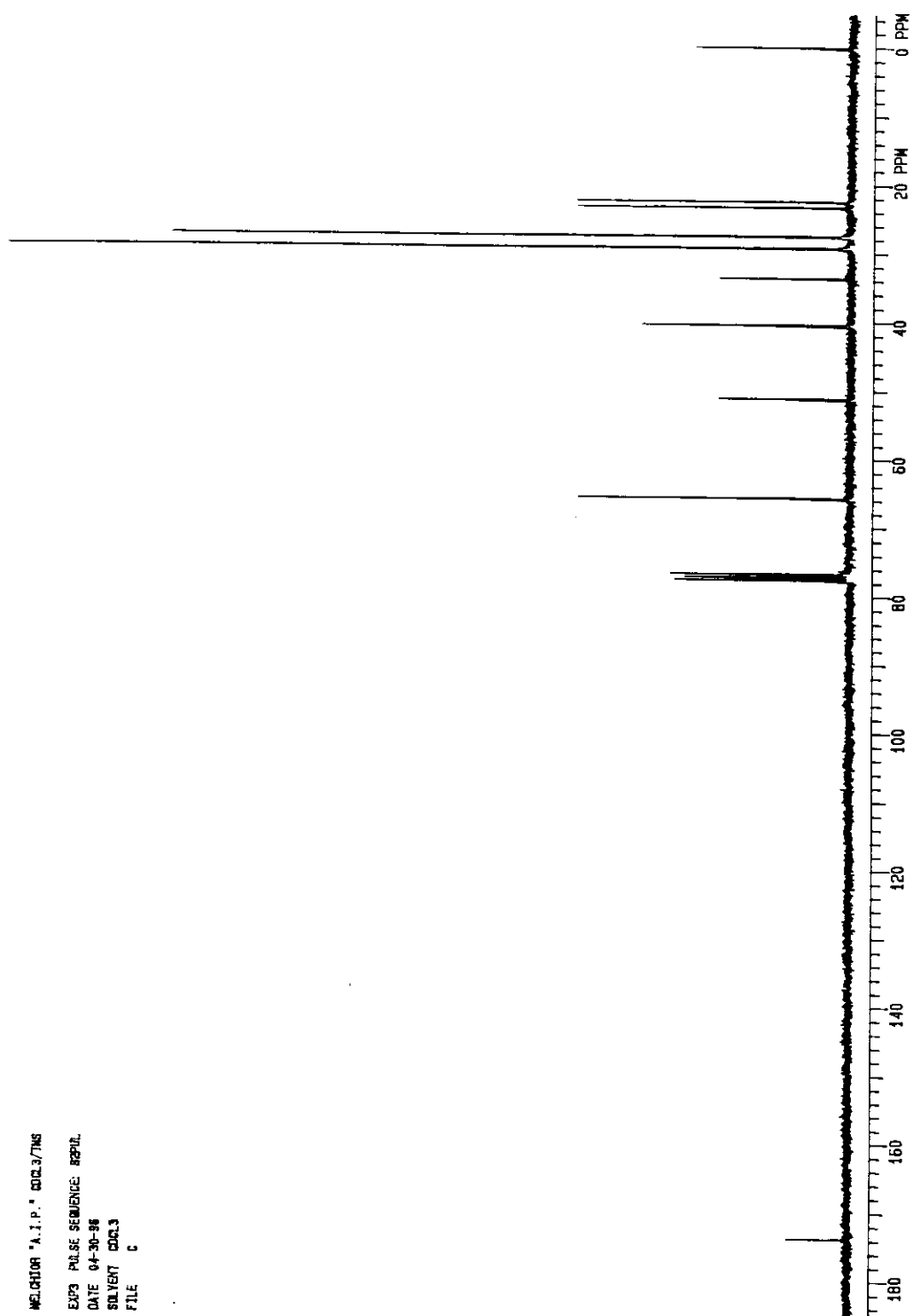
Espectro 79 - I.V. de 35c



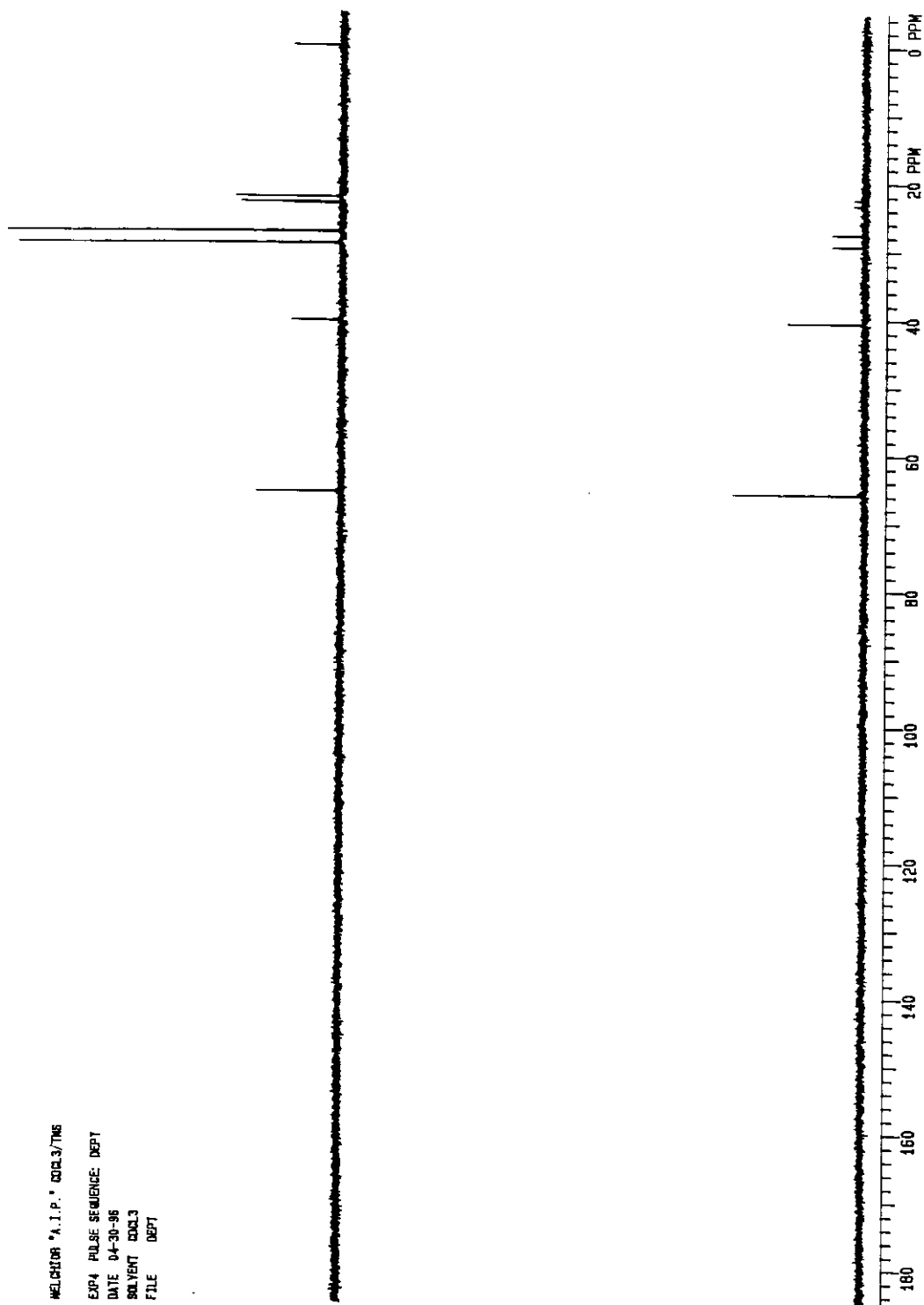
Espectro 80 - RMN ^1H de 35c



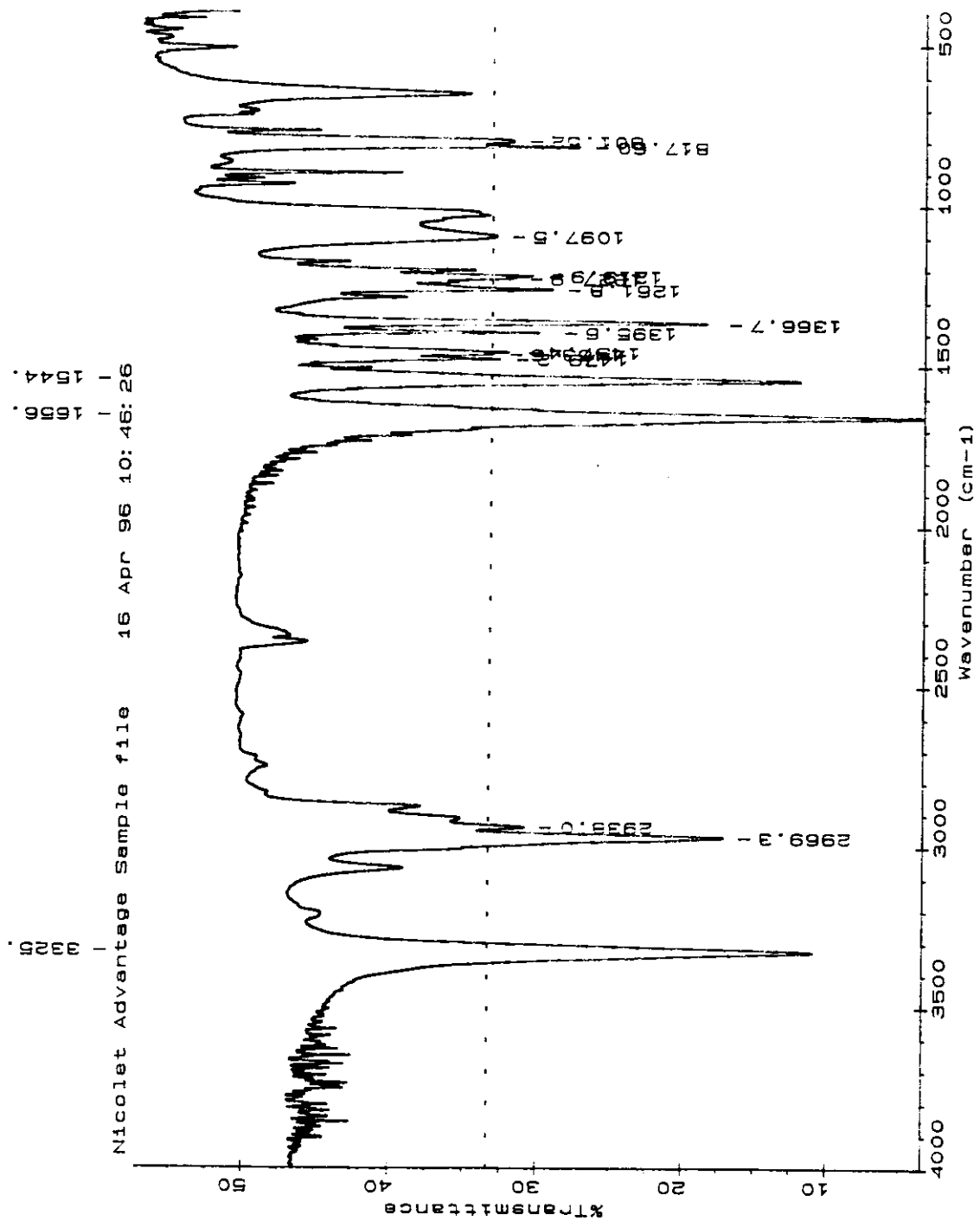
Espectro 81 - RMN ^1H ampliado de 35c



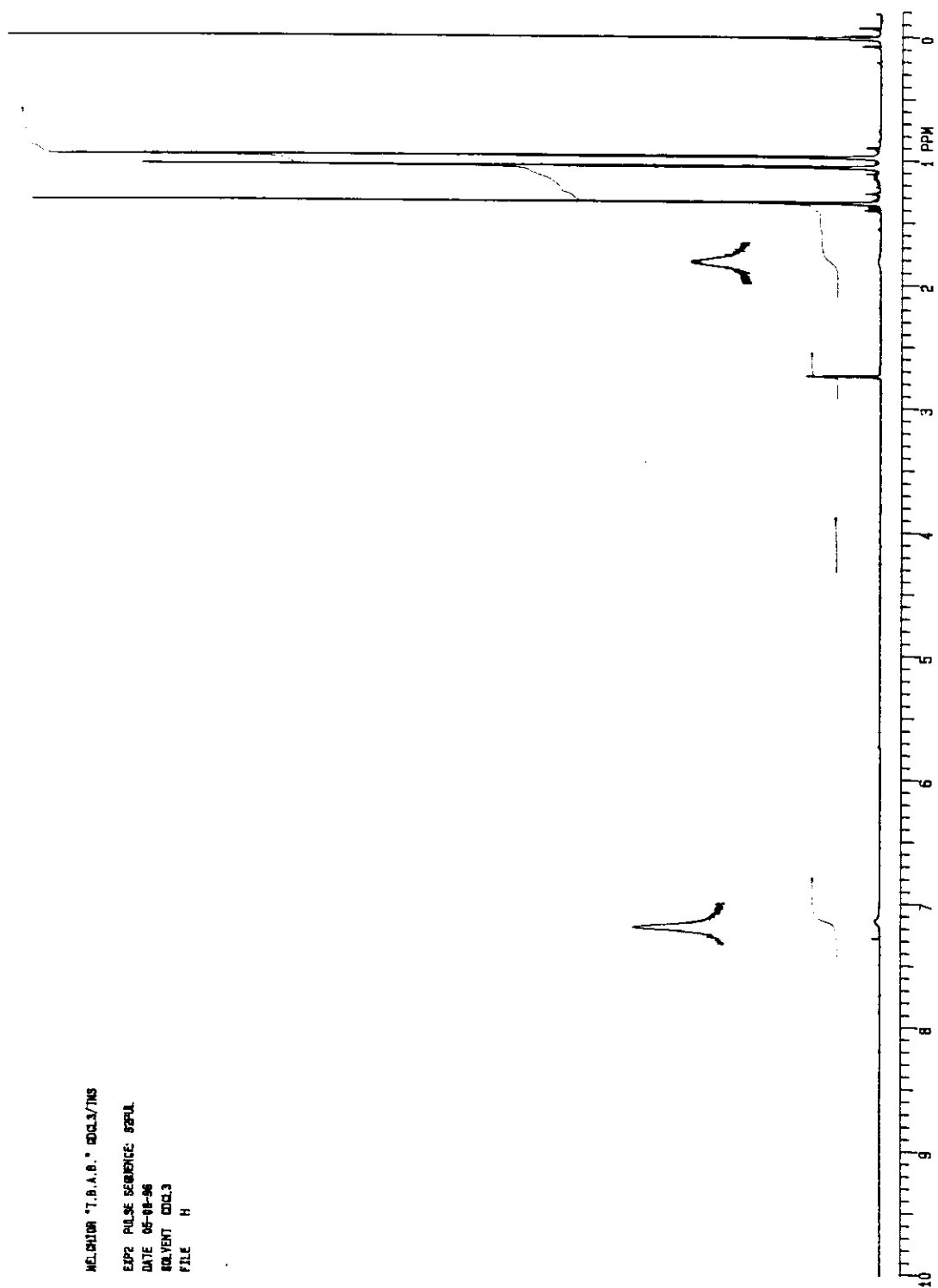
Espectro 82 - RMN ^{13}C de 35c



Espectro 83 - RMN - DEPT de 35c

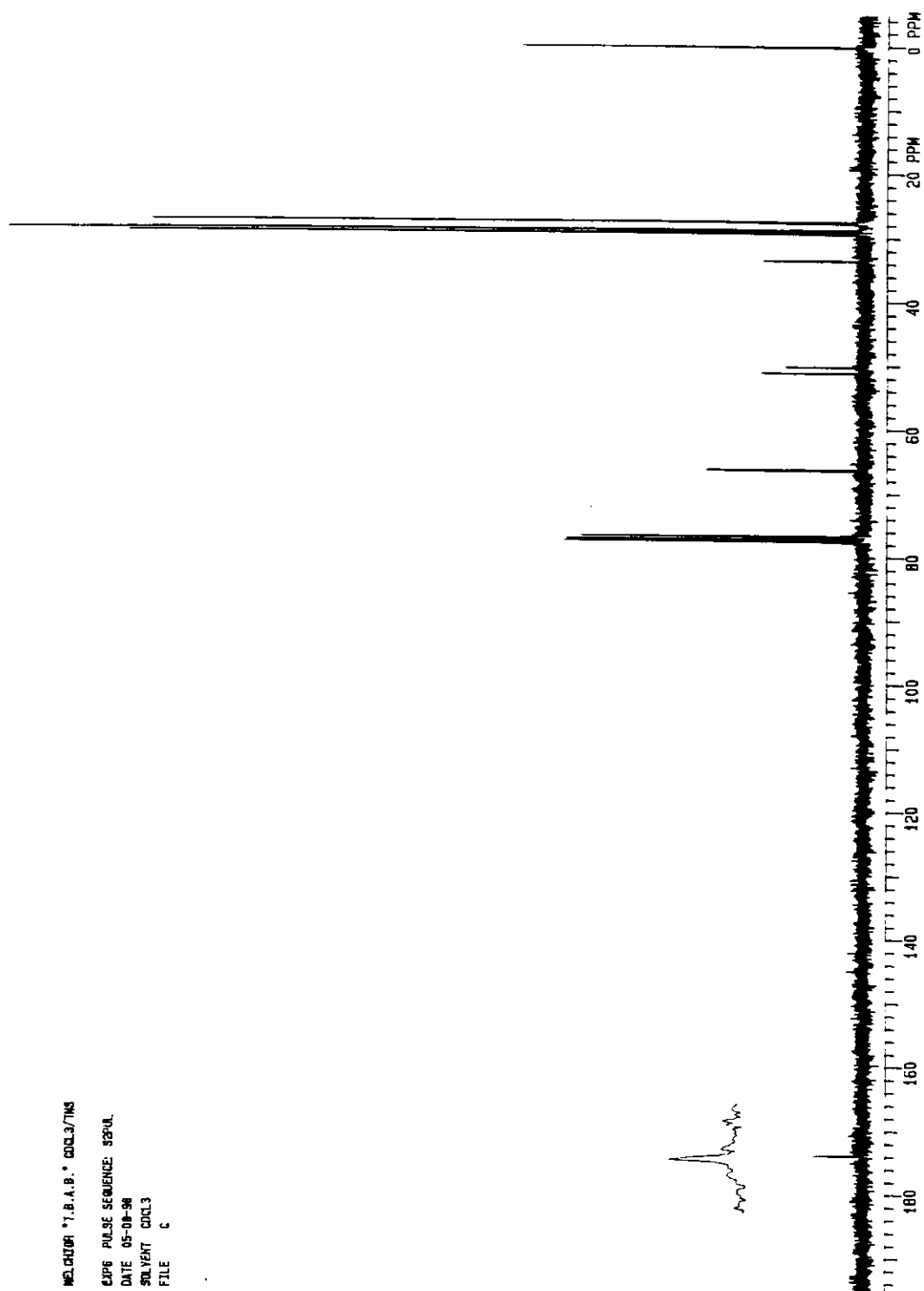


Espectro 84 - I.V. de 35d



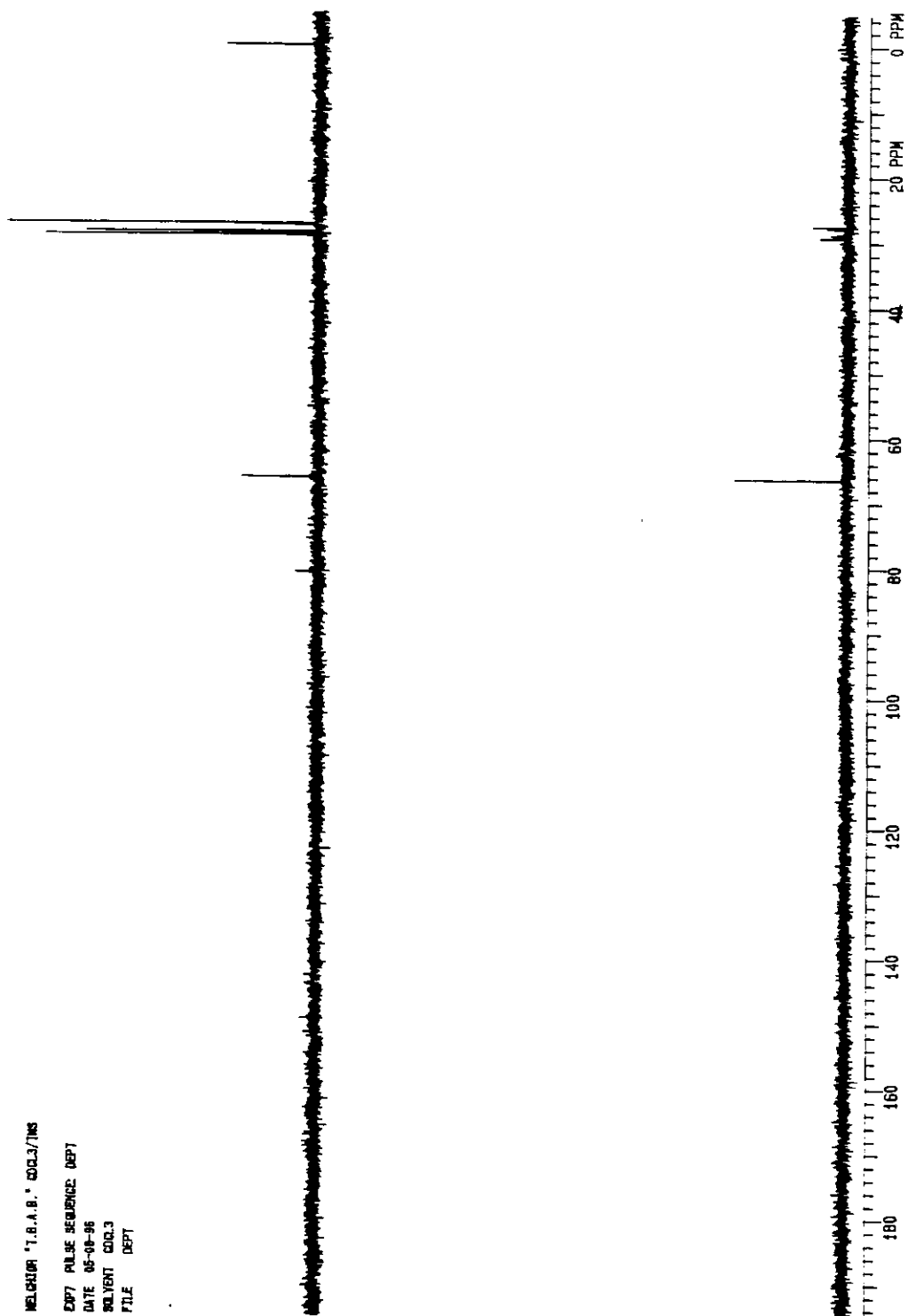
NO. EXPT: "1.0.1.0." CDCl3/MS
EXP2 PULSE SEQUENCE: zgpg30
DATE: 05-08-96
SOLVENT: CDCl3
FILE: H

Espectro 85 - RMN ^1H de 35d

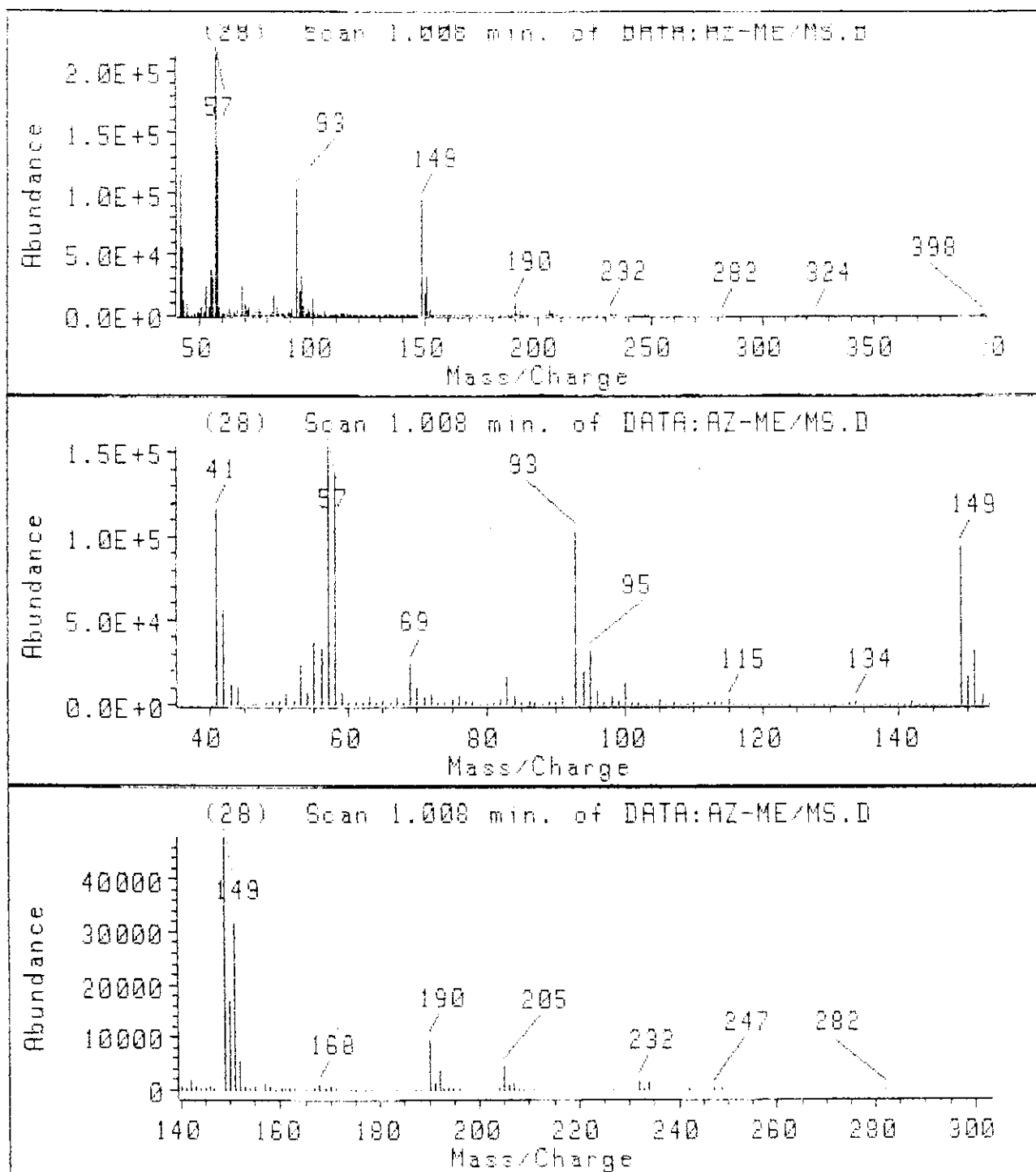


Espectro 86 - RMN ^{13}C de 35d

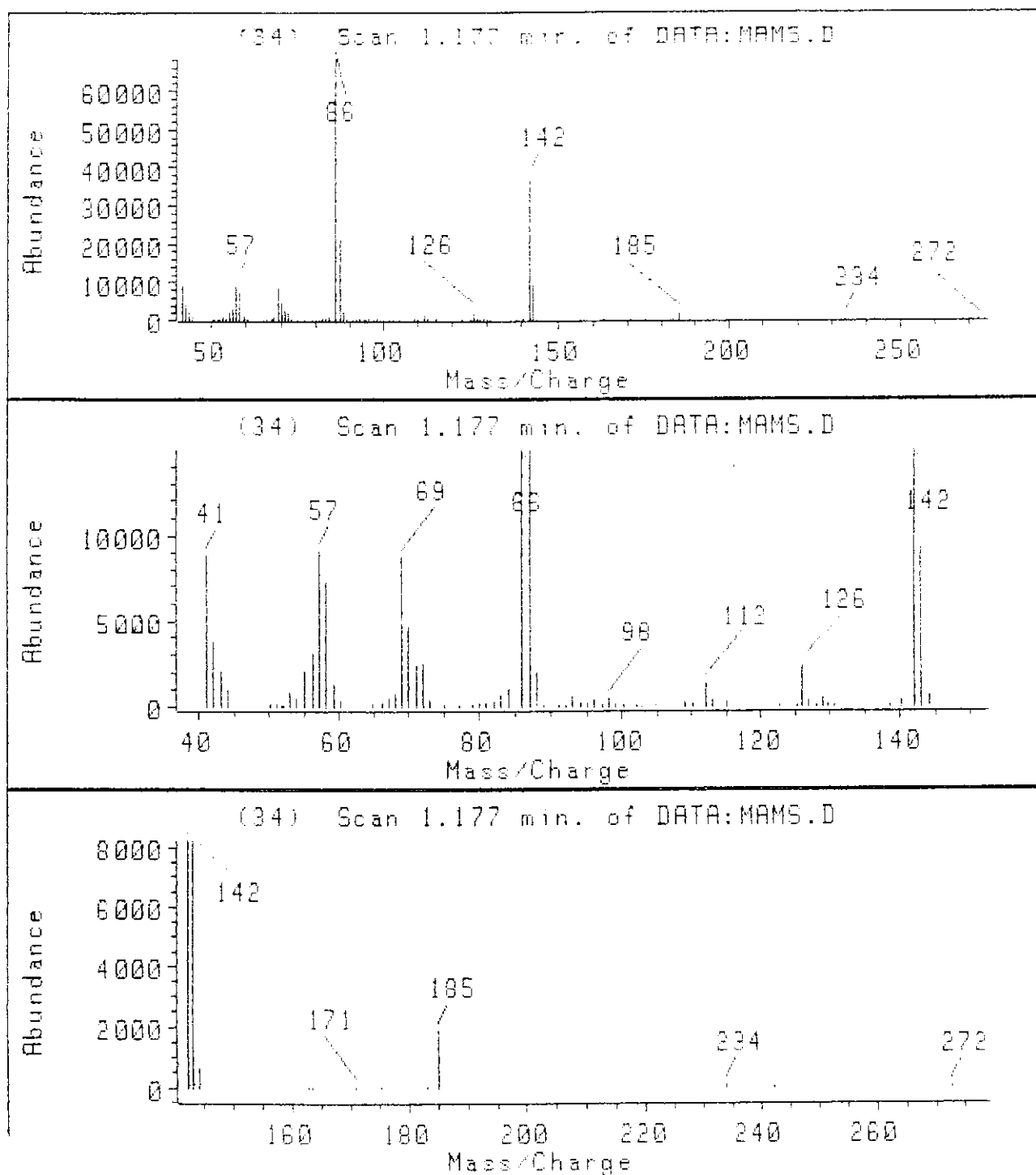
MECHORI "1,8,8,8" C003/1MS
EXP7 PULSE SEQUENCE DEPT
DATE 05-08-96
SOLVENT C003
FILE DEPT



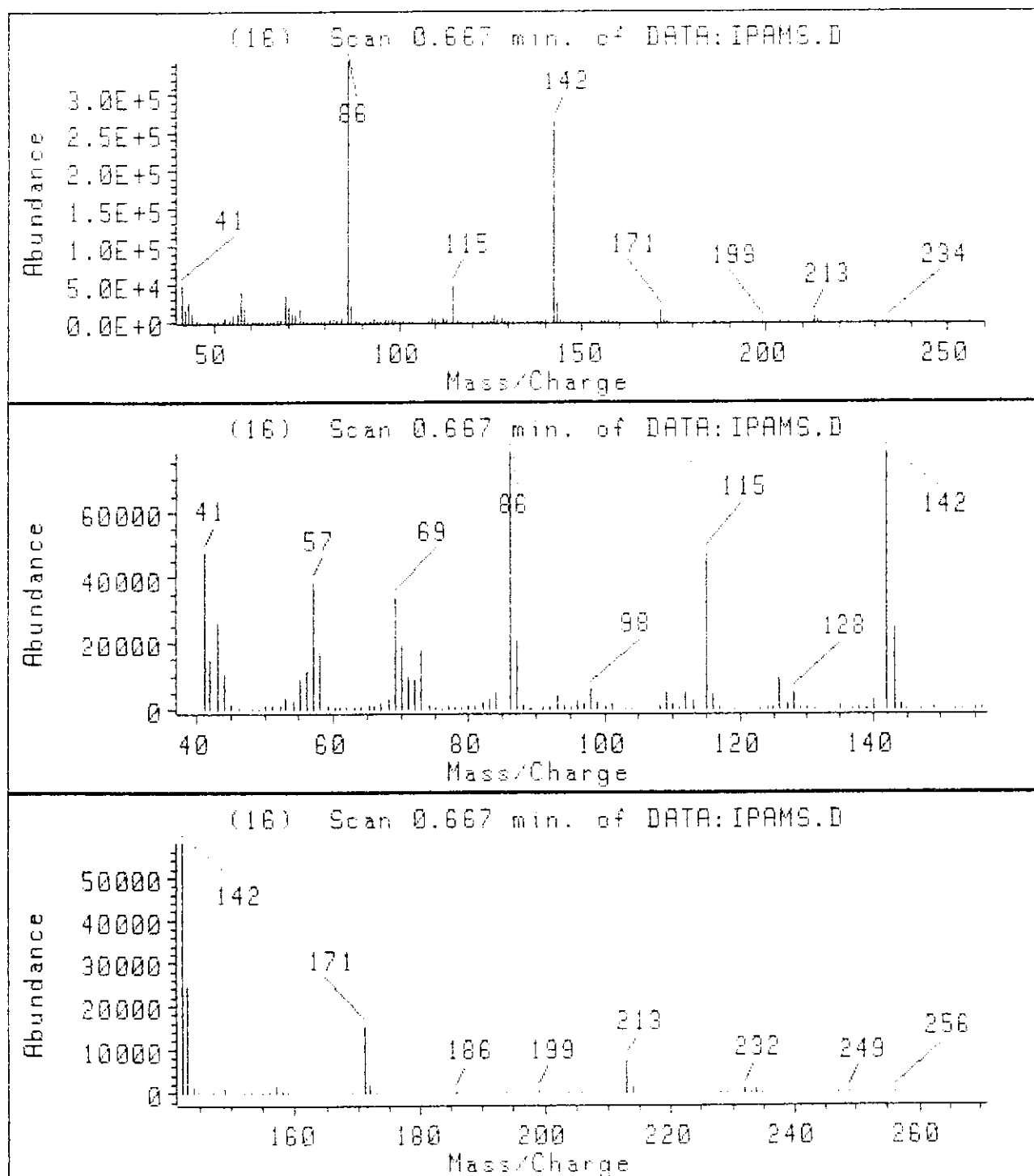
Espectro 87 - RMN - DEPT de 35d



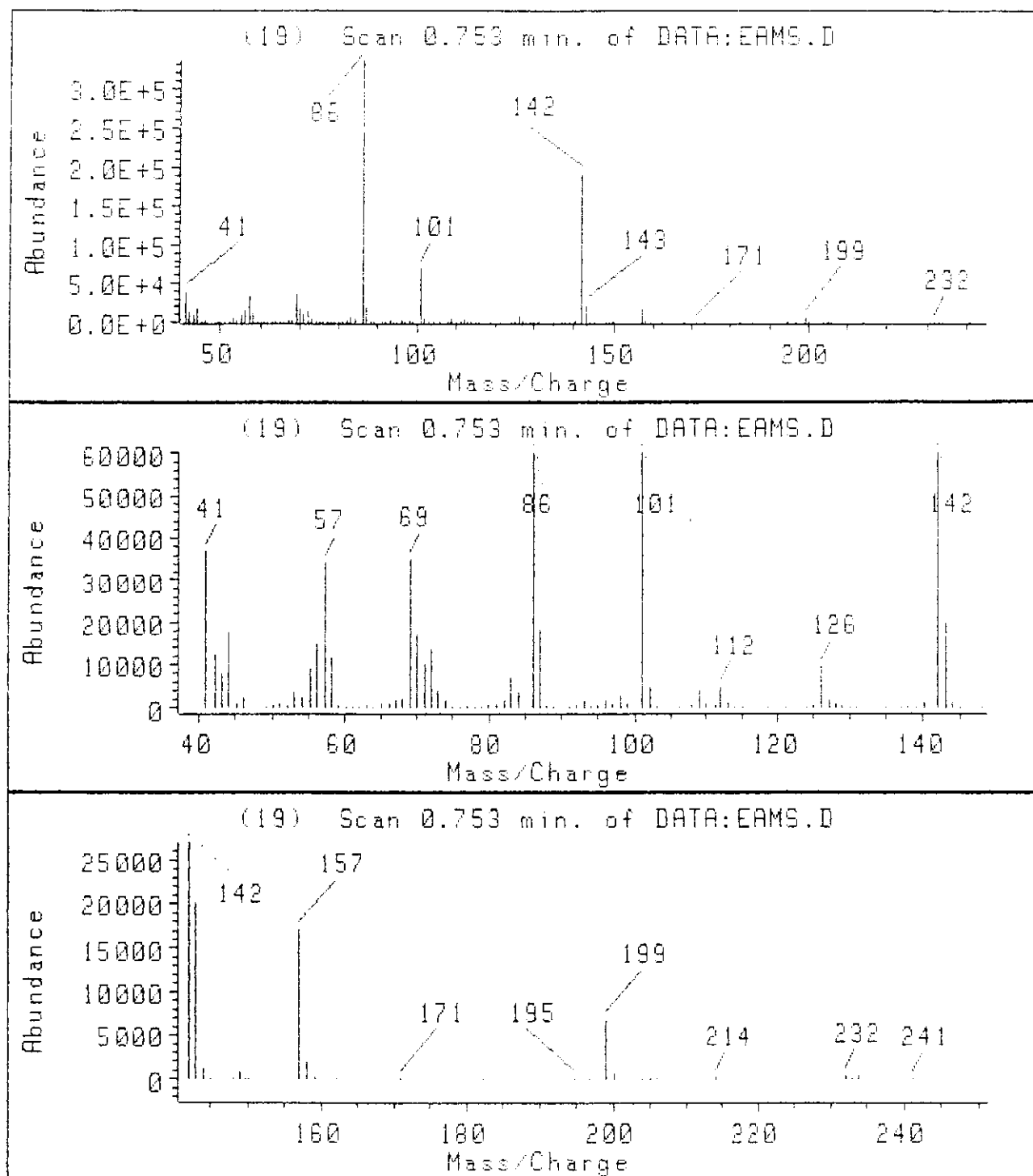
Espectro 88 - Massa de 33b



Espectro 89 - Massa de 35a



Espectro 90 - Massa de 35b



Espectro 91 - Massa de 35c