

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÂNICA



UNICAMP

Tese de Doutorado

**“Obtenção de Compostos Orgânicos Polifuncionalizados,
a Partir de Diaziridinonas, em Reações Catalisadas por
Cloreto de Cobalto (II)”**

Autor: Renato Henriques de Souza
Orientador: Pedro Faria dos Santos Filho

Campinas, fevereiro de 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

So89o Souza, Renato Henriques de.
Obtenção de compostos orgânicos polifuncionalizados, a partir de diaziridinonas, em reações catalisadas por cloreto de cobalto (II) / Renato Henriques de Souza. -- Campinas, SP: [s.n], 2011.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho.

Doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Diaziridinonas. 2. Cloreto de cobalto. 3. Catálise. 4. Síntese orgânica. I. Santos Filho, Pedro Faria dos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Obtaintion of polyfunctionalized organic compounds, from diaziridinones, in reactions catalysed by cobalt (II) chloride

Palavras-chaves em inglês: Diaziridinones, Cobalt chloride, Catalysis, Organic synthesis

Área de concentração: Química Inorgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho (orientador), Prof. Dr. Carlos Roland Kaiser (IQ-UFRJ), Profa. Dra. Ivoneide de Carvalho Lopes Barros (DQ-UFAM), Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Marco-Aurelio De Paoli (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 21/02/2011

“There is nothing in a caterpillar that tells you it's going to be a butterfly.”

R. Buckminster Fuller

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Pedro Faria do Santos Filho, pelos anos de orientação e amizade;

À Universidade Federal do Amazonas, em especial para os meus superiores Prof. Dr. Jamal da Silva Chaar (Diretor do ICE), Prof. Dr. Raimundo Ribeiro Passos (Chefe do DQ) e Profa. Dra. Ivoneide Carvalho de Lopes Barros (Tutora do Estágio Probatório) pela compreensão e incentivo da finalização desta Tese;

Aos Profs. Drs. Ana Flávia Nogueira, Celso Ulysses Davanzo, Edison Stein, Gilson Herbert de Magalhães Dias, Pedro Paulo Corbi e à banca Desta pelas valiosas contribuições nas avaliações da pesquisa. Aos Profs. Drs. Fernando Antonio Santos Coelho, Carlos Roque Duarte Correia, Ronaldo Aloise Pilli, e suas respectivas equipes, pelo apoio concedido na forma de reagentes e discussões sobre os compostos orgânicos;

A todos os trabalhadores que auxiliaram nos procedimentos operacionais desta pesquisa;

À minha família por todo apoio e compreensão;

À Mônica Cardoso Silva, pelo companheirismo ao meu lado, e compreensão a respeito esforço para a realização e conclusão deste trabalho;

Ao CNPq (*“Este trabalho foi financiado pelo CNPq”*).

CURRICULUM VITAE – RENATO HENRIQUES DE SOUZA

Nome: Renato Henriques de Souza; **Em citações bibliográficas:** SOUZA, R. H.

Nascimento: 17/06/1977 - Campinas/SP – Brasil; **e-mail para contato:** rhsouza@ufam.edu.br

Formação Acadêmica/Titulação:

- **Doutorado em Química.** Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

“Obtenção de Compostos Orgânicos Polifuncionalizados, a Partir de Diaziridinonas, em Reações Catalisadas por Cloreto de Cobalto (II)”;
Ano de obtenção: 2011; Orientador: Pedro Faria dos Santos Filho; Bolsista do CNPq, de 2006 a 2010.

- **Mestrado em Química.** Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

“O Comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona Frente a Nucleófilos Orgânicos Bifuncionalizados, na Presença de Dicloreto de Cobalto”;
Ano de obtenção: 2005; Orientador: Pedro Faria dos Santos Filho; Bolsista do CNPq.

- **Graduação** em Licenciatura em Química. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Ano de obtenção: 2006; Graduação em Bacharelado em Química. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Ano de obtenção: 2002.

Atuação profissional:

- **Universidade Federal do Amazonas - UFAM**

Vínculo institucional: Servidor público, desde 2010. Enquadramento funcional: Professor Assistente I – Química Geral e Inorgânica; Carga horária: 40h; Regime: Dedicção Exclusiva.

- **Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas Biológicas e Agrícolas - CPQBA**

Vínculo institucional: Estagiário/Bolsista, em 2001. Carga horária: 12h. Estágio, de maio a novembro de 2001, sobre medicamentos genéricos derivados esteroidais. Averiguação da possibilidade de produção de determinados medicamentos genéricos e suas matérias primas a partir de espécies nativas da flora brasileira.

- **Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP**

Vínculo institucional: Estágio docente, em 2005 e 2006;

Produção em C, T & A:

Artigos completos publicados em periódicos

1. SANTOS FILHO, P. F., SALES, S. F. C., SOUZA, R. H.

Comparando o Incomparável: uma discussão sobre a variação dos parâmetros atômicos na Tabela Periódica dos elementos. Revista Brasileira de Ensino de Química. , v.3, p.9 - 26, 2008.

Artigos aceitos para publicação

1. SOUZA, R. H., SALES, S. F. C., VIEIRA, S. L., FRANCHI, S. J. S., SOLANO, R. V., BANNWART, S. C., MENEGHETTI, E. M., FREITAS, F. S., REIS, A. S., GRANDO, S. R., LIZÁRRAGA, C. R. E. M., CAMPOS, T. M. O., GIOVANINI, L., MORENO, S. C., SANTOS FILHO, P. F.

A Periodicidade e a Ligação Química nos Compostos de Boro Abordadas em Nível de Pós-Graduação – Parte 1. Revista Brasileira de Ensino de Química. , 2010.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F.

Reações entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e aminoálcoois catalisadas por dicloreto de cobalto In: 33a Reunião Anual da SBQ, 2010, Águas de Lindóia - SP. **CD de Resumos.** , 2010. p.ORG-165;

2. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F.

The Activating Effect of Cobalt Dichloride in Reactions Between Diaziridinone and Aminoalcohols In: XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry / II Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry, 2010, Angra dos Reis. **Abstracts.** , 2010. p.PO032;

3. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F., FRANCHI, S. J. S., Guimarães, R.S.

Uma Oficina Interdisciplinar de Química e Matemática: Aproximando a Universidade dos Alunos

- Concluintes do Ensino Fundamental In: 33a Reunião Anual da SBQ, 2010, Águas de Lindóia - SP. **CD de Resumos.** , 2010. p.EDU-039;
4. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F.
Novel Synthesis of 1,3-oxazolidin-2-one from 1,2-di-*t*-butyldiaziridinone in Presence of Cobalt Dichloride In: Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP. **Book of Abstracts.** , 2009. p.B007;
5. FRANCHI, S. J. S., SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H.
Produção e aplicação de três Crônicas junto a alunos do Ensino Médio In: 32a Reunião Anual da SBQ, 2009, Fortaleza. **Químicos para uma potência emergente - resumos.** , 2009. p.T1074-2;
6. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F., FRANCHI, S. J. S.
Um Panorama da Pesquisa Acadêmica Brasileira em Biodiesel In: 32a Reunião Anual da SBQ, 2009, Fortaleza. **Químicos para uma potência emergente - resumos.** , 2009. p.T1074-1;
7. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F., REIS, A. S., FRANCHI, S. J. S.
A Inserção do Biodiesel na Formação dos Alunos de Graduação em Química In: 31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia. **31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.** , 2008. p.ED-014;
8. FRANCHI, S. J. S., SANTOS FILHO, P. F., REIS, A. S., SOUZA, R. H.
Crônicas: uma forma alternativa de se Ensinar/Aprender Química In: 31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia. **31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.** , 2008. p.ED-051;
9. REIS, A. S., SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H., FRANCHI, S. J. S.
Material didático complementar: discutindo o conceito de ligação de hidrogênio em situações cotidianas In: 31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia. **31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.** , 2008. p.ED-008;
10. SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H.
Diagrama dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares: Uma Proposta de Como Construí-los In: 23a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000, Poços de Caldas. **Livro de Resumos.** , 2000. v.3. p.ED044;
11. SOUZA, R. H., SANTOS FILHO, P. F.
O Comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona Frente a Diois, na Presença de Dicloreto de Cobalto In: VII Congresso Interno de Iniciação Científica UNICAMP/CNPq, 1999, Campinas. **Caderno de Resumos.** , 1999. v.42.
12. SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H.
Reações Entre Diois, Dítiois e Diaminas com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona catalisadas por CoCl₂ In: 22a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1999, Poços de Caldas. **Livro de Resumos.** , 1999. v.2. p.QO036;
13. SANTOS FILHO, P. F., SOUZA, R. H.
Reatividade da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona com Ácidos Carboxílicos na Presença e na Ausência de Dicloreto de Cobalto In: 21a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1998, Poços de Caldas. **Livro de Resumos.** , 1998. v.2. p.QO020;

Demais produções técnicas

SOUZA, R. H. **Sua Escola na UNICAMP**, 2009. (Extensão, Curso de curta duração ministrado)
Oficina interdisciplinar oferecida pelo LEM/IMECC/UNICAMP, por meio da Escola de Extensão.
Público alvo: alunos do nono ano do ensino fundamental de escolas públicas de Santo Antônio de Posse - SP.

Orientações e Supervisões:

1. Rayanne Oliveira de Araújo. **Catalisador do tipo zircônia visando à conversão do óleo de fritura via transesterificação metanólica.** 2010. Iniciação científica (Bacharelado em Química) - Universidade Federal do Amazonas
Orientadora: Profa. Dra. Ivoneide de Carvalho Lopes Barros; Co-orientador: Prof. Dr. Renato Henriques de Souza.

RESUMO

Anéis de três membros são considerados excelentes reagentes de partida para a síntese orgânica. Dentre estes, destacamos as diaziridinonas, que são heterociclos de três membros contendo dois átomos de nitrogênio e um grupo funcional carbonílico exocíclico, e comportam-se como uma classe especial destes heterociclos. Diaziridinonas que possuem substituintes volumosos apresentam reatividade muito baixa frente à nucleófilos, ao contrário do comportamento da maioria dos heterociclos de três membros. No entanto, em diversas reações envolvendo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona o CoCl_2 tem um papel marcante, ativando o heterociclo e permitindo o ataque, levando à formação de compostos polifuncionalizados. Explorando este potencial sintético, resolvemos estudar reações entre diaziridinonas e nucleófilos orgânicos bifuncionalizados, na presença e ausência do catalisador. Em reações com aminoálcoois, catalisadas, e efetuadas na proporção estequiométrica 1,2-di-*t*-butildiaziridinona:nucleófilo de 1:1, obtivemos novas rotas sintéticas para importantes produtos heterocíclicos, que são as 1,3-oxazolidin-2-onas e as 1,3-oxazinan-2-onas. Em reações análogas efetuadas na proporção 2:1 obtivemos uma diferente classe de produtos, inéditos, e de cadeia aberta. Não obtivemos produtos nas reações realizadas sem CoCl_2 e não isolamos produtos ao utilizarmos a 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, mais impedida estericamente. Em reações da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona com aminoácidos obtivemos apenas produtos de cadeia aberta, resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono carbonílico do heterociclo, e estas reações são favorecidas na presença de CoCl_2 . Em alguns casos isolamos também 1,3-di-*t*-butiluréia, resultante da redução do heterociclo. Nas reações entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e hidroxiácidos isolamos produtos resultantes do ataque nucleofílico do grupo ácido ao carbono carbonílico do heterociclo, levando a produtos de cadeia aberta. Estas reações são desfavorecidas na presença de CoCl_2 , e os produtos formados são os mesmos, independentemente da proporção estequiométrica dos reagentes. Em comum, todos os exemplos mostram o elevado potencial sintético da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona na obtenção de diversas classes de produtos polifuncionalizados.

ABSTRACT

Three-membered rings are considered to be excellent starting reagents for organic synthesis. Among these, we feature the diaziridinones, which are three-membered heterocycles containing two nitrogen atoms and an exocyclic carbonyl functional group, and they behave as a special class of those heterocycles. Diaziridinones possessing bulky substituents have very low reactivity towards nucleophiles, unlike the behavior of most three membered heterocycles. However, in several reactions involving the nucleophilic attack to the carbonyl carbon atom of 1,2-di-*t*-butyldiaziridinone, CoCl_2 has a remarkable role, activating the heterocycle and allowing the attack, leading to polyfunctional compounds. Exploring this synthetic potential, we studied reactions between diaziridinones and bifunctionalized organic nucleophiles in presence and absence of the catalyst. In reactions with aminoalcohols, catalyzed, and performed at the stoichiometric 1,2-di-*t*-butyldiaziridinone: nucleophile ratio of 1:1, we obtained new synthetic routes for important heterocycles, which are the 1,3-oxazolidin-2-ones and 1,3-oxazinan-2-ones. In similar reactions performed in a 2:1 ratio we obtained a different class of up to date unpublished open-chain products. We did not obtain products in reactions performed without CoCl_2 and we did not isolate any product when we used more sterically hindered 1,2-di-*t*-octyldiaziridinone. In reactions of 1,2-di-*t*-butyldiaziridinone with amino acids we obtained only open-chain products, resulting from nucleophilic attack of the amino group to carbonyl carbon of the heterocycle, and these reactions are favored in the presence of CoCl_2 . In some cases we also isolated 1,3-di-*t*-butylurea, resulting from the reduction of the heterocycle. In the reactions between 1,2-di-*t*-butyldiaziridinone and hydroxy acids we isolated products resulting from nucleophilic attack of the acid group to the carbonyl carbon of the heterocycle, leading to open-chain products. These reactions are unfavored in the presence of CoCl_2 , and the products formed are the same, regardless of the stoichiometric amounts of reagents. In common, all examples show the high synthetic potential of 1,2-di-*t*-butyldiaziridinone as starting material for divers classes of polyfunctional products.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	xviii
LISTA DE TABELAS	xx
LISTA DE FIGURAS	xxii
LISTA DE ESPECTROS	xxvi
CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
1.Apresentação	3
2.Objetivos	6
3.Introdução geral	8
3.1.Anéis de três membros	8
3.2.Aspectos estruturais das diaziridinonas	10
3.3.Métodos de síntese de diaziridinonas	13
3.4.Considerações gerais sobre as reações de diaziridinonas	16
3.5.Reações com ácidos	17
3.6.Reações com nucleófilos	20
<i>Ataque ao carbono carbonílico</i>	20
<i>Reações com hidrazinas</i>	21
<i>Reações de oxidação/redução com nucleófilos</i>	23
3.7.Reações com nucleófilos, catalisadas por CoCl ₂	24
<i>Reações com álcoois</i>	24
<i>Reações com diois</i>	27
<i>Reações com aminas</i>	29
<i>Reações com ácidos carboxílicos</i>	31
<i>Reações com ácidos dicarboxílicos</i>	33
3.8.Reações de cicloadição/expansão de anel de diaziridinonas	33
PARTE A	43
A1.Introdução	45
A1.1.Oxazolidinonas	45
A1.1.1.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoálcoois	48
A1.1.2.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de anéis de três Membros	62
A1.1.2.1.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de oxiranos	62
A1.1.2.2.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aziridinas	63
A1.2. 1,3-oxazinan-2-onas	67
A1.2.1.Síntese de 1,3-oxazinan-2-onas	69
A2.Resultados e discussão	72
A2.1.Síntese das diaziridinonas	72
A2.2.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di- <i>t</i> - butildiaziridinona e aminoálcoois	74
A2.2.1.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di- <i>t</i> - butildiaziridinona e etanolamina	74

A2.2.2.Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona e valinol	88
A2.3.Tentativa de síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona e outros aminoálcoois	80
A2.3.1.Tentativa de reação com fenilglicinol	80
A2.3.2.Tentativa de reação com dietanolamina	80
A2.4.Síntese de 1,3-oxazin-2-onas a partir de 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona e Aminoálcoois	81
A3.Considerações finais	84
PARTE B	85
B1.Reações da 1,2-di-<i>t</i>-butildiaziridinona	87
B1.1.Reações com ácidos	87
B1.1.1.Reações entre 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona e ácido <i>t</i> -butilacético	87
B1.2.Reações com aminoálcoois na proporção de 2:1	88
B1.2.1.Reações com etanolamina	88
B1.2.2.Reação com valinol	90
B1.2.3.Reação com aminopropanol	92
B1.3.Reações com aminoácidos	93
B1.3.1.Reação com glicina	93
B1.3.2.Reação com alanina	97
B1.3.3.Reação com valina	98
B1.3.4.Reação com serina	100
B1.4.Reação com hidroxíácidos	101
B1.4.1.Reação com ácido glicólico	101
B1.5.Reações com poliois	103
B1.5.1.Tentativa de reação com hidroquinona	103
B1.5.2.Tentativa de reação com glicerol	104
B2.Reações da 1,2-di-<i>t</i>-octildiaziridinona	106
B3.Considerações finais	109
CONCLUSÕES	111
1.Resumo gráfico	113
2.Conclusões e perspectivas	114
2.1.Conclusões gerais	114
2.2.Perspectivas	117
PARTE EXPERIMENTAL	119
1.Parte Experimental	121
1.1.Informações gerais	121
<i>Reagentes</i>	121
1.2.Métodos físicos de caracterização	121
<i>RMN</i>	121
<i>Espectroscopia na região do infravermelho</i>	122
<i>Análise elementar</i>	122
<i>Outras considerações</i>	122
1.4.Síntese dos reagentes	123

1.4.1.Síntese da 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona e precursores	123
<i>Preparação do t-butilisocianeto</i>	123
<i>Preparação do t-butilnitroso</i>	124
<i>Preparação da 1,2-di-t-butildiaziridinona</i>	125
1.4.2.Síntese da 1,2-di- <i>t</i> -octildiaziridinona e precursores	125
<i>Preparação do t-octilisocianeto</i>	125
<i>Preparação do t-octilinitroso</i>	126
<i>Preparação da 1,2-di-t-octildiaziridinona</i>	126
2.Reações das diaziridinonas	127
2.1.Procedimento geral para reações entre diaziridinona e nucleófilos, em acetona	127
2.2.Procedimento geral para reações entre diaziridinona e nucleófilos, em água (condições “ <i>in water</i> ”)	127
2.3.Reações da 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona	128
2.3.1.Reações com ácidos	128
2.3.1.1.Reações entre 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona e ácido <i>t</i> -butilacético	128
2.3.2.Reações com poliois	130
2.3.2.1.Tentativa de reação com hidroquinona	130
2.3.2.2.Tentativa de reação com glicerol	131
2.3.3.Reações com aminoálcoois	131
2.3.3.1.Reações com etanolamina	131
2.3.3.2.Reações com valinol	134
2.3.3.3.Tentativa de reação com fenilglicinol	136
2.3.3.4.Reação com aminopropanol	137
2.3.3.5.Tentativa de reação com dietanolamina	140
2.3.4.Reações com aminoácidos	140
2.3.4.1.Reação com alanina	141
2.3.4.2.Reação com glicina	142
2.3.4.3.Tentativa de reação com valina	143
2.3.4.4.Tentativa de reação com serina	143
2.3.5.Reações com hidroxíácidos	144
2.3.5.1.Reações com ácido glicólico	144
2.4.Reações da 1,2-di- <i>t</i> -octildiaziridinona	145
2.4.1.Reações com aminoálcoois	145
2.4.1.1.Tentativa de reação com etanolamina	145
2.4.1.2.Tentativa de reação com valinol	145
2.4.2.Reação com ácido	145
2.4.2.1.Reação com ácido propiônico	145
2.4.3.Reação com amina	146
2.4.3.1.Reação com <i>t</i> -butilamina	146
BIBLIOGRAFIA	149
ANEXOS	161

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ	aquecimento;
ν	número de onda;
Ac	acetílico;
a.e.	análise elementar;
aq.	aquoso;
atm.	atmosfera;
atrib.	atribuição;
Bn	benzil;
Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonil;
Bz	benzoílico;
c/	com;
CAL B	lipase de <i>Candida antarctica</i> ;
cat.	catalisador;
CDI	1,1'-carbodiimidazol;
CTEBA	cloreto de trietilbenzilamônio;
DAST	trifluoreto de dietilaminoxofre;
dba	dibenzilidenoacetona;
DBAD	di- <i>t</i> -butilazodicarboxilato;
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
DMAP	dimetilaminopiridina;
DME	1,2-dimetoxietano;
DMF	dimetilformamida;
e.e.	excesso enantiomérico;
eq.	equivalente;
Et	etílico;
<i>i</i> -Bu	isobutil;
<i>i</i> -Pr	isopropil;
IV	infravermelho ou espectroscopia na região do infravermelho;
MAO	monoamino oxidase;
Me	metílico;
min.	minuto;
Ms	mesila;
<i>n</i> -Bu	normal-butílico;
NMP	1-metil-2-pirrolidinona;
NNM	<i>N</i> -nitrosomorfolina;
P.A.	para análise;
P.F.	ponto de fusão;
Ph	fenílico;
PPL	lipase pancreática suína;
ppm	parte por milhão;

Py	piridina;
RMN	ressonância magnética nuclear;
R	cadeia carbônica; quando indicado pode representar grupo funcional;
s/	sem;
solv.	solvente;
T.A.	temperatura ambiente;
TBME	<i>terc</i> -butóximetano;
TEAP	trietilfosfato de amônio;
Tf ₂ O	anidrido triflico;
TFMSA	ácido trifluorometano sulfônico;
THF	tetrahidrofurano;
Ts	tosila;

LISTA DE TABELAS

PARTE A

Tabela 1: ^{13}C -RMN de 117	76
Tabela 2: ^1H -RMN de 117	76
Tabela 3: ^{13}C -RMN de 118	79
Tabela 4: ^1H -RMN de 118	79
Tabela 5: ^{13}C -RMN de 119	82
Tabela 6: ^1H -RMN de 119	82
Tabela 7: ^{13}C -RMN de 120	82
Tabela 8: ^1H -RMN de 120	83

PARTE B

Tabela 9: ^{13}C -RMN de 121	89
Tabela 10: ^1H -RMN de 121	89
Tabela 11: ^{13}C -RMN de 122	91
Tabela 12: ^1H -RMN de 122	91
Tabela 13: ^{13}C -RMN de 123	92
Tabela 14: ^1H -RMN de 123	92
Tabela 15: ^{13}C -RMN de 124	93
Tabela 16: ^1H -RMN de 124	93
Tabela 17: comparação da reatividade de diaziridinonas	108

PARTE EXPERIMENTAL

Tabela 18: Dados experimentais o produto obtido a partir da reação de 1a com ácido <i>t</i> -butilacético	129
Tabela 19: Dados experimentais para 30a, obtido a partir da reação de 1a com hidroquinona	130
Tabela 20: Dados experimentais para 117, obtido a partir da reação de 1a com etanolamina	132
Tabela 21: Dados experimentais para 121, obtido a partir da reação de 1a com etanolamina	133
Tabela 22: Dados experimentais para 118, obtido a partir da reação de 1a com valinol	134
Tabela 23: Dados experimentais para 122, obtido a partir da reação de 1a com valinol	135
Tabela 24: Dados experimentais para 119, obtido a partir da reação de 1a com aminopropanol	137
Tabela 25: Dados experimentais para 120, obtido a partir da reação de 1a com aminopropanol	139
Tabela 26: Dados experimentais para 123, obtido a partir da reação de 1a com aminopropanol	139
Tabela 27: Dados experimentais para 125, obtido a partir da reação de 1a com alanina	140
Tabela 28: Dados experimentais para 124, obtido a partir da reação de 1a com glicina	140
Tabela 29: Dados experimentais para 126, obtido a partir da reação de 1a	144

com ácido glicólico	
Tabela 30: Dados experimentais para 127, obtido a partir da reação de 1b com ácido propiônico	146
Tabela 31: Dados experimentais para 128, obtido a partir da reação de 1b com <i>t</i> -butilamina	147

LISTA DE FIGURAS

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

figura 1: reações entre <i>1a</i> e nucleófilos	6
figura 2: ciclização intramolecular de possíveis produtos	7
figura 3: 1,2-di- <i>t</i> -octildiaziridinona, <i>1b</i>	7
figura 4: principais anéis de três membros contendo N ou O	8
figura 5: diaziridinona	10
figura 6: possíveis arranjos espaciais para os grupos R	10
figura 7: quinuclid-2-ona	11
figura 8: comprimento de ligação N-N	12
figura 9: obtenção de uma diaziridinona a partir de uma clorouréia	13
figura 10: obtenção de uma diaziridinona através de <i>8</i>	14
figura 11: obtenção de diaziridinonas a partir de alquilisocianeto e alquilnitroso	14
figura 12: rendimento e subprodutos da síntese de <i>1a</i>	14
figura 13: obtenção de diaziridinona a partir de carbodiimida	15
figura 14: obtenção de uma diaziridinona a partir de dimetiltetrazolina	15
figura 15: isomerismo de anel e cadeia em diaziridinonas	16
figura 16: reação entre <i>1a</i> e água, catalisada por HCl	17
figura 17: <i>18</i> e <i>19</i> protonada	18
figura 18: reações entre <i>1a</i> e diversos ácidos	19
figura 19: Reação entre <i>1a</i> e isopropilamina	20
figura 20: possíveis caminhos das reações entre <i>1a</i> e hidrazinas	21
figura 21: reações entre <i>1a</i> e hidrazina	22
figura 22: reações entre <i>1a</i> e diversos substratos	24
figura 23: reações entre <i>1a</i> e álcoois, catalisadas por CoCl ₂	25
figura 24: ciclo catalítico das reações entre <i>1a</i> e álcoois	26
figura 25: reações entre diois e <i>1a</i> , catalisadas por CoCl ₂	28
figura 26: reações entre <i>1a</i> e aminas catalisadas por CoCl ₂	29
figura 27: ciclo catalítico das reações entre <i>1a</i> e aminas, catalisadas por CoCl ₂	30
figura 28: produto da reação entre <i>1a</i> e ácido fórmico	31
figura 29: reações entre <i>1a</i> e ácidos carboxílicos	32
figura 30: produtos das reações entre <i>1a</i> e diácidos	33
figura 31: reações de cicloadição entre <i>1a</i> e substratos insaturados	34
figura 32: cicloadição entre <i>1a</i> e benzonitrila	35
figura 33: reações entre <i>1a</i> e nitrila ou isonitrila	35
figura 34: produto da reação entre <i>1a</i> e isotiocianato de benzoila	36
figura 35: reação entre <i>1a</i> e cianocarbânions	36
figura 36: reação entre <i>1a</i> e cianoacetato <i>52c</i>	37
figura 37: reações entre <i>1a</i> e malonatos	37
figura 38: reações entre <i>1a</i> e pirróis	38
figura 39: reação entre <i>1a</i> e <i>65</i>	39
figura 40: formação de di- <i>t</i> -butildiazetidinediona	40
figura 41: reação entre <i>1a</i> e α -hidroxicetona <i>68</i> , formando produto susceptível a ciclização	40

figura 42: uso de diaziridinonas na diaminação de olefinas 40

PARTE A

figura 43: 1,3-oxazolidin-2-ona 48

figura 44: antibióticos da família do linezolid 49

figura 45: 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5 50

figura 46: obtenção de uma oxazolidinona e uma oxazinanona 52

figura 47: obtenção de diversos carbenos 53

figura 48: obtenção de carbamatos cíclicos e aziridinas 53

figura 49: obtenção de 1,3-oxazolidinonas a partir de aminoálcoois e CDI 54

figura 50: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas por carbonilação oxidativa 55

figura 51: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas de acordo com Inesi e colaboradores 55

figura 52: processo em duas etapas para a obtenção das 1,3-oxazolidinonas 84 56

figura 53: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas 56

figura 54: método descrito por Kodaka para obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas enantiopuras 57

figura 55: retenção ou inversão de configuração na síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas sintetizadas pelo método de Kodaka 57

figura 56: conversão de aminoálcoois alcóxicarbonílicos a 1,3-oxazolidin-2-onas 58

figura 57: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas segundo procedimento descrito por Kano 58

figura 58: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoácidos com substituintes N-Boc 59

figura 59: ciclização de N-alcóxicarbonil- β -aminoálcoois, promovida por diversos reagentes 59

figura 60: obtenção de oxazolidin-2-onas descritas por Agami *et al.* 60

figura 61: ciclização de aminoálcoois com grupo N-Boc, promovida por DAST 61

figura 62: processo em etapas múltiplas para obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoálcoois com grupo N-Boc 61

figura 63: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas em processo promovido por lipase 62

figura 64: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas utilizando NaNO₂/HCl em sistema bifásico 63

figura 65: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de iodocarbamatos 63

figura 66: ciclização de aminoálcool contendo substituintes do tipo N-Boc e iodo 64

figura 67: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de epóxido e uso de haleto de organoestanho 64

figura 68: conversão de oxiranos a 1,3-oxazolidinonas segundo Trost 65

figura 69: aplicações da síntese descrita por Trost 65

figura 70: síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5, com estratégias enantioselectivas 65

figura 71: obtenção de 1,3-oxazolidinonas substituídas nas posições 4 e 5 67

figura 72: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 4, por processo envolvendo CO ₂	67
figura 73: obtenção de 1,3-oxazolidinonas substituídas nas posições 4 e 5	68
figura 74: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas contendo diversos substituintes	68
figura 75: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aziridinas contendo grupos capazes de retirar elétron	68
figura 76: obtenção de A40 a partir de A39 e fosgeno	69
figura 77: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas nas posições 4 e 5	69
figura 78: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-ona substituída na posição 4 a partir de aziridina quiral e ácido de Lewis	70
figura 79: expansão de aziridinas com ácido de Lewis e microondas	70
figura 80: 1,3-oxazinan-2-ona	71
figura 81: espécies com modo de ação semelhante ao do linezolid, contendo 1,3-oxazinan-2-ona na estrutura	72
figura 82: obtenção de uma 1,3-oxazolidin-2-ona em reação com monóxido de carbono	72
figura 83: obtenção de oxazinanonas, aminoálcoois e outros a partir de aminoálcool derivado de butirolactona	73
figura 84: fixação de CO ₂ a partir de aminoálcoois	74
figura 85: obtenção de 1,3-oxazinan-2-ona substituída a partir de epóxido	74
figura 86: síntese dos alquilisocianetos, RNC	75
figura 87: rota adotada para o preparo dos alquilnitrosos	75
figura 88: preparação de alquilnitroso de acordo com Greene	76
figura 89: dimerização do alquilnitroso	76
figura 90: obtenção da 1,3-oxazolidin-2-ona, 117	78
figura 91: conversão catalítica de 1a a 117	80
figura 92: 4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona, 118	81
figura 93: fenilglicinol	82
figura 94: dietanolamina	83
figura 95: possíveis produtos nas reações entre 1a e aminopropanol	84
figura 96: 1,3-oxazinan-2-ona, 119	85
figura 97: produto 120	86

PARTE B

figura 98: obtenção de 121	99
figura 99: obtenção de 122	101
figura 100: obtenção de 123	102
figura 101: produto 124	105
figura 102: 124 e seu isômero 124'	106
figura 103: obtenção de 125	108
figura 104: valina	109
figura 105: ligações hidrogênio intramoleculares em valina	110
figura 106: serina	110
figura 107: possibilidades de ligações hidrogênio intramoleculares na serina	111
figura 108: produto 126	112
figura 109: hidroquinona	113
figura 110: método de preparo do carbonato de glicerina a partir de uréia	115

figura 111: 1,2-di- <i>t</i> -octildiaziridinona, <i>1b</i>	116
figura 112: produtos resultantes de <i>1b</i>	117

CONCLUSÕES

figura 113: resumo gráfico das reações estudadas entre diaziridinonas <i>1a</i> ou <i>1b</i> e diversos substratos e condições reacionais	124
figura 114: Linezolid©	126

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1: IV de <i>1a</i>	163
Espectro 2: IV de <i>1b</i>	164
Espectro 3: IV de <i>30a</i>	165
Espectro 4: ¹ H-RMN de <i>30a</i>	166
Espectro 5: ¹³ C-RMN de <i>30a</i>	167
Espectro 6: IV de <i>117</i>	168
Espectro 7: ¹ H-RMN de <i>117</i>	169
Espectro 8: ¹³ C-RMN de <i>117</i>	170
Espectro 9: IV de <i>121</i>	171
Espectro 10: ¹³ C-RMN de <i>121</i>	172
Espectro 11: ¹ H-RMN de <i>121</i>	173
Espectro 12: IV de <i>118</i>	174
Espectro 13: ¹ H-RMN de <i>118</i>	175
Espectro 14: ¹³ C-RMN de <i>118</i>	176
Espectro 15: IV-RMN de <i>122</i>	177
Espectro 16: ¹ H-RMN de <i>122</i>	178
Espectro 17: ¹³ C-RMN de <i>122</i>	179
Espectro 18: IV de <i>119</i>	180
Espectro 19: ¹ H-RMN de <i>119</i>	181
Espectro 20: ¹³ C-RMN de <i>119</i>	182
Espectro 21: IV de <i>120</i> (impuro)	183
Espectro 22: ¹ H-RMN de <i>120</i> (impuro)	184
Espectro 23: ¹³ C-RMN de <i>120</i> (impuro)	185
Espectro 24: IV de <i>123</i>	186
Espectro 25: ¹ H-RMN de <i>123</i>	187
Espectro 26: ¹³ C-RMN de <i>123</i>	188
Espectro 27: IV de <i>125</i>	189
Espectro 28: IV de <i>124</i>	190
Espectro 29: ¹ H-RMN de <i>124</i>	191
Espectro 30: ¹³ C-RMN de <i>124</i>	192
Espectro 31: IV de <i>126</i>	193
Espectro 32: IV da reação entre <i>1b</i> e etanolamina após uma semana	194
Espectro 33: IV da reação entre <i>1b</i> e etanolamina após um mês	195
Espectro 34: IV da reação entre <i>1b</i> e valinol após uma semana	196
Espectro 35: IV da reação entre <i>1b</i> e valinol após um mês	197
Espectro 36: IV da reação entre <i>1b</i> e ácido propiônico	198
Espectro 37: IV da reação entre <i>1b</i> e <i>t</i> -butilamina	199

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

apresentação, objetivos e introdução geral

1. Apresentação

Diaziridinonas são anéis de três membros com uma química única. Enquanto uma grande parte dos anéis contendo este número de componentes é pouco estável e bastante reativa, diaziridinonas como a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e a 1,2-di-*t*-octildiaziridinona são espécies tão estáveis, ao ponto poderem ser purificadas por destilação simples em sistema aberto e aquecido. Estes heterociclos são inertes ou pouco reativos frente a uma série de condições reacionais, necessitando longos períodos e condições drásticas para que possam sofrer a maioria de suas reações, muitas delas em baixos rendimentos.

Entretanto, a presença dos heteroátomos nitrogênio e de um grupo carbonílico exocíclico tornam esta classe de compostos bastante interessantes do ponto de vista da síntese orgânica. Nosso próprio grupo de pesquisa foi capaz de tornar a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona reativa frente à nucleófilos com o uso de cloreto de cobalto (II) como catalisador, e os produtos formados apresentam ligações carbono-nitrogênio e/ou carbono-oxigênio, de modo que o heterociclo pode ser utilizado estrategicamente para a obtenção de produtos contendo estes tipos de ligação.

Neste trabalho continuamos explorando o potencial sintético das diaziridinonas, em especial as contendo dois grupos *t*-butil ou *t*-octil. No intuito de obtermos produtos de também elevado potencial sintético utilizamos espécies contendo dois grupos funcionais como nucleófilos, e um fato que merece destaque é que pudemos isolar diferentes classes de produtos dependendo não apenas do nucleófilo que utilizamos, mas também de suas proporções estequiométricas em relação à diaziridinona. Assim, obtivemos tanto produtos de cadeia aberta quanto produtos cíclicos, cada classe com química e importância bastante distintas. Deste modo, tivemos que imaginar uma estratégia adequada capaz de discutir cada conjunto de resultados, tão distintos entre si.

A solução que encontramos foi a elaboração desta Tese dentro de um modelo menos usual, onde cada conjunto de resultados está apresentado e

discutido em blocos, cada qual com sua apresentação, discussão e conclusão. Estes blocos, em conjunto, formam a Tese como um todo.

Assim, organizamos o trabalho dentro da seguinte estrutura: o trabalho se inicia logo pelos **OBJETIVOS**, que são comuns a toda a Tese. Em seguida vem uma **INTRODUÇÃO GERAL**, onde discutimos uma parte da química dos heterociclos de três membros, até chegarmos às diaziridinonas. Sobre estas discutimos algumas de suas características, modos de obtenção e uma revisão geral de como seu potencial sintético foi explorado até os dias de hoje, bem como o sucesso de nosso grupo de trabalho em reações da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona catalisadas por cloreto de cobalto (II).

Em seguida apresentamos uma discussão dos resultados, que está dividida em duas partes, **PARTE A** e **PARTE B**. Adotamos esta estratégia, pois em uma série de reações obtivemos novas rotas sintéticas para importantes produtos heterocíclicos, que são as 1,3-oxazolidin-2-onas e as 1,3-oxazinan-2-onas. Estas discussões compõem a PARTE A. Por outro lado, em outras reações obtivemos produtos de cadeia aberta, polifuncionalizados, inéditos e com reatividade ainda com potencial de ser explorada. Estes produtos estão discutidos na PARTE B.

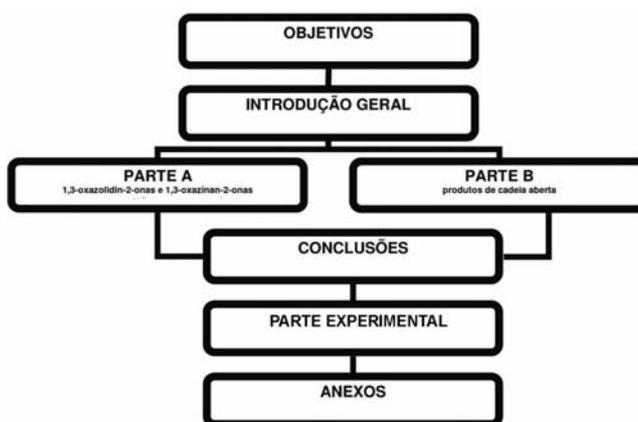
Ainda a respeito da PARTE A, nesta ressaltamos a importância das 1,3-oxazolidin-2-onas e 1,3-oxazinan-2-onas, a partir de uma introdução específica para esta parte do trabalho. Nesta introdução mostramos diversas maneiras de se obter estes heterociclos, a partir de anéis de três membros, ou de aminoálcoois. Em seguida, discutimos nossos próprios resultados, que são os primeiros a utilizar tanto um anel de três membros quanto um aminoálcool para a obtenção destes anéis maiores, e em comparação a outros métodos temos a vantagem de termos utilizado condições amenas e reagentes pouco perigosos e/ou agressivos. Esta PARTE A contém ainda uma conclusão parcial específica. Devido a enorme importância das 1,3-oxazolidin-2-onas e 1,3-oxazinan-2-onas tanto na síntese orgânica quanto na indústria farmacêutica, esta parte do trabalho teve um destaque, merecendo assim uma discussão completa e um maior volume de informações.

Logo após, na PARTE B, ressaltamos a obtenção de produtos polifuncionalizados de cadeia aberta tanto a partir da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona quanto da análoga contendo grupos *t*-octil. Não escrevemos uma introdução, pois todo o contexto para a obtenção dos compostos que isolamos já seguia o rumo apresentado na INTRODUÇÃO GERAL. Assim, iniciamos esta parte já discutindo nossos próprios resultados e apresentando uma série de compostos inéditos. Fechamos esta parte com uma conclusão parcial exclusiva.

Em seguida, discutimos as CONCLUSÕES do trabalho como um todo. De acordo com as tendências atuais dos periódicos científicos apresentamos um resumo gráfico de nosso trabalho, contendo as reações mais importantes estudadas. No texto, elaboramos uma conclusão geral a respeito das reações de diaziridinonas frente a nucleófilos orgânicos bifuncionalizados catalisadas por cloreto de cobalto (II), retomando à algumas conclusões parciais das partes A e B.

Após esta apresentamos a PARTE EXPERIMENTAL adotada, onde mostramos os equipamentos, reagentes, condições reacionais, caracterizações de produtos e demais etapas relativas aos procedimentos adotados. Inserimos ainda uma parte de ANEXOS, contendo espectros relacionados à caracterização dos produtos que isolamos.

O fluxograma a seguir ilustra a estrutura essencial do trabalho.



2. Objetivos

No intuito de estender o conhecimento sobre reações envolvendo o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, **1a** (**figura 1**), resolvemos investigar a reatividade deste heterociclo frente à nucleófilos orgânicos bifuncionalizados do tipo $R_1-(CH_2)_n-R_2$, onde n pode ser 2, 3 e 4, contendo ou não ramificações, e R_1 e R_2 são diferentes entre si, e podem ser NH_2 , OH e $COOH$. Com o objetivo de estender ainda mais estes estudos, utilizamos também como substratos espécies potencialmente nucleofílicas, contendo mais de dois grupos funcionais. Como em diversas reações envolvendo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da diaziridinona o cloreto de cobalto (II) tem um papel marcante, resolvemos estudar estas novas reações na presença e ausência do catalisador.

Em nosso estudo buscamos verificar, portanto, a reatividade da diaziridinona frente a uma série de substâncias bi ou polifuncionalizadas. As reações que imaginamos como as mais prováveis estão mostradas na **figura 1**, a seguir.

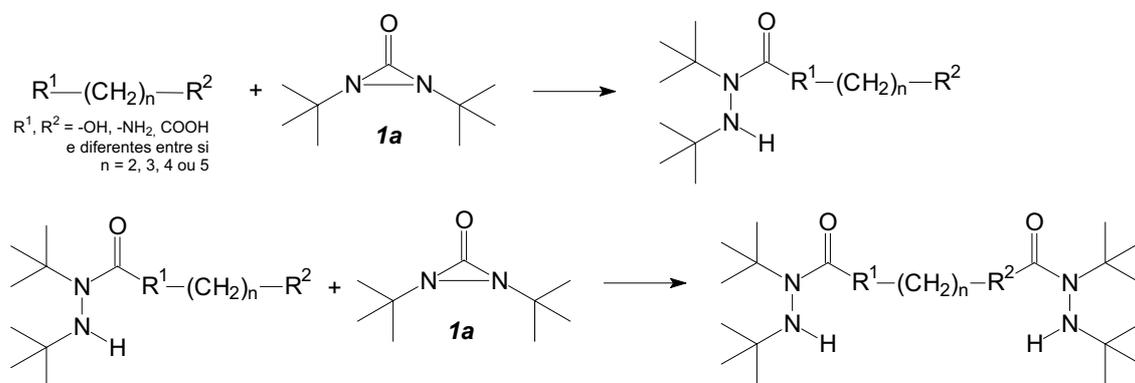


figura 1: reações entre 1a e nucleófilos

Por fim, decidimos também estudar as transformações que estes produtos poderiam sofrer, através de tentativas de ciclização (**figura 2**), explorando assim o potencial sintético que estas espécies também possam vir a apresentar.

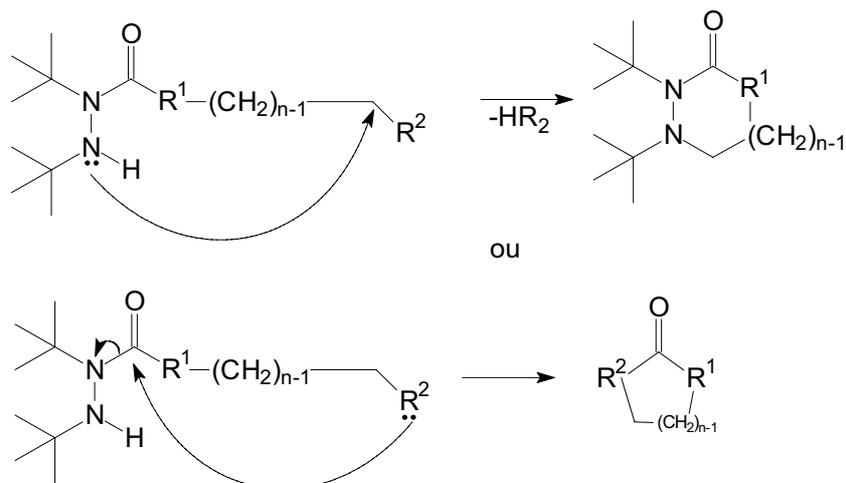
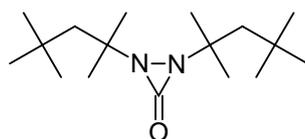


figura 2: ciclização intramolecular de possíveis produtos

Decidimos ainda comparar o comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona com a análoga contendo grupos 2,4,4-trimetilpentanil ligados ao nitrogênio pela posição 2 (que doravante chamaremos simplesmente de *t*-octil), **1b**, cuja reatividade é ainda menos conhecida (**figura 3**).



1b

figura 3: 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, 1b

3.Introdução geral

3.1.Anéis de três membros

A química dos compostos contendo anéis de três membros teve início em 1882, quando A. Freund descreveu a síntese do ciclopropano¹. Porém, apenas a partir da década de 1950 que um desenvolvimento mais efetivo teve início, com a preparação de uma serie de novos anéis de três membros contendo heteroátomos. Destes anéis, os primeiros e mais estudados são aqueles contendo nitrogênio e/ou oxigênio no ciclo, junto a um ou dois átomos de carbono²⁻¹³. Alguns destes anéis estão representados na **figura 4**.

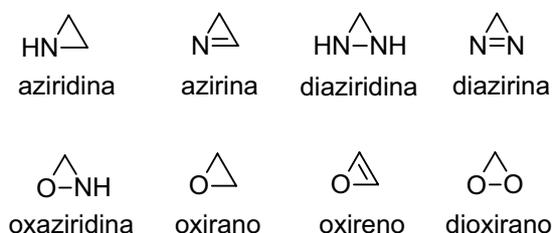


figura 4: principais anéis de três membros contendo N ou O

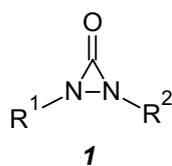
Em geral, anéis de três membros são considerados excelentes reagentes de partida para a síntese de novos compostos. Isto decorre do fato de que nestas moléculas as ligações entre os átomos que compõe o anel estão tensionadas¹⁴. As dimensões do anel e o formato da molécula são os mais importantes fatores que distinguem as propriedades de compostos cíclicos daquelas de seus análogos acíclicos. Quanto maior a tensão que o anel impõe à molécula, é mais provável que haja diferenças de comportamento entre os dois tipos de sistemas. Isto ocorre porque moléculas flexíveis preferencialmente adotam conformações nas quais as interações atrativas são maximizadas e as interações repulsivas são minimizadas. Nestas conformações, os ângulos de ligação estão em seus valores característicos para um átomo de carbono que faz quatro ligações e os comprimentos de ligação não diferem muito de um composto para outro, bem como os arranjos espaciais dos substituintes. Se a presença de um anel faz com

que a molécula adote uma estrutura onde estas características preferidas não podem ser atingidas, a molécula pode ser dita como tensionada. Certamente será adotada uma disposição que maximize as interações atrativas e minimize as repulsivas, mas esta situação deve estar em energia mais alta que no análogo acíclico¹⁵, e reflete também em uma maior reatividade de ciclos menores se comparados a outros ciclos maiores¹⁴.

Esta tensão pode ser atribuída a uma série de fatores interdependentes. Dentre estas temos tensão de ângulo de ligação, alongamento ou encurtamento de ligação, torção e interações não ligantes. É válido ressaltar que esta divisão de fatores é arbitrária, uma vez que a mudança em um dos componentes afeta também os demais.

Distorções nos valores característicos para os ângulos de ligação são freqüentemente encontradas em sistemas cíclicos. As maiores distorções ocorrem nos anéis de três membros. Heterociclos saturados contendo este número de componentes tem ângulos de ligação ao redor de 60°, que é consideravelmente menor que os valores para um centro de hibridização sp^3 ¹⁴.

Apesar de existirem registros anteriores, foi da década de 1980 em diante que a química dos anéis de três membros passou a ter um desenvolvimento realmente efetivo. Anéis de três membros contendo outros heteroátomos, tais como fósforo, enxofre, silício, fósforo/nitrogênio, enxofre/nitrogênio, silício e nitrogênio, entre outros, foram preparados e caracterizados¹⁵⁻²⁴. A descoberta destes anéis contribuiu bastante com o desenvolvimento desta área, principalmente na diversificação desta classe de compostos²⁴. Em geral, estes anéis sofrem abertura com maior facilidade que o ciclopropano, pois a presença destes heteroátomos facilita o ataque de reagentes iônicos e radicais livres¹⁴. A presença de grupos funcionais exocíclicos também provoca grandes alterações nas propriedades químicas destes anéis²⁶. Dentre estes heterociclos, podemos destacar as diaziridinonas, **1 (figura 5)**, que são heterociclos de três membros que possuem dois átomos de nitrogênio e um grupo funcional carbonílico exocíclico, e comportam-se como uma classe especial destes heterociclos²⁶.



$R^1, R^2 = \text{alquil, aril}$

figura 5: diaziridinona

A 1,2-di-*t*-butildiaziridinona ($R^1 = R^2 = t\text{-butil}$), **1a**, foi a primeira diaziridinona descrita, tendo sido preparada por F. D. Greene e J. C. Stowell, em 1964²⁷. Devido a fatores estéricos e eletrônicos, diaziridinonas que possuem substituintes volumosos (como é o caso de **1a** ou da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, **1b**), apresentam reatividade muito baixa frente à nucleófilos, ao contrário do comportamento mais comum para a maior parte dos heterociclos de três membros^{26, 28}.

3.2.Aspectos estruturais das diaziridinonas

Os possíveis arranjos espaciais para os grupos R de **1a** estão mostrados em **1.1**, **1.2**, **1.3** e **1.4** (**figura 6**). Tanto em **1.1** quanto em **1.2**, um par de elétrons livres do nitrogênio está em um orbital p conjugado com o sistema π da carbonila.

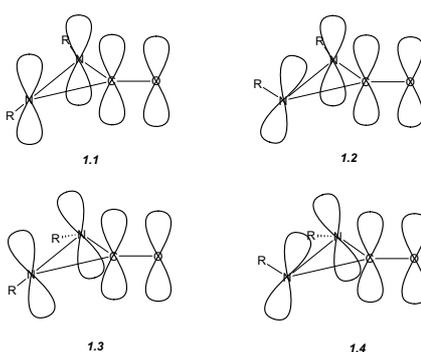


figura 6: possíveis arranjos espaciais para os grupos R

Em amidas, normalmente, ocorre um efeito de conjugação do par de elétrons livres do nitrogênio. Como conseqüência, ocorre no infravermelho um deslocamento do valor de 1710 cm^{-1} , banda referente ao estiramento da ligação CO da carbonila de cetonas simples, para $1650\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ ($1660\text{-}1695\text{ cm}^{-1}$ para uréias)²⁶. Um exemplo de amida na qual a conjugação do par de elétrons não compartilhado do nitrogênio com os elétrons π da carbonila é proibida pela ortogonalidade dos orbitais é a quinuclid-2-ona, **2** (figura 7). Esta amida apresenta absorção da carbonila em 1750 cm^{-1} , valor aproximadamente 40 cm^{-1} mais alto que o de uma cetona simples. Ciclopropanonas apresentam valores de $1813\text{-}1840\text{ cm}^{-1}$,²⁹ aziridinonas, $1837\text{-}1850\text{ cm}^{-1}$ ³⁰ e diaziridinonas, $1855\text{-}1880\text{ cm}^{-1}$. Estes dados sugerem um decréscimo na deslocalização dos pares eletrônicos do nitrogênio em diaziridinonas em comparação com a uréia, e favorece as estruturas **1.3** e **1.4** sobre **1.1** e **1.2**. A estrutura **1.3**, com dois grupos volumosos eclipsados, deve ser menos estável que **1.4**²⁶. De acordo com estudos de raios-X, há de fato, evidências que diaziridinonas como **1** se apresentem no arranjo *trans*. Os átomos dos substituintes se encontram respectivamente a 56° acima e abaixo do plano definido pelos átomos do anel³¹. A exceção a este tipo de geometria seriam alguns exemplos de diaziridinonas contendo anéis *cis*-fundidos³².

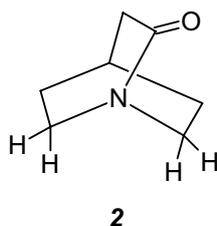


figura 7: quinuclid-2-ona

Nas diaziridinonas, os comprimentos das ligações N-N³³ são significativamente maiores que em sistemas acíclicos, ou em anéis contendo seis membros ($1,60\text{Å}$ para a diaziridinona, $1,47\text{Å}$ em $\text{F}_2\text{N-NF}_2$ ^{34a}, **3**, $1,45\text{Å}$ em $\text{H}_2\text{N-}$

NH₂^{34a}, **4**, e 1,49Å em 3,4-dimetil-3,4-diazabicyclo[4.4.0]decano³⁵, **5**, por exemplo; **figura 8**).

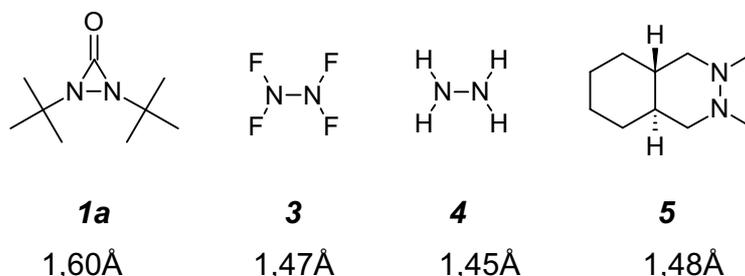


figura 8: comprimento de ligação N-N

O comprimento da ligação N-CO em **1** é de 1,33Å, idêntico ao valor de 1,33Å^{34b}, típico de uma amida, e consideravelmente menor que o valor de 1,48Å da ligação N-Csp₂ em 2,4,6-trimetilnitrobenzeno³⁶ ou 1,47Å, o valor médio para uma ligação N-Csp₃^{34b}. O comprimento da ligação C=O em **1**, entretanto, é de 1,20Å³¹, o mesmo comprimento encontrado na ciclopropanona³⁷ e na aziridinona³⁸. Estes valores são mais próximos daqueles comprimentos das ligações C=O de uma cetona típica, 1,22Å^{34c}, que o de uma amida, 1,24Å^{34c}.

Em suma, as ligações N-N das diaziridinonas são atipicamente longas e as ligações N-CO são diferenciadamente curtas. A geometria de **1**, baseada nos estudos de raio-X³¹ e absorções de carbonilas no IV²⁶ não concordam com a estabilização por ressonância que ocorre nas amidas. De acordo com a literatura, a reatividade relativa entre diaziridinonas e ciclopropanonas²⁸ continua um mistério; a mais baixa reatividade das diaziridinonas pode estar associada, em parte, com o maior ângulo interno da carbonila (74,6° em **1** e 64,6° em ciclopropanona), com a repulsão entre o par de elétrons do nitrogênio e o nucleófilo, e ainda, há a ressonância típica de amidas, que, apesar de baixa, ainda está presente em **1**)³¹. Entretanto, estes dados não levam em conta o fato de que a diaziridinona mais estudada é 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, que apresenta maior

impedimento estérico. Já para a ciclopropanona não há o equivalente para justificar uma comparação em condições semelhantes. Ainda assim, se houvesse este equivalente, na diaziridinona os substituintes estariam ligados ao átomo de nitrogênio enquanto na ciclopropanona estes estariam ligados a átomos de carbono, de modo que os parâmetros comparados pela literatura provavelmente não correlacionam de maneira fidedigna diaziridinonas e ciclopropanonas.

3.3. Métodos de síntese de diaziridinonas

A 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, **1a**, foi a primeira diaziridinona descrita, e sua síntese foi realizada em 1964 por Greene e Stowell²⁷. Os autores relataram a formação de **1a** através do tratamento da 1-cloro-1,3-di-*t*-butiluréia, **7**, com *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol ou ainda, com potássio em pentano. A **figura 9**, a seguir, ilustra a reação.

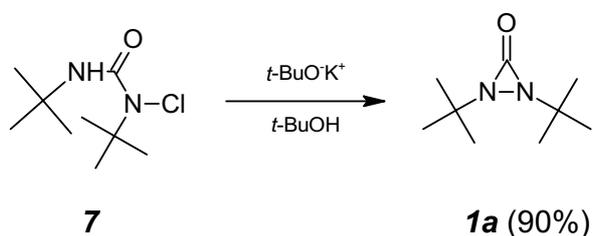


figura 9: obtenção de uma diaziridinona a partir de uma clorouréia

Em seguida, Greene e colaboradores²⁶ prepararam **1a** de uma outra maneira. Esta outra reação se dava entre *t*-butóxido de potássio e a espécie **8**, conforme indicado na **figura 10**.

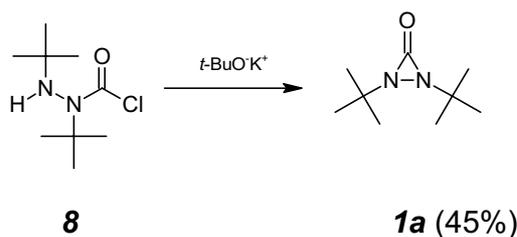


figura 10: obtenção de uma diaziridinona através de 8

Estes dois métodos são limitados à síntese de diaziridinonas contendo grupos alquilterciários²⁶. Na busca por uma nova e mais abrangente rota de síntese, Greene³⁹ descreveu a obtenção de diaziridinonas através da reação entre alquilisocianetos e alquilnitrosos, como a equação ilustrada pela **figura 11**.

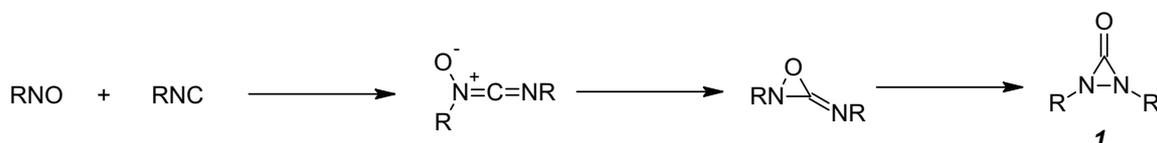


figura 11: obtenção de diaziridinonas a partir de alquilisocianeto e alquilnitroso

No trabalho original de Greene³⁹ a reação foi realizada entre 2-metil-2-nitrosopropano, **9**, e isocianetos alifáticos. Os produtos obtidos foram diaziridinonas, **1**, carbodiimidas, **10** e nitroalcanos, **11** (**figura 12**). Greene observou que o tipo de substituinte, a temperatura e a quantidade de reagente influenciavam no rendimento das reações. O método de síntese permitiu o sucesso na obtenção de diaziridinonas com grupos alquil primários, secundários e terciários, tornando-se o procedimento mais comum e abrangente para a síntese do heterociclo.

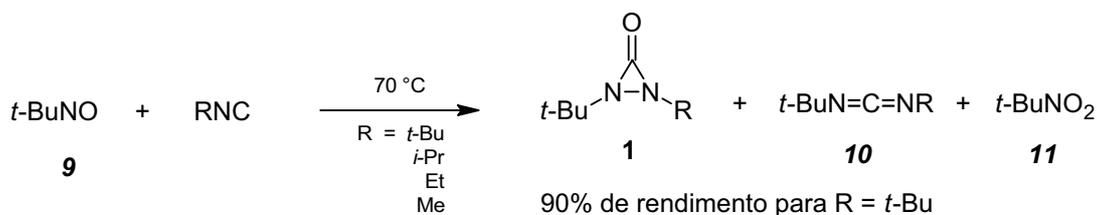


figura 12: rendimento e subprodutos da síntese de 1a

Posteriormente, Greene e Pazos²⁸ obtiveram **1a** através da reação entre uma carbodiimida, **10**, e ácido metacloroperbenzóico. No entanto o método atinge um rendimento mais baixo que o anterior (**figura 13**).

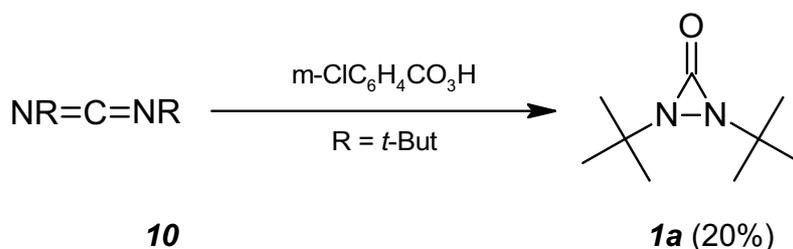


figura 13: obtenção de diaziridinona a partir de carbodiimida

Uma outra rota sintética para uma diaziridinona é fotólise da 1,4-dimetiltetrazolina, **12** (**figura 14**). Todavia, o método é específico para a obtenção da 1,2-dimetildiaziridinona, e a obtenção se dá em um rendimento de somente 35%^{40, 41}, de modo que este método e o anterior são, em geral, menos importantes como alternativas sintéticas, uma vez que os rendimentos são baixos, e para o último método em especial, há ainda a desvantagem de ser bastante específico.

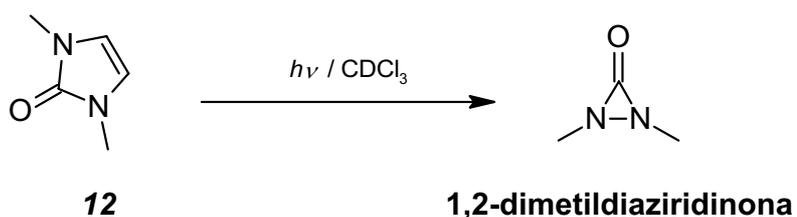


figura 14: obtenção de uma diaziridinona a partir de dimetiltetrazolina

3.4.Considerações gerais sobre as reações de diaziridinonas

Uma vez que diaziridinonas são anéis de três membros contendo uma ligação múltipla exocíclica, existe a possibilidade deste tipo de heterociclo sofrer isomerismo anel/cadeia e isomerismo de anel, contando com as estruturas **1a**, **14**, **15**, **16** e **17**, conforme indicado na **figura 15**⁴².

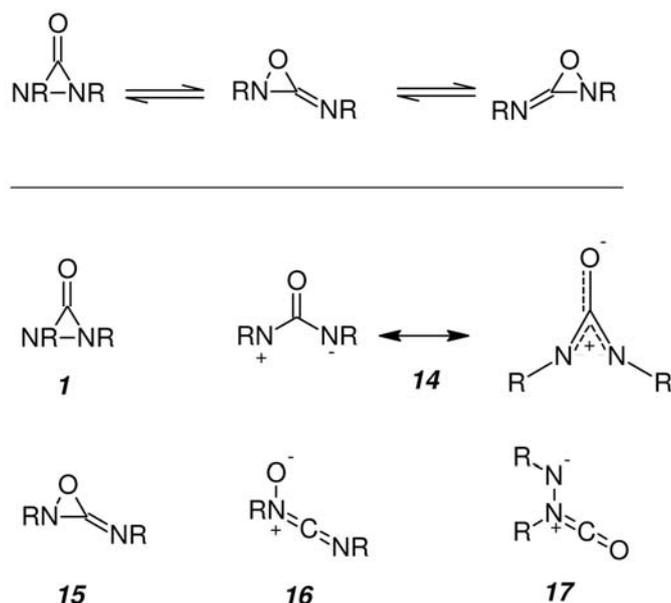


figura 15: isomerismo de anel e cadeia em diaziridinonas

Cada uma das alternativas de **14** a **17** apresenta falha na justificativa de algumas das evidências físicas e químicas conhecidas para as diaziridinonas, o que favorece a estrutura **1** como o padrão para a representação deste tipo de heterociclo. No entanto, as estruturas de **14** a **17** não podem ser totalmente desconsideradas, pois podem estar envolvidas nos mecanismos de algumas reações que esta classe de compostos pode sofrer.

A respeito dos grupos R representados em **1**, estes geralmente são grupos alquila terciários, como é o caso da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, **1a**, ou da 1,2-di-*t*-

octildiaziridinona, **1b**, ou ainda um biciclo fechado entre os dois átomos de nitrogênio, como ocorre na 2,3-diazaciclopropanona³². Existem diaziridinonas com grupos alquila primários, mas estas são as menos estudadas. A maior parte dos trabalhos publicados envolvendo diaziridinonas foi realizada com **1a**.

Estas espécies são moderadamente estáveis ao calor e luz, geralmente insensíveis à água, apenas moderadamente reativas frente a diversos nucleófilos, reativas frente a alguns ácidos e sofrem reações com certos agentes redutores²⁶.

3.5.Reações com ácidos

Diaziridinonas podem sofrer abertura do anel quando colocadas na presença de ácidos. Uma solução aquosa de ácido clorídrico é capaz de efetuar abertura do anel e descarboxilação, resultando em uma hidrazina. O rendimento desta reação é de 90%²⁶, e esta rota sintética pode ser útil tanto para a obtenção de hidrazinas quanto para a obtenção dos correspondentes compostos azo, produtos de uma subsequente oxidação (**figura 16**)^{43, 44}.

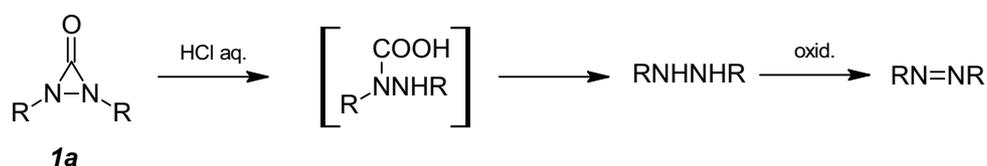


figura 16: reação entre 1a e água, catalisada por HCl

O tratamento de **1a** com ácido clorídrico, em pentano, levaria à formação do produto **18**, conforme pode ser evidenciado por espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear. É válido ressaltar que a diaziridinona protonada, **19**, não é o produto desta reação⁴⁵. A **figura 17**, a seguir, mostra as estruturas de **18** e **19**.

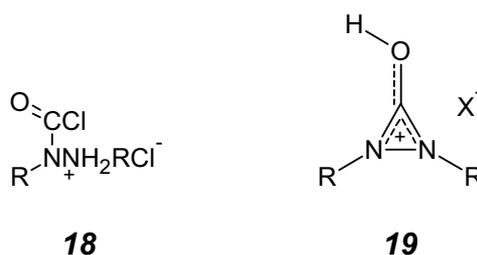


figura 17: 18 e 19 protonada

Um dos possíveis métodos de síntese para o cloreto de carbazida **20a** envolve o mencionado composto **18** como precursor. O tratamento do composto **20a** com álcool *t*-butílico e *t*-butóxido de potássio rapidamente o converte numa mistura de butilcarbazato de *t*-butila, **20b** (25% de rendimento), e **1a** (45% de rendimento), conforme indicado na reação 1 da **figura 17**. **20b**, por sua vez, é formado diretamente a partir de **20a**. Já a reação entre **1a** e *t*-butóxido é muito mais lenta.

Ácido pícrico é capaz de converter rapidamente **1a** ao respectivo picrilcarbazato **20c**. Reações com outros fenóis, contendo menor caráter ácido, tais como o próprio fenol ou fenóis substituídos com grupos alquil, seguem um rumo distinto. Nestes casos ocorrem reações de óxido redução.

Por sua vez, a reação entre **1a** e ácido benzóico procede de maneira mais lenta que na reação com ácido pícrico. No caso do ácido benzóico o produto formado é **20d**, ou seu tautômero cíclico, **21d**. Sob aquecimento, tanto **20d** quanto **21d** podem ser convertidos a 1-benzoil-1,2-di-*t*-butilidrazina, com a perda de dióxido de carbono, conforme ilustrado na reação 2 da **figura 18**.

Em vista das propriedades redutoras do ácido fórmico, sua ação em **1a** foi também estudada e procede de maneira semelhante àquela que ocorre com ácido benzóico, como indicado na reação 3 da **figura 18**.

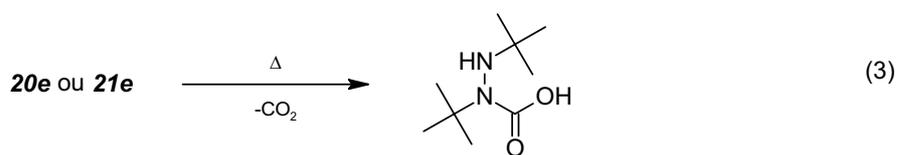
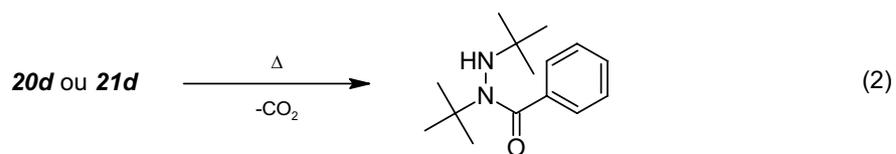
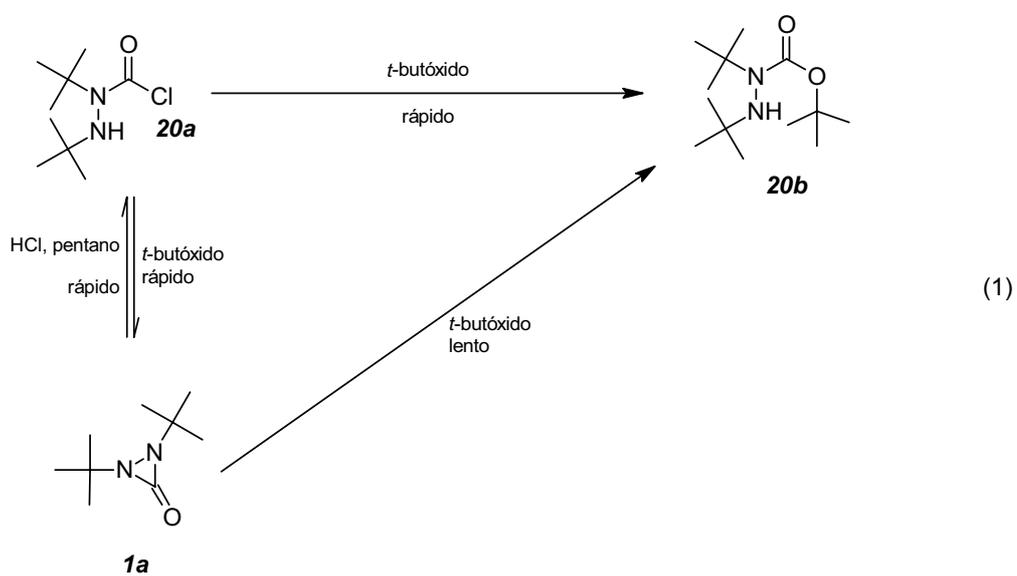
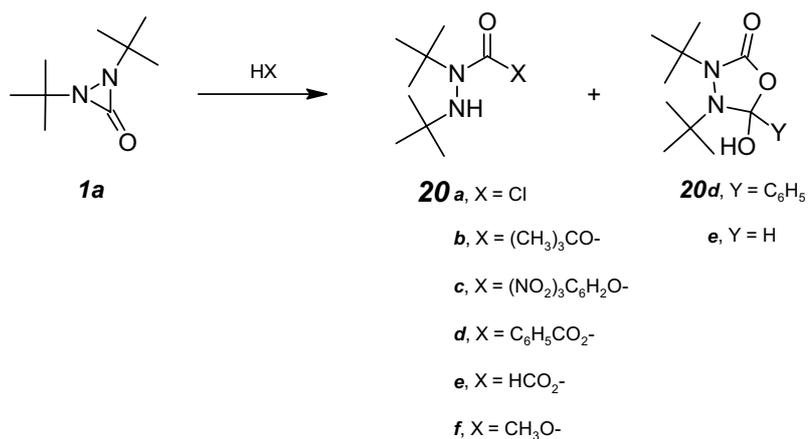


figura 18: reações entre **1a** e diversos ácidos

3.6.Reações com nucleófilos

Ataque ao carbono carbonílico

A lentidão do ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da diaziridinona é um fato que merece ser ressaltado. Um refluxo de 16 horas em álcool *t*-butílico, contendo *t*-butóxido de potássio, é necessário para efetuar a abertura do anel da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, formando o respectivo carbazato em um rendimento de apenas 50%²⁶. A partir de quantidades equimolares de isopropilamina, **22**, e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, **1a**, a 25°, por um tempo de 96 horas é possível obter 1,2-di-*t*-butil-4-isopropilsemicarbazida, **23**, (35% de rendimento), 1,3-diisopropiluréia (25%), **24**, e 2,2'-dimetil-2,2'-azopropano, **25**, proveniente da oxidação pelo ar da correspondente hidrazina liberada na reação. Diante da variedade de produtos obtidos nesta reação, podemos observar que a mesma apresenta uma seletividade muito baixa (**figura 19**)²⁶.

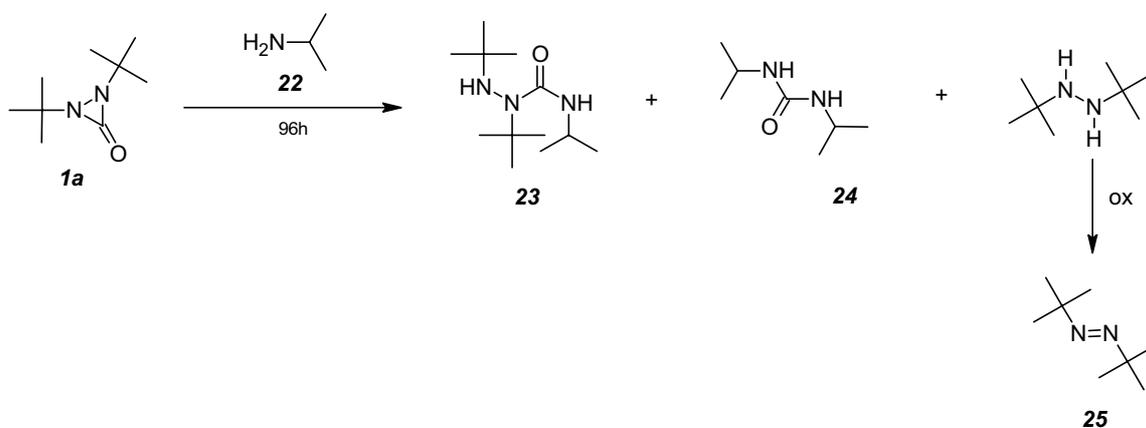


figura 19: Reação entre 1a e isopropilamina

Os dados físicos e químicos a respeito de diaziridinonas contendo dois substituintes alquil terciários trazem fortes evidências do fato de que estes substituintes estão na posição *trans*, tal como mostrado na estrutura **1.4**, na **figura**

6, pagina 9 Os grupos *t*-alquil orientados nesta posição efetuam um considerável impedimento estérico ao carbono carbonílico. O ataque nucleofílico ao carbono carbonílico é muito mais rápido nas reações da *trans*-2,3-di-*t*-butilciclopropanona que nas reações da di-*t*-butildiaziridinona. Assim, a deslocalização do par de elétrons livres do nitrogênio ao grupo carbonílico, em **A1.4**, ainda que seja de pequena magnitude quando comparadas a amidas acrílicas e uréias, é ainda um fator a ser considerado. Um segundo fator que leva à baixa reatividade da diaziridinona, em comparação à ciclopropanona, pode ser a repulsão entre um par de elétrons livres do nitrogênio e o nucleófilo, à medida que este se aproxima do carbono carbonílico²⁶.

Reações com hidrazinas

1,2-di-*t*-butildiaziridinona pode reagir com hidrazinas de três maneiras possíveis. Uma delas é o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do heterociclo, tal como mostrado na reação 1 da **figura 20**. Um segundo rumo é a oxidação da hidrazina e a redução da diaziridinona à correspondente uréia, de acordo com a reação 2 da mesma figura. Uma terceira alternativa é o rearranjo da diaziridinona a uma 1-carmaboilaziridina, como a terceira reação da **figura 20** ilustra.

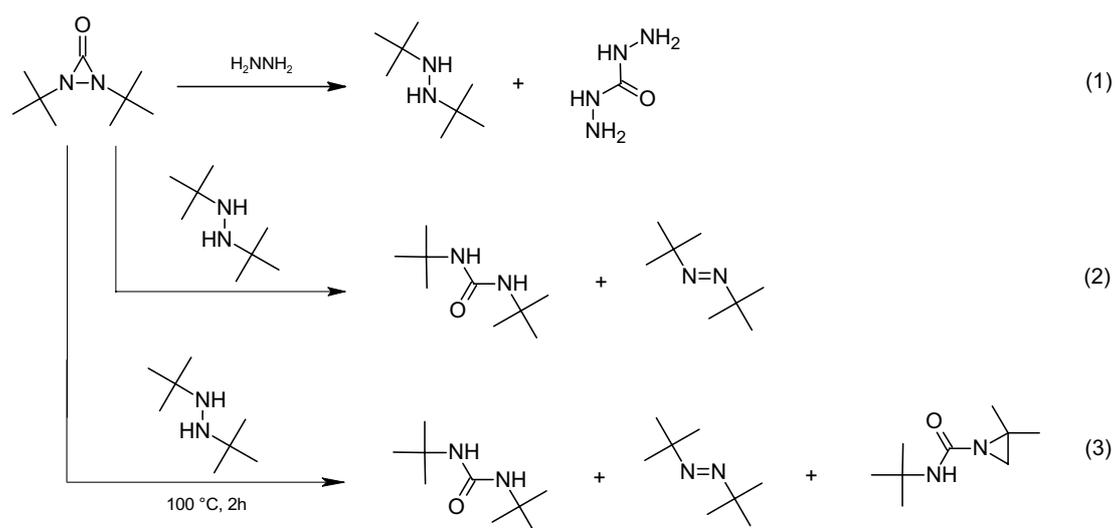


figura 20: possíveis caminhos das reações entre 1a e hidrazinas

Na reação de **1a** com hidrazina, na proporção estequiométrica de 1:1, se forma a carbohidrazida **26** (23%), o composto **27** (25%) e 1-(2,3-di-*t*-butilcarbázil)carbohidrazida **28**, junto com di-*t*-butilhidrazina e **1a** que não reagiu. A reação de **1a** com um excesso dez vezes maior de hidrazina gera **26** (47%) e di-*t*-butilhidrazina (36%). Em nenhum dos casos o intermediário **29** foi isolado (**figura 21**)²⁶.

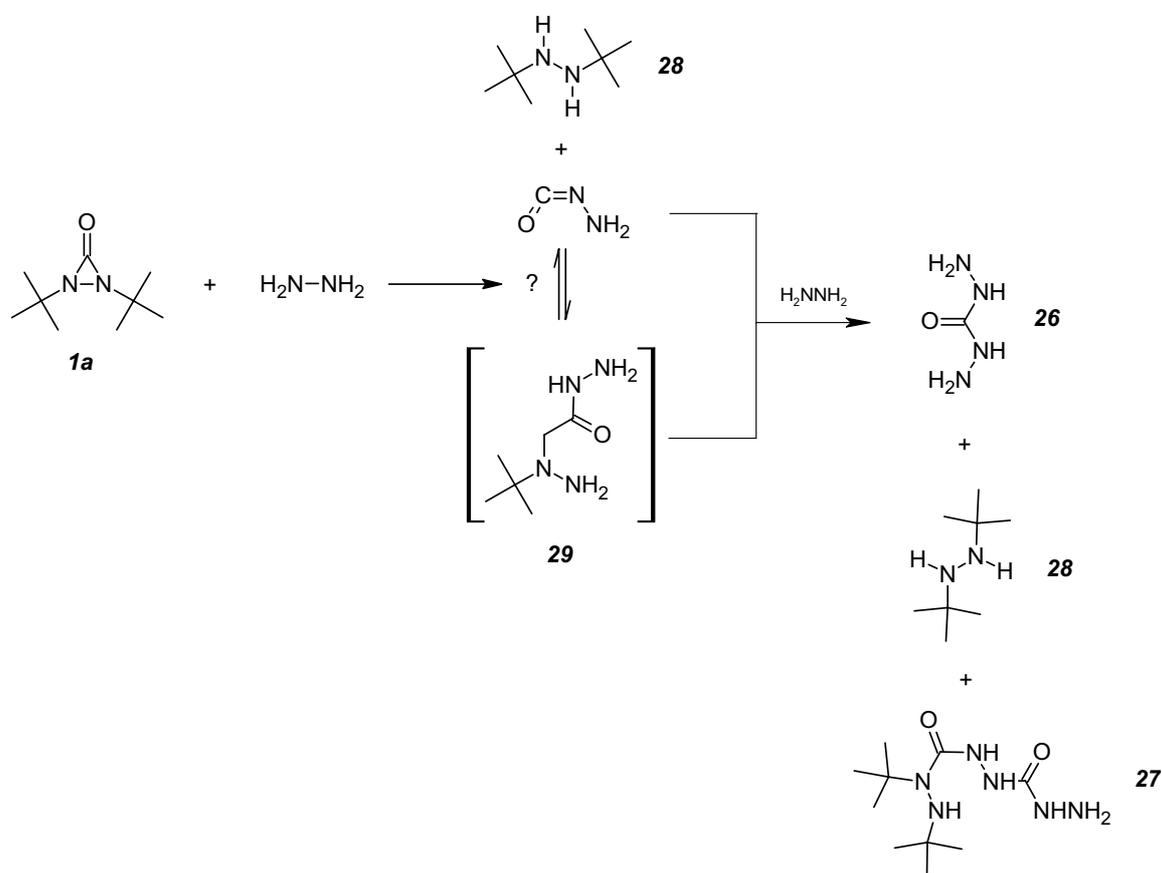


figura 21: reações entre **1a** e hidrazina

Reações de oxidação/redução com nucleófilos

Diferentemente do que ocorre com a hidrazina mais simples, **1a** reage com a fenilhidrazina para formar 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**, benzeno e nitrogênio (reação 1 da **figura 22**). De modo geral, tanto hidrazinas substituídas alifáticas quanto aromáticas, sofrem reação de oxidação-redução com a diaziridinona **1a**, ao invés de realizar ataque nucleofílico ao carbono carbonílico desta. Este aspecto foi estudado para uma série de diaziridinonas⁴⁶.

Reação de **1a** com tiois também envolve oxidação-redução, levando à formação da uréia **30** e dissulfeto (reação 2 da **figura 22**, R' = benzil e etil), e não ocorre abertura nucleofílica do anel. Reação entre etanotiol e **1a**, em pentano, a 25°C durante um período de 20 dias, gera di-*t*-butiluréia (17%), dietil dissulfeto (17%) e **1a** recuperada (27%)²⁶.

Uma grande parte dos fenóis também efetua a redução de **1a** a respectiva uréia (reação 3 da **figura 22**). Como discutido anteriormente, o mais ácido dos fenóis, que é o ácido pícrico, se comporta como outros ácidos frente à **1a** e efetua abertura do anel (reação 4 da **figura 22**) a carbazato de picrila, **31**, sem evidência da redução de **1a** a uréia. Já o ácido ascórbico, por sua vez, efetua rápida redução de **1a** a uréia (reação 5 da **figura 22**)²⁶.

A *t*-butilhidroxilamina, um nucleófilo altamente susceptível a oxidação, reage com **1a** tanto por oxidação-redução, gerando 2-metil-2-nitrosopropano, em um rendimento de 40%, e di-*t*-butiluréia, com 30% de rendimento, quanto por abertura nucleofílica do anel, gerando um aduto 1:1, como indicado na estrutura **32** (reação 6 da **figura 22**)²⁶.

A possibilidade de oxidação-redução na reação entre **1a** e um álcool foi avaliada com benzihidrol. Após alguns dias de refluxo em benzeno, obtem-se benzofenona, di-*t*-butiluréia e **1a** não reagida (reação 7 da **figura 22**). O possível produto resultante do ataque nucleofílico, tal como o que se observa na reação entre **1a** e metanol, não foi observado²⁶.

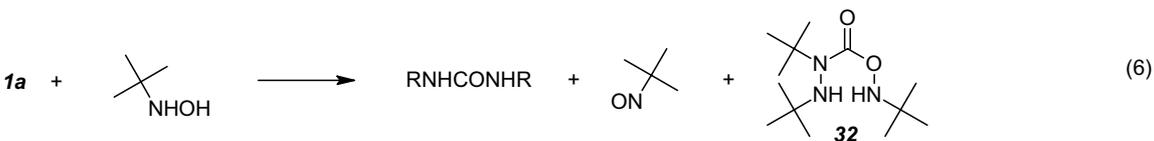
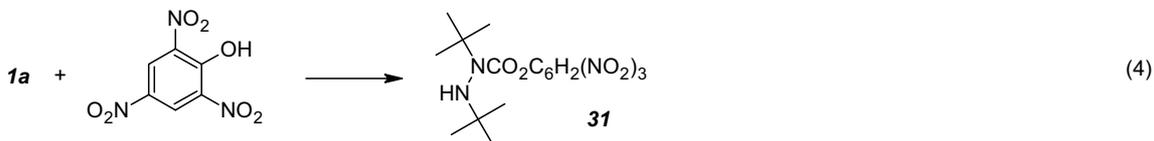
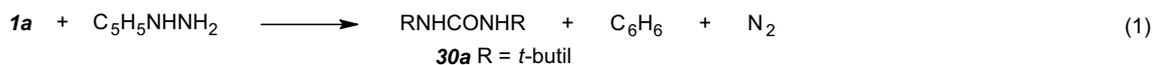


figura 22: reações entre 1a e diversos substratos

3.7.Reações com nucleófilos, catalisadas por CoCl₂

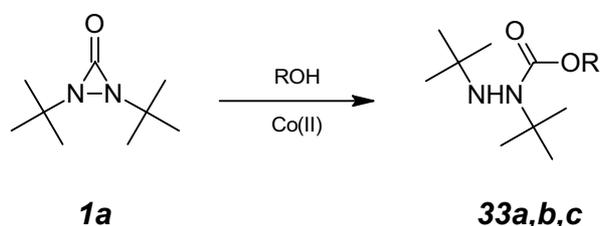
Reações com álcoois

De modo geral, a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona é bastante estável frente à nucleófilos. Um exemplo desta baixa reatividade se dá nas reações entre **1a** e *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol, onde ocorre apenas 50% de conversão de **1a** após 16 horas de refluxo. Esta baixa reatividade pode ser estendida a uma série de álcoois, que sempre apresentam baixos rendimentos nas reações com **1a**, mesmo sob refluxo e longos tempos de reação²⁶.

Por outro lado, na reação entre quantidades estequiométricas de **1a** e dicloreto de cobalto, utilizando etanol como solvente, ocorre a formação do produto di-*t*-butilcarbazato, **33a**, que resulta da incorporação de uma molécula de etanol a uma de diaziridinona, através do ataque nucleofílico do grupo hidroxílico do álcool ao carbono carbonílico do heterociclo. De modo semelhante, após três horas em etanol, à temperatura ambiente, na presença de 1 mol% de dicloreto de

cobalto, a diaziridinona é cataliticamente convertida ao correspondente carbazato **33a**, em rendimento quantitativo. Este produto é o mesmo obtido em condições mais drásticas, mas em rendimento bem menor, de apenas 60%, na ausência do metal, mesmo após 36 horas sob refluxo⁴⁷.

Na reação entre **1a** e álcool metílico, e também, entre **1a** e álcool isopropílico, os correspondentes di-*t*-butilcarbazatos **33b** e **33c** são obtidos em altos rendimentos, mostrando que o metal de transição ativa o heterociclo, facilitando suas reações sob condições suaves (**figura 23**)⁴⁷.



	R	Rendimento (%)
a	CH ₃ CH ₂	100
b	CH ₃	80
c	(CH ₃) ₂ CH	75

figura 23: reações entre 1a e álcoois, catalisadas por CoCl₂

Na reação entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e HCl em pentano, a protonação ocorre no nitrogênio, formando um sal como **18**, ao invés da diaziridinona protonada, **19** (**figura 17**). Isto indica que, neste sistema, o átomo de nitrogênio é mais básico que o oxigênio, o que leva a crer que a coordenação do cobalto ocorra pelo átomo de nitrogênio, formando o intermediário tetraédrico **34**, onde duas moléculas de diaziridinona estão coordenadas ao metal. Após a coordenação, ocorre uma desproteção eletrônica no heterociclo, que diminui a basicidade do átomo de nitrogênio não-coordenado, inibindo a formação de um complexo polimérico. Após a incorporação de uma molécula de álcool ao heterociclo, ocorre a abertura do anel através da quebra de uma das ligações

carbono-nitrogênio de **35**, formando o correspondente intermediário **36**. A partir deste intermediário, o carbazato **33** é eliminado, reiniciando o ciclo catalítico (figura 24)⁴⁷.

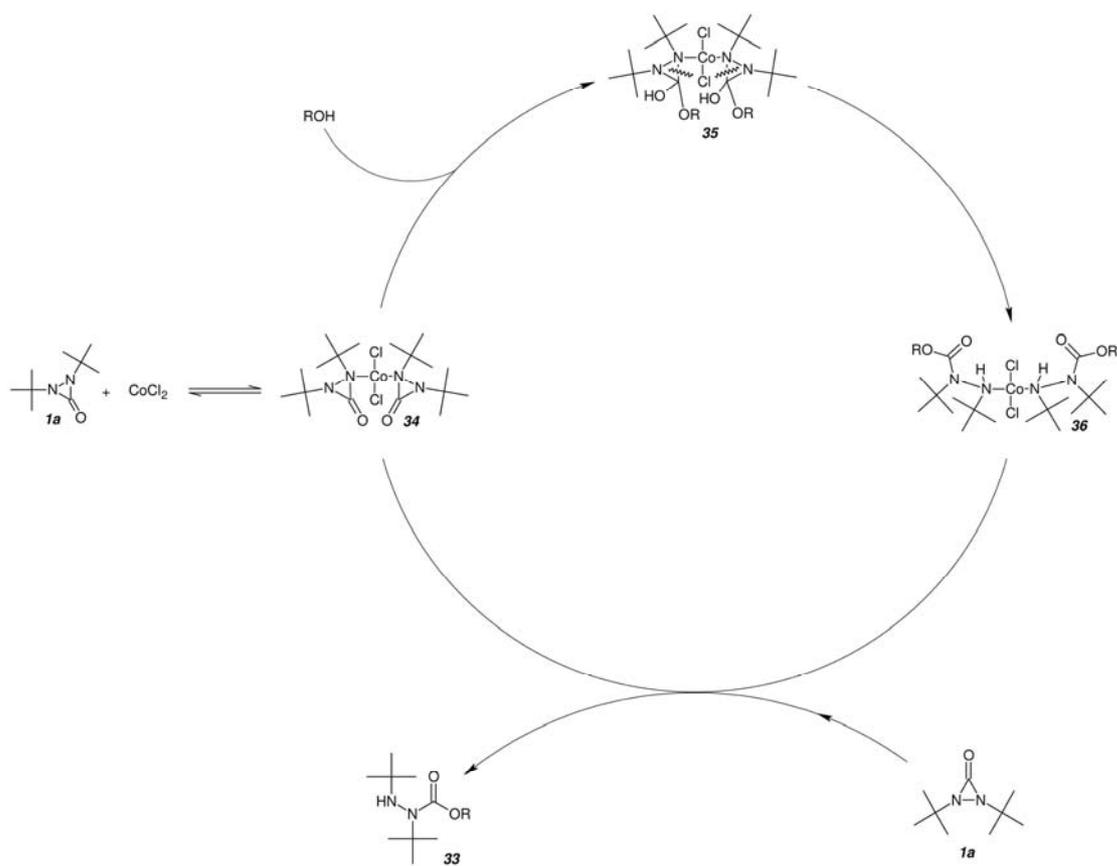


figura 24: ciclo catalítico das reações entre **1a** e álcoois

Utilizando metanol como nucleófilo, na ausência de dicloreto de cobalto, são necessárias 43 horas de reação para converter, quantitativamente, a diaziridinona ao correspondente carbazato²⁶. Estes resultados indicam que o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da diaziridinona é fácil para o heterociclo coordenado, porém difícil quando este está em sua forma livre⁴⁷. Isto ocorre porque diaziridinonas como **1** se encontram na estereoquímica *trans*, onde os grupos *t*-alquil provocam um considerável impedimento estérico no grupo carbonílico²⁶. Somado a isto, há ainda o fato de que a deslocalização dos pares de elétrons livres do nitrogênio contribui, ainda que pouco, com a baixa reatividade frente ao ataque de nucleófilos no carbono carbonílico. Há ainda um terceiro fator, que é a repulsão entre os pares de elétrons do nitrogênio e do nucleófilo que se aproxima do carbono carbonílico. Deste modo, a coordenação ao metal de transição reduz a deslocalização eletrônica dos pares de elétrons livres, tornando o carbono carbonílico mais reativo.

Reações com diois

1,2-di-*t*-butildiaziridinona reage com diois formando hidrazino-carboxilatos resultantes do ataque nucleofílico de um grupo hidroxílico do diol ao carbono carbonílico de uma molécula do heterociclo ou do ataque das duas hidroxilas a duas moléculas de diaziridinona diferentes. O metal de transição tem efeito marcante no curso da reação, uma vez que na ausência do mesmo a conversão da diaziridinona não ocorre^{45,48}.

Um fato marcante nas reações entre diois e **1a** catalisadas por CoCl₂ é que a formação do produto resultante do ataque a uma ou duas moléculas de diaziridinona não depende da proporção estequiométrica entre os reagentes, e sim, da separação entre os grupos funcionais do diol. Para diois contendo dois ou três átomos de carbono entre os grupos funcionais (etilenoglicol e 1,3-propanodiol) o único produto formado na reação, **37**, resulta do ataque nucleofílico de cada hidroxila do diol ao carbono carbonílico de uma molécula de diaziridinona diferente. Por sua vez, para o pentanodiol, contendo uma cadeia de cinco átomos

de carbono separando as hidroxilas, o produto formado, **38**, sempre resulta do ataque de um único grupo hidroxílico do diálcool ao carbono carbonílico de uma única molécula de diaziridinona (**figura 25**).

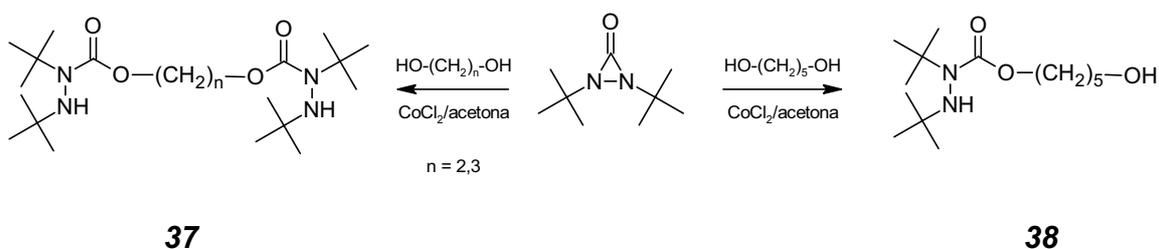


figura 25: reações entre diois e 1a, catalisadas por CoCl₂

Duas possíveis explicações para a formação de **38** quando o diol utilizado apresentava cadeia mais longa foram propostas. Em uma delas a maior flexibilidade da cadeia de cinco carbonos permitiria a ocorrência de ligações hidrogênio intramoleculares, promovendo a interação entre o hidrogênio terminal ligado ao átomo de nitrogênio e o átomo de oxigênio do grupo hidroxílico da outra extremidade. Uma outra proposta envolve a formação de micelas reversas com os grupos hidroxílicos ao centro. Ambas as explicações justificam a praticamente nula nucleofilicidade que o grupo hidroxílico apresenta, de modo que é incapaz de atacar uma segunda molécula de diaziridinona ou de realizar uma ciclização intramolecular.

A formação tanto de **37** quanto de **38** envolve ciclos catalíticos análogos àqueles apresentados para as reações entre **1a** e álcoois. Para a formação de **37**, primeiramente um análogo de **38** contendo dois ou três átomos de carbono na cadeia é formado, mas a espécie passa por um segundo ciclo catalítico, onde ocorre ataque nucleofílico a uma segunda molécula de diaziridinona, levando ao produto final **37**^{45,48}.

Reações com aminas

Reações entre **1a** e aminas são lentas e pouco seletivas na ausência de CoCl_2 . Por outro lado, na presença do catalisador as reações ocorrem de forma seletiva e sob condições amenas. Por exemplo, na reação entre quantidades estequiométricas de **1a** e isopropilamina, após 96 horas sob agitação magnética, à temperatura ambiente, é observada a formação de uma mistura de 1,2-di-*t*-butil-4-isopropilsemicarbazida **23** (35%), 1,3-diisopropiluréia **24** (43%) e 1,2-di-*t*-butilidrazina **25** (figura 19)²⁶. Por outro lado, na presença de dicloreto de cobalto, 1,2-di-*t*-butildiaziridinona reage com aminas, à temperatura ambiente, por um tempo de 4 horas, formando as correspondentes uréias, **30**, em rendimento superior a 92% (figura 26).

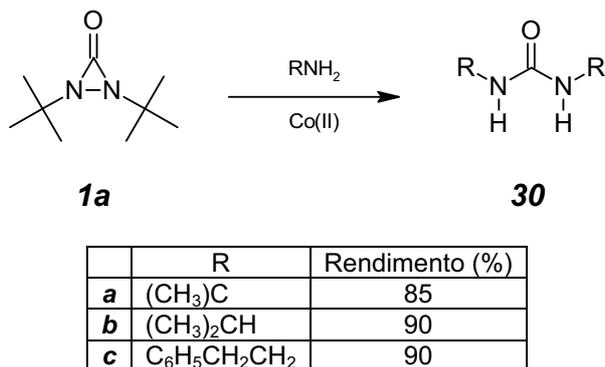


figura 26: reações entre 1a e aminas catalisadas por CoCl_2

De maneira análoga ao que ocorria com os álcoois, após a coordenação de duas moléculas de diaziridinona ao cloreto de cobalto (II), formando o intermediário **34**, ocorre reação com duas moléculas de amina, formando **39**, que sofre uma abertura do anel, na ligação carbono-nitrogênio. O intermediário **40**, formado devido a esta abertura, reage com mais duas moléculas de amina, formando **41**, a partir do qual a eliminação da correspondente uréia, **30**, ocorre. A

partir do intermediário **42**, se dá a substituição da hidrazina **25** por outra molécula de diaziridinona, formando **34**, que reinicia o ciclo catalítico (**figura 27**).

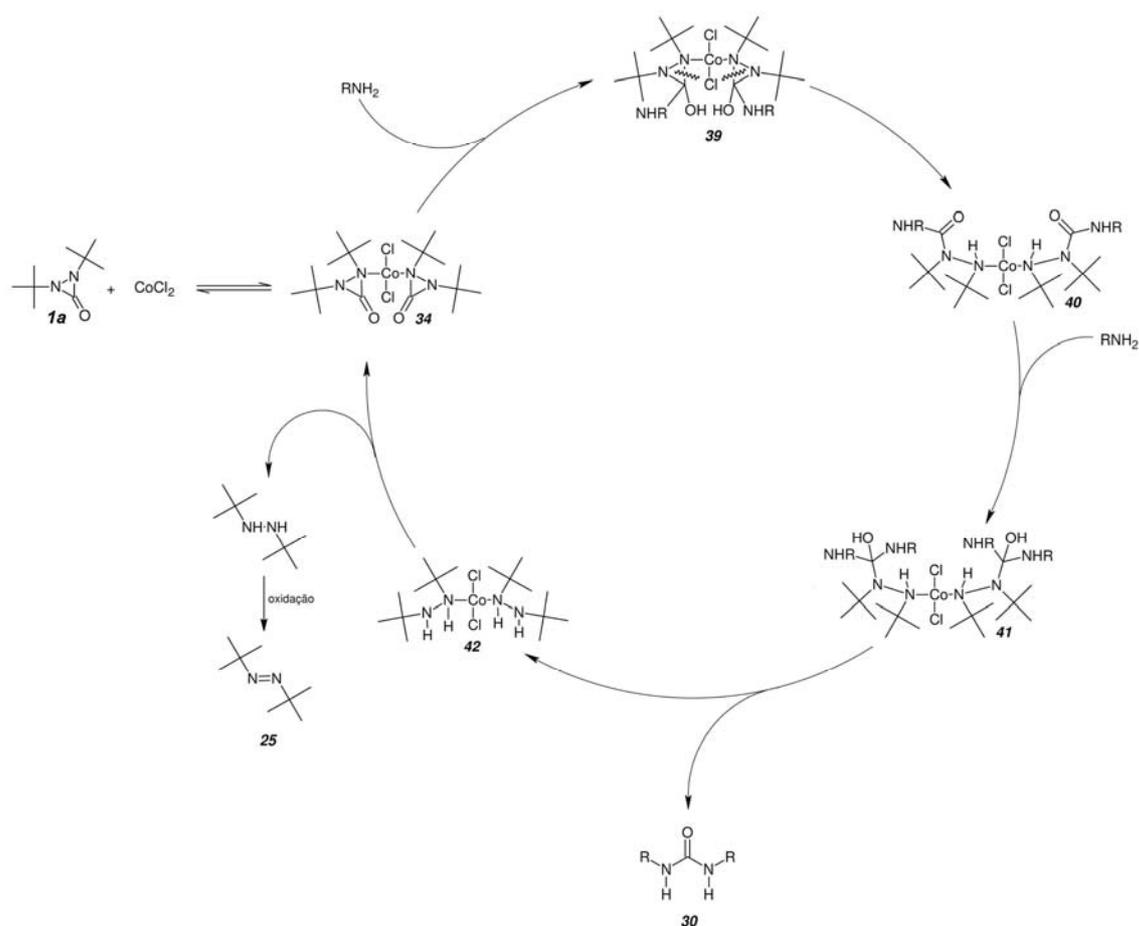


figura 27: ciclo catalítico das reações entre 1a e aminas, catalisadas por CoCl_2

Com base nestes resultados, podemos observar que quando o dicloreto de cobalto é utilizado para ativar o heterociclo, o então difícil ataque ao carbono

carbonílico das diaziridinonas pode ser efetuado sob condições amenas, em poucas horas. É importante ressaltar que estas reações apresentam alta seletividade, levando à formação de carbazatos e uréias sem qualquer subproduto. Isto mostra, claramente, o efeito ativante do dicloreto de cobalto na reatividade do heterociclo⁴⁷. No entanto, o método é limitado para monoaminas, uma vez que em reações entre diaminas como etilenodiamina e propanodiamina ocorre a formação quantitativa do complexo *tris*(diaminoalquil)cobalto (III), permanecendo a diaziridinona inalterada por conta da inativação do catalisador⁴⁷.

Reações com ácidos carboxílicos

Ânions de ácidos carboxílicos são capazes de efetuar ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Entretanto, para estas reações, o CoCl₂ não tem o efeito de promover o ataque nucleofílico e sim reduzir o heterociclo a respectiva uréia.

A 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, **1a**, reage com ácido fórmico, à temperatura ambiente, formando, maioritariamente, o produto **43a**, resultante da adição de uma molécula do ácido à diaziridinona. Nesta reação, a diaziridinona é consumida completamente em três horas. Na mistura reacional obtida após este período é possível encontrar, além do produto de adição do ácido, a 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a** (figura 28).

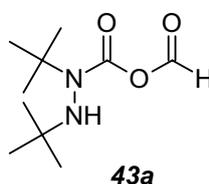


figura 28: produto da reação entre 1a e ácido fórmico

Em outras reações com ácidos carboxílicos ocorre a formação de mais do que um produto, ou seja, a seletividade da reação é sempre baixa. Para os ácidos propiônico e fenilacético, os produtos formados são aqueles resultantes da adição de uma molécula de ácido a uma de diaziridinona (**43b** e **43c**, respectivamente), di-*t*-butiluréia, **30a**, e em menor proporção, uma mistura de outros produtos. Por outro lado, na reação com o ácido *t*-butilacético, efetuada sob as mesmas condições, ocorre a formação quantitativa apenas do produto de adição de uma molécula do ácido à diaziridinona, **43d**.

Em contrapartida, na presença de CoCl_2 , algumas das reações de ácidos carboxílicos com **1a** tomam um rumo diferente. No caso do ácido contendo um substituinte volumoso, *t*-butil, ocorre apenas a formação de um produto que não é o mesmo obtido na reação efetuada na ausência do metal. Este produto trata-se da 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**, obtida em rendimento quantitativo. Por outro lado, nas reações efetuadas com ácidos menos impedidos estericamente, não ocorre a mesma seletividade e, muito pelo contrário, ocorre a formação da mesma mistura de produtos que era obtida nas reações efetuadas na ausência do metal de transição⁴⁹. A **figura 29**, a seguir, mostra a reatividade de **1a** frente a alguns ácidos carboxílicos, na presença e na ausência de CoCl_2 .

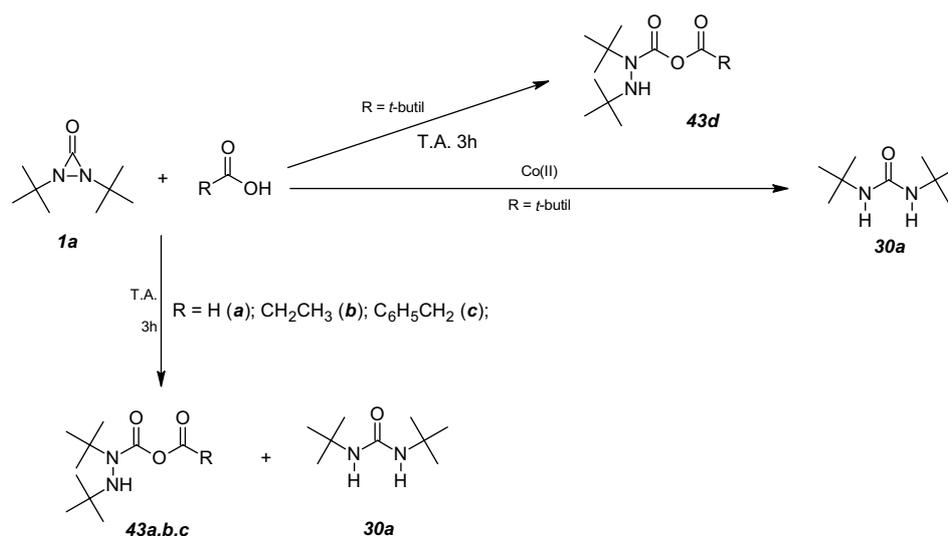


figura 29: reações entre 1a e ácidos carboxílicos

Reações com ácidos dicarboxílicos

Ácidos dicarboxílicos efetuam ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, formando produtos resultantes do ataque de um grupo carboxílico a uma molécula de diaziridinona, **44**, ou do ataque de cada grupo a duas moléculas diferentes do heterociclo, **45** (figura 30). Os diácidos estudados contêm cadeias carbônicas de 4 ou 8 átomos. O tipo de produto formado depende da proporção estequiométrica dos reagentes, e neste caso, a presença de cloreto de cobalto (II) diminui a seletividade da reação, levando à concomitante formação de 1,3-di-*t*-butiluréia **30a** com o produto do ataque nucleofílico. Por outro lado, na ausência do metal, o produto resultante do ataque nucleofílico é o único formado, e o tempo de reação é maior que aquele que se obtém para os ácidos carboxílicos mais simples, se situando na faixa de 24 horas⁴⁵.

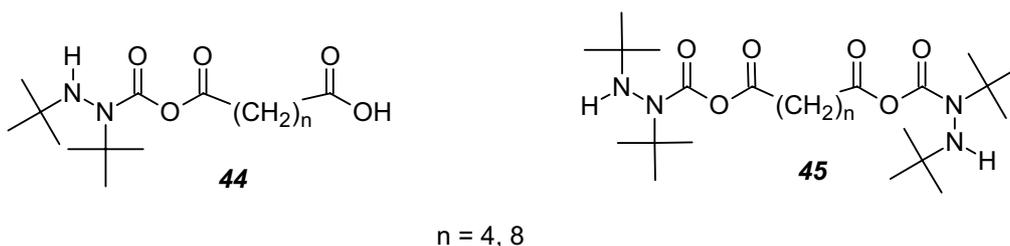


figura 30: produtos das reações entre **1a** e diácidos

3.8.Reações de cicloadição/expansão de anel de diaziridinonas

No fim da década de 1960, logo após a primeira síntese da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, Greene e seus colaboradores tentaram realizar reações de cicloadição entre **1a** e tetracianoetileno e anidrido maleico. Os autores não tiveram sucesso na reação e afirmaram que a cicloadição a um grupo insaturado seria bastante difícil devido ao impedimento estérico do grupo *t*-butil da diaziridinona²⁶. Entretanto, na década seguinte, foi descrita a cicloadição de **1a** a um ceteno, a um isocianato e a uma nitrila⁵⁰. Desde então, a maioria dos trabalhos sobre

diaziridinonas, inclusive os mais recentes, descreve a obtenção de diversos produtos a partir de reações de expansão do anel destas⁵¹⁻⁶⁴. A expansão de anéis de heterociclos de três membros tem sido considerada uma eficiente rota de síntese para heterociclos de tamanho médio⁵¹. A seguir, estão descritos exemplos de síntese de diversos compostos, utilizando reações de expansão de anel de **1a**.

Um exemplo para esta classe de reações é a que ocorre entre **1a** e difenilceteno. Esta reação gera dois isômeros do aduto 1:1, 1,2-di-*t*-butil-4,4-difenil-1,2-diazolidina-3,5-diona, **46**, e 1,3-di-*t*-butil-4,4-difenil-1,3-diazolidina-2,5-diona, **47**. Na reação com isocianato de benzoíla, o cicloaduto 1:1, 1,2-di-*t*-butil-4-benzoil-1,2,4-triazolidina-3,5-diona, **48**, é o único produto formado (**figura 31**)⁵⁰.

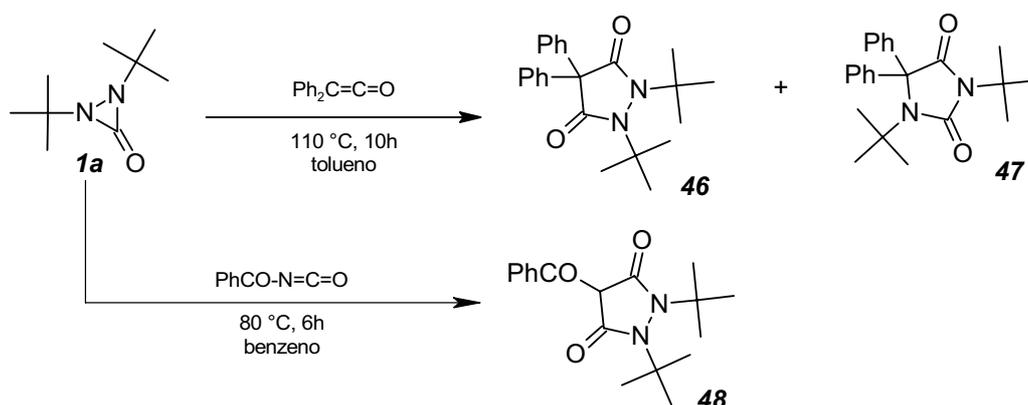


figura 31: reações de cicloadição entre **1a e substratos insaturados**

A cicloadição entre **1a** e nitrilas foi também descrita. A reação entre **1a** e benzonitrila, na presença de um ácido de Lewis, gera o cicloaduto 1:1, **49**, e o composto **50**, provavelmente produzido através da eliminação de um grupo *t*-butil da triazolina **49** (**figura 32**)⁵⁰.

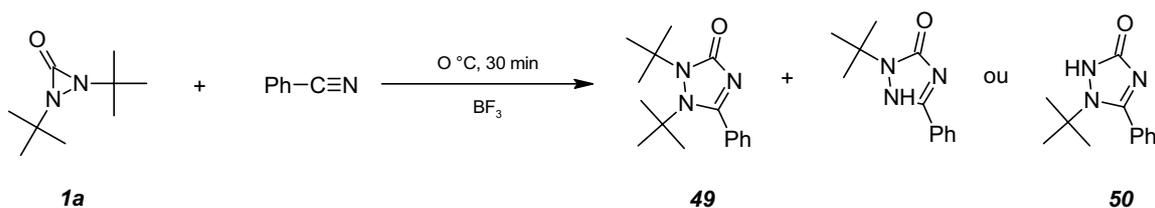


figura 32: cicloadição entre 1a e benzonitrila

Outros exemplos de reações entre **1a** e nitrilas ou isonitrilas foram descritos na literatura e estão ilustrados pela **figura 33**. Na reação com nitrila ocorre tanto a formação de um cicloaduto contendo um par de carbonilas, quanto a formação de outro onde há um grupo -NH_2 e um único grupo carbonílico⁵¹.

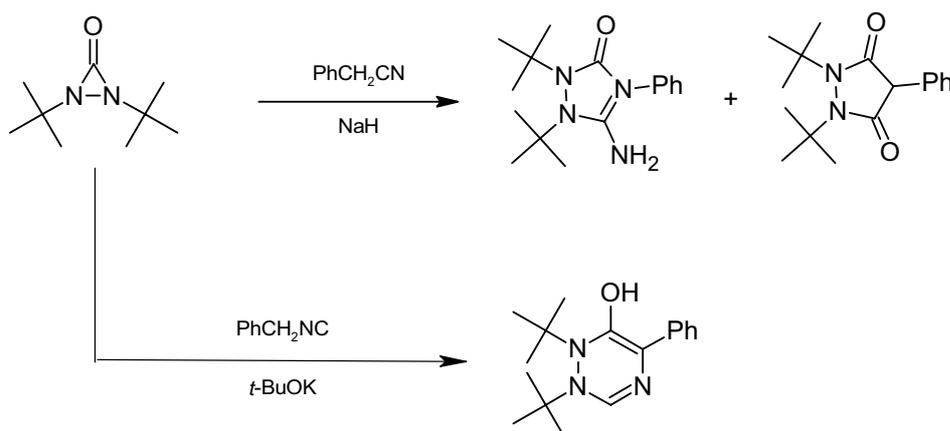


figura 33: reações entre 1a e nitrila ou isonitrila

É possível também obter um aduto cíclico 1:1, **51**, através da reação entre **1a** e isotiocianato de benzoila. A **figura 34**, a seguir, revela a estrutura da espécie formada na reação⁵¹.

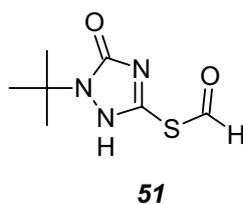


figura 34: produto da reação entre 1a e isotiocianato de benzoila

O tratamento de **1a** com uma quantidade equimolar do carbânion diciano, **52a**, gerado a partir da malononitrila, **51a**, e hidreto de sódio, em THF sob 24 horas de refluxo, gera a pirazolina funcionalizada 3-amino-4-ciano-1,2-di-*t*-butil-3-pirazolin-5-ona, **53a**, em rendimento de 31% (**figura 35**). Dobrando a quantidade de diaziridinona e aumentando o tempo de reação para 36 horas, o rendimento pode ser melhorado para 92%. Na reação entre **1a** e o carbânion gerado a partir da cianoacetamida, **52b**, se forma a correspondente pirazolinona 3-amino-4-carbomil-1,2-di-*t*-butil-3-pirazolin-5-ona, **53b**, porém, em rendimento baixo⁵².

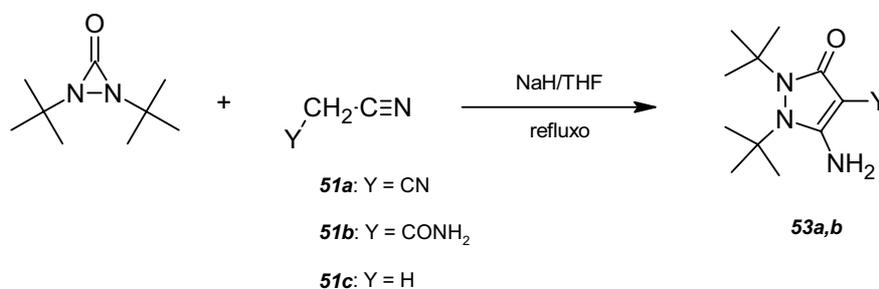


figura 35: reação entre 1a e cianocarbânions

A pirazolina **53c** pode ser isolada a partir da mistura reacional de **1a** e o cianoacetato, **52c**, por sua vez, gerado a partir do cianoacetato de metila, **51c**.

Também se obtém um composto espiroheterocíclico, **54c** e o aduto acíclico 1:1, **55c** (figura 36)⁵².

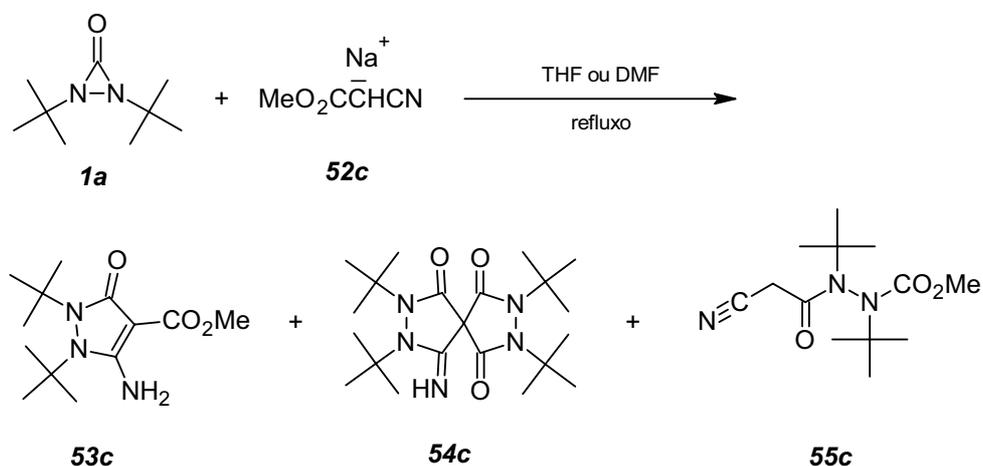


figura 36: reação entre **1a** e cianoacetato **52c**

Quando mantida sob refluxo uma mistura entre **1a** e dietilmalonato de sódio, **52d**, gerado a partir do malonato **51d**, e hidreto de sódio, uma pequena quantidade do composto espirocíclico **56** pode ser obtido, junto com uma predominante quantidade do aduto acíclico 1:1, **57** (figura 37)⁵².

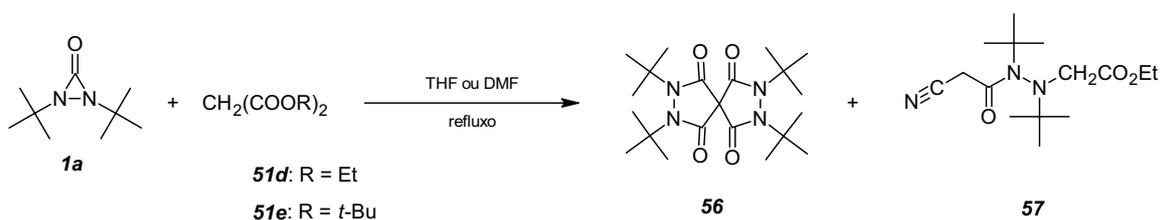


figura 37: reações entre **1a** e malonatos

A reação entre **1a** e o pirrol gerado a partir de **58** forma a triazinona **59** em um rendimento que pode alcançar 88%. Junto a esta espécie, também se forma a

triazinona **60**, com 7% de rendimento (**figura 38**). A partir do produto **59**, a betaina **61**, pode ser obtida, junto com um isômero, **62**. Esta classe de compostos tem um grande potencial na síntese de compostos contendo heterociclos fundidos.

Do mesmo modo, a reação entre **1a** e o ânion gerado a partir de **63** forma a correspondente triazina **64**, porém, em rendimento mais baixo que o alcançado na obtenção de **59**, alcançando apenas 34%. Entretanto este rendimento pode ser aumentado para 66% ao se efetuar a reação a 100°C.

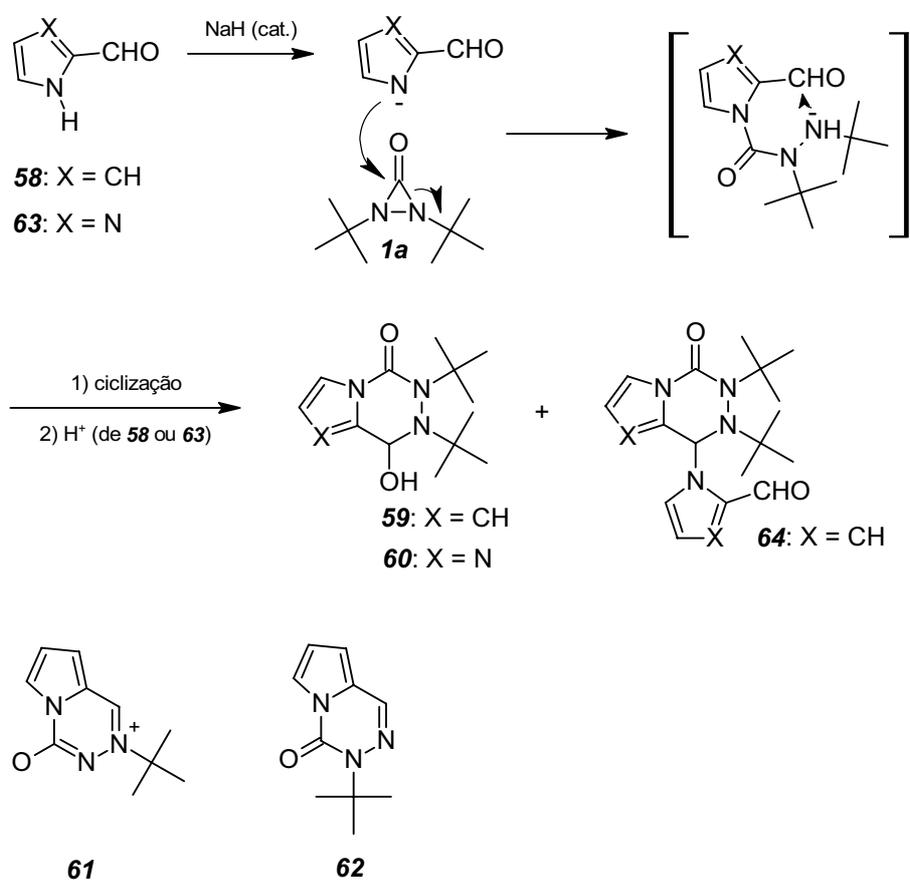


figura 38: reações entre 1a e pirróis

Em contrapartida, a reação entre **1a** e o ânion da pirrol-2-carbonitrila, **65**, não gera os produtos resultantes de ciclização, mas sim um aduto de cadeia aberta 1:1, que é o 1-(N,N'-di-*t*-butilcarbazoil)-2-cianopirrol, **66**. Nesta reação, realizada na presença de uma base como catalisador, é possível alcançar um rendimento de até 85% (**figura 39**). O produto **66** pode ser posteriormente ciclizado, mesmo sem ser previamente isolado⁵³.

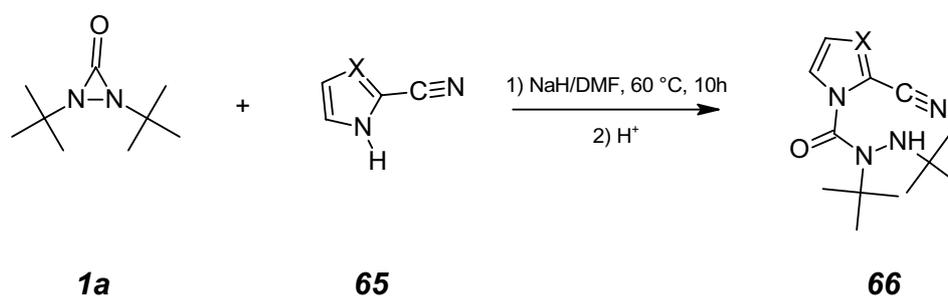


figura 39: reação entre 1a e 65

Há descrito um método para a síntese de uma diazetina-2,4-diona, **67**, através da expansão do anel de **1a**. O tratamento de **1a** com Ni(CO)₄, sob atmosfera de monóxido de carbono, provoca uma expansão do anel através de carbonilação, gerando di-*t*-butildiazetidinediona, **67**, em 62% de rendimento, além de 1,3-di-*t*-butiluréia, **B16a** (13% de rendimento), conforme mostrado na **figura 40**. Nestas mesmas condições reacionais, acrescidas da presença de difenilcetena, o derivado azetidina se forma⁵⁴.

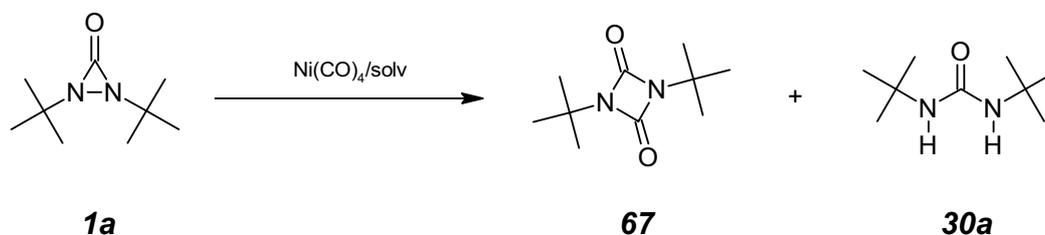


figura 40: formação de di-*t*-butildiazetidinediona

envolvendo dezenas de substratos, mas as estruturas básicas estão mostradas. E muitas destas reações a 1,2-di-t-butildiaziridinona mostra um comportamento inédito, uma vez que realizam reações típicas de compostos contendo ligações duplas. Os rendimentos variam entre 45 a, aproximadamente, 90% e o excesso enantiomérico supera 95% na maioria dos casos. Estes estudos são os mais recentes envolvendo diaziridinonas, além dos resultados de nosso próprio grupo de pesquisa.

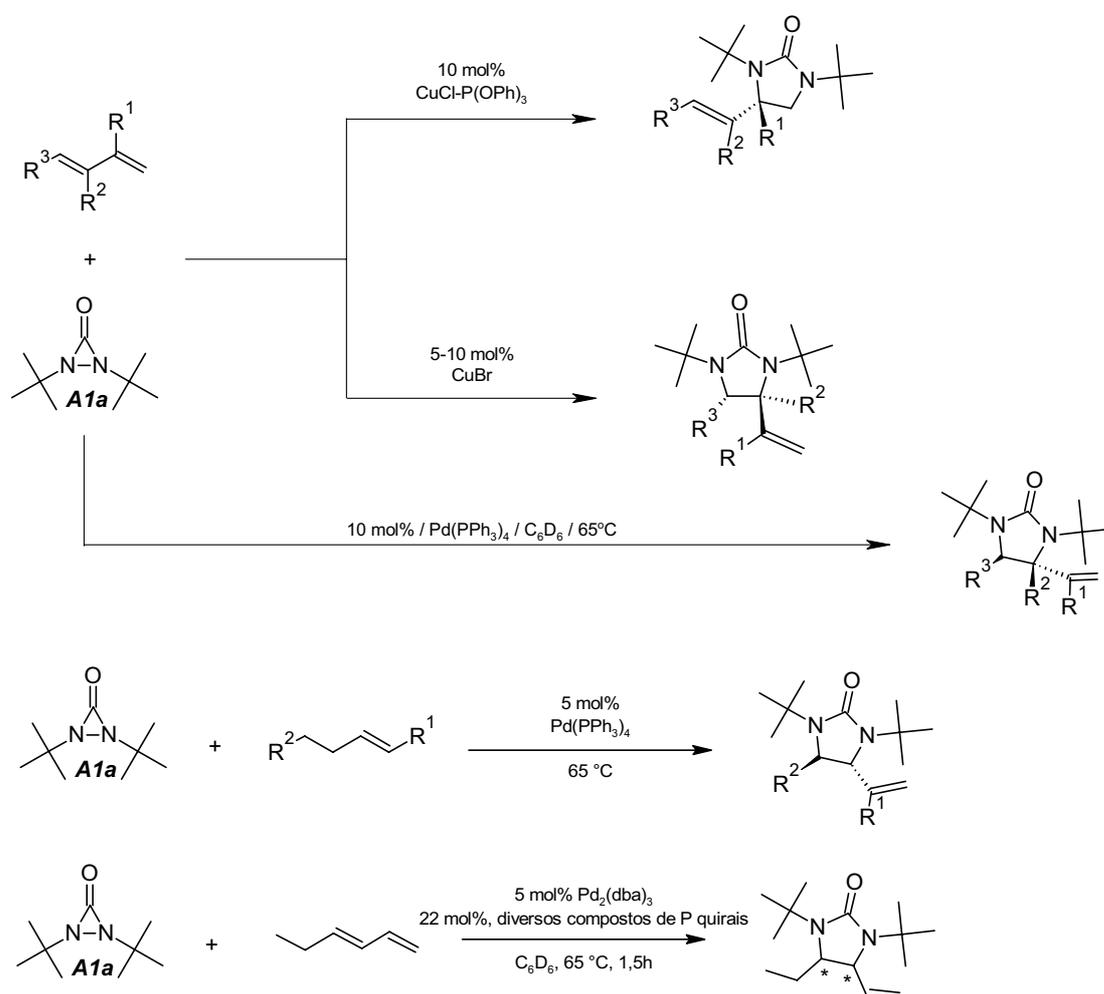


figura 42: uso de diaziridinonas na diaminação de olefinas

PARTE A

**reações de diaziridinonas: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas e de
1,3-oxazinan-2-onas**

A1.Introdução

A1.1.Oxazolidinonas

Oxazolidinonas são anéis saturados de cinco membros, dotados de um átomo de nitrogênio e outro de oxigênio no anel, além de um grupo carbonílico exocíclico (**figura 43**). As 1,3-oxazolidin-2-onas são preparadas principalmente a partir da cicilização de aminoálcoois derivados de aminoácidos não racêmicos⁶⁵. Estruturas relacionadas a 1,3-oxazolidin-2-ona são bastante utilizadas na química orgânica sintética, bem como na química medicinal⁶⁶.

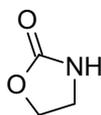
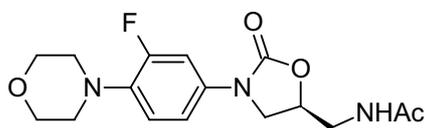


figura 43: 1,3-oxazolidin-2-ona

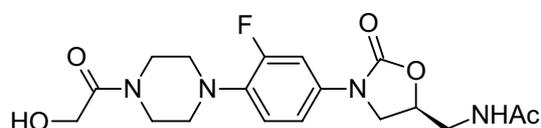
Em 1981 Evans⁶⁷ utilizou oxazolidin-2-onas substituídas na posição 4 na síntese orgânica, as empregando como auxiliares quirais. Estes resultados levaram a uma grande expansão no estudo da química das 1,3-oxazolidin-2-onas, de modo que, a partir de então, este sistema tem sido utilizado em uma série de reações. Hoje é comum o emprego destes heterociclos em processos como alquilações, substituições alfa, reações aldol, adições conjugadas e reações pericíclicas. A maioria destas reações é realizada na presença de um íon metálico⁶⁸.

Além disso, um grupo de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5, consagradas pelo linezolid, **69**, e eperozolid, **70**, representa uma nova classe de agentes antibacteriais sintéticos com potente atividade contra importantes e resistentes patógenos *Gram*-positivos e anaeróbicos (**figura 44**)⁶⁹. Esta classe de compostos trouxe um novo mecanismo de ação, que mostra ótima seletividade e

capacidade única de ligação à subunidade ribossômica 50S, inibindo translação bacteriana na fase de iniciação da síntese proteica⁷⁰.



linezolid, **69**



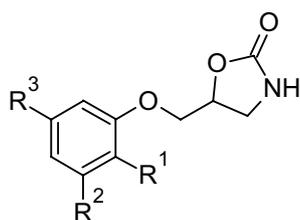
eperozolid, **70**

figura 44: antibióticos da família do linezolid

Por conta de sua atividade inibitória na síntese proteica estes compostos são utilizados contra estafilococos, estreptococos e enterococos resistentes a meticilina e vancomicina, agentes capazes de causar infecções na pele e em tecidos moles, além de pneumonia⁷¹. Além disso, existem publicadas diversas rotas de síntese de novos compostos estruturalmente relacionados ao linezolid, capazes de evitar resistência de bactérias a estes novos antibióticos⁷².

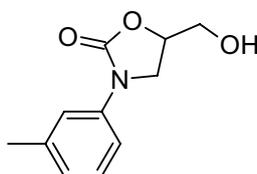
Mefenoxalona, **71**, e metaxalona, **72**, são 5-ariloximetil-1,3-oxazolidin-2-onas que apresentam atividade como agentes bloqueadores interneurais ou depressores do sistema de transmissão sináptico central. Estas espécies, em geral, são antagonistas das convulsões estriquinínicas e têm sido usadas como relaxantes musculares, anticonvulsivos e tranquilizantes⁷³. Estes produtos são descritos como tranquilizantes, têm emprego na fisioterapia e ainda podem ser utilizados para o alívio do desconforto associado com condições agudas e dolorosas do sistema muscular e esquelético⁷⁴. Também existem 1,3-oxazolidin-2-

onas substituídas na posição 5 que representam uma terceira geração de inibidores potentes, reversíveis e seletivos da monoamino oxidase (MAO), como a toloxatona (Humoryl®, Umoril®), **73**, cimoxatona, **74** e befloxatona, **75**, que são indicados para uma série de enfermidades neurológicas (**figura 45**)⁷⁵. Assim, a síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas é um importante campo de pesquisas, por conta do potencial de ação tanto como indutores quirais quanto como substâncias biologicamente ativas^{66,72,76}.

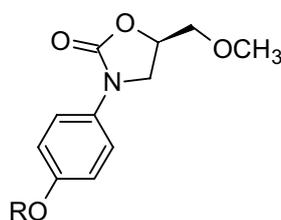


Mefenoxalona, **71**: $R^1 = \text{OCH}_3$; $R^2 = R^3 = \text{H}$.

Metaxalona, **72**: $R^1 = \text{H}$; $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$.



Toloxatona, **73**.



Cimoxatona, **74**. $R = (3\text{-ciano})\text{benzil}$;

Befloxatona, **75**. $R = 3(S)\text{-}4,4,4\text{-trifluoro-}3\text{-hidroxibenzil}$

figura 45: 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5

Um grande esforço tem sido realizado por químicos orgânicos sintéticos tendo por objetivo rotas sintéticas para oxazolidinonas, de modo que muitas rotas foram descritas para a síntese desta classe de moléculas.

Uma série de alternativas possíveis envolve o fechamento de anel contendo uma carbonila. 1,2-Aminoálcoois, α -aminoácidos, β -hidroxiácidos e amidas são os reagentes de partidas mais utilizados para este fim. Um outro grupo de reações envolve expansão de anel, sendo epóxidos e aziridinas utilizados para este fim. Reações de ciclocarbamação, tais como iodociclização, ciclização catalisada por paládio, ciclização promovida por ácidos ou bases e amidação C-H intramolecular foram descritas para a síntese do heterociclo. Uma quarta categoria de reações para o preparo de oxazolidinonas envolve adição à ligação dupla, e as grandes classes de reações envolvidas são a aminohidroxilação assimétrica, ciclização mediada por ácido ortoiodobenzóico e inserção de acilnitreno. Diversas outras técnicas, menos abrangentes para uma sistematização geral, também foram descritas. Tem ainda havido um significativo desenvolvimento de técnicas voltadas para a síntese no estado sólido para oxazolidin-2-onas⁶⁶.

Trouxemos também nossa contribuição para a síntese de 1,2-oxazolidin-2-onas, a partir de um sistema envolvendo aminoálcoois e um anel de três membros (1,2-di-*t*-butildiaziridinona)⁷⁷⁻⁷⁹. Deste modo, enfatizaremos o que já foi desenvolvido para a síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir tanto de aminoálcoois isoladamente quanto por anéis de três membros, para chegarmos a um contexto onde estas duas grandes classes se unem para termos nossa própria alternativa sintética.

A1.1.1. Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoálcoois

O uso de 1,2-aminoálcoois ou α -aminoácidos está presente nas mais utilizadas rotas de síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas. Os 1,2-aminoálcoois podem ser obtidos diretamente da redução dos correspondentes α -aminoácidos⁸⁰ e

podem ser convertidos em carbamatos cíclicos usando fosgeno⁸¹, difosgeno⁸², trifosgeno⁸³ e uréia⁸⁴.

Depezay⁸⁵ descreveu a reação de difosgeno e o aminodiol **76**, levando a formação de diferentes produtos (**figura 46**). A 1,3-oxazolidin-2-ona **77** e a oxazinan-2-ona **78** podem ser obtidas na presença de Et₃N e piridina (Py), respectivamente.

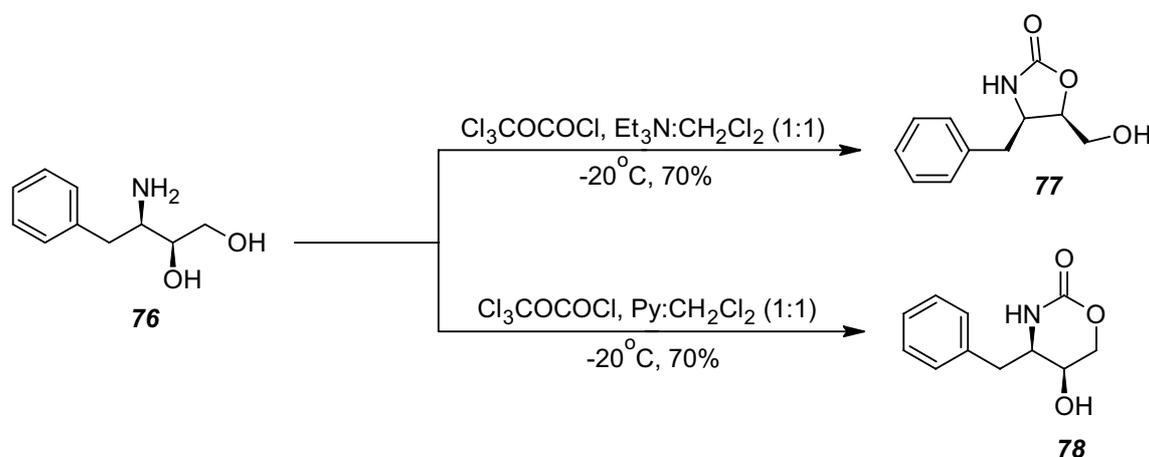


figura 46: obtenção de uma oxazolidinona e uma oxazinanona

Hegedus *et al*⁸⁶. descreveram um procedimento para o preparo de carbamatos como **79**, com 65% de rendimento total, pelo tratamento do complexo **80** com NaH, seguido da adição de difenilcarbonato (**figura 47**). Por esta rota, diversos carbenos de aminoálcoois opticamente ativos foram convertidos aos carbamatos **79a-e** em altos rendimentos. Complexos tungstênio-carbeno sofrem transformações análogas em rendimento comparável.

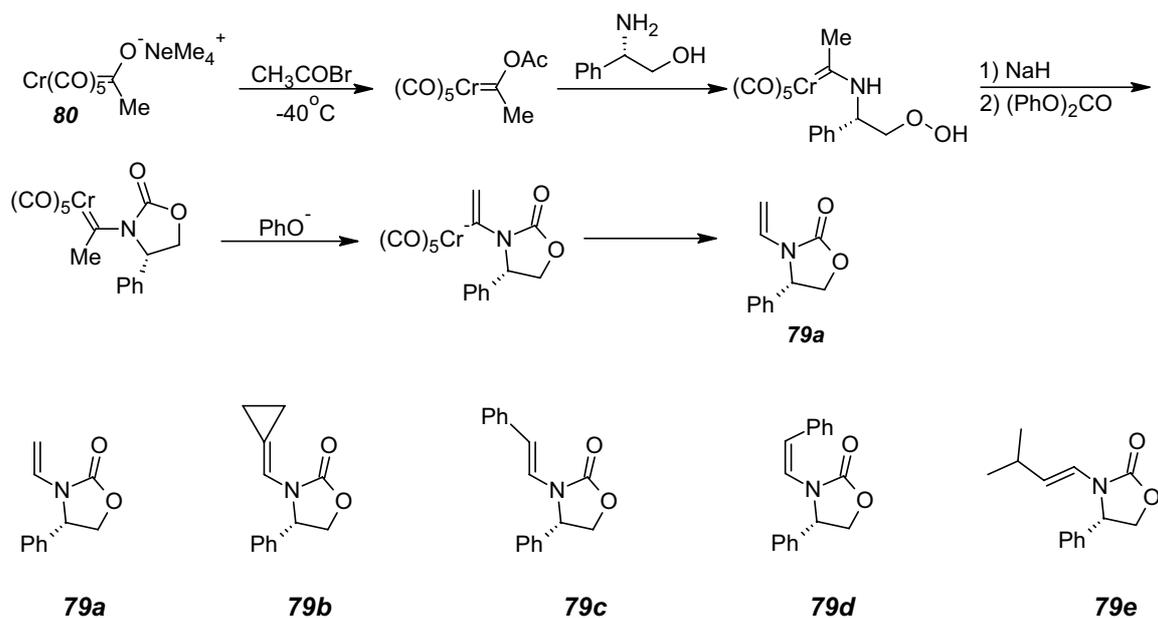


figura 47: obtenção de diversos carbenos

Uma outra rota sintética para 1,3-oxazolidin-2-onas envolve o tratamento de aminoálcoois com 1,1'-carbodiimidazol (CDI), tal como ilustrado na figura 48⁸⁷.

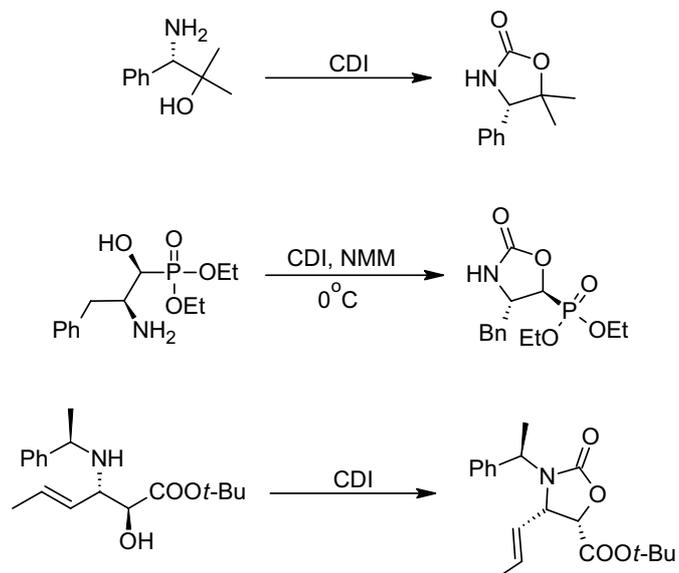


figura 48: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoálcoois e CDI

Savoia *et al.*⁸⁸ investigaram a influência do substituinte contendo átomo de nitrogênio em reações entre β -aminoálcoois substituídos no átomo de nitrogênio, **81**, com CDI. Quando os substituintes nitrogenados são pequenos os carbamatos cíclicos **82** são formados exclusivamente e em alto rendimento, enquanto que a competitiva formação das aziridinas **83** é favorecida por substituintes maiores, como mostrado na **figura 49** a seguir.

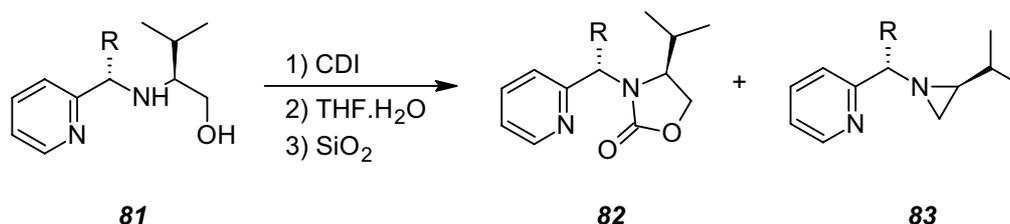


figura 49: obtenção de carbamatos cíclicos e aziridinas

β -aminoálcoois também podem ser convertidos a 1,3-oxazolidin-2-onas por carbonilação oxidativa catalisada por paládio⁸⁹. Um grupo de pesquisadores utilizou PdI₂-KI como sistema catalítico, em uma mistura CO/ar 4:1, tal como ilustrado na primeira reação da **figura 50**, adiante^{89a,c}. Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa propôs a melhoria de um procedimento que utilizava metanol e KI-PdI. No procedimento otimizado atingiram rendimentos entre 90 e 100%, além de alta eficiência catalítica. Este sistema continha 1,2-dimetoxietano (DME) e o catalisador PdI₂-KI, e está ilustrado nas reações da parte inferior da **figura 50**⁹⁰.

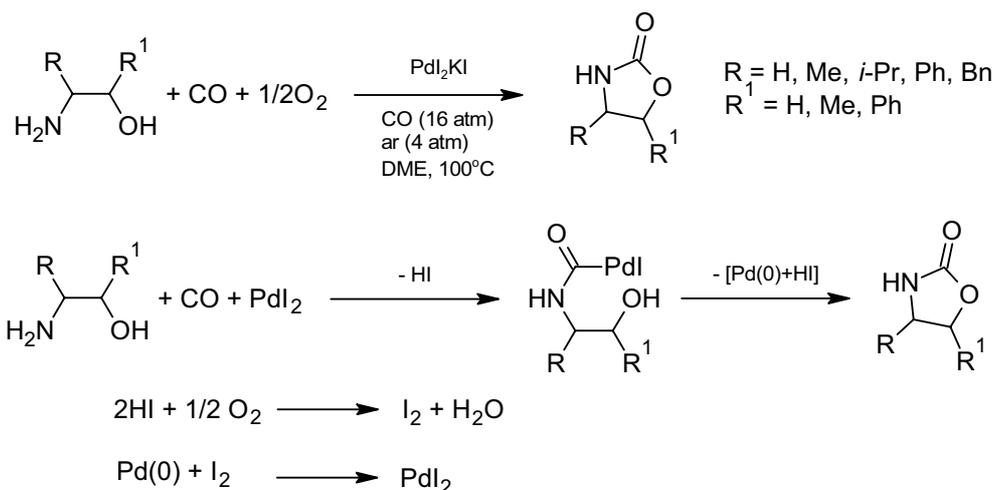


figura 50: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas por carbonilação oxidativa

Uma série de procedimentos para a síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas enantiopuras a partir de aminoálcoois foram estudados por Inesi e colaboradores⁹¹. Em uma de suas publicações o grupo descreve a eletrólise de β -aminoálcoois em soluções de $\text{CH}_3\text{CN-TEAP}$, seguida de borbulhamento de CO_2 e adição de TsCl , tal como mostrado na **figura 51**^{91a}.

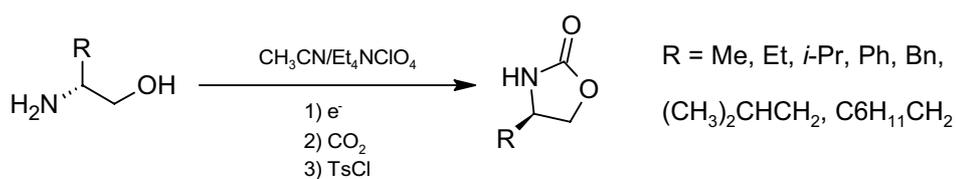


figura 51: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas de acordo com Inesi e colaboradores

Um método para a obtenção das oxazolidin-2-onas **84** a partir de β -aminoálcoois, em bons rendimentos (80-94%), envolve duas etapas. Na primeira

delas ocorre a tiocarboxilação com CO, promovida por enxofre elementar, seguido de ciclização oxidativa com oxigênio molecular, como mostrado na **figura 52**⁹².

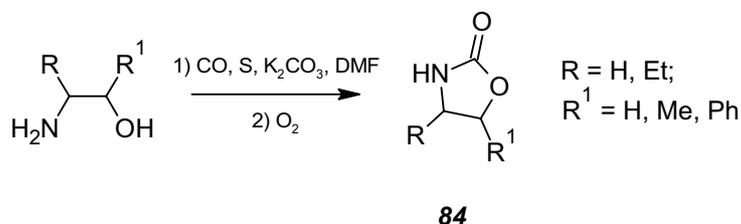


figura 52: processo em duas etapas para a obtenção das oxazolidinonas 84

Knöleker e Braxmeier⁹³ descreveram um método de preparação de carbamatos a partir da reação de aminas com Boc₂O, catalisada por dimetilaminopiridina (DMAP), para gerar isocianatos intermediários *in situ*, seguido da adição de álcoois. A versão intramolecular⁹⁴ desta reação é um método seguro e geral para o preparo de oxazolidin-2-onas com três substituintes nas posições 4 e 5, em rendimentos elevados (70 a 95%), a partir de aminoálcoois adequados. O processo está ilustrado na **figura 53**.

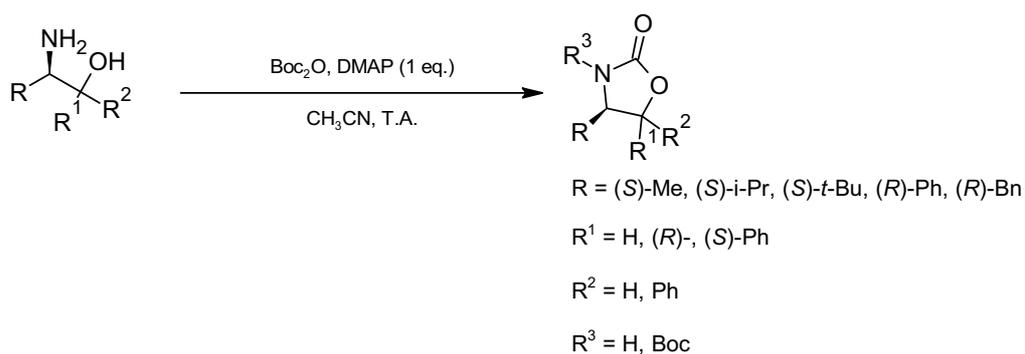


figura 53: obtenção de oxazolidin-2-onas substituídas

Kodaka⁹⁵ propôs um método suave para a síntese de oxazolidin-2-onas com pureza enantiomérica a partir de β -aminoálcoois. Posteriormente pesquisadores do laboratório Merck estenderam o método, que envolve uma etapa de carboxilação com CO_2 , seguida de uma reação de Mitsunobu⁹⁶ intramolecular. Este método está ilustrado na **figura 54**.

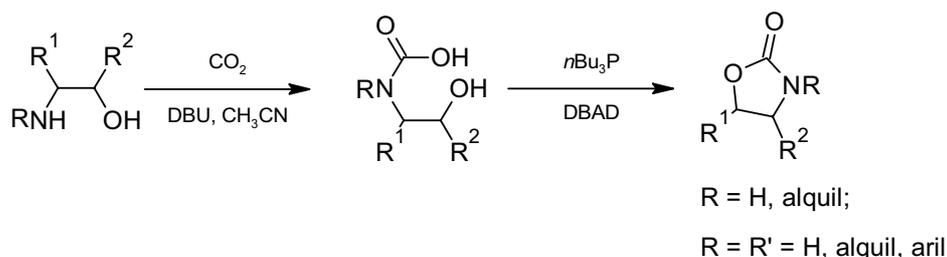


figura 54: método descrito por Kodaka para obtenção de oxazolidin-2-onas enantiopuras

A estereoquímica do produto final depende do substituinte ligado ao átomo de nitrogênio no grupo amino. Aminas primárias produzem oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5 com retenção de configuração, enquanto aminas secundárias geram oxazolidin-2-onas com inversão de configuração, tal como mostrado na **figura 55** que se segue.

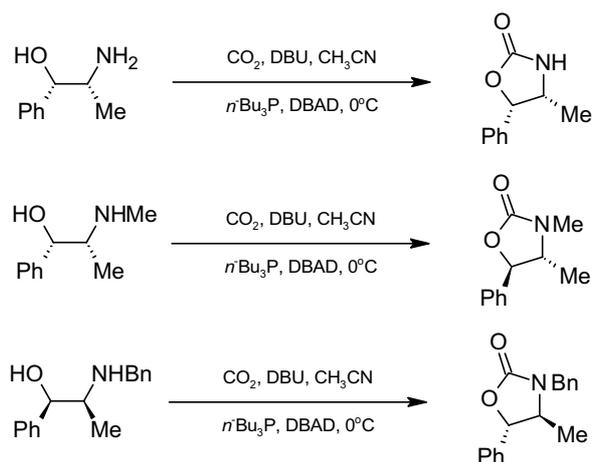


figura 55: retenção ou inversão de configuração na síntese de oxazolidin-2-onas sintetizadas pelo método de Kodaka

Sob condições apropriadas, certos aminoálcoois alcoxycarbonílicos podem ser convertidos em 1,3-oxazolidin-2-onas em altos rendimentos a partir de uma transferência intramolecular de grupo acil catalisada por base. Por outro lado, quando o grupo hidroxílico pode ser convertido em um bom grupo de saída, o oxigênio carbonílico pode ciclizar através de um processo S_N2 intramolecular. No caso de álcoois secundários, o abandono ocorre com inversão geral de configuração (**figura 56**)⁹⁶.

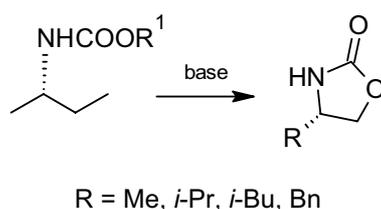


figura 56: conversão de aminoálcoois alcoxycarbonílicos a 1,3-oxazolidin-2-onas

β -aminoálcoois protegidos com *N*-alcoxycarbonila podem ser convertidos em oxazolidin-2-onas, em reação que utiliza Tf_2O a $-78^\circ C$ ou $SOCl_2$ a $60^\circ C$, conforme descreveu Kano⁹⁷. A reação ocorre com inversão de configuração e rendimentos moderados (**figura 57**).

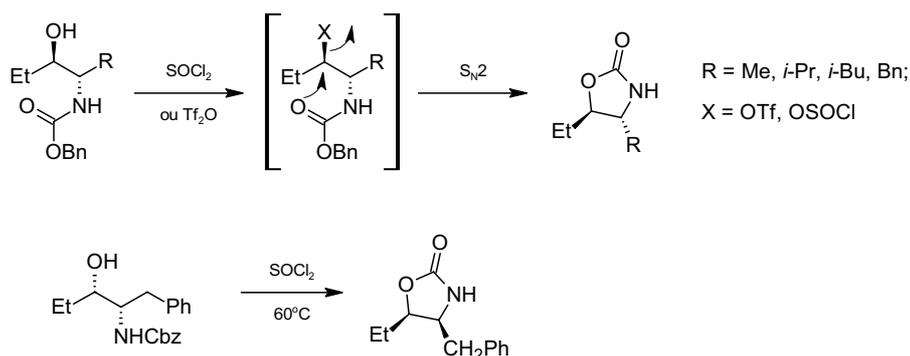


figura 57: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas segundo procedimento descrito por Kano

Para este tipo de sistema descrito na figura anterior, β -aminoálcoois com substituintes *N*-Boc necessitam de condições mais brandas para reagir. A partir do composto **85**, por exemplo, é possível obter a 1,3-oxazolidin-2-ona **86** pelo tratamento com SOCl_2 a temperatura ambiente⁹⁸. Os aminoálcoois protegidos **87** e **88** geram **89** e **90**, respectivamente, quando se utiliza $\text{Tf}_2\text{O}/2,6$ -colidina a temperatura ambiente, **figura 58**⁹⁹.

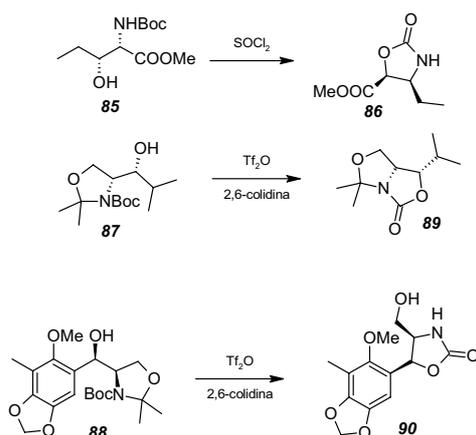


figura 58: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoácidos com substituintes *N*-Boc

Diversos outros reagentes, como Ph_3PCl_2 ^{98a}, MsCl ¹⁰⁰ e $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ¹⁰¹ foram descritos como promotores de reações de ciclização de *N*-alcoxicarbonil- β -aminoálcoois. As reações ocorrem com inversão de configuração e rendimento moderado (**figura 59**).

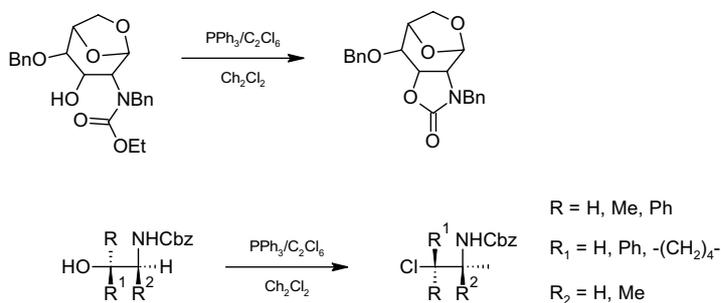


figura 59: ciclização de *N*-alcoxicarbonil- β -aminoálcoois, promovida por diversos reagentes

O aminoálcool **91** ou substratos derivados da *N*-metilefedrina como **91b-d** foram descritos por Agami *et al.* na obtenção das 1,3-oxazolidin-2-onas **92a-d**, quando os substratos são tratados com TsCl/Py a 0°C^{102ab}. A reação é um processo S_N2, e a reatividade é bastante afetada pela influência dos substituintes *N*-metil (**figura 60**)¹⁰³.

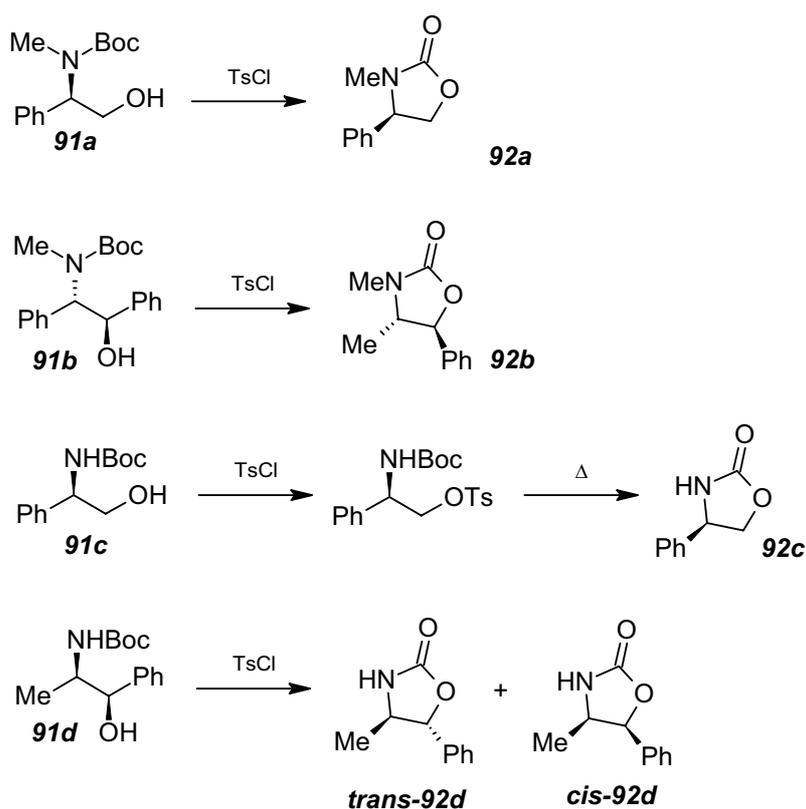


figura 60: obtenção de oxazolidin-2-onas descritas por Agami *et al.*

Uma outra maneira de obter oxazolidin-2-onas a partir de β -aminoálcoois com substituintes *N*-Boc se dá quando **93** e **94** são tratados com uma quantidade estequiométrica do agente DAST a 0°C (**figura 61**)^{104a}.

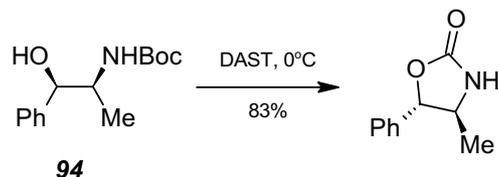
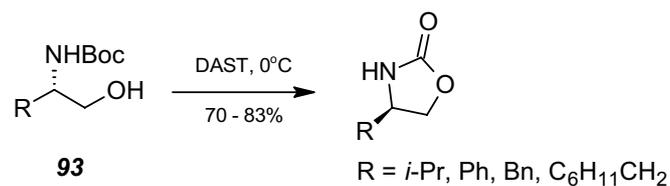


figura 61: ciclização de aminoálcoois com grupo *N*-Boc, promovida por DAST

Ohfuné¹⁰⁵ e colaboradores descreveram uma rota de síntese para algumas oxazolidin-2-onas através de um processo envolvendo etapas múltiplas, e também foram utilizados β-aminoálcoois com substituintes *N*-Boc. Os rendimentos vão de 51 a 93%, dependendo do aminoálcool utilizado (**figura 62**).

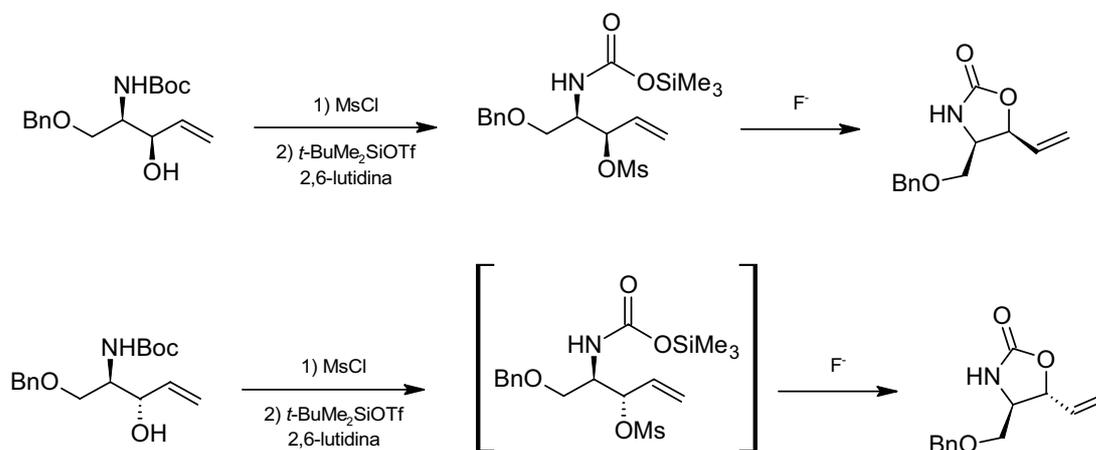


figura 62: processo em etapas múltiplas para obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aminoálcoois com grupo *N*-Boc

1,3-oxazolidin-2-onas enriquecidas enantiomericamente foram obtidas a partir de serinol com grupo *N*-Boc, em reação promovida por PPL (lipase pancreática suína) e acetato de vinila como solvente. O produto **95** foi obtido com 69% de rendimento e mais de 99% de excesso enantiomérico, e foi posteriormente ciclizado para a oxazolidin-2-ona **96**. A manipulação do intermediário também permitiu a obtenção da oxazolidin-2-ona **97** (figura 63)¹⁰⁶.

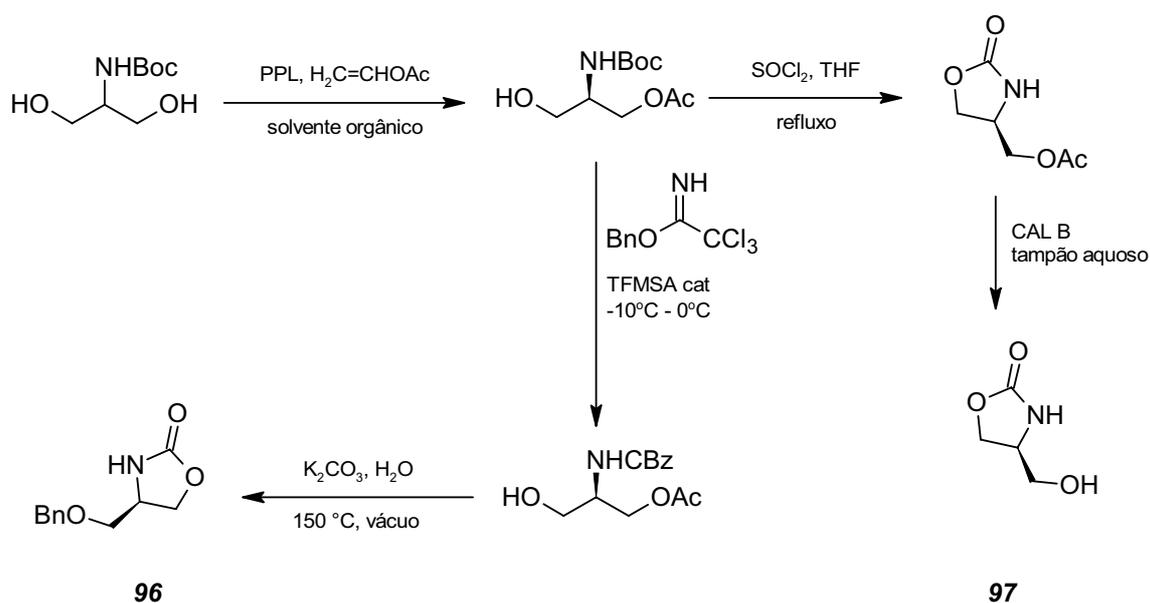


figura 63: obtenção de oxazolidin-2-onas em processo promovido por lipase

1,3-oxazolidin-2-onas podem ser obtidas a partir de reações de aminoálcoois como **98** com NaNO_2 e HCl . A reação ocorre em sistema bifásico e os rendimentos são maiores que 75%¹⁰⁶. A figura 64 ilustra a reação.

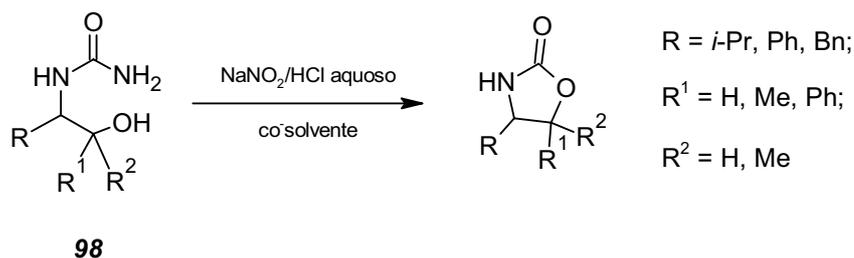


figura 64: obtenção de oxazolidin-2-onas utilizando NaNO_2/HCl em sistema bifásico

β -iodoaminas também foram descritas para a obtenção de oxazolidin-2-onas. Heathcock e Hassner¹⁰⁷ observaram a formação deste tipo de heterociclo a partir da pirólise de aminas N-alcoxicarbo- β -iodo. Foglia e Swern¹⁰⁸ mais tarde investigaram os detalhes e estudaram a ciclização de **99** e **100**, conhecendo a estereoseletividade da reação, de acordo com a configuração dos iodocarbamatos de partida (**figura 65**).

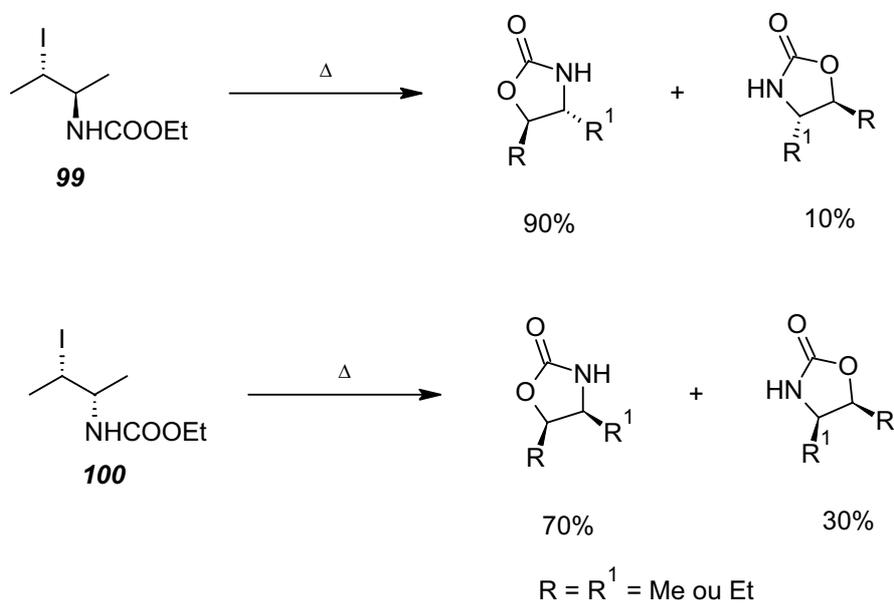


figura 65: obtenção de oxazolidin-2-onas a partir de iodocarbamatos

Derivados de aminoálcoois contendo iodo-*N*-Boc foram também descritos como susceptíveis a sofrer ciclização, em processo que utiliza sílica-gel. Os rendimentos superam 95% (**figura 66**)¹⁰⁹.

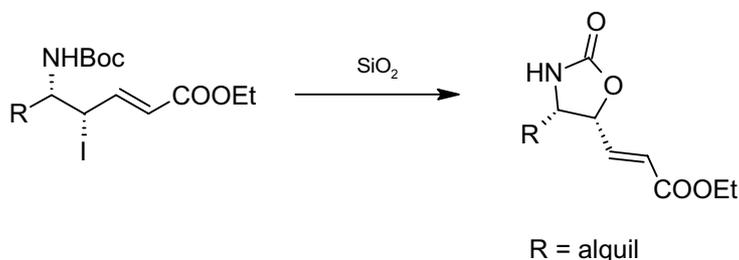


figura 66: ciclização de aminoálcool com substituíntes do tipo N-Boc e iodo

A1.1.2. Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de anéis de três membros

A1.1.2.1. Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de oxiranos

Em geral, reações envolvendo oxiranos (epóxidos), para a obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas necessitam de condições drásticas, como altas temperaturas, e os produtos desejados são obtidos em baixos rendimento e seletividade. Polimerização e trimerização de isocianato são comuns de ocorrer como reações competitivas^{110a-e}, tornando estas rotas de síntese, em geral, menos interessantes que outras alternativas.

No entanto, os melhores resultados para este tipo de sistema podem ser obtidos em condições amenas, pelo uso de complexos^{110f-h} como os mostrados na **figura 67**, a seguir.

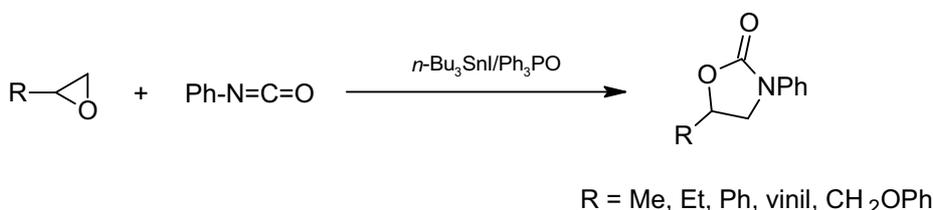


figura 67: obtenção de oxazolidin-2-onas a partir de epóxido e uso de haleto de organoestanho

Trost *et al.*¹¹¹ descreveram a conversão dos oxiranos **101** às *cis*-1,3-oxazolidin-2-onas **102**, utilizando Pd₂(dba)₃.CHCl₃ e trialquilfosfito como catalisador. A configuração *cis*- do heterociclo foi obtida independentemente da proporção entre configurações *cis*- e *trans*- do epóxido de partida, exceto para o TsN=C=O, onde o produto *cis*- era obtido apenas quando se utilizava epóxidos puramente *cis*- ou *trans*- (**figura 68**). Posteriormente, algumas aplicações desta transformação foram descritas (**figura 69**)¹¹².

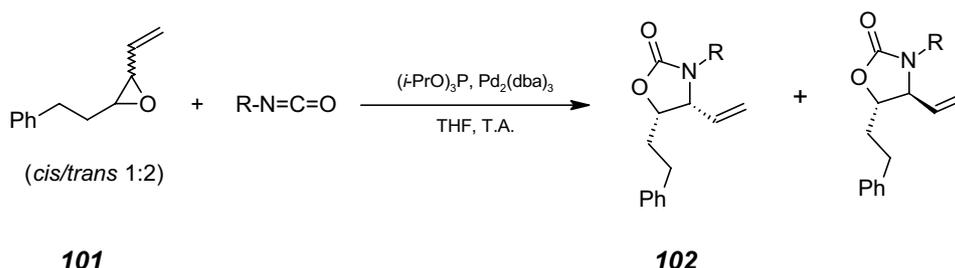


figura 68: conversão de oxiranos a oxazolidinonas segundo Trost

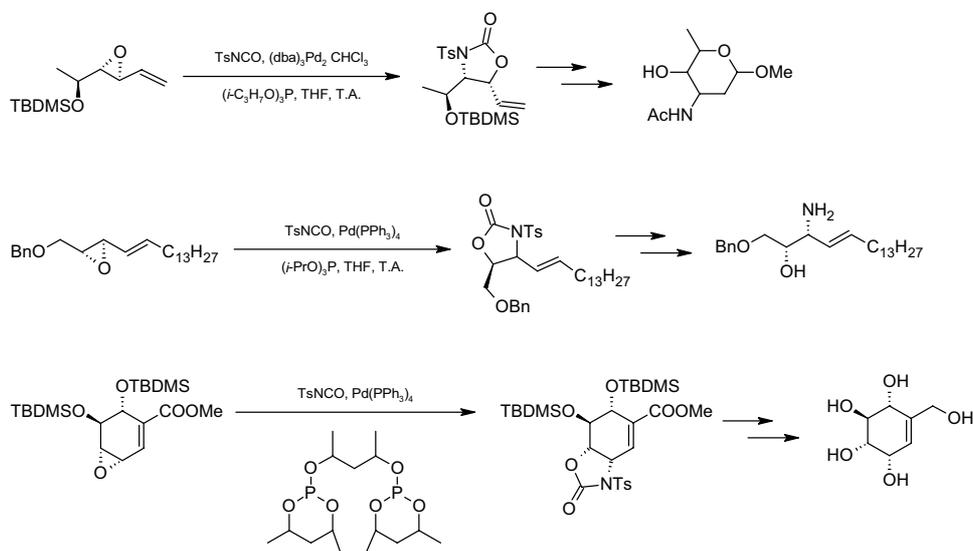


figura 69: aplicações da síntese descrita por Trost

Bartoli *et al.*¹¹³. descreveram a síntese direta de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5 a partir de epóxidos racêmicos (**103**). O método utiliza

resolução cinética de produtos, consistindo assim em uma série de estratégias convergentes para o isolamento seletivo de apenas um dos enantiômeros. A **figura 70** a seguir ilustra cada etapa.

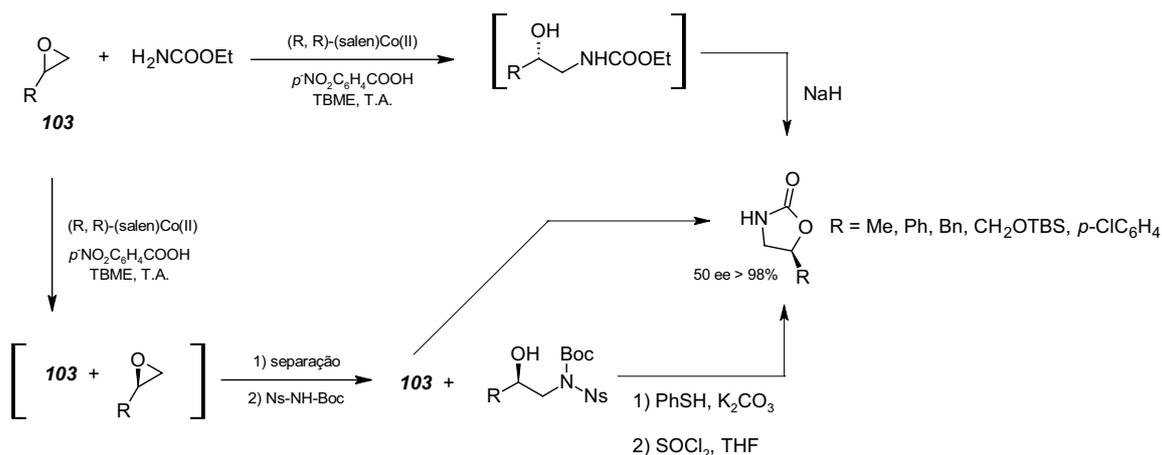


figura 70: síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 5, com estratégias enantioseletivas

A1.1.2.2. Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aziridinas

A obtenção de compostos cíclicos a partir de reações entre CO_2 e epóxidos é uma rota que também pode ser estendida para as aziridinas. Entretanto, a maior dificuldade para esta conversão é a baixa reatividade do CO_2 . Algumas maneiras de superar esta baixa reatividade envolvem o uso de altas pressões, processos eletroquímicos na presença de catalisadores¹¹⁴ ou pirólise na presença de etilclorocarbonatos. Ainda assim, é possível obter algumas 1,3-oxazolidin-2-onas em condições mais suaves. Um exemplo é a conversão da 2-fenilaziridina, **104**, em 5-feniloxazolidinona utilizando CO_2 supercrítico e iodo como catalisador¹¹⁵. Por outro lado, a reação análoga, quando realizada com 2-metilaziridina leva à formação de 4-metiloxazolidinona em vez do produto contendo substituinte na posição 5 (**figura 71**). Esta mesma aziridina pode levar a formação da respectiva

oxazolidinona a temperatura ambiente e pressão atmosférica na presença de brometo de tetrabutil amônio¹¹⁶. Em condições mais drásticas a 2-fenilaziridina pode também ser utilizada para a síntese da 5-feniloxazolidinona¹¹⁷.

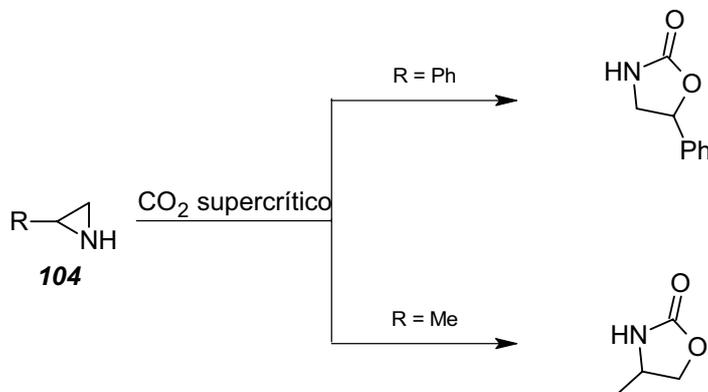


figura 71: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas nas posições 4 e 5

A *N*-benzil-5-feniloxazolidin-2-ona, **105**, pode ser preparada pelo tratamento da 2-fenil-*N*-benzilaziridina, **106**, com haleto de lítio sob refluxo, seguido de borbulhamento de gás carbônico à temperatura ambiente (figura 72)¹¹⁷. Quando os substituintes da aziridina são grupos alquil os produtos formados são uma mistura de oxazolidin-2-onas substituídas na posição 4 ou 5 (figura 73). O uso de hexametilfosforamida como co-solvente leva à formação de oxazolidin-2-onas substituídas na posição 4 como produto único. Quando aziridinas *cis*- ou *trans*- como **107** são utilizadas como material de partida é possível obter oxazolidin-2-onas com retenção de configuração (figura 74).

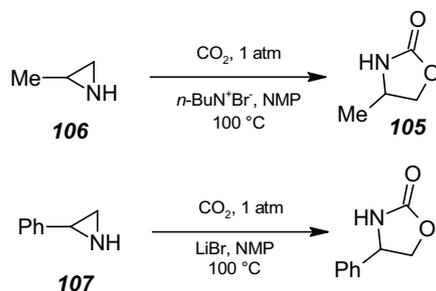
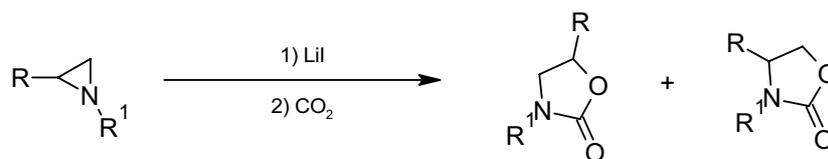
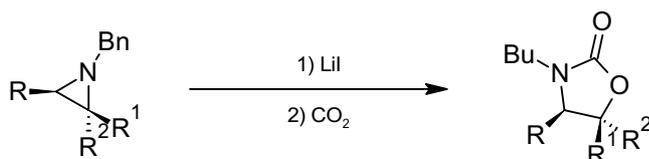


figura 72: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas na posição 4, por processo envolvendo CO₂



R = Ph, Bn, pentil; R¹ = Me, Bn

figura 73: obtenção de 1,3-oxazolidinonas substituídas nas posições 4 e 5



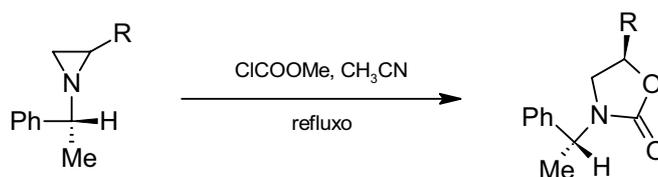
R = R¹ = Me; R² = H;

R = R² = Me; R¹ = H;

R = R² = -(CH₂)₄-; R₁ = H

figura 74: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas contendo diversos substituintes

1,3-oxazolidin-2-onas enantiomericamente puras e com substituintes na posição 5 podem ser obtidas a partir de aziridinas quirais contendo um grupo capaz de retirar elétrons ligado ao carbono 2 do anel. Esta reação é realizada com metilcloroformiato e acetonitrila sob refluxo (**figura 75**)¹¹⁸.



R = COOEt, COOMe, COPr, CH=CHCOOEt

figura 75: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de aziridinas contendo grupos capazes de retirar elétron

Aziridinas como **108** podem ser utilizadas para a síntese de oxazolidin-2-onas enantiomericamente puras como **109** através do tratamento do anel de três

membros com hidreto de sódio e ciclização promovida por fosgeno. Os rendimentos se situam na faixa de 80 a 92% (**figura 76**)⁵⁵.

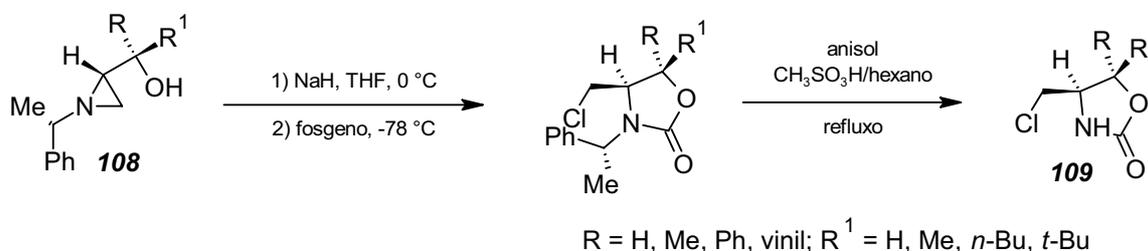


figura 76: obtenção de 109 a partir de 108 e fosgeno

Sepúlveda-Arqués e colaboradores¹²⁰ estudaram rearranjos de *N*-alquilaziridinas **110** em *N*-alquil-1,3-oxazolidin-2-onas substituídas nas posições 4 e 5, tais como **111**. Esta reação ocorre em temperatura ambiente e os rendimentos superam 85% (**figura 77**).

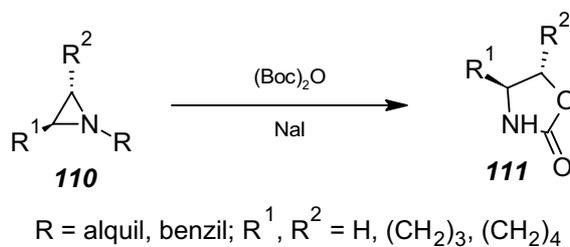


figura 77: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-onas substituídas nas posições 4 e 5

Tomasini *et al.*¹²¹ descreveram a obtenção de oxazolidin-2-onas a partir de expansão de anel de aziridinas quirais, em processo catalisado por ácidos de Lewis. A reação ocorre com total regioseletividade, formando apenas oxazolidin-2-onas com substituinte na posição 4 (**figura 78**).

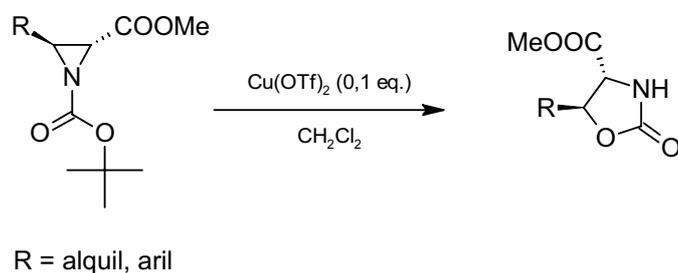


figura 78: obtenção de 1,3-oxazolidin-2-ona substituída na posição 4 a partir de aziridina quiral e ácido de Lewis

A expansão de aziridinas **112** às 1,3-oxazolidin-2-onas **113** e **114** pode ser realizada com o auxílio de microondas, na presença de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (**figura 79**)¹²².

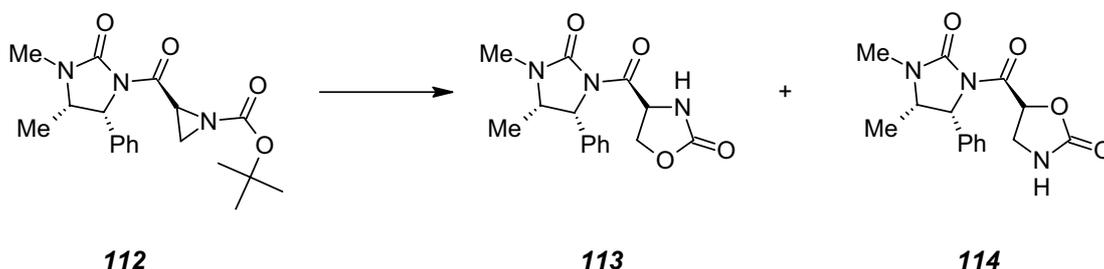


figura 79: expansão de aziridinas com ácido de Lewis e microondas

A1.2. 1,3-oxazinan-2-onas

As 1,3-oxazinan-2-onas, **figura 80**, pertencem à classe dos carbamatos cíclicos e destacam-se como importantes blocos construtores na síntese de compostos biologicamente ativos¹²³. Estes heterociclos fazem parte da estrutura de uma grande quantidade de produtos que apresentam atividade farmacológica, como os medicamentos Efavirenz (inibidor do HIV-1)¹²⁴, Maytansine

(antileucêmico)¹²⁵ e seus análogos¹²⁶. 1,3-oxazinan-2-onas foram também utilizadas com sucesso na síntese da eritromicina A¹²⁷, na preparação de agentes trombolíticos¹²⁸ e, além do uso na síntese farmacêutica, são também utilizadas em equipamentos de cristal líquido¹²⁵.

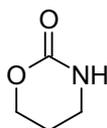


figura 80: 1,3-oxazinan-2-ona

Ainda dentro da química farmacêutica, temos um destaque para o uso de 1,3-oxazinan-2-onas como agentes antibacteriais. Resistência a antibióticos é um problema crescente e que afeta globalmente a saúde humana. Entretanto, durante as décadas anteriores houve pouco desenvolvimento na descoberta de novos agentes contra bactérias, sendo as oxazolidinonas a única classe realmente nova de antibacteriais sintéticos descobertos nos 30 anos antecedentes a aprovação do linezolid como medicamento, em 2000. O medicamento Zyvox®, nome comercial do linezolid, é capaz de inibir a síntese protéica na bactéria ainda em um estágio inicial, evitando deste modo a resistência ao medicamento^{72f}. Ainda assim, já foram descritos casos de resistência^{130,131}, o que levou os cientistas a buscarem novas estruturas, mas com modo de ação similar.

A identificação de características inerentes a certas drogas e a incorporação destas características em novos compostos é um método eficiente para a descoberta de novos medicamentos, e os avanços na química orgânica sintética em muito têm ajudado neste desenvolvimento. Dentro desta estratégia, foram descritas estruturas tais como **115 (figura 81)**, capazes de atuar de maneira semelhante ao linezolid. Estas estruturas contam com uma 1,3-oxazinan-2-ona como componente, e assim, a síntese de compostos contendo este bloco se tornou interessante do ponto de vista farmacêutico e comercial^{72f}.

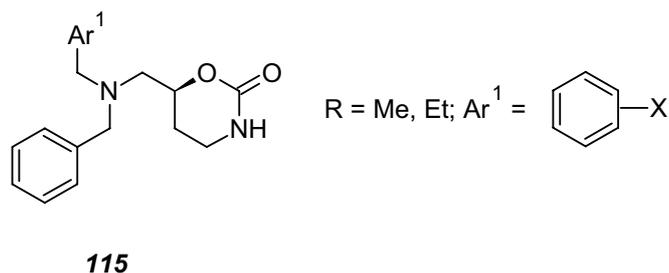


figura 81: espécies com modo de ação semelhante ao do linezolid, contendo 1,3-oxazinan-2-ona na estrutura

Apesar de o caminho inverso ser a rota sintética mais comum para a síntese de 1,3-oxazinan-2-onas, estas podem ser utilizadas como precursoras para 1,3-aminoácidos e 1,3-aminoálcoois¹³². Outros heterociclos, como oxazolidinonas, também podem ser obtidos a partir de 1,3-oxazinan-2-onas¹³³. Além disso, são amplamente utilizadas como auxiliares quirais¹³⁴ ou como grupos protetores na química de carboidratos¹³⁵.

A1.2.1. Síntese de 1,3-oxazinan-2-onas

Uma das mais comuns estratégias para se obter 1,3-oxazinan-2-onas envolve reação de um 1,3-aminoálcool e um agente carbonilante, como monóxido de carbono, fosgeno e seus derivados, imidazóis, entre outros¹²³. Estas rotas de obtenção podem ocorrer tanto com completa inversão ou com completa retenção da estereoquímica. A **figura 82** mostra a obtenção de uma 1,3-oxazolidin-2-ona em processo que faz uso de monóxido de carbono¹³⁶.

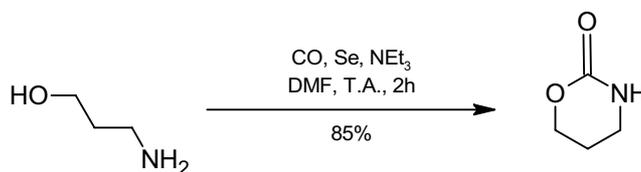


figura 82: obtenção de uma oxazolidin-2-ona em reação com monóxido de carbono

(S)-3-hidroxi- γ -butirolactona é um composto comercialmente disponível, e que também pode ser sintetizado diretamente a partir de amido ou lactose¹³⁷. Esta lactona pode ser convertida em (S)-1,2-aminoálcoois ou (S)-1,3-aminoálcoois e seus derivados por métodos eficientes^{138,139}. 1,3-oxazinan-2-onas podem ser obtidas por este método, bem como alguns aminoálcoois. Ella-Menye e Wang¹⁴⁰ desenvolveram novas rotas para heterociclos quirais, incluindo oxazolidinonas, oxazinas e 1,3-oxazinan-2-onas contendo um grupo tritiloximetil na posição 6. Na preparação destes, os autores utilizaram os aminoálcoois **116** como reagentes de partida, em reações que podem conter mais de uma etapa e em rendimentos medianos. No entanto o excesso enantiomérico obtido foi elevado, superando 99% (figura 83).

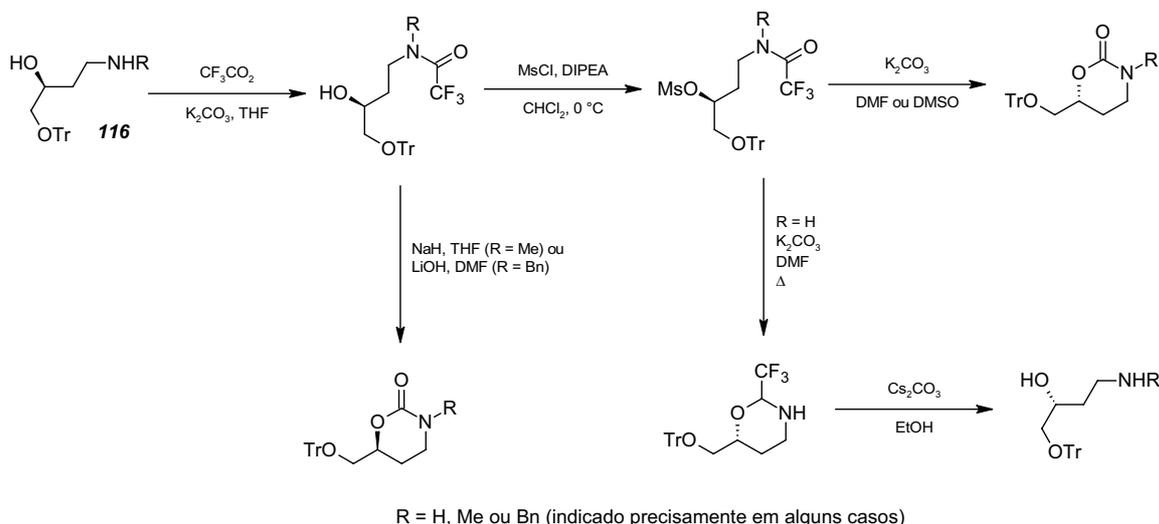


figura 83: obtenção de 1,3-oxazinan-2-onas, aminoálcoois e outros a partir de aminoálcool derivado de butirolactona

O desenvolvimento de processos ambientalmente benignos baseados em gases de efeito estufa como o dióxido de carbono têm recebido considerável atenção¹⁴¹. A busca por certas moléculas que possam efetivamente atuar como agentes de fixação de dióxido de carbono é uma necessidade, principalmente se levarmos em conta o ponto de vista ambiental.

Dentre as moléculas que podem ser úteis em termos de aplicações¹⁴²⁻¹⁴⁶, e que podem ser úteis na fixação de dióxido de carbono, podemos destacar as

uréias e uretanos cíclicos. Okuno e colaboradores reportaram reações entre dióxido de carbono e etanolaminas a uretanos cíclicos na presença de trifetilfosfina, um cluster de tiol e Fe_4S_4 , e aminas¹⁴⁷ ou na presença de tetracloreto de carbono em detrimento do cluster¹⁴⁸. Preparações semelhantes envolvendo outros catalisadores também já foram descritas¹⁴⁹⁻¹⁵¹. A partir destes resultados, Bhanage e colaboradores¹⁵² descreveram um estudo envolvendo o preparo de uréias e uretanos cíclicos a partir de diaminas e aminoálcoois na ausência de catalisador. Para os aminoálcoois as reações envolviam uma etapa de formação de algumas 1,3-oxazolidin-2-onas ou de 1,3-oxazinan-2-ona, quando o aminoálcool utilizado era o aminopropanol. No entanto, para este, a seletividade foi a mais baixa dentre os substratos estudados (**figura 84**).

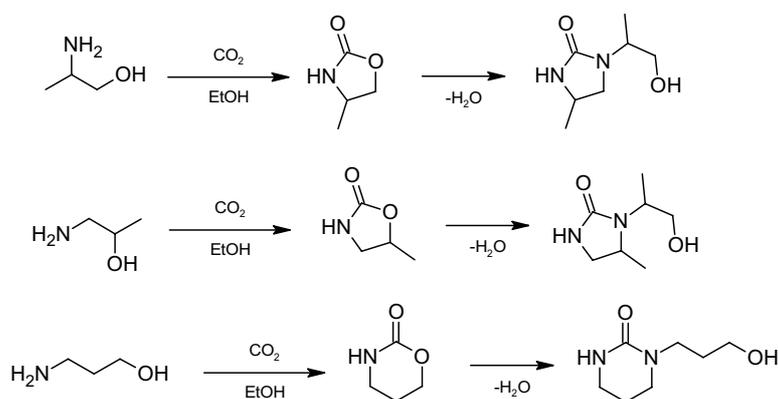


figura 84: fixação de CO_2 a partir de aminoálcoois

Vários outros métodos alternativos, usando reagentes baratos ou ambientalmente compatíveis foram propostos. Nagase *et al.* mostraram que 1,3-oxazinan-2-onas podem ser obtidas a partir de halometiloxiranos, aminas primárias e dióxido de carbono (**figura 85**)¹³³. Este é um exemplo onde um anel de três membros é utilizado para a obtenção de uma 1,3-oxazinan-2-ona.

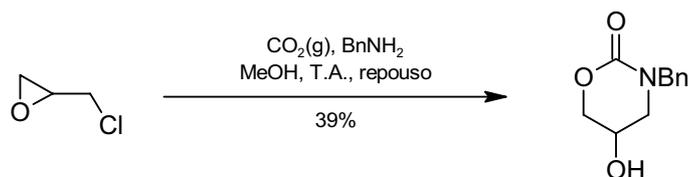


figura 85: obtenção de 1,3-oxazinan-2-ona substituída a partir de epóxido

A2.Resultados e discussão

A2.1.Síntese das diaziridinonas

Dentre os métodos de síntese de diaziridinonas descritos até o momento, a condensação de alquilisocianeto com composto alquilnitroso é a rota que nos pareceu a mais vantajosa, dada sua relativa simplicidade e pela disponibilidade dos precursores da síntese.

No entanto, como os alquilisocianetos e o alquilnitrosos não são reagentes comerciais, iniciamos nosso trabalho com a preparação destes.

Para a síntese dos alquilisocianetos seguimos um procedimento onde alquilaminas reagem com clorofórmio, na presença do agente de transferência de fase cloreto de trietilbenzilamônio (CTEBA) e base, conforme indicado na **figura 86**, a seguir. Obtivemos 25% de rendimento para o *t*-butilisocianeto e 11% para o *t*-octilisocianeto.



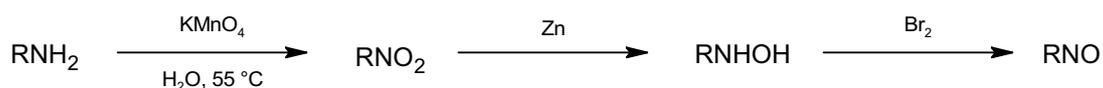
figura 86: síntese dos alquilisocianetos, RNC

Por sua vez, para prepararmos os alquilnitrosos, escolhemos utilizar uma rota sintética diferente da proposta por Greene⁸⁹. Sintetizamos os compostos alquilnitrosos a partir da oxidação da alquilamina, sob condições suaves. Utilizamos peróxido de hidrogênio como oxidante e tungstato de sódio como catalisador para a reação. Em seguida, purificamos o produto por destilação à pressão reduzida. A **figura 87** ilustra a reação envolvida.



figura 87: rota adotada para o preparo dos alquilnitrosos

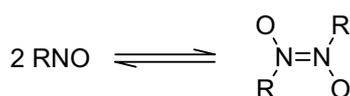
Pelo procedimento descrito por Greene²⁶, a preparação do alquilnitroso se inicia com a oxidação de uma alquilamina por permanganato de potássio, se transformando em um nitroalcano. Este é reduzido por zinco, formando uma alquilidroxilamina, que finalmente é oxidada por bromo, gerando o alquilnitroso, como ilustrado na **figura 88**, a seguir.



R = *t*-butil, *t*-octil

figura 88: preparação de alquilnitroso de acordo com Greene

Em contrapartida, o método que escolhemos tem a vantagem de não utilizar grandes quantidades do reagente permanganato de potássio, que geraria um metal pesado como resíduo. Já no método escolhido, que utiliza peróxido de hidrogênio, o subproduto é água. O método escolhido também reduz a necessidade de diversas etapas, em relação ao método descrito por Greene²⁶. Entretanto, na rota sintética que escolhemos o rendimento é de apenas 23% para o *t*-butilnitroso e 25% para o *t*-octilnitroso. Ainda tivemos a necessidade de realizar uma difícil destilação à pressão reduzida, necessária para obter o produto puro, uma vez que em solução, este se encontra em equilíbrio com o dímero (**figura 89**). Quando o monômero entra em ebulição, imediatamente este se dimeriza e se solidifica nas paredes do condensador. Mas ainda assim, conseguimos obter o produto com alto grau de pureza, através da cristalização em pequenas quantidades de éter de petróleo, a baixa temperatura.



R = *t*-butil, *t*-octil

figura 89: dimerização do alquilnitroso

Após a preparação do alquilisocianeto e do alquilnitroso, sintetizamos as diaziridinonas, de acordo com um procedimento descrito por F.D. Greene, onde os reagentes, em quantidades equimolares, reagem em uma ampola selada, sob aquecimento por 76 horas. Para **1a** obtivemos 75% de rendimento, mesmo utilizando condensador de refluxo como alternativa à ampola selada. Para **1b** utilizamos um tempo mais longo, de 120 horas, e obtivemos 10% de rendimento em ampola selada. Caracterizamos os produtos por espectroscopia na região do infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C .

Apesar dos métodos de síntese de diaziridinonas já estarem bem estabelecidos, trouxemos algumas pequenas contribuições, com alterações e eventual maior simplicidade no procedimento experimental.

A2.2. Síntese de oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e aminoálcoois

A2.2.1. Síntese de oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e etanolamina

No intuito de desenvolvermos nossas atividades de pesquisa, realizamos uma busca por pequenas quantidades de reagentes bi ou polifuncionalizados, já que a quantidade que utilizaríamos ao longo da pesquisa não justificaria a compra de uma grande quantidade de cada um destes reagentes. Graças à colaboração de outros grupos de pesquisa do Instituto de Química, tivemos a oportunidade ter em mãos alguns aminoálcoois que pretendíamos utilizar em nosso trabalho.

Por ser o exemplar mais simples e com menor cadeia carbônica que tínhamos disponível, iniciamos nosso trabalho envolvendo aminoálcoois com uma reação entre etanolamina e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona.

Efetuamos a reação utilizando quantidades equimolares dos reagentes, acetona como solvente e cloreto de cobalto como catalisador. Observamos

Tabela 1: ¹³C-RMN de 117

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	161,0	2	40,6	3	65,0

Tabela 2: ¹H-RMN de 117¹

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	-	2	3,7	3	4,4

Os dados de IV e RMN estão plenamente de acordo com aqueles descritos para **117** na base de dados Spectral Database for Organic Compounds, SDBS, organizado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Industrial Avançada (AIST) do Japão¹⁵³.

Como podemos conferir a partir dos métodos conhecidos e aqui descritos para a síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas, a maioria dos métodos para a preparação destas a partir de heterociclos de três membros como reagentes de partida geralmente necessitam altas pressões e temperaturas e formam uma grande quantidade de subprodutos. Por outro lado, até então não havia sido descrito na literatura um método de preparo para 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de outros anéis de três membros que não fossem um oxirano¹¹⁰⁻¹¹³ ou uma aziridina¹¹⁴⁻¹²². Assim, nós descrevemos a primeira síntese de uma 1,3-oxazolidin-2-ona utilizando uma diaziridinona como reagente de partida, na presença de dicloreto de cobalto e sob condições suaves⁷¹⁻⁷⁹. É válido ainda ressaltar que aminoálcoois já foram descritos como reagentes de partida em diversas rotas para a síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas⁸⁵⁻¹⁰⁹. A maioria destas reações necessita de condições drásticas, como temperaturas altas ou ácidos ou bases fortes, ou compostos altamente tóxicos como fosgeno^{81,155,156} e alguns de seus derivados^{82,84,85,154-157}. Assim, o método que desenvolvemos pode vir a ser uma alternativa para preparar oxazolidin-2-onas a partir de aminoálcoois sob condições suaves e com um sistema catalítico bastante simples.

De acordo com evidências que nosso próprio grupo de pesquisa já havia proposto para reações entre diaziridinonas e álcoois ou aminas, na presença de

¹ As atribuições de RMN podem estar representando valores médios de multipletos.

cloreto de cobalto (II)⁴⁷, acreditamos que a reação se inicia com a coordenação de duas moléculas de diaziridinona ao átomo do metal, através dos átomos de nitrogênio. Após a coordenação ocorre uma desproteção eletrônica no heterociclo, diminuindo a basicidade do átomo de nitrogênio não coordenado. Após o ataque do aminoálcool ao heterociclo ocorre abertura do anel em uma das ligações carbono-nitrogênio do intermediário. Após isto, um produto de cadeia aberta é formado e seu grupo hidroxílico realiza um ataque nucleofílico intramolecular à carbonila, deslocando 1,3-oxazolidin-2-ona e 1,2-di-*t*-butilhidrazina. O ciclo catalítico se reinicia e a hidrazina é oxidada a di-*t*-butildiazeno (**figura 91**).

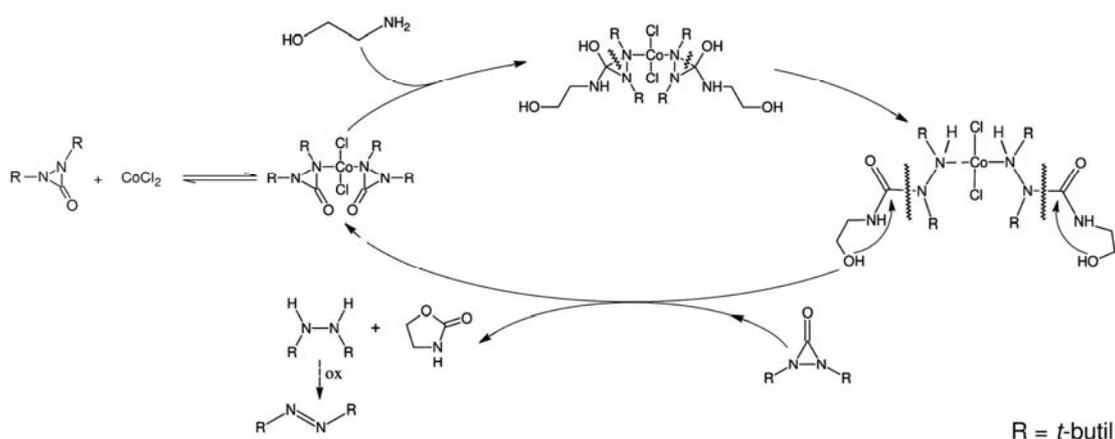


figura 91: conversão catalítica de 1a a 117

Fizemos uma tentativa de reação análoga, porém, desta vez sem o cloreto de cobalto, e em sete dias não observamos qualquer alteração nos reagentes de partida. Em outras proporções estequiométricas entre os substratos obtivemos um

rumo diferente para a reação, formando produtos de cadeia aberta, descritos na parte seguinte deste trabalho.

A2.2.2. Síntese de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e valinol

Imaginamos que se utilizássemos um outro aminoálcool contendo uma cadeia de dois carbonos entre seus grupos funcionais poderíamos obter uma outra 1,3-oxazolidin-2-ona, e dispúnhamos em nosso laboratório do aminoálcool valinol como exemplar contendo estas características.

Após sete dias de reação, utilizando quantidades equimolares de aminoálcool e diaziridinona, acetona como solvente e presença de cloreto de cobalto, observamos que toda a diaziridinona já havia sido consumida, e purificamos a mistura reacional por sucessivas lavagens em misturas de éter de petróleo e clorofórmio.

A partir da caracterização do produto mais abundante observamos a formação da 4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona **118**, obtida em 60% de rendimento e representada a seguir, na **figura 92**.

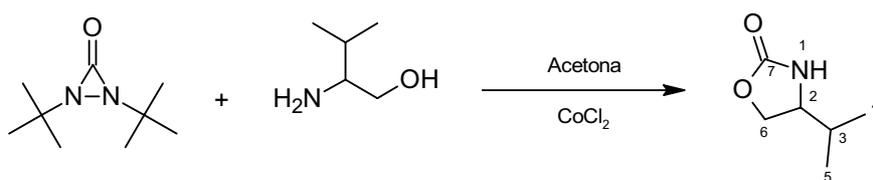


figura 92: 4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona, 118

Na análise elementar obtivemos C (56,07%), H (8,43%) e N (10,38%). O ponto de fusão do produto é de 74°C e o produto **118** apresenta, no espectro na região do infravermelho, uma banda de estiramento da ligação de uma carbonila

em 1750 cm^{-1} , estiramento da ligação de grupo amina em 3276 cm^{-1} e atribuições por RMN descritas nas tabelas 3 e 4, a seguir.

Tabela 3: ^{13}C -RMN de 118

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
2	58,3	3	32,5	4	17,7
5	17,7	6	68,6	7	160,4

Tabela 4: ^1H -RMN de 118

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	7,3	2	3,5	3	1,7	4	0,89
5	0,89	6	4,0	6	4,4		

Por outro lado, nas reações entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e valinol, quando efetuadas na proporção estequiométrica de 2:1, obtivemos produto de cadeia aberta resultante do ataque de cada grupo funcional do aminoálcool a uma molécula de diaziridinona, como descreveremos na PARTE B deste trabalho.

A2.3.Tentativa de síntese de oxazolidin-2-onas a partir de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e outros aminoálcoois

A2.3.1.Tentativa de reação com fenilglicinol

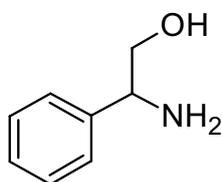


figura 93: fenilglicinol

Na tentativa de obtermos outra 1,3-oxazolidin-2-ona a partir de **1a** e um aminoálcool, utilizamos o fenilglicinol (**figura 93**) como exemplar contendo dois átomos de carbono na cadeia carbônica entre os dois grupos funcionais.

Entretanto, mesmo após sete dias de reação, utilizando quantidades equimolares de aminoálcool e diaziridinona, acetona como solvente e presença de cloreto de cobalto não observamos ataque nucleofílico e sim a formação de 1,2-di-*t*-butiluréia, **30a**, resultante da decomposição do heterociclo. Neste caso acreditamos que as restrições de flexibilidade da cadeia carbônica da molécula favoreceram uma disposição onde os dois grupos funcionais realizam ligação hidrogênio intramolecular, formando um estável anel de cinco membros e inibindo sua nucleofilicidade.

A2.3.2. Tentativa de reação com dietanolamina

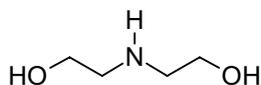


figura 94: dietanolamina

Estimulados pela obtenção de oxazolidin-2-onas a partir da reação entre etanolamina ou valinol e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona imaginamos que na reação entre outros aminoálcoois contendo dois átomos de carbono entre os grupos amino e hidroxílico poderíamos obter mais oxazolidin-2-onas. Resolvemos assim investigar a reação entre dietanolamina (**figura 94**) e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona.

No entanto o ataque nucleofílico de um aminoálcool se dá primeiramente pelo grupo amino, e no caso da dietanolamina, o grupo amino é secundário, o que poderia fazer com que a reação tomasse um rumo diferente.

De fato, nesta tentativa de reação não tivemos evidência de ataque nucleofílico, uma vez que um complexo entre a dietanolamina e o cobalto se forma

quase que imediatamente após a sua adição ao meio, o que é evidenciado por imediata mudança de cor.

A dietanolamina pode formar complexos estáveis atuando como ligante mono, bi ou tridentado. Por conta do estável anel de cinco membros formado, além de vantagens entrópicas, acreditamos que a última alternativa seja a mais vantajosa.

A2.4. Síntese de 1,3-oxazin-2-onas a partir de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e aminoálcoois

Como obtivemos a partir da reação entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e etanolamina um produto que apresenta um anel de cinco membros, imaginamos que a partir da reação da primeira com aminopropanol poderíamos obter a respectiva 1,3-oxazin-2-ona, **119** (figura 95), composto contendo um anel de seis membros. Poderíamos ainda obter um produto de cadeia aberta e com a hidroxila livre, **120**, mas que poderia sofrer posterior ciclização.

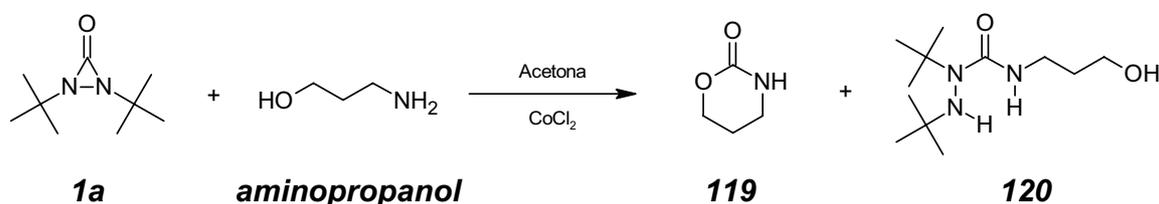


figura 95: possíveis produtos nas reações entre **1a** e aminopropanol

Efetuamos a tentativa de reação entre o aminoálcool e a diaziridinona em quantidades equimolares, utilizando acetona como solvente e cloreto de cobalto como catalisador. Após sete dias purificamos o conteúdo do balão por cromatografia em coluna, utilizando misturas de clorofórmio:éter de petróleo em proporções volumétricas de 2:100 até 100:0. Na primeira fração obtivemos um gel amarelado, consistindo em sua maior parte de 1,3-di-*t*-butiluréia e diaziridinona não-reagida, além de outros subprodutos não identificados. No entanto, nas

frações seguintes conseguimos, em seqüência, um gel claro e um líquido viscoso escuro.

Para este último, observamos no espectro de infravermelho uma banda de grande intensidade e alargada, referente ao estiramento da ligação de um grupo – OH, mas acreditamos que havia umidade nesta amostra. Evidenciamos também o estiramento da ligação entre os átomos que compõe uma carbonila em aproximadamente 1690 cm^{-1} e do grupo amina em 3364 cm^{-1} . Na análise elementar obtivemos C (47,26%), H (6,69%) e N (13,70%). Com RMN constatamos realmente ter obtido a 1,3-oxazinan-2-ona, **119** (figura 96), mesmo que em baixo rendimento (11%). Os dados de RMN referentes a este produto estão descritos nas tabelas 5 e 6, a seguir.

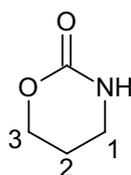


figura 96: 1,3-oxazinan-2-ona, **119**

Tabela 5: ^{13}C -RMN de **119**

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	39,9	2	21,2	3	66,7

Tabela 6: ^1H -RMN de **119**

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	3,3	2	2,0	3	4,3

Derivados da 1,3-oxazinan-2-ona são conhecidos como agentes antibacteriais, e junto com a 1,2-oxazolidin-2-ona entra para a classe de compostos com estas propriedades e de interesse comercial que podemos obter a partir de uma diaziridinona.

Obtivemos também o espectro na região do infravermelho do gel claro e obtivemos um produto que, entre outras bandas, apresentava uma em 3359 cm^{-1} ,

relativa ao estiramento da ligação entre hidrogênio e oxigênio de uma hidroxila, 3347 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação dos elementos de um grupo amino, outra intensa em 2965 cm^{-1} , indicando a presença de grupos *t*-butil (estiramento de C-H do grupo $-\text{CH}_3$) e outra banda em 1655 cm^{-1} indicando estiramento da ligação de uma carbonila diferente do produto **119** descrito anteriormente, ainda que a banda contasse também com um ombro coincidente com **119**. Obtivemos também os espectros de RMN desta amostra, e notamos a obtenção de uma mistura de produtos, com alguns sinais coincidentes com **119**, mas com outros que poderiam estar relacionados ao produto de cadeia aberta resultante do ataque nucleofílico do grupo amino da propanolamina ao carbono carbonílico da diaziridinona [1,2-di-*t*-butil-*N*-(3-hidroxipropil)hidrazinocarboxamida, **120**, figura 97], obtido em baixo rendimento. Estes dados estão descritos nas tabelas 7 e 8, a seguir.

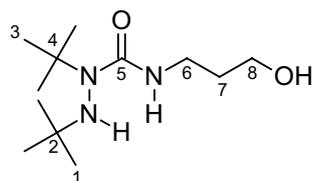


figura 97: produto **120**

Tabela 7: ^{13}C -RMN de **120**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	27,6	2	58,7	3	28,9
4	59,0	5	165,3	6	39,9
7	33,0	8	66,7		

Tabela 8: ^1H -RMN de **120**

ATRIB.	PPM								
1	1,0	3	1,3	6	3,4	7	2,0	8	3,6

No intuito de verificar se conseguiríamos obter um maior rendimento na produção de **119**, realizamos uma tentativa de ciclização onde colocamos **120** sob refluxo (aproximadamente 56°C) durante 12 horas. Imaginamos que assim

poderíamos promover o ataque nucleofílico intramolecular do grupo hidroxílico livre de **120**. No entanto não observamos qualquer alteração.

A3.Considerações finais

Nossos resultados indicam que diaziridinonas reagem quando colocadas em proporção equimolar com aminoálcoois contendo cadeia de dois ou três carbonos, formando produtos cíclicos. Estes produtos são resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono carbonílico da diaziridinona, e em seguida ocorre um ataque intramolecular do grupo hidroxílico livre, formando o respectivo produto cíclico e eliminando 1,2-di-*t*-butilhidrazina. O ataque nucleofílico ocorre em intermediários ainda coordenados ao átomo de cobalto, que após eliminar os heterociclos inicia um novo ciclo catalítico.

Quando a cadeia do aminoálcool contém três carbonos se forma também um produto de cadeia aberta, resultante do ataque apenas do grupo amino do aminoácido. Este produto é polifuncional, mas não é capaz sofrer ciclização nas condições estudadas, impedindo assim um aumento de rendimento na formação do respectivo heterociclo a partir da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Este resultado ainda reforça a hipótese de que, quando a ciclização ocorre, ela se dá com o intermediário ainda coordenado.

Ainda assim constatamos que é possível obter oxazolidin-2-onas e oxazinan-2-onas a partir da reação entre aminoálcoois e diaziridinonas, e estes produtos são de enorme interesse na síntese orgânica e na indústria farmacêutica. A rota de síntese que desenvolvemos para estes compostos pode ser vantajosa em relação a diversas outras que utilizam heterociclos de três membros ou aminoácidos, uma vez que não necessitamos de condições drásticas de pressão e/ou temperatura, nem de reagentes considerados pouco seguros, como o caso do fosgeno. Esta rota sintética tem potencial de ser explorada na síntese de outros compostos das mesmas classes obtidas e que apresentem atividade farmacológica, bastando realizar testes com aminoálcoois que tenham um grupo funcional que possa ser substituído por outro ou por um bloco construtor.

PARTE B

**reações de diaziridinonas: obtenção de espécies
polifuncionalizadas de cadeia aberta**

B1.Reações da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona

B1.1.Reações com ácidos

B1.1.1.Reações entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e ácido *t*-butilacético

Mostramos através de resultados de nosso próprio grupo de pesquisa que, em acetona, a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona reage com ácido *t*-butilacético em poucas horas, formando quantitativamente o produto resultante do ataque nucleofílico do grupo –OH do ácido à carbonila do heterociclo^{45,49}. Por conta do ácido já atuar como catalisador, esta reação ocorre mesmo na ausência de cloreto de cobalto (II) (**figura 9**, página 31).

Imaginamos que, devido à facilidade com que esta reação ocorre, poderíamos usá-la para verificar a reatividade de **1a** em outro solvente. Como a maioria dos produtos que neste trabalho pretendemos reagir com a diaziridinona é solúvel em água, fizemos um teste preliminar para conhecer que rumo a reação entre diaziridinona e ácido *t*-butilacético tomaria ao utilizarmos este solvente.

Fizemos a reação entre quantidades equimolares de **1a** e ácido, e em poucas horas observamos a formação de um produto sólido esbranquiçado.

No entanto, a água é um solvente de mais difícil evaporação que a acetona que utilizamos em nossas reações anteriores^{45,47-49,158}, e imaginamos que o longo tempo e a alta temperatura que seria necessária para evaporá-la com o auxílio de um rotaevaporador poderia alterar o produto obtido. Após seca nossa amostra a enviamos para métodos físicos de caracterização e obtivemos exatamente o mesmo produto obtido quando acetona era o solvente, e em rendimento também quantitativo. Os espectros estão omissos por se tratar de um produto que já havíamos isolado anteriormente e a reação ter sido feita apenas para testar um novo solvente e equipamento, mas obtivemos os mesmos dados de IV e RMN de quando a acetona era o solvente⁴⁵.

Apesar do bom resultado obtido com o liofilizador, dispomos também em nosso laboratório um secador/destilador de amostras Büchi modelo Kügel-rohr

acoplado a uma bomba de vácuo, e que permite a secagem de amostras em uma temperatura mais baixa e em tempo mais rápido que em um rotaevaporador. Assim, repetimos a reação entre a diaziridinona e o ácido, e secamos o produto no equipamento descrito, e obtivemos um resultado idêntico ao efetuar o processo no liofilizador, sem perda significativa de amostra e nem decomposição do produto. Deste modo, decidimos utilizar o Kugel-rohr para a secagem das próximas amostras que tivessem água como solvente. Fizemos isto já que, para o caso da reação entre diaziridinona e ácido *t*-butilacético, o produto esperado foi assim isolado e seco e obtivemos o mesmo resultado alcançado antes com a acetona como solvente e uso de rotaevaporador, e também com água e uso de liofilizador.

B1.2.Reações com aminoálcoois na proporção de 2:1

B1.2.1.Reações com etanolamina

Iniciamos nossos estudos envolvendo aminoálcoois com reações entre **1a** e etanolamina, que era o aminoálcool estruturalmente mais simples que tínhamos disponível.

Na tentativa de sabermos se o produto preferencialmente formado quando tínhamos duas moléculas de diaziridinona para cada molécula do aminoálcool ainda seria o correspondente heterociclo **117**, tal como descrito na página 72, ou o produto resultante do ataque nucleofílico de cada grupo funcional da etanolamina a duas moléculas do anel de três membros, realizamos uma nova reação, desta vez utilizando o dobro da quantidade de diaziridinona.

Neste caso, após quatro dias de reação obtivemos um material oleoso e que os espectros de infravermelho [$\nu_{(C=O)}$ em 1693 e 1639 cm^{-1} e $\nu_{(NH)}$ em 3355 cm^{-1}] e RMN (tabelas **1** e **2**) nos mostraram que se tratava do produto **121** (figura **1**), resultante do ataque de cada grupo funcional do aminoálcool ao carbono carbonílico de moléculas de diaziridinona diferentes (rendimento de 75%).

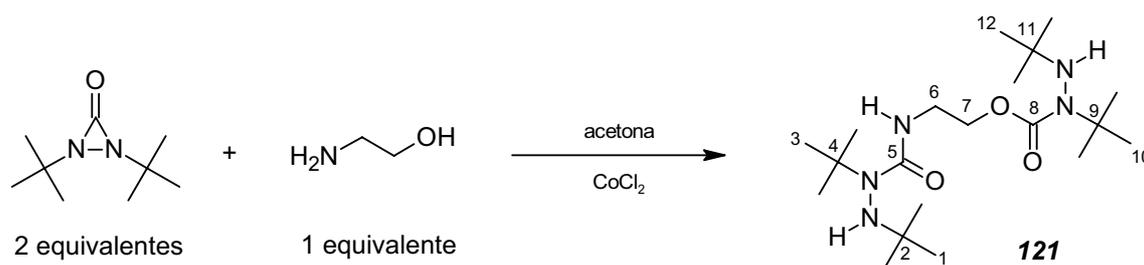


figura 98: obtenção de 121

Tabela 9: ^{13}C -RMN de 121

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	28,5	2	54,9	3	29,2
4	60,1	5	157,9	6	40,3
7	64,7	8	161,1	9	60,1
10	29,2	11	54,9	12	28,6

Tabela 10: ^1H -RMN de 121

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	1,1	3	1,4	6	3,5	7	4,2

O produto obtido ainda não é descrito na literatura, de modo que seu potencial ainda não é explorado. Apesar de se tratar de um produto polifuncionalizado, existe uma indicação de que **121** é pouco reativo, uma vez que não evidenciamos a formação de subprodutos resultantes de ataques inter ou intramoleculares, e o composto permaneceu inalterado quando seco em temperatura de aproximadamente 60°C, por um período de aproximadamente uma hora. Suas carbonilas apresentam, no espectro da região do Infravermelho, bandas de absorção em 1639 cm^{-1} , que é uma região associada ao estiramento da ligação entre os átomos de carbonila de uréias¹⁵⁹, e em 1693 cm^{-1} , valor próximo ao descrito para este mesmo grupo no ácido carbâmico¹⁶⁰, ressaltando que na uréia temos dois átomos de nitrogênio entre o grupo carbonílico e no ácido carbâmico, um átomo de oxigênio e outro de nitrogênio entre a carbonila, tais como em **121**. Assim, podemos dizer que o ambiente das carbonilas de **121** deve

ser semelhante ao destes outros sistemas, de reatividade descrita e bem estabelecida para alguns de seus derivados. Entretanto o impedimento estérico provocado pelo grupo *t*-butil ligado aos átomos de nitrogênio vizinhos das duas carbonilas de **121** podem inibir sua reatividade, mesmo que o produto contenha diversos grupos funcionais. A conjugação entre os grupos funcionais e heteroátomos também pode contribuir em uma menor reatividade para a espécie.

É também interessante o fato de que o produto formado depende da proporção estequiométrica do reagente. Para outros produtos formados a partir de **1a** e nucleófilos, em alguns casos o produto formado é sempre o resultante do ataque da espécie bifuncionalizada a apenas uma molécula de diaziridinona, permanecendo o outro grupo livre. Nestes casos, interações inter ou intramoleculares dificultam o ataque nucleofílico a uma segunda molécula de **1a**, o que, aparentemente, não é capaz de evitar a formação de **121**. Este segundo ataque deve ser mais rápido que a ciclização intramolecular, já que não observamos a concomitante formação da 1,3-oxazolidin-2-ona **117** como produto. Esta ciclização deve ocorrer com o intermediário ainda coordenado ao átomo de cobalto do catalisador. Devido à geralmente maior nucleofilicidade de amins em relação aos álcoois análogos, acreditamos que o primeiro ataque se dê pelo grupo amino do aminoálcool e o segundo pela sua hidroxila. Assim, podemos obter diferentes classes de produtos (**117**, página 72 e **121**) a partir dos mesmos reagentes de partida, apenas mudando a proporção estequiométrica entre estes.

B1.2.2.Reação com valinol

Nas reações entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e valinol, quando efetuadas na proporção estequiométrica de 2:1, obtivemos produto de cadeia aberta resultante do ataque de cada grupo funcional do aminoálcool a uma molécula de diaziridinona, **122**, em rendimentos acima de 70% (**figura 199**). Este produto apresenta estiramento da ligação nitrogênio-hidrogênio de um grupo –NH em 3330 cm⁻¹ e de duas carbonilas, em 1754 e 1665 cm⁻¹. As tabelas 3 e 4, mais adiante, mostram as atribuições de sinais no espectro de RMN de **122**.

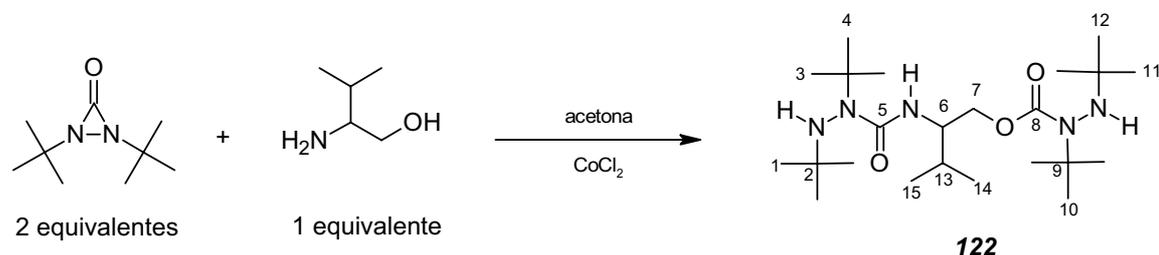


figura 99: obtenção de **122**

Tabela 11: ¹³C-RMN de **122**

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	29,6	2	50,2	3	29,6
4	50,2	5	157,0	6	58,3
7	68,6	8	160,1	9	50,2
10	29,6	11	50,2	12	29,6
13	32,6	14	18,0	15	17,6

Tabela 12: ¹H-RMN de **122**

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	1,3	3	1,3	6	3,5
7	4,1	10	1,3	12	1,3
13	1,7	14	0,90	15	0,95

De um modo geral, **122** tem propriedades bastante semelhantes às de **121**. Ambos apresentam grande identidade estrutural, diferindo apenas por um grupo isopropil ligado à cadeia carbônica, o que pode trazer ainda mais inércia para o composto, já que este grupo pode contribuir com impedimento estérico ao grupo carbonílico mais próximo. Ainda assim seria válida uma posterior exploração, mais minuciosa, de suas potenciais transformações bem como a de seus análogos.

Novamente a formação de um produto cíclico ou acíclico foi dependente unicamente da proporção estequiométrica dos reagentes utilizados, de modo que

a partir de valinol e **1a** podemos obter tanto o produto de cadeia aberta **122** ou a 1,3-oxazolidin-2-ona substituída **118** (página 75).

B1.2.3. Reação com aminopropanol

Nas reações entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e aminopropanol que efetuamos na proporção estequiométrica de 2:1, obtivemos o produto de cadeia aberta resultante do ataque de cada grupo funcional do aminoálcool a uma molécula de diaziridinona, **123**, em rendimentos de 65% (**figura 100**). Este produto apresenta, no infravermelho, bandas de estiramento em 3353 cm^{-1} , relativas às ligações de grupos -NH e 1696 e 1638 cm^{-1} , relativas a duas carbonilas. Os dados de RMN estão mostrados nas tabelas **13** e **14**, a seguir.

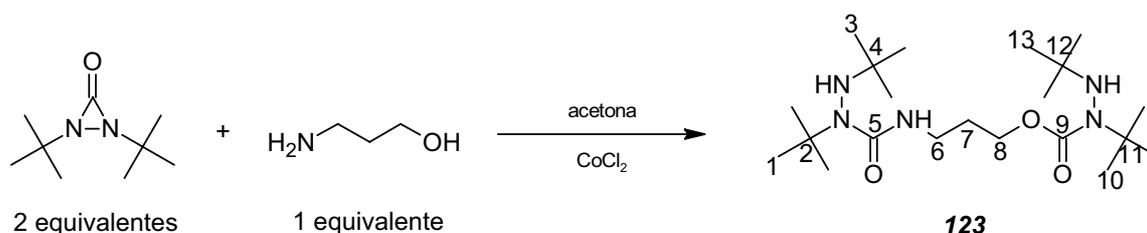


figura 100: obtenção de 123

Tabela 13: ^{13}C -RMN de 123

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	29,2	2	58,8	3	
4	29,2	5	154,5	6	50,0
7	39,8	8	66,8	9	157,2
10	29,2	11	58,8	12	58,8
13	29,2				

Tabela 14: ^1H -RMN de 123

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	1,3	4	1,3	6	3,3
7	1,8	8	4,3	10	1,3
13	1,3				

De acordo com o espectro na região do infravermelho as bandas de estiramento da ligação de carbonilas de **123** absorvem em regiões muito próximas

regiões que encontramos para **121**, que por sua vez estão coincidentes com grupos carbonílicos de uréias e de derivados do ácido carbâmico.

É válido ainda ressaltar que os rendimentos alcançados para **121** e **122**, de cadeia carbônica mais curta, são ligeiramente maiores que os alcançados para **123**. Isto está relacionado com o fato de que aminoálcoois de cadeias menores devem ser mais nucleofílicos em relação a **1a** que aqueles com cadeias maiores.

Por fim, nos três casos estudados obtivemos produtos com estruturas semelhantes e o rumo da reação foi plenamente decidido pela proporção estequiométrica entre os aminoálcoois e **1a**. Os produtos obtidos têm potencial para serem explorados. São produtos inéditos cuja reatividade ainda não foi descrita, e apresentam diversos grupos funcionais, tendo potencial para sofrer transformações e também, atuarem como ligantes polidentados em compostos de coordenação, formando anéis macrocíclicos também inéditos.

B1.3.Reações com aminoácidos

B1.3.1.Reação com L-glicina

Após realizarmos estudos da reatividade de alguns aminoálcoois frente a **1a**, iniciamos uma parte do estudo envolvendo a reatividade de aminoácidos frente a este mesmo substrato. Até então não havia reação entre estas duas classes de espécies descrita na literatura, pois não havia sido ainda usado água como solvente para este tipo de reação, e a maioria dos aminoácidos é solúvel apenas em água, sendo possível também utilizar misturas entre este solvente e acetona. É válido ainda ressaltar que reações em interface aquosa ainda não foram descritas para nenhuma reação envolvendo diaziridinonas.

Iniciamos estes estudos efetuando reação entre L-glicina e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona em quantidades equimolares, utilizando mistura entre água e acetona como solvente e cloreto de cobalto como catalisador. Enfrentamos algumas dificuldades iniciais, pois é bastante tênue a mistura entre água e acetona capaz de formar uma fase única para o início da reação. Um excesso de

acetona faz com que o aminoácido se recristalize, sendo gradativamente depositado nas paredes e fundo do balão, e por outro lado, o excesso de água faz com que parte da diaziridinona fique como sobrenadante no meio reacional. Assim, nas primeiras tentativas ocorreu de recuperarmos os reagentes de partida inalterados, mas continuamos persistindo, pois, em testes preliminares, já havíamos conseguido obter outros produtos em condições semelhantes. Por fim conseguimos encontrar uma proporção ideal para a completa e contínua dissolução dos substratos, que variava para cada substrato, mas em média consistia em 70% de água e 30% de acetona, e assim iniciamos a reação entre diaziridinona e L-glicina.

Dentre os aminoácidos que pretendíamos utilizar, a L-glicina apresenta, em geral, maior solubilidade em diversos meios. Imaginamos que esta característica poderia se repetir em seus produtos derivados, facilitando assim nosso primeiro estudo do comportamento da reação entre um aminoácido e a diaziridinona.

Deste modo, efetuamos a reação do aminoácido com o heterociclo na presença de cloreto de cobalto (II). Observamos em cinco dias de reação que o meio reacional mudou de rosa claro para roxo intenso, e que ocorreu a formação de um sólido branco, que foi gradativamente se acumulando nas paredes do balão.

Lavamos este produto e constatamos que se tratava de L-glicina que não reagiu. No entanto, extraímos da fase líquida um óleo, que constatamos no infravermelho uma banda em 3344 cm^{-1} , relacionada ao estiramento da ligação de um grupo -OH livre, outra intensa em 2973 cm^{-1} , indicando a presença de estiramento da ligação carbono-hidrogênio de cada -CH_3 que compõem grupos *t*-butil, e um estiramento de C=O em 1651 cm^{-1} , mas contendo uma pequeno desdobramento e um ombro, podendo assim o produto ter duas carbonilas cujas ligações absorvem em regiões muito próximas do espectro.

Na análise elementar do produto obtivemos 54,22% para C, 9,31% para H e 16,42% para N.

Com os dados de RMN, em conjunto com os anteriores, tivemos indícios de que o mais provável produto se tratava de **124** [ácido 3-(1,2-di-*t*-butilhidrazinil)-3-oxopropanóico], resultante do ataque nucleofílico do grupo amino do aminoácido ao carbono carbonílico da diaziridinona (**Figura 101** e tabelas **15** e **16**), obtido em 40% de rendimento.

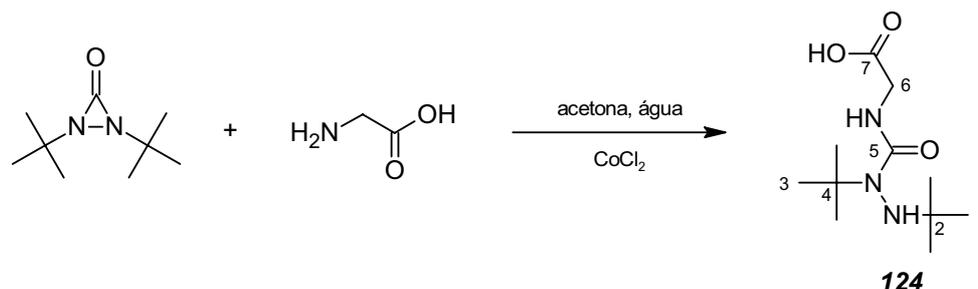


figura 101: produto 124

Tabela 15: ¹³C-RMN de 124

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	28,2	2	55,6	3	29,4
4	60,2	5	161,8	6	43,3
7	175,6				

Tabela 16: ¹H-RMN de 124

Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
1	1,2	3	1,4	6	7,3

Para o produto **124** sugerimos uma estrutura onde o ataque nucleofílico é realizado pelo grupo amino do aminoácido, ficando o grupo ácido carboxílico livre. Entretanto poderíamos também ter obtido o isômero **124'**, resultante do ataque do grupo ácido do substrato ao carbono carbonílico de **1a**, ficando o grupo amino livre (**figura 102**):

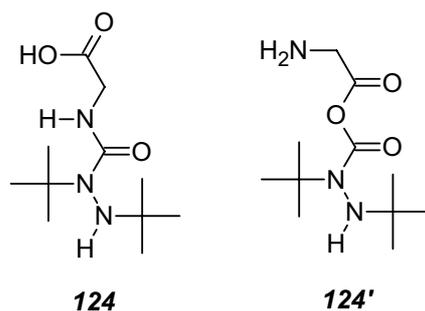


figura 102: **124** e seu isômero **124'**

Tanto **124** quanto **124'** teriam diversas semelhanças nos métodos físicos de caracterização (espectros e análise elementar). No entanto, nossas evidências apontam para **124** como estrutura mais provável por uma série de fatores. O primeiro deles vem do fato que aminas primárias, em geral, são mais nucleofílicas que ácidos carboxílicos. Entretanto, em nosso sistema poderíamos ter algum fator que poderia alterar este comportamento. Mas ainda assim, temos o fato de que em reações realizadas entre **1a** e ácidos carboxílicos catalisadas por cloreto de cobalto (II) o principal produto formado era a uréia **30a**, resultante da redução do heterociclo¹. Já para o estudo envolvendo **1a** e aminoácido, o produto obtido nestas condições era resultante de ataque nucleofílico, diferindo assim do rumo tomado nas reações entre **1a** e ácidos carboxílicos. Observando também onde as carbonilas de **124** absorvem na região do infravermelho, temos que estas bandas de estiramento de ligação estão na região de 1650 cm^{-1} , enquanto que nos produtos resultantes do ataque nucleofílico de um ácido carboxílico ao carbono carbonílico de **1a** temos uma carbonila que absorve em regiões acima de 1700 cm^{-1} . Estes dados trazem fortes argumentos para a estrutura **124** prevalecer sobre **124'**.

Continuando os estudos envolvendo **1a** e aminoácidos, realizamos reações análogas na ausência de catalisador, e obtivemos novamente o produto **124** em um rendimento mais baixo (25%) e em um maior tempo de reação (7 dias e com concomitante formação de 1,2-di-*t*-butiluréia e recuperação de uma parte da L-glicina inalterada) em relação à reação catalisada. Ao efetuarmos a reação na

proporção estequiométrica diaziridinona:aminoácido 2:1, na presença de cloreto de cobalto (II), também obtivemos **124** e recuperamos uma parte da diaziridinona inalterada e 1,2-di-*t*-butiluréia. Neste caso o rendimento foi, em relação ao aminoálcool, semelhante ao da reação realizada com quantidade equimolar de reagentes.

Estes resultados foram importantes para nossos objetivos, pois pudemos conhecer uma reação entre uma diaziridinona e aminoácido, e que na presença de cloreto de cobalto (II) o produto formado é o resultante do ataque nucleofílico do grupo amino do aminoácido. Este resultado é compatível com o estudo de amins e ácidos reagindo isoladamente com a diaziridinona na presença de cloreto de cobalto. Nestes casos, a reação com amins é favorecida e a reação com ácidos desfavorecida na presença do catalisador.

B1.3.2.Reação com L-alanina

Com o objetivo de conhecermos mais profundamente a reatividade de **1a** frente a aminoácidos, efetuamos reação com L-alanina. Montamos o sistema reacional para iniciarmos a reação, mas tivemos algumas dificuldades iniciais. Em relação à L-glicina, a L-alanina apresenta mais difícil dissolução no sistema água/acetona, de modo que tivemos dificuldades para encontrar uma adequada quantidade de solvente capaz de dissolver todos os substratos. Após conseguirmos sucesso na dissolução dos reagentes deixamos o sistema sob agitação por cinco dias, e no final deste período isolamos um produto. Este consistia em um sólido branco, insolúvel em éter de petróleo, clorofórmio e água. No espectro na região do infravermelho observamos bandas de absorção em 3347 cm^{-1} , relacionadas ao grupo $-\text{NH}$, 2981 cm^{-1} para o grupo *t*-butil e uma de estiramento da ligação C=O em 1626 cm^{-1} , dotada de um ombro referente a outra carbonila em aproximadamente 1650 cm^{-1} . Unindo estes dados aos de solubilidade, que era diferente daquela dos reagentes de partida, pudemos concluir que, de fato, houve transformação e que não havíamos recuperado reagente de partida. Entretanto, a dificuldade de dissolução do produto na maioria

dos solventes deuterados e o fato da quantidade que obtivemos ter sido muito pequena para o preparo de uma amostra sólida, ainda não temos espectros de RMN da amostra, e este seria importante para trazer um dado conclusivo para a estrutura exata do produto. Ainda assim, por conta do espectro na região do Infravermelho, análise elementar (C = 56,01%, H = 9,09% e N = 15,76%) e de resultados que conseguimos com outros aminoácidos é mais provável termos obtido o produto **125**, resultante do ataque nucleofílico de apenas um dos grupos funcionais do aminoácido - o grupo amino - ao carbono carbonílico da diaziridionona (**figura 103**). Obtivemos **125** em 40% de rendimento.

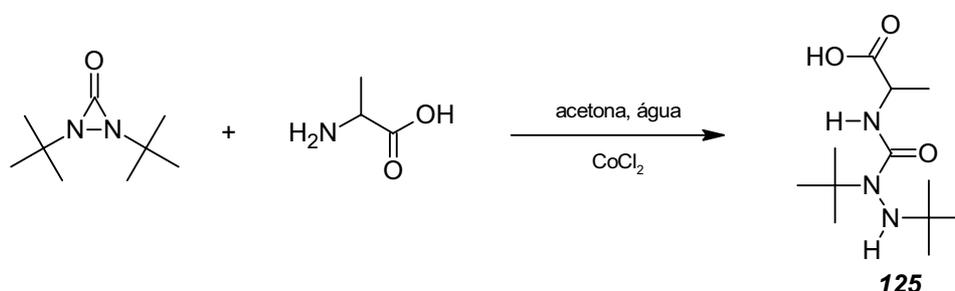


figura 103: obtenção de 125

Repetimos a reação em condições idênticas, exceto pela presença de cloreto de cobalto, e obtivemos um produto idêntico ao anterior, embora o rendimento tenha sido de apenas 20%, mostrando que o cloreto de cobalto (II) tem efeito ativante nas reações entre **1a** e aminoácido.

B1.3.3. Reação com L-valina

No intuito de efetuarmos a reação entre **1a** e um aminoácido contendo ramificações na cadeia, realizamos a reação entre quantidades equimolares do heterociclo e L-valina (**figura 104**), na presença de cloreto de cobalto.

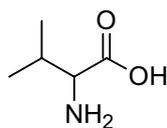


figura 104: L-valina

Após cinco dias de reação filtramos e lavamos o produto sólido formado e purificamos por cromatografia em coluna a porção restante, com o solvente inicial evaporado. Obtivemos três frações a partir de misturas de polaridade gradativa entre éter de petróleo e clorofórmio, e ainda obtivemos mais uma fração com uma mistura de clorofórmio e acetona como fase móvel.

Interpretamos os espectros de IV e RMN destas amostras e constatamos que a fração filtrada se tratava da 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**. As primeiras frações eluídas consistiam em 1,3-di-*t*-butiluréia misturada com quantidades cada vez maiores de L-valina, e as duas últimas frações consistiam em L-valina praticamente pura.

Acreditamos que a capacidade da L-valina efetuar ligações hidrogênio intramoleculares impediu o ataque nucleofílico de qualquer um dos seus grupos funcionais ao carbono carbonílico da diaziridinona. Os outros aminoácidos que estudamos provavelmente apresentam maior flexibilidade na cadeia, de modo que os grupos funcionais podem ficar livres. Já no caso da L-valina, a presença de um grupo isopropil na cadeia carbônica restringe sua flexibilidade, ficando os grupos funcionais amino e a hidroxila do grupo ácido carboxílico próximos o suficiente para promover uma ligação hidrogênio intramolecular. A **figura 105**, a seguir, ilustra duas alternativas para explicar o efeito, sendo a molécula representada no lado direito da figura a contribuição mais provável para justificar a inércia da L-valina em relação a **1a**, embora em ambas ocorra a vantajosa formação de um anel de cinco membros.

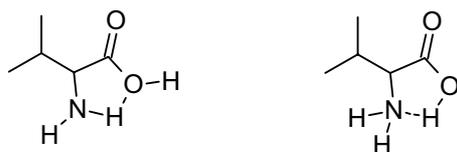


figura 105: ligações hidrogênio intramoleculares em L-valina

B1.3.4.Reação com L-serina

Iniciando o estudo de reações entre diaziridinonas e aminoácidos contendo um terceiro grupo funcional, efetuamos uma tentativa de reação entre **1a** e L-serina (**figura 106**), que contém também um grupo –OH ligado à cadeia, e a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Efetuamos as reações utilizando mistura entre acetona e água como solvente e quantidades equimolares de cada um dos reagentes. Efetuamos duas reações, sendo uma delas na presença de cloreto de cobalto.

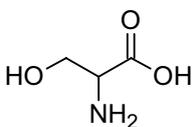


figura 106: L-serina

Na reação efetuada na presença de cobalto, após cinco dias de reação obtivemos um produto roxo intenso e escuro, e o secamos com o auxílio do Kügelrohr. Lavamos este material com éter de petróleo, acetona e clorofórmio, de modo que se tornou uma goma roxa quase negra e pouco fluida. Identificamos este material como sendo uma mistura entre 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**, e cloreto de cobalto. A partir da lavagem obtivemos ainda um material acinzentado, que constituía no aminoácido de partida e impurezas.

A baixa nucleofilicidade da L-serina pode ser explicada por sua elevada capacidade de efetuar ligações hidrogênio intramoleculares, tal como mostrado na **figura 107**. A presença de um terceiro grupo funcional neste aminoácido facilita

este tipo de interação, podendo inclusive contribuições concomitantes, dentre as mostradas, estarem impedindo a nucleofilicidade da L-serina frente à **1a**.

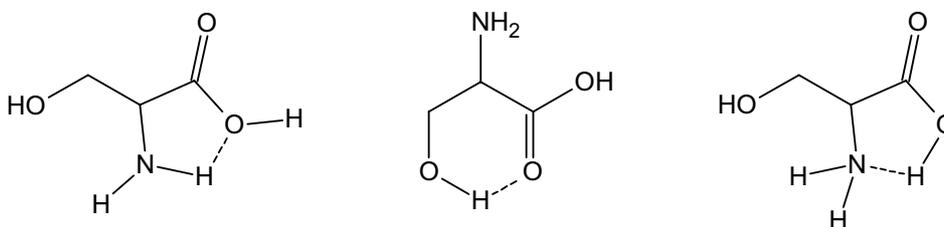


figura 107: possibilidades de ligações hidrogênio intramoleculares na L-serina

Com este conjunto de resultados podemos afirmar que **1a** é capaz de reagir com aminoácidos de estrutura mais simples, como o caso da L-glicina e L-alanina, formando produto resultante do ataque nucleofílico provavelmente pelo grupo amino, e este ataque é favorecido pela presença de cloreto de cobalto (II), tal como ocorre com aminas. Por outro lado, quando o aminoácido utilizado apresenta interações intermoleculares devido a restrições de flexibilidade da cadeia carbônica (L-valina) ou por conta de um terceiro grupo funcional capaz de favorecer ainda mais este tipo de interação (L-serina), não é possível obter produto resultante de ataque nucleofílico, já que a nucleofilicidade do substrato é prejudicada pelas ligações hidrogênio entre os grupos funcionais.

B1.4.Reação com hidroxíácidos

B1.4.1.Reação com ácido glicólico

Efetuamos a reação entre um hidroxíácido e a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. O hidroxíácido que utilizamos é o ácido glicólico.

Para realizarmos a reação, utilizamos acetona como solvente e 3 mmol tanto do ácido glicólico quanto da diaziridinona. Primeiramente efetuamos a reação na ausência de cloreto de cobalto. Após quatro dias de reação isolamos um abundante sólido branco, e o lavamos com éter de petróleo.

Na espectroscopia na região do infravermelho constatamos a obtenção quantitativa de um produto dotado de duas carbonilas, uma com estiramento de ligação em 1706 cm^{-1} e outra em 1652 cm^{-1} . O primeiro valor em especial é perfeitamente compatível com a região típica de absorção deste grupo em um produto resultante do ataque nucleofílico de um ácido carboxílico ao carbono carbonílico de **1a**. Este produto também apresenta estiramento relacionado à ligação C-H dos grupos $-\text{CH}_3$ do *t*-butil em 2979 cm^{-1} e outra em 3422 cm^{-1} , relativa a um grupo amino, sugerindo assim a provável obtenção do produto resultante do ataque nucleofílico do hidroxíácido a uma molécula da diaziridinona por seu grupo ácido. A análise elementar, onde obtivemos 53,13% para C, 9,21% para H e 11,01% para N, está de acordo com este produto e de seus isômeros (produto **126**, anidrido 1,2-di-*t*-butilhidrazinocarboxílico-hidroxiacético, 100% de rendimento, **figura 108**).

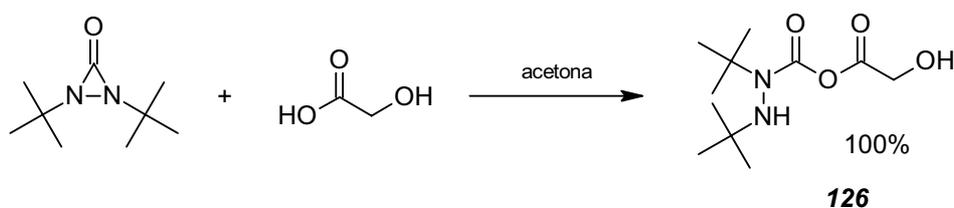


figura 108: produto 126

Repetimos a reação na presença do catalisador e obtivemos o mesmo produto em um rendimento de 80%, além de 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**, e uma pequena quantidade do hidroxíácido de partida. Este resultado mostra que os hidroxíácidos tendem a ter um comportamento semelhante aos ácidos carboxílicos

frente à diaziridinona, onde a ausência de cloreto de cobalto favorece o ataque nucleofílico do grupo ácido à carbonila do heterociclo, enquanto a presença de cobalto desfavorece este ataque e leva à decomposição da diaziridinona à respectiva uréia. Este resultado favorece a possibilidade do ataque nucleofílico ser, de fato, realizado pelo grupo ácido do hidroxiácido, já que o comportamento tanto do ácido glicólico quanto de diversos outros ácidos carboxílicos têm, em comum, esta característica de menor nucleofilicidade frente a **1a** na presença de cloreto de cobalto (II).

Por outro lado, quando realizamos a reação entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e o ácido glicólico na proporção estequiométrica de 2:1 obtivemos novamente o produto **126** e recuperamos uma parte da diaziridinona inalterada. Estes resultados coincidem com o comportamento observado para dióis, onde a separação entre os grupos funcionais era quem determinava o produto formado, e não a proporção estequiométrica dos reagentes. Assim, podemos afirmar que, apesar de frente à hidroxiácidos a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona ter um comportamento muito semelhante àquele observado frente a ácidos e diácidos orgânicos, certo caráter da reatividade entre a mesma diaziridinona e dióis também está presente neste sistema.

B1.5.Reações com polióis

B1.5.1.Tentativa de reação com hidroquinona

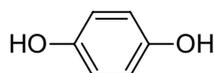


figura 108: hidroquinona

Em uma etapa anterior a esta pesquisa realizamos uma série de reações entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e dióis, na presença de cloreto de cobalto, e

obtivemos produtos resultantes do ataque nucleofílico de uma molécula de diol a uma ou duas moléculas de diaziridinona, dependendo do tamanho da cadeia carbônica do primeiro^{160,163}.

No entanto, não havíamos ainda tentado realizar a reação da hidroquinona (**figura 12**) com o heterociclo objeto de nosso estudo. Assim, tentamos efetuar a reação entre estas duas espécies, misturando quantidades equimolares dos reagentes em acetona, na presença de dicloreto de cobalto.

Após mais de uma semana de agitação magnética obtivemos apenas uma parte dos reagentes de partida inalterados e uma pequena quantidade de 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**, resultante da decomposição da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, e não evidenciamos qualquer formação de produto resultante de ataque nucleofílico. Devido à conjugação dos grupos hidroxílicos da hidroquinona com seu anel e talvez também por impedimento estérico, a hidroquinona não tem nucleofilicidade suficiente para reagir com a diaziridinona.

B1.5.2. Tentativa de reação com glicerol

Para cada 90m³ de biodiesel produzido pela reação de transesterificação de óleos vegetais são gerados 10m³ de glicerol. As previsões para 2013, com a introdução da mistura de 5% de biodiesel no óleo diesel comercial, são de um excedente de 150 mil ton/ano de glicerina no Brasil. Estes cenários indicam que a viabilização comercial do biodiesel passa pelo consumo deste volume extra de glicerina. A principal aplicação da glicerina é nas indústrias de cosméticos, saboaria e fármacos. Com a introdução de um grande volume de glicerina no país é imprescindível que sejam desenvolvidas novas aplicações para este produto, visando sua aplicação no Brasil e até mesmo no mercado internacional¹⁶¹.

Dentre as possíveis aplicações para a glicerina, uma bastante interessante é sua transformação a carbonato de glicerina. Esta espécie atua como solvente para uma série de compostos tanto orgânicos quanto inorgânicos, é atóxico e apresenta alto ponto de ebulição. Também apresenta usos na química de

polímeros e na síntese orgânica. Um importante método descrito para sua produção envolve a reação entre uréia e glicerol em temperaturas entre 90 e 220°C, na presença de um catalisador com sítios que atuem como ácido de Lewis, particularmente sais metálicos ou organometálicos, ou compostos metálicos suportados (**figura 13**)¹⁶².

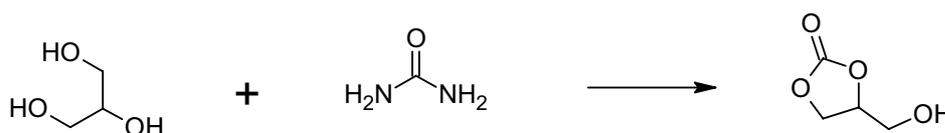


figura 110: método de preparo do carbonato de glicerina a partir de uréia

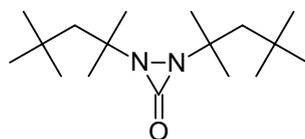
Devido a algumas semelhanças estruturais entre a uréia e as diaziridinonas, e a conhecida capacidade desta reagir com diois (e possivelmente com triois, tal como o glicerol), imaginamos que, na presença de cloreto de cobalto, poderíamos ter condições semelhantes para o preparo do carbonato de glicerina. Alternativamente, poderíamos ainda obter o produto resultante do ataque nucleofílico de uma hidroxila do diol a uma molécula de diaziridinona, e poderíamos ainda aproveitar as hidroxilas remanescentes para efetuarem novos ataques nucleofílicos a outras moléculas do heterociclo.

No entanto, estas reações não seriam possíveis de serem efetuadas em acetona, já que esta também reage com a glicerina¹⁶³. Nas reações entre uréia e glicerol este último atua também como solvente, e assim, fizemos uma tentativa de reação entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e glicerol, misturando inicialmente 3 mmol de cada reagente, e uma quantidade de 1 mol% de cloreto de cobalto, a 90°C (condição descrita para o preparo do carbonato de glicerina a partir da reação desta com uréia). Esta quantidade de glicerol não foi suficiente para a dissolução dos substratos, de modo que teve que ser adicionado em excesso para que

ocorresse a dissolução, que ainda assim foi parcial. Após uma semana recuperamos uma parte da diaziridinona inalterada e não conseguimos evidenciar sua reação com o glicerol. Apesar deste resultado, ainda estamos na busca de condições reacionais adequadas e de um solvente que seja inerte ao meio e que permita a dissolução de todas as espécies para averiguarmos se ocorre tanto a formação do carbonato de glicerina quanto os produtos de cadeia aberta resultantes do ataque nucleofílico à carbonila da diaziridinona.

B2.Reações da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona

Com o objetivo de estender nossos estudos a outras diaziridinonas, resolvemos investigar o comportamento da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, **1b** (figura 111) frente aos mesmos nucleófilos utilizados com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Os resultados poderiam ser interessantes uma vez que a maior parte da literatura trata apenas da reatividade desta última.



1b

figura 111: 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, 1b

Assim, em um primeiro momento, montamos dois sistemas reacionais, um deles contendo o heterociclo e etanolamina em quantidades equimolares e com CoCl_2 presente, e em outro o aminoálcool valinol estava no lugar da etanolamina.

Após uma semana sob agitação, tempo que seria suficiente para a reação caso a diaziridinona fosse a substituída por grupos *t*-butil, observamos no espectro na região do infravermelho que em ambos experimentos havia ainda presente, em

aproximadamente 1866 cm^{-1} , a banda referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona.

Persistimos por mais um mês na tentativa de reação e o espectro do meio reacional na região do infravermelho não sofreu qualquer alteração significativa, mostrando que a diaziridinona continuava.

Resolvemos assim averiguar se a 1,2-di-*t*-octildiaziridinona possuía ao menos alguma reatividade frente a nucleófilos, e assim investigamos o seu comportamento frente ao ácido propiônico (na ausência de dicloreto de cobalto) e *t*-butilamina (com dicloreto de cobalto presente). Estes substratos, nestas condições, reagem em poucas horas com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, fornecendo produtos resultantes do ataque nucleofílico em elevado rendimento.

Entretanto, em cinco dias de reação, observamos que ainda havia 1,2-di-*t*-octildiaziridinona no meio reacional, ainda que, no caso do ácido propiônico havia também uma banda de absorção em 1715 cm^{-1} , indicando também produto resultante do ataque nucleofílico no meio reacional, bem como outra em 1689 cm^{-1} no caso da *t*-butilamina, além da banda referente ao estiramento da ligação da carbonila da diaziridinona, indicando também coexistência de heterociclo e produto. No entanto com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona as reações análogas se completariam em poucas horas, enquanto estavam incompletas mesmo em cinco dias para a 1,2-di-*t*-octildiaziridinona. Isolamos os produtos resultantes do ataque nucleofílico ao carbono carbonílico de **1b**, mesmo com a evidência de que as reações ainda não haviam se completado. A partir do ácido obtivemos o produto **127**, em 20% de rendimento e a partir da amina, **128**, em 15% de rendimento (**figura 112**).

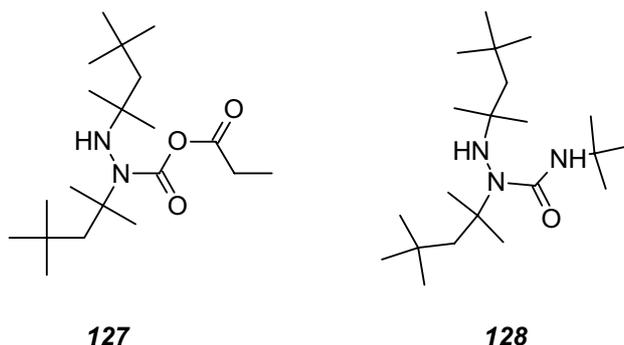


figura 112: produtos resultantes de 1b

Deste modo podemos afirmar que o maior impedimento estérico da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona impossibilitou o ataque nucleofílico de aminoálcoois e foi muito mais lento o ataque por ácidos e amins de mais elevada nucleofilicidade.

Estes resultados explicam por que a reatividade da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona é pouco estudada, e nos levou a decidir a também não mais estudar as reações com esta espécie, já que sua susceptibilidade ao ataque nucleofílico é extremamente baixa.

Podemos sistematizar a reatividade da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona em comparação com a substituída por grupos *t*-butil, de acordo com a **tabela 17**, a seguir.

Tabela 17: comparação da reatividade de diaziridinonas

substituinte da diaziridinona	reação com o substrato			
	Ácido propiônico	<i>t</i> -butilamina	etanolamina	Valinol
<i>t</i> -butil	3-4h	3-4h	>120h	>120h
<i>t</i> -octil	>120h	>120h	não reage	não reage

B3.Considerações finais

- Ao se utilizar uma quantidade molar de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona duas vezes maior que a de um aminoálcool pouco impedido estericamente é possível efetuar reação na presença de cloreto de cobalto (II), onde se obtém um produto polifuncionalizado de cadeia aberta, resultante do ataque de cada grupo do aminoálcool a uma diferente molécula de diaziridinona. Estes resultados mostram que a quantidade estequiométrica dos reagentes rege a formação do produto resultante do ataque a uma ou duas moléculas de diaziridinona.
- Dentre os outros substratos estudados, nos casos envolvendo aminoácidos também observamos produtos resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Por conta de necessitarem de uma mistura de solventes e serem desiguais as solubilidades da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e a maioria dos aminoácidos, estas reações apresentam algumas dificuldades operacionais, mas ainda assim são possíveis.

Até o momento obtivemos apenas produtos resultantes do ataque de um dos grupos do aminoácido a uma molécula de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, e não realizamos testes com aminoácidos de cadeias mais longas ou contendo grupos amino que não fossem primários.

Apesar disto, os resultados até o momento são compatíveis com o estudo de aminas e ácidos reagindo isoladamente com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona na presença de cloreto de cobalto. Nestes casos, a reação com aminas é favorecida e a reação com ácidos desfavorecida na presença do catalisador.

Por outro lado, na reação entre **1a** e L-valina o produto formado é a 1,3-di-*t*-butiluréia, mostrando que os produtos resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ocorrem somente quando se utiliza aminoácidos que não tendem a fazer ligações hidrogênio intramoleculares entre seus grupos funcionais. Também não obtivemos ataque nucleofílico com o uso de L-

serina, que apresenta ainda mais possibilidades de interações intramoleculares, por conta de um terceiro grupo funcional com distância e geometria adequadas para fazer este tipo de interações.

- Em contraposição, nas reações envolvendo um hidróxiácido e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona é o grupo carboxílico que realiza o ataque à molécula do heterociclo, formando um produto de cadeia aberta e com hidroxila livre, resultante deste ataque. O comportamento é semelhante às reações entre diaziridinonas e ácidos ou diácidos orgânicos, onde o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico é favorecido apenas na ausência do metal. Também há um fator semelhante à reatividade da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente a dióis, uma vez que foi o tipo de hidróxiácido utilizado que determinou o tipo de produto formado, independentemente da proporção estequiométrica utilizada.
- A 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, mais impedida estericamente, apresenta uma reatividade muito baixa frente à nucleófilos orgânicos, a ponto de não evidenciarmos reação com espécies bifuncionalizadas de nosso campo de estudos.

CONCLUSÕES

considerações gerais, conclusões e perspectivas

1. Resumo gráfico

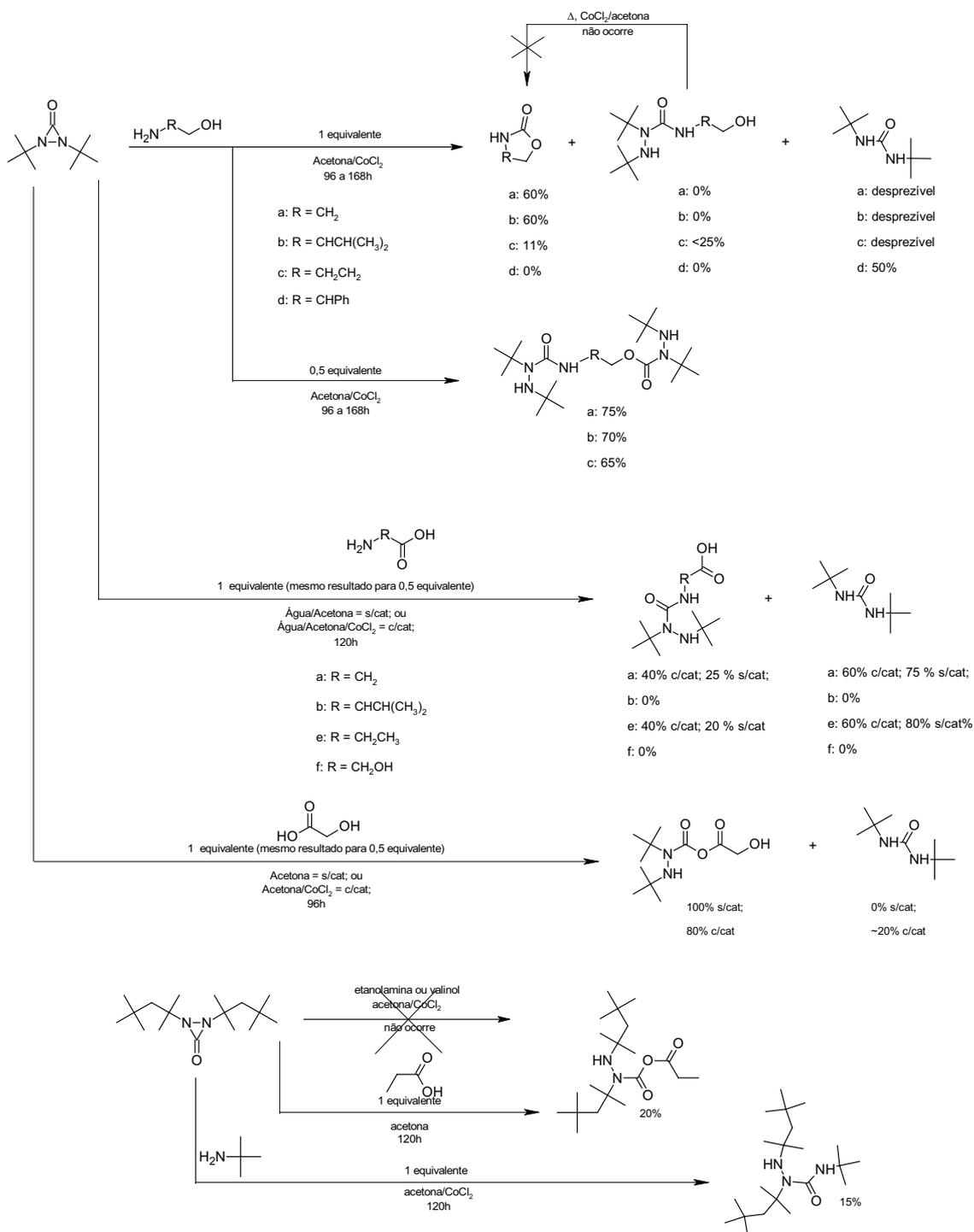


figura 113: resumo gráfico das reações estudadas entre diaziridinonas **1a** ou **1b** e diversos substratos e condições reacionais

2. Conclusões e perspectivas

2.1. Conclusões gerais

- Nossos resultados indicam que diaziridinonas reagem quando colocadas em proporção equimolar com aminoálcoois contendo cadeia de dois ou três carbonos, formando produtos cíclicos. Estes produtos são resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono carbonílico da diaziridinona, e em seguida ocorre um ataque intramolecular do grupo hidroxílico livre, formando o respectivo produto cíclico e eliminando 1,2-di-*t*-butilhidrazina.

Quando a cadeia do aminoálcool contém três carbonos se forma também um produto de cadeia aberta, resultante do ataque apenas do grupo amino do aminoálcool. Este produto é polifuncional, mas não é capaz sofrer ciclização nas condições estudadas, impedindo assim um rendimento quantitativo na formação do respectivo heterociclo a partir da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona.

Ainda assim constatamos que é possível obter oxazolidin-2-onas e oxazinan-2-onas a partir da reação entre aminoálcoois e diaziridinonas, e estes produtos são de enorme interesse na síntese orgânica e na indústria farmacêutica, e que a rota de síntese que desenvolvemos para estes compostos pode ser vantajosa em relação a outras que utilizam heterociclos de três membros ou aminoácidos. Esta rota sintética tem potencial para, por exemplo, síntese de compostos contendo atividade farmacológica. Uma possibilidade é a reação entre o aminoálcool prolinol e a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Se o rumo desta reação for o mesmo tomado pela reação entre esta e etanolamina ou valinol será possível obter a 5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona, possível precursor para a síntese do importante agente antibacterial Linezolid[®] (**figura 2**) e alguns dos seus potenciais sucessores. No entanto, o uso de cobalto poderia impedir que a síntese fosse efetuada para fins farmacêuticos, e os rendimentos das reações precisariam ainda ser aumentados para tornar o método

comercialmente competitivo. Uso de ultrassom e microondas podem ser alternativas a serem futuramente avaliadas.

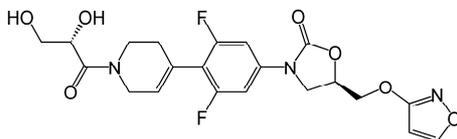


figura 2: Linezolid©

Por outro lado, ao se utilizar uma quantidade molar de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona duas vezes maior que a do aminoálcool é possível obter um produto polifuncionalizado de cadeia aberta, resultante do ataque de cada grupo do aminoálcool a uma diferente molécula de diaziridinona.

Estes resultados, que ainda poderão ser explorados para as reações entre outras diaziridinonas e aminoálcoois de cadeias mais longas, mostram que a quantidade estequiométrica dos reagentes rege a formação do produto resultante do ataque a uma ou duas moléculas de diaziridinona. Também é possível afirmar que não é possível obter produtos resultantes do ataque nucleofílico quando se utiliza aminoálcool com grande impedimento estérico próximo ao grupo amino, como é o caso do fenilglicinol.

Por fim, é válido ressaltar a importância que o cloreto de cobalto desempenhou, uma vez que na ausência do mesmo estas reações não ocorrem. O que torna vantajoso o uso do metal de transição é a possibilidade da diaziridinona reagir com os nucleófilos em condições suaves, inclusive muito mais brandas que as condições utilizadas para o preparo de oxazolidin-2-onas e oxazinan-2-onas a partir de outros anéis de três membros. O método ainda permitiu a obtenção de outras classes de compostos, de cadeias abertas, e também resultantes do ataque nucleofílico de aminoálcoois a diaziridinona.

- Dentre os outros substratos estudados, nos casos envolvendo aminoácidos também observamos produtos resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Por conta de necessitarem de uma mistura de solventes e serem desiguais as solubilidades da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e a maioria dos aminoácidos, estas reações apresentam algumas dificuldades operacionais, mas ainda assim são possíveis, e ainda poderão ser futuramente desenvolvidos sistemas “on water”, ou seja, em interfaces entre solventes orgânicos e água, para estas reações.

Até o momento obtivemos apenas produtos resultantes do ataque de um dos grupos do aminoácido a uma molécula de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, e não realizamos testes com aminoácidos de cadeias mais longas ou contendo grupos amino que não fossem primários.

Apesar disto, os resultados até o momento são compatíveis com o estudo de amins e ácidos reagindo isoladamente com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona na presença de cloreto de cobalto. Nestes casos, a reação com amins é favorecida e a reação com ácidos desfavorecida na presença do catalisador.

Por outro lado, na reação entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e L-valina, onde são favoráveis disposições onde ocorre ligação hidrogênio entre os grupos funcionais, o produto formado é a 1,3-di-*t*-butiluréia, mostrando que os produtos resultantes do ataque nucleofílico do grupo amino ocorrem somente quando se utiliza aminoácidos com estes grupos livres. De qualquer modo, neste caso não observamos então a alternativa de ataque pelo grupo ácido carboxílico da molécula, sendo toda diaziridinona reduzida à respectiva uréia.

- Em contraposição, nas reações envolvendo um hidroxíácido e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona é o grupo carboxílico que realiza o ataque à molécula do heterociclo, formando um produto de cadeia aberta e com hidroxila livre, resultante deste ataque. O comportamento é semelhante às reações entre

diaziridinonas e ácidos ou diácidos orgânicos, onde o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico é favorecido apenas na ausência do metal. Também há um fator semelhante à reatividade da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente a dióis, uma vez que foi o tipo de hidróxiácido utilizado que determinou o tipo de produto formado, independentemente da proporção estequiométrica utilizada.

- A 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, mais impedida estericamente, apresenta uma reatividade muito baixa frente à nucleófilos orgânicos, a ponto de não evidenciarmos reação com espécies bifuncionalizadas de nosso campo de estudos e obtermos apenas produtos a partir de nucleófilos fortes e com apenas um grupo funcional, e ainda assim, em baixo rendimento.

2.2.Perspectivas

Com este trabalho finalizamos nossos objetivos propostos e submeteremos artigos científicos a periódicos especializados, no intuito de disponibilizar todos os resultados à comunidade científica. Ainda assim, este trabalho permite uma continuidade, podendo vir a ser um de nossos próximos estudos a realização de algumas destas reações em sistemas “*on water*”, onde a estabilização do estado de transição pela interface aquosa pode acelerar ainda mais as reações, e este sistema pode vir a ser possível e mesmo sinérgico na presença de metais de transição como catalisadores. Este tipo de sistema pode ser particularmente interessante nas reações entre aminoácidos e diaziridinonas, onde temos um componente solúvel em água e outro imiscível, o que gera as condições necessárias para as reações “*on water*” e dificulta procedimentos em fase única.

Um outro fator que pode ser de interessante estudo é conhecer a quiralidade dos produtos formados, e averiguarmos como que a configuração dos reagentes de partida influi na configuração dos produtos finais. Isto poderá levar à sínteses bastante estratégicas, buscando novas rotas de síntese para espécies reconhecidamente ativas do ponto de vista

biológico e também, para o desenvolvimento de novas espécies químicas com estas qualidades. Estes resultados seriam potencialmente importantes para a síntese orgânica assimétrica.

PARTE EXPERIMENTAL

materiais e métodos

1. Parte Experimental

1.1. Informações Gerais

Reagentes

De acordo com nossas necessidades, tratamos alguns solventes, no intuito de não interferirem nas reações realizadas. Utilizamos os seguintes reagentes e solventes, com os respectivos tratamentos:

- ✦ Acetona: P. A. Merck ou P. A. Synth, de acordo com a disponibilidade.
Utilizada tal como adquirida.
- ✦ Clorofórmio e Diclorometano: P. A. Synth.
Utilizados tais como adquiridos.
- ✦ Aminas: P. A. Aldrich.
Purificamos as aminas por destilação simples.
- ✦ Nucleófilos, utilizados nas tentativas de reação com **1a** e **1b**: P. A. Aldrich.
Todos os aminoácidos utilizados consistiam na configuração L.
- ✦ Alumina (óxido de alumínio neutro), utilizada em cromatografia em coluna:
Carlo Erba.
- ✦ Cloreto de cobalto (II): P. A. Aldrich, seco em estufa e finamente dividido, com uso de almofariz e pistilo.

1.2. Métodos físicos de caracterização

RMN

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrômetros Bruker 250 Advance, com frequências de 250,131 MHz para ^1H e 63,902 MHz para ^{13}C e campo de 5,8719 Tesla, ou Varian modelo Inova, com frequências de 499,888 MHz para ^1H e 125,709 MHz para ^{13}C , com campo de

11,7440 Tesla. Utilizamos CDCl_3 ou D_2O como solvente e tetrametilsilano como referência interna.

Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos no equipamento Bomem MB-Series, modelo B-100, utilizando filmes feitos com a própria amostra, com dissolução/evaporação em diclorometano, em Nujol, ou ainda pastilhas de KBr. Utilizamos ainda janela de ZnSe para espectros de amostras contendo água.

Análise elementar

Realizamos as análises de carbono, nitrogênio e hidrogênio em um analisador elementar Perkin Elmer modelo 2400 CHN.

Outras considerações

Para os métodos físicos de caracterização, os resultados podem indicar o melhor valor obtido quando os produtos são de reações feitas em duplicatas ou quando diferentes condições reacionais levam aos mesmos produtos.

De modo geral, realizamos as reações e tentativas de reações entre diaziridinonas e nucleófilos à temperatura e pressão ambientes. Sempre que realizamos alguma tentativa de transformação em condições diferentes destas especificamos no texto.

Quanto aos rendimentos, calculamos estes tendo por referência a massa de produto que isolamos, em relação à massa de reagentes que participam da reação e que efetivamente adicionamos ao nosso meio, parâmetro que utilizamos para o valor de 100%. Em alguns casos indicamos rendimentos em relação a um dos reagentes em especial e estes valores estão explícitos no texto. Realizamos algumas reações em duplicata ou mais, e quando utilizamos valores médios, os apresentamos como múltiplos inteiros de 5.

1.4. Síntese dos reagentes

1.4.1. Síntese da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e precursores

Dentre os métodos de síntese de diaziridinonas descritos até o momento, a condensação de *t*-butilisocianeto com o composto *t*-butilnitroso é a rota que nos pareceu a mais vantajosa, dada sua relativa simplicidade e pela disponibilidade dos precursores da síntese. No entanto, como o *t*-butilisocianeto e o *t*-butilnitroso não são reagentes comerciais, iniciamos nosso trabalho com a preparação destes.

Preparação do t-butilisocianeto

Inicialmente, introduzimos 100 mL de água em balão de três bocas, com capacidade para 1000 mL, equipado com agitação mecânica, condensador de refluxo e funil de adição, sendo este último dotado de um equalizador de pressão.

Em seguida, mantivemos o sistema sob agitação, e adicionamos 100 g (2,500 mol) de hidróxido de sódio, em pequenas porções. Preenchemos o funil com uma mistura de 70 mL (0,667 mol) de *t*-butilamina, 27 mL (0,327 mol) de clorofórmio, 0,67 g (0,003 mol) de cloreto de trietilbenzilamônio (CTEBA) e 100 mL de diclorometano.

Adicionamos, gota a gota e sob vigorosa agitação, esta mistura à solução de hidróxido de sódio, numa taxa de transferência adequada para manter a temperatura em aproximadamente 45°C. Mantivemos agitação por 3 horas. Diluímos então a mistura com cerca de 200g de gelo picado, no intuito de dissolvermos o cloreto de sódio produzido.

Com o auxílio de um funil de separação, separamos as fases orgânica e aquosa, sendo que após a separação, lavamos esta última com 33 mL de diclorometano, e juntamos a porção contendo diclorometano à fase orgânica anterior. Com 33 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio 5%, lavamos esta fase orgânica resultante e em seguida, a secamos com sulfato de magnésio anidro, por 12 horas.

Após termos removido o agente secante por filtração, destilamos o filtrado por destilação simples, e na fração coletada a aproximadamente 90°C, obtivemos o desejado *t*-butilisocianeto em rendimento de 25%. Caracterizamos o produto por espectroscopia na região do infravermelho, e observamos as mesmas bandas descritas na literatura¹⁶⁴.

Preparação do t-butilnitroso

Em um balão de 500 mL, dotado de três bocas e equipado com funil de adição com equalizador de pressão, condensador de refluxo e agitação mecânica, adicionamos 212 mL (2 mol) de *t*-butilamina, 8,0g de tungstato de sódio e 100 mL de água. Mantivemos a solução sob forte agitação e resfriada por um banho de gelo, de modo que a temperatura se mantivesse a aproximadamente 5°C.

Carregamos então o funil com 240 mL (2 mol) de peróxido de hidrogênio 30% e adicionamos gota a gota, por aproximadamente 2 horas, de modo que a temperatura se mantivesse entre 15-20°C. Após a adição, mantivemos a agitação por mais 30 minutos, em uma faixa de temperatura próxima a 25°C. Percorrido este tempo, adicionamos 6g de cloreto de sódio, no intuito de quebrar a emulsão formada.

Separamos a fase orgânica, de coloração azul escura, e a lavamos com uma solução de ácido clorídrico diluído. Secamos a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtramos e a destilamos. Na fração que destila a 55°C, coletamos, em média, 41g (aproximadamente 23% de rendimento) do monômero do composto *t*-butilnitroso, azul escuro, que se solidifica ao respectivo dímero, que, por sua vez, se apresenta sob a forma de cristais incolores. Caracterizamos o produto por espectroscopia na região do infravermelho, e observamos as mesmas bandas descritas na literatura¹⁶⁵.

*Preparação da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona*

Montamos um sistema com um balão de fundo redondo de 250 mL, condensador de refluxo, agitador magnético, placa de aquecimento e banho de silicone. Ao balão adicionamos 0,028 mol do dímero do composto *t*-butilnitroso e 0,055 mol do *t*-butilisocianeto. Deixamos num banho de silicone sob aquecimento, na temperatura de 70°C. Após 76 horas, notamos o desaparecimento da coloração azul, indicando consumo do *t*-butilnitroso, e, conseqüentemente, término da reação. Primeiramente filtramos a solução e em seguida a destilamos a solução à pressão reduzida. Isolamos 7,02g (rendimento de 75%) da diaziridinona, na fração coletada a aproximadamente 48°C, a 10 mmHg.

Caracterizamos por espectroscopia na região do infravermelho, RMN ¹H e ¹³C, e obtivemos resultados semelhantes àqueles descritos na literatura²⁶.

1.4.2. Síntese da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona e precursores

De forma análoga ao método de preparação da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, a condensação de *t*-octilisocianeto com o composto *t*-octilnitroso, pelas mesmas razões, é a rota que nos pareceu a mais interessante para o preparo da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona. Os precursores também não são comerciais e assim realizamos o preparo destes.

*Preparação do *t*-octilisocianeto*

Montamos um sistema semelhante ao preparo do *t*-butilisocianeto, com a mesma quantidade molar de reagentes.

Utilizamos inicialmente 107 mL (0,667 mol) de *t*-octilamina e seguimos procedimento experimental análogo. Ao fim deste procedimento obtivemos *t*-octilisocianeto em uma quantidade média de 6,25g (rendimento médio de 11%), a partir da fração que destila a 60°C.

Tal qual realizamos para o produto com análogos contendo grupos *t*-butil, caracterizamos o *t*-octilisocianeto por espectroscopia na região do infravermelho, e observamos as mesmas bandas descritas na literatura¹⁶⁴.

Preparação do t-octilnitroso

Em um sistema montado de maneira semelhante àquele que utilizamos para o preparo do composto *t*-butilnitroso adicionamos 321 mL (2 mol) de *t*-octilamina e quantidades idênticas dos demais reagentes, bem como procedimentos análogos. Na fração que destila a 40°C, coletamos, em média, 44g (aproximadamente 25% de rendimento) do monômero do composto *t*-octilnitroso, também azul escuro e que se solidifica ao respectivo dímero incolor. Caracterizamos o produto por espectroscopia na região do infravermelho, e observamos bandas concordantes com as descritas na literatura¹⁶⁵.

Preparação da 1,2-di-t-octildiaziridinona

Em uma ampola de vidro, adicionamos 0,026 mol do dímero do composto *t*-butilnitroso e 0,055 mol do *t*-butilisocianeto. A ampola foi selada, e a deixamos mergulhada em um banho de silicone, sob aquecimento (aproximadamente 70°C).

Após 120 horas, observamos o consumo do *t*-octilnitroso, indicando término da reação. Abrimos então a ampola, e em seguida, destilamos a solução à pressão reduzida. Obtivemos 1,55g (rendimento de 10%) da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona, na fração que coletamos ao redor de 56°C, a 10 mmHg.

Caracterizamos por espectroscopia na região do infravermelho, RMN ¹H e ¹³C, e obtivemos resultados semelhantes àqueles descritos na literatura^{26,166}.

2.Reações das diaziridinonas

2.1.Procedimento geral para reações entre diaziridinona e nucleófilos, em acetona

Em um balão de 25 mL introduzimos 10 mL de acetona. Em seguida, adicionamos 4 mmol tanto da diaziridinona quanto do substrato, e em algumas situações utilizamos 8 mmol da diaziridinona, no intuito de obtermos produtos resultantes do ataque nucleofílico de dois grupos funcionais a diferentes moléculas de diaziridinona. Adicionamos dicloreto de cobalto em quantidades catalíticas (1 mol %, em relação à diaziridinona), e repetimos os procedimentos também na ausência deste. Realizamos as reações em temperatura ambiente e sob agitação magnética. Acompanhamos as reações por cromatografia em placa ou espectroscopia na região do infravermelho, baseando-nos no desaparecimento do sinal referente à carbonila da diaziridinona, em aproximadamente 1856 cm^{-1} para **1a** e 1866 cm^{-1} para **1b**.

Terminadas as reações, evaporamos o solvente, e purificamos os produtos por recristalização em éter de petróleo e lavagem com outros solventes, ou por cromatografia em coluna. Finalmente, caracterizaremos os produtos por infravermelho, análise elementar e RMN de ^1H e ^{13}C .

2.2.Procedimento geral para reações entre diaziridinona e nucleófilos dissolvidos em água

Em um balão de 25 mL introduzimos diaziridinona dissolvida em uma quantidade mínima de acetona. Completamos 10 mL do conteúdo do balão com solução aquosa do substrato desejado, em quantidade conhecida. Adicionamos dicloreto de cobalto em quantidade catalítica (1 mol % em relação ao heterociclo) e previamente dissolvido em uma quantidade mínima de acetona, e repetimos o procedimento também na ausência deste. Novamente realizamos as reações nas proporções estequiométricas diaziridinona:substrato de 1:1 e de 2:1, em temperatura ambiente e sob agitação.

Assim como na ausência de água como solvente, também acompanhamos as reações por espectroscopia na região do infravermelho. No entanto, por conta da presença de água na amostra, acompanhamos apenas uma pequena região do espectro, suficiente para observarmos o desaparecimento da banda de estiramento da ligação da carbonila da diaziridinona, em 1856 cm^{-1} para **1a** e 1866 cm^{-1} para **1b**. Terminadas estas, evaporamos a acetona com o auxílio de um rotaevaporador e eliminamos a água com o auxílio de um secador de amostras/destilador à vácuo Büchi modelo Kügel-rohr, e purificamos os produtos por lavagem, recristalização e/ou cromatografia em coluna. Os caracterizamos por espectroscopia na região do infravermelho, análise elementar e ressonância magnética nuclear.

2.3.Reações da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona

2.3.1.Reações com ácidos

2.3.1.1.Reações entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e ácido *t*-butilacético

Introduzimos, em um balão de 50 mL, 6 mL de água e 14 mL de acetona, 3 mmol de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona (0,51g), e, em seguida, 3 mmol (0,35g) do ácido *t*-butilacético. Mantivemos o sistema sob agitação magnética por 24 horas.

Em um primeiro teste, evaporamos a acetona com o auxílio de um rotaevaporador e liofilizamos o meio reacional restante. Após isto obtivemos um sólido branco.

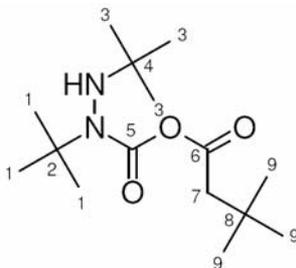
Por outro lado, em um segundo teste, em vez de utilizarmos o liofilizador para secar a amostra, utilizamos um destilador Kügel-Rohr a 60°C e pressão reduzida, de modo que obtivemos um sólido branco semelhante ao isolado no procedimento anterior.

Acompanhamos as reações através do espectro de absorção na região do infravermelho, e os produtos obtidos continham espectros idênticos, dotados de

duas bandas próximas de 1600 cm^{-1} , que equivalem a um par de carbonilas, entre outras bandas de absorção. Para os produtos isolados obtivemos também os correspondentes espectros de RMN e realizamos medida de ponto de fusão.

Alguns dados experimentais obtidos para estes produtos estão mostrados na **tabela 18**, e concordam com aqueles descritos na literatura⁴⁵.

Tabela 18: Dados experimentais o produto obtido a partir da reação de 1a com ácido t-butilacético

Estrutura						
Tempo de reação	24 horas					
Rendimento	100%					
Aspecto	Sólido branco					
IV (filme): ν (cm^{-1})	3400 (ombro; NH); 2944 (CH); 1700 e 1615 (C=O);					
^1H -RMN (CDCl_3/TMS)	ATRIB	PPM	ATRIB	PPM	ATRIB	PPM
	1	1.1	4	-	7	2.0
	2	-	5	-	8	1.4
^{13}C -RMN (CDCl_3)	ATRIB	PPM	ATRIB	PPM	ATRIB	PPM
	1	29.6	4	59.9	7	48.5
	2	48.6	5	178.5	9	30.2
a.e. encontrado	C (62,45%), N (9,68%), H (10,42%)					
a.e. esperado	C (62,90%), N (9,78%), H (10,56%)					

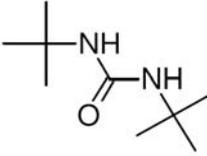
2.3.2. Reações com polióis

2.3.2.1. Tentativa de reação com hidroquinona

Seguindo o procedimento geral para reações entre nucleófilos e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona descrito no item 2.1., realizamos uma tentativa de reação entre o heterociclo e a hidroquinona, na presença de cloreto de cobalto (II).

Purificamos os produtos por lavagem com misturas entre éter de petróleo e clorofórmio, e posterior recristalização no primeiro. Caracterizaremos os produtos por infravermelho, análise elementar e RMN de ^1H e ^{13}C , que consistia na 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a** (tabela 19).

Tabela 19: Dados experimentais para 30a, obtido a partir da reação de 1a com hidroquinona

Estrutura de 30a	
Tempo de reação	170 horas
Rendimento	35%
Aspecto	sólido branco, com grãos em formato de agulhas e finamente dividido
IV (filme): ν (cm^{-1}) espectro 3	3358 (NH); 2965 (CH); 1634 (C=O);
^1H -RMN (CDCl_3/TMS) espectro 4	<i>t</i> -butil: 0.01 ppm e 1.3; NH: 4.0 ppm;
^{13}C -RMN (CDCl_3) espectro 5	C primário em 29.6 ppm; C quaternário em 50.3 ppm; C=O em 168.3 ppm.
a.e. encontrado	C(62,84%); H(10,61%); N(9,66%)
a.e. esperado	C(62,90%); H(10,56%); N(9,78%)

2.3.2.2. Tentativa de reação com glicerol

Fizemos uma tentativa de reação entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e glicerol, misturando inicialmente 3 mmol de cada reagente (0,51g de **1a** e 0,28g de glicerol), e uma quantidade de 1 mol% de cloreto de cobalto, a 90°C (condição descrita para o preparo do carbonato de glicerina a partir da reação desta com uréia), em balão de 50 mL e dotado de agitação magnética. Posteriormente adicionamos mais 27 mmol de glicerol (2,49g), na tentativa de promover maior dissolução de **1a**. Após uma semana recuperamos uma parte da diaziridinona inalterada e não conseguimos evidenciar sua reação com o glicerol.

2.3.3. Reações com aminoálcoois

Nas reações entre aminoálcoois e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona seguimos o procedimento geral para reações em acetona, tal como descrito no item **2.1**. As reações foram realizadas na presença de cloreto de cobalto (II), exceto por um teste preliminar onde verificamos se a mesma reação ocorreria na ausência do catalisador, o que não aconteceu. Utilizamos proporção estequiométrica diaziridinona:aminoálcool de 1:1. Também utilizamos a 2:1 nos casos onde tivemos sucesso no ataque nucleofílico quando realizada na proporção 1:1.

2.3.3.1. Reações com etanolamina

Conforme o procedimento geral descrito, efetuamos reação entre 3 mmol (0,51g) de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e 3 mmol (0,18g) de etanolamina.

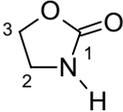
Acompanhando a reação por espectroscopia na região do infravermelho notamos que, na reação catalisada por cloreto de cobalto (II), ao final de 4 dias a diaziridinona já havia sido consumida, e assim evaporamos a acetona presente com o auxílio de um rotaevaporador.

Purificamos o produto por cromatografia em coluna, utilizando misturas de éter de petróleo e clorofórmio como fases móveis. Na fração contendo 2% de

clorofórmio obtivemos um material pastoso de tom amarelado, e na fração eluída quando a mistura continha 50% de clorofórmio obtivemos um abundante sólido de coloração marrom-alaranjada.

Caracterizamos os produtos por análise elementar, infravermelho, ressonância magnética nuclear e medida de ponto de fusão. Obtivemos na primeira fração uma mistura de produtos, e na segunda, o produto **117** cujos dados estão descritos na **tabela 20** a seguir.

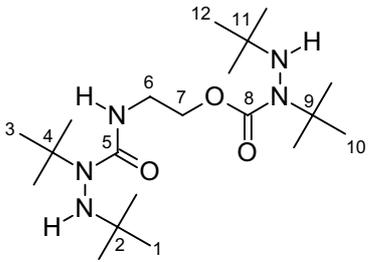
Tabela 20: Dados experimentais para 117, obtido a partir da reação de 1a com etanolamina

Estrutura de 117						
Tempo de reação	96 horas					
Rendimento	60%					
Aspecto	Sólido alaranjado					
IV (filme): ν (cm^{-1}) espectro 6	3273 ($-\text{NH}$), 1738 ($\text{C}=\text{O}$)					
^{13}C -RMN (CDCl_3) espectro 8	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	161,0	2	40,6	3	65,0
^1H -RMN (CDCl_3/TMS) espectro 7	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	-	2	3,7	3	4,4
a.e. encontrado	C(41,22%); H(5,73%); N(15,93%)					
a.e. esperado	C(41,38%); H(5,79%); N(16,09%)					
P.f.	87°C					

Realizamos também reação entre **1a** e etanolamina na proporção estequiométrica de 2:1, na presença de cloreto de cobalto (II). Neste caso utilizamos 6 mmol do heterociclo (1,02g) e 3 mmol do aminoálcool (0,18g).

Após quatro dias de reação evaporamos o meio reacional e obtivemos um material amarelado e oleoso, que extraímos com uma mistura de clorofórmio e éter de petróleo, solventes que foram posteriormente evaporados. Este material se tratava do produto **121**, cujos dados descrevemos na **tabela 21**, a seguir.

Tabela 21: Dados experimentais para 121, obtido a partir da reação de 1a com etanolamina

Estrutura de 121									
Tempo de reação	96 horas								
Rendimento	75%								
Aspecto	Óleo amarelado								
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 9	3355 (-NH), 1693 (C=O), 1639 (C=O)								
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 10	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM			
	1	28,5	2	54,9	3	29,2			
	4	60,1	5	157,9	6	40,3			
	7	64,7	8	161,1	9	90,1			
	10	29,2	11	54,9	12	28,5			
¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 11	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	
	1	1,0	3	1,4	6	3,5	7	4,2	

a.e. encontrado	C(60,09%); H(10,64%); N(17,03%)
a.e. esperado	C(59,82%); H(10,79%); N(17,44%)
P.f.	Fundido à temperatura ambiente.

2.3.3.2.Reações com valinol

Seguimos o procedimento geral descrito para reações entre aminoálcoois e **1a**, no intuito de efetuarmos reação entre 3 mmol (0,51g) de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e 3 mmol (0,31g) de valinol.

Ao final de 7 dias a diaziridinona já havia sido consumida, e assim purificamos o produto por sucessivas lavagens, e isolamos um produto abundante quando a proporção entre os dois solventes utilizados, clorofórmio e éter de petróleo, eram 50%. Caracterizamos o produto, cujos dados estão descritos na **tabela 22** a seguir.

Tabela 22: Dados experimentais para 118, obtido a partir da reação de 1a com valinol

Estrutura de 118	
Tempo de reação	168 horas
Rendimento	60%
Aspecto	Sólido branco amarelado
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 12	3276 (-NH), 1750 (C=O)

¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 13	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	7,3	2	3,5	3	1,7	4	0,89
	5	0,89	6	4,0	6	4,4		
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 14	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM		
	2	58,3	3	32,5	4	17,7		
	5	17,7	6	68,6	7	160,4		
P.f.	74°C							
a.e. encontrado	C(56,07%); H(8,43%); N(10,38%)							
a.e. esperado	C(55,80%); H(8,58%); N(10,84%)							

Repetimos o procedimento, desta vez utilizando o dobro da quantidade de diaziridinona (6 mmol, 1,02g). Obtivemos produto de cadeia aberta resultante do ataque de cada grupo funcional do aminoálcool a uma molécula de diaziridinona, **122**. Os dados experimentais estão descritos na **tabela 23**, a seguir.

Tabela 23: Dados experimentais para 122, obtido a partir da reação de 1a com valinol

Estrutura de 122	
Tempo de reação	168 horas
Rendimento	70%
Aspecto	Óleo amarelado
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 15	3330 (-NH), 1754 (C=O), 1665 (C=O).

¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 16	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1,3	3	1,3	6	3,5
	7	4,1	10	1,3	12	1,3
	13	1,7	14	0,90	15	0,95
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 17	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29,6	2	50,2	3	29,6
	4	50,2	5	157,0	6	68,6
	7	58,3	8	160,1	9	50,2
	10	29,6	11	50,2	12	29,6
	13	32,6	14	18,0	15	17,6
a.e. encontrado	C(61,93%); H(11,01%); N(16,03%)					
a.e. esperado	C(62,26%); H(11,13%); N(15,79%)					
P.f.	Fundido à temperatura ambiente.					

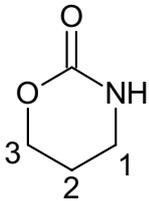
2.3.3.3. Tentativa de reação com fenilglicinol

De acordo com o procedimento geral descrito, efetuamos uma tentativa de reação entre 3 mmol (0,51g) de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e 3 mmol (0,41g) de fenilglicinol. Após 168h de agitação magnética não evidenciamos ataque nucleofílico e sim formação de 1,2-di-*t*-butiluréia, **30a**, em rendimento de 50%.

2.3.3.4. Reação com aminopropanol

Efetuamos uma reação entre 3 mmol do aminoálcool aminopropanol (0,32g) e 3 mmol de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, utilizando acetona como solvente e cloreto de cobalto como catalisador. Após sete dias de reação purificamos o conteúdo do balão por cromatografia em coluna, utilizando misturas de clorofórmio:éter de petróleo em proporções volumétricas de 2:100 até 100:0. Eluímos uma primeira fração, que consistia em uma mistura de produtos. No entanto, na segunda fração, ao utilizarmos 25% de clorofórmio, obtivemos um gel marrom claro, e na terceira fração, eluída quando utilizamos 100% de clorofórmio, obtivemos o produto **119**, cujos dados experimentais se encontram mais detalhados na **tabela 24**, a seguir:

Tabela 24: Dados experimentais para 119, obtido a partir da reação de 1a com aminopropanol

Estrutura de 119						
Tempo de reação	168 horas					
Rendimento	11%					
Aspecto	Líquido viscoso					
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 18	3364 (-NH), 1690 (C=O)					
¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 19	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
	1	3,3	2	2,0	3	4,3
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 20	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	39,9	2	21,2	3	66,7
a.e. encontrado	C(47,26%); H(6,69%); N(13,70%)					
a.e. esperado	C(47,52%); H(6,98%); N(13,85%)					

A respeito da segunda fração eluída, para a qual ao utilizarmos 25% de clorofórmio, obtivemos um líquido viscoso marrom escuro, que consistia em uma mistura de produtos contendo principalmente o produto **120**, cujos dados experimentais se encontram descritos na **tabela 25**, a seguir:

Tabela 25: Dados experimentais para **120, obtido a partir da reação de **1a** com aminopropanol**

Estrutura de 120						
Tempo de reação	168 horas					
Rendimento	Indefinido, porém menor que 25%					
Aspecto	Óleo amarelado					
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 21	3359 (-OH), 3347 (-NH), 2965 (t-Bu), 1655 (C=O)					
¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 22	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1,0	3	1,3	6	3,4
	7	2,0	8	3,6		
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 23	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	27,6	2	58,7	3	28,9
	4	59,0	5	165,3	6	39,9
	7	33,0	8	66,7		
a.e. encontrado	C(59,64%); H(11,77%); N(16,65%)					
a.e. esperado	C(58,74%); H(11,09%); N(17,13%)					
P.f.	Fundido à temperatura ambiente.					

Realizamos ainda uma tentativa de ciclização de **120**, mantendo o sistema sob refluxo a aproximadamente 56°C durante 12 horas, mas não observamos alteração.

Por fim, efetuamos ainda uma reação em condições análogas à primeira, exceto pelo fato de termos utilizado o dobro da quantidade de diaziridinona (6 mmol, 1,02g).

Purificamos o produto por lavagem em mistura de clorofórmio e éter de petróleo, que foi posteriormente seca. Obtivemos o produto **123**, cujos dados descrevemos na **Tabela 26**.

Tabela 26: Dados experimentais para 123, obtido a partir da reação de 1a com aminopropanol

Estrutura de 123						
Tempo de reação	168 horas					
Rendimento	65%					
Aspecto	Óleo viscoso amarelado					
IV (filme): v (cm ⁻¹) espectro 24	3353 (-NH), 1696 (C=O), 2981 (C-H), 1638 (C=O)					
¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 25	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
	1	1,3	4	1,3	6	3,3
	7	1,8	8	4,3	10	1,3
	13	1,3				
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 26	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
	1	29,2	2	58,8	3	
	4	29,2	5	154,5	6	50,0
	7	39,8	8	66,8	9	157,2
	10	29,2	11	58,8	12	58,8
13	29,2					
a.e. encontrado	C(61,17%); H(10,43%); N(16,04%)					
a.e. esperado	C(60,69%); H(10,91%); N(16,85%)					
P.f.	Fundido à temperatura ambiente.					

2.3.3.5. Tentativa de reação com dietanolamina

Seguindo o procedimento geral para reações entre nucleófilos e 1,2-di-*t*-butildiaziridinona descrito no item 2.1, realizamos uma tentativa de reação entre o heterociclo e a dietanolamina, na quantidade de 3 mmol para cada (0,51g e 0,23g, respectivamente) e na presença de cloreto de cobalto (II). Imediatamente houve a formação de um complexo de cor arroxeada e não observamos ataque nucleofílico, de modo que recuperamos **1a** inalterada.

2.3.4. Reações com aminoácidos

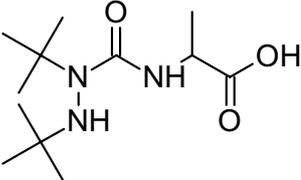
Nas reações entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e aminoácidos seguimos o procedimento geral para reações descrito no item 2.2. De modo geral utilizamos misturas entre acetona em água na faixa de 30/70%.

2.3.4.1. Reação com L-alanina

De acordo com o procedimento geral, efetuamos reação entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e L-alanina, em uma quantidade de 3 mmol para cada reagente (0,51g para **1a** e 0,27g para o aminoácido). Utilizamos cloreto de cobalto (II) como catalisador.

Após 120 horas de reação obtivemos o produto **125**, cujos dados experimentais descrevemos na **tabela 27**, a seguir.

Tabela 27: Dados experimentais para 125, obtido a partir da reação de 1a com L-alanina

Estrutura de 125	
-------------------------	--

Tempo de reação	120 horas
Rendimento	40%
Aspecto	Sólido branco
IV (KBr): v (cm ⁻¹) espectro 27	3347 cm ⁻¹ (-NH), 2981 (CH ₃), 1650 (C=O), 1626 (C=O)
a.e. encontrado	C(56,01%); H(9,09%); N(15,76%)
a.e. esperado	C(55,57%); H(9,72%); N(16,20%)
P.f.	222°C

Repetimos a reação em condições idênticas, exceto pela presença de cloreto de cobalto, e obtivemos novamente o produto **125**, em 20% de rendimento.

2.3.4.2. Reação com L-glicina

Efetuamos reação entre o aminoácido L-glicina (3 mmol, 0,23g) com o heterociclo **1a** (3 mmol, 0,51g) em condições semelhantes às descritas no procedimento geral.

Após 5 dias de reação obtivemos uma fase sólida nas paredes do balão, que se tratava de L-glicina que não reagiu e extraímos com clorofórmio um óleo marrom da fase líquida. Caracterizamos este produto e constatamos termos obtido **124**, descrito na **tabela 28**.

Tabela 28: Dados experimentais para **124, obtido a partir da reação de **1a** com L-glicina**

Estrutura de 124						
Tempo de reação	120 horas					
Rendimento	40%					
Aspecto	Óleo					
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 28	3344 (-OH), 2973 (-CH ₃), 1651 (C=O) – banda desdobrada, indicando estiramento da ligação C=O de duas carbonilas.					
¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS) espectro 29	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM	Atrib.	PPM
	1	1,2	3	1,4	6	7,3
¹³ C-RMN (CDCl ₃) espectro 30	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	28,2	2	55,6	3	29,4
	4	60,2	5	161,8	6	43,3
	7	175,6				
a.e. encontrado	C(54,22%); H(9,31%); N(16,42%)					
a.e. esperado	C(53,86%); H(9,45%); N(17,13%)					
P.f.	264°C					

Realizamos reações análogas na ausência de catalisador, e obtivemos novamente o produto **124** em rendimento mais baixo (25%) e em maior tempo de reação (7 dias), além de concomitante formação de 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a**.

Efetuamos também reação análoga utilizando o dobro da quantidade de diaziridinona (6 mmol, 1,02g) e presença de cloreto de cobalto (II). Mais uma vez obtivemos **124** (rendimento de 40% em relação ao aminoácido) e recuperamos uma parte da diaziridinona inalterada e 1,3-di-*t*-butiluréia.

2.3.4.3. Tentativa de reação com L-valina

Realizamos uma tentativa de reação entre 3 mmol de **1a** (0,51g) e 3 mmol de L-valina (0,35g). Após 5 dias de reação observamos consumo da diaziridinona e purificamos frações por cromatografia em coluna, utilizando misturas gradativas de clorofórmio em éter de petróleo como fase móvel. Obtivemos 1,2-di-*t*-butiluréia em rendimento quantitativo e recuperamos o aminoácido inalterado.

2.3.4.4. Tentativa de reação com L-serina

Efetuamos duas tentativas de reação entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona (3 mmol, 0,51g) e L-serina (3 mmol, 0,32g). Em uma delas adicionamos 1 mol % de cloreto de cobalto (II).

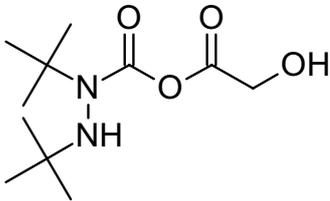
Após 5 dias sob agitação obtivemos 1,3-di-*t*-butiluréia, **30a** e o aminoácido de partida.

2.3.5. Reações com hidroxiácidos

2.3.5.1. Reações com ácido glicólico

De acordo com o procedimento geral para reações em acetona, Para realizarmos a reação, utilizamos acetona como solvente e 3 mmol tanto do ácido glicólico (0,23g) quanto da diaziridinona. Primeiramente efetuamos a reação na ausência de cloreto de cobalto. Após quatro dias de reação isolamos um abundante sólido branco, e o lavamos com éter de petróleo e caracterizamos. Consistia no produto **126**, cujos dados estão a seguir, na **tabela 29**.

Tabela 29: Dados experimentais para 126, obtido a partir da reação de 1a com ácido glicólico

Estrutura de 126	
Tempo de reação	96 horas
Rendimento	100%
Aspecto	Sólido branco
IV (filme): ν (cm^{-1}) espectro 31	3422 (-NH), 2979 (-CH ₃), 1706 (C=O), 1652 (C=O).
a.e. encontrado	C(53,13%); H(9,21%); N(11,01%)
a.e. esperado	C(53,64%); H(9,00%); N(11,37%)
P.f.	47°C

Repetimos a reação na presença do catalisador e obtivemos o mesmo produto em um rendimento de 80%, além de di-*t*-butiluréia e o hidróxiácido de partida.

Por fim, realizamos ainda a reação entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e o ácido glicólico na proporção estequiométrica de 2:1 (6 mmol, 1,02g, do heterociclo e 3 mmol, 0,23g, do hidróxiácido) obtivemos novamente o produto **B6**, recuperamos uma parte da diaziridinona inalterada e não evidenciamos recuperação do hidróxiácido de partida, nem obtenção de subprodutos.

2.4.Reações da 1,2-di-*t*-octildiaziridinona

2.4.1.Reações com aminoálcoois

2.4.1.1.Tentativa de reação com etanolamina

Seguimos o procedimento básico para a reação entre diaziridinona e nucleófilo em acetona na presença de cloreto de cobalto (II), utilizando 3 mmol (0,85g) de 1,2-di-*t*-octildiaziridinona e 3 mmol (0,18g) de etanolamina. Acompanhamos o experimento por espectroscopia na região do infravermelho, e após 45 dias sob agitação magnética não evidenciamos qualquer alteração.

2.4.1.2.Tentativa de reação com valinol

Realizamos uma tentativa de reação em condições idênticas à realizada com a etanolamina. Utilizamos 3 mmol (0,31g) de valinol, que após 45 dias permaneceu inalterado, tal como a 1,2-di-*t*-octildiaziridinona.

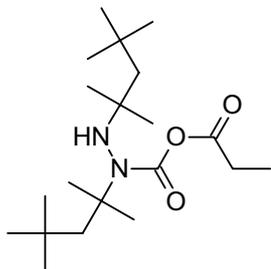
2.4.2.Reação com ácido

2.4.2.1.Reação com ácido propiônico

De acordo com o procedimento para reações em acetona, adicionamos 3 mmol (0,85g) de 1,2-di-*t*-octildiaziridinona e 3 mmol (0,22g) de ácido propiônico ao meio reacional, na ausência de cloreto de cobalto (II).

Após 5 dias observamos no infravermelho uma banda referente à formação do produto **127**, resultante do ataque nucleofílico do ácido ao carbono carbonílico do heterociclo. Os dados para **127** estão expressos na **tabela 30**, a seguir.

Tabela 30: Dados experimentais para 127, obtido a partir da reação de 1b com ácido propiônico

Estrutura de 127	
Tempo de reação	120 horas
Rendimento	20%
Aspecto	Sólido branco
IV (filme): ν (cm ⁻¹) espectro 36	3375 (NH), 2956 (CH), 1715 (C=O)
a.e. encontrado	C(68,31%); H(11,56%); N(7,94%)
a.e. esperado	C(67,37%); H(11,31%); N(7,86%)

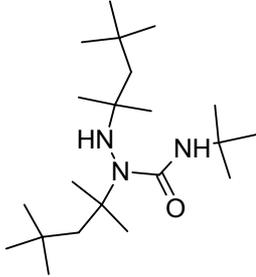
2.4.3. Reação com amina

2.4.3.1. Reação com *t*-butilamina

Adotando o procedimento para reações de diaziridinonas em acetona, adicionamos 3 mmol (0,85g) de 1,2-di-*t*-octildiaziridinona e 3 mmol (0,22g) de *t*-butilamina, na presença de cloreto de cobalto (II).

Após 5 dias evidenciamos a formação de **128**, em rendimento de 15% (tabela 31).

Tabela 31: Dados experimentais para 128, obtido a partir da reação de 1b com t-butilamina

Estrutura de 128	
Tempo de reação	120 horas
Rendimento	15%
Aspecto	Sólido branco
IV (filme): v (cm ⁻¹) espectro 37	3375 (NH), 2956 (CH), 1689 (C=O)
a.e. encontrado	C(72,13%); H(13,03%); N(11,27%)
a.e. esperado	C(71,49%); H(12,82%); N(11,37%)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Freund, A.; *Monatsh Chem.* **1882**, 3, 625.
- 2 Cromwell, N.H.; Bambury R.E.; Adelfang, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4241.
- 3 Cram, D.J.; Hatch, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 33.
- 4 Schmitz, E. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 127.
- 5 Paulsen, S.R. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 781.
- 6 Emmons, W.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 608. Horner, L.; Jurgens, E. *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2148.
- 7 Rosowsky, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1964** 19-1, 17.
- 8 Schlubach, H.H.; Franzen, G.; *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 60, 577.
- 9 Parcell, R.F., *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1396.
- 10 Davis, F.A.; Towson, J.C.; Weismiller, M.C.; Lal, S.G.; Carroll, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8477.
- 11 Armstrong, A.; Edmonds, I.D.; Swarbrick, M.E.; Treweeke, N.R. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 8423-8442.
- 12 Di Gioia, M.L.; Leggio, A.; Pera, A.L.; Liguori, A.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10494.
- 13 Armstrong, A.; Challinor, L.; Cooke, R.S.; Moir, J.H.; Treweeke, N.R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4028-4030.
- 14 Acheson, R.M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley & Sons 3a ed, cap 1, 15, **1976**.
- 15 Gilchrist, T.I. *Heterocyclic Chemistry*, 2a ed, **1992**, cap 3, 38.
- 16 Baudler, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 755.
- 17 Reynolds, D.D.; Fields, D.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1964**, 19-1, 576.
- 18 Yokelson, H.B.; Millivolte, A.J.; Haller, K.J.; West, R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1605.
- 19 Niecke, E.; Seyer, A.; Wildbrecht, D.A.; *Angew. Chem* **1981**, 93, 68.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 675.
- 20 Quast, H. *Heterocycles* **1987**, 14, 1717.
- 21 Brook, A.G.; Koug, Y.K.; Soxena A.K.; Sawyer, J.F.; *Organometallics* **1988**, 7, 2245.
- 22 Heydt, H. *Science of Synthesis*, vol. 9, Thieme Verlag, Stuttgart, **2001**, 125.
- 23 Streubel, R.; Jeske, J.; Jones, P.G.; Herbst-Irmer, R. *Angew. Chem* **1994**, 106, 115. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 80.
- 24 Brook, A.G.; Kong, Y.K.; Saxena, A.K.; Sawyer, J.F. *Organometallics*, **1988**, 7, 2245-2247.

- 25 Streubel, R. *Coord. Chem. Rev.* **227**, **2002**, 175-192.
- 26 Greene, F.D.; Stowell, J.C.; Bergmark, W.R. *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 2254.
- 27 Greene, F.D.; Stowell, J.C. *J. Amer. Soc.* **1964**, **86**, 3569.
- 28 Greene, F.D. e Pazos, J.F. *J. Org. Chem.* **1970**, **35**, 2813.
- 29 (a) Turro, N.J.; Hammond, W.B. *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, **88**, 3673; (b) J. F. Pazos e F. D. Greene, *ibid.* **1967**, **89**, 1030.
- 30 Lengyel, I; Sheehan, J.C. *Angew. Chem.* **1968**, **80**, 27; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1968**, **7**, 25.
- 31 McGann, P.E.; Groves, J.T.; Greene, F.D. *J. Org. Chem.* **1978**, **43**, 5.
- 32 Renner, C.A.; Greene, F.D. *J. Org. Chem.* **1976**, **41**, 2813.
- 33 Trefonas, L.M; Cheung, L.D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 636.
- 34 (a) Sutton, L.E. Ed., "Tables of Interatomic Distances 1956-1959", Spec. Publ. No 18, The Chemical Society, Burlington House, London. **1965**, p M26s; (b) S19s – S20s; (c) S21s.
- 35 Nelson, S.F.; Hollinsed, W.C.; Calabrese, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, **99**, 4461.
- 36 Trotter, J. *Acta Crystallogr.* **1959**, **12**, 605.
- 37 Pochan, J.M.; Baldwin, J.E.; Flygare, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, **91**, 1896.
- 38 Wang, A. H-J.; Paul, I.C.; Talaty, E.R.; Dupuy, A.E. Jr, *Chem. Commun*, **1972**, **43**.
- 39 Greene, F.D.; Pazos, J.F. *J. Org. Chem.* 1969, **34**, 2269.
- 40 Quast, H. e Bieber, L. *Angew. Chem.* **1975**, **87**, 422.
- 41 Dunkin, I.R.; Shields, C.J.; Quast, H. *Tetrahedron* **1989**, **45**, 259.
- 42 Ullman, E.F.; Fanshawe, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, **83**, 2379; J. P. Chesick, *ibid.* **1963**, **85**, 2720; Deyrup, J.A.; Greenwald, R.B. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5091.
- 43 Ohme, R.; Schmitz, E. *Angew Chem.* **1965**, **77**, 429.
- 44 Stevens, T.E. *J. Org. Chem.* **1961**, **26**, 2531; Nelson, S.F.; Bartlett, P.D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1966**, **88**, 137.
- 45 Souza, R.H. "O Comportamento da 1,2-di-t-butildiaziridinona Frente a Nucleófilos Orgânicos Bifuncionalizados na Presença de Dicloreto de Cobalto". Dissertação de Mestrado. UNICAMP, **2004**.
- 46 Greene, F.D.; Bergmark, W.F.; e Pacifici, J.G. *J. Org. Chem.* **1969**, **34**, 2263.
- 47 Santos Filho, P.F.; Kaiser, C.R.; Momesso, M.A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1994**, **5**, 97.

- 48 Santos Filho, P.F.; Souza, R.H. *22a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/Livro de Resumos*, **1999**, QO-136, 2.
- 49 Santos Filho, P.F.; Souza, R.H. *21a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/Livro de Resumos*, **1998**, QO-020, 2.
- 50 Ohshiro, Y.; Komatsu, M.; Yamamoto, Y.; Takaki, K.; Agawa, T. *Chem. Lett.* **1974**, 4.
- 51 Ohshiro, Y.; Komatsu, M.; Hirao, T.; Agawa, T. *Heterocycles*. **1981**, 16, 1.
- 52 Komatsu, M.; Kajihara, Y.; Kobayashi, M.; Itoh, S.; Ohshiro, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 26.
- 53 Komatsu, M.; Kobayashi, M.; Itoh, S.; Ohshiro, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 24.
- 54 Komatsu, M.; Tamambuchi, S.; Minakata, S.; Oshiro, Y. *Heterocycles*. **1999**, 50, 1.
- 55 Komatsu, M.; Salai, N.; Hakotani, A.; Minakata, S.; Oshiro, Y. *Heterocycles*. **2000**, 52, 2.
- 56 Zhao, B.; Peng, X.; Cui, S.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11009.
- 57 Yuan, W.; Du, H.; Zhao, B.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2589.
- 58 Du, H.; Zhao, B.; Yuan, W.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4231.
- 59 Zhao, B.; Du, H.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8392.
- 60 Du, H.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 762.
- 61 Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7496.
- 62 Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11688.
- 63 Du, H.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8590.
- 64 Zhao, B.; Du, H.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3523.
- 65 Ochoa-Terán, A.; Rivero, I. A. *General Papers ARKIVOC* **2008**, 14, 330.
- 66 Zappia, G.; Gacs-Baitz, E.; Delle Monache, G.; Misiti, D.; Nevola, L.; Botta, B. *Current Organic Synthesis*, **2007**, 4, 81.
- 67 Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- 68 (a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23. (b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835. (c) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 3. (d) Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2093. (e) Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702.
- 69 (a) Brickner, S. J.; Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Manninen, P. R. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1981. (b) Perry, C. M.; Javis, B. *Drugs* **2001**, 61, 525.
- 70 (a) Means, J. A.; Katz, S.; Nayek, A.; Anupm, R.; Hines, J. V.; Bergmeier, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3600. (b) Bozdogan, B.; Appelbaum,

- P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 113. (c) Kloss, P.; Xiong, L.; Shinabarger, D. L.; Mankin, A. S. *J. Mol. Biol.* **1999**, *294*, 103.
- 71 (a) Clemmet, D.; Markham, A. *Drugs* **2000**, *59*, 815. (b) Shinaberger, D. L.; Marotti, K. R.; Murray, R. W.; Lin, A. H.; Melchoir, E. P.; Swaney, S. M.; Dunyak, D. S.; Demyan, W. F.; Buysse, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2132.
- 72 (a) Ebner, D. C.; Culhane, J. C.; Winkelman, T. N.; Haustein, M. D.; Ditty, J. L.; Ippoliti, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2651. (b) Takhi, M.; Murugan, C.; Munikumar, M.; Bhaskarreddy, K. M.; Singh, G.; Sreenivas, K.; Sitaramkumar, N.; Das, J.; Trehan, S.; Iqbal, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2391. (c) Renslo, A. R.; Luehr, G. W.; Gordeev, M. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4227. (d) Pallavicini, M.; Moroni, B.; Bolchi, C.; Cilia, A.; Clementi, F.; Fumagalli, L.; Gotti, C.; Meneghetti, F.; Raganti, L.; Vistoli, G.; Valoti, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5610. (e) Das, J.; Sitaramkumar, M.; Subrahmanyam, D.; Sastry, T. V. R. S.; Prasad-Narasimhulu, C.; Laxman-Rao, C. V.; Kannan, M.; Roshaiyah, M.; Awasthi, R.; Patil, S. N.; Sarnaik, H. M.; Rao-Mamidi, N. V. S.; Selvakumar, N.; Iqbal, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8032. (f) Wang, G.; Ella-Menye, J. R.; Sharma, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2177. (g) Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.; Al-Hassawi, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 35.
- 73 Negwer, M.; Scharnow, H. G. *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, 8th Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemanha, 2001, p 2760.
- 74 (a) Mapp, Y.; Nodine, J. H. *Psychosomatics* **1962**, *3*, 458. (b) Kraft, I. A. *Am. J. Psychiatry* **1962**, *118*, 841. (c) Lowinger, P. *Am. J. Psychiatry* **1963**, *120*, 66. (d) Eskenazi, J.; Nikiforidis, T.; Livio, J. J.; Schelling, J. L. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* **1976**, *9*, 411. (e) Wuis, E. W. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* **1987**, *9*, 249.
- 75 (a) Mai, A.; Artico, M.; Esposito, M.; Ragno, R.; Sbardella, G.; Massa, S. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 231. (b) Wouters, J.; Moureau, F.; Evrard, G.; Koenig, J. J.; Jegham, S.; George, P.; Durant, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1683. (c) Dostert, P.; Strolin-Benedetti, M.; Tipton, K. F. *Med. Res. Rev.* **1989**, *9*, 45. (d) Kan, J. P.; Pujol, J. F.; Malnoe, A.; Strolin-Benedetti, M.; Gouret, C.; Raynaud, G. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1977**, *12*, 13.
- 76 (a) Morán-Ramallal, R.; Liz, R.; Gotor, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1935. (b) Madhusudhan, G.; Om-Reddy, G.; Rajesh, T.; Ramanathan, J.; Dubey, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3060. (c) Ella-Menye, J. R.; Wang, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10034. (d) Li, P.; Yuan, X.; Wang, S.; Lu, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12419. (e) Nguyen-Le, T.; Bao-Nguyen, Q. P.; Nyoung-Kim, J.; Hyeom-Kim, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7834. (f) Hein, J. E.; Geary, L. M.; Jaworsky, A. A.; Hultin, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9940.
- 77 Souza, R.H., Santos Filho, P.F. *13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **2009**, B007.

- 78 Souza, R.H. ; Santos Filho, P.F. *33a Reunião Anual da SBQ, 2010, Águas de Lindóia - SP. CD de Resumos*, **2010**, ORG-165.
- 79 Souza, R.H., Santos Filho, P.F. *XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry / II Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry*, Angra dos Reis - RJ. Abstracts, **2010**, PO032.
- 80 Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.
- 81 a) Makoto, S.; Tetsuya, S. *Chem. Lett.* **2002**, 808; b) Seki, M.; Shimizu, T.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1298; c) Sibi, M.P.; Renhowe, P.A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7407; d) Sibi, M.P.; Deshapande, P.K.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8965.
- 82 a) Bunnage, M.E.; Burke, A.J.; Davies, S.G.; Millican, N.L.; Nicholson, R.L.; Roberts, P.M.; Smith, A.D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3708. b) Ma, S.; Zhao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5578; c) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4712; d) f) O'Hagan, D.; Tavasli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1189; e) Tamura, O.; Hashimoto, M., Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I., Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3497; f) Pridgen, L.N.; Prol, J., Jr.; Alexander, B.; Gillyard, L. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3231.
- 83 a) O'Hagan, D.; Royer, F., Tavasli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2033; b) Pojarliev, P., Biller, W.T.; Martin, H.J.; List, B. *Synlett* **2003**, 12, 1903; c) Petrini, M; Profeta, R.; Righi, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4530; d) Lindsay, K.B.; Pyne, S.G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7774; e) Delle Monache, G.; Misiti, D.; Salvatore, P.; Zappia, G. *Chirality* **2000**, 12, 143; f) Sibi, M.P.; Rutherford, D.; Renhowe, P.A.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7509; g) Gibson, C.L.; Gillon, K.; Cook, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6733.
- 84 Huebner, C. F.; Donoghue, E. M.; Novak, C. J.; Dorfman, L.; Wenkert E. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1149.
- 85 Mellon, D.; Gravier-Pelletier, C.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, 129, 585.
- 86 Montgomery, J.; Wieber, G.M.; Hegedus, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6255.
- 87 a) Lohray, B.B.; Baskaran, S.; Rao, B.S.; Reddy, Y.; Rao, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4855; b) Barco A.; Benetti S.; Bergamini P.; De Risi C.; Marchetti P.; Pollini G. P.; Zanirato V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7705; c) Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Marco, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1703; d) Davies, S.G., Fenwick, D.R.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3387.
- 88 Cutugno, S.; Martelli, G.; Negro, L.; Savoia, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 517.
- 89 a) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 601; b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *J.*

- Organomet. Chem.* **2003**, 687, 219; c) Gabriele, B.; Salerno, G.; Brindisi, D.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 625; d) Tam, W. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2977; e) Imada, Y.; Mitsue, Y.; Ike, K.; Washizuka, K-I.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2079.
- 90 Chiarotto, I.; Feroci, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3451.
- 91 a) Feroci, M.; Gennaro, A.; Inesi, A.; Orsini, M.; Palombi, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5863; b) Casadei, M. A.; Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4759; c) Feroci, M.; Inesi, A.; Mucciante, V.; Rossi, L. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 6059; d) Inesi A.; Mucciante, V.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4759; e) Casadei, M. A.; Micheletti, F.; Inesi, A.; Zappia, G.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6754.
- 92 Mizuno, T.; Takahashi, J.; Ogawa, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7805.
- 93 Knölker, H-J.; Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5861.
- 94 Knölker, H-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2497.
- 95 Kodaka, M.; Tohomiro, T.; Okuno, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 81.
- 96 a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1; b) Hughes, D.L. *Org. Prep. Proceed. Int.* **1996**, 28, 127.
- 97 Kano, S.; Yokomatsu, T.; Iwasawa, H.; Shibuya, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6331.
- 98 a) Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 231; b) Ghosh, A. K.; Shin, D.; Mathivanan, P. *Chem. Commun.* **1999**, 1025; c) Benedetti, F.; Berti F.; Norbedo, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8635.
- 99 a) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F., Carroll, P. J.; Joullè, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11673; b) De Paolis M.; Blankenstein J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1235.
- 100 a) Benedetti, F.; Norbedo, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10071; b) Tossi, A., Benedetti, F.; Norbedo, S.; Skrbec, D.; Berti, F.; Romeo, D. *Biorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4719.
- 101 Madhusudhan, G.; Reddy, G. O.; Ramanathan, J.; Dubey, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6323.
- 102 a) Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 808; b) Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2701; c) Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4509; d) Curran, T.; Pollastri, M.P.; Abelleira, S.M.; Messier, R.J.; McCollum, T.A.; Rowe, C.G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5409.
- 103 a) Beesly, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, 1080; b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1921**, 305; c) Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1922**, 1117; d) Hammond, G. in *Steric Effects in Organic*

- Chemistry*, ed. Newman, M. S., Wiley, New York, **1956**, pp. 462-470; e) Kirby, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183; f) Jung, M. E.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224 e referências citadas.
- 104 a) Zhao, H.; Thurkauf, A. *Synlett* **1999**, *8*, 1280; b) De Jonghe, S.; Van Overmeire, I.; Van Calenbergh, S.; Hendrix, C.; Busson, R.; De Keukeleire, D.; Herdewijn, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3177; c) Fauq, A.L. *N,N-Diethylamimosulfur trifluoride*. In: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L.A.; Burke, S.D.; Coates, R.M.; Danheiser, R.L., Denmark, S.E.; Hart, D. J.; Liebeskind, L. S.; Liotta D.C.; Pearson, A.J.; Reich, H. J.; Rigby, J.H.; Roush, W.R.; Eds; John Wiley & Sons Ltd: New York: **1995**, Vol 3, pp. 1787 .
- 105 a) Hori, K.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3886; b) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1150.
- 106 a) Neri, C.; Williams, J.M.J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 835; b) Neri, C.; Williams, J.M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2197.
- 107 Heathcock, C.; Hassner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 213.
- 108 Foglia, T.A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680.
- 109 Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5867.
- 110 a) Herweh, J. E.; Foglia, T. A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4029; b) Herweh, J. E.; Kauffman, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 809; c) Speranza, G. P.; Peppel W. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1922; d) Weiner, M. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 951; e) Braun, D.; Weinert, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *200*; f) Baba, A.; Fujiwara, M.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 77; g) Fujiwara, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1351; h) Shibata, I.; Baba, A.; Iwasaki, H.; Matsuda H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2177.
- 111 a) Trost, B. M.; Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3792; b) Trost, B. M.; Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7933.
- 112 a) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. V.; Rama Devi, T.; Kumar, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1653; b) Olofsson B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574; c) Olofsson, B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2514; d) Trost, B. M.; Chupak, L. S.; Lubbers, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1732.
- 113 Bartoli, G.; Bosco, M.; Carloni, A.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1983.
- 114 Tascadda, P.; Dunach, E. *Chem. Commun.* **2000**, 449.
- 115 Kawanami, H.; Ikushima, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3841.
- 116 Sudo, A.; Morioka, Y.; Koizumi, E.; Sanda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7889.
- 117 Hancock, M. T.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5457.

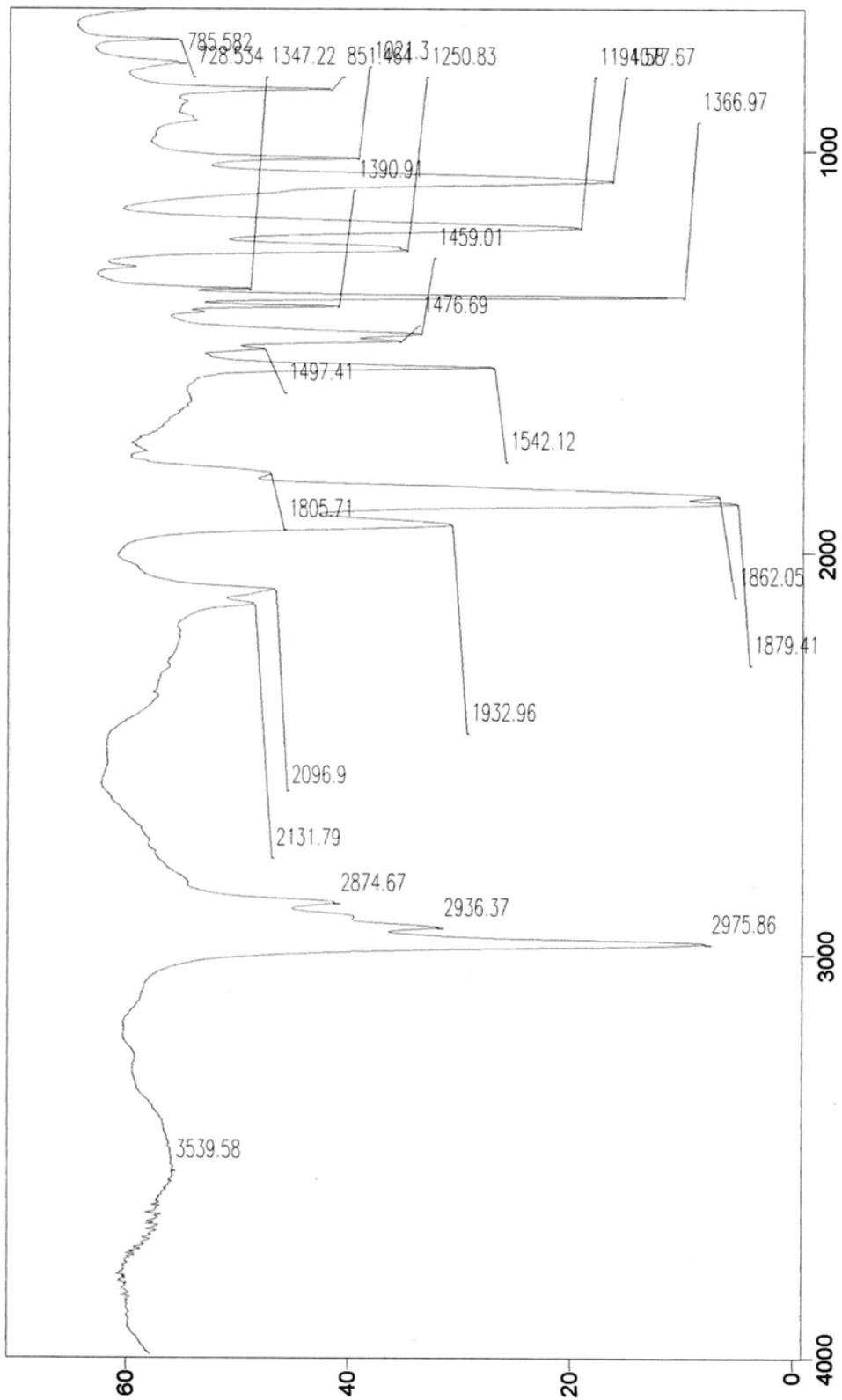
- 118 a) Sim, T. B.; Kang, S. H.; Lee, K. S.; Lee, W. K.; Yun, H.; Dong, Y.; Ha H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 104. b) Lee, W. K.; Ha, H.-J. *Aldrichimica Acta* **2003**, *2*, 57.
- 119 a) Park, C. S.; Kim, M. S.; Sim, T. B.; Pyun, D. K.; Lee, C. H.; Choi, D.; Lee, W. K.; Chang, J.-W.; Ha, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 43. b) Sugiyama, S.; Morishita, K.; Ishii, K. *Heyterocycles*, **2001**, *55*, 353.
- 120 a) Sepúlveda-Arqueé, J.; Armero-Alarte, T.; Acero-Alarcónn, A.; Zaballos-García, E., Yruretagoyena, S. B.; Ezquerro-Carrera, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2097; b) Testa, M. L.; Hajji, C.; Zaballos-Garcia, E.; García-Segovia, A.B.; Sepúlveda-Arqués, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1369; c) Testa, M. L.; Akssira, M.; Zaballos-García; E.; Arroyo, P.; Domingo, L.R.; Sepúlveda-Arqués, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 677.
- 121 a) Tomasini, C.; Vecchione, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2153; b) Luppi, G.; Tomasini, C. *Synlett* **2003**, 797.
- 122 a) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Tolomelli, A. *Synlett.* **2000**, *9*, 1309. b) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A. *Aldrichim. Acta* **2003**, *2*, 39.
- 123 Istrate, F. M. *Development of new transformations catalyzed by gold(I) complexes*. 2009. 464p. Tese (PhD em Química) - École Doctorale, École Polytechnique, Paris, 2009.
- 124 Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.-y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
- 125 Larson, G. M.; Schaneberg, B. T.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 361.
- 126 Cassady, J. M.; Chan, K. K.; Floss, H. G.; Leistner, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1.
- 127 (a) Woodward, R. B.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Ward, D. E.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213. (b) Bernet, B.; Bishop, P. M.; Caron, M.; Kawamata, T.; Roy, B. L.; Ruest, L.; Sauve, G.; Soucy, P.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2818.
- 128 Jin, F.; Confalone, P.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3271.
- 129 Takiguchi, T.; Iwaki, T.; Tokanou, G.; Kosaka, Y.; Nakamura, S. *J. Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 42427.
- 130 Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010.
- 131 Hutchinson, D. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1021.
- 132 Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Chem. Lett.* **1988**, 90.

- 133 Osa, Y.; Hikima, Y.; Sato, Y.; Takino, K.; Ida, Y.; Hirono, S.; Nagase, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5740.
- 134 Davies, S. G.; Garner, A. C.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2753.
- 135 (a) Crich, D.; Wu, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2042. (b) Tanaka, H.; Ando, H.; Ishihara, H.; Koketsu, M. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1585.
- 136 Sonoda, N.; Yamamoto, G.; Natsukawa, K.; Kondo, K.; Murai, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1969.
- 137 Hollingsworth, R. I.; Wang, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4267.
- 138 Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4429.
- 139 Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1036.
- 140 Ella-Menye, J-R; Wang, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10034.
- 141 (a) Dinjus, E.; Fornika, R. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 1048; (b) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Science*, **1995**, *269*, 1065; (c) Jessop, P. G.; Leitner, W. in *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 351; (d) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 475; (e) Shaikh, A. A.; Sivaram, S. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 951.
- 142 (a) Ebetino, F. F.; Patente US3254075, 1966; (b) Snyder Jr., H. R., Patente US3822255, 1974; (c) Sherlock, M. H. Patente US4376760, 1983.
- 143 Kohn, H.; Cravey, M. J.; Arceneaux, J. H.; Cravey, R. L.; and Willcott, M. R. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 941.
- 144 Walls, W. E. Patente US4462865, 1984.
- 145 Moeller, H.; Osberghaus, R. Patente DE2746650, 1977.
- 146 Gabriele, B.; Salerno, G; Brindisi, D.; Costa, M.; and Chiusoli, G. P. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 625 e referências citadas.
- 147 Kodaka, M.; Tomihiro, T. A.; Lee, L.; Okuno, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1479.
- 148 Kubota, Y.; Kodaka, M.; Tomohiro, T.; Okuno, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *1*, 5.
- 149 Matsuda, H.; Baba, A.; Nomura, R.; Kori, M.; Ogawa, S.; *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1985**, *24*, 239.
- 150 Nomura, R; Yamamoto, M; Matsuda, H. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1987**, *26*, 1056.
- 151 Tominaga, K.; Sasaki, Y. *SynLett.*, **2002**, 307.
- 152 Bhanage, B. M.; Fujita, S-I.; Ikushima, Y.; Arai, M. *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 340–342

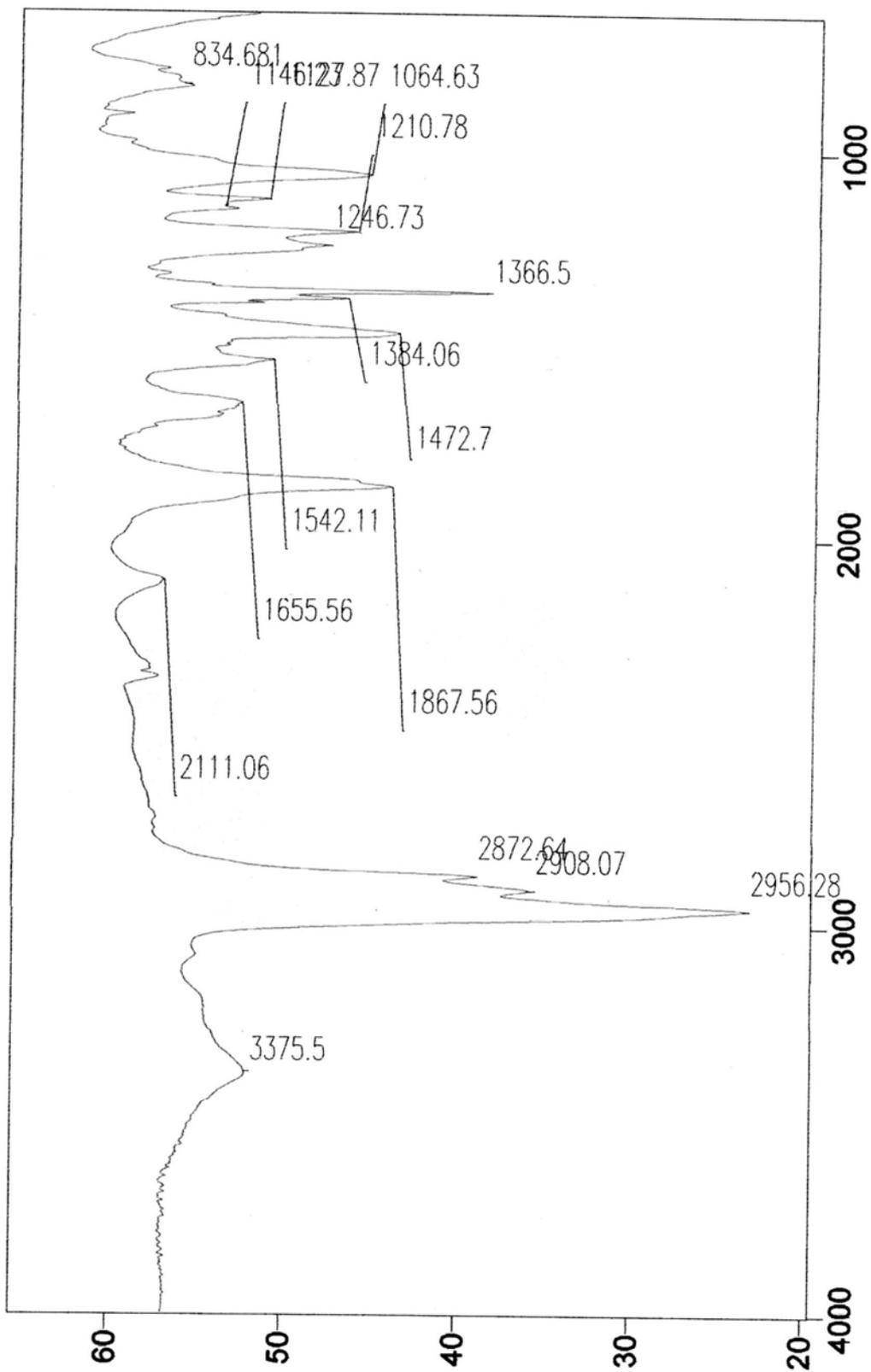
- 153 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology - SDDBS Web. Disponível em: <<http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>>. Acesso em 4 jan. 2011, 16:57:00
- 154 Li, P.; Yuan, X.; Wang, S.; Lu, S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12419
- 155 Sibi, M., Renhowe, P.A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7407
- 156 Fujiwara, M., Baba, A., Matsuda, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1351
- 157 Ishimaru, T. *Nippon Kagaku Zasshi*, **1960**, 81, 1589
- 158 Momesso, M.A., “Efeito Catalítico do CoCl_2 em Reações de Aziridinonas e Diaziridinonas com Aminas e Álcoois”, Tese de Doutorado, UNICAMP, **1996**
- 159 Gal'perin, V.A.; Finkel'shtein, A.I. *Zhurnal Prikladnoi Spektroskopii*, **1968**, 9, 6, 997.
- 160 Khanna, R.K.; Moore, M.H. *Spectrochimica Acta Part A* **1999**, 55, 961.
- 161 Silva, C.X.A., Gonçalves, V.L.C., Mota, C.J.A. *4ºPDPETRO*, **2007**, 4.4.0176-1
- 162 Claude, S., Mouloungui, Z., Yoo, J-W., Gaset, A. **Method for Preparing Glycerol Carbonate**, Patente US006025504A, 15 fev. **2000**
- 163 McKennon, M.J. e Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571
- 164 Gokel, G.W.; Widera, R.P.; Weber, W.P. *Organic Synth. Coll.* **1988**, 6, 232.
- 165 Stowell, J.C. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3055.
- 166 Greene, F.D.; Pazos, J.F.; *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2269.

ANEXOS

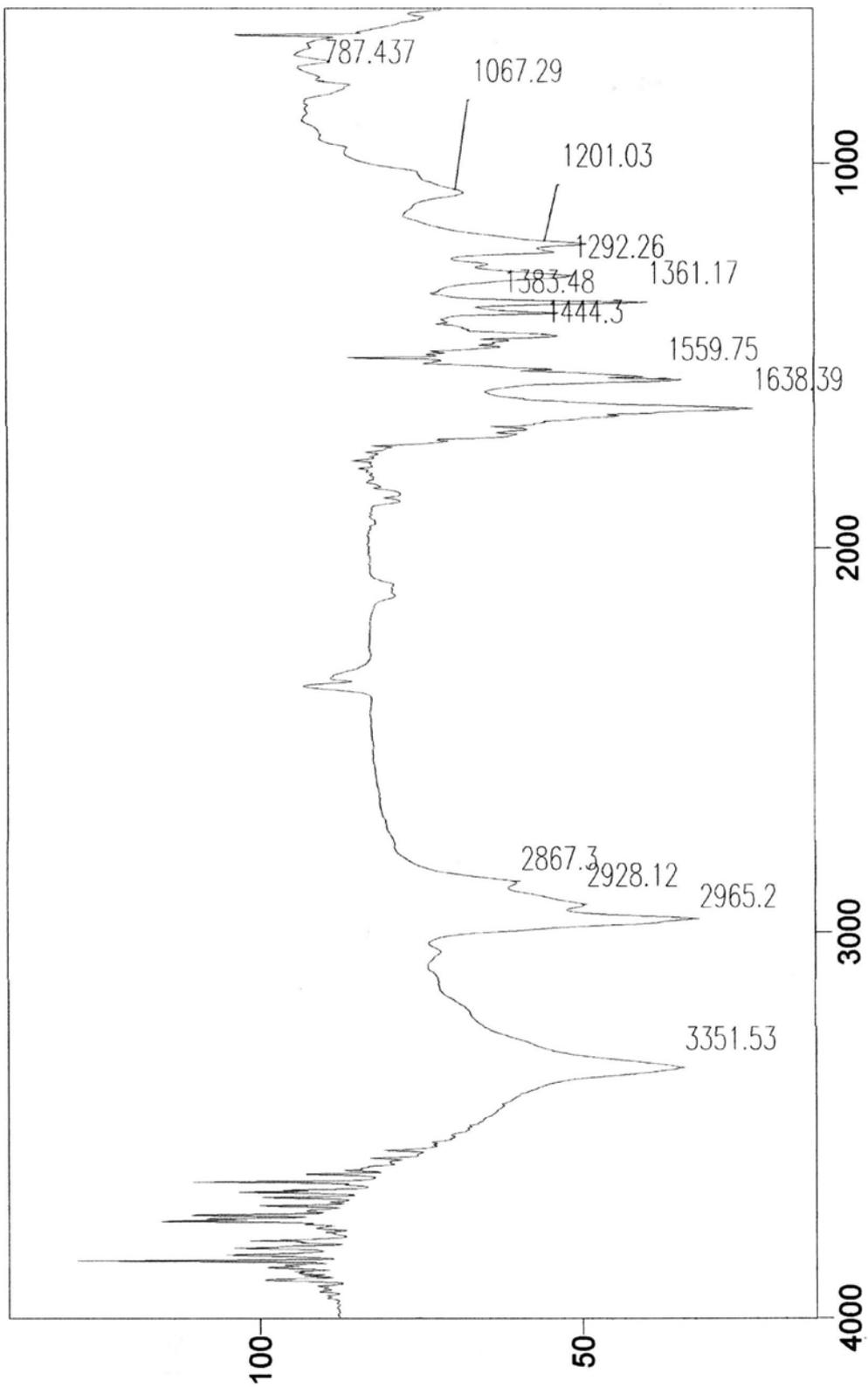
espectros de IV e RMN



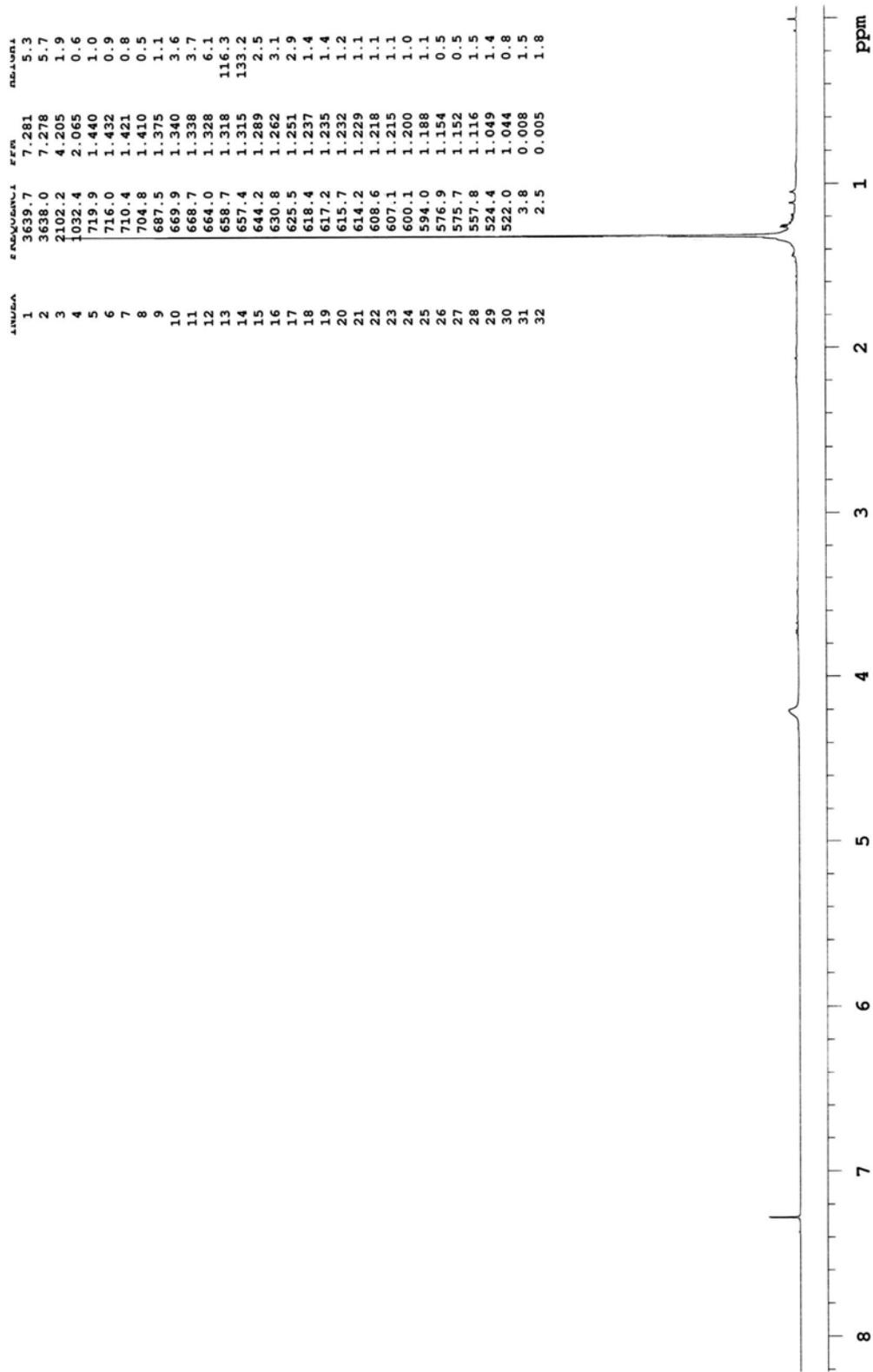
Espectro 1: IV de 1a (filme)



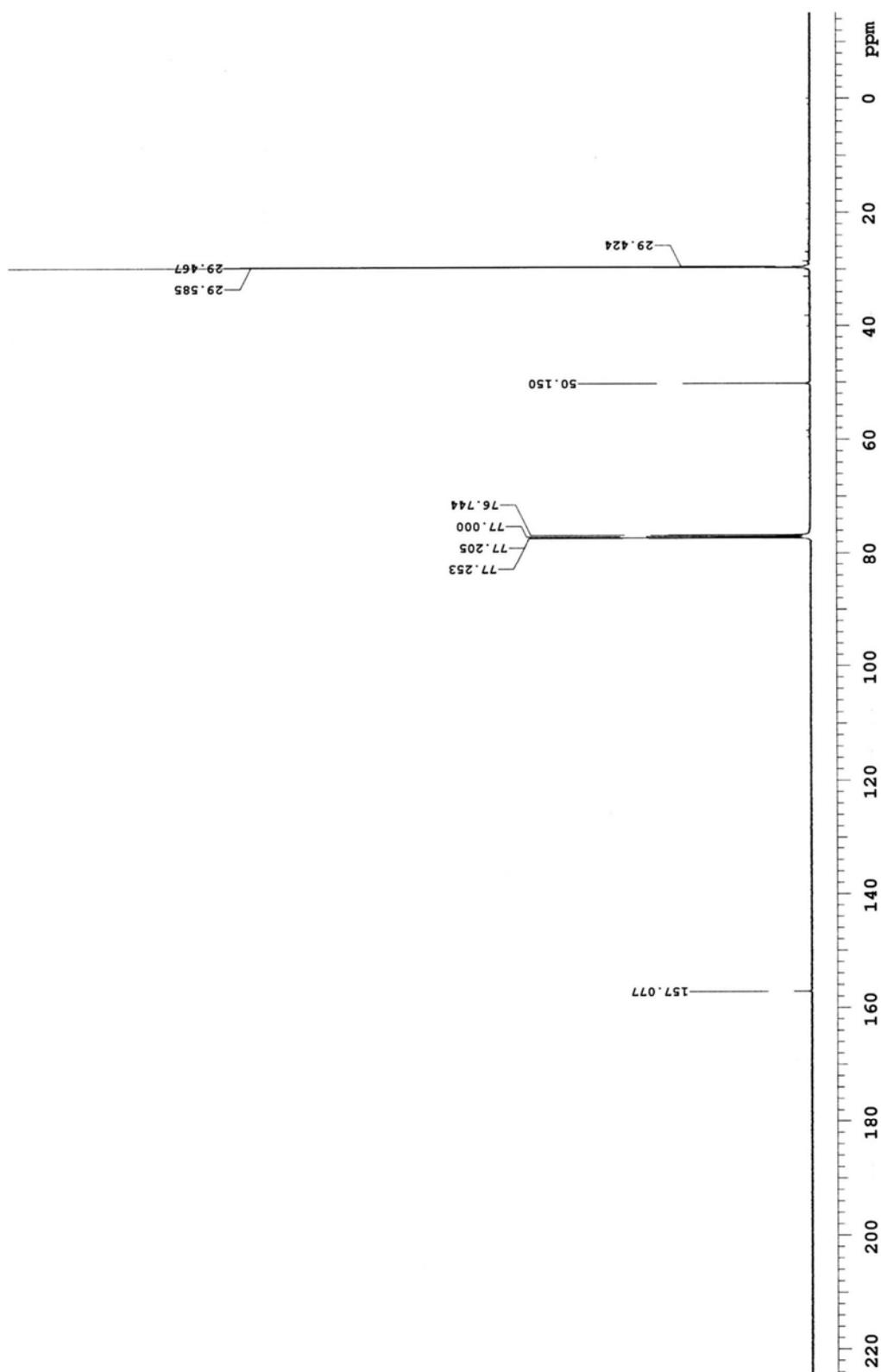
Espectro 2: IV de 1b (filme)



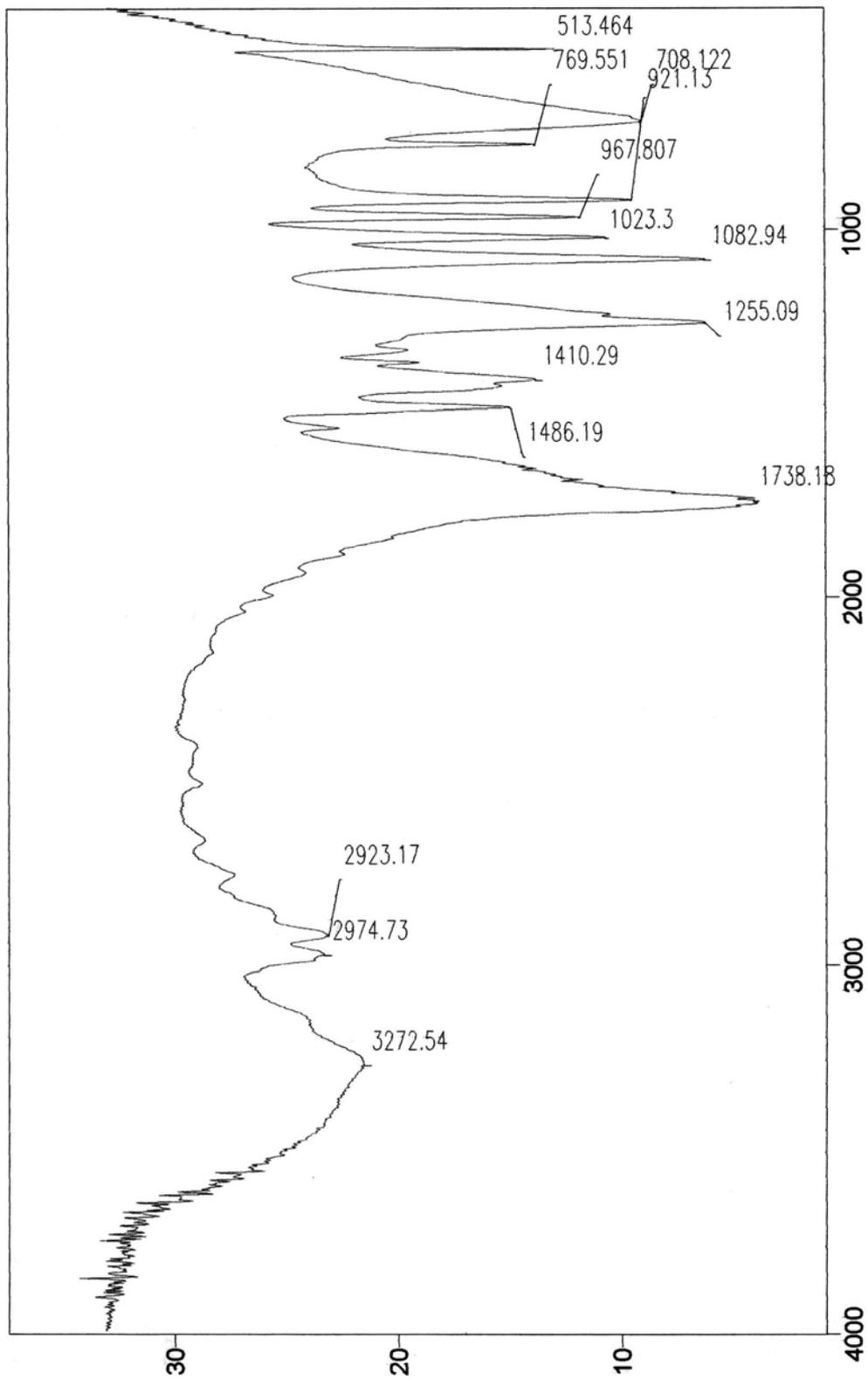
Espectro 3: IV de 30a (KBr)



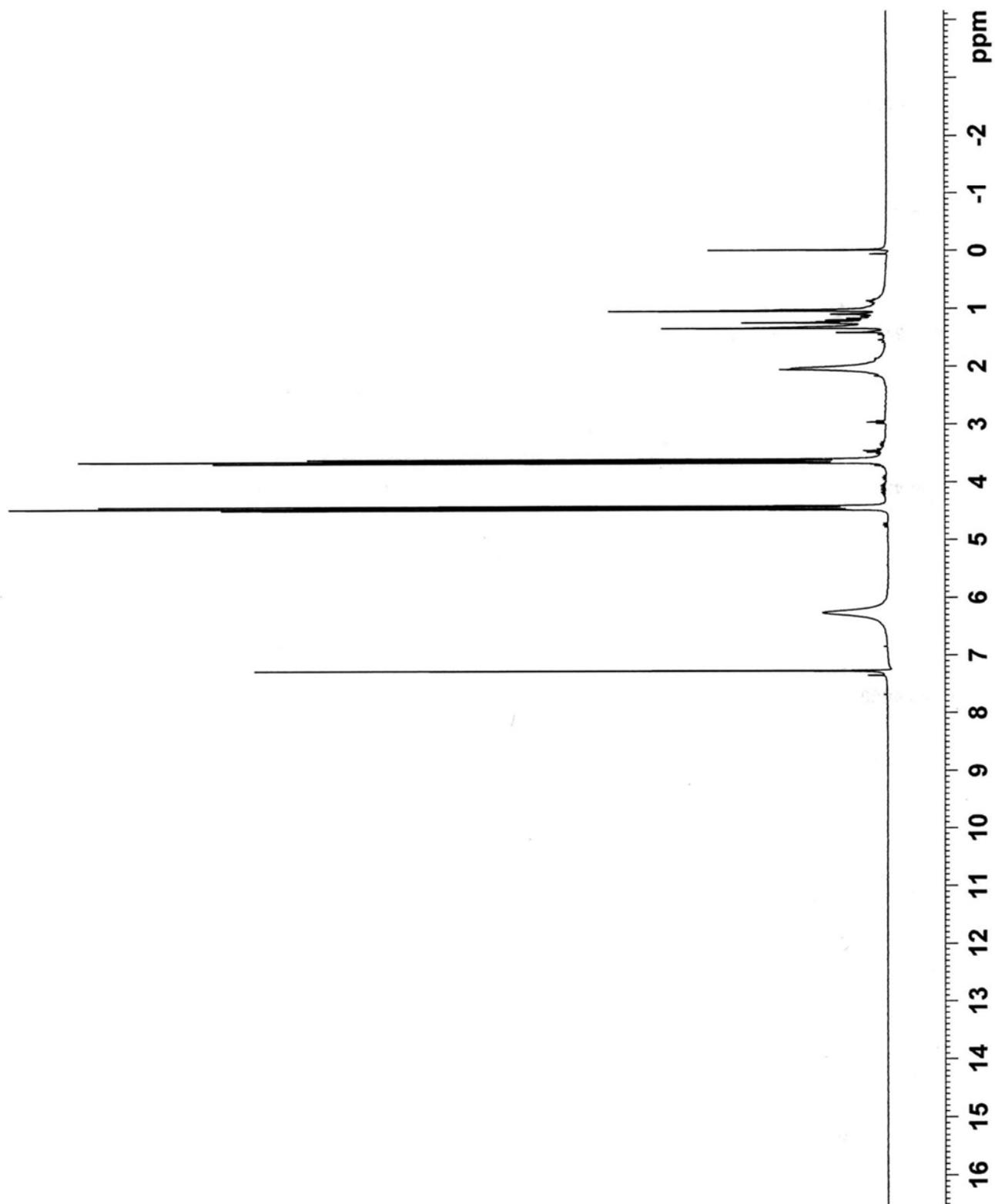
Espectro 4: ¹H-RMN de 30a (CDCl₃)



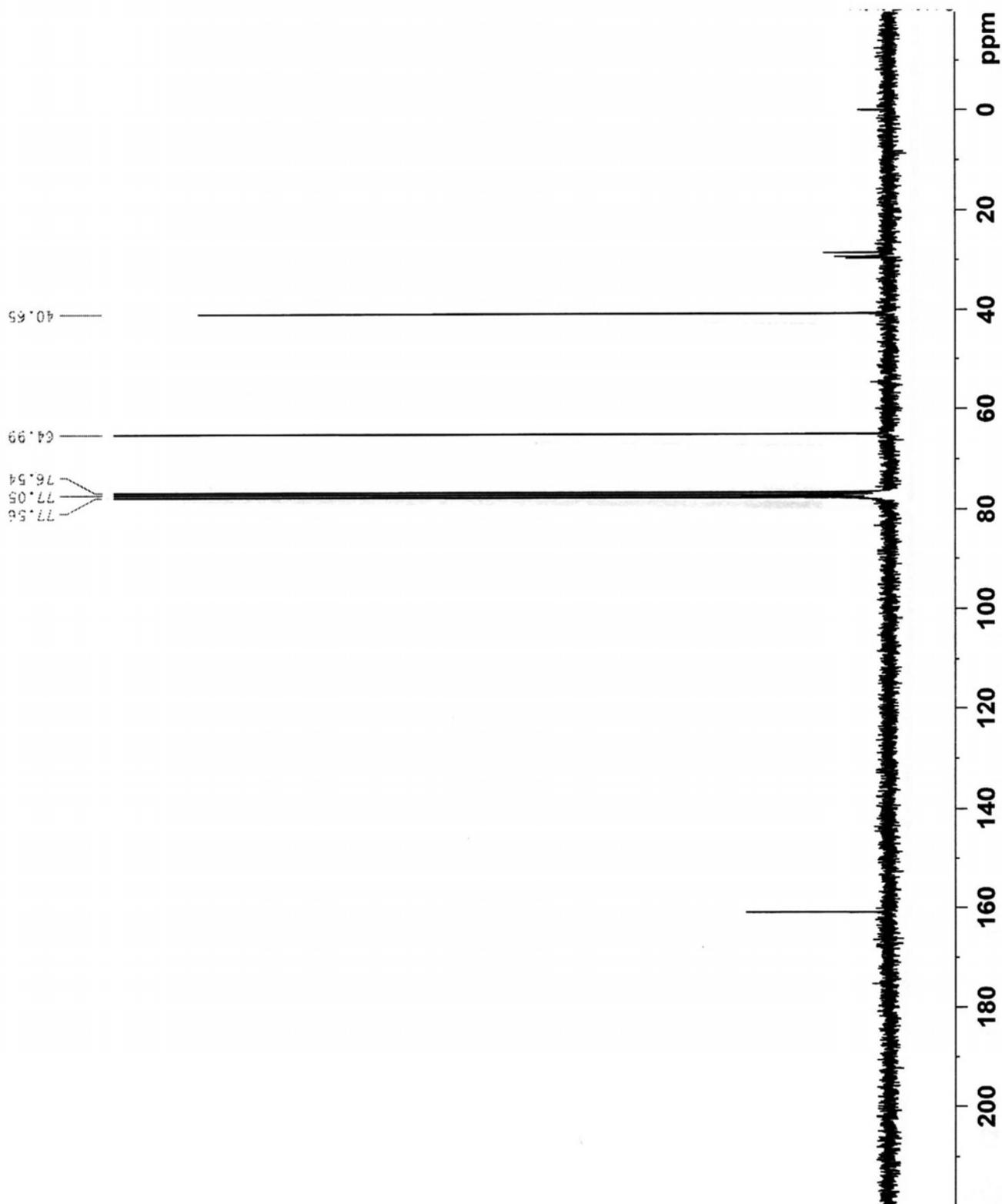
Espectro 5: ¹³C-RMN de 30a (CDCl₃)



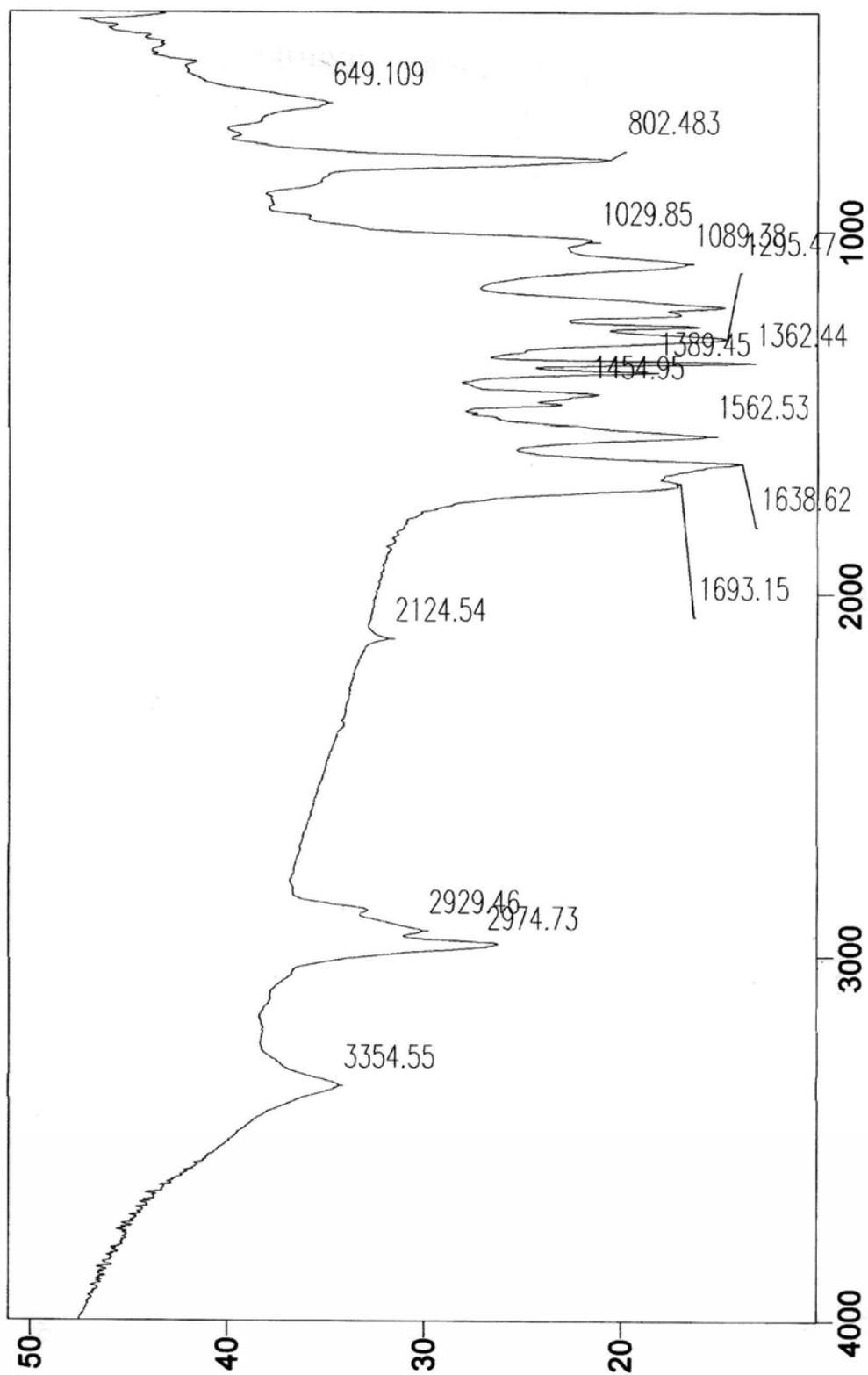
Espectro 6: IV de 117 (KBr)



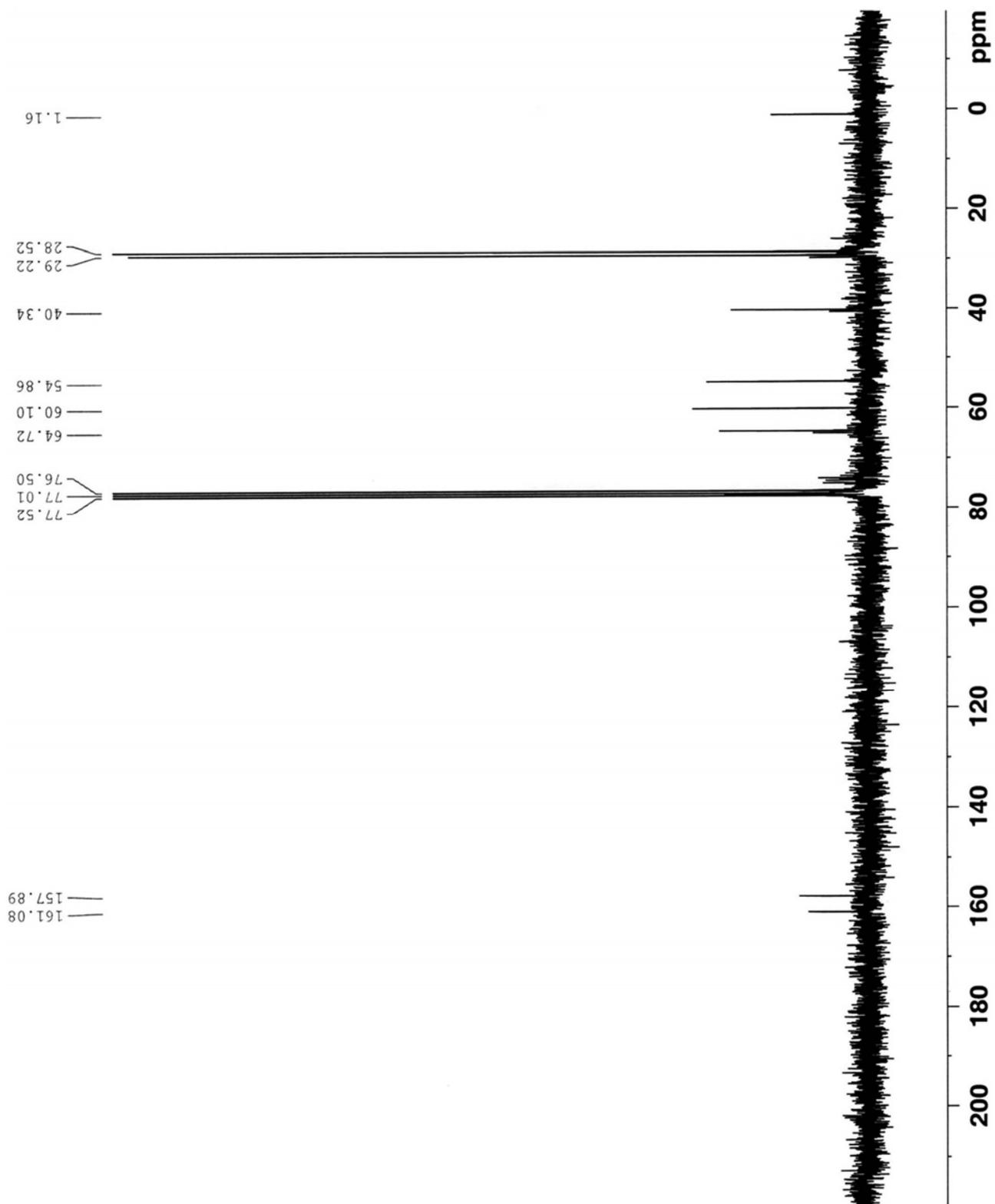
Espectro 7: ^1H -RMN de 117 (CDCl_3)



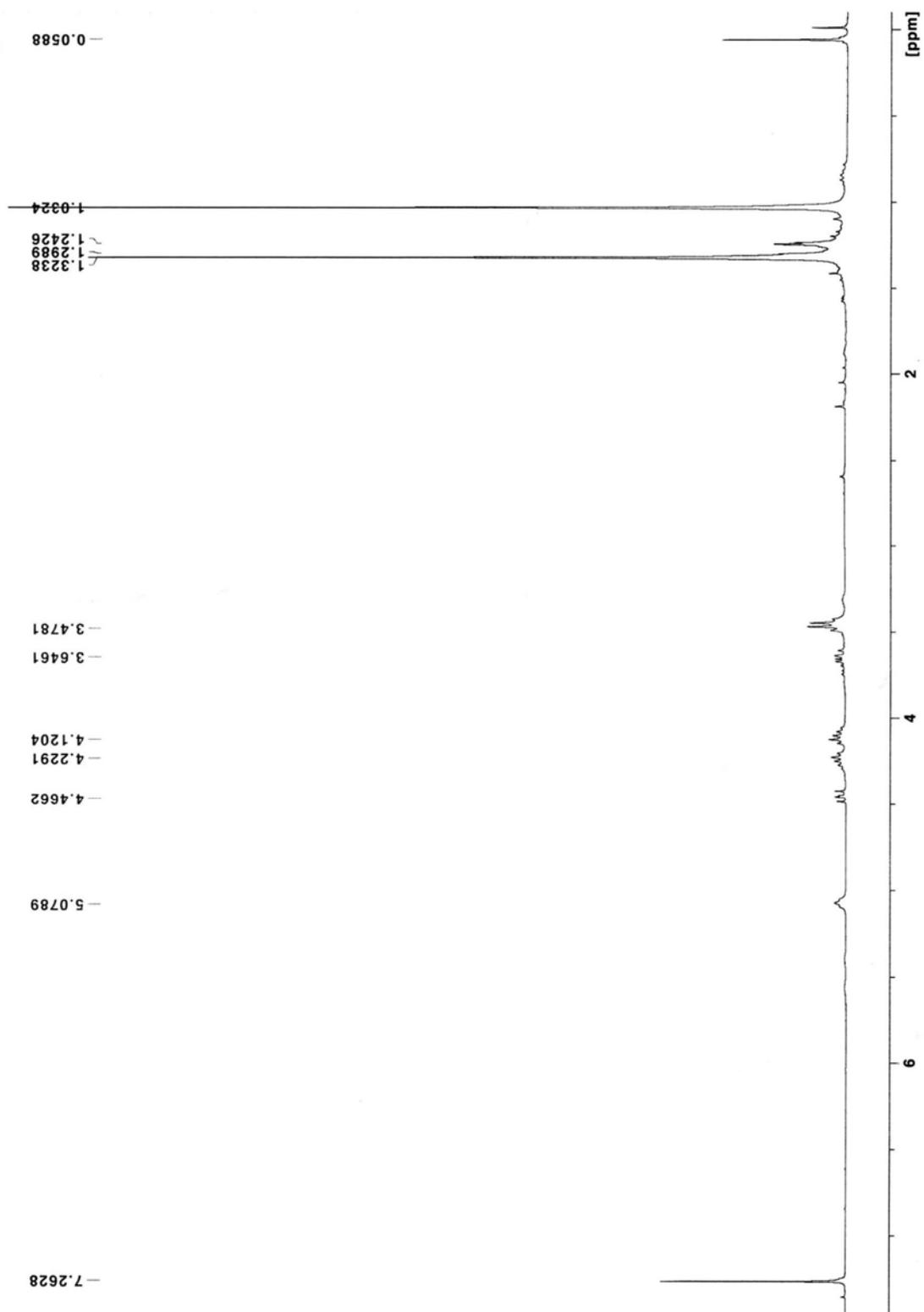
Espectro 8: ^{13}C -RMN de 117 (CDCl_3)



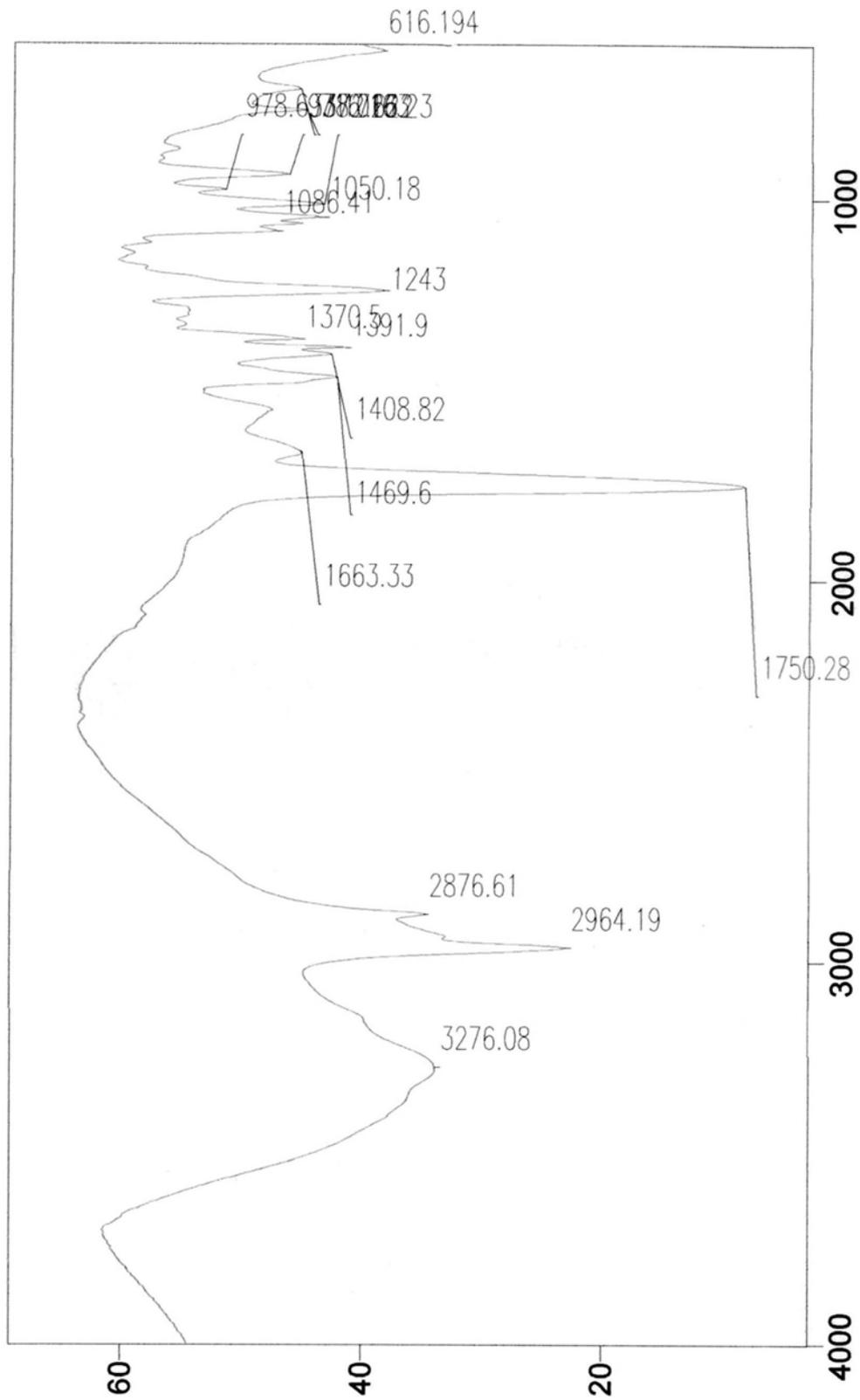
Espectro 9: IV de 121 (filme)



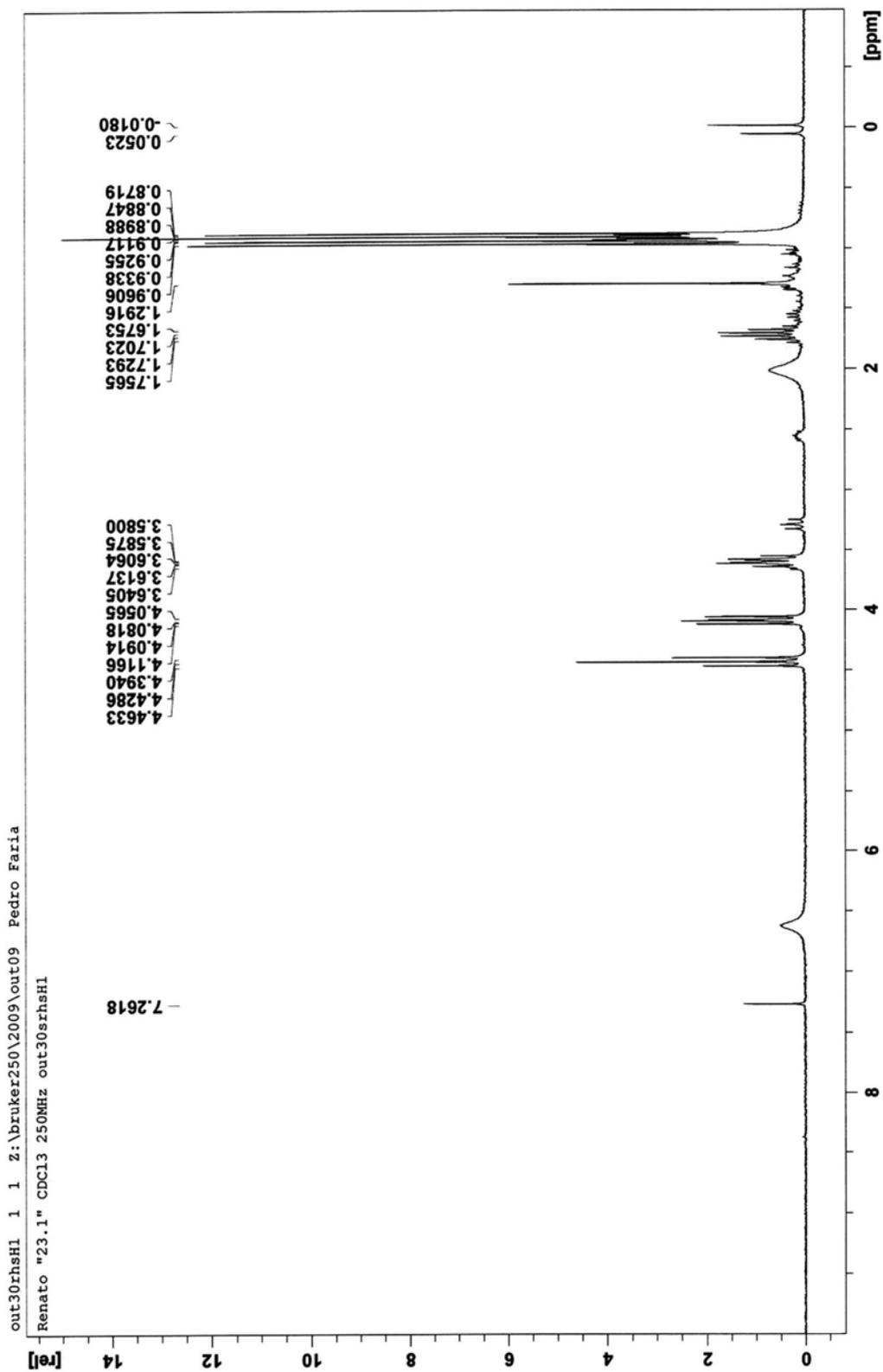
Espectro 10: ¹³C-RMN de 121 (CDCl₃)



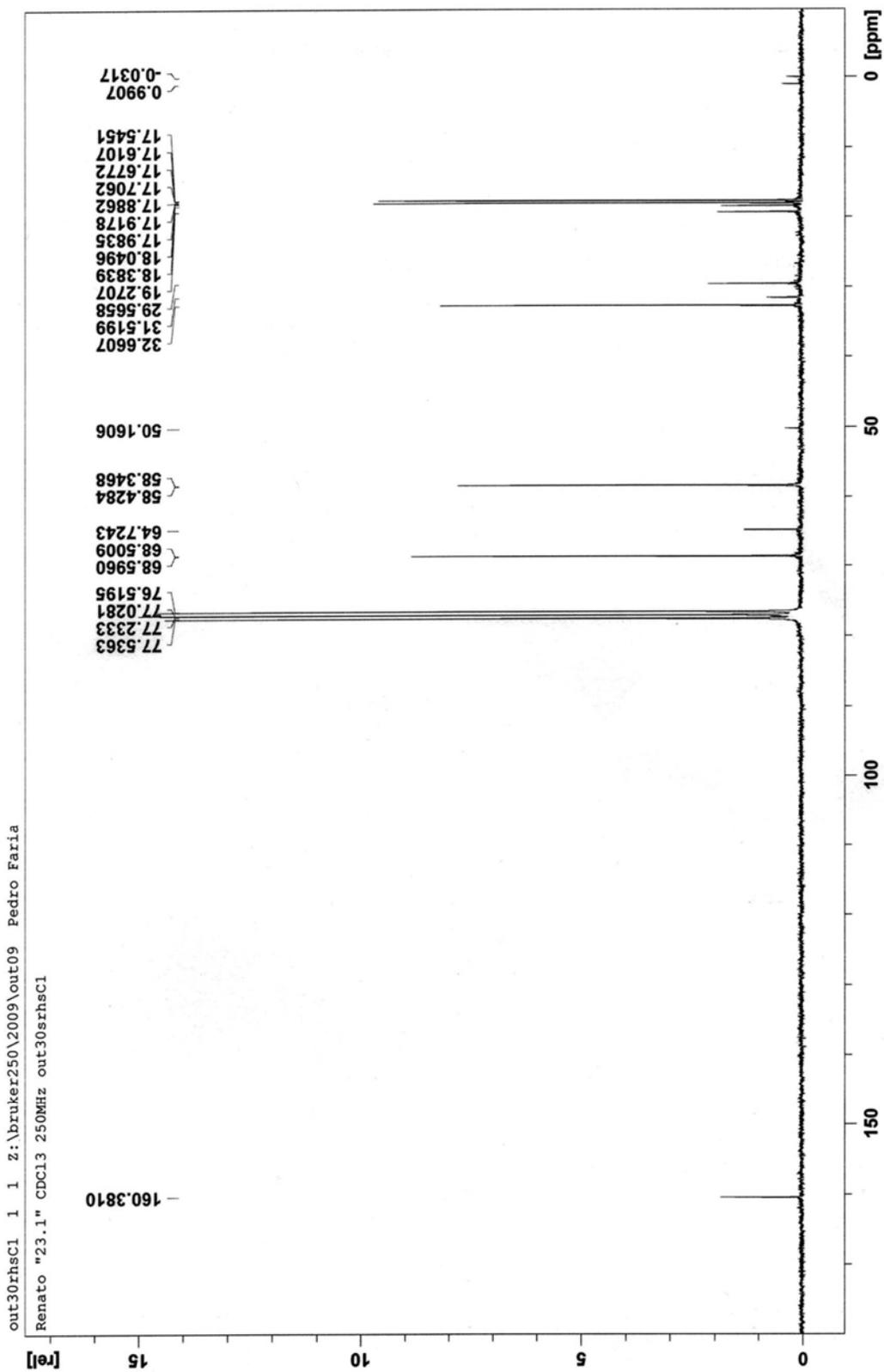
Espectro 11: ¹H-RMN de 121 (CDCl₃)



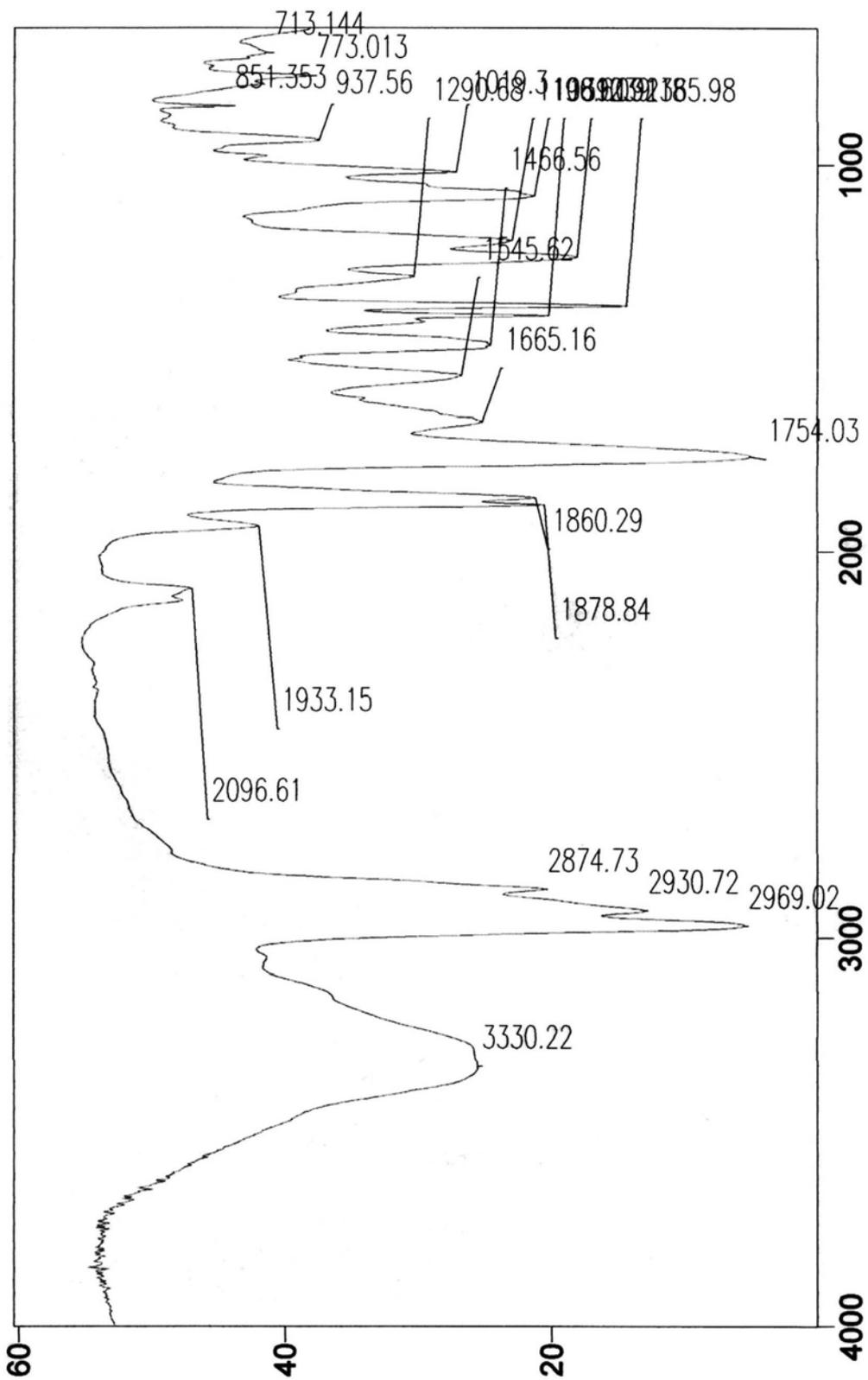
Espectro 12: IV de 118 (KBr)



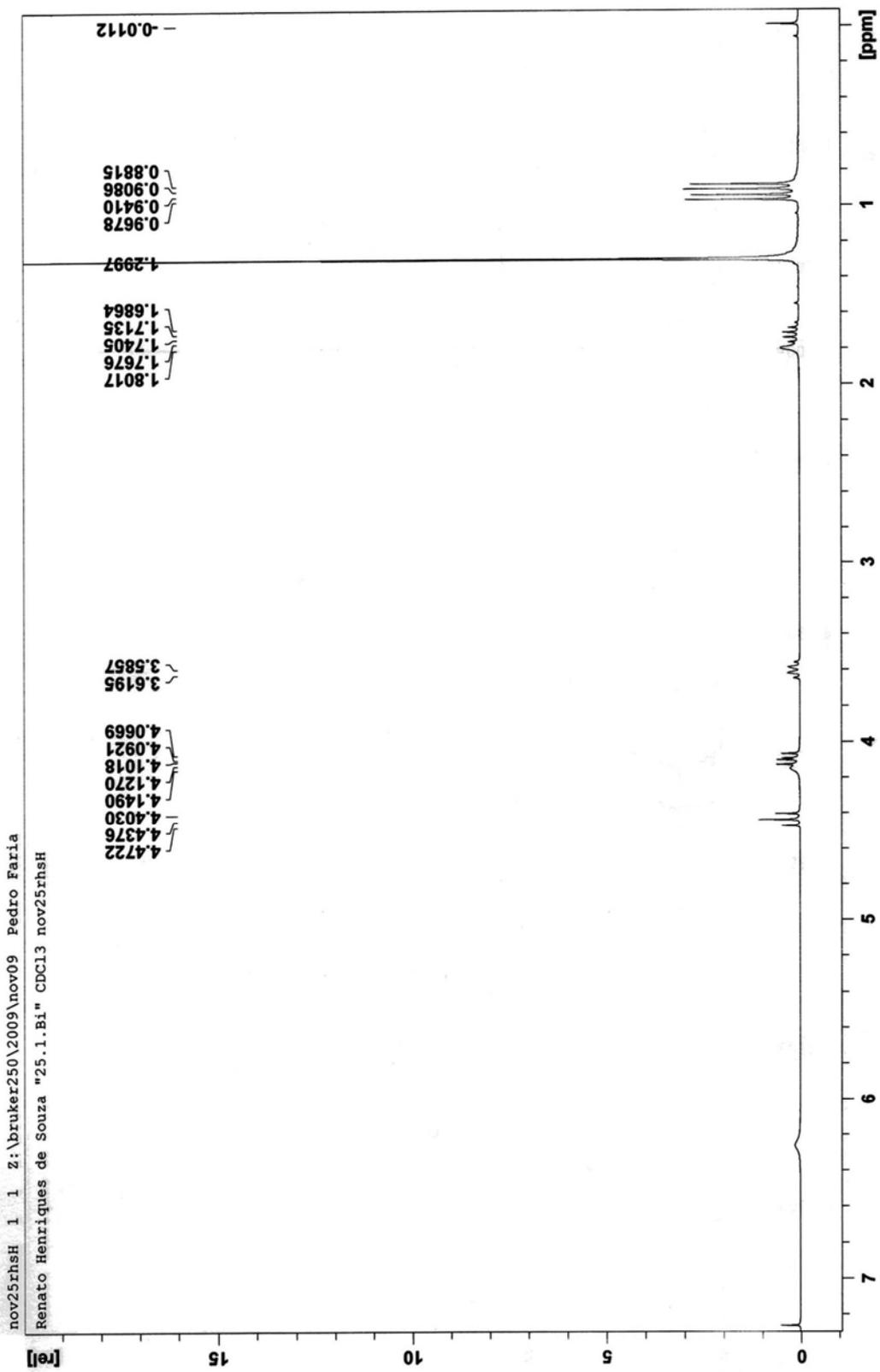
Espectro 13: ^1H -RMN de 118 (CDCl_3)



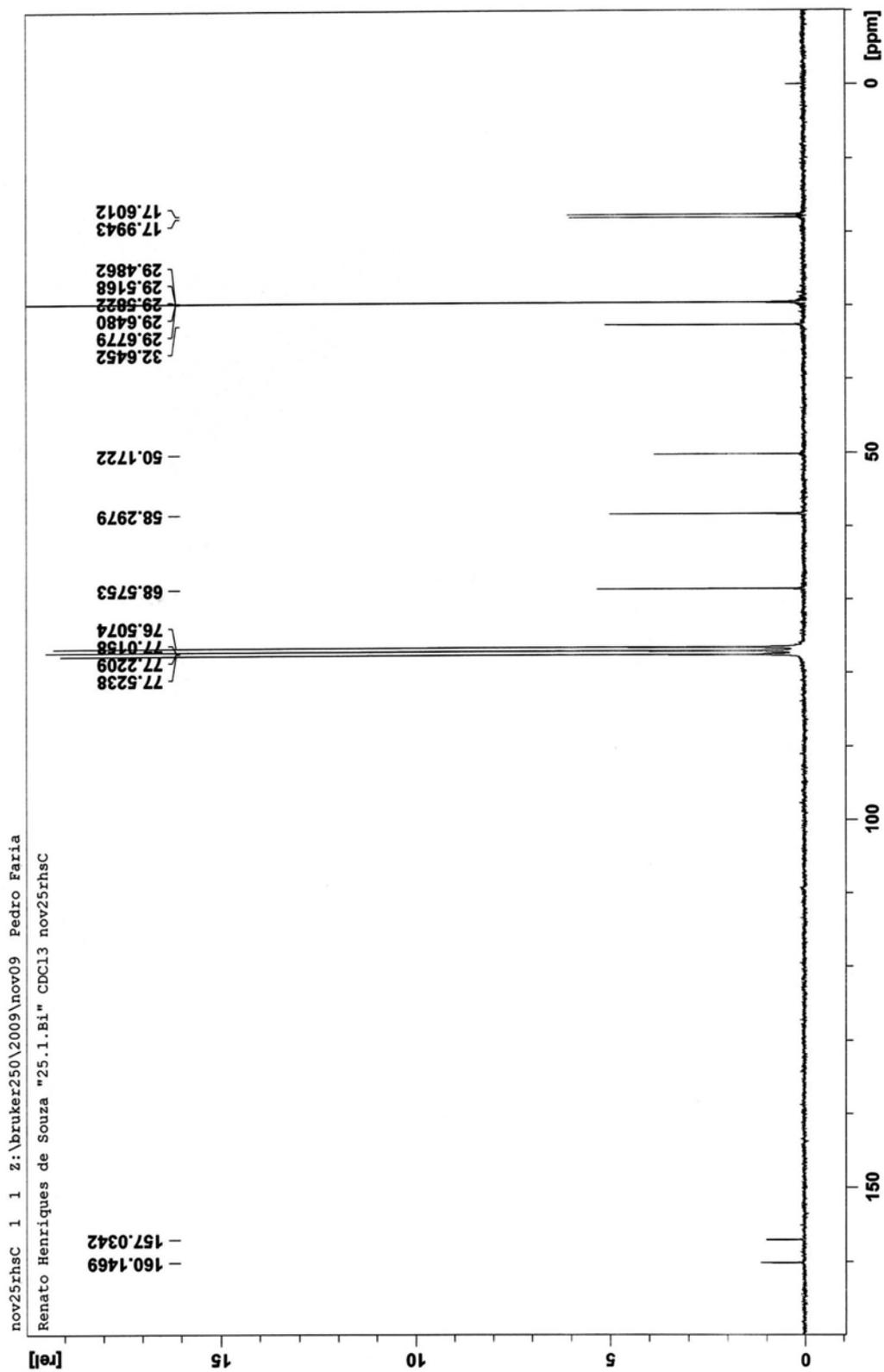
Espectro 14: ^{13}C -RMN de 118 (CDCl_3)



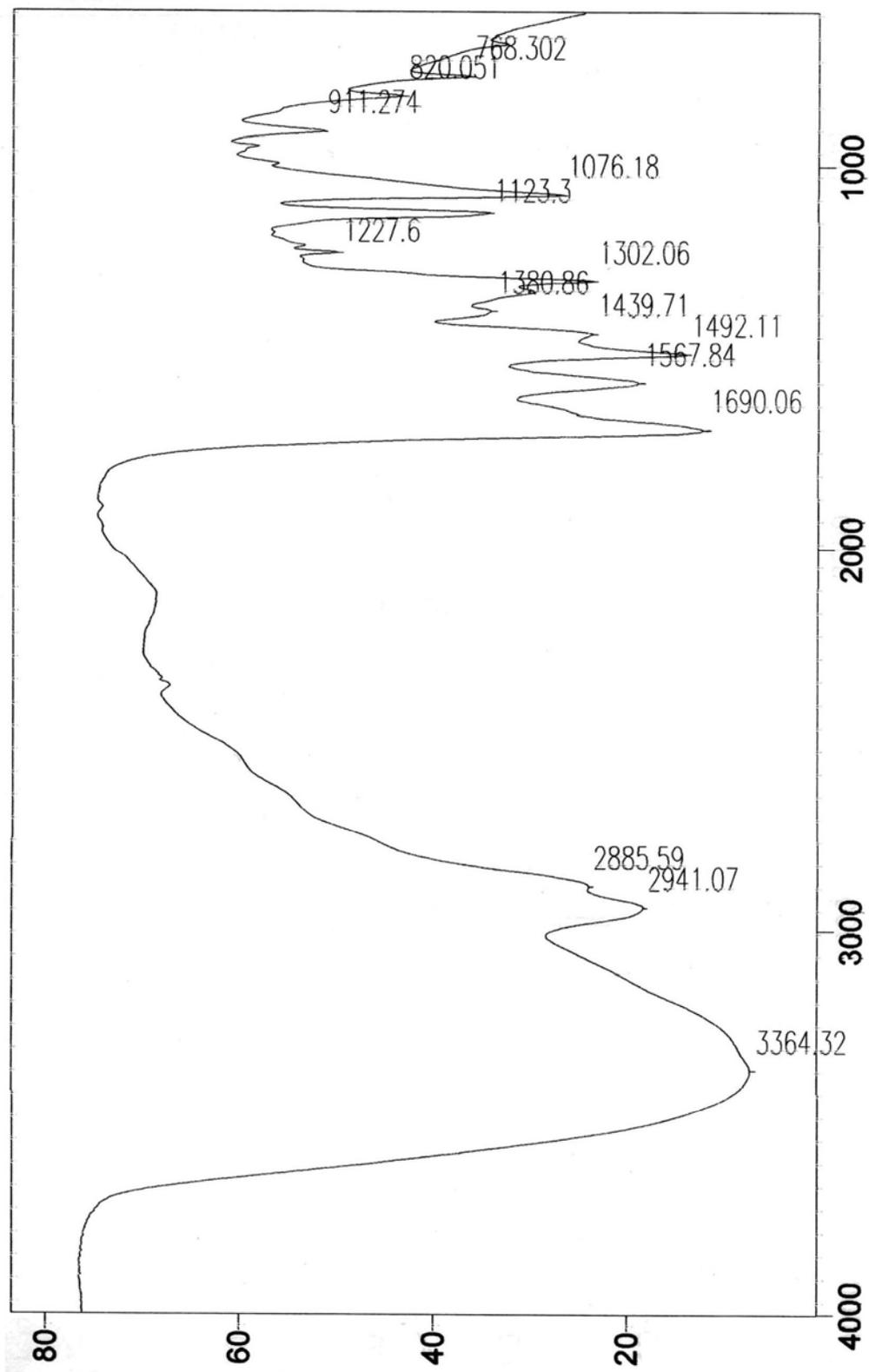
Espectro 15: IV de 122 (filme)



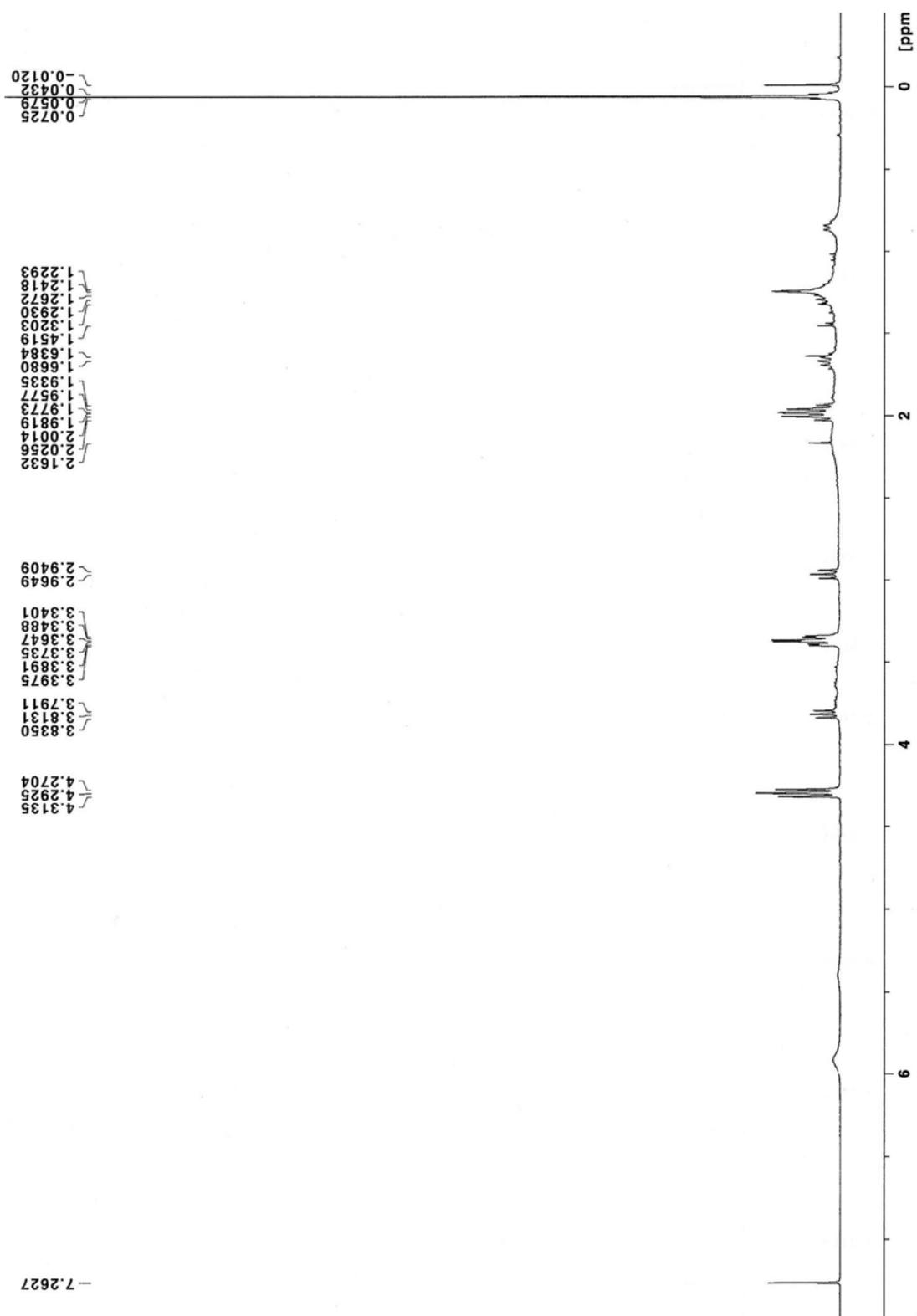
Espectro 16: ^1H -RMN de 122 (CDCl_3)



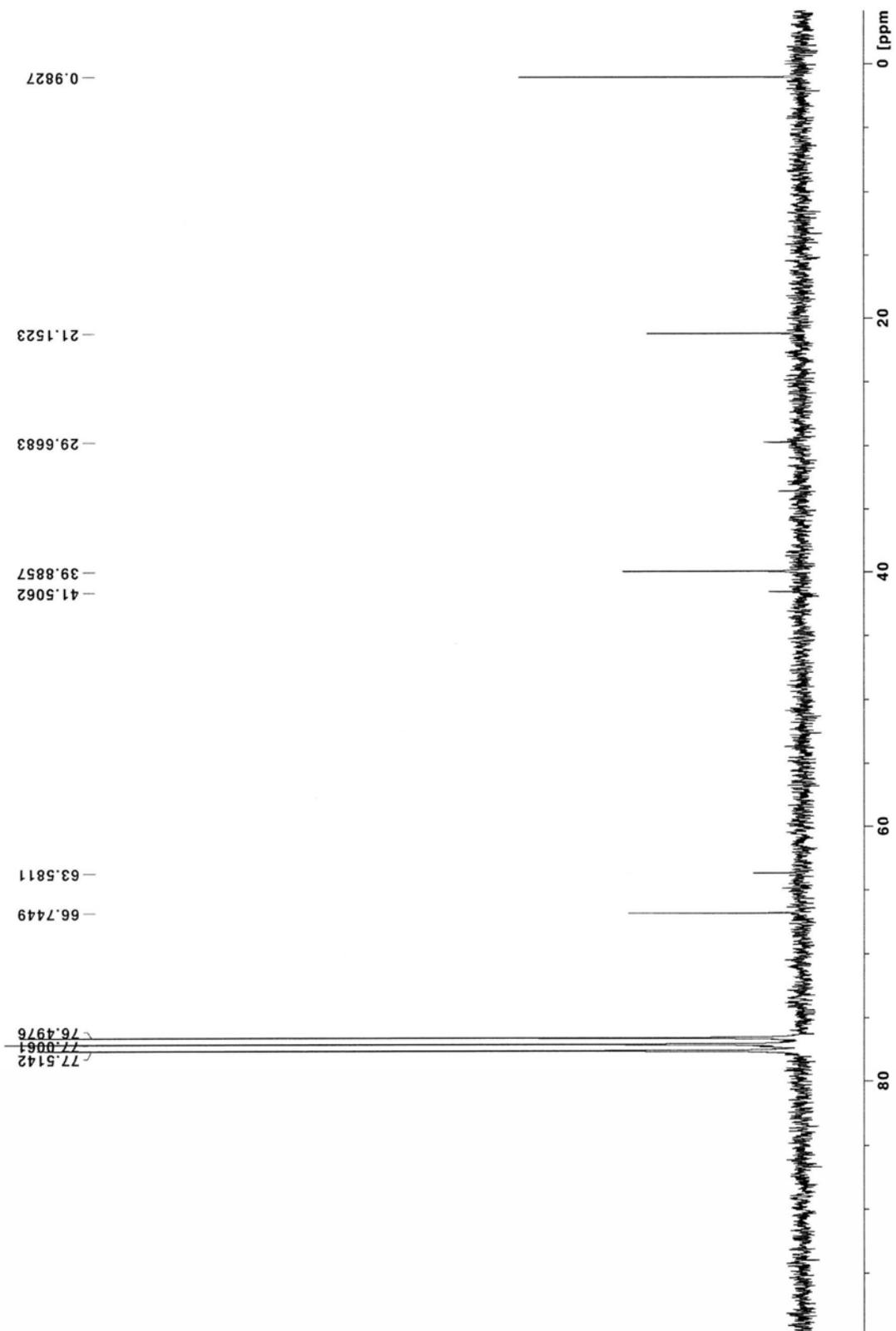
Espectro 17: ^{13}C -RMN de 122 (CDCl_3)



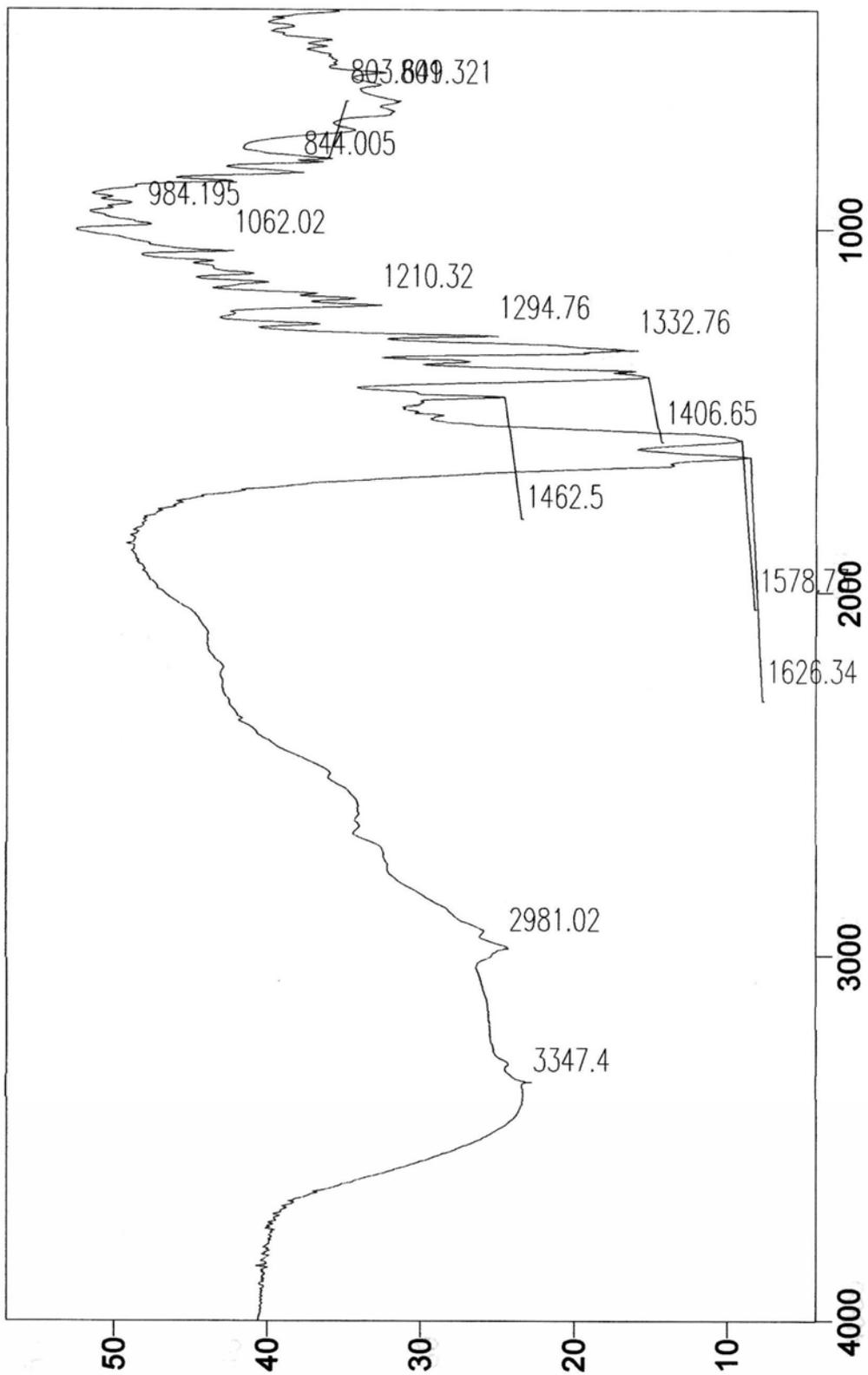
Espectro 18: IV de 119 (filme)



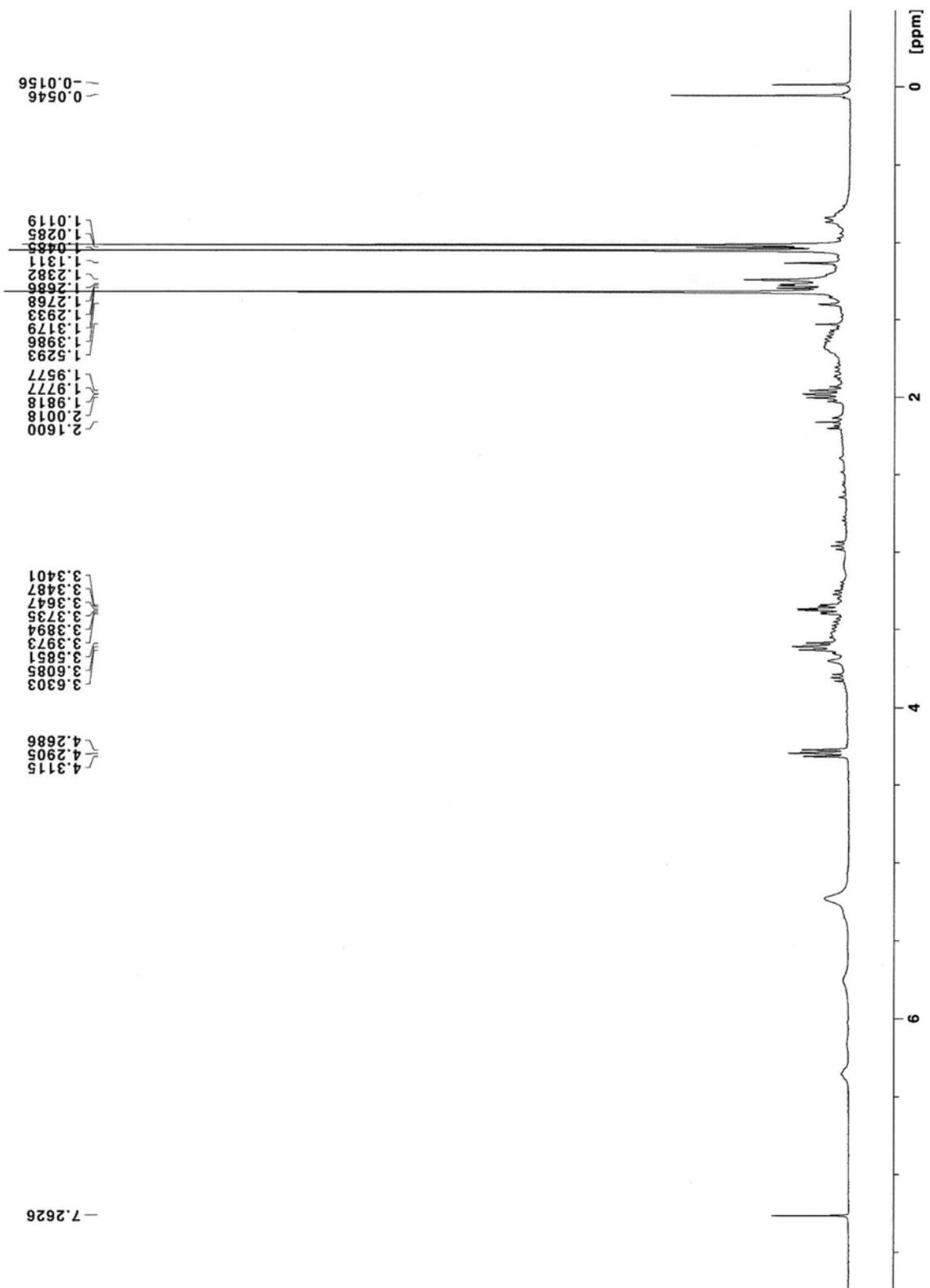
Espectro 19: ^1H -RMN de 119 (CDCl_3)



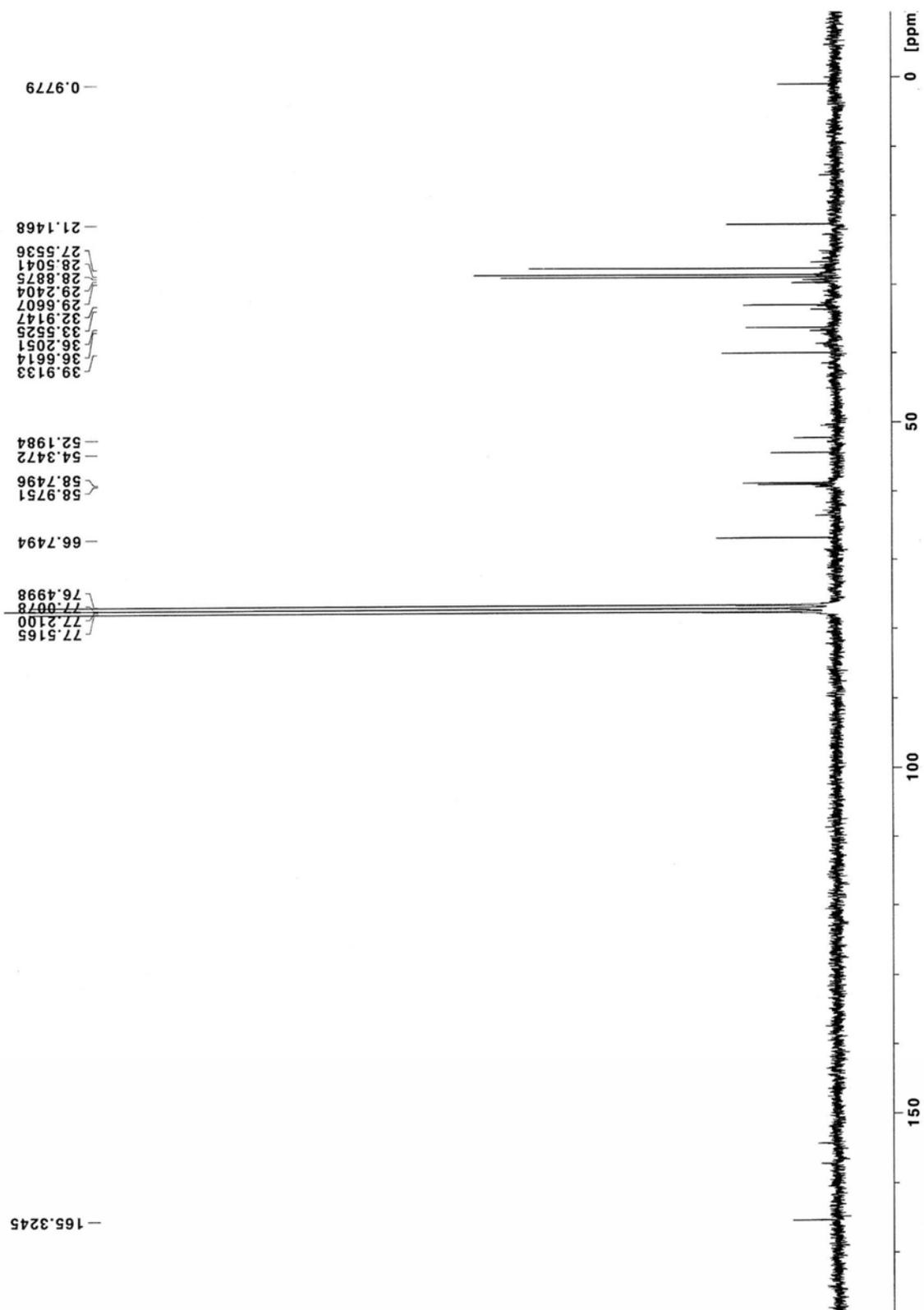
Espectro 20: ¹³C-RMN de 119 (CDCl₃)



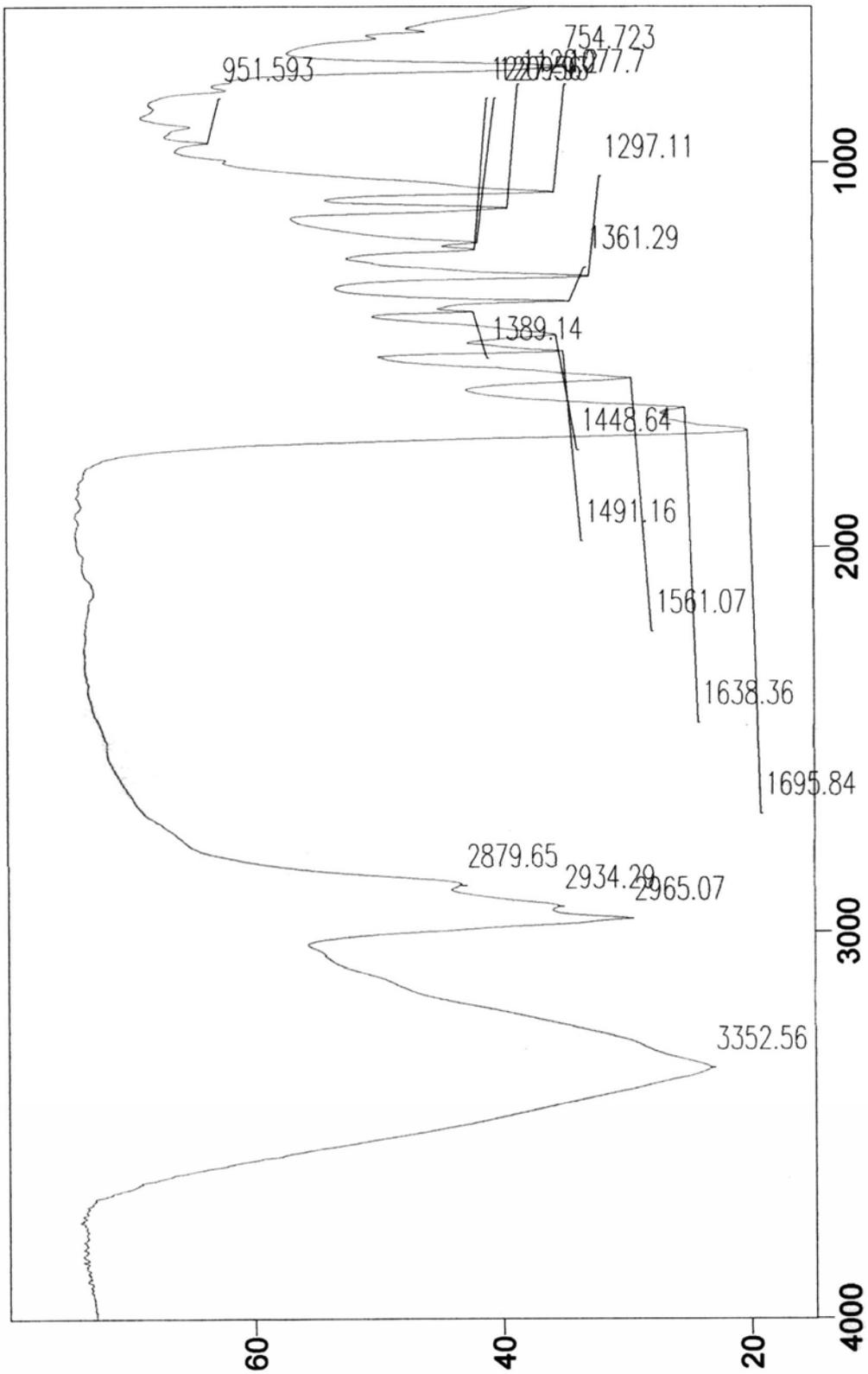
Espectro 21: IV de 120 (impuro - filme)



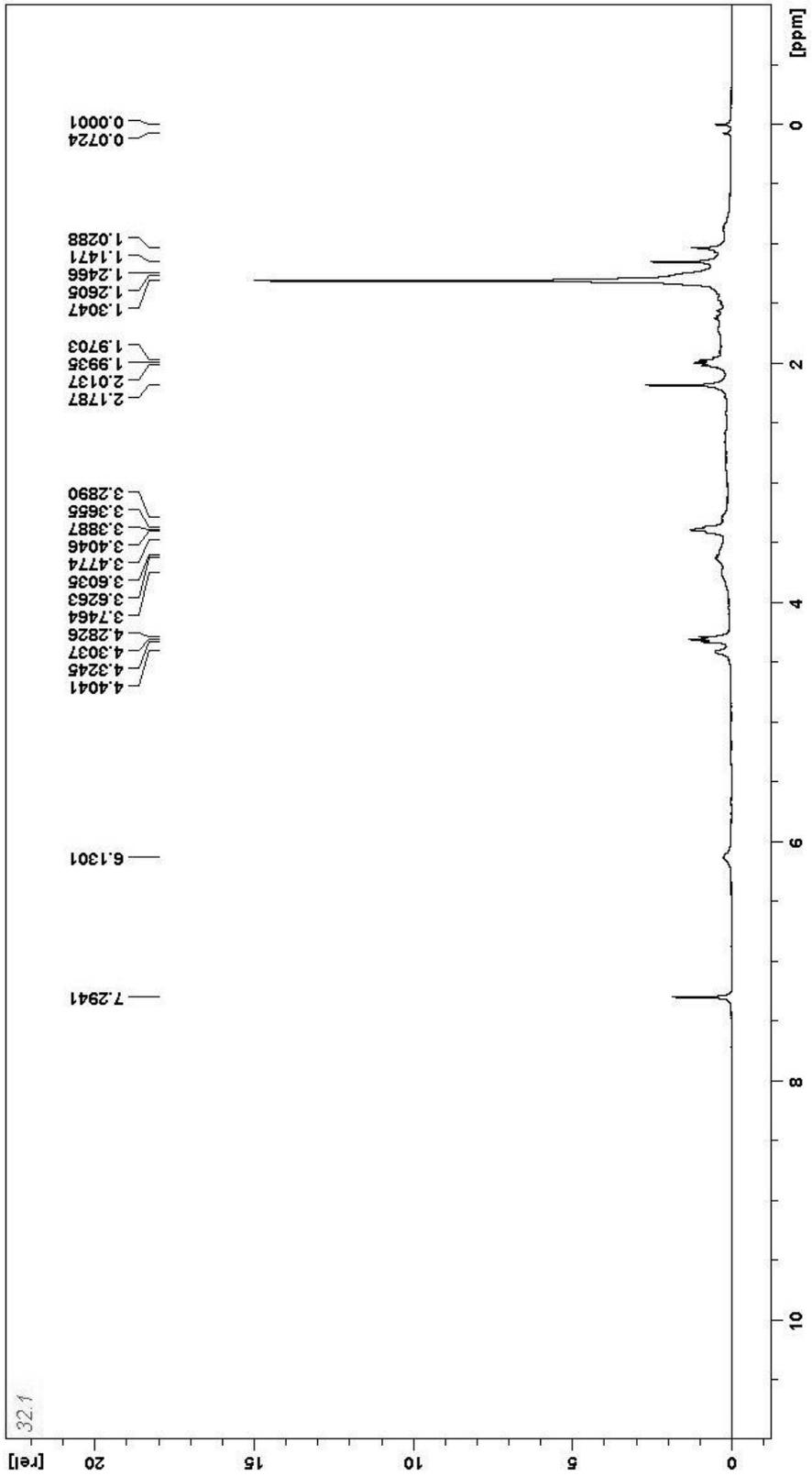
Espectro 22: ^1H -RMN de 120 (impuro - CDCl_3)



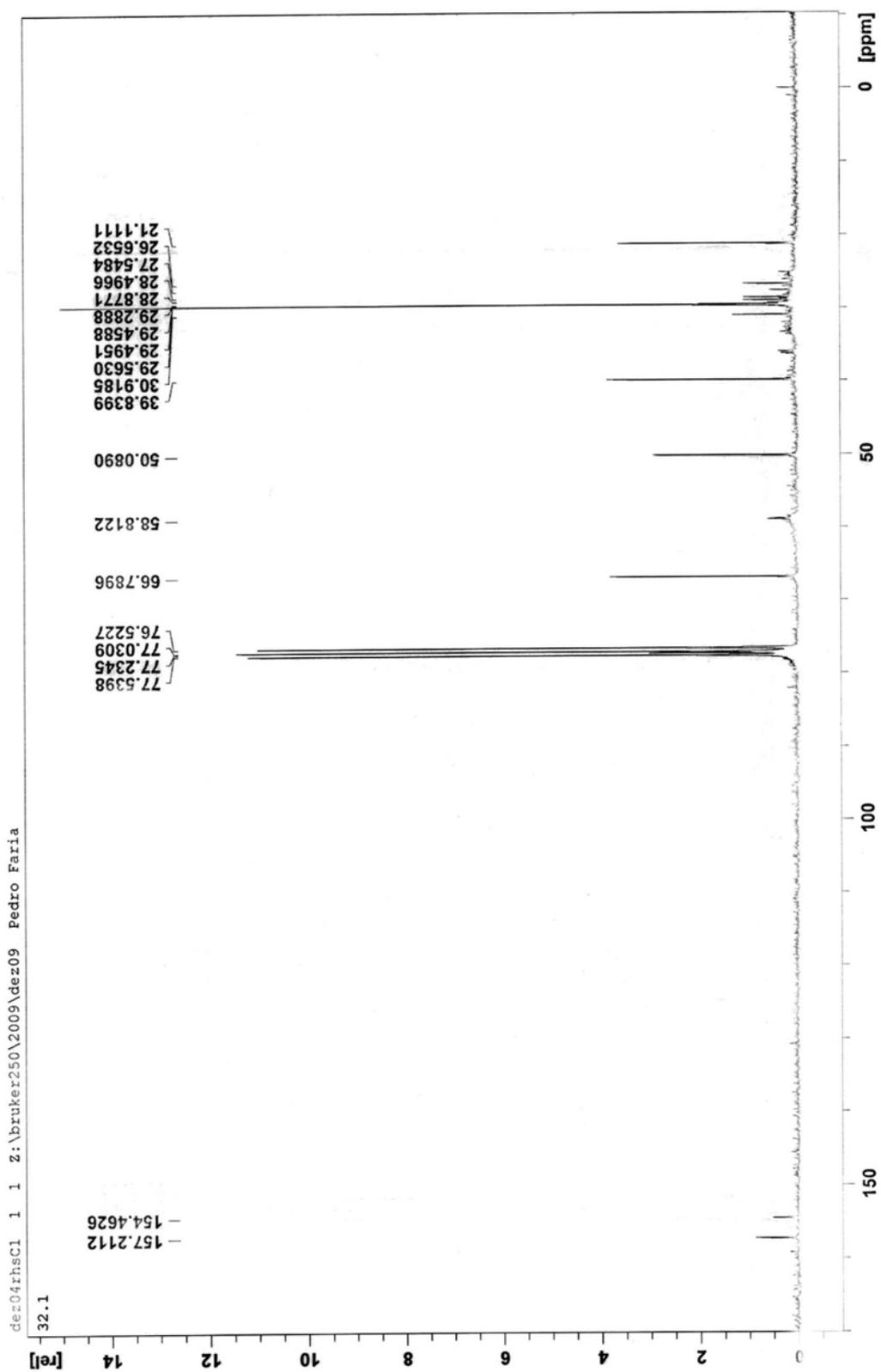
Espectro 23: ^{13}C -RMN de 120 (impuro - CDCl_3)



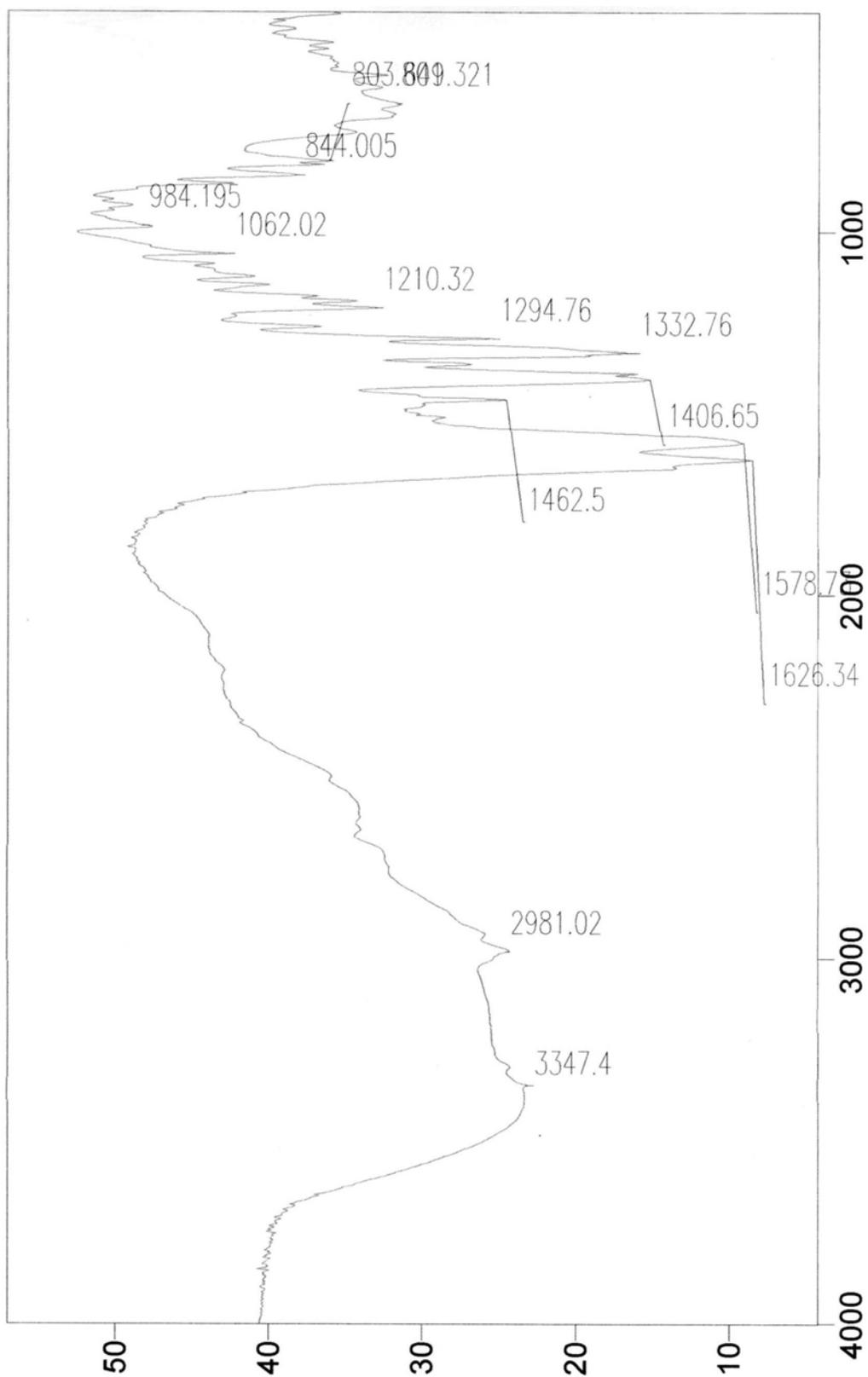
Espectro 24: IV de 123 (filme)



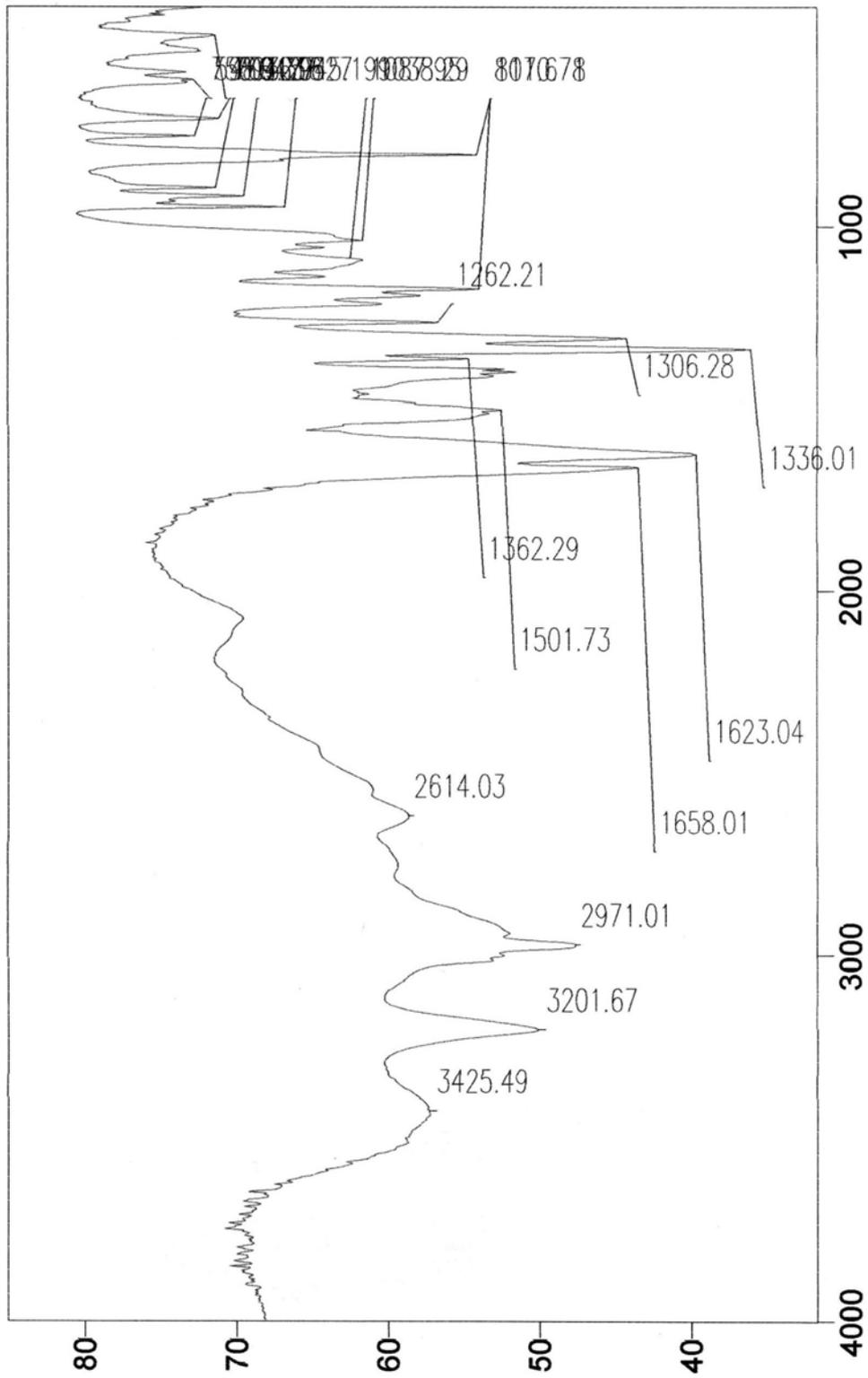
Espectro 25: ^1H -RMN de 123 (filme)



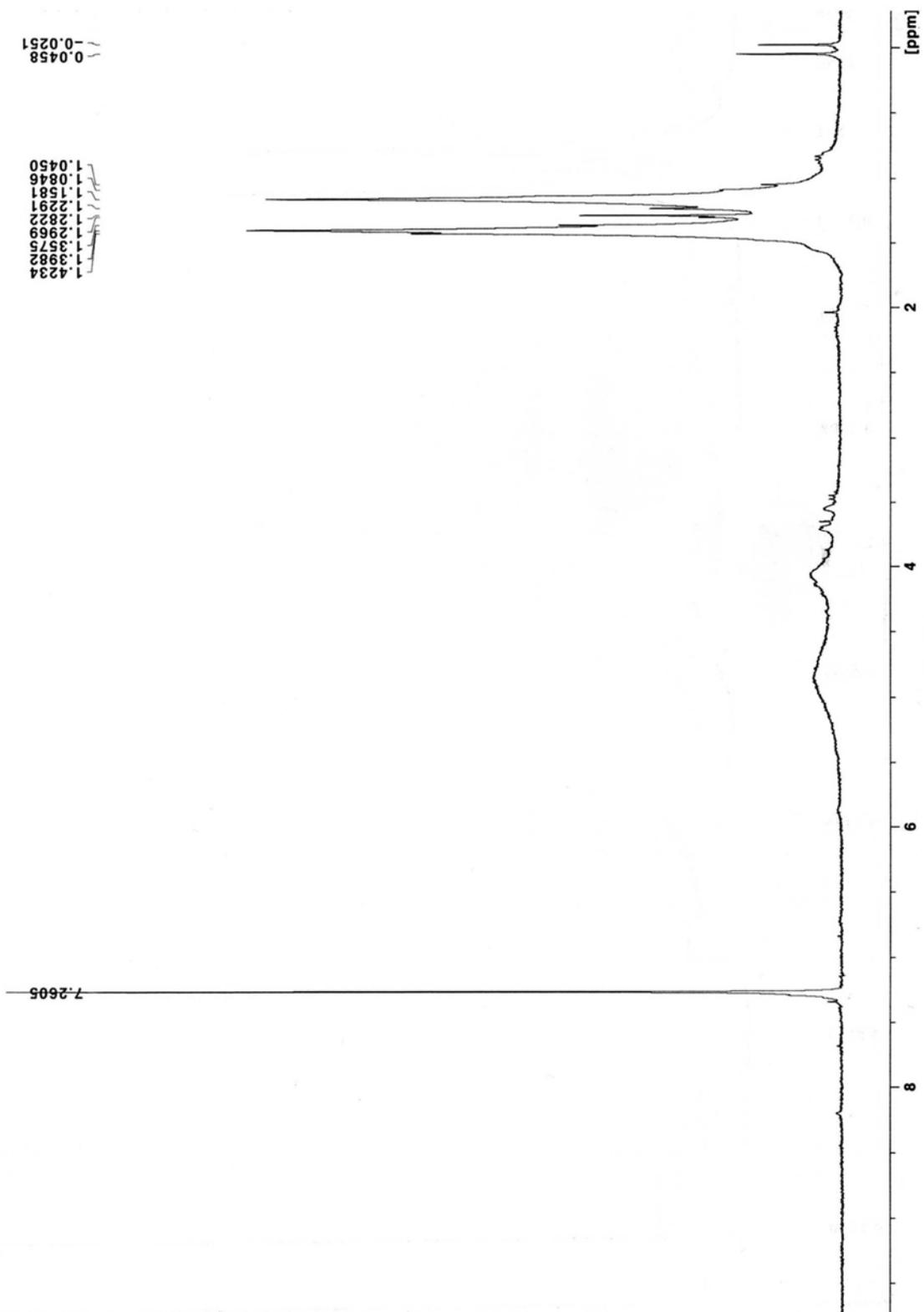
Espectro 26: ^{13}C -RMN de 123 (filme)



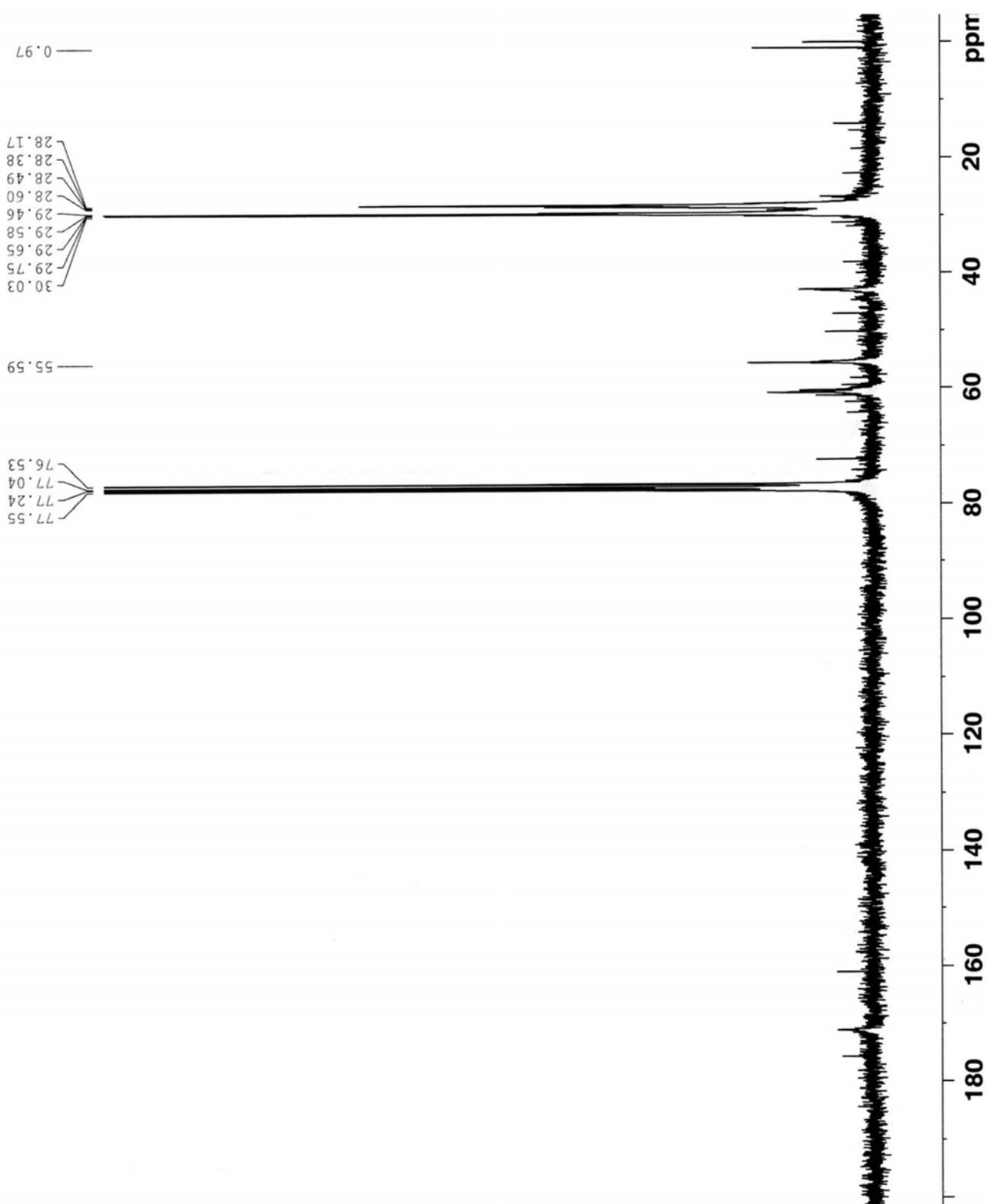
Espectro 27: IV de 125 (KBr)



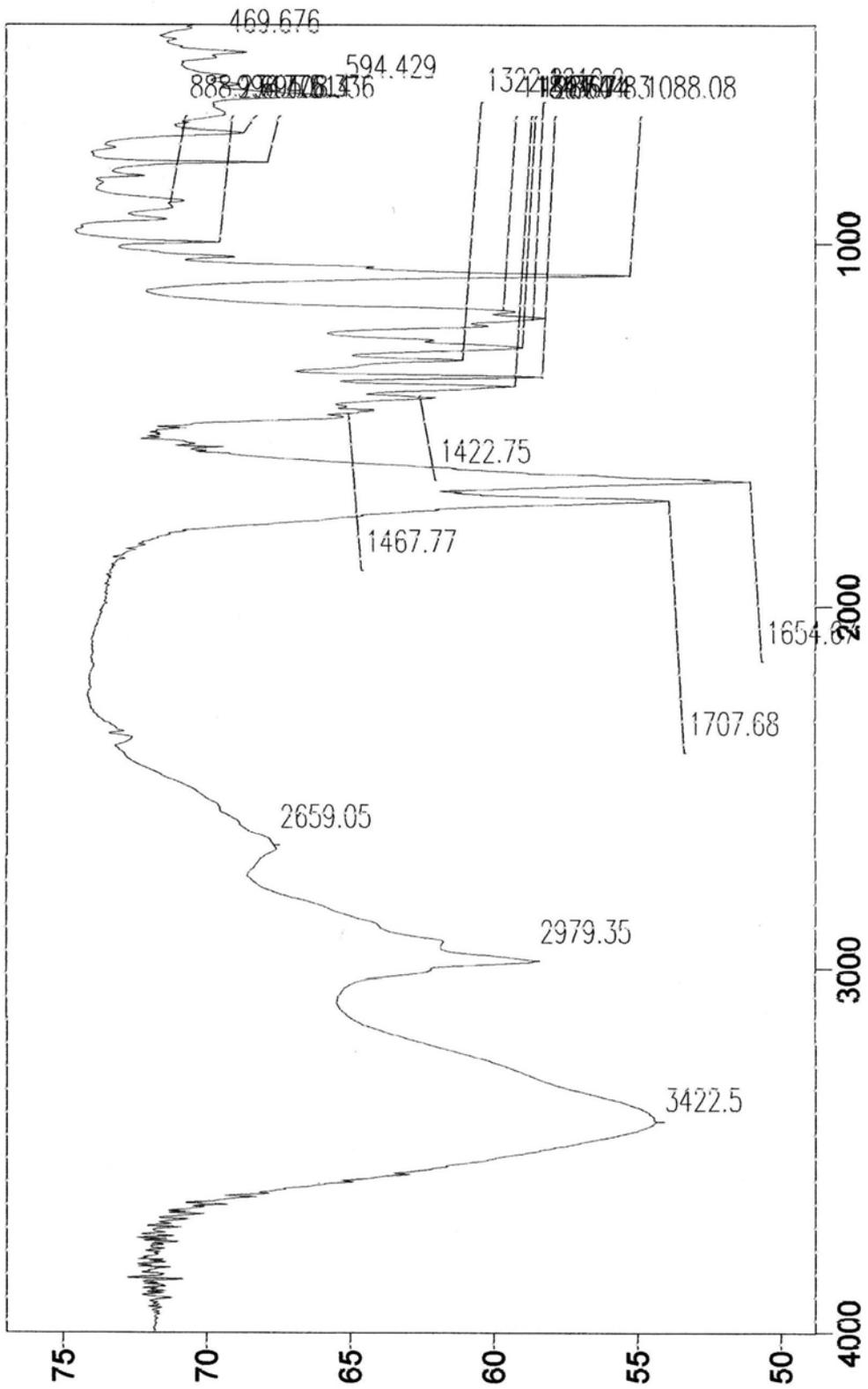
Espectro 28: IV de 124 (filme)



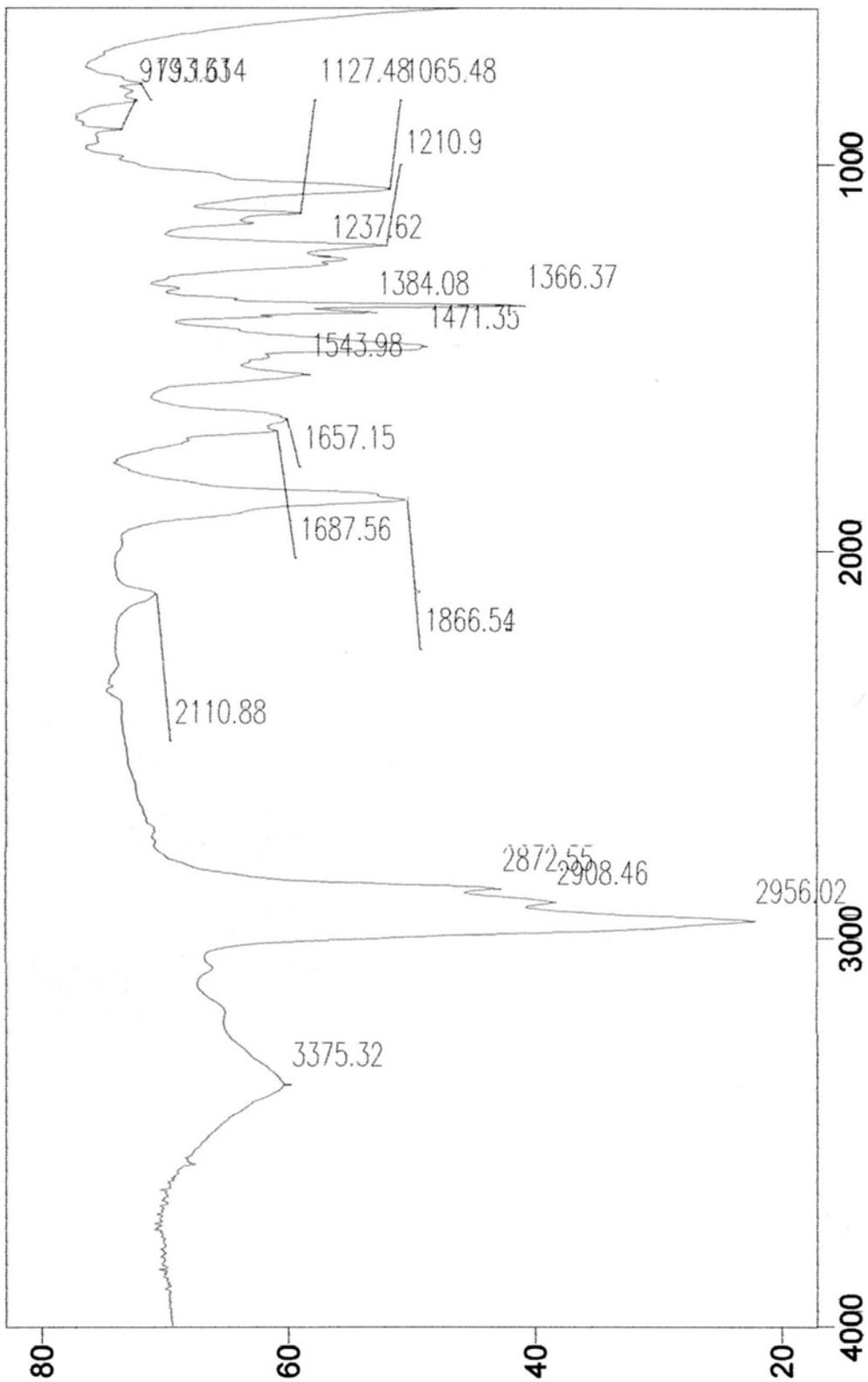
Espectro 29: ¹H-RMN de 124 (CDCl₃)



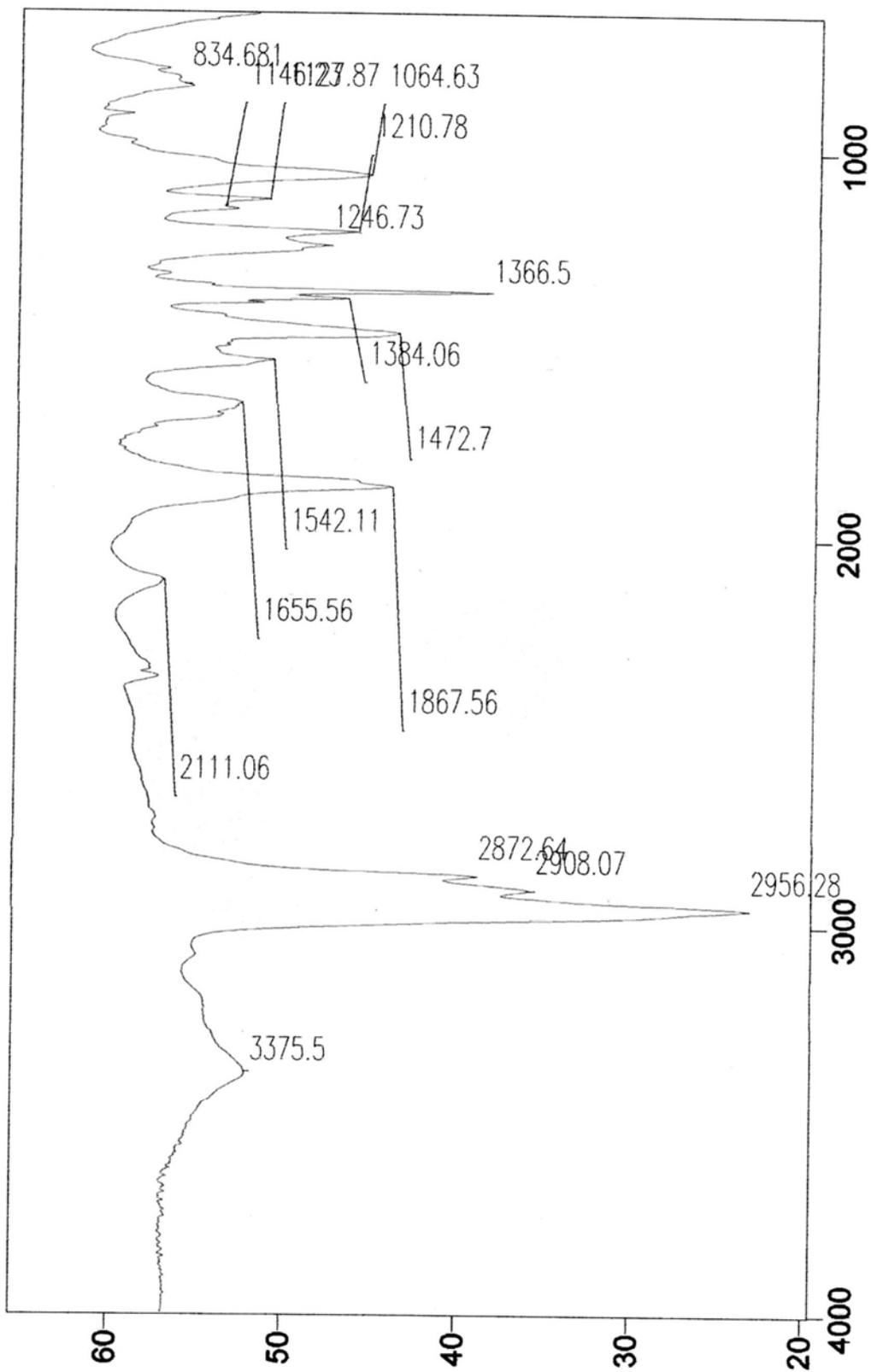
Espectro 30: ¹³C-RMN de 124 (CDCl₃)



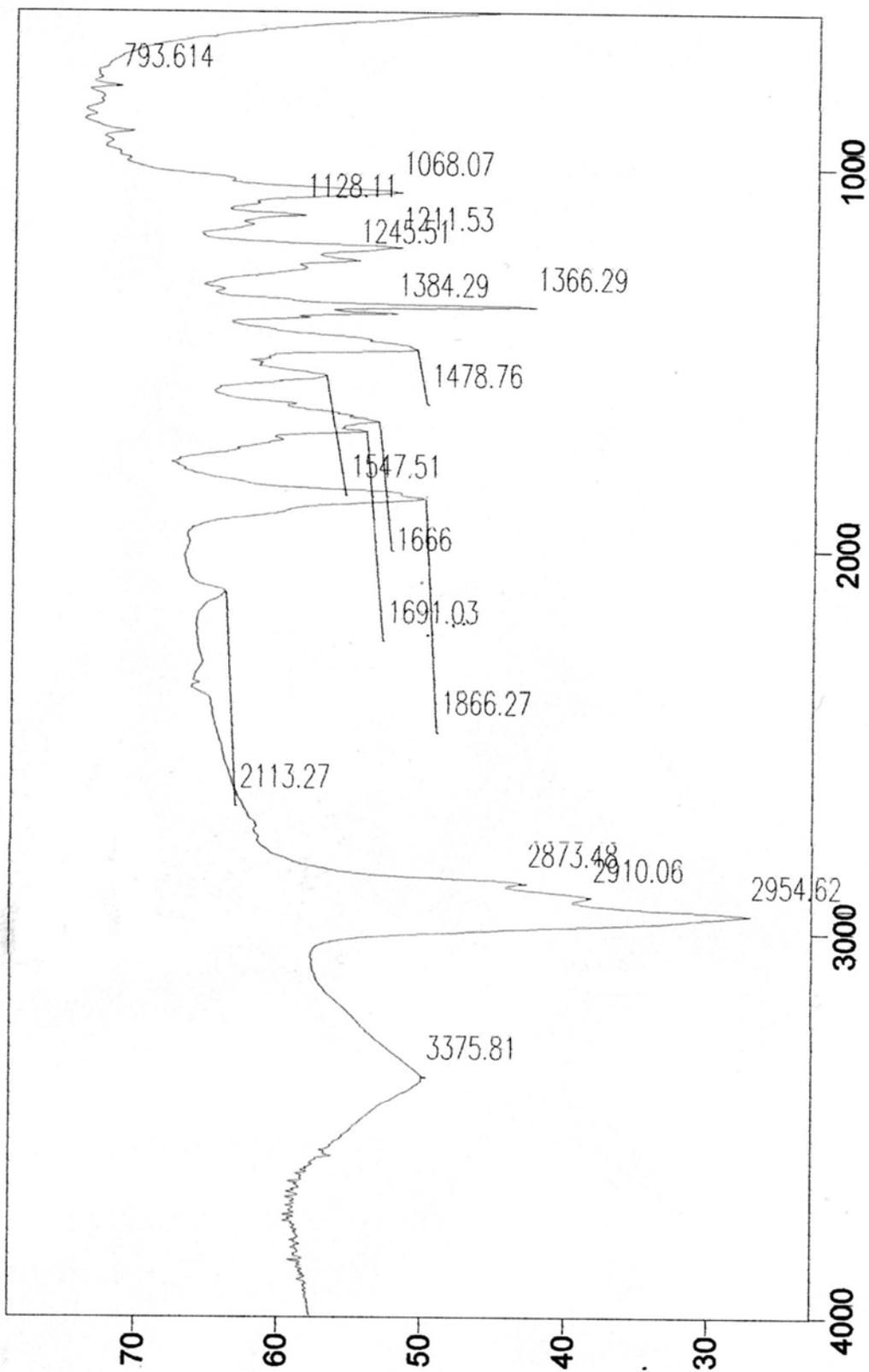
Espectro 31: IV de 126 (KBr)



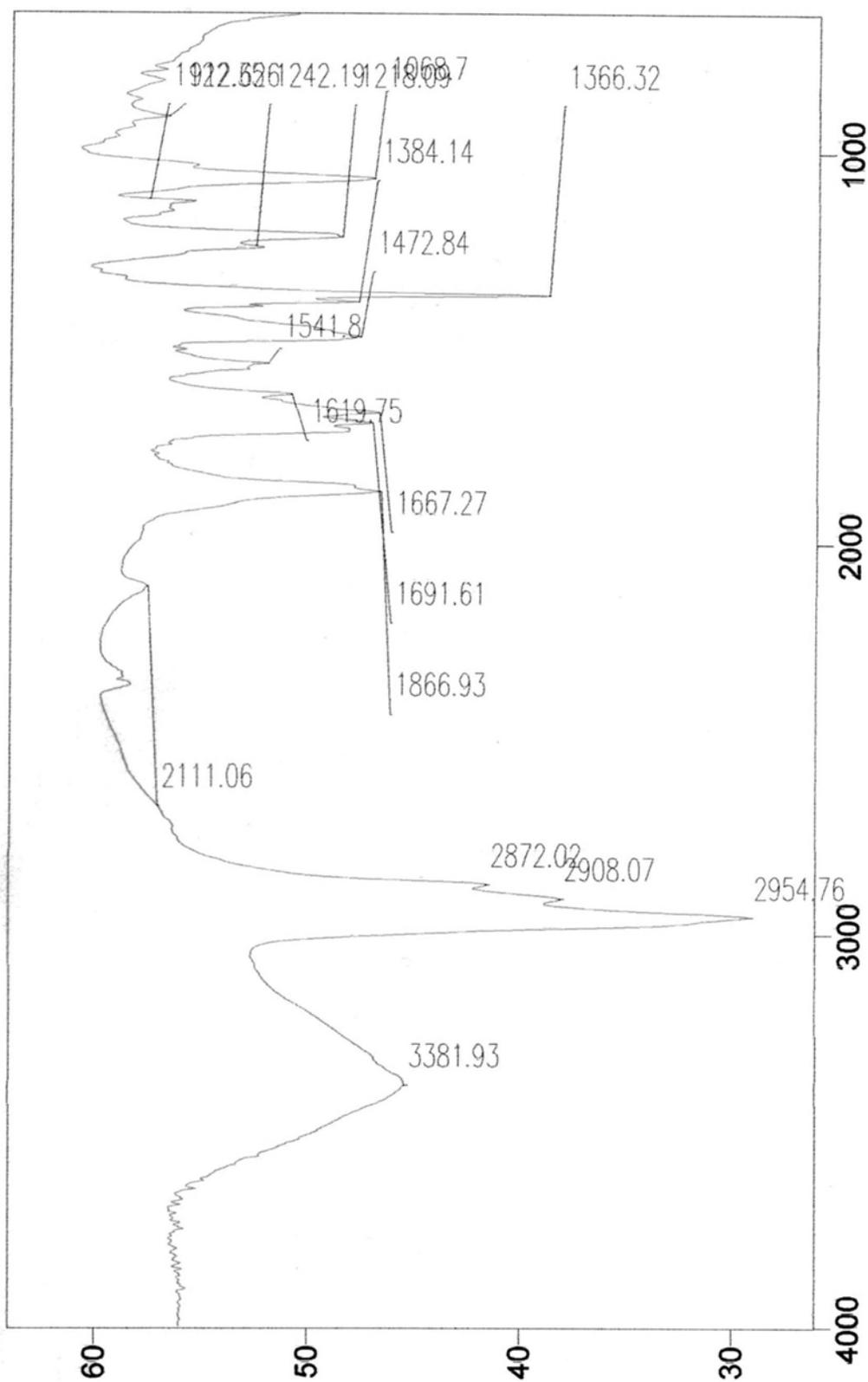
Espectro 32: IV da reação entre 1b e etanolamina após uma semana (filme)



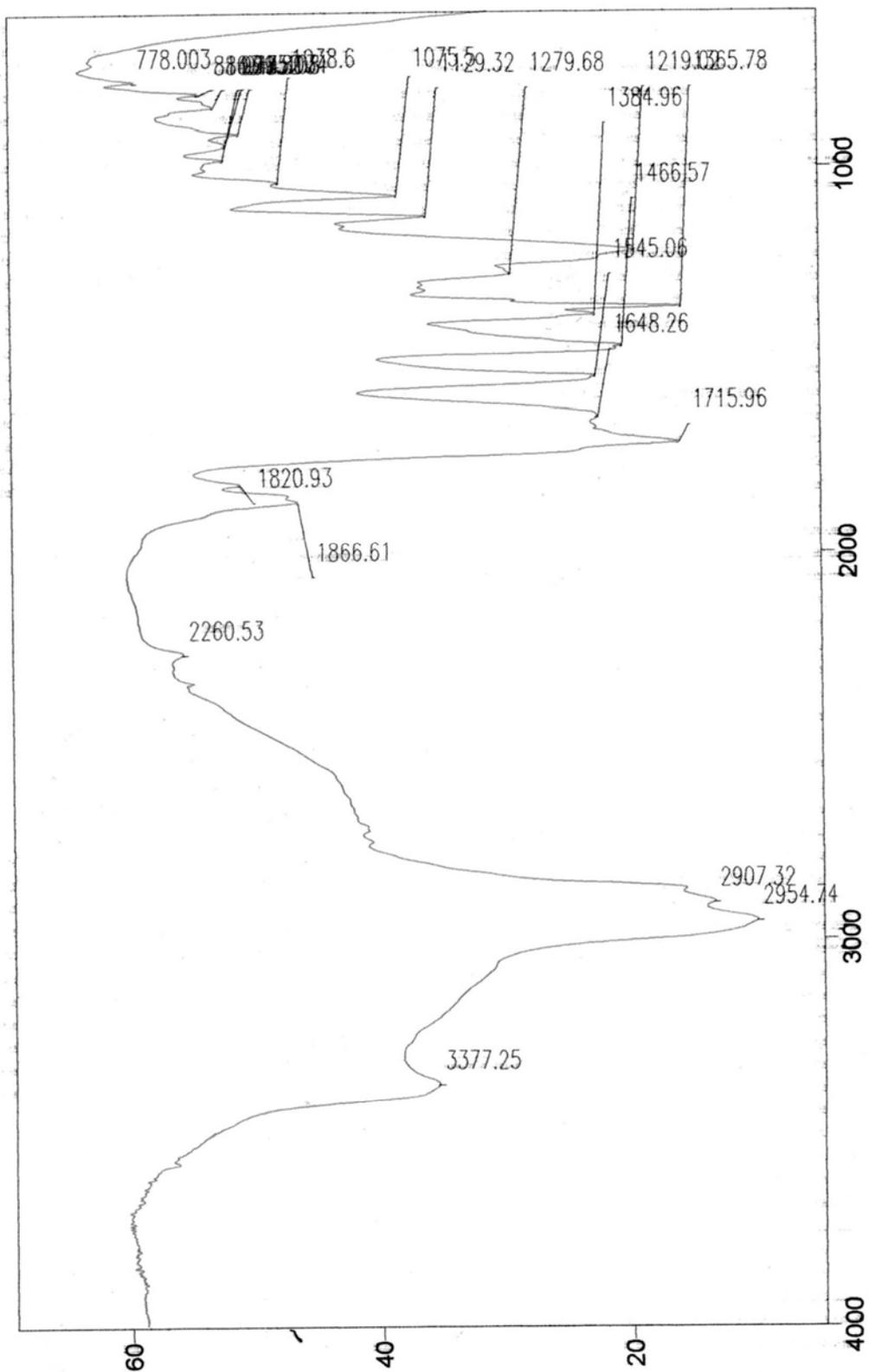
Espectro 33: IV da reação entre 1b e etanolamina após um mês (filme)



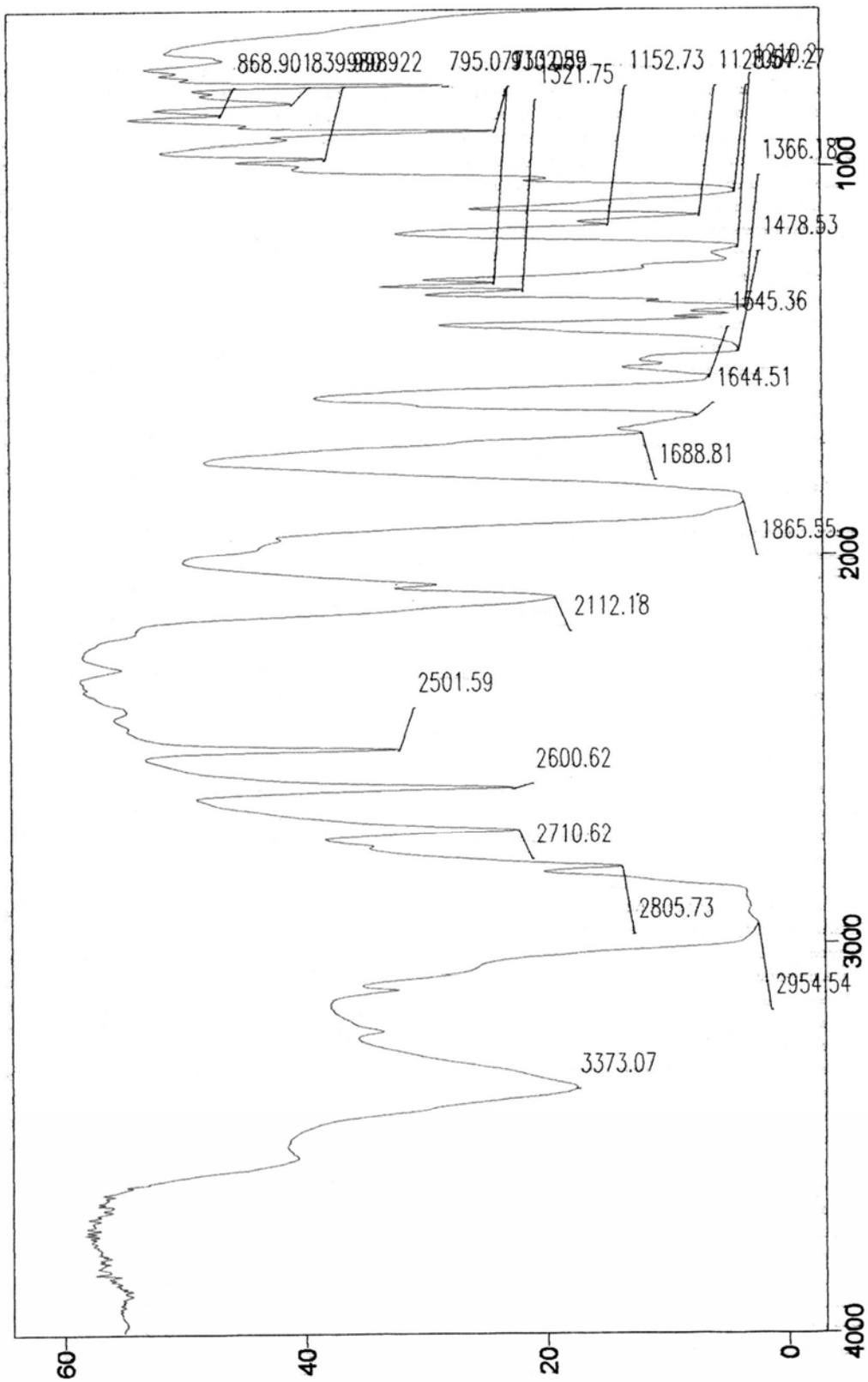
Espectro 34: IV da reação entre 1b e valinol após uma semana (filme)



Espectro 35: IV da reação entre 1b e valinol após um mês (filme)



Espectro 36: IV da reação entre 1b e ácido propiônico (filme)



Espectro 37: IV da reação entre 1b e *t*-butilamina (filme)