



UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSEPH MILLER, Ph.D., D. Sc.

SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS CONTENDO O ESQUELE
TO GLICIL-AMIDAS LIGADO A ANÉIS
 π -DEFICIENTES

RAIMUNDA AMORIM DUARTE

TESE DE MESTRADO

CAMPINAS

1979
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Pois toda carne é como a erva,
e toda a sua glória como a flor da erva;
seca-se a erva, e cai a sua flor;

I - Pedro 1:24

... antes, cresci na graça e no conhecimento de nosso Senhor e Salvador Jesus Cristo. A ele seja a glória, tanto agora como no dia eterno.

II - Pedro 3:18

*A memória de
meus pais.*

*Para Humberto
e Raquel*

Agradeço:

- À direção do Instituto de Química da Unicamp, pelas facilidades de Trabalho proporcionadas.
- À Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pela oportunidade e apoio à realização deste Trabalho.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através do Plano Institucional de Capacitação de Docentes (PICD), pela bolsa concedida.
- À FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), pelo auxílio financeiro, através do Instituto de Química.
- À Dra. Riva Moscovici, da USP, pelas análises elementares efetuadas.
- A todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram na realização deste Trabalho.
- Aos funcionários da seção de vidraria, pelos serviços prestados.
- Ao técnico de laboratório, Natanael Lopes Dias.
- Ao Prof. Paulo José Samenho Moran, pelas valiosas sugestões.

- Ao Prof. Lawrence Thonnesen Nielsen, pelos espectros de massa.
- Ao Prof. Dr. Fred Yukio Fujiwara, pela significativa ajuda nos espectros de ressonância magnética protônica.
- Ao Prof. Dr. Yukino Miyata pela cooperação.

e, em especial:

- Ao Prof. Dr. Joseph Miller, pela orientação dada na execução deste Trabalho.

Í N D I C E

	Página
1. OBJETIVO	1
2. INTRODUÇÃO	3
2.1. Comparação entre as reações de substituição nucleofílica alifática, aromática e a carbonila	3
2.1.1. Substituição nucleofílica alifática	4
2.1.1.1. Mecanismo associativo ou S_N2	5
2.1.1.2. Mecanismo dissociativo ou S_N1	7
2.1.1.3. Reações do tipo S_N1 - semelhante	9
2.1.1.4. Fatores que favorecem o mecanismo S_N1	9
2.1.2. Substituição nucleofílica aromática	10
2.1.2.1. Mecanismo S_N1 Ar	10
2.1.2.2. Mecanismo de adição-eliminação ou ativado(S_N2 Ar) ..	12
2.1.2.3. Mecanismo eliminação-adição (Benzino)	19

2.1.2.4.	Comparação de sistemas orgânicos homo e heterocíclicos	21
2.1.2.5.	Sistemas heteroaromáticos monocíclicos π -deficientes e π -excedentes.....	24
2.1.2.6.	Efeito de grupos substituintes	26
2.1.3.	Substituição nucleofílica à carbonila	29
2.2.	Nucleófilos	30
2.2.1.	Introdução	30
2.2.2.	Nucleofilicidade	33
2.2.3.	Reatividade dos nucleófilos neutros	36
2.2.4.	Reatividade de aminas	38
3.	PARTE EXPERIMENTAL	40
3.1.	Equipamentos	40
3.2.	Solventes	41
3.3.	Preparações dos Reagentes	42
3.3.1.	Iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio	42
3.3.2.	1-cloro-2,4-dinitrobenzeno	42
3.3.3.	Cloreto de picrila (1-cloro-2,4,6 - trinitrobenzeno)	43
3.3.4.	5-cloro-2,4-dinitrobenzeno-1-sulfonato de sódio	43
3.3.5.	Cloroacetamidas	44
3.3.5.1.	N-cloroacetilpiperidina..	45
3.3.5.2.	N-cloroacetilpirrolidina.	45

3.3.5.3.	N-cloroacetilmorfolina...	46
3.3.6.	Glicil-amidas	46
3.3.6.1.	1-glicilpiperidina.....	47
3.3.6.2.	1-glicilpirrolidina.....	47
3.3.6.3.	4-glicilmorfolina	48
3.4.	Sínteses e identificações dos novos deriva-	
	dos aril e hetaril-glicil-amidas	48
3.4.1.	Derivados do iodeto de 2-cloro-1-me	
	til-piridínio	48
3.4.1.1.	Picrato de 1-metil-2-gli-	
	cilpiperidino-piridínio..	48
3.4.1.2.	Picrato de 1-metil-2-gli-	
	cilpirrolidino-piridínio.	53
3.4.2.	Derivados do 1-cloro-2,4-dinitroben	
	zeno	58
3.4.2.1.	1-glicilpiperidino-2,4-di	
	nitrobenzeno	58
3.4.2.2.	1-glicilpirrolidino-2,4-	
	-dinitrobenzeno	62
3.4.2.3.	1-glicilmorfolino-2,4-di-	
	nitrobenzeno	66
3.4.3.	Derivados do cloreto de picrila (1-	
	cloro-2,4,6-trinitrobenzeno	71
3.4.3.1.	1-glicilpiperidino-2,4,6-	
	trinitrobenzeno.....	71
3.4.3.2.	1-glicilpirrolidino-2,4,6	
	-trinitrobenzeno	75

3.4.3.3.	1-glicilmorfolino-2,4,6-trinitrobenzeno	79
3.4.4.	Derivados do 5-cloro-2,4-dinitrobenzeno-1-sulfonato de sódio	84
3.4.4.1.	1-cloro-5-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno ...	84
3.4.4.2.	1-cloro-5-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno ...	89
3.4.4.3.	1-glicilmorfolino-2,4,6-trinitrobenzeno	93
4.	SUMÁRIO	98
5.	SUMMARY	99
6.	BIBLIOGRAFIA	100
7.	ESPECTROS	104

ÍNDICE NUMÉRICO DOS ESQUEMAS DE FRAGMENTAÇÃO (ESPECTROS DE MASSA) E ESPECTROS DE IV, RMP E MASSA

ESQUEMAS DE FRAGMENTAÇÃO PROVÁVEIS (ESPECTROS DE MASSA) DOS SE
GUINTE COMPOSTOS

	Página
Esquema 1. Picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-pi ridínio	52
Esquema 2. Picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino- piridínio	57
Esquema 3. 1-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno...	61
Esquema 4. 1-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno..	65
Esquema 5. 1-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno....	70
Esquema 6. 1-glicilpiperidino-2,4,6-trinitrobenzeno	74
Esquema 7. 1-glicilpirrolidino-2,4,6-trinitrobenze- no	78
Esquema 8. 1-glicilmorfolino-2,4,6-trinitrobenzeno.	83
Esquema 9. 1-cloro-5-glicilpiperidino-2,4-dinitro - benzeno	88
Esquema 10. 1-cloro-5-glicilpirrolidino-2,4-dinitro- benzeno	92
Esquema 11. 1-cloro-5-glicilmorfolino-2,4-dinitroben zeno	96

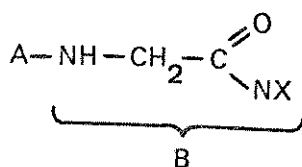
Espectro 7.2: R.M.P. (CCl_4) da N-cloroacetilpiperidina	106
Espectro 7.3: Massa do N-cloroacetilpiperidina	107
Espectro 7.4: I.V.(Nujol) do N-cloroacetilpirrolidina	108
Espectro 7.5: R.M.P. (CCl_4) do N-cloroacetilpirrolidina	109
Espectro 7.6: R.M.P. (CCl_4) do N-cloroacetilmorfolina.	110
Espectro 7.7: I.V.(filme em NaCl) do 1-glicilpiperidina	111
Espectro 7.8: R.M.P. (CCl_4) do 1-glicilpiperidina.....	112
Espectro 7.9: Massa do 1-glicilpiperidina	113
Espectro 7.10: I.V.(filme) do 1-glicilpirrolidina....	114
Espectro 7.11: R.M.P. (CCl_4) do 1-glicilpirrolidina..	115
Espectro 7.12: Massa do 1-glicilpirrolidina	116
Espectro 7.13: R.M.P. (CCl_4) do 4-glicilmorfolina....	117
Espectro 7.14: I.V.(KBr) do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio	118
Espectro 7.15: R.M.P.(acetona d_6) do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio.....	119
Espectro 7.16: Massa do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio.....	120
Espectro 7.17: I.V.(KBr) do picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio	121
Espectro 7.18: R.M.P.(DMSO- d_6) do picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio.....	122
Espectro 7.19: Massa do picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio	123
Espectro 7.20: I.V.(KBr) do 1-glicilpiperidino-2,4-di	

nitrobenzeno	124
Espectro 7.21: R.M.P.(CF ₃ COOH) do 1-glicilpiperidino- 2,4-dinitrobenzeno	125
Espectro 7.22: Massa do 1-glicilpiperidino-2,4-dinitro benzeno	126
Espectro 7.23: I.V.(KBr) do 1-glicilpirrolidino-2,4 - dinitrobenzeno	127
Espectro 7.24: R.M.P.(CF ₃ COOH) do 1-glicilpirrolidino 2,4-dinitrobenzeno	128
Espectro 7.25: Massa do 1-glicilpirrolidino-2,4-dini- trobenzeno	129
Espectro 7.26: I.V.(KBr) do 1-glicilmorfolino-2,4-di- nitrobenzeno	130
Espectro 7.27: R.M.P.(CF ₃ COOH) do 1-glicilmorfolino- -2,4-dinitrobenzeno	131
Espectro 7.28: Massa do 1-glicilmorfolino-2,4-dinitro benzeno	132
Espectro 7.29: I.V.(KBr) do 1-glicilpiperidino-2,4,6- trinitrobenzeno	133
Espectro 7.30: R.M.P. (CF ₃ COOH) do 1-glicilpiperidino -2,4,6-trinitrobenzeno	134
Espectro 7.31: Massa do 1-glicilpiperidino-2,4,6-tri- nitrobenzeno	135
Espectro 7.32: I.V.(KBr) do 1-glicilpirrolidino-2,4,6 -trinitrobenzeno	136
Espectro 7.33: R.M.P. (CF ₃ COOH) do 1-glicilpirrolidi- no-2,4,6-trinitrobenzeno	137

Espectro 7.34: Massa do 1-glicilpirrolidino-2,4,6-tri nitrobenzeno	138
Espectro 7.35: I.V. (KBr) do 1-glicilmorfolino-2,4,6- trinitrobenzeno	139
Espectro 7.36: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-glicilmorfolino- 2,4,6-trinitrobenzeno	140
Espectro 7.37: Massa do 1-glicilmorfolino-2,4,6-trini trobenzeno	141
Espectro 7.38: I.V. (KBr) do 1-cloro-5-glicilpiperidi no-2,4-dinitrobenzeno	142
Espectro 7.39: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-cloro-5-glicilpi peridino-2,4-dinitrobenzeno	143
Espectro 7.40: Massa do 1-cloro-5-glicilpiperidino-2, 4-dinitrobenzeno	144
Espectro 7.41: I.V. (KBr) do 1-cloro-5-glicilpirroli dino-2,4-dinitrobenzeno	145
Espectro 7.42: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-cloro-5-glicilpir rolidino-2,4-dinitrobenzeno	146
Espectro 7.43: Massa do 1-cloro-5-glicilpirrolidino-2, 4-dinitrobenzeno	147
Espectro 7.44: I.V. (KBr) do 1-cloro-5-glicilmorfoli no-2,4-dinitrobenzeno	148
Espectro 7.45: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-cloro-5-glicilmor folino-2,4-dinitrobenzeno	149
Espectro 7.46: Massa do 1-cloro-5-glicilmorfolino-2,4	

1. OBJETIVO

Tivemos como finalidade neste Trabalho, a síntese de novos compostos, que provavelmente, possam apresentar atividade biolôgica anticancerígena, tendo em vista, o fato de que trabalhos anteriores realizados pelo Prof. Miller, indicaram esta possibilidade em compostos do tipo:



onde A - anéis π -deficientes

NX - unidades nitrogenadas ligadas ao grupo carbonílico através do nitrogênio.

Estes foram obtidos a partir das seguintes unidades sintéticas ("synthons"):

a) anéis homo-e hetero-aromáticos π -deficientes (A) com um átomo de cloro ou grupo sulfonato lábil representados por Ar-LG^{N} e $\text{HetAr-LG}^{\text{N}}$ (LG^{N} = grupo nucleofugitivo).

b) glicil-amidas (B) derivadas de cloreto de cloroace

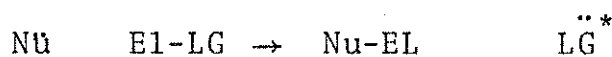
tila, pela substituição do cloro carbonílico com diversas ami
nas secundárias cíclicas e posteriormente o cloro alifático des
locado com amônia.

2. INTRODUÇÃO

Sendo o objetivo principal do trabalho a síntese de compostos aromáticos, via substituição nucleofílica, é conveniente destacarmos alguns aspectos sobre o assunto.

2.1. COMPARAÇÃO ENTRE AS REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA, ALIFÁTICA E A CARBONILA

A maior parte das reações S_N de interesse dos químicos orgânicos pode ser expressa através da equação geral.



na qual as cargas elétricas não são consideradas.

As classes mais comuns apresentam Nu negativo, ou neutro, e El-LG neutro; portanto, Nu-El é neutro ou positivo e LG é negativo.

De um modo geral, as reações de substituição nucleofíli

* Leaving Group, em português Grupo Nucleofúgico, Grupo Abandonador ou Grupo Fugitivo.

ca estão classificadas, segundo os seus mecanismos, em associativas (S_N2) e dissociativas (S_N1).

No processo dissociativo, a etapa determinante da velocidade é a heterólise do substrato eletrofílico. Esta etapa (que é de ionização para o caso comum de substrato neutro), corresponde à etapa lenta da reação, ou seja: $E1-LG \rightarrow E1^+ LG^-$. O eletrófilo catiônico ($E1^+$) formado possui um orbital vazio, e forma posteriormente uma ligação com o nucleófilo (comumente Nu^- ou Nu) em uma etapa rápida, que é a combinação: $E1^+ Nu^- \rightarrow E1-Nu$.

Não é necessário que um par de íons independentes ($E1^+$; LG^-) seja formado antes de iniciar a formação da ligação com o nucleófilo. Para o mecanismo ser conceitualmente dissociativo, é suficiente que o pico do perfil da coordenada de energia livre da heterólise, seja ultrapassado antes de iniciar a formação da ligação com o nucleófilo. Portanto, o nucleófilo não deve participar do Estado de Transição formado da etapa determinante.

O mecanismo é considerado como associativo (S_N2), quando há ao menos algum grau de formação de ligação entre o nucleófilo e o eletrófilo no Estado de Transição da etapa determinante da velocidade.

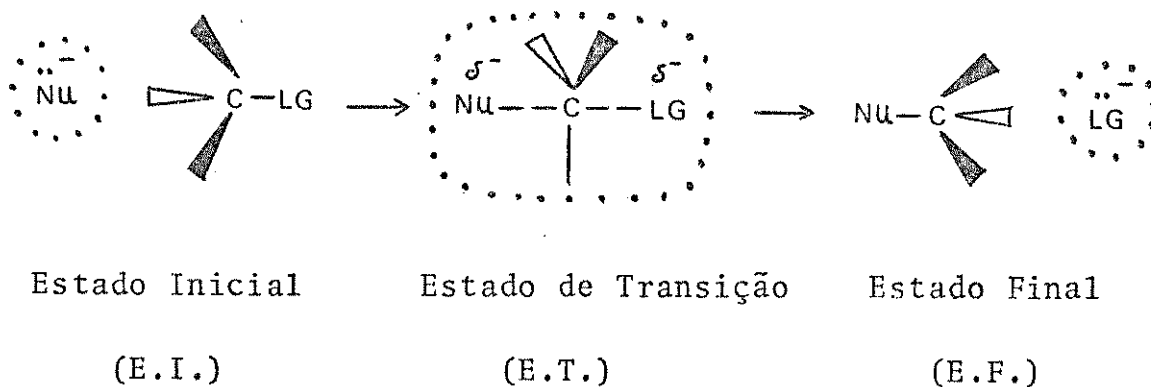
2.1.1. SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA

No caso das reações de substituição nucleofílica ao átomo de carbono alifático saturado, o substrato pode ser representado por R_3C-LG (onde $R=H$ ou grupo alquila). No Estado Inicial o carbono tem hibridização sp^3 , não possuindo orbital vazio.

2.1.1.1. Mecanismo associativo ou S_N2

É necessário que ocorra previamente algum grau de enfraquecimento da ligação ao grupo abandonador, para que a formação da ligação com o nucleófilo possa ser iniciada, mesmo no mecanismo associativo S_N2 limitante. À medida que o Estado de transição determinante se forma, ocorre um aumento síncrono na formação da ligação (Nu → R₃C) e na ruptura da ligação (LG de R₃C); porém, estas não são necessariamente equiparadas em grau de ordem de ligação. No Estado de Transição o átomo de carbono eletrofílico, centro da reação, está ligado parcialmente tanto ao nucleófilo quanto ao grupo abandonador. A hibridização desse átomo é sp²p sendo o orbital p ocupado pelos grupos nucleofílico e fugitivo.

Observa-se as diferenças entre os caminhos associativos e dissociativos através da comparação das figuras 1 e 2 que se seguem.



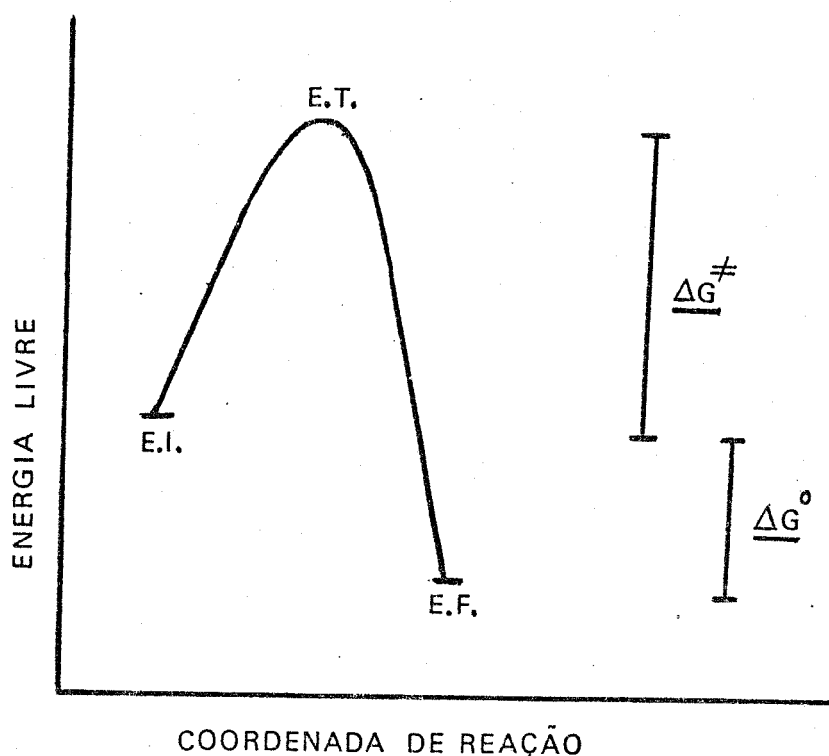


Fig. 1. Mecanismo associativo ou S_N2 em compostos alifáticos saturados (ilustrado com nucleófilo aniônico e eletrófilo neutro). $\blacktriangleright \triangleright \text{---}$; ligações acima, abaixo e no plano do papel. --- ; ligações parciais. As linhas pontilhadas em círculo representam a camada de solvatação dos íons.

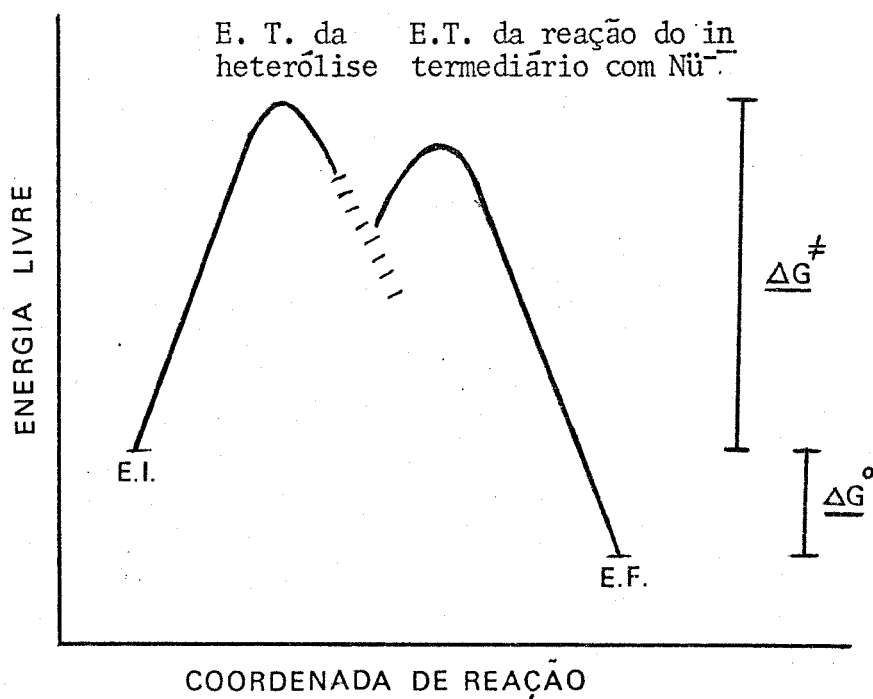
Nas reações denominadas de mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular limitante, a formação e quebra da ligação são tanto quanto possível síncronas e equiparadas em grau. Assim, a ordem de ligação total dos cinco grupos ligados ao átomo de carbono eletrofílico no Estado de Transição, formado

na etapa determinante da velocidade aproxima-se de quatro.

2.1.1.2. Mecanismo dissociativo ou S_N1

Nas reações que se processam por mecanismo S_N1 , o Estado de transição* é aquele da heterólise. Então, a ordem de ligação total dos quatro grupos ligados ao átomo de carbono eletrofílico no Estado de Transição da etapa determinante da velocidade é substancialmente menor que quatro, mas maior que três:

Estas reações podem ser ilustradas através da figura 2, mostrada a seguir:



* da etapa determinante

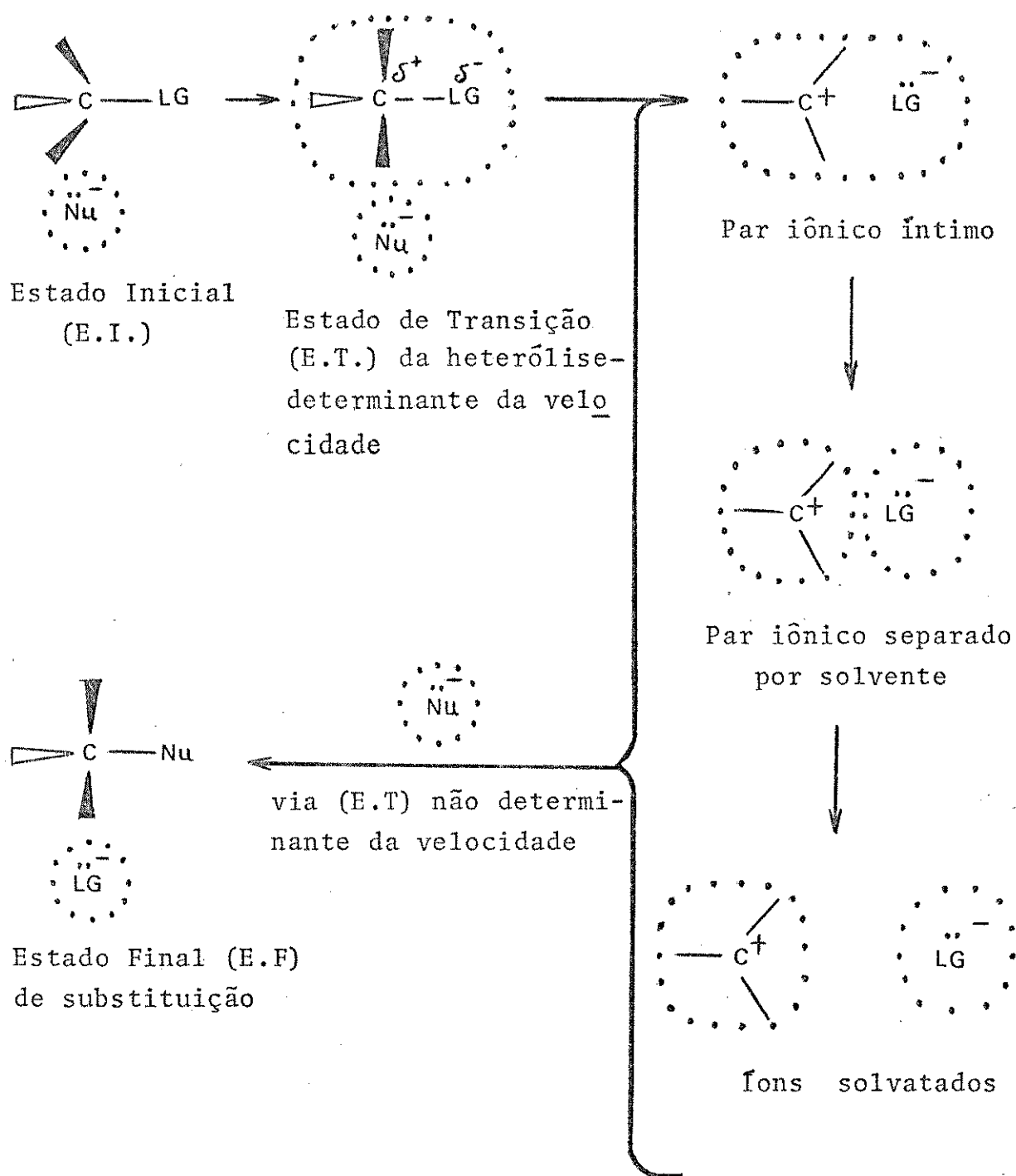


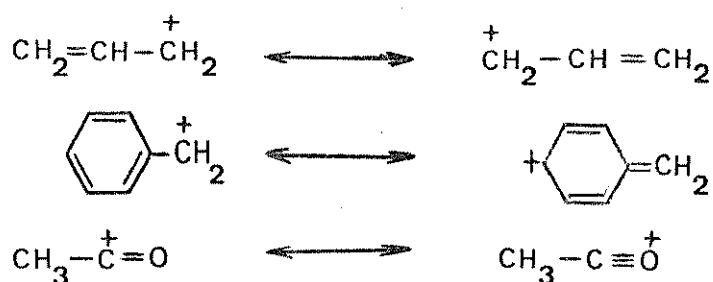
Fig. 2. O mecanismo dissociativo ou S_N1 em compostos alifáticos saturados (ilustrado com nucleófilo aniônico e eletrófilo neutro). As linhas pontilhadas, em círculo representam a camada de solvatação dos íons e dos íons em desenvolvimento.

2.1.1.3. Reações do tipo S_N1 - Semelhante

As reações de categoria intermediária são formalmente S_N2 pelo critério dado anteriormente, mas a ruptura da ligação procede bem acentuadamente e a um superior grau que a formação de ligação. Assim, a ordem de ligação total dos cinco grupos ligados ao átomo de carbono eletrofílico no Estado de Transição da etapa determinante é menor que quatro, porém maior que nas reações S_N1. Reações intermediárias deste tipo são chamadas, algumas vezes, de S_N1 - semelhante.

2.1.1.4. Fatores que favorecem o mecanismo S_N1

O mecanismo S_N1 será favorecido onde o íon carbônio obtido pela heterólise, forma-se em uma etapa com um valor baixo de energia livre de ativação e a energia livre de reação negativa, ou pouco positiva. É equivalente dizer que o íon carbônio, deve ser um eletrófilo fraco para a reação reversa. Isto corresponde a um valor relativamente baixo de afinidade eletrônica do íon carbônio e a uma ligação fraca C-LG^N. Exemplos deste tipo são particularmente encontrados em espécies que apresentam conjugação interna envolvendo a carga positiva (orbital vazio). Entre eles podemos citar os cátions alila, benzila e acetila:



Uma outra propriedade do íon carbônio que poderá contribuir para a diminuição da afinidade eletrônica é a presença de grupos ligados a ele, que possuem efeito indutivo +I. O caso muito estudado é o dos butilas terciários.

Outro fator é a força da ligação entre o eletrófilo e o grupo deslocado. No caso de ligações fortes, por exemplo a ligação C-F, a reação S_N1 é bem mais difícil que no caso de C-I onde a ligação é fraca facilitando a heterólise.

Outro aspecto a ser considerado é a energia de solvatação. A alta energia de solvatação e a elevada energia eletrostática das formas ionizadas, no estado de transição dipolar (desenvolvimento de íon) irão favorecer a heterólise.

Deve também ser lembrado que quando a formação do íon carbônio dá-se com grande alívio de tensões estéricas, o mecanismo S_N1 será favorecido.

2.1.2. SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

Após esta discussão geral sobre as reações de substituição Nucleofílica Alifática, deve ser enfatizada as reações de Substituição Nucleofílica Aromática relacionada com o trabalho desenvolvido.

2.1.2.1. Mecanismo S_N1 Ar

Não é difícil prever que reações S_N1 procedentes via espécies Ar^+ são inerentemente menos prováveis ocorrerem do que

são as reações S_N1 via espécies $Alif^+$. As principais razões são:

a) espécies Ar^+ (singlete) carecem de conjugação interna, envolvendo o sistema aromático π , tal como ocorre nas espécies $ArCH_2^+$. No Ar^+ o orbital vazio forma um ângulo reto, e não se sobrepõe com o sistema π . Dessa forma, a carga positiva permanece localizada num átomo de carbono trivalente, contribuindo para um alto valor de afinidade eletrônica de Ar^+ .

b) no processo da heterólise, o grupo deslocado sai com seus eletrons ligantes de uma ligação σ sp^2 e não sp^3 , isto é, de um átomo de carbono mais eletronegativo do que na série alifática, contribuindo assim para um alto valor de Afinidade Eletrônica de Ar^+ ;

c) a carga positiva de um cátion arila Ar^+ é provavelmente menos acessível para favorecer interações com moléculas de solvente que no caso com íons alquila ou cadeias laterais do grupo arila;

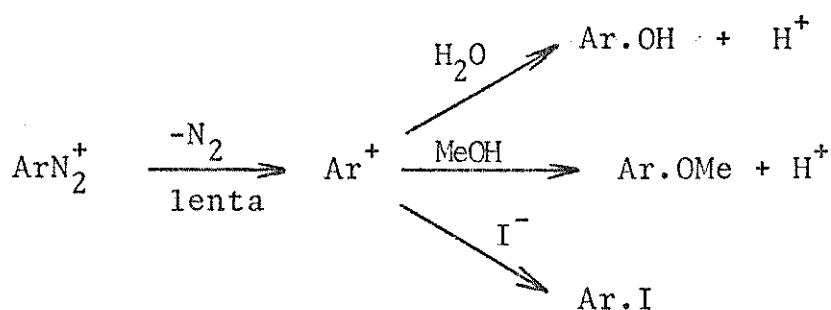
d) uma diminuição nas interações estéricas na passagem de $Ar-LG$ à $Ar^+ LG^-$ é menos provável ser significante que procedendo via $Alif-LG$ à $Alif^+ LG^-$. No primeiro caso, o número de átomos ligados ao carbono no centro da reação diminui de três para dois, enquanto que no último diminui de quatro para três.

e) geralmente as ligações $Ar-LG$ são mais fortes que as dos compostos $Alif-X$.

f) normalmente, os eletrons desemparelhados do LG entram em conjugação com o anel aromático reduzindo a polaridade da ligação $C-LG$. Deste modo, temos $Ar \rightarrow LG$.

De acordo com estes comentários, não existe uma evidência real em supor que o mecanismo $\text{ArS}_{\text{N}}1$ ocorra via espécie Ar^+ , embora se acredite que reações formalmente heterolíticas $\text{S}_{\text{N}}1$ de íon arenodiazônio, proceda via intermediários Ar^+ -semelhantes^{1a}.

As reações mais extensivamente estudadas que se processam via o mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ Ar, foram a decomposição não catalizada dos íons diazônio em água, para dar fenóis ou éteres fenólicos, nas quais a fase determinante da velocidade é a eliminação de nitrogênio do cátion diazônio seguida por reação rápida do cátion arila com o nucleófilo, sendo as velocidades de primeira ordem em ArN_2^+ e independentes da concentração do nucleófilo^{2a}.



O sucesso deste método (reação acima) consiste em que a energia necessária para a formação do cátion Ar^+ é contrabalançada pela energia ganha na formação do Nitrogênio (molécula).

2.1.2.2. Mecanismo de adição-eliminação ou ativado ($\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$)

É válido observar inicialmente, que compostos aromáticos consistem de um esqueleto de ligação σ , e acima e abaixo deste esqueleto existe uma nuvem relativamente difusa de elétrons π , formando um tipo "sandwich". Consideráveis interações

contrárias não-ligantes entre o sistema π e o reativo par eletrônico disponível de um nucleófilo podem ocorrer no benzeno e em muitos derivados simples, quando um nucleófilo aproxima-se de um átomo de carbono do anel potencialmente eletrofílico.

O benzeno e muitos compostos aromáticos simples são carentes de um grupo abandonador bastante móvel para que ocorra facilmente a substituição nucleofílica³. Havendo um grupo abandonador como único substituinte, por exemplo em compostos C_6H_5-LG , o carbono mais eletrofílico é aquele que possui o LG a ele ligado. Entretanto, em vista das interações repulsivas entre o sistema π e o nucleófilo; a menor polaridade de Ph-LG que ligações saturadas Alif-LG; a maior força de ligação Ph-LG que Alif-LG, etc., o ataque por um nucleófilo torna-se muito mais difícil em Ph-LG do que em compostos Alif-LG.

No entanto, a presença de grupos que retiram elétrons, convenientemente ligados (orto e para) ao sistema aromático ou a presença de heteroátomos em compostos aromáticos heterocíclicos π -deficientes irão facilitar a reação com nucleófilos, pois tais substituintes estabilizam os intermediários de reação; sendo portanto a substituição nucleofílica nos sistemas aromáticos facilitada por estes fatores mencionados acima.

A substituição de x por y (vide Figura 3 e Figura 4), em princípio pode processar-se através de duas maneiras: ou a reação se processa pela substituição síncrona (mecanismo de uma etapa); ou por um processo envolvendo um complexo intermediário relativamente estável (mecanismo de duas etapas).

O mecanismo síncrono bimolecular foi rejeitado pelas seguintes considerações: envolver geometria desfavorável (as ligações quebradas e formadas devem estar no mesmo plano do anel, e

o ataque pelo lado oposto não é possível) e energia desfavorável (uma etapa de alta energia é necessária ao invés de duas etapas de baixa energia do mecanismo de dois estágios). No sistema aromático não há uma possibilidade razoável de se formar meias-ligações lineares e opostas ao nucleófilo e ao grupo abandonador por meio de dois lóbulos de um orbital p não hibridizado, como é característico nas reações de substituições nucleofílicas alifáticas bimoleculares.

Além disso, em 1951, Zahler e Bunnett⁴ mostraram que a substituição nucleofílica bimolecular, com o mecanismo de uma etapa no átomo de carbono aromático é improvável pela mecânica quântica, enquanto que o mecanismo do complexo intermediário não só foi aceitável mas também suportado pelas significantes analogias com outros fenômenos.

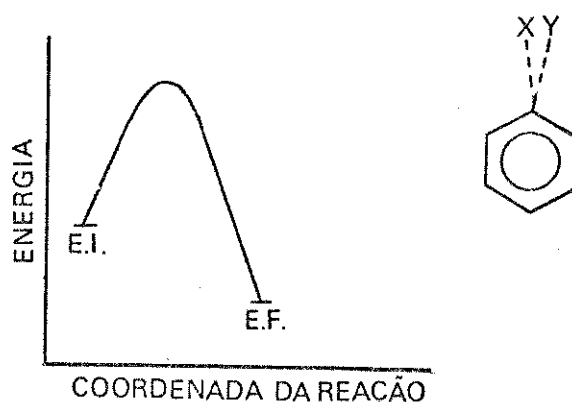


FIG. 3. Mecanismo síncrono

O mecanismo via um complexo intermediário tem sido reconhecido com bases experimentais, e com a formação de complexos de adição pela interação de reagentes nucleofílicos com substratos aromáticos altamente ativados⁵.

Os complexos intermediários ou complexos σ possuem hibridização sp^3 em torno do centro de reação. Ele é pelo menos

uma espécie metaestável e em casos propícios uma espécie estável, em cujo caso denomina-se "Complexo de Meisenheimer".

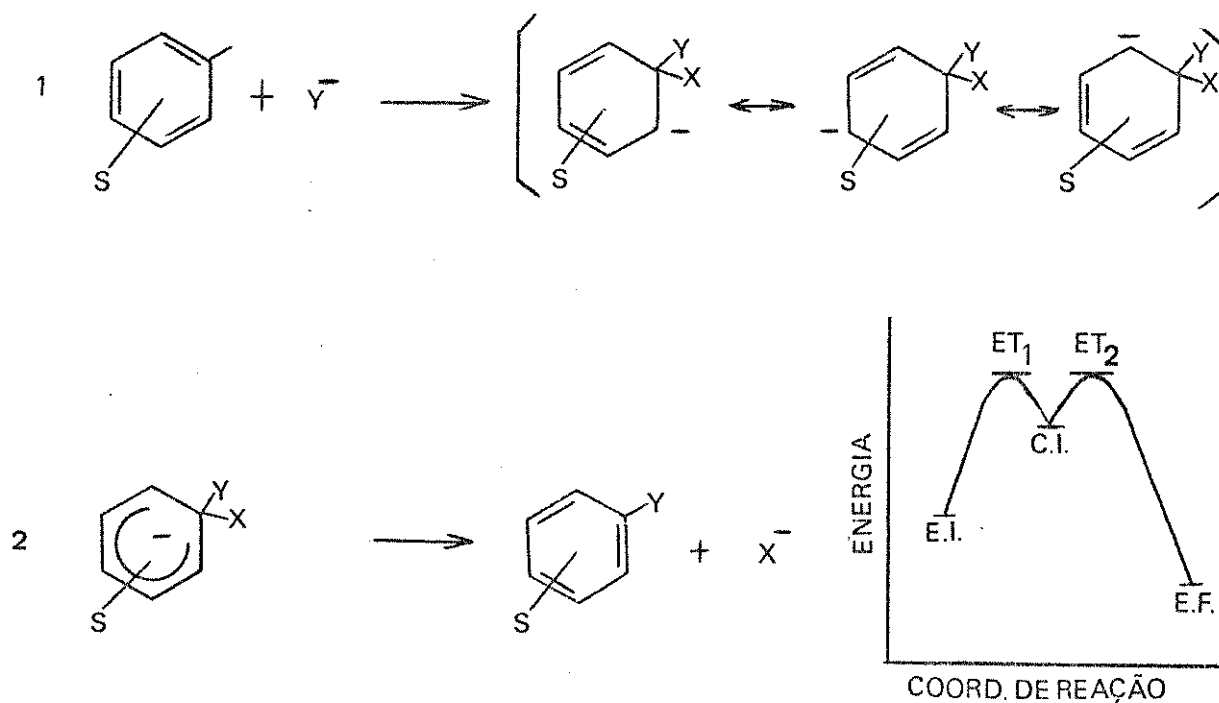
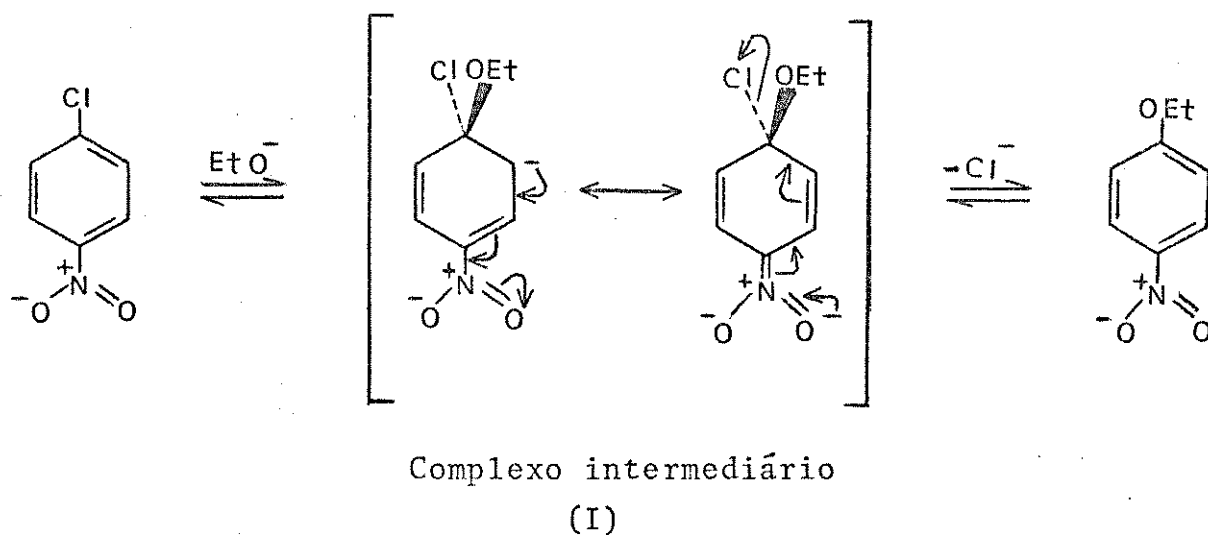


FIG. 4. Mecanismo via complexo intermediário.

Para uma reação do íon etóxido com 1-cloro-4-nitrobenzeno, o complexo intermediário teria a estrutura representada abaixo:



Estudos cinéticos de inúmeros exemplos confirmam a bimolecularidade desta reação. O fato de os cloretos e brometos reagirem em numerosos casos com a mesma velocidade mostra que nas reações de substituição nucleofílica se forma um intermediário verdadeiro como (I), o que não acontece nas de substituição nucleofílica alifática bimolecular, em que a ligação com o grupo que sai é rompida à medida que se forma a ligação com o grupo que entra. A ruptura da ligação carbono-halogênio não pode, em vista disso, estar envolvida na etapa determinante da velocidade, pois a ligação C-Cl é mais difícil de romper do que a sua análoga C-Br e seria de esperar, a priori, que o cloreto reagisse mais lentamente do que o brometo^{2b}.

Portanto, com base nesta, e em muitas outras evidências (como por exemplo, efeito do grupo abandonador, evidências isotópicas e a partir de catálise) as quais são incompatíveis com o mecanismo de uma só etapa, pode-se dizer que os substratos aromáticos que reagem pelo mecanismo normal ativado, envolvem a formação do complexo sigma^{6, 7}.

A formação de dois estados de transição (ET_1 e ET_2) é requerida pelo mecanismo via um complexo intermediário, podendo ser apresentado como mostra a Figura 5, sendo que os processos mais importantes que ocorrem durante a sequência das etapas da reação (utilizando o exemplo onde o nucleófilo é um ânion e o substrato é neutro) são⁸ :

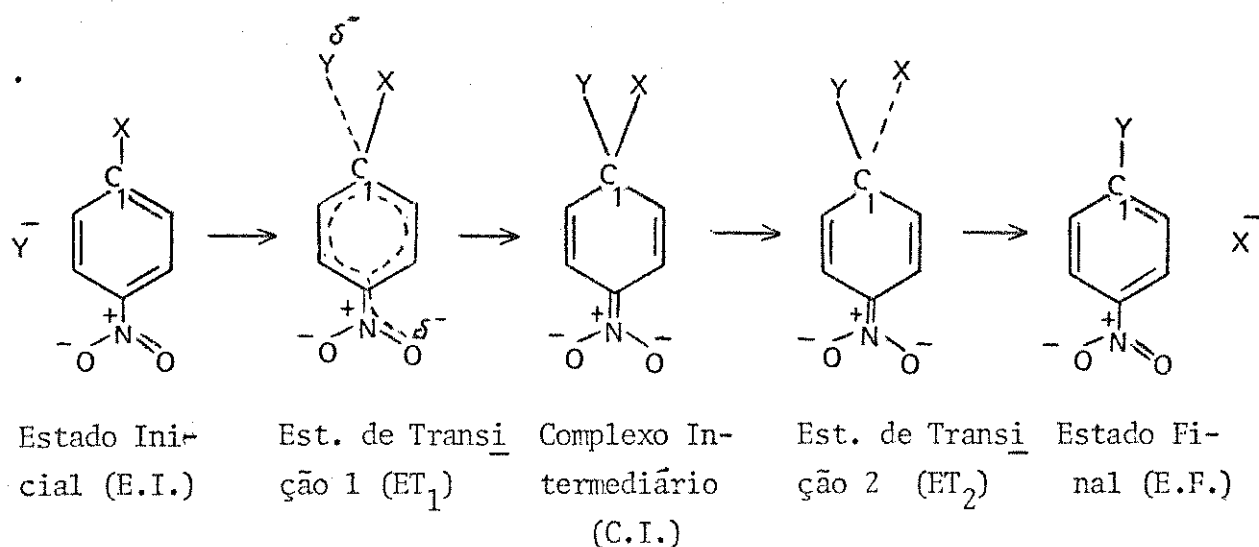


FIG. 5. Representação das etapas mais importantes de uma reação S_N^2Ar - via complexo intermediário

a) O nucleófilo Y^- aproxima-se do anel, pela lateral, formando inicialmente uma ligação iônica fraca com C_1 , porque este se apresenta com a nuvem de elétrons- π alterada, devido aos grupos substituintes (de efeitos -M do grupo NO_2) e a eletronegatividade de X (ligado a C_1). Esta etapa é afetada por efeitos estéricos, mas não muito, porque a aproximação de Y^- é pela lateral. A solvatação de Y^- é um fator que se opõe a esta etapa, e a energia livre total do sistema é aumentada. A força "doadora de elétrons" intrínseca do nucleófilo, pode ser relacionada à sua energia de ionização.

b) A configuração do C_1 varia de uma hibridização trigonal planar sp^2 para a tetraédrica sp^3 , e a carga negativa do sistema é distribuída pelo anel e substituintes. A variação da ligação C_1-Y , de iônica para covalente, é ajudada pela polarizabilidade de Y^- . A energia de solvatação de Y^- é perdida, mas há um ganho na energia de solvatação do íon ciclohexadieneto. O comprimento da ligação C_1-X varia de $Ar-x$ à $Alif-x$. Essa variação é dificultada pela conjugação.

c) Um estágio é alcançado, onde o sistema aromático transformou-se na estrutura ciclohexadieneto, e as ligações C_1-X e C_1-Y são de tipos idênticos e formam um plano, o qual forma um ângulo reto com o plano do anel. Este complexo intermediário é um ponto de mínima energia livre. Sua estabilidade depende de: grupos substituintes (que "retiram eletrons", contribuindo para a energia de ressonância total), da solvatação e das estabilidades das ligações covalentes C_1-X e C_1-Y e das estabilidades relativas como ânions. Este complexo pode ser metaestável ou em casos propícios estável.

d) A configuração de C_1 no CI (Complexo intermediário) começa a variar de uma hibridização tetraédrica sp^3 para uma trigonal sp^2 , isto é, a estrutura ciclohexadieneto começa a variar para a estrutura benzenóide. Ocorre o encurtamento da ligação C_1-Y , variando de $C_{Alif}-Y$ para $C_{Ar}-Y$, e o alongamento da ligação C_1-X , variando de $C_{Alif}-X$ covalente para iônica. A quebra da ligação C_1-x é afetada pela força da ligação C_1-X . A mobilidade intrínseca do grupo nucleofúgico pode ser relacionada à sua afinidade eletrônica. O efeito eletromérico realizado pelo grupo substituinte, se presente, também ajuda a retornar à estrutura benzenóide.

O ponto de máxima energia livre, corresponde a posição do estado de transição determinante da velocidade. Dependendo da posição dos Estados de Transição, ao longo do curso da reação (referente à coordenada da reação), os vários fatores mencionados acima assumem importância na determinação da velocidade da reação.

Na figura abaixo (Figura 6), os perfis de energia em função da coordenada de reação mostram os estados de transição acima mencionados:

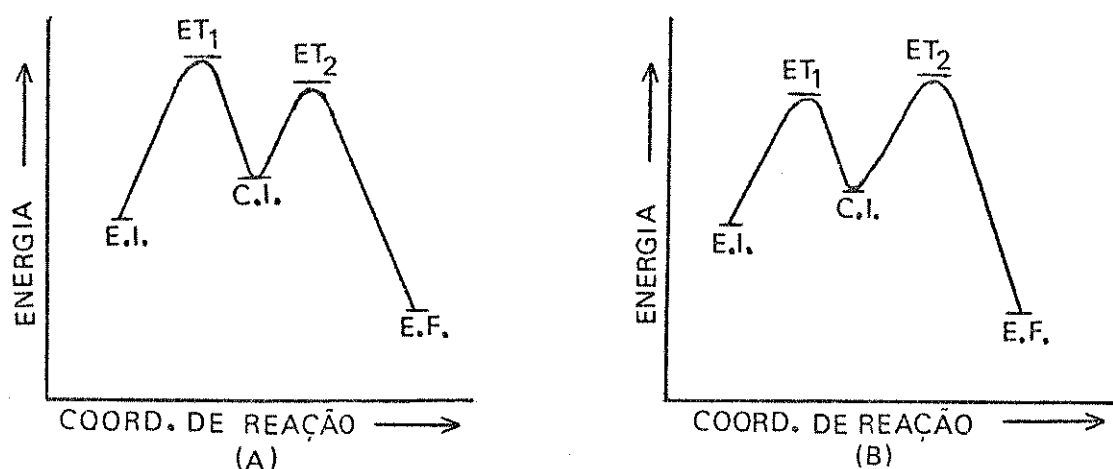


Fig. 6. Perfis energéticos de reações S_N2Ar - via complexo intermediário:

(A) O ET_1 controla a velocidade da reação.

(B) O ET_2 controla a velocidade da reação.

Em resumo, na substituição nucleofílica aromática bimolecular em duas etapas, o intermediário é um verdadeiro composto com um átomo de carbono tetraédrico e a carga negativa distribuída por todo o anel, sendo comparativamente estável e corresponde a um vale de energia. Na substituição nucleofílica alifática bimolecular, por sua vez, o intermediário em que o carbono se liga, tanto ao grupo atacante como ao grupo deslocado, considera-se um estado de transição, onde o carbono se encontra ligado a cinco átomos, que deve ser instável e corresponde portanto ao cume do pico de energia⁹.

2.1.2.3. Mecanismo eliminação-adição (Benzino)

É consistente que os compostos aromáticos mais simples,

mesmo que possuam grupos típicos deslocáveis por nucleófilos, não são facilmente susceptíveis ao ataque por reagentes nucleofílicos. Em determinadas condições, onde tais compostos reagem, a reação dá-se através de um mecanismo eliminação-adição, também chamado mecanismo benzino.

Existe a possibilidade de que haja condições nas quais um proton pode prontamente ser removido pelo reagente de Ar-LG, embora ele não possa deslocar LG por ataque ao átomo de carbono.

Uma vez o proton removido, é de se esperar que o grupo LG saia como LG^- numa reação de eliminação global. O efeito acidogênico de LG é essencialmente indutivo e devido ao processo bem conhecido de β -eliminação, pode-se esperar que a eliminação proceda como indica a Figura 7.

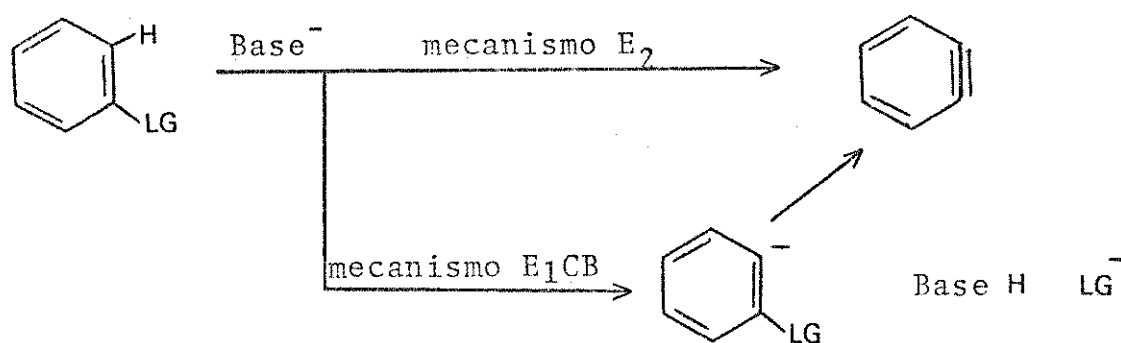


FIG. 7. Mecanismo via o intermediário benzino.

A eliminação pode proceder via um processo bimolecular síncrono (E_2) ou eliminação unimolecular da base conjugada formada inicialmente (E_1CB) que produz uma espécie com ligação tripla. Esta é análoga à formação de um alcino a partir de um composto vinílico:

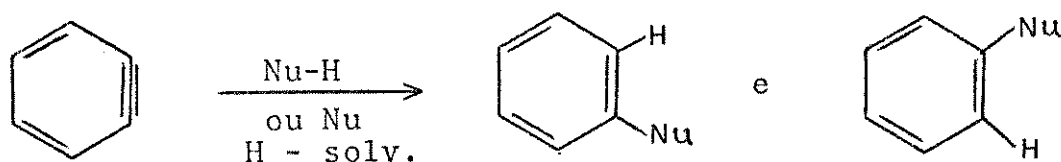


O composto com ligação triplíce ou arino, apesar de aromático deve ser uma espécie de alta energia devido à tensão angular de ligação ou uma ligação mais fraca $sp^2 - sp^2 \pi$.

Assim como os alcinos simples podem reagir com nucleófilos ou com eletrófilos, as espécies arino sendo de alta energia são capazes de reagir com nucleófilos presentes para formar um aduto. O reagente nesta etapa pode ser a base original então atuando como nucleófilo e/ou alguma outra espécie presente.

O resultado global da sequência eliminação-adição é uma substituição bimolecular. Este mecanismo EAS_N2 é algumas vezes conhecido como mecanismo benzino¹⁶.

O estágio da adição é o seguinte:



2.1.2.4. Comparação de sistemas orgânicos homo e heterocíclicos

A grande maioria de comparações de sistemas orgânicos homo e heterocíclicos são aquelas nos quais um ou mais átomos de carbonos em um anel é substituído por um átomo mais eletronegativo (nitrogênio sendo típico). Isto resulta em uma superior densidade eletrônica sobre esse átomo, com uma correspondente redução nos átomos de carbono restantes no anel^{10a}.

A deficiência eletrônica sobre os átomos de carbono do anel facilita a aproximação de um reagente nucleofílico. Ao contrário do sistema aromático π eletrônico em geral que é in

trinsecamente desfavorável à reação com nucleófilos quando comparado com eletrófilos pela ação repulsiva entre nucleófilos e os eletrons π . Está também mais particularmente relacionado à habilidade de um heteroátomo estabilizar o sistema arenídio dos estados de transição e complexo intermediário no qual, o sistema originalmente π eletrônico aromático (com alguns grupos conjugados ligados) é redistribuído, com os eletrons π deslocados sobre todos os átomos do anel. Isto é ilustrado na figura 8, pelos complexos intermediários nos exemplos de mecanismo S_N2 adição-eliminação.

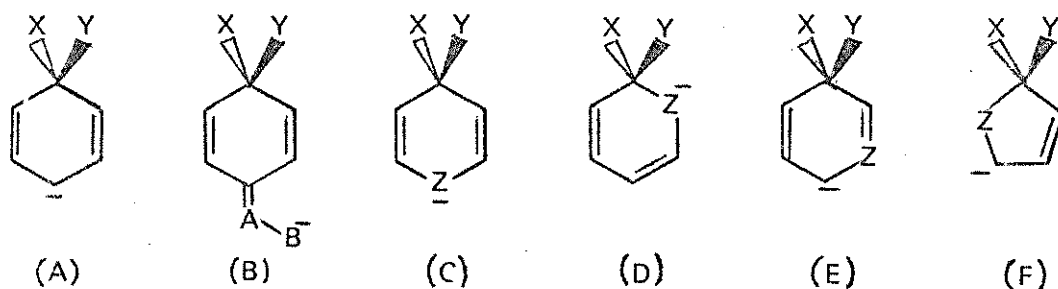


Fig. 8. Sistema arenídio. Complexos intermediário para reações de adição-eliminação S_N2 do benzenóide (A, B) e substratos heteroaromáticos (C, D, E, F).

Densidades eletrônicas podem ser calculadas por métodos de mecânica quântica ou deduzidas de teorias de deslocamento eletrônico, mas desde que a relação desta à reatividade não é uma direta, elas podem ser usadas somente para prever qualitativamente a ativação ou a desativação comparadas aos sistemas benzenóides e ordens de reatividade posicional. É fácil prever, por exemplo, que a substituição nucleofílica de um grupo abandonador apropriado na posição α ou γ nos anéis piridínicos é mais fácil do que na posição β , mas em todas as posições do anel piridínio são mais fáceis do que no anel benzênico. Para

substituição α ou γ ao heteroátomo, a carga negativa sempre associada com eletrons π deslocalizados de um sistema arenídeo, pode ser localizada substancialmente sobre o heteroátomo, enquanto que na β ao heteroátomo ou no benzeno, deve estar sobre o carbono. A reação mais fácil na posição β ao heteroátomo comparada aquela em um derivado benzênico, ocorre porque a carga negativa pode ser colocada sobre um átomo de carbono mais eletronegativo que nos benzenóides, pela ação do heteroátomo vizinho. Estes pontos são ilustrados na figura 8 C, D, E ($Z=N$). De um modo similar, pode-se predizer qualitativamente, diferenças em reatividade dependendo do próprio heteroátomo, por exemplo, em um sistema monocíclico, na ordem: $Z=O^+ > R-N^+ (R= \text{alquil ou hidrogênio}) > N-O^+ > N > C-H$.

Considerando que, heterocíclicos completamente aromáticos (caracteristicamente, anéis de seis membros no caso de sistemas monocíclicos), são classificados como π -deficientes, sendo relativamente susceptíveis à ataque por reagentes nucleofílicos. Uma baixa reatividade comparada com aquela dos derivados benzênicos simples, é esperada nos sistemas aromáticos π -excedentes (anéis de cinco membros com um heteroátomo no caso de sistemas monocíclicos) tais como furano, tiofeno e pirrol. Uma menor reatividade ocorre com o pirrol quando, como é comum, o reagente é também básico, e há formação da base conjugada do pirrol. Seu caráter π -excedente é devido a necessidade do par de eletrons não compartilhado do heteroátomo para formar o sexteto aromático, o que é indicado por cálculos teóricos. Mais diretamente, é prontamente visto que em estados de transição para reações S_N em alguma posição no anel de tais sistemas, a carga negativa do sistema arenídeo deve sempre estar sobre um

átomo de carbono e não sobre o heteroátomo. Também a diferença em energia de deslocalização do areno original e intermediários arenídeos, pode ser adversa nestes sistemas π -excedentes quase aromáticos, quando comparada com benzeno e os sistemas π -deficientes heteroaromáticos.

2.1.2.5. Sistemas heteroaromáticos monocíclicos π -deficientes e π -excedentes

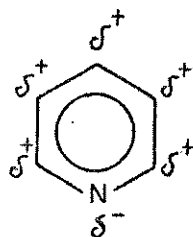
Compostos heteroaromáticos dividem-se comumente em duas classes chamadas π -excedentes e π -deficientes.

Os heteroaromáticos π -deficientes, reagem prontamente com reagentes nucleofílicos como esperado, especialmente, quando a posição de substituição é tal que a carga negativa do sistema heteroarenídeo pode ser colocada sobre o heteroátomo. Em contraste, nos heteroaromáticos π -excessivos que contêm um anel de cinco membros e somente um heteroátomo*, a densidade eletrônica é alta sobre os átomos de carbono do anel, e para substituição nucleofílica a carga negativa do sistema heteroarenídeo, não pode ser colocada sobre o heteroátomo. Isto implica em baixa reatividade em reações nucleofílicas, embora sejam facilitadas por catálise com cobre como com as espécies benzenóides menos reativas. Mesmo que a carga negativa possa ser colocada sobre um átomo de carbono vizinho a um heteroátomo (Figura 8), a

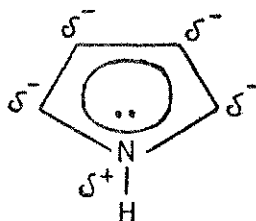
* Sistemas anelares poliheteroatômicos de cinco membros nas formas neutra ou positiva, não devem ser considerados como π -excessivos comparados com benzeno.

reatividade nas substituições nucleofílicas, de, por exemplo, monohalogenopirrois, mesmo na posição 2 a mais reativa, seria muito menor que na posição 3 da piridina, ainda que o efeito indutivo α do heteroátomo possa ser suficiente para aproximar a reatividade ao nível dos halogenobenzenos ^{10f}.

Na piridina, anel padrão de compostos heteroaromáticos, π -deficientes, além do esqueleto de ligação $sp^2\sigma$ (C-C e C-H) e o par de eletrôn do N, também num orbital sp^2 , cada átomo contribue igualmente com um eletrôn π para formar os três orbitais ligantes do sexteto aromático. Assim a aromaticidade não confere polaridade, mas os eletrons, especialmente os do sistema π são perturbados pelo nitrogênio que é mais eletronegativo do que os átomos de carbono. Como resultado os carbonos tornam-se eletrôn-deficientes.



Em contraste, no pirrol, anel padrão de compostos heterocíclicos π -excedentes, além do esqueleto de ligação $sp^2\sigma$ (C-C, C-H e N-H) cada átomo de carbono anelar contribue com um eletrôn dando um total de somente quatro eletrons para o sexteto aromático. O átomo de nitrogênio contribue com dois eletrons ao sistema π numa situação análoga à de coordenação. Desta maneira a formação do sexteto aromático confere ao nitrogênio uma carga positiva e aos átomos de carbono uma carga negativa. Esta polaridade é reduzida pelo fato que o nitrogênio é mais eletronegativo. Contudo, o átomo de nitrogênio fica eletrôn-deficiente e os átomos de carbono ficam eletrôn-excedentes.



De acordo com estes conceitos:

- a) piridina reage mais facilmente com nucleófilos do que com eletrófilos e o nitrogênio tem caráter básico.
- b) pirrol reage mais facilmente com eletrófilos do que com nucleófilos e o nitrogênio não tem caráter básico; a ligação N-H, contudo, tem caráter ácido.

2.1.2.6. Efeito de grupos substituintes

Quando uma molécula aromática apresenta um grupo substituinte, este afeta particularmente a distribuição dos elétrons π . Se como resultado de tal substituição, um ponto (ou pontos) na molécula é consideravelmente desprotegido de elétrons π , então o átomo do anel nesse ponto pode ser atacado por um reagente nucleofílico. Grupos ativos nesse sentido são os grupos eletrôn-atraentes, especialmente aqueles que atuam por mecanismos conjugativos (grupos -R).

A susceptibilidade de qualquer ponto particular para ataque, será aumentada quando:

- a) mais que um grupo ative a mesma posição no anel.
- b) um átomo ou grupo x ligado ao tal ponto forme X^- prontamente.

c) a reatividade nucleofílica do reagente atacante é aumentada.

Os efeitos polares dos grupos substituintes são particularmente influentes em sistemas aromáticos para alterar a reatividade de átomos de carbono. Em nitrobenzeno por exemplo o movimento eletrônico é como apresentado de I para II.



Os sinais positivos no anel são equivalentes à desproteção de eletrons π relativa ao benzeno e em consequência, são as posições o- e p- as mais susceptíveis à ataque nucleofílico. Ataque à posição m- é também facilitado, embora a uma menor extensão. Com o íon fenóxido entretanto, o movimento eletrônico, é assim demonstrado.



Os sinais negativos no anel são equivalentes à excessão de eletrons π relativa ao benzeno e consequentemente são nas posições o- e p- que um reagente nucleofílico é mais bloqueado. Ataque à posição m- é também dificultado, embora a uma menor extensão.

Neste trabalho o substituinte comumente usado é o grupo nitro. A estrutura do grupo nitro (representada na figura 9) é notadamente dipolar, sendo ligado ao substrato através do átomo de nitrogênio. Este grupo exige um efeito -I e um considerável

efeito -R, e como consequência, é fortemente ativante nas reações S_NAr quando está nas posições "orto" e "para", referentes ao centro de reação, no anel benzênico. Na posição "meta" ele ativa menos.

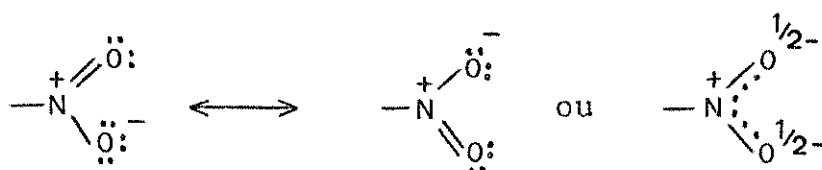


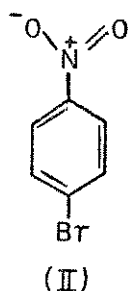
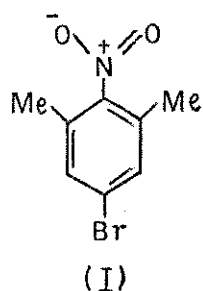
Fig. 9. Estrutura do grupo nitro (devido a retropolarização, as cargas são realmente menores do que as indicadas)

O efeito estérico do grupo substituinte nitro, na posição "orto", é mais evidente quando as duas posições "orto" estão ocupadas por grupos nitros, e esse efeito depende do grupo nucleofílico aumentando no sentido $F < Cl < Br < I$ ¹¹.

A causa do efeito ativante dos grupos aceptores de elétrons sobre os átomos de halogêneos nucleares, NO_2 especialmente, reside na sua capacidade de estabilizar intermediários por deslocalização. A presença de grupos nitro nas posições 2, 4 e 6 no cloreto de picrila $(NO_2)_3 \cdot C_6H_2Cl$, confere ao halogênio reatividade quase semelhante à de um cloreto de ácido, tão pronunciado é o seu efeito.

Para que os grupos nitro possam estabilizar, e desta forma ajudar na formação de intermediários, os orbitais π no átomo de nitrogênio do grupo NO_2 necessitam estar paralelos aos orbitais π do átomo adjacente de carbono nuclear. Para que isto aconteça, os átomos de oxigênio ligados ao nitrogênio também devem permanecer no plano do núcleo ou perto desse plano. Caso tais átomos sejam forçados a sair fora deste plano por fatores

estêricos, o grupo NO_2 torna-se ativador menos eficiente, pois seus efeitos indutivos são os únicos que podem então operar. Por isso o bromo em (I) é substituído muito mais lentamente do que no p-nitro-bromobenzeno (II), pois os grupos metila em o-, no primeiro caso, impedem que os átomos de oxigênio do grupo nitro fiquem coplanares com o núcleo e assim inibem a retirada de seus eletrons pelo efeito mesomérico ^{2c}.



2.1.3. SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA À CARBONILA

Entre os elementos o carbono tem uma eletronegatividade nem alta nem baixa. Assim, ligado a um elemento eletronegativo há polaridade $\overset{\delta^+}{\text{C}} - \overset{\delta^-}{\text{X}}$ e ligado a um elemento positivo há polaridade $\overset{\delta^-}{\text{C}} - \overset{\delta^+}{\text{X}}$. Assim, potencialmente o carbono reage como eletrófilo ou nucleófilo respectivamente ¹².

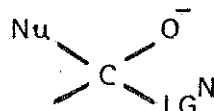
A função carbonila é o tipo mais conhecido de insaturação heteropolar $\overset{\delta^+}{\text{C}} = \overset{\delta^-}{\text{O}}$; tendo marcada deficiência eletrônica no carbono, e a polarização pode ser facilmente aumentada em certas reações. Assim, tem caráter fortemente eletrofílico. As reações com nucleófilos podem ser de adição ou substituição dependendo da ausência ou presença respectivamente, de um grupo nucleofugitivo no carbono do grupo carbonila.

Mesmo quando ocorrem substituições nucleofílicas há di

ferências quando relacionadas com S_N ao carbono saturado ($\text{>C}^{\delta+} - \text{LG}^{\delta-}$).

No caso de $\text{C}_{\text{sat}} - \text{LG}^{\text{N}}$ a reação passa através de um estado de transição $\text{Nu} \cdots \text{C} \cdots \text{LG}^{\text{N}}$.

No caso carbonílico, o estado de transição é similar ao intermediário tetraédrico



Assim, o fator de energia de ligação formada é mais importante no caso carbonila, mas a contribuição de polarizabilidade do nucleófilo é muito reduzida. Outrossim, interações eletrostáticas contribuem muito mais na carbonila. Na base destes conceitos e da aproximação termoquímica à força nucleofílica, conclue-se que nucleófilos pesados tem bom desempenho no caso saturado e os leves no caso carbonila.

Prevê-se que as reações S_N ao carbono aromático tem caráter intermediário. Assemelha-se ao carbonílico no sentido de ter maior ligação formada no estado de transição do que o caso alifático, mas faltam as contribuições eletrostáticas que favorecem nucleófilos leves.

2.2. NUCLEÓFILOS

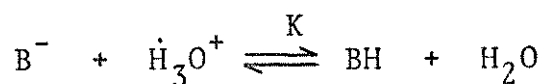
2.2.1. INTRODUÇÃO

Um reagente nucleofílico pode ser definido como aquele

que fornece um par de eletrons na formação de uma nova ligação entre ele mesmo e um outro átomo, no centro de reação do substrato (eletrofílico). Este doador de eletrons será quase sempre um ânion ou uma molécula neutra contendo um par isolado de eletrons. Lewis deu uma definição similar, e estas definições incluem reagentes básicos como definido por Brønsted. Há contudo alguma divergência no uso dos termos nucleofilicidade e basicidade. Diversos químicos usam o termo "nucleofilicidade" para velocidades de reações com bases; e o termo "basicidade" para equilíbrios, inclusive de reações com nucleófilos. Deve-se então falar "basicidade" para o carbono e nucleofilicidade para o hidrogênio.

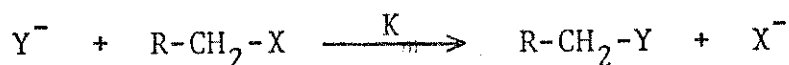
Entretanto, os termos "nucleófilo" e eletrófilo", e "ácido e base", tem significados geralmente acrescidos, e Miller e seus colaboradores^{10b} sugeriram que é mais claro e mais consistente falar de basicidade e nucleofilicidade cinética e termodinâmica, assim como, por exemplo, os efeitos estéricos sobre velocidades e equilíbrio são distinguidos como cinético e termodinâmico.

Desta forma, a basicidade é nucleofilicidade termodinâmica em relação ao hidrogênio, enquanto que nucleofilicidade cinética em relação a um átomo eletrofílico. Portanto, na reação abaixo, a constante de equilíbrio K é uma medida da basicidade de B⁻, ou seja,



ao passo que a constante de velocidade K da equação abaixo é uma medida da reatividade nucleofílica de y⁻ em relação ao carbono alifático saturado, isto é, quanto maior K, maior será o

poder nucleofílico:



Em uma substituição nucleofílica bimolecular, a qual passa por um estado de transição simples, a nucleofilicidade cinética envolve, tanto a formação da ligação com o nucleófilo quanto a ruptura da ligação com o grupo deslocado. Ambas são direta e marcadamente envolvidas na reatividade do nucleófilo. São encontrados exemplos deste tipo nas reações de S_N2 em carbno alifático saturado.

Em uma reação bimolecular passando por um complexo intermediário e dois estados de transição, comumente aceita como padrão de reações S_N2 aromáticas ativadas (tanto quanto S_E e S_N aromáticas), onde a formação do primeiro estado de transição é etapa determinante da velocidade, a nucleofilicidade cinética envolve a formação da ligação pelo nucleófilo sem ruptura da ligação com o grupo deslocado, não havendo portanto influência do nucleófilo na etapa de ruptura, muito embora a sua eletronegatividade possa influir, se for suficientemente alta, no abaixamento da energia de ativação, na etapa de formação da ligação. No caso onde a formação do segundo estado de transição é a etapa determinante da velocidade, os fatores que resultam da ruptura da ligação, estarão diretamente envolvidos, e a situação assemelha-se com aquelas reações que passam por um estado de transição simples..

Os nucleófilos podem ser divididos em dois grupos: grupos dos nucleófilos aniônicos e grupo dos nucleófilos neutros.

Há diferenças marcantes nos valores dos fatores que influenciam na reatividade dos nucleófilos aniônicos (N.A), quan

do comparados com os nucleófilos neutros (N.N)^{10c}. Os N.A. apresentam uma energia de ionização bem menor do que os N.N., e isto confere uma maior reatividade para o N.A. As energias de ligação não têm uma influência muito significativa, na comparação das reatividades do N.A. com N.N., embora elas sejam importa^{ntes} em termos absolutos. As energias de solvatação dos N.N. e dos N.A. são também bem diferentes, sendo que a somatória dos valores, envolvendo os vários estágios da reação (desde o E.I. ao E.F.), dá um resultado favorável à reatividade dos N.N. em comparação aos N.A.

Em relação a estes fatores gerais o efeito eletrônico de grupos ligados ao centro nucleofílico mostra-se principalmente ao modificar a energia de ionização, e a energia de ligação formada entre os centros nucleofílicos e eletrofílicos.

Os nucleófilos, ainda podem ser classificados segundo a posição do átomo central, na tabela periódica. O átomo central, nos nucleófilos leves, pertence à primeira fila da tabela periódica, por exemplo: O, N; enquanto que nos nucleófilos pesados, pertence as demais filas da tabela periódica, exemplificando o S, Se¹³.

2.2.2. NUCLEOFILICIDADE

As reações S_NAr têm, em geral, um grau relativamente alto de formação de ligação no desenvolvimento dos estados de transição. A polarizabilidade do reagente então destaca-se me

nos do que nas reações $S_N\text{Alif.}$, ao passo que a extensão da ligação formada é de importância chave.

Em termos de aproximação HSAB, o substrato padrão exemplificando reações $S_N\text{Ar}$, é relativamente duro. Entretanto, quanto mais reativo o substrato escolhido, "mais mole" ele é.

Os principais fatores condutivos à alta força de um nucleófilo, em reações $S_N\text{Ar}$, são:

- a) - que ele forme uma ligação forte com o átomo de carbono eletrofílico do anel.
- b) - que ele tenha um baixo valor de energia de ionização.
- c) - (i) que um reagente aniônico tenha baixa energia de solvatação.
(ii) que um reagente neutro forme um intermediário com alta energia de solvatação.

Variações concorrentes de entropia necessitam ser favoráveis ou não muito adversas.

Nucleófilos da primeira fila se desempenham relativamente bem em reações $S_N\text{Ar}$, porque formam ligações fortes. Como nucleófilos aniônicos, seus pequenos tamanhos levam a uma alta energia de solvatação e este é um fator adverso. Estes ganham particularmente, portanto, quando a reação é conduzida em um solvente aprotônico, no qual suas energias de solvatação são consideravelmente reduzidas. Como nucleófilos neutros, nucleófilos pequenos da primeira fila tem uma vantagem em que os in

intermediários $\text{Nu}^+--(\text{e Nu}^-)$, os quais eles formam, têm relativamente altos valores de energia de solvatação e isto é vantajoso no curso tomado da reação.

Nucleófilos da primeira fila apresentam baixa polarizabilidade relativamente, mas este não é um fator adverso maior em reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Entretanto, em reações com menos formação de ligação no estado de transição determinante de velocidade como por exemplo reações S_{N} ao carbono saturado - estes são substratos "mais moles" na aproximação HSAB - é um fator mais adverso. Ao mesmo tempo a forte ligação formada é um fator menos favorável. Assim nucleófilos pesados, os quais são mais polarizáveis, mas formam ligações mais fracas ao carbono do que os nucleófilos leves (primeira fila) são nucleófilos cinéticos mais fortes em $\text{S}_{\text{N}}\text{Alif.}$ do que em $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, isto é, com os substratos "mais moles".

É conveniente enfatizar novamente que nucleófilos neutros podem ser reagentes efetivos somente como uma consequência de alta energia de solvatação dos intermediários de reação (ou de outra maneira, ganhar energia eletrostática). A relativa reatividade das aminas (o mais importante dos reagentes neutros) em reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ é, entretanto, amplamente correlacionada com os valores de energia de ionização; embora modificada pelos termos de energia de ligação e solvatação. Ocorre usualmente alguma modificação posterior devido a fatores estéricos, embora não necessite ser grande. Em reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de requerimentos estéricos moderadamente baixos, a ordem de reação $\text{Me}_3\text{N} < \text{NH}_3 < \text{MeNH}_2 < \text{Me}_2\text{NH}$, por exemplo, prova a análise acima.

O efeito acentuadamente marcante, de uma troca de solvente protônico à aprotônico em reações de nucleófilos aniônicos com substratos neutros é novamente enfatizada também. Assim,

segue-se que o intermediário benzenídeo, embora aniônico é maior do que o reagente, tendo então menor energia de solvatação e perde menos na mudança de um solvente protônico à aprotônico.

Reações de nucleófilos neutros com substratos neutros necessitam solventes polares, ou ao menos, polarizáveis, para se processarem rapidamente. Isto é, proporcionar a grande energia de solvatação requerida para conduzir à energéticas correspondendo à reações fáceis. Entretanto, não há a mesma diferença entre solventes polares protônicos e aprotônicos como ocorre nas reações anion-substrato neutro, devido a que, solventes polares aprotônicos são bons solventes para centros catiônicos. É somente com centros aniônicos que eles são menos efetivos do que solventes protônicos; e a diferença é grande somente para centros aniônicos relativamente pequenos.

Desse modo embora reações reagente neutro-substrato neutro sejam mais rápidas em solventes protônicos como uma classe do que em solventes polares aprotônicos, a diferença não é tão grande como se esperaria¹⁴.

2.2.3. REATIVIDADE DOS NUCLEÓFILOS NEUTROS

Reações de nucleófilos leves neutros são contudo, em geral, de segunda ordem, não sendo sujeitas à catálise básica, e apresentam a seguinte ordem de mobilidade de grupo $F > Cl > Br > I$ ^{10d}. É deduzido que os níveis de energia dos estados inicial e de transição 1 para reações destes nucleófilos são suficientemente altos para formação do estado de transição 1 ser determinante

mesmo com fluor compostos, para os quais os níveis do estado de transição 2 são relativamente altos.

Recordando que os complexos intermediários, formados nas reações S_NAr pela coordenação inicial dos nucleófilos neutros $\ddot{Y}$ com substratos neutros $Ar-X$, são espécies $Y-\overset{+}{B}zd-X$, e desde que grupos catiônicos têm alta mobilidade, a reação reversa deve ser relativamente fácil. A carga positiva permanece sobre o átomo nucleofílico, a menos que ela seja perdida pela transferência de um proton ionizável, ligado à Y^+ a uma outra molécula do reagente atuando como uma base, ou a carga seja deslocada como ocorre em alguns poucos casos especiais. Transferência de proton produz intermediários correspondentes aqueles formados por nucleófilos aniônicos Y^- , com conseqüente redução da facilidade da reação reversa.

Há algumas outras características destas reações dignas de comentário:

- Primeiro, a despeito da afirmação geral acima, algumas reações se apresentaram sujeitas à catálise básica geral.

- Segundo, os nucleófilos neutros mais comuns e investigados são aminas e seu padrão de reatividade, $NH_3 < RNH_2$, $R_2NH > R_3N$ e $RNH_2 > ArNH_2$ (incluindo a comparação de espécies alifáticas e heteroaromáticas tais como piperidina e piridina) não é absoluto.

- Terceiro, muito importante é que os valores de $\Delta S^\ddagger$ para reações de nucleófilos neutros com substratos neutros são muito mais negativos, que aqueles para reações de nucleófilos aniônicos.

2.2.4. REATIVIDADE DE AMINAS

Em reações de aminas volumosas os efeitos estéricos podem ser grandes, sendo as diferenças intrínsecas na reatividade mais claramente visualizadas, comparando-se os membros das séries NR_3 onde $\text{R}=\text{H}$ ou Me , para o qual as razões de reatividade são da ordem de $\text{NH}_3(1)$, $\text{MeNH}_2(10^3)$, $\text{Me}_2\text{NH}(10^4)$; $\text{Me}_3\text{N}(10^{-1})$. Este não é um padrão óbvio. Com o mesmo átomo nucleofílico, o fator energia de ligação é relativamente o menor, como se pode observar das energias de dissociação $\text{MeNH}_2(79)$, $\text{Me}_2\text{NH}(73)$, $\text{Me}_3\text{N}(69)$ e Me_4N^+ , considerando também como sendo $69 \text{ K cal.mol}^{-1}$. Assim, chega-se à ordem de reatividade $\text{NH}_3 > \text{MeNH}_2 > \text{Me}_2\text{NH} = \text{Me}_3\text{N}$. A ordem de energia de solvatação das espécies do tipo $-\text{N}^+-\text{Bzd-X}$ é: $\text{H}-\text{NH}_2^+ > \text{H}-\text{NHMe}^+ > \text{H}-\text{NMe}_2^+ > \text{Me}-\text{NMe}_2^+$. A reatividade de aminas está então na mesma ordem e estas diferenças são grandes. Um outro fator é, contudo, na direção oposta, isto é, o termo energia de ionização. Os valores são: $\text{NH}_3(234)$; $\text{MeNH}_2(207)$; $\text{Me}_2\text{NH}(190)$ e $\text{Me}_3\text{N}(180) \text{ K cal.mol}^{-1}$, e isto favorece a ordem $\text{Me}_3\text{N} > \text{Me}_2\text{NH} > \text{MeNH}_2 > \text{NH}_3$. Ainda que, por conseguinte, a ordem $\text{NH}_3 < \text{MeNH}_2 < \text{Me}_2\text{NH} > \text{Me}_3\text{N}$ é facilmente compreensível como um resultado dos termos discutidos acima, ela não poderia ter sido predita com alguma certeza.

Podemos similarmente considerarmos o par MeNH_2 e PhNH_2 . As energias de dissociação de ligação Me-NHMe e Me-NHPh de 73 a $60 \text{ K cal.mol}^{-1}$, são relevantes, e valores similares podem ser assumidos para ligações $\text{Me-NH}_2\text{Me}$ e $\text{Me-NH}_2\text{Ph}$. Valores então, em geral acordo com uma diferença de 10 Kcal.mol^{-1} , entre a ligação C-OMe e C-OPh . As espécies $\text{Ph-NH}_2^+-\text{Bzd-X}$ são menos solvatadas que $\text{Me-NH}_2^+-\text{Bzd-X}$, e isto leva à ordem de reatividade

$\text{MeNH}_2 > \text{PhNH}_2$. Ainda que as diferenças em entropia de solvatação possam minimizar isto, as contribuições estéricas favorecem MeNH_2 . Em contraste, a energia de ionização da anilina é substancialmente menor que aquela da metilamina, sendo os valores 178 e 207 K cal.mol⁻¹, e isto favorece a anilina.

A ordem experimental $\text{PhNH}_2 < \text{MeNH}_2$ é assim também, claramente compreensível como um resultado destes termos, mas novamente, não poderia ter sido predita com alguma certeza^{10e}.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. EQUIPAMENTOS

— Os espectros de absorção no infra-vermelho (IV) foram tirados em um espectrômetro Perkin-Elmer, modelo 337, em pastilha de KBr (1,5% do composto) e em filme com cela de NaCl. Foram utilizadas como referência as absorções em 1601,8 e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

— Os espectros de ressonância magnética protônica (RMP) foram obtidos em um espectrômetro Varian T-60, utilizando-se tetrametilsilano, como padrão interno. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades $\delta(\text{ppm})$ e as constantes de acoplamento em Hz. As letras s, d, t, m foram utilizadas para designar bandas simples, duplas, triplas e múltiplas, respectivamente. Alguns espectros tiveram seus valores multiplicados por um fator 1,07 para correção, devido a um desajuste no aparelho.

— Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro de massa de baixa resolução, tipo quadrupolo, marca Finnigan, modelo 1015 S/L.

— As análises elementares foram efetuadas pela Profa. Dra. Riva Moscovici (Instituto de Química da Universidade de São Paulo).

— Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Mettler PF-5 Carl Zeiss e não sofreram correções.

3.2. SOLVENTES

a) Metanol

Foi utilizado metanol p.a da Carlo Erba, teor de água máximo 0,2%, ponto de ebulição 64,50°C.

b) Etanol

Etanol R.P.E. Carlo Erba, ponto de ebulição 78,5°C.

c) Acetona

A procedência da acetona foi da Merck.P.A., ponto de ebulição 55,5 - 57,0°C.

d) Benzeno

Benzeno p.a. Carlo Erba, ponto de ebulição, 80,0°C.

e) Cloreto de Metileno

Cloreto de metileno QEEL - Indústrias Químicas S.A., ponto de ebulição 39,8°C.

f) N,N-dimetilformamida

N,N-dimetilformamida R.P Carlo Erba, ponto de ebuli
ção 152 - 154°C.

g) Éter etílico

Foi usado éter etílico tratado da seguinte maneira: se
co com cloreto de cálcio e destilado. Foi adicionado o sódio
metálico e deixado formar hidrogênio. Cessada a formação de hi
drogênio, foi decantado e novamente destilado.

3.3. PREPARAÇÕES DOS REAGENTES3.3.1. IODETO DE 2-CLORO-1-METIL-PIRIDÍNIO¹⁵

2-cloropiridina (11,3 g) foi tratado com iodeto de meti
la (6,2 ml) à -10° por 4 semanas, formando cristais amarelo.
Estes foram separados por filtração, bem lavado com acetona e
seco sob vácuo, para dar o iodeto de-2-cloro-1-metil-piridínio.
P.F. 205-206° (decomp) (lit 207°).

Obtido : 184 (decomp) 204,4° (fusão)

3.3.2. 1-CLORO - 2,4-DINITROBENZENO

Foi utilizado o produto comercial, sendo recristalizado em etanol com carvão ativo, obtendo-se cristais amarelo-pálidos; com ponto de fusão igual a 49,8 - 51,3°C.

3.3.3. CLORETO DE PICRILA (1 - CLORO - 2,4,6-TRINITROBENZENO)¹⁷

14,0 g de ácido pícrico comercial (contendo 15% de H₂O) foi adicionado a uma solução composta de 40 ml de POCl₃ e 7 ml de piridina. A temperatura foi aumentada lentamente até atingir 120 - 125°C, onde permaneceu por 1 hora. Depois de fria, a mistura foi derramada sobre gelo, formando cristais incolores, que foram recristalizados em etanol. P.F. = 79 - 80°C, (literatura P.F. = 83°C. Rendimento 70%).

3.3.4. 5-CLORO-2,4-DINITROBENZENO-1-SULFONATO DE SÓDIO¹⁸

À 10,0 g de 1,5-dicloro-2,4-dinitrobenzeno^(*) dissolvido em etanol, foram adicionadas 5,5 g de sulfito de sódio em 20 ml de água (ou equivalente do sal hidratado). Após refluxo de 2 horas, evaporou-se sob vácuo, extraíndo-se o produto desejado com acetona, o qual foi isolado por concentração do extrato e seco sob vácuo. O produto não fundiu abaixo de 300°C. Rendimento 70%.

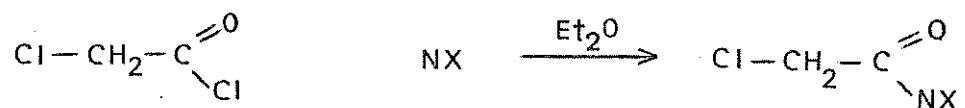
* 1,5-dicloro-2,4-dinitrobenzeno¹⁹

A uma solução bem agitada de 140,0 g (1,386 moles) de

nitrate de potássio em 500 ml de ácido sulfúrico concentrado é adicionado de uma vez 100,0 g (0,680 moles) de m-diclorobenzeno. A temperatura da mistura de reação eleva-se durante poucos minutos à 135 - 140°, então abaixa lentamente para 125°. A mistura agitada é mantida a 120 - 135° por uma hora adicional. Após a mistura reacional ter sido esfriada para 90° é vertida sobre 1,5 Kg de gelo picado. O produto precipitado é coletado por filtração sucção, escoado bem sobre o funil, e dissolvido em cerca de 1 litro de etanol 95% em ebulição. Uma pequena quantidade de impureza insolúvel é removida por filtração da solução quente através de um papel de filtro, e o produto é permitido cristalizar no refrigerador a cerca de 0°. O rendimento de agulhas amarela é 112 - 115 g (70 - 71,5%) P.F = 103-104°, (lit. 103-104°).

3.3.5. CLOROACETAMIDAS

As cloroacetamidas foram obtidas a partir do cloreto de cloroacetila com as respectivas aminas (NX) entre 0 e -5°C, de acordo com a equação geral.



onde NX = piperidina, pirrolidina e morfolina.

OBS: É necessário um cuidado todo especial para com as cloroacetamidas, pois as mesmas possuem uma alta capacidade de penetração cutânea, causando dolorosas irritações que não permitem a eficiência de qualquer medicamento. Sua ação é também senti

da fortemente nas vias respiratórias, podendo causar irritações sangrias.

3.3.5.1. N-cloroacetilpiperidina²⁰

25,0 g (0,293 moles) de piperidina são dissolvidos em 150 cc de éter seco livre de álcool e esfriada a cerca de -5°C. A solução é agitada vigorosamente e mantida abaixo de 0°C enquanto que uma solução de 12 cc de cloreto de cloroacetila em éter seco livre de álcool é gotejada. Após deixar permanecer por um pequeno tempo o precipitado de hidrocloreto de piperidina é filtrado, lavado com éter seco, e o filtrado é concentrado para pequeno volume. 16,3 g de cloroacetopiperidina são obtidas do resíduo e destilada tendo ponto de ebulição igual a 149 - 153° sob uma pressão de 17mm. A maior parte da substância destila a 151°. Espectro de absorção no infra-vermelho: Espectro 7.1, 2950-2850 (-C-H), 1630(-C=O) e 800-600 (C-Cl) cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: Espectro 7.2, $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,64 (5,6H), 3,47 (S,4H), 3,98 (S,2H); espectro de massa: Espectro 7.3, M^+ em m/e 161.

3.3.5.2. N-cloroacetilpirrolidina²¹

O procedimento desenvolvido na sua preparação foi feito de modo análogo ao N-cloroacetilpiperidina.

A uma solução agitada mecanicamente de 40,5 g (0,569 moles) de pirrolidina em 550 ml de éter seco foi gotejada a -5°,

uma solução de 32,0 g (0,283 moles) de cloreto de cloroacetila, em 110 ml de éter seco, depois a mistura foi agitada 3 horas a 20°, sendo o hidrocloreto de pirrolidina separado por filtração e o filtrado destilado a 94°C a uma pressão igual a 0,5mm. P.F= 48 - 50°. Rendimento obtido 63%. Espectro de absorção no infra-vermelho: Espectro 7.4, 2980-2880 (-C-H), 1650 (-C=O) e 880 - 600 (C-Cl) cm^{-1} ; ressonância magnética protônica: Espectro 7.5, $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,95 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,98 (S, 2H).

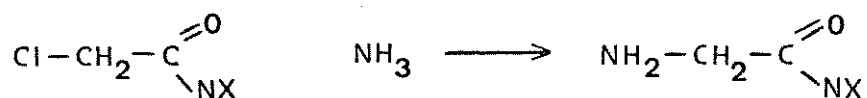
3.3.5.3. N-cloroacetilmorfolina²²

Sua obtenção foi realizada similarmente às cloroacetamidas acima mencionadas.

Foi adicionado lentamente a 0°C 32,0 g (0,283 moles) de cloreto de cloroacetila em 100 ml de éter seco a uma solução de 44,2 g (0,507 moles) de morfolina em 265 ml de éter seco, sendo obtida a N-cloroacetilmorfolina e destilada a uma temperatura de 102° e 1 mm. Rendimento obtido 74%. Espectro de ressonância magnética protônica: Espectro 7.6, $\delta(\text{CCl}_4)$ 3,58 (m, 8H), 4,04 (S, 2H).

3.3.6. GLICIL-AMIDAS

As glicil-amidas foram preparadas a partir das respectivas cloroacetamidas e amônia, de acordo com a equação abaixo:



3.3.6.1. 1-glicilpiperidina²³

N-cloroacetilpiperidina (15,5 g) foi agitada com 143 ml de solução concentrada aquosa de amônia por 1 hora. A mistura tornou-se homogênea depois de 30 min. O excesso da solução de amônia foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi acidificado com ácido clorídrico diluído (6N). O material de partida inalterado foi removido por extração com diclorometano. A camada aquosa foi então tornada básica com solução de hidróxido de potássio, e novamente extraída com diclorometano. Este extrato foi seco com sulfato de magnésio, filtrado, e depois da evaporação do solvente foi obtido um óleo amarelo (1-glicilpiperidina). Rendimento 34%. Espectro de absorção no infravermelho: Espectro 7.7, 3360-3330 (N-H), 2950-2850 (C-H), 1630 (-C=O) cm^{-1} ; espectro de ressonância magnética protônica: Espectro 7.8 $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,60 (s, 6H), 3,08-3,70 (m, 6H), espectro de massa: Espectro 7.9, $(M+1)^+$ em m/e 143.

De uma maneira semelhante foram preparadas as seguintes glicil-amidas:

3.3.6.2. 1-glicilpirrolidina²³

Foi tratada 24,6 g da N-cloroacetilpirrolidina com 228 ml de uma solução concentrada de amônia, para dar 4,9g (23,0% de rendimento) de 1-glicilpirrolidina. Espectro de absorção no infravermelho: Espectro 7.10, 3400 (N-H), 3000-2850 (C-H), 1650 (-C=O) cm^{-1} ; espectro de ressonância magnética protônica: Espectro 7.11, $\delta(\text{CCl}_4)$ 1,88 (m, 4H), 3,42 (m, 6H); espectro de mas

sa: Espectro 7.12, $(M-1)^+$ em m/e 127.

3.3.6.3. 4-glicilmorfolina²³

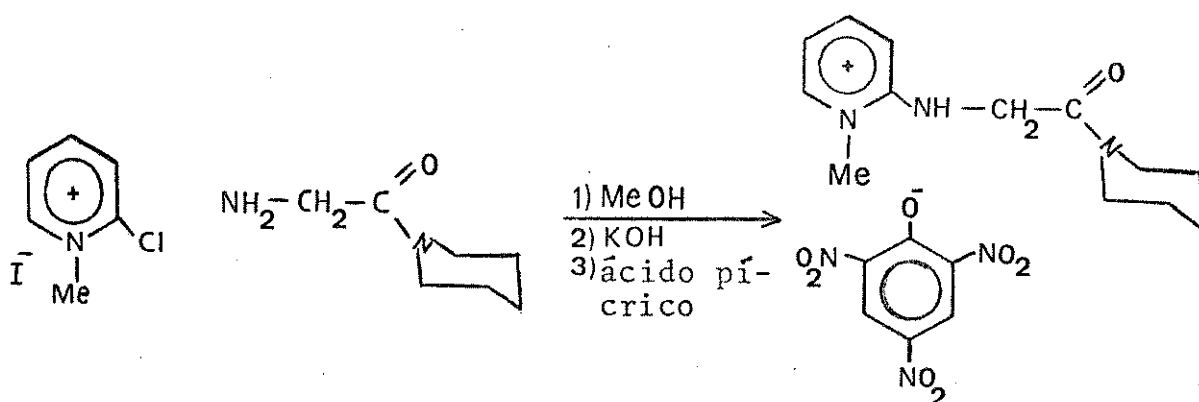
32,3 g de N-cloroacetilpirrolidina foram agitadas com 300 ml de uma solução concentrada de amônia, sendo obtido 7,0 g (24,6% de rendimento) de 4-glicilmorfolina. Espectro de ressonância magnética protônica: Espectro 7.13, $\delta(CCl_4)$ 3,94 - 3,42 (m, 10 H).

3.4. SÍNTESES E IDENTIFICAÇÕES DOS NOVOS DERIVADOS ARIL- E HETARIL-GLICIL-AMIDAS

3.4.1. DERIVADOS DO IODETO DE 2-CLORO-1-METIL-PIRIDÍNIO

3.4.1.1. Picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio

SÍNTESE



A uma solução de iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (0,665 g; 0,0026 moles) em metanol (3,0 ml) foi adicionada uma solução de 1-glicilpiperidina (0,740 g; 0,0052 moles) em metanol (3,5 ml) e então deixada sob refluxo por um dia.

Com uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio elevou-se o pH até 8, extraíndo-se a 1-glicilpiperidina com benzeno três vezes.

A solução aquosa resultante, adicionou-se gota a gota, uma solução aquosa de ácido pícrico, levando à cristalização do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio. A adição foi prosseguida até não se observar mais a formação de cristais.

O sal formado foi separado por filtração e cristalizado de acetona-éter etílico obtendo-se 0,231 g (0,0005 moles; 19,19%) de um sólido amarelo claro de ponto de fusão 123,5°C.

IDENTIFICAÇÃO

A comprovação da estrutura é fornecida pelos dados espectrais: IV, RMP e Massa.

O espectro na região do infra-vermelho (Espectro 7.14) mostrou em $3230\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ uma absorção simples de estiramento N-H, a qual destaca a presença de amina aromática secundária.

A presença de carbono não aromático no composto é evidenciada pelas absorções de estiramento C-H do modo assimétrico em $2930\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e do modo simétrico em $2840\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ sugerindo um anel saturado de seis membros^{24a}, o qual tem sua indicação pelas absorções de vibração C-C do anel em $990\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e $1015\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ ^{24b}.

A absorção de estiramento C-H metilênico acíclico está

provavelmente sobreposta à absorção de 2930 cm^{-1} .

Completando as informações observadas sobre a função glicil-amida, tem-se em $1625\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ a absorção de estiramento $\text{C}=\text{O}$ da carbonila amídica alquílica terciária.

A piridina e o picrato tem as absorções de estiramento, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ em $3060\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e 3010 cm^{-1} (muito fraca) respectivamente, e $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ em 1615 cm^{-1} (F como inflexão), $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1475\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e $1430\text{ cm}^{-1}(\text{m})$.

O picrato apresenta boas evidências pelas absorções dos estiramentos assimétricos dos grupos NO_2 , atribuídas a duas formas canônicas possíveis: uma tendo um dos grupos em posição orto ao grupo ôxido conjugado com o mesmo absorvendo em 1540 cm^{-1} , e a outra tendo o grupo em posição para ao grupo ôxido conjugado com o mesmo absorvendo em 1510 cm^{-1} e os grupos em posição orto não conjugados absorvendo em 1560 cm^{-1} ^{24c}. O estiramento simétrico do grupo NO_2 é atribuído à absorção de $1310\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e o estiramento $\text{C}-\text{N}$ à absorção de $855-860\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

Com a absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano em $780\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ tem-se a indicação dos quatro protons vicinais da piridina^{25a}, e em $855-860\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ a indicação dos protons isolados do picrato.

O espectro de ressonância magnética protônica em acetona- d_6 (Espectro 7.15) apresentou os seguintes valores de absorção: uma banda simples e larga em $\delta 1,64$ (6H) correspondendo aos três grupos metilênicos a, uma absorção múltipla centralizada em $\delta 3,56$ (4H) indicativa dos protons metilênicos b do anel piperidínico; uma banda simples e estreita em $\delta 4,16$ (3H) correspondente ao grupo metila; uma banda simples e larga em $\delta 4,53$ (2H) correspondente ao grupo metilênico acíclico c; uma absorção tripla em $\delta 7,73$ (1H) típico de um proton ligado ao nitrogê

nio (devido ao fato de núcleo do N^{14} ter um spin unitário ($I=1$), a absorção de um proton ligado ao nitrogênio pode ser desdobrada numa banda tríplice, de acordo com a fórmula $(2I + 1)$ com os picos de igual intensidade)^{26, 27}; duas absorções múltiplas na região entre $\delta 6,93$ a $8,43$ (4H) correspondentes aos protons aromáticos do anel piridínio e uma banda simples e estreita em $\delta 8,61$ (2H) aos protons aromáticos pertencentes ao picrato.

Seu espectro de massa (Espectro 7.16) não apresenta o pico molecular correspondente, o que é de se esperar tendo em vista ser o composto um sal, contudo são observados picos que correspondem aos íons originários das espécies neutras que por sua vez se formam no espectrômetro pela transferência de um proton do cátion para o ânion, evidenciando a composição do sal^{28a}. Assim, o pico de m/e 229 é atribuído ao ácido pícrico e o de m/e 233 à 1-metil-2-piridimido-glicilpiperidino.

Os principais picos traduzindo informações sobre a estrutura em análise são observados em $m/e(\%)$: 233(2,6), 229(7,8), 127(14,5), 121(100), 112(6,5), 84(35,5) e 69(6,6), os quais têm atribuições apresentadas no Esquema 1.

O fragmento de m/e 121 que corresponde ao pico base, evidencia a presença da piridina dissubstituída e pela atribuição do fragmento é de se esperar uma estabilidade coerente com o fato de ser o pico base.

A atribuição ao pico de m/e 112 originado possivelmente do fragmento de m/e 233, evidencia a função amida-piperidina, sendo apoiada pelas duas fragmentações posteriores conhecidas para a classe, que compreendem a eliminação de CO chegando-se ao íon de m/e 84 e a partir deste a eliminação de um radical metila produzindo o íon radicalar de m/e 69.

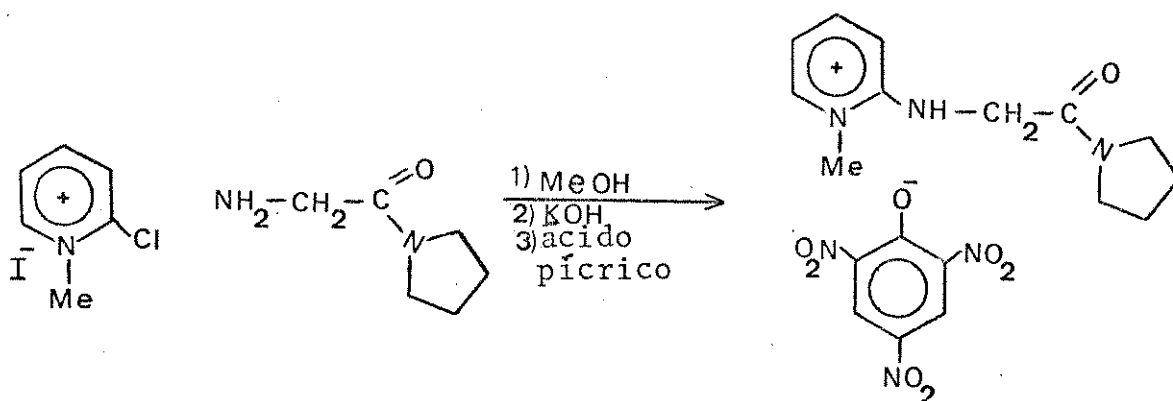
Um outro caminho para o íon de m/e 112 é possibilitado pelo pico de m/e 127, cuja atribuição corresponde ao grupo acetopiperidina (parte do glicil-piperidino) o qual eliminando um radical metila produz o íon de m/e 112.

A análise elementar indicou as seguintes percentagens condizentes com o produto de fórmula $C_{19}H_{22}N_6O_8$:

	Experimental	Teórico
%C	49,50	49,40
%H	4,82	4,76
%N	18,13	18,20

3.4.1.2. Picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio

SÍNTESE



Adicionou-se uma solução de 1-glicilpirrolidina (1,408g 0,00818 moles) em metanol (3,0 ml) a uma solução de iodeto de

2-cloro-1-metil-piridínio (1,045g; 0,00409 moles) em metanol (3,0 ml). No momento da adição, observou-se um leve aquecimento e a solução anteriormente amarela, passou a uma coloração mais intensa, permanecendo entretanto homogênea, sendo então deixada em repouso durante um dia.

Com a adição de uma solução aquosa diluída de hidróxido de potássio elevou-se o pH até 8, e em seguida foi efetuada a extração em três etapas da 1-glicilpirrolidina em benzeno.

Adicionou-se gotejando uma solução aquosa de ácido pícrico à solução aquosa resultante, até cessar a formação de precipitado amarelo. Este foi separado por filtração, cristalizado de acetona-éter etílico e após secagem resultou 0,634 g, (0,00141 moles; 34,56% de rendimento) do produto picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio com ponto de fusão 153,4°C.

IDENTIFICAÇÃO

O composto apresentou os seguintes dados espectrométricos:

Seu espectro na região do infra-vermelho (Espectro 7.17) destaca a presença de amina aromática secundária livre pela absorção de estiramento N-H em $3430\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, observando-se também devido à forma associada uma segunda absorção em $3240\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

Pelos estiramentos C-H metilênico tem-se indicações do anel saturado de cinco membros com as absorções, do modo assimétrico em $2955\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, como inflexão) e do modo simétrico em $2880\text{ cm}^{-1}(\text{f})$. O grupo metilênico acíclico é atribuído à absorção de $2975\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

Com a absorção de 1650 cm^{-1} (F) atribuída ao estiramento C=O de amida alquílica terciária, a glicilpirrolidina fica bem fundamentada.

Dois núcleos aromáticos diferentes, piridina e picrato, são indicados pelos estiramentos $C_{Ar}-H$ em 3095 cm^{-1} (f) e 3030 cm^{-1} (f) respectivamente, sendo observados os estiramentos $C_{Ar}-C_{Ar}$ em 1635 cm^{-1} (F como inflexão), 1595 cm^{-1} (F), 1485 cm^{-1} (m) e 1440 cm^{-1} (m), apresentando a última banda, a possibilidade de estar obscurecida pela absorção resultante da vibração do modo de deformação CH dos grupos CH_2 ^{24d}.

O picrato apresenta boas evidências pelas absorções dos estiramentos assimétricos dos grupos NO_2 , atribuídas a duas formas canônicas possíveis, uma tendo um dos grupos em posição orto ao grupo óxido conjugado com o mesmo com a banda de 1555 cm^{-1} (m), e a outras tendo o grupo em posição para ao óxido e conjugado com o mesmo absorvendo em 1515 cm^{-1} (m) e os grupos em posição orto não conjugados, absorvendo em 1575 cm^{-1} (m). O estiramento simétrico dos grupos NO_2 é atribuído à absorção de 1315 cm^{-1} (F) e o estiramento C-N à absorção de 856 cm^{-1} (f).

Os quatro protons vicinais da piridina tem sua absorção de deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano atribuída à banda de 745 cm^{-1} (m); os dois protons isolados do picrato podem possivelmente ter sua absorção sobreposta ao estiramento C-N em 856 m^{-1} ou em 870 (muito fraca).

O espectro de ressonância magnética protônica em DMSO- d_6 (Espectro 7.18) mostrou uma absorção múltipla centralizada em $\delta 1,85(4H)$ correspondente aos protons metilênicos a do anel pirrolidino, além de uma outra absorção múltipla na região de $\delta 3,49$ a $3,13$ correspondente aos protons metilênicos b do anel pirrolidino, o qual é coincidente com a absorção apresentada pe

los protons da água absorvida pelo dimetilsulfóxido, não sendo possível considerá-lo quantitativamente.

Uma banda simples e estreita foi observada em $\delta 3,92(3H)$ devido ao grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio quaternário pertencente ao anel piridínio.

Em $\delta 4,28(2H)$ foi encontrada uma banda simples e larga atribuída ao grupo metilênico acíclico c.

Duas absorções múltiplas na região de $\delta 8,41$ a $6,70$ ($4H$) foi verificada como correspondentes aos protons aromáticos do anel piridínio.

Uma absorção simples e estreita em $\delta 8,63(2H)$ foi atribuída como correspondente aos protons aromáticos do picrato.

Seu espectro de massa (Espectro 7.19) não apresentou o pico molecular em virtude de ser o composto um sal, contudo os fragmentos originados a partir das espécies neutras formadas no espectrômetro pela transferência de um proton do cátion para o ânion, ambos compondo o sal em análise, são atribuídos aos picos de m/e 229 e 219 correspondendo respectivamente ao ácido pícrico e à 1-metil-2-piridimido-glicilpirrolidino,

Os picos observados de importância para a determinação da estrutura são em m/e (%): 229(57,0), 219(43,0), 121(100), 98(2,5), 70(2,5), 56(4,0) e 55(5,0), os quais têm suas atribuições de acordo com o Esquema 2.

O pico base de m/e 121 evidencia a presença da piridina dissubstituída, e considerando a atribuição do fragmento é de se esperar uma estabilidade que justifica o fato de ser ele o pico base.

O fragmento de m/e 98 é uma evidência da função amida-pirrolidina^{28b}, sendo tal atribuição apoiada por outras três fragmentações subseqüentes características da função, envolven

do a eliminação de CO com o íon de m/e 70 e a partir deste do radical metila com o íon de m/e 55; a terceira envolve a eliminação de C_3H_6 com formação do íon de m/e 56^{28c}.

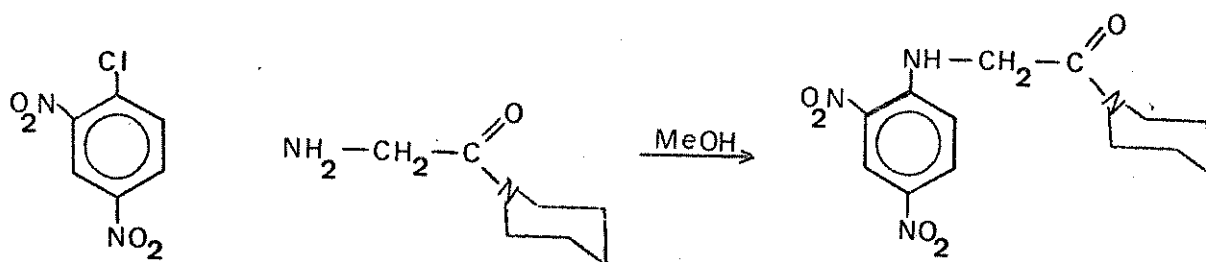
A análise elementar deste composto de fórmula $C_{18}H_{20}N_6O_8$ resultou em:

	Experimental	Teórico
%C	47,99	48,23
%H	4,51	4,46
%N	18,75	18,74

3.4.2. DERIVADOS DO 1-CLORO-2,4-DINITROBENZENO

3.4.2.1. 1-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno

SÍNTESE



A uma solução de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (0,302 g; 0,00149 moles) em 3 ml de metanol foi adicionada, à temperatura

ambiente, uma solução de 1-glicilpiperidina (0,426 g; 0,0030 moles) em 2 ml de metanol, ocorrendo imediatamente a formação de precipitado amarelo. Após filtração recristalizou-se o produto de etanol, obtendo-se 0,360 g (0,00116 moles; 78,34%) de cristais de cor amarelo intenso em forma de placas com ponto de fusão 212,5°C.

IDENTIFICAÇÃO

A análise do seu espectro na região do infra-vermelho (Espectro 7.20) indicou uma absorção simples de estiramento N-H em $3310\text{ cm}^{-1}(\text{m})$, evidenciando a presença de amina aromática secundária.

Com as absorções de estiramento C-H metilênico assimétrico em $2930\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e simétrico em $2850\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ tem-se as evidências do anel saturado de seis membros na estrutura.

O grupo metilênico acíclico tem sua absorção de estiramento C-H observada em $3.000\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

Levando-se ainda em consideração a absorção de estiramento C=O amídico alquílico terciário em $1650\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, a presença do glicilpiperidino no composto fica praticamente confirmada.

Em $3100\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, observa-se o estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ indicando a presença do anel benzenóide, que é apoiada pelas absorções de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em $1620\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, 1470 cm^{-1} e $1435\text{ cm}^{-1}(\text{F})$. As bandas 1620 e 1580 cm^{-1} são fortes devido o anel aromático estar conjugado com grupos NO_2 (fortes aceptores eletrônicos) ligados diretamente ao anel e também com um grupo substituinte contendo um par de eletrons isolado^{25b, 24e}.

O padrão de substituição 1,2,4 de tal anel é indicado pelas absorções de deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano em $850\text{ cm}^{-1}(m)$ para um hidrogênio isolado e em $835\text{ cm}^{-1}(m)$ para dois hidrogênios adjacentes^{24f}.

Os dois grupos substituintes nitro tem suas absorções de estiramentos assimétricos^{24c} como inflexões mal definidas na região de $1500-1540\text{ cm}^{-1}$.

O estiramento simétrico é observado em $1340\text{ cm}^{-1}(F)$ e o estiramento $C-N$ em $860\text{ cm}^{-1}(f)$.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.21) mostrou dois picos simples e largos em $1,83(6H)$ correspondendo a três grupos metilênicos a e em $\delta 3,73(4H)$ referente a dois grupos metilênicos b do anel piperidínico.

Foi verificada uma absorção simples e estreita em $\delta 4,60(2H)$ indicativa do grupo metilênico acíclico c.

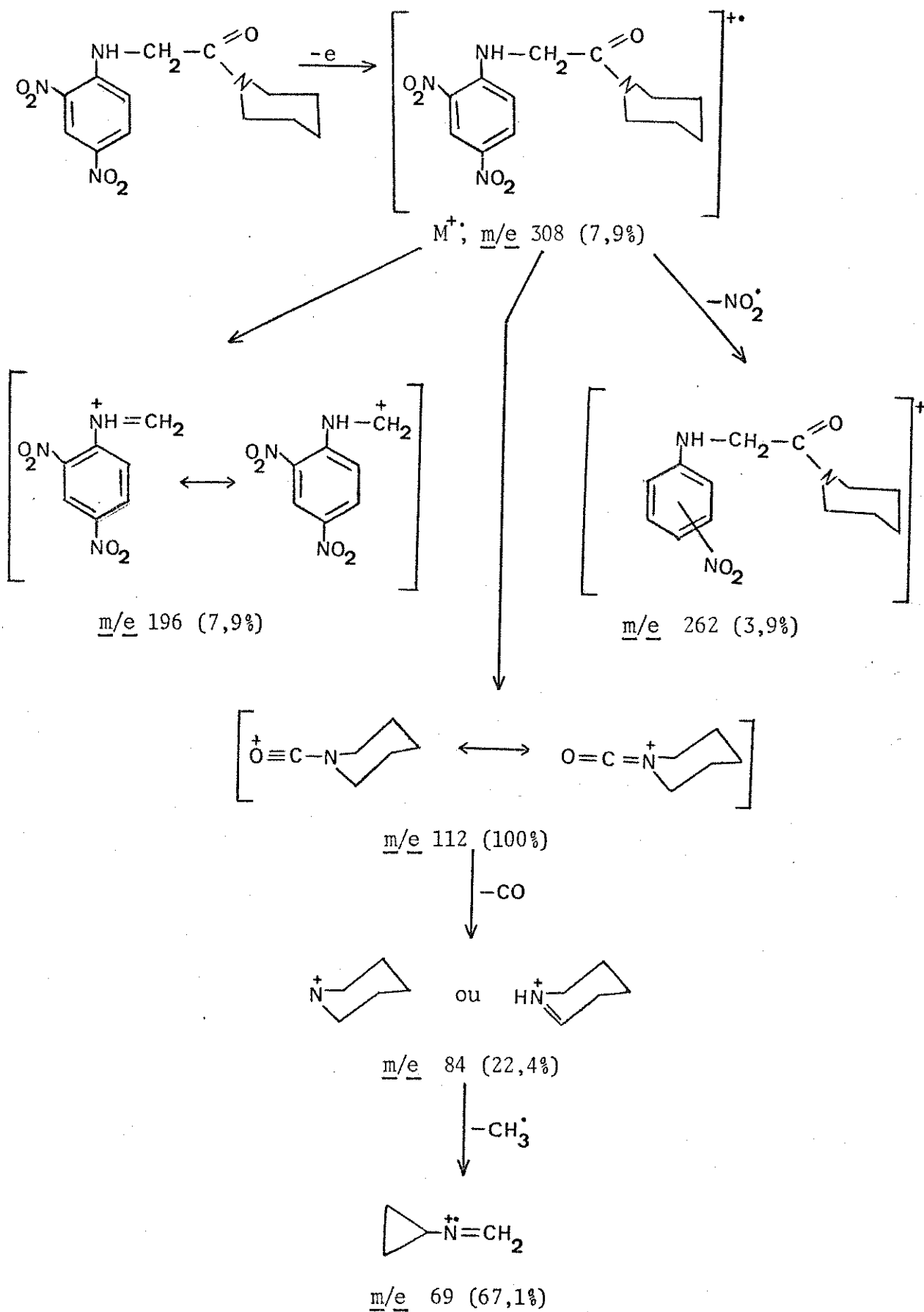
O espectro também apresentou um sinal duplo em $\delta 6,94(1H)$ tendo constante de acoplamento orto de $2,0\text{ Hz}$ atribuído ao proton d, um sinal duplo duplamente desdobrado em $\delta 8,35(1H)$ com constantes de acoplamento orto $9,0\text{ Hz}$ e meta $3,0\text{ Hz}$ atribuído ao proton e e um sinal duplo em $\delta 9,16(1H)$ com constante de acoplamento meta $3,0\text{ Hz}$ designado ao proton f pertencente ao anel aromático.

O espectro de massa (Espectro 7.22) apresenta o pico molecular esperado em m/e 308 correspondendo à forma molecular $C_{13}H_{16}N_4O_5$ encontrada na estrutura em análise.

Os picos de importância para a determinação da estrutura observados em m/e (%) são: $308(7,9)$, $262(3,9)$, $196(7,9)$, $112(100)$, $84(22,4)$ e $69(67,1)$ os quais têm suas atribuições apresentadas no Esquema 3.

Inicialmente, encontram-se evidências de que o íon mole

ESQUEMA 3



cular se fragmenta por três caminhos diferentes. Um envolvendo a eliminação do radical $\text{NO}_2^\cdot$ com o íon de m/e 262, e outros dois com formação dos íons de m/e 196 e 112.

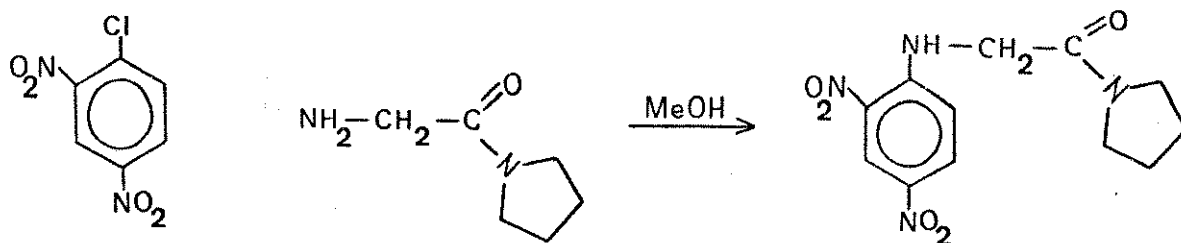
O fragmento de m/e 112 que corresponde ao pico base, evidencia a presença da glicilpiperidina e tem sua atribuição apoiada por outras duas fragmentações posteriores bem conhecidas para a função que envolvem as eliminações, de CO com o íon correspondendo ao pico de m/e 84 e do radical metila com o íon radicalar correspondendo ao pico de m/e 69^{28d}.

A análise elementar para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ apresentou os resultados:

	Experimental	Teórico
%C	50,58	50,60
%H	5,30	5,19
%N	18,33	18,20

3.4.2.2. 1-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno

SÍNTESE



1-glicilpirrolidina (0,942g; 0,00735 moles) em metanol (3 ml) foi adicionada à 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (0,744 g, 0,00367 moles) em metanol (3 ml), à temperatura ambiente, ocasionando a imediata formação de sólido amarelo, sendo este separado por filtração e após ser recristalizado de metanol quente, forneceu 0,814 g (0,00277 moles; 75,39% de rendimento) de cristais agulhados amarelo ouro de ponto de fusão 212,5°C.

IDENTIFICAÇÃO

Seu espectro na região do infra-vermelho (Espectro 7.23) destaca a presença da amina aromática secundária pela absorção simples de estiramento N-H em $3300\text{ cm}^{-1}(\text{m})$.

Em $2990\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ observa-se o estiramento C-H do grupo metilênico acíclico.

Levando-se ainda em consideração a absorção de estiramento C=O amídico alquílico terciário em $1660\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ a presença do grupo glicilpirrolidino fica praticamente confirmada.

O estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ observado em $3100\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ indicando a presença do anel aromático é relacionado com as absorções de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em $1620\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1470\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e 1435 (F) .

O padrão de substituição 1,2,4 do mencionado anel, é verificado pelas absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em $865\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ para um hidrogênio isolado e em $830\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ para dois hidrogênios adjacentes.

Os dois grupos nitro, apresentam as absorções de estiramentos assimétricos em $1525\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e em $1495\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ correspondentes às posições orto e para respectivamente à amina aromática.

ca. A absorção de estiramento simétrico do grupo nitroaromático é atribuída à banda de $1330\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, sendo o estiramento C-N sobreposto com a absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em $865\text{ cm}^{-1}(\text{m})$.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.24) apresentou os seguintes deslocamentos químicos; uma absorção simples e larga em $\delta 2,20(4\text{H})$ atribuída a dois grupos metilênicos a e um multiplete centralizado em $\delta 3,80(4\text{H})$ a outros dois grupos metilênicos b do anel pirrolidino; uma absorção simples e estreita $\delta 4,63(2\text{H})$ do grupo metilênico acíclico c.

As três absorções correspondentes aos protons aromáticos são: uma dupla em $7,01(1\text{H})$ do proton d com constante de acoplamento orto de 9 Hz , uma dupla duplamente desdobrada em $\delta 8,44(1\text{H})$ do proton e com constantes de acoplamento orto de 9 Hz e meta $2,5\text{ Hz}$ e finalmente uma absorção dupla em $\delta 9,23(1\text{H})$ com constante de acoplamento meta de $2,5\text{ Hz}$ do proton f.

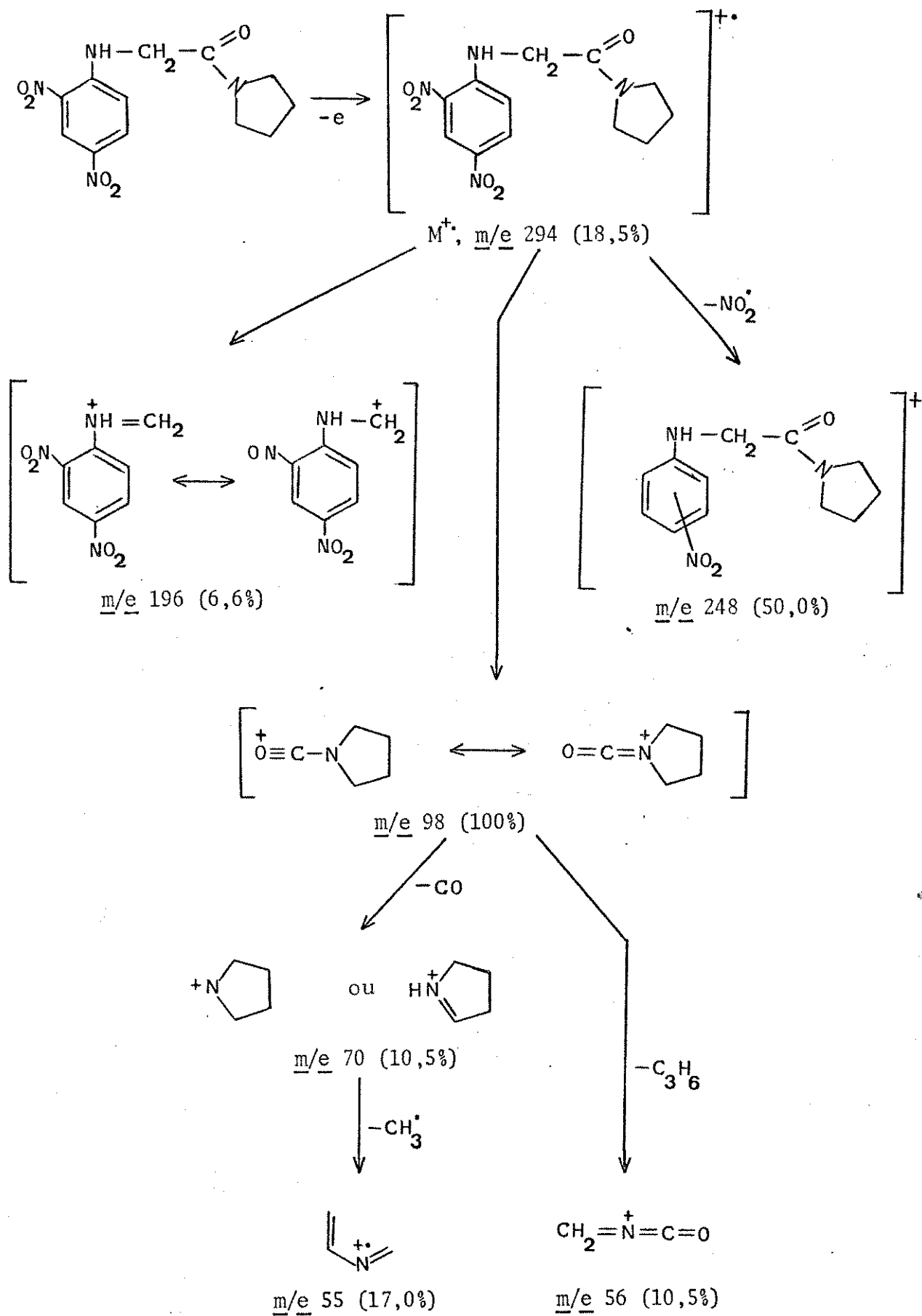
O espectro de massa (Espectro 7.25) apresenta o pico molecular em $m/e\ 294(18,5\%)$ o que corresponde à fórmula molecular $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ encontrada na estrutura proposta.

Encontram-se ainda no espectro picos que estão relacionados com os fragmentos esperados para a estrutura dos quais destacam-se em $m/e(\%)$, $248(50,0)$, $196(6,6)$, $98(100)$, $70(10,5)$, $56(10,5)$, $55(17,0)$, com suas possibilidades apresentadas no Esquema 4.

O pico $m/e\ 248$ resultou da perda do radical NO_2 indicando a possível presença deste grupo na molécula ^{29a}.

O fragmento $m/e\ 98$ correspondendo ao pico base aponta a presença possível do glicilpirrolidino pela atribuição dada a este pico. A partir deste surge o fragmento $m/e\ 70$ resultante da perda do grupo CO ^{29b}.

ESQUEMA 4



O pico m/e 196 embora de pequena intensidade é importante pois contribui com uma grande evidência para a estrutura proposta.

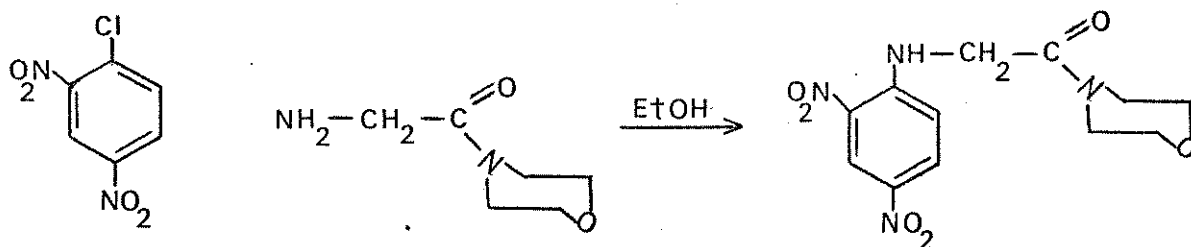
Os fragmentos em m/e 70, 55 e 56 são consistentes com a literatura^{28b, 28c, 29c}, confirmando a atribuição dada ao pico de m/e 98.

A análise elementar indicou tratar-se de um composto de fórmula $C_{12}H_{14}N_4O_5$ correspondente ao composto previsto.

	Experimental	Teórico
%C	49,53	49,00
%H	4,75	4,75
%N	18,93	19,03

3.4.2.3. 1-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno

SÍNTESE



Pela adição de 4-glicilmorfolina (0,714g; 0,00496 moles)

em etanol (3 ml) à 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (0,499g; 0,00246 moles) em etanol (3 ml), à temperatura ambiente, desenvolveu-se a pronta formação de sólido amarelo. Por cristalização de N-N-dimetilformamida-éter etílico, após filtração, obteve-se 0,586g (0,00189 moles) de cristais amarelo forte com ponto de fusão 228 - 228,2°C. Rendimento 76,70%.

IDENTIFICAÇÃO

O espectro na região do infra-vermelho (Espectro 7.26) apresentou os dados abaixo.

Em $3300\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ observa-se uma absorção simples de estiramento N-H que indica a presença da amina aromática secundária.

Um anel saturado de seis membros no composto, é apontado pelas absorções padrões de estiramento C-H metilênico em $2920\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ de modo assimétrico e em $2860\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ do modo simétrico.

Também um grupo metilênico acíclico na estrutura em consideração, é possibilitado pela absorção de $2990\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

O estiramento C=O amídico alquílico terciário tem sua indicação bem provável com a absorção de $1660\text{ cm}^{-1}(\text{F})$.

Todas estas evidências favorecem a presença do grupo glicilmorfolino na estrutura em consideração.

A presença de anel aromático é apontado em $3100\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ pela absorção de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ e pelas absorções de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em $1630\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1480\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e $1440\text{ cm}^{-1}(\text{m})$.

O padrão de substituição de tal anel é reconhecido com as absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em $860\text{ cm}^{-1}(\text{m})$

para um hidrogênio isolado e em $835\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ para dois hidrogênios adjacentes, sendo a substituição 1,2,4 assim evidenciada.

Como a presença de amina aromática já foi verificada, e o anel é trissubstituído fica faltando evidenciar dois substituintes.

Estes são indicados com as absorções de $1540\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e $1520\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ de estiramento assimétrico de grupos nitroaromáticos em posições orto e para^{24c} respectivamente a uma amina não terciária, correspondendo também à substituição 1,2,4. O estiramento simétrico dos grupos nitroaromáticos é atribuído à banda em $1340\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, sendo a vibração de estiramento C-N sobreposta à vibração de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ para um hidrogênio isolado em 860 cm^{-1} .

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.27) mostrou uma banda simples e larga em $\delta 4,06(8\text{H})$ correspondente aos prótons do grupo morfolino e outra banda simples e estreita em $\delta 4,61(2\text{H})$ do grupo metilênico acíclico a.

Os prótons aromáticos tiveram absorção em: $\delta 7,0(1\text{H})$ uma dupla correspondente ao próton b com constante de acoplamento orto 9 Hz, uma dupla duplamente desdobrada em $\delta 8,41(1\text{H})$ apresentando constantes de acoplamento orto e meta de 9 Hz e 3 Hz respectivamente, atribuída à absorção do próton c; por último em $\delta 9,25(1\text{H})$ uma outra dupla com constante de acoplamento meta 3,0 Hz pertencente ao próton d.

O espectro de massa (Espectro 7.28) apresentou o pico molecular em $\underline{m/e}$ 310(5,3%) correspondendo a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ encontrada para a estrutura em discussão.

São observados os seguintes picos em $\underline{m/e}$ (%): 196(31,6), 149(6,6), 114(68,5), 86(29,0), 70(100), 57(20,0) e 56(13,0).

Os picos observados têm suas atribuições baseadas em fragmentos conhecidos e esperados de acordo com o Esquema 5.

Uma importante evidência para a estrutura é encontrada em m/e 196, onde com a atribuição possível e coerente se nota a presença do anel dinitro e de parte do glicil. A partir dele, com 47 unidades a menos, coerente com a saída de HNO_2 , tem-se o pico de m/e 149.

O glicilmorfolino tem sua presença com maior evidência no pico de m/e 114 que possibilita sua atribuição feita, representada por uma fragmentação conhecida para esta classe química.

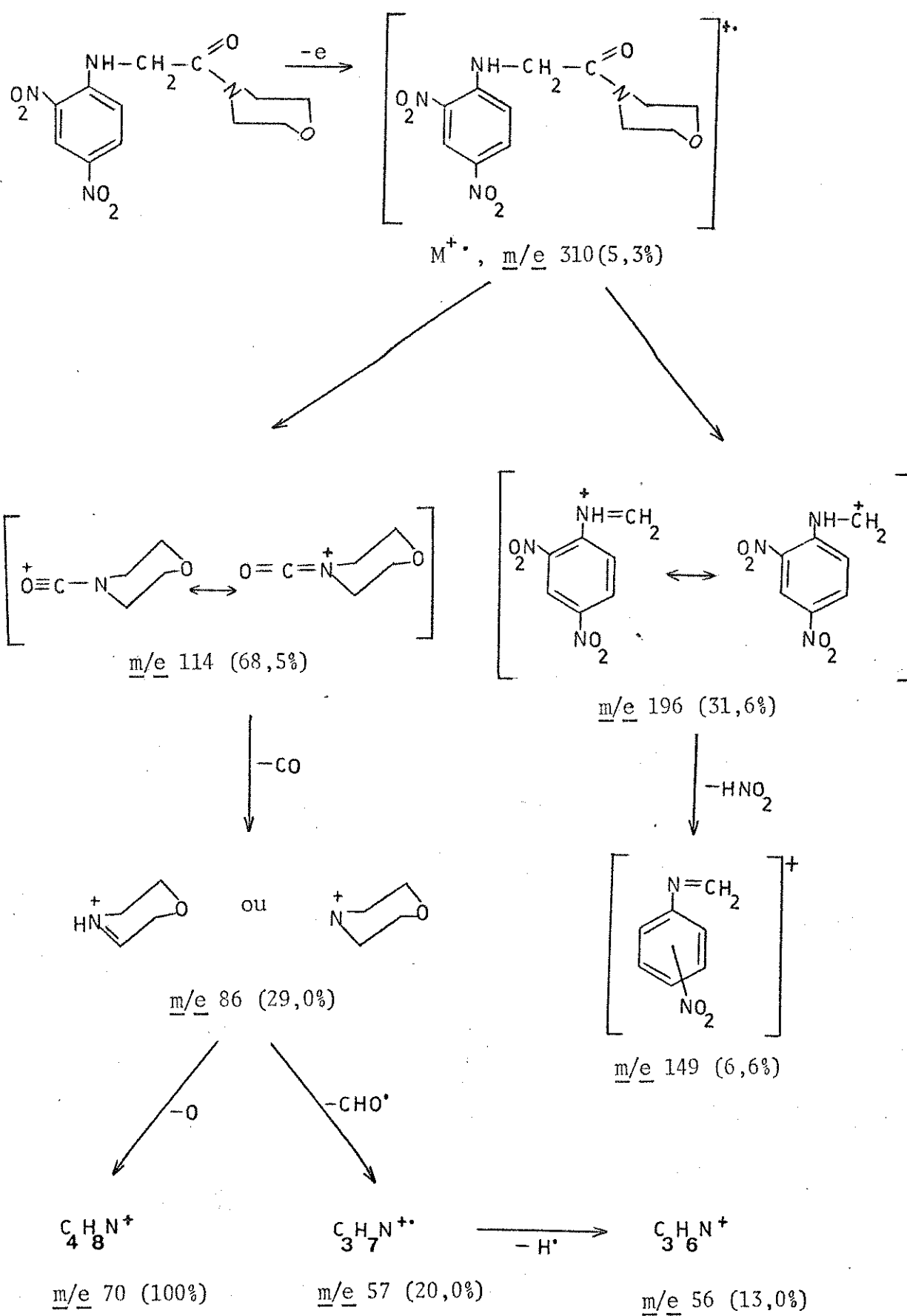
Ainda a favor desta atribuição estão os picos de, m/e 86 com a eliminação³⁰ de CO a partir de m/e 114, e o pico de m/e 57 com eliminação a partir de m/e 86 de CHO; indicando assim um caminho de fragmentação característica e obviamente de evidência do glicilmorfolino.

Uma segunda evidência para a morfolina, pode estar em m/e 70, sendo o pico base, correspondendo à eliminação de oxigênio atômico.

A análise elementar forneceu um resultado condizente com o produto de fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$.

	Experimental	Teórico
%C	46,83	46,47
%H	4,50	4,51
%N	17,91	18,05

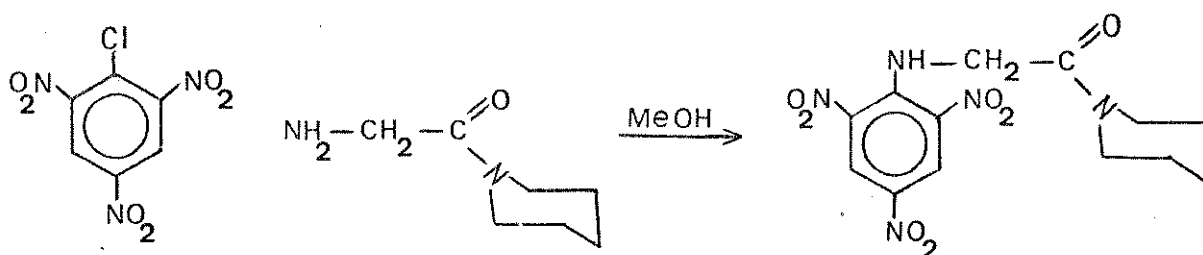
ESQUEMA 5



3.4.3. DERIVADOS DO CLORETO DE PICRILA (1-CLORO-2,4,6-TRINITROBENZENO)

3.4.3.1. 1-glicilpiperidino-2,4,6-trinitrobenzeno

SÍNTESE



Com a adição, à temperatura ambiente, de 1-glicilpiperidina (1,143 g; 0,00805 moles) em metanol (3 ml) à 1-cloro-2,4,6-trinitrobenzeno (0,995g; 0,00402 moles) em metanol (4 ml) oroginou-se o rápido desenvolvimento de uma solução avermelhada escura (complexo Meisenheimer) e em seguida, a formação de pre cipitado amarelo. Este sólido depois de filtrado e re cristali zado de etanol forneceu 0,706 g (0,002 moles) de cristais amarelo intenso com ponto de fusão 145,9°C. Um rendimento igual a 49,70% foi obtido.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de infra-vermelho (Espectro 7.29) em 3180 cm^{-1} (f) observa-se uma banda indicativa do estiramento N-H de amina secundária aromática.

Com as absorções em $2920\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $2850\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ de estiramento C-H metilênico assimétrico e simétrico respectivamente, um anel saturado de seis membros é indicado.

Um grupo metilênico não cíclico é apontado em 2940 cm^{-1} , e também um estiramento C=O amídico alquílico terciário é atribuido à banda de $1650\text{ cm}^{-1}(\text{F})$.

Estas evidências sugerem o glicilperidino como integante da estrutura.

A presença do núcleo aromático no composto é observada com as seguintes absorções e suas atribuições.

$3015\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, $3070\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $3105\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, sendo somente a terceira a mais forte, considerada como fundamental^{24g}, e de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$; as outras duas correspondem à combinações de vibrações em $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$.

$1620\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1480\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e $1440\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ indicativas do estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$.

A vibração de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano, tem absorção somente para hidrogênio isolado em 860 cm^{-1} o que sugere o padrão de substituição 1,2,4,6 tetrassubstituído.

Na região de $1530\text{-}1550\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ a banda larga pode ser a sobreposição das absorções de estiramento assimétrico dos grupos nitro-aromáticos em posições orto e para^{24c}, à amina já mencionada, o que favorece a substituição 1,2,4,6. O estiramento simétrico do grupo nitro é observado em $1335\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, sendo o estiramento C-N sobreposto com a deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ forando plano em $860\text{ cm}^{-1}(\text{m})$.

No espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.30) em $\delta 1,69(6\text{H})$ observou-se um sinal simples e largo correspondente aos seis protons do tipo a e em $3,40(4\text{H})$ um outro também simples e largo correspondente aos quatro protons do ti

po b pertencentes ao anel piperidínico.

Em $\delta 3,96(2H)$ um sinal simples e estreito foi atribuído como sendo correspondente aos dois protons do grupo metilênico acíclico c.

Em $8,60(2H)$ foi encontrado um outro sinal simples e estreito correspondente aos dois protons equivalentes d pertencentes ao anel aromático.

No espectro de massa (Espectro 7.31) o pico molecular em m/e 353 (3,0%) observado corresponde à fórmula $C_{13}H_{15}N_5O_7$ da estrutura em comentário.

São observados os seguintes picos em m/e (%): 307(85,0), 241(4,0), 212(9,5), 195(1,5), 194(3,0), 112(100), 84(19,0), 69(97,0), os quais têm suas atribuições baseadas em fragmentos conhecidos e esperados de acordo com o Esquema 6.

O íon molecular parece se fragmentar inicialmente por três caminhos diferentes.

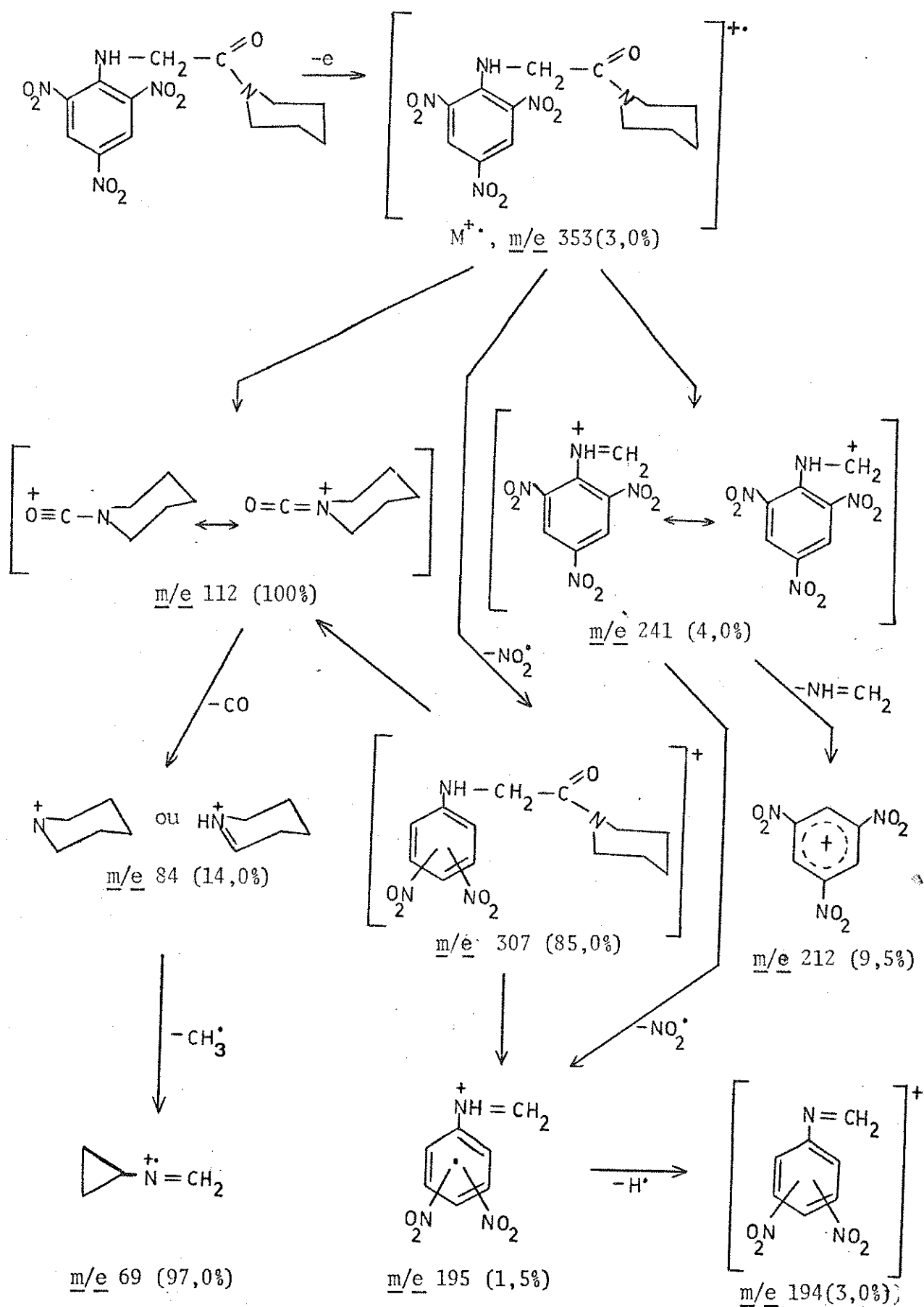
Um deles começa com a eliminação de NO_2 ocasionando o fragmento de m/e 307, do qual se chega à m/e 112 e 195. O outro caminho para formação de m/e 195 envolvendo a eliminação do radical NO_2 é através do fragmento de m/e 241, o qual é formado pela eliminação da função amídica do íon molecular.

O fragmento de m/e 195 é a sequência comum aos dois caminhos, sendo evidência para o anel com grupos nitro e para a glicil-amida, uma vez que ele contém parte desta função.

A partir de m/e 241 existe ainda a possibilidade da saída de $NH=CH_2$ indicando a presença da glicil-amida, originando o pico de m/e 212.

Contudo a maior evidência para o glicilpiperidino é o fragmento de m/e 112, que também é o pico base, a partir do qual com as saídas, de CO chega-se à m/e 84, e de CH_3 à m/e 69, num

ESQUEMA 6



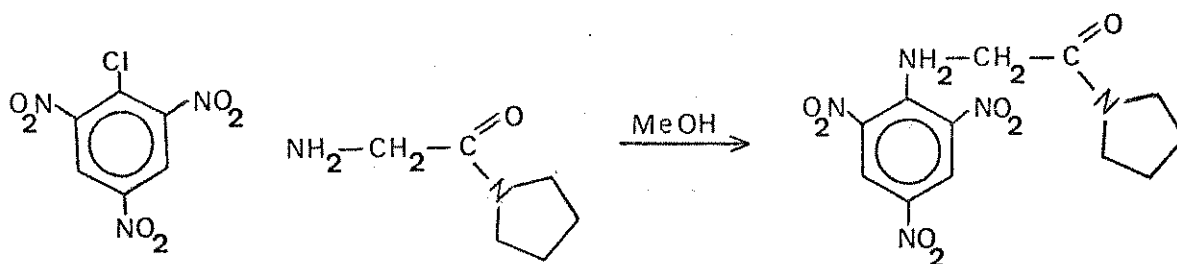
processo bem conhecido e característico para a classe^{28d}.

A análise elementar apresentou um resultado coerente com o previsto para o composto de fórmula $C_{13}H_{15}N_5O_7$.

	Experimental	Teórico
%C	44,87	44,21
%H	4,29	4,24
%N	19,95	19,82

3.4.3.2. 1-glicilpirrolidino-2,4,6-trinitrobenzeno

SÍNTESE



A adição de 1-glicilpirrolidina (0,895g; 0,007 moles) em metanol (3 ml) à 1-cloro-2,4,6-trinitrobenzeno (0,865g; 0,0035 moles), à temperatura ambiente ocasionou inicialmente o aparecimento rápido de uma coloração vermelha escura. Em seguida, iniciou-se a formação de cristais, a qual em poucas horas foi completa. O precipitado, filtrado e recristalizado de etanol resultou em 0,698 g (0,00206 moles) de cristais amarelo com ponto de fusão 154,4°C e um rendimento de 58,90%.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de infra-vermelho (Espectro 7.32) a presença de amina aromática secundária é observada em $3200\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ pelo estiramento N-H.

Com as bandas de 2960 cm^{-1} (f como inflexão) e $2890\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ atribuídas a estiramentos C-H metilênico assimétrico e simétrico respectivamente, um anel saturado de cinco membros é evidenciado.

Uma terceira banda de estiramento C-H metilênico é observada em $2980\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ indicativa de grupos acíclico.

Com a absorção de $1660\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ correspondente ao estiramento C=O amídico alquílico terciário, juntamente com as observações acima, o grupo glicilpirrolidino tem sua presença praticamente confirmada.

A presença do grupo aromático no composto é indicada pela absorção de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ em $3080\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, sendo a banda em $3090\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, a menor, correspondente à combinação de vibração em $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, e pelas absorções de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em $1630\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1470\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $1425\text{ cm}^{-1}(\text{F})$.

A absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em 865 cm^{-1} , indica somente o tipo de hidrogênio isolado.

Relacionadas com esta, tem-se duas absorções, uma em $1540\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e como inflexão desta, outra em 1520 cm^{-1} , atribuídas às absorções de estiramentos assimétricos dos grupos nitro em posições orto e para respectivamente a uma amina não terciária, a qual já se indicou no início.

Desta maneira, o benzenoide 1-amino-2,4,6-trinitro é praticamente confirmado.

O estiramento simétrico dos grupos nitroaromáticos é observado em 1340 cm^{-1} (F), estando o estiramento C-N sobreposto com a absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em 865 cm^{-1} .

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.33) apresentou os seguintes resultados: uma absorção múltipla centralizada em $\delta 2,0(4\text{H})$, referente aos protons designados a e uma outra múltipla na região $\delta 3,73$ a $3,10(4\text{H})$ relacionada com os protons b, sendo ambas absorções pertencentes ao anel pirrolidino. Foi encontrado em $\delta 3,94(2\text{H})$ uma absorção simples e estreita correspondente aos dois protons metilênicos não cíclicos c, além de uma outra simples e estreita em $\delta 8,66(2\text{H})$ referente aos protons aromáticos equivalentes d.

No espectro de massa (Espectro 7.34) o pico molecular $(\text{M}+1)^+$ em $\underline{m/e}$ 340(3,0%) é coerente com a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_7$ da estrutura em questão³¹.

São também destacados, os picos em $\underline{m/e}(\%)$: 293(69,0), 241(13,0), 212(25,0), 194(22,0), 98(100), 70(8,0), 56(13,0) e 55(63,0), que podem traduzir significantes informações sobre a estrutura, de acordo com as atribuições no Esquema 7.

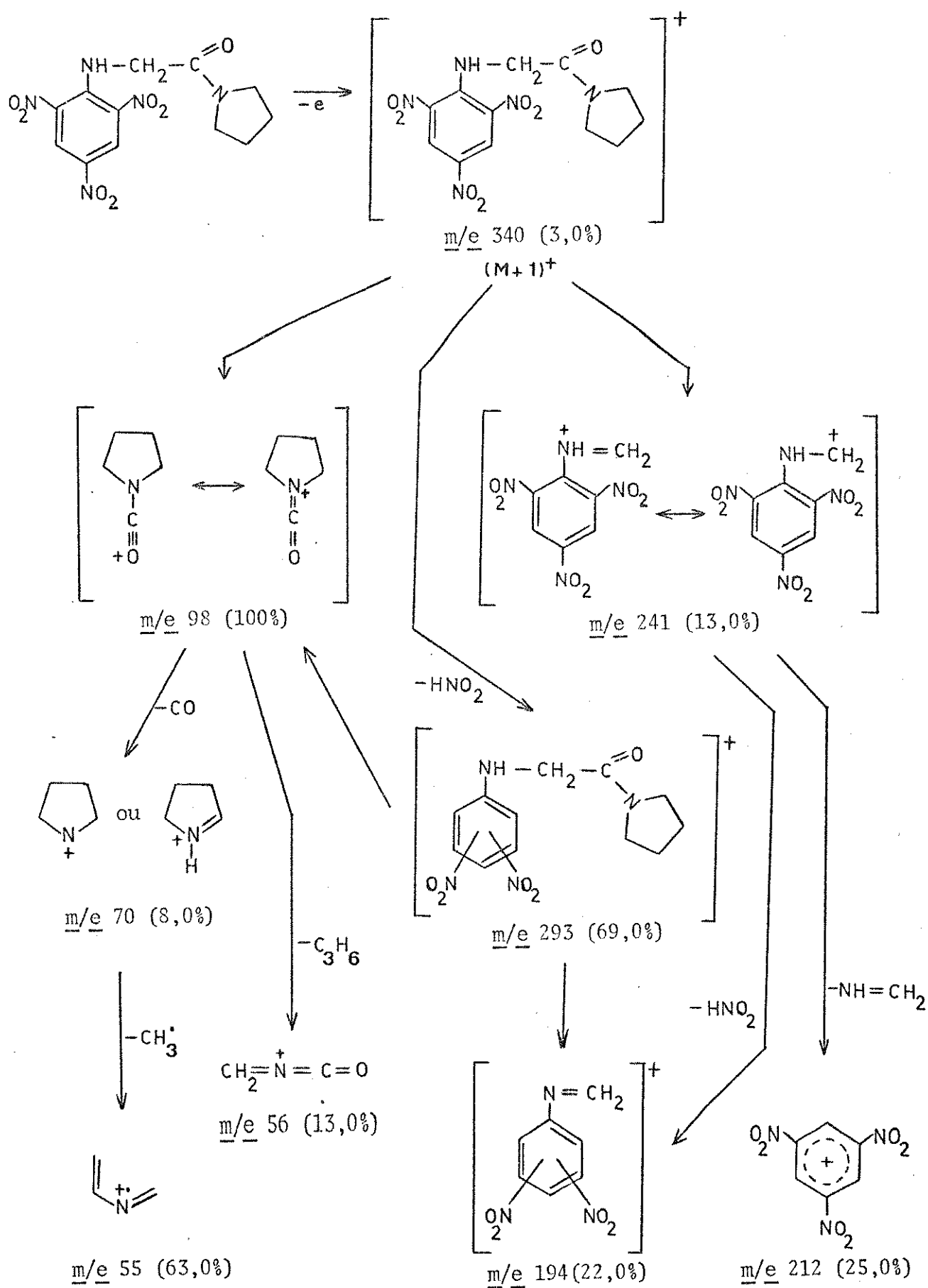
O espectro sugere três caminhos iniciais de fragmentação para o íon molecular.

Um deles é evidenciado com o pico de $\underline{m/e}$ 293, com a saída de HNO_2 , o qual fornece o fragmento de $\underline{m/e}$ 194, proveniente, também, de outro caminho de fragmentação.

Outro caminho começa com a eliminação da função amídica, originando o fragmento de $\underline{m/e}$ 241, o qual demonstra a presença do anel trinitro e de parte da função glicil, e pela eliminação de HNO_2 , tem-se a formação do fragmento de $\underline{m/e}$ 194.

O fragmento de $\underline{m/e}$ 212 originário de $\underline{m/e}$ 241 pela saída

ESQUEMA 7



licas de 4-glicilmorfolina (1,135g; 0,00788 moles) em 3 ml, e 1-cloro-2,4,6-trinitrobenzeno (0,975 g; 0,00394 moles) em 2 ml, verificou-se o aparecimento rápido de uma coloração vermelha na solução, e após alguns minutos iniciou-se a formação de uma massa pegajosa insolúvel. Após uma noite em repouso formou-se um precipitado amarelo, o qual, foi filtrado e recristalizado de acetona. Desta maneira obteve-se 0,777g (0,00219 moles) de cristais amarelo com ponto de fusão 207,6°C e rendimento 55,57%.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de infra-vermelho (Espectro 7.35) a presença de amina aromática secundária é observada pela absorção simples de estiramento N-H em $3250\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

Os valores de absorção das bandas em $2920\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $2860\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ atribuídos às vibrações de estiramento C-H assimétrico e simétrico respectivamente, do grupo metilênico, sugerem a presença de um anel saturado de seis membros.

Outro estiramento C-H é verificado com a absorção de $2970\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ atribuída ao grupo metilênico acíclico.

Juntando a estes dados, mais um estiramento C=O amídico alquílico terciário pela absorção em $1670\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, a presença do glicilmorfolino tem boas indicações.

A presença do núcleo aromático na estrutura, tem três indicações. Uma, pela absorção em $3090\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ do estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ como inflexão de uma banda menos intensa em $3120\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ correspondente à combinação de vibração em $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}(\text{f})$. Outra, pelas absorções de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em $1630\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1580\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1480\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $1440\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e finalmente, pela ab

sorção da deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano em 865 cm^{-1} , indicando um único tipo de hidrogênio no anel, qual seja o isolado, restringindo assim as possibilidades de substituição do anel benzenóide.

A banda larga em $1540\text{ cm}^{-1}(F)$ evidencia as absorções de estiramentos assimétricos dos grupos nitroaromáticos nas posições orto e para à amina já mencionada no início. A absorção de estiramento simétrico do grupo nitroaromático é atribuída à banda de $1350\text{ cm}^{-1}(F)$, sendo o estiramento $C-N$ sobreposto com a absorção de deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano em $865\text{ cm}^{-1}(m)$.

Relacionando as presenças da amina e dos grupos nitro, com um hidrogênio isolado, a substituição 1-amino-2,4,6-trinitro é destacada, que somando com o glicilmorfolino está em acordo com a estrutura proposta.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.36) indicou apenas três absorções: uma correspondente a uma absorção múltipla entre $\delta 4,13$ e $3,09(8H)$ a qual foi atribuída como sendo pertencente aos protons do anel morfolino, uma absorção simples e estreita em $\delta 4,0(2H)$ correspondente aos protons metilênicos acíclicos, e uma outra em $\delta 8,66(2H)$, correspondente a uma absorção simples e estreita referentes aos protons aromáticos equivalentes.

No espectro de massa (Espectro 7.37) o pico molecular $(M+1)^+$ de m/e 356(3,0%) corresponde com a fórmula $C_{12}H_{13}N_5O_8$ da estrutura em consideração.

Outros picos que podem evidenciar a estrutura são os de m/e (%): 309(25,0), 241(33,0), 212(6,6), 195(8,0), 194(16,0), 114(100), 86(8,0), 70(85,5), 57(6,6) e 56(6,6), com suas atribuições baseadas em fragmentos conhecidos apresentados no Esquema 8.

O íon molecular tem indicações de se fragmentar inicialmente por três caminhos diferentes.

Um deles evidenciando a presença de NO_2 , corresponde à eliminação de HNO_2 com formação de fragmento de m/e 309, o qual passa posteriormente à m/e 195, podendo também originar o fragmento de m/e 114.

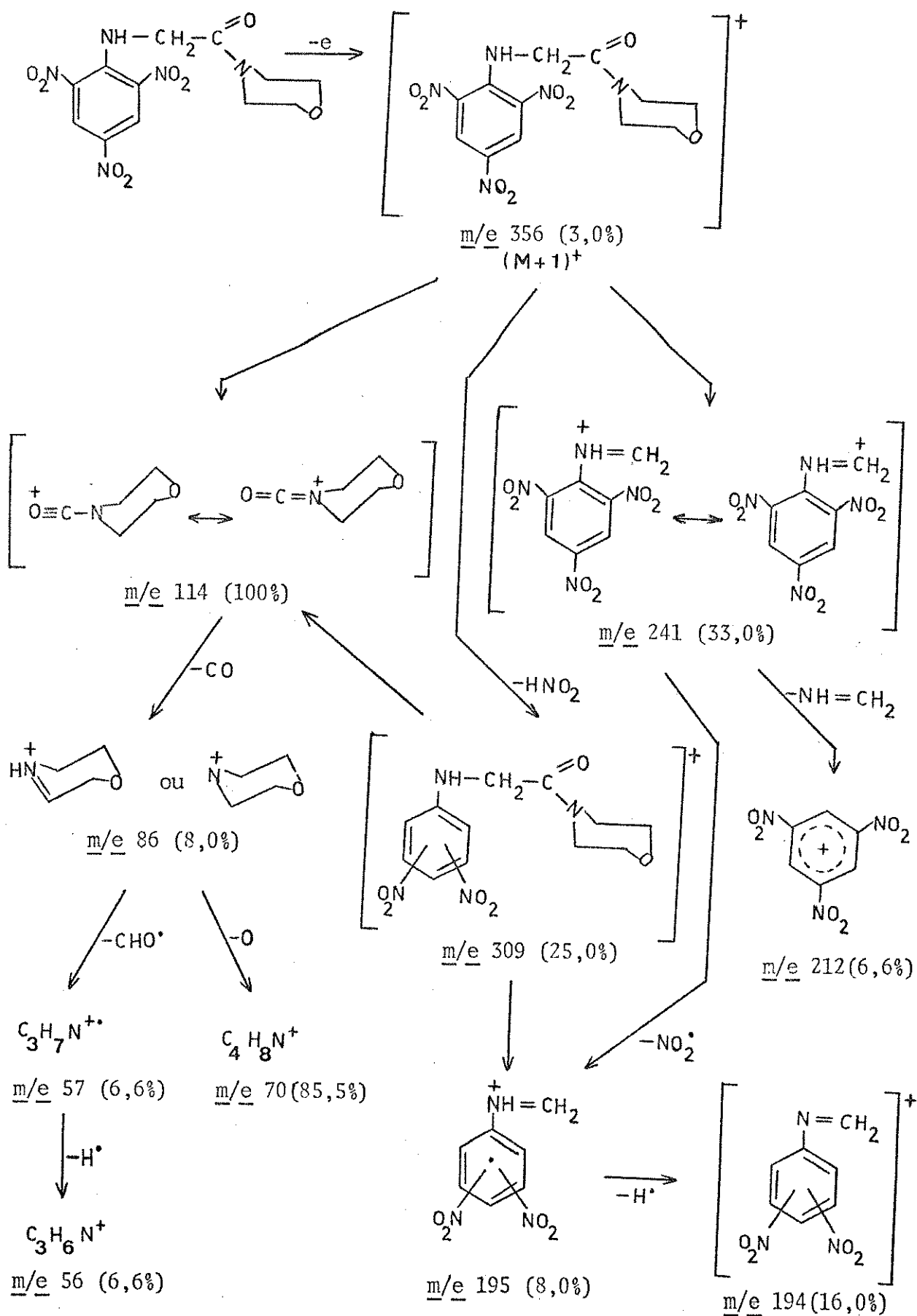
Um outro caminho começa originando o fragmento de m/e 241, o qual pode se fragmentar em dois processos, um envolvendo a eliminação da parte restante do glicil, originando o fragmento de m/e 212, e o outro, envolvendo a eliminação de NO_2 com o fragmento de m/e 195 possivelmente oriundo também do caminho já mencionado de fragmentação inicial do íon molecular.

O outro caminho começa originando o íon de m/e 114, no qual o glicilmorfolino tem sua maior evidência, sendo tal atribuição praticamente confirmada por suas fragmentações posteriores bem conhecidas e características para esta classe, quais sejam, a eliminação de CO originando a própria morfolina sem um hidrogênio em m/e 86 e a subsequente eliminação de $\text{CHO}^\bullet$ dando o íon de m/e 57. Uma possível fragmentação para formar o íon de m/e 70 é a saída de oxigênio atômico do íon de m/e 86.

A análise elementar indicou a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_8$.

	Experimental	Teórico
%C	40,89	40,59
%H	3,48	3,66
%N	19,50	19,71

ESQUEMA 8



3.4.4. DERIVADOS DO 5-CLORO-2,4-DINITROBENZENO-1-SULFONATO DE SÓDIO

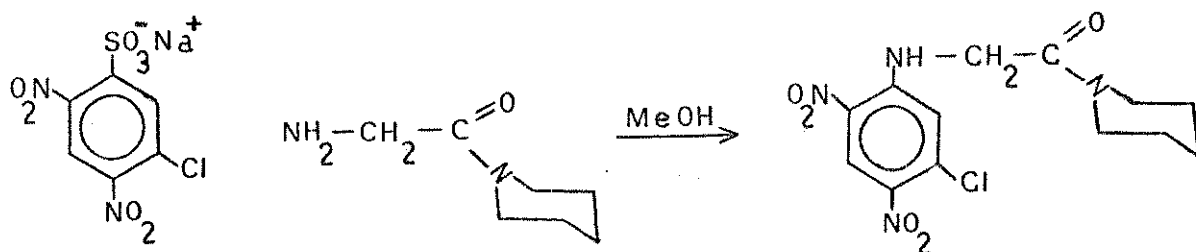
É importante destacar alguns aspectos de mobilidade de cloro e sulfonato neste composto, para entender porque é o grupo sulfonato e não o cloro deslocado pelos nucleófilos.

O grupo sulfonato é facilmente deslocado dos anéis aromáticos e heteroaromáticos, sendo especificamente conhecido o seu deslocamento no sistema 1-sulfonato-2,4-dinitrobenzeno com sulfeto, metóxido e amônia^{32, 33}. O efeito do átomo de cloro na posição meta ao grupo sulfonato vai aumentar ainda mais a sua mobilidade. Em contraste, o grupo sulfonato orto a um grupo nitro e para a um outro tal grupo é desativante ao cloro na posição meta.

Contudo, quando o reagente é aniônico a repulsão entre o nucleófilo e o sulfonato, ambos aniônicos, dificulta o deslocamento do sulfonato ao invés de cloro. Quando o reagente é neutro, pode-se verificar as mobilidades relativas devido aos efeitos eletrônicos, sem esta repulsão, sendo mais facilmente deslocado o grupo sulfonato como ocorre nas sínteses de derivadados do 5-cloro-2,4-dinitrobenzeno-1-sulfonato de sódio.

3.4.4.1. 1-cloro-5-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno

SÍNTESE



Foi adicionado à temperatura ambiente uma solução metanólica (3,5 ml) de 1-glicilpiperidina (0,817g; 0,00575 moles) à uma solução também metanólica (3 ml) de 5-cloro-2,4-dinitrobenzeno-1-sulfonato de sódio (0,875g; 0,00287 moles). No momento da adição a solução resultante adquiriu uma coloração amarela mais intensa e depois de algum tempo formou um sólido de mesma coloração, o qual depois de recristalizado de metanol, filtrado, lavado com éter e seco forneceu 0,570 g (0,00167 moles) do produto, correspondendo a um rendimento de 57,92%. P.F= 198,9 — 200,0°C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de infra-vermelho (Espectro 7.38) o estiramento N-H de amina aromática secundária é observado em 3295cm^{-1} (m), e o C-H de grupo metilênico acíclico em 3000cm^{-1} (f).

Um anel saturado de seis membros é indicado com suas absorções de estiramentos C-H do grupo metilênico cíclico, assimétrico em 2940cm^{-1} (f) e simétrico em 2860cm^{-1} (f) e pelas de vibração do anel em 985cm^{-1} (F) e 1015cm^{-1} (F).

Em 1650cm^{-1} encontra-se a evidência para um estiramento C=O amídico terciário, o que em conjunto com os dados acima,

indicam a presença da glicil-amida.

As evidências da presença do núcleo aromático no composto são verificadas com as absorções de estiramento, $C_{Ar}-H$ em $3100\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $C_{Ar}-C_{Ar}$ em $1620\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1570\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1480\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e $1450\text{ cm}^{-1}(\text{F})$.

Pela absorção de deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano em $835\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ fica indicado só haver no anel aromático, hidrogênios em posições não vicinais, ou seja, isolados.

Em 1520 cm^{-1} e 1500 cm^{-1} , são observadas as absorções de estiramentos assimétricos dos grupos NO_2 em posições para e orto respectivamente a uma amina aromática.

Considerando ainda a absorção da ligação $C_{Ar}-Cl$ em $740\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ indicando a presença do cloro em adição a uma amina e dois grupos nitro, a única substituição que permite só hidrogênios isolados é 1,2,4,5.

Os grupos nitro apresentam ainda a absorção de estiramento simétrico em $1320\text{ cm}^{-1}(\text{F})$.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.39) mostrou a presença de duas absorções simples e largas em $\delta\ 1,88(6\text{H})$ e em $\delta\ 3,81(4\text{H})$, ambas pertencentes aos protons dos tipos a e b respectivamente do anel piperidínico.

Mais três absorções simples e estreitas foram encontradas: uma em $\delta\ 4,63(2\text{H})$ referente aos dois protons do grupo metilênico acíclico c; outra em $\delta\ 7,11(1\text{H})$ referente ao proton d e finalmente uma outra em $\delta\ 9,20(1\text{H})$ atribuída ao proton e, pertencentes ao anel aromático.

No espectro de massa (Espectro 7.40) o pico molecular em $m/e\ 342(15,5\%)$ é correspondente com a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5$ da estrutura em consideração. Relacionado com ele, outro pico em $m/e\ 344(\text{M}+2)$ destaca a presença de cloro no composto.

Outros picos que traduzem informações sobre a estrutura são em m/e (%): 296(15,5), 230(15,3), 184(5,0), 112(100), 84(19,0) e 69(88,0), apresentados no Esquema 9 com atribuições possíveis e esperadas.

O espectro sugere três caminhos de fragmentações iniciais para o íon molecular.

Um deles, eliminando NO_2 dando um fragmento de m/e 296, é associado com a saída da função amídica, originando o fragmento de m/e 184 que é resultante também de outro caminho. Um pico em m/e 298 (6,0%) correspondendo a duas unidades a mais que o de m/e 296, evidencia a presença de cloro.

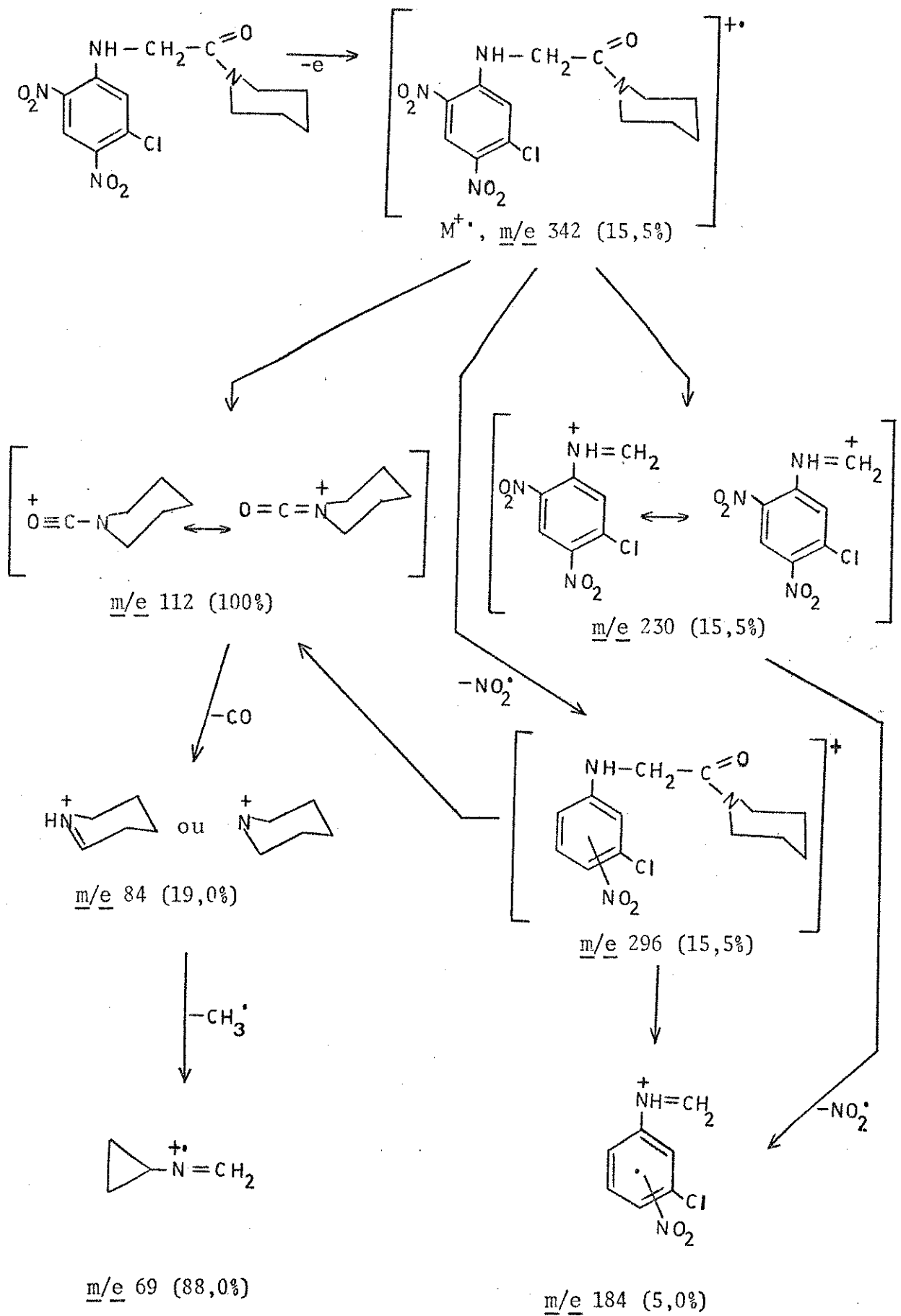
O outro começa eliminando a função amídica com formação de um pico de m/e 230 (e com m/e 232 (4,5%) indicando a presença de cloro), sofrendo então a eliminação de um radical NO_2 originando o fragmento de m/e 184.

Assim o fragmento de m/e 184, resultante dos dois caminhos, pode evidenciar a presença do grupo nitro e do glicilpiperidino por apresentar em sua estrutura parte da função.

Contudo, o glicilpiperidino tem sua maior evidência com o fragmento de m/e 112, característico para amidas alifáticas. A atribuição ao pico é favorecida por duas fragmentações posteriores bem conhecidas para a função, envolvendo a perda de CO com o pico de m/e 84 e sucessivamente a de CH_3 com o pico de m/e 69. Tanto o fragmento de m/e 112 como o de m/e 69, são reconhecidas indicações da amida-piperidina.

A análise elementar comprovou a fórmula $C_{13}H_{15}ClN_4O_5$ proposta para o composto.

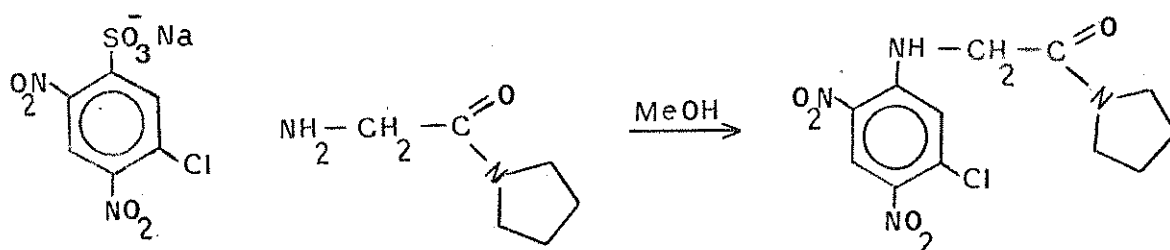
ESQUEMA 9



	Experimental	Teórico
%C	45,58	45,57
%H	4,55	4,37
%N	16,33	16,34

3.4.4.2. 1-cloro-5-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno

SÍNTESE



1-glicilpirrolidina (0,863 g; 0,00674 moles), em metanol (3 ml), foi adicionada à temperatura ambiente ao 5-cloro-2,4-dinitrobenzeno-1-sulfonato de sódio (1,026 g; 0,00337 moles), também em metanol (3,0ml). A solução tornou-se amarela formando precipitado amarelo intenso depois de algumas horas. O produto filtrado, recristalizado de metanol e lavado com éter, pesou 0,616 g (0,00188 moles; 55,64%). Ponto de fusão = 214,8-215,3°C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de infra-vermelho (Espectro 7.41) uma absorção simples em $3290\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ indica a presença de amina aromática secundária pelo estiramento N-H.

Com duas absorções, uma em 2950 cm^{-1} (f como inflexão) e outra em 2870 cm^{-1} (f) atribuídas à vibrações de estiramento C-H metilênico, assimétrico e simétrico respectivamente de um anel saturado de cinco membros, mais a evidência de um estiramento C=O amídico alquílico terciário em 1650 cm^{-1} e em 2970 cm^{-1} (f) atribuído ao grupo metilênico acíclico, em combinação com o grupo amino mencionado, a presença do glicilpirrolidino é praticamente confirmada.

O núcleo aromático tem como indicações, as absorções de estiramento, $C_{Ar}-H$ em 3100 cm^{-1} (f) e $C_{Ar}-C_{Ar}$ em 1610 cm^{-1} (F), 1570 cm^{-1} (F), 1470 cm^{-1} (F) e 1440 cm^{-1} (F). A deformação $C_{Ar}-H$, fora do plano, tem duas absorções correspondendo a dois hidrogênios isolados uma em 850 cm^{-1} (m) e outra em 830 cm^{-1} (m), indicando duas vizinhanças químicas bem diferentes, como também o padrão de substituição 1,2,4,5.

Duas absorções, 1540 cm^{-1} e 1500 cm^{-1} , são atribuídas aos estiramentos assimétricos de dois grupos nitroaromáticos em posições orto e para respectivamente, os quais têm como absorção de estiramento simétrico a banda em 1330 cm^{-1} , e como estiramento C-N a banda de 880 cm^{-1} (f).

Uma absorção simples em 745 cm^{-1} (m) pode ser atribuída como da ligação $C_{Ar}-Cl$.

Assim, levando em conta que se tem dois hidrogênios isolados, dois grupos nitro, um átomo de cloro e uma amina, a estrutura proposta fica com evidências bastante favoráveis.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.42) revelou em 2,20 (4H) uma absorção simples e larga referente aos protons metilênicos cíclicos do tipo a e um multiplete centralizado em $\delta 3,80$ (4H) correspondente aos protons metilênicos cíclicos do tipo b pertencentes ao anel pirrolidino.

Em 4,61(2H) apresentou uma absorção simples e estreita relacionada aos protons metilênicos acíclicos c.

Os protons pertencentes ao anel aromático tiveram absorções simples e estreitas cujos valores foram: δ 7,11(1H) atribuída ao proton d e δ 9,17(1H) atribuída ao proton e.

No espectro de massa (Espectro 7.43) o pico molecular com m/e 328(18%) é correspondente com a fórmula $C_{12}H_{13}ClN_4O_5$ da estrutura em consideração, e um outro pico com m/e 330 (M+2; 6,0%) revela a presença de cloro no composto.

Outros importantes picos sobre a estrutura, são observados em m/e (%): 282(30,0), 230(18,0), 184(6,0), 98(100), 70(18,0) 56(36,5) e 55(97,0) os quais têm atribuições de acordo com o Esquema 10.

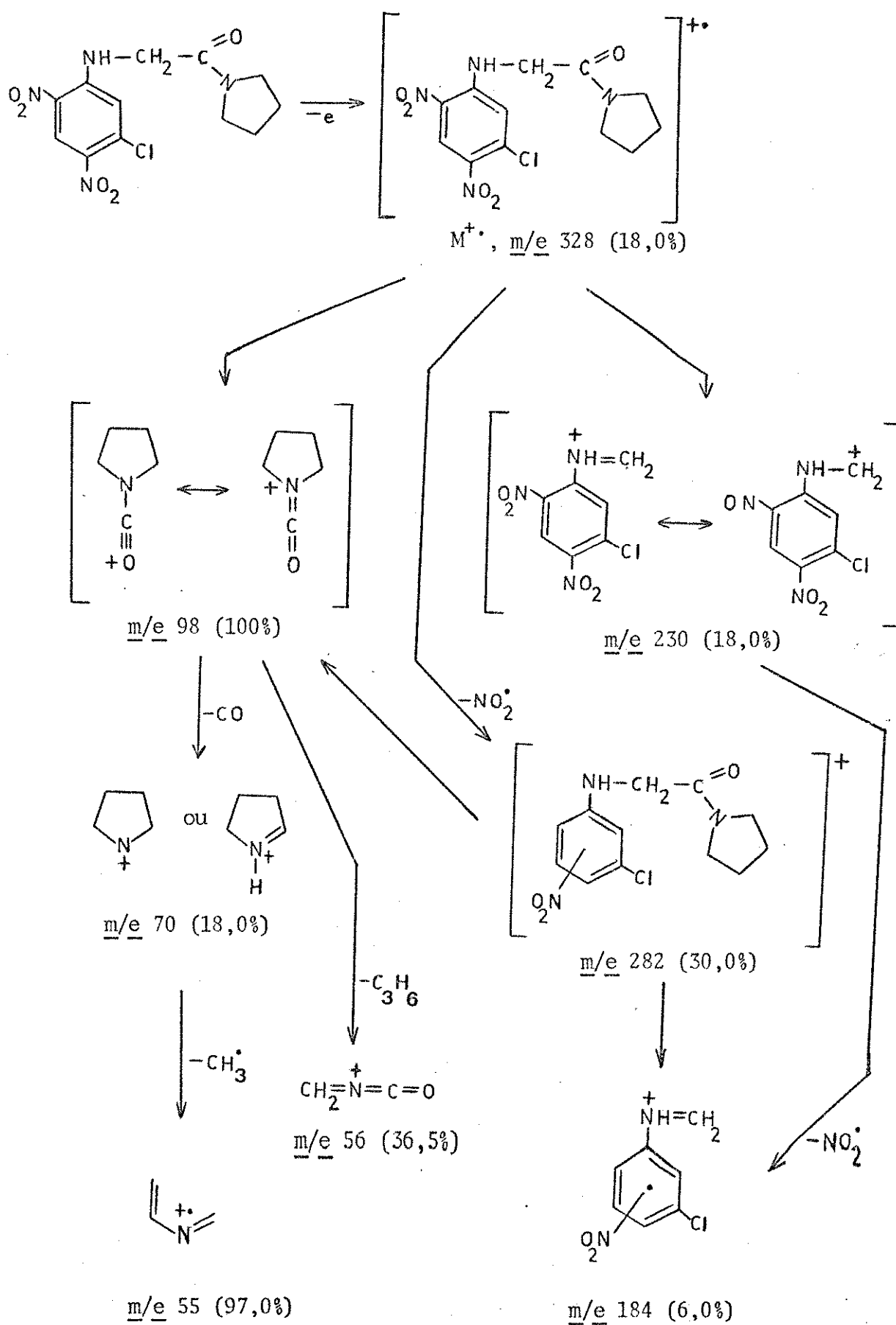
O íon molecular tem possibilidades de se fragmentar inicialmente por três caminhos diferentes.

Um dos caminhos envolvendo a saída do radical $NO_2^{\cdot}$ com o íon de m/e 282 e o outro envolvendo a saída da função amídica com o pico de m/e 230.

Os picos de m/e 284(9,0%) e 232(6,0%) indicam, em relação aos fragmentos de m/e 282 e 230, a presença de cloro.

A presença do glicilpirrolidino tem como maior evidência o fragmento de m/e 98, e a partir deste outras três fragmentações subsequentes completando um conjunto de informações bem conhecidas e características sobre esta espécie química. Assim do fragmento de m/e com a eliminação de CO, chega-se à própria pirrolidina menos um hidrogênio de m/e 70, a partir da qual pode-se ter, por eliminação de $CH_3^{\cdot}$, um pico de m/e 55. Do fragmento de m/e 98 pode-se ter a eliminação de C_3H_6 chegando-se ao íon de m/e 56.

ESQUEMA 10

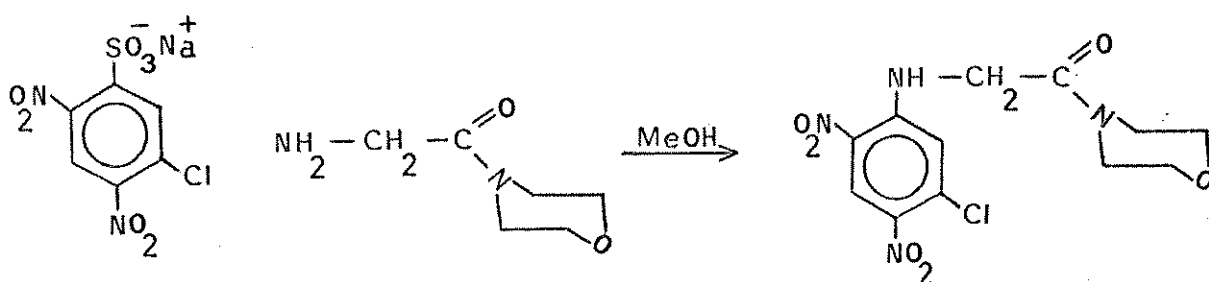


A análise elementar mostrou que o composto tem a fórmula $C_{12}H_{13}ClN_4O_5$.

	Experimental	Teórico
%C	43,98	43,86
%H	4,04	3,95
%N	16,78	17,04

3.4.4.3. 1-cloro-5-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno

SÍNTESE



Uma solução de 1-glicilmorfolina (1,062g; 0,00737 moles) em metanol (3 ml) foi adicionada a uma outra solução de 5-cloro-2,4-dinitrobenzeno-1-sulfonato de sódio (1,122g; 0,00368 moles) em metanol (3 ml), à temperatura ambiente. Na solução deixada em repouso por algumas horas, formou-se 0,685 g (0,00199 moles) de um sólido amarelo, o qual a seguir foi recristalizado de metanol, filtrado, lavado com éter e seco, resultando num rendimento igual a 54%. P.F= 240,4°C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de infra-vermelho (Espectro 7.44) uma absorção simples em $3280\text{ cm}^{-1}(\text{f})$, indica o estiramento N-H de amina aromática secundária e o estiramento C-H de grupo metilênico acíclico, é observada em $2980\text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

São observadas também as evidências da presença de um anel saturado de seis membros pelas absorções, de estiramento C-H de grupo metilênico cíclico em $2910\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ do modo assimétrico e em $2860\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ do modo simétrico, e de vibração de estiramento C-C do anel em $985\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e $1035\text{ cm}^{-1}(\text{F})^{24\text{b}}$.

Juntando a estes dados mais uma absorção de $1660\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ correspondendo a um estiramento C=O amídico alquílico terciário, a presença do glicilmorfolino fica praticamente confirmada.

A presença do núcleo aromático no composto é indicada pelas absorções de estiramento, em $3090\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ e em $1620\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1570\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, 1490 cm^{-1} e em 1450 cm^{-1} de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$.

A substituição deste núcleo aromático é sugerida pelas absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em $830\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e $860\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ correspondendo a dois hidrogênios isolados em dois ambientes químicos diferentes, ou seja, núcleo aromático tetrasubstituído.

Relacionadas com esta substituição, estão as bandas de estiramentos assimétricos dos grupos NO_2 em 1540 cm^{-1} e 1520 cm^{-1} , consideradas para as posições para e orto respectivamente a uma amina em um benzenoide. Também em $745\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ pode-se tomar como evidência a absorção da ligação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$.

Sendo o núcleo tetrassubstituído, tendo sido evidenciada a presença de dois hidrogênios isolados, uma amina com grupo

pos nitro em posições orto e para e um átomo de cloro, a substituição 1,2,4,5 é indicada.

A banda de 1330 cm^{-1} indica o estiramento simétrico do grupo NO_2 , e a de 880 cm^{-1} o estiramento C-N.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.45) mostrou um sinal simples e largo em $\delta 4,08(8\text{H})$ cujos protons foram atribuídos ao anel morfolino.

Em $\delta 4,60(2\text{H})$ o espectro apresentou uma absorção simples e estreita referente aos protons do grupo metilênico acíclico.

Em $\delta 7,08(1\text{H})$ e em $\delta 9,16(1\text{H})$ observou-se sinais simples e estreitos pertencentes aos protons c e d respectivamente do anel aromático.

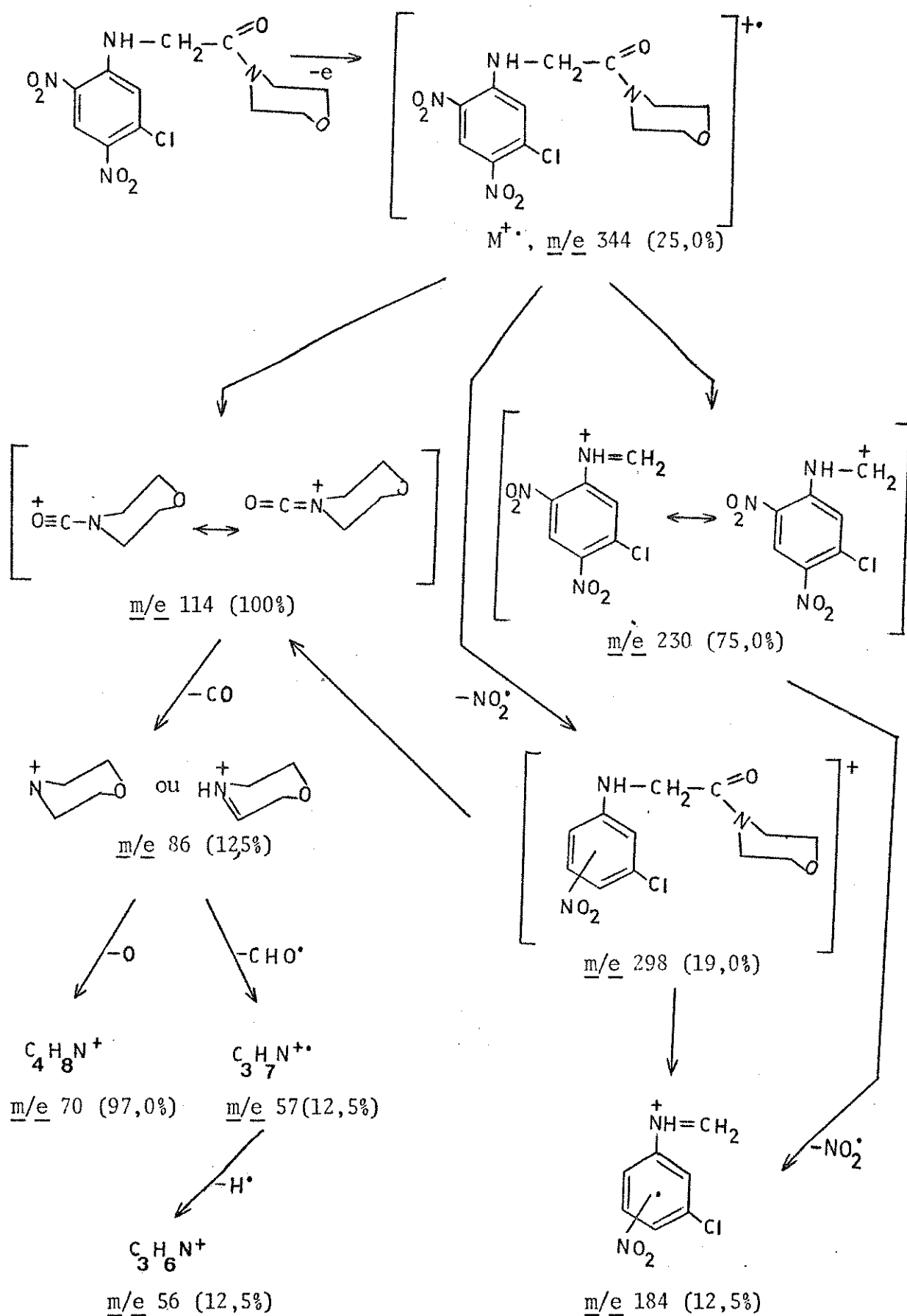
No espectro de massa (Espectro 7.46), confirma a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_6$ da estrutura em análise, pelo pico molecular com m/e 344(25%) indicando ainda a presença de cloro por outro pico com m/e 346 (9,5%).

Outros picos observados de significância para a estrutura em m/e (%) são: 298 (19,0), 230(75,0), 184(12,5), 114(100), 86(12,5), 70(97,0) e 57(12,5), os quais têm suas atribuições baseadas em fragmentos conhecidos e esperados de acordo com o Esquema 11.

O íon molecular, inicialmente se fragmenta por três caminhos diferentes, um eliminando NO_2 dando o pico de m/e 298 e o outro eliminando a função amídica dando o pico de m/e 230, os quais por fragmentações posteriores produzem o íon de m/e 184. Os três fragmentos atribuídos a esses picos, tem as evidências para a presença de cloro, com picos de duas unidades mais, ou seja, de m/e 300 (6,0%), 232(25,0%) e 186(9,5%).

A evidência de maior significância para o glicilmorfolino está no fragmento de m/e 114, sendo este o pico base. A

ESQUEMA 11



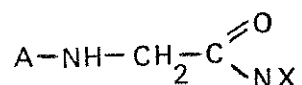
atribuição tem apoio com duas fragmentações subseqüentes bem conhecidas e características para a espécie, sendo primeiramente, a eliminação de CO originando o íon de m/e 86, com formação da própria morfolina menos um hidrogênio, seguida da eliminação de CHO^+ , formando o íon de m/e 57. Uma segunda fragmentação a partir da morfolina é possibilitada pela eliminação de oxigênio atômico com a formação do íon de m/e 70.

A análise elementar confirmou que o composto apresenta a fórmula $C_{12}H_{13}ClN_4O_6$.

	Experimental	Teórico
%C	42,18	41,82
%H	3,67	3,77
%N	16,03	16,25

4. SUMÁRIO

Na base das experiências preliminares, achamos que com postos contendo uma unidade peptídica de estrutura geral,



onde A= anel aromático ou heteroaromático π -deficiente, e NX um sistema nitrogenado ligado ao grupo carbonila através de um átomo de nitrogênio, são capazes de ter atividade anti-câncer.

Assim, sintetizamos onze compostos novos incluindo deri vados, onde A= polinitrobenzênico e N-metil-piridínio e NX in cluindo piperidino, pirrolidino e morfolino.

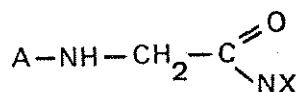
Usou-se, como um "synthons", o composto cloreto de clo roacetila.

As estruturas foram verificadas através de espectros de infra-vermelho, massa e ressonância magnética protônica, além de análise elementar.

Pretende-se enviar os compostos para ensaios biolôgi cos.

5. SUMMARY

On the basis of some preliminary studies we felt that anti-cancer activity might be found in compounds containing a peptide unit and the additional structural elements indicated in the following skeletal structure:



in which A= an aromatic or heteroaromatic π -deficient ring, and NX a nitrogenous system linked to the carbonyl group through a nitrogen atom.

Thus we synthesized eleven new compounds, including derivatives in which A= polynitrobenzenoid and N-methylpyridinium units and NX includes piperidino, pyrrolidino and morpholino units.

As a synthon we used chloroacetyl chloride.

Structures were verified by infra-red, mass and proton magnetic resonance spectra, as well as by elemental analysis.

The compounds will be sent for biological testing.

6. BIBLIOGRAFIA

1. MILLER, J., *Ciência e Cultura*, 24(2), (1972) a) p.121-125; b) p.127.
2. SYKES, P., *Ao Livro Técnico S.A. e Editora da U.S.P.* (1969) a) p. 150; b) p. 151; c) p. 152-153.
3. MILLER, J., *Rev. Pure Appl. Chem. Australia*, 1,171(1951).
4. BUNNETT, J.F., and ZAHLER, R.E., *Chem. Rev.*, 49,273 (1951).
5. MELANDER, L., *Arkiv Kemi*, 2,211 (1951); HUGHES, E.D., INGOLD, C.K., and REED, R.I., *J. Chem. Soc.* 2428 (1950).
6. ROSS, S.D. in S.G. COHEN, STREITWIESER, A., and TAFT, R.W., *Progress in Physical Organic Chemistry*, Interscience, New York, vol I,31 (1963).
7. FOSTER, R. and FYFE, C.A., *Rev. Pure and Appl. Chem.*, 16, 61 (1966).
8. LIVERIS, M., *Some Aspects of Aromatic Halogen Replacements*,

Thesis of Doctor of Philosophy, Faculty of Science of
the University of Western Australia (1965).

9. MORRISON, R.T., and BOYD, R.N., Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 5^a edição, 954 (1964).
10. MILLER, J., Aromatic Nucleophilic Substitution, Elsevier Publ. Co. London (1968) a) p. 234-237; b) p. 180; c) p. 209-213; d) p. 204; e) p. 216; f) p. 258.
11. BIFFIN, M.E.C., MILLER, J., and ROPER, R., Aust. J. Chem. Soc, 22, 2555 (1969).
12. MILLER, J., Comentário.
13. MILLER, J., and YEUNG, H.W., J. Chem. Soc. Perkin II, 1553 (1972).
14. MILLER, J., Ciência e Cultura, 24(4), 325 (1972).
15. BARLIN, GORDON, B., and BENBOW, J.A., J.C.S. Perkin II, 795 (1974).
16. MORRISON, R.T., and BOYD, R.N., Organic Chemistry, Allyn and Bacon, Inc. Boston, 819 (1975).
17. BOYER, R., SPENCER, E.Y., and WRIGHT, G.F., Canad. J. Res., 243, 202 (1946).
18. LIVERIS, M., LUTZ, P.G. and MILLER, J., J. Amer. Chem. Soc.

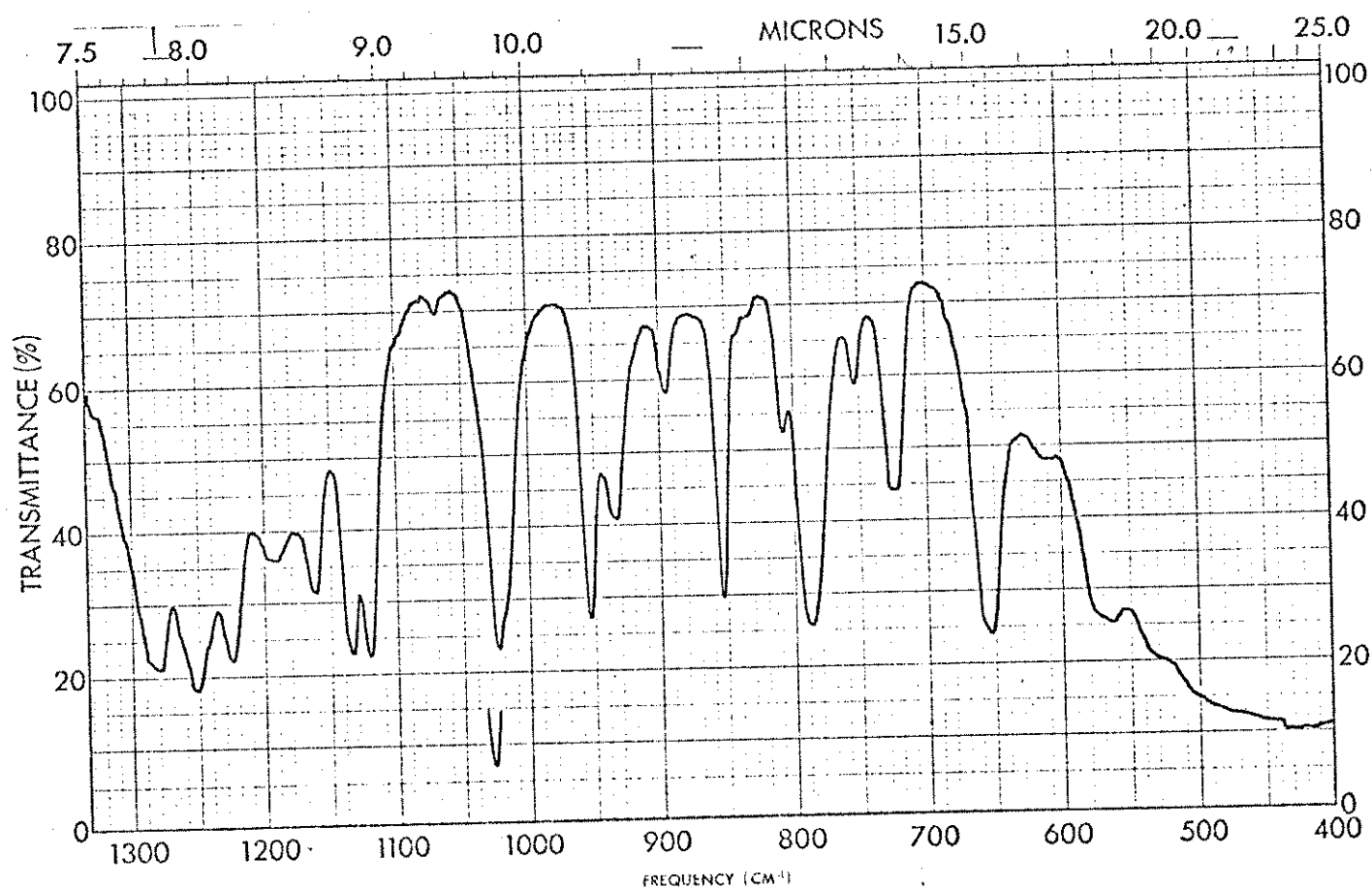
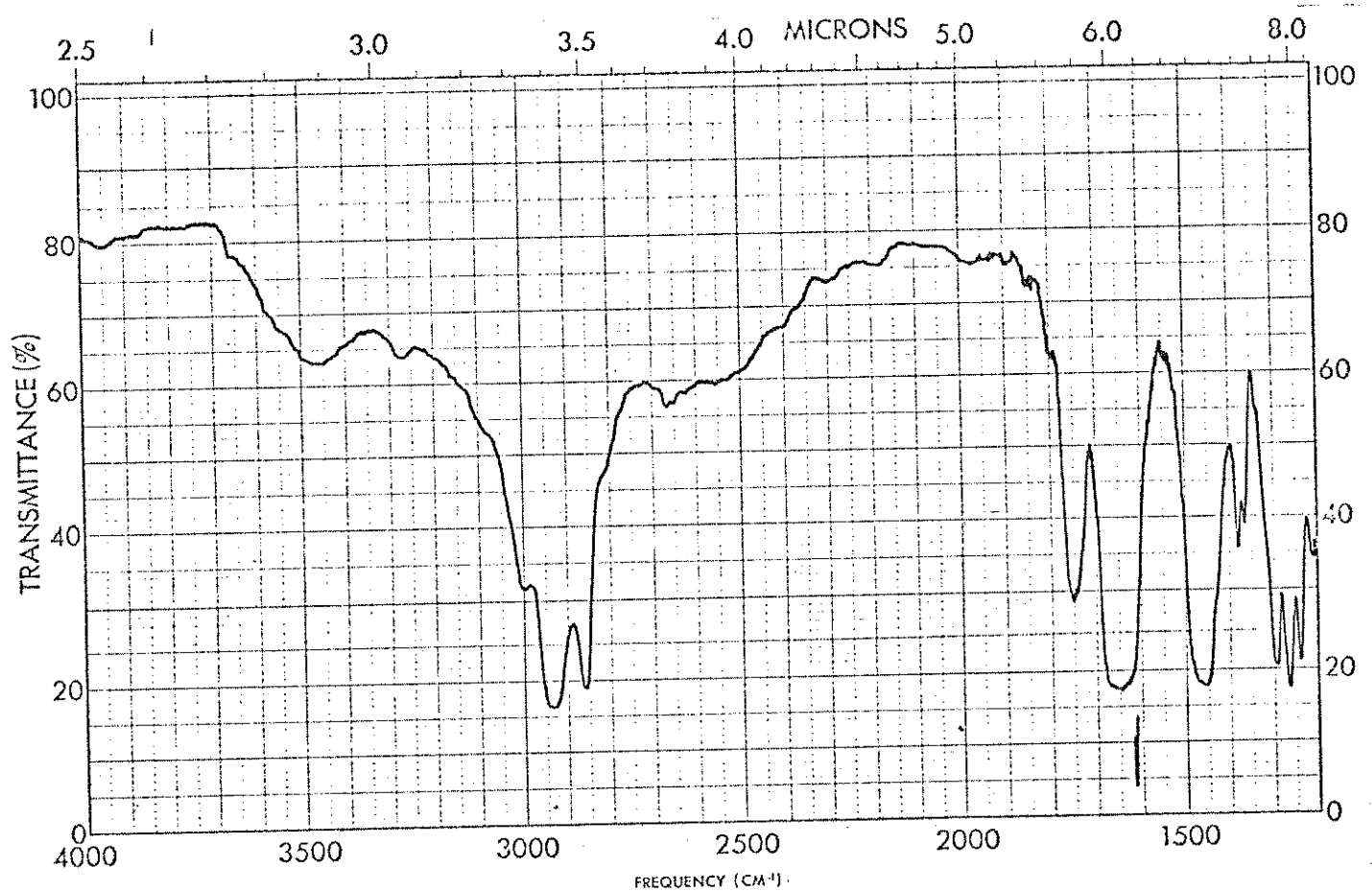
78 , 3375 (1956).

19. BOYER, J.H., and BURIKES, R.S., Organic Syntheses, vol V,
1067 (1973).
20. ROLF, J.A., J. Amer. Chem. Soc., 41,473(1919).
21. SKOLNIK, H., Chemical Abstracts, 60,9314 (1964).
22. MALATESTA, P., and MIGLIACCIO, G., Chemical Abstracts,
50,13934 (1956).
23. EARLE Jr, R.H., HURST, D.T. and VINEY, M., J. Chem. Soc.
C. 16,2097(1969).
24. AVRAM, M., Infrared Spectroscopy, John Wiley Sons Inc.
New York (1966) a) p. 143; b) p. 146; c) p. 310; d) p.214
e) p. 215-216; f) p.205; g) p. 203.
25. NAKANISHI, K., Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-
Day, Inc., San Francisco, 2nd. Ed. (1977) a) p. 49; b)
p. 19.
26. DYER, J.R., Aplicações da Espectroscopia de Absorção aos
Compostos Orgânicos, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs,
N.J., 97 (1965).
27. SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, C., Spectrometric Identifica-
tion of Organic Compounds, 2nd Ed., Wiley, J., Sons, Inc.

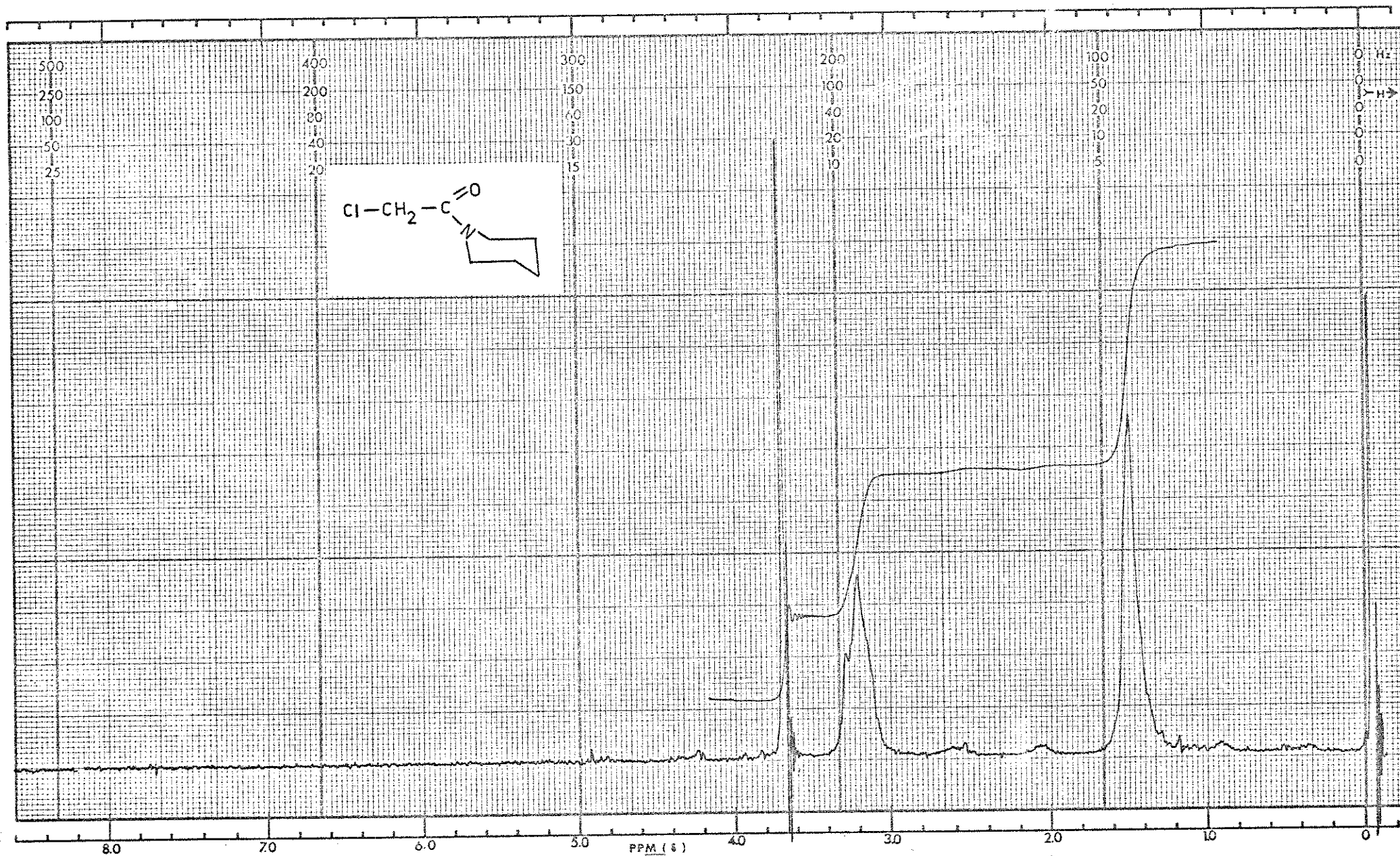
New York, 123 (1967).

28. BUDZIKIEWICZ, H., DJERASSI, C., and WILLIAMS, D.H., Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day, Inc., San Francisco (1967) a) p. 330-333; b) p. 347; c) p. 350; d) p. 313.
29. GOTTLIEB, O.R., Introdução a Espectometria de Massa das Substâncias Orgânicas (1968) a) p. 76; b) p. 152; c) p. 100.
30. BEYNON, J.H., SAUNDERS, R.A., and WILLIAMS, A.E., The Mass Spectra of Organic Molecules, Elsevier Publishing, Co. New York, 295-296 (1968).
31. McLAFFERTY, F.W., Interpretation of Mass Spectra, W. A. Benjamin, Inc., New York, 36 (1967).
32. SUTER, C.M., The Organic Chemistry of Sulfur, Wiley, New York, 420-442 (1944).
33. MANGINI, A., and COLONNA, M., Gazz. Chim. Ital, 73, 313(1943)

7. E S P E C T R O S



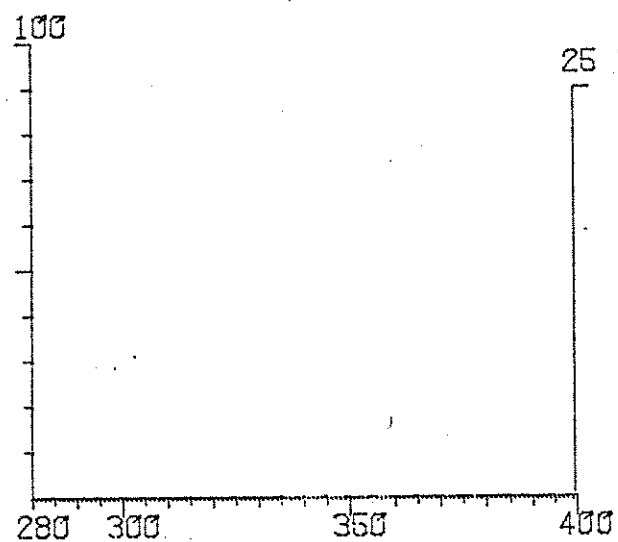
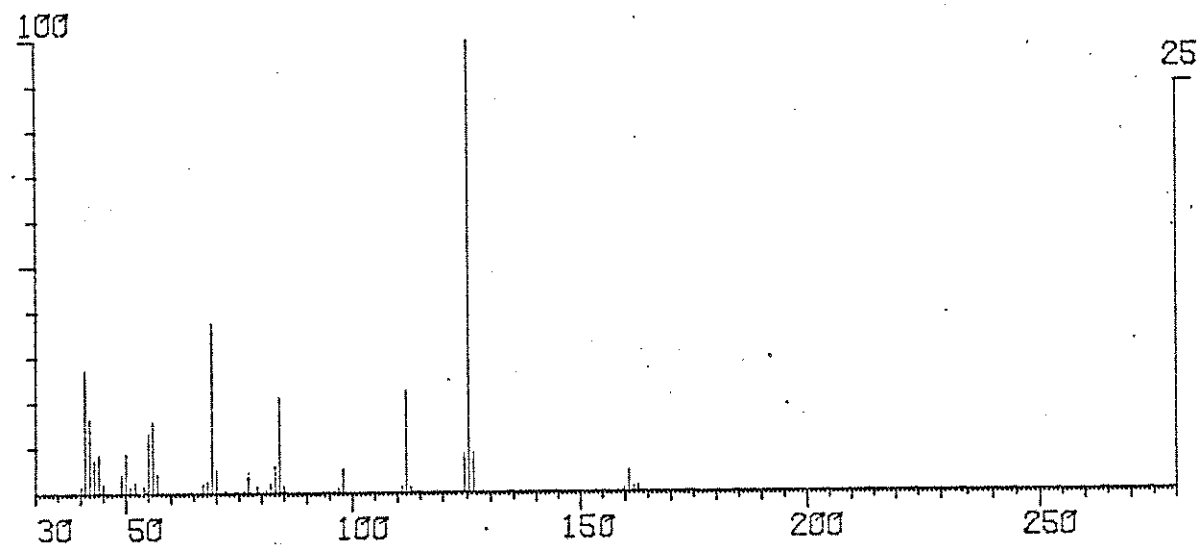
Espectro 7.1: I.V. (filme em NaCl) do N-cloroacetilpiperidina



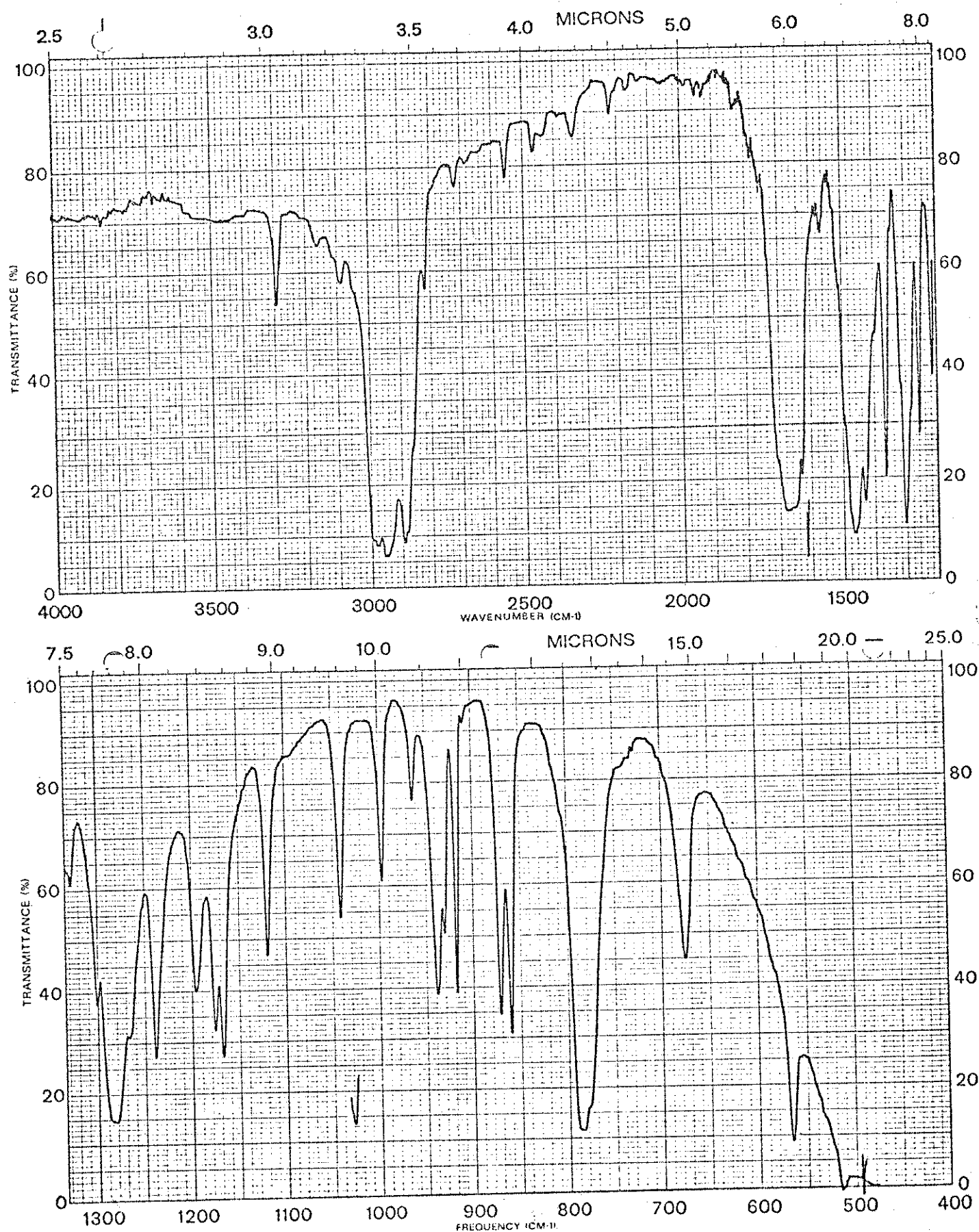
Espectro 7.2: R.M.P. (CCl_4) do N-cloroacetilpiperidina
OBS: As absorções tiveram seus valores multiplicados pelo fator 1,07.

191202/R-114

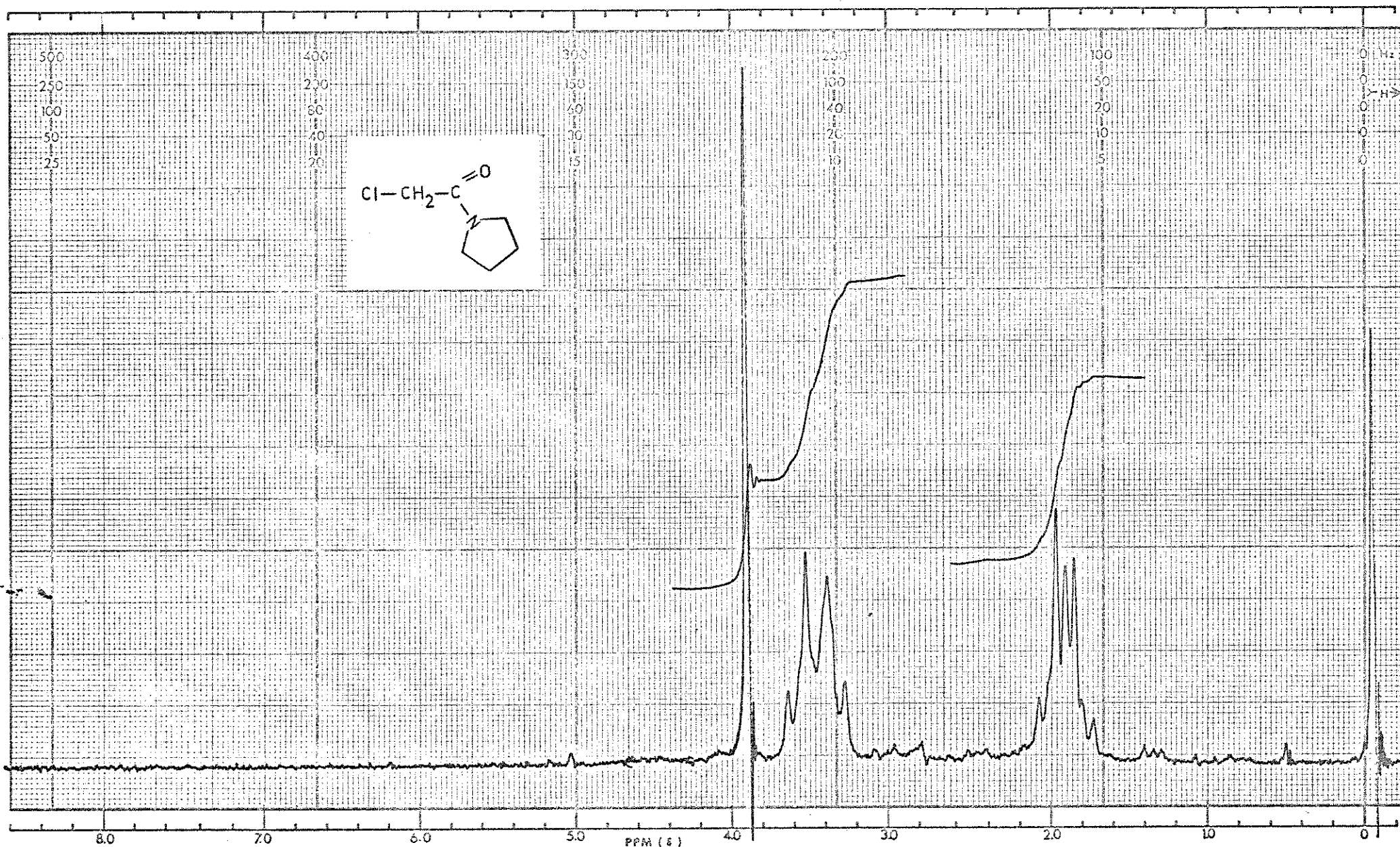
6 TEMPERATURA DA AMOSTRA=35C



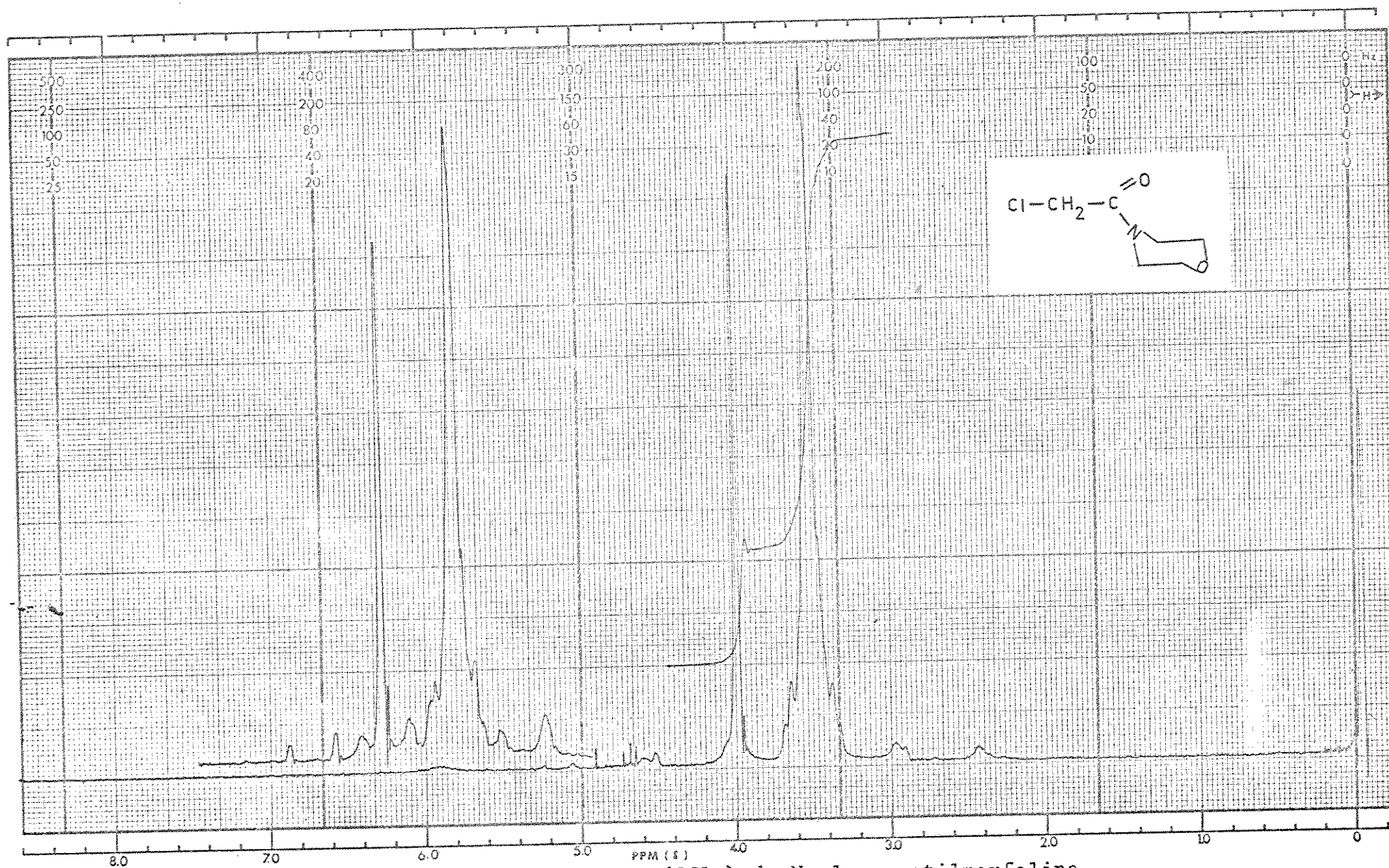
Espectro 7.3. Massa do N-cloroacetilpiperidina



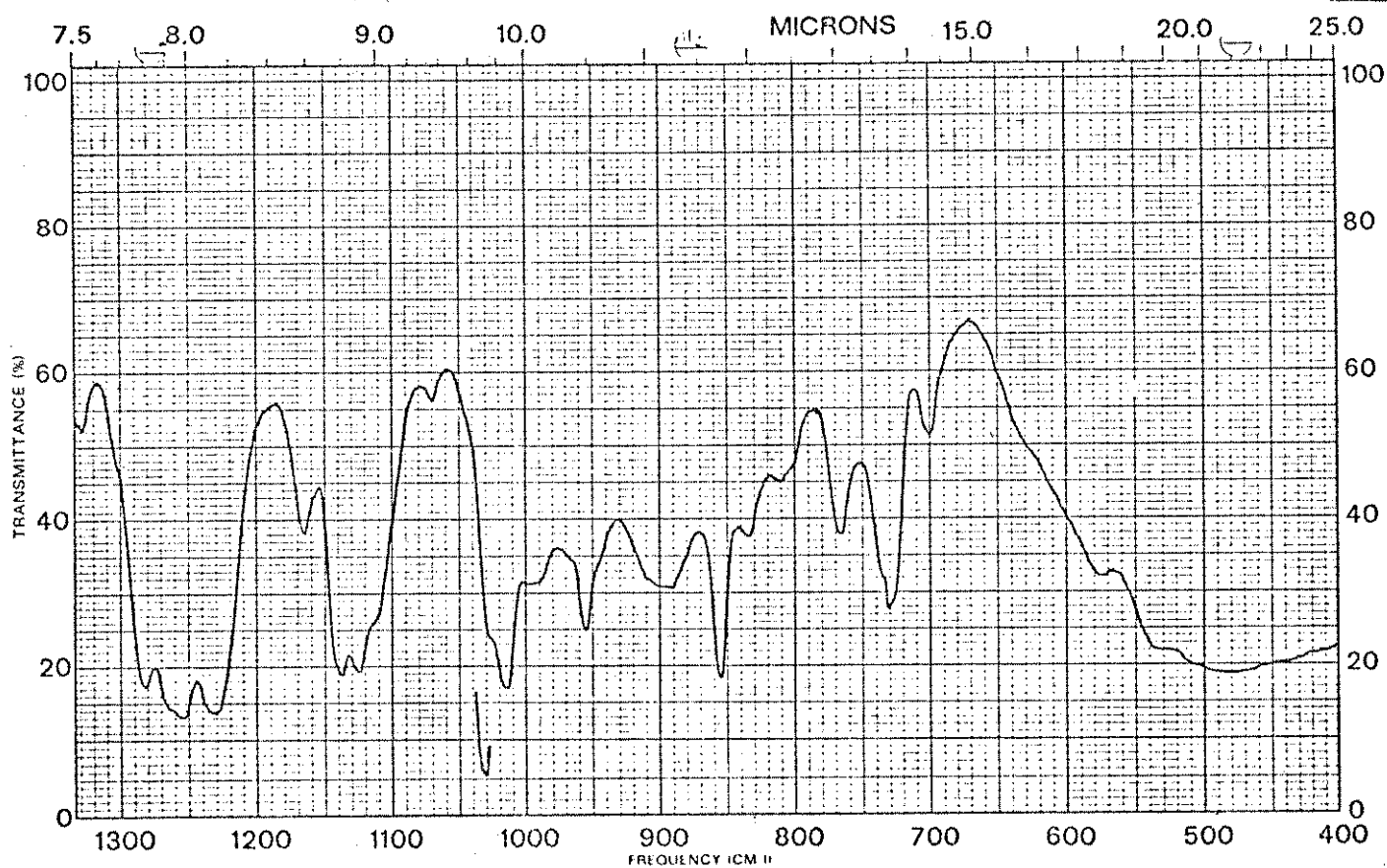
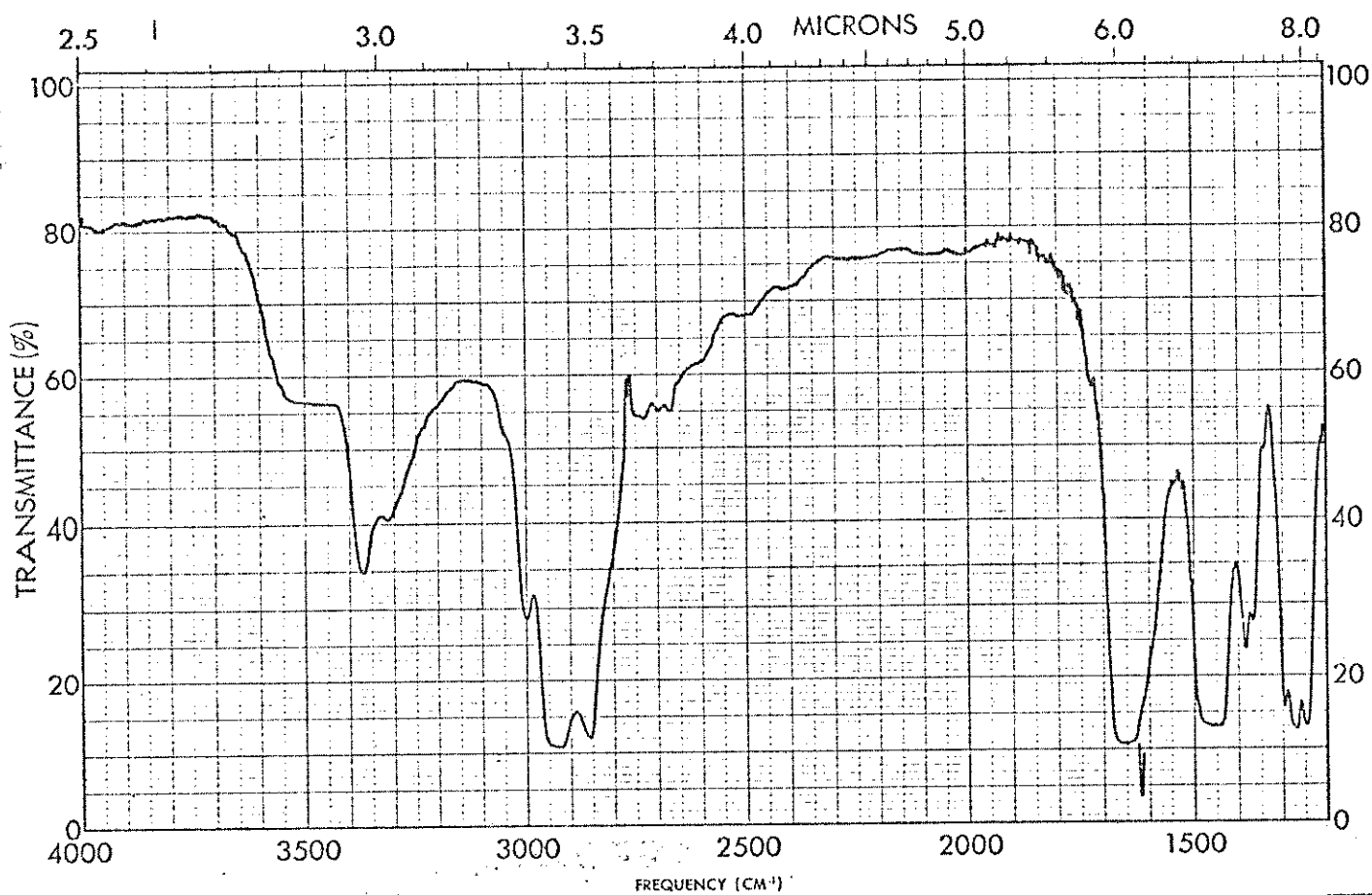
Espectro 7.4: I.V. (Nujol) do N-cloroacetilpirrolidina



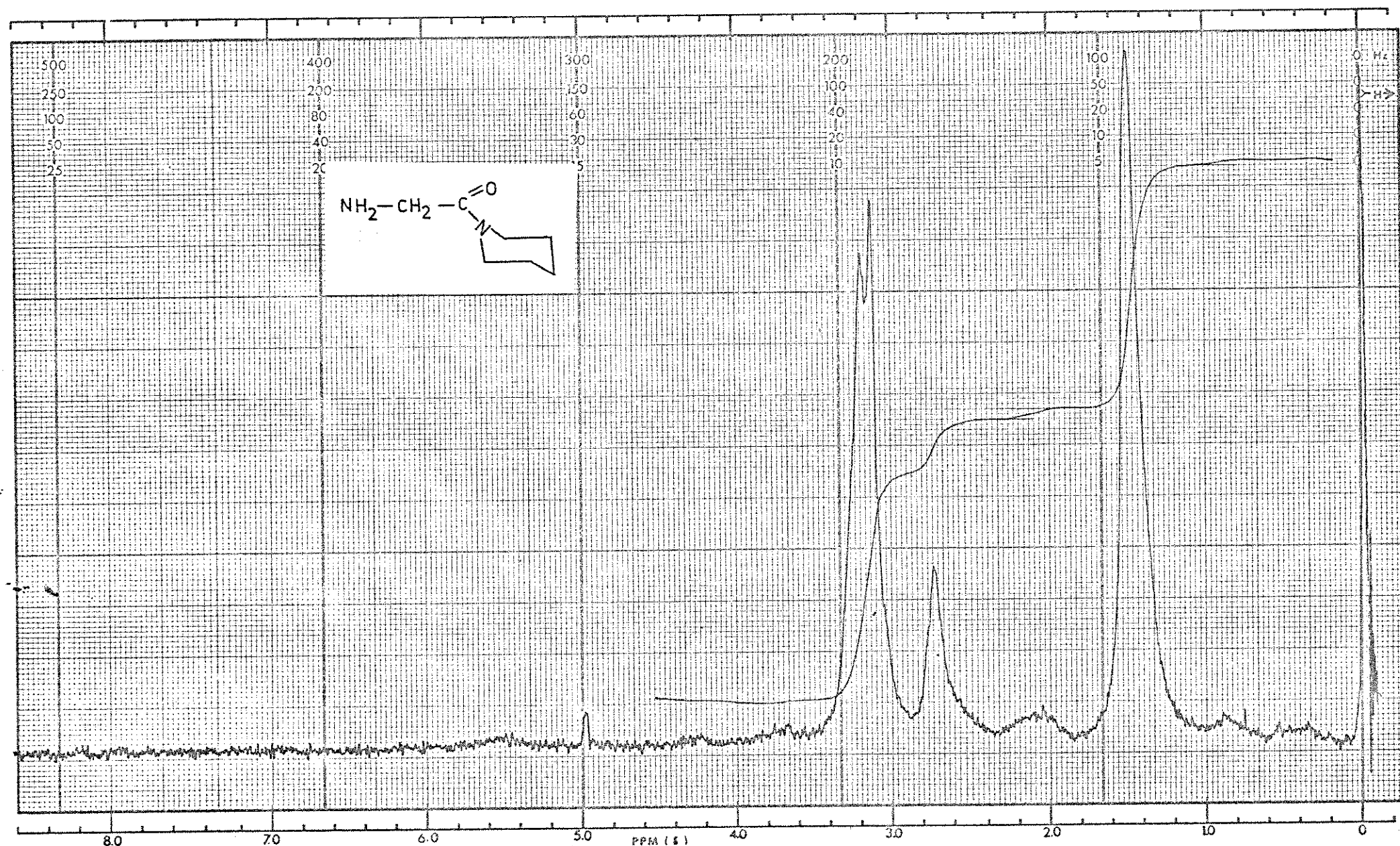
Espectro 7.5: R.M.P. (CCl₄) do N-cloroacetilpirrolidina



Espectro 7.6: R.M.P. (CCl_4) do N-cloroacetilmorfolina



Espectro 7.7: I.V. (filme em NaCl) do 1-glicilpiperidina

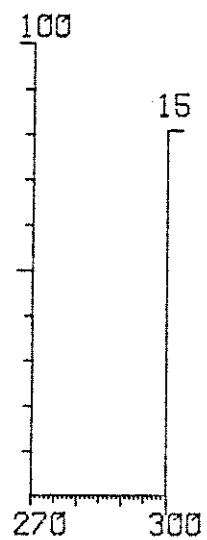
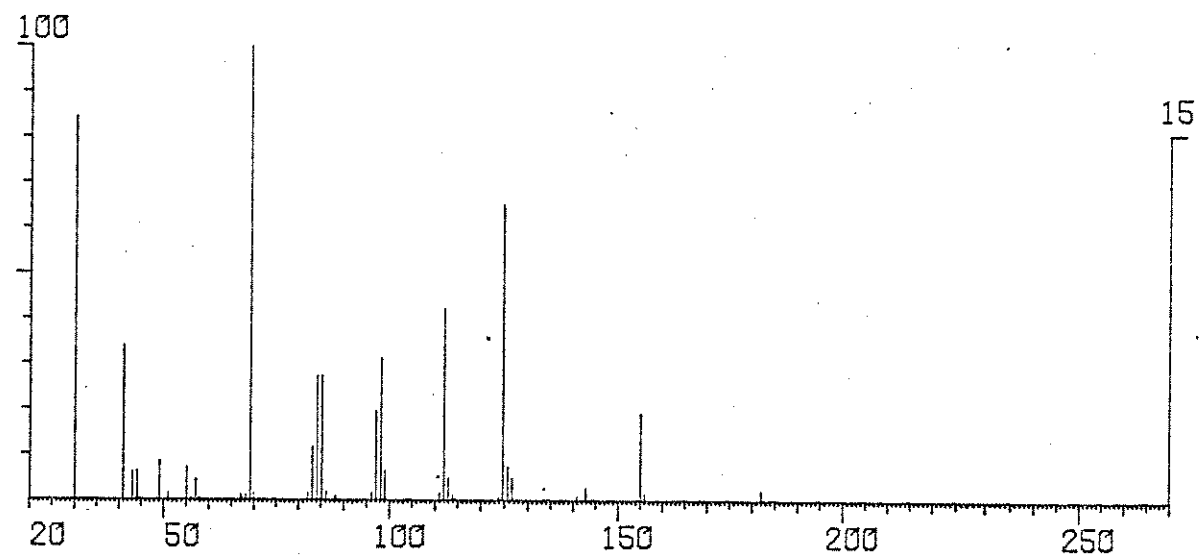


Espectro 7.8: R.M.P. (CCl_4) do 1-glicilpiperidina

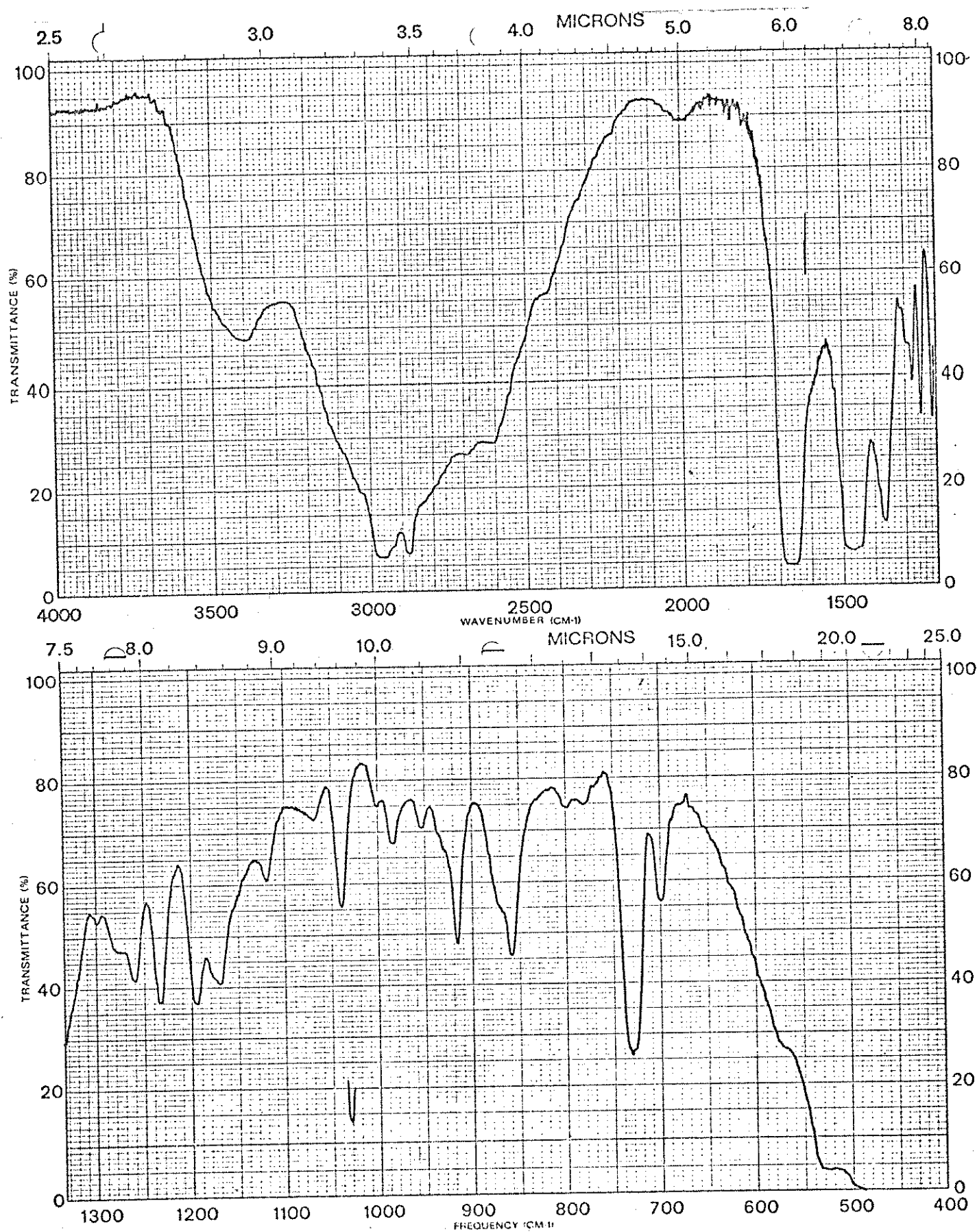
OBS: As absorções tiveram seus valores multiplicados pelo fator 1.07

150601/R1

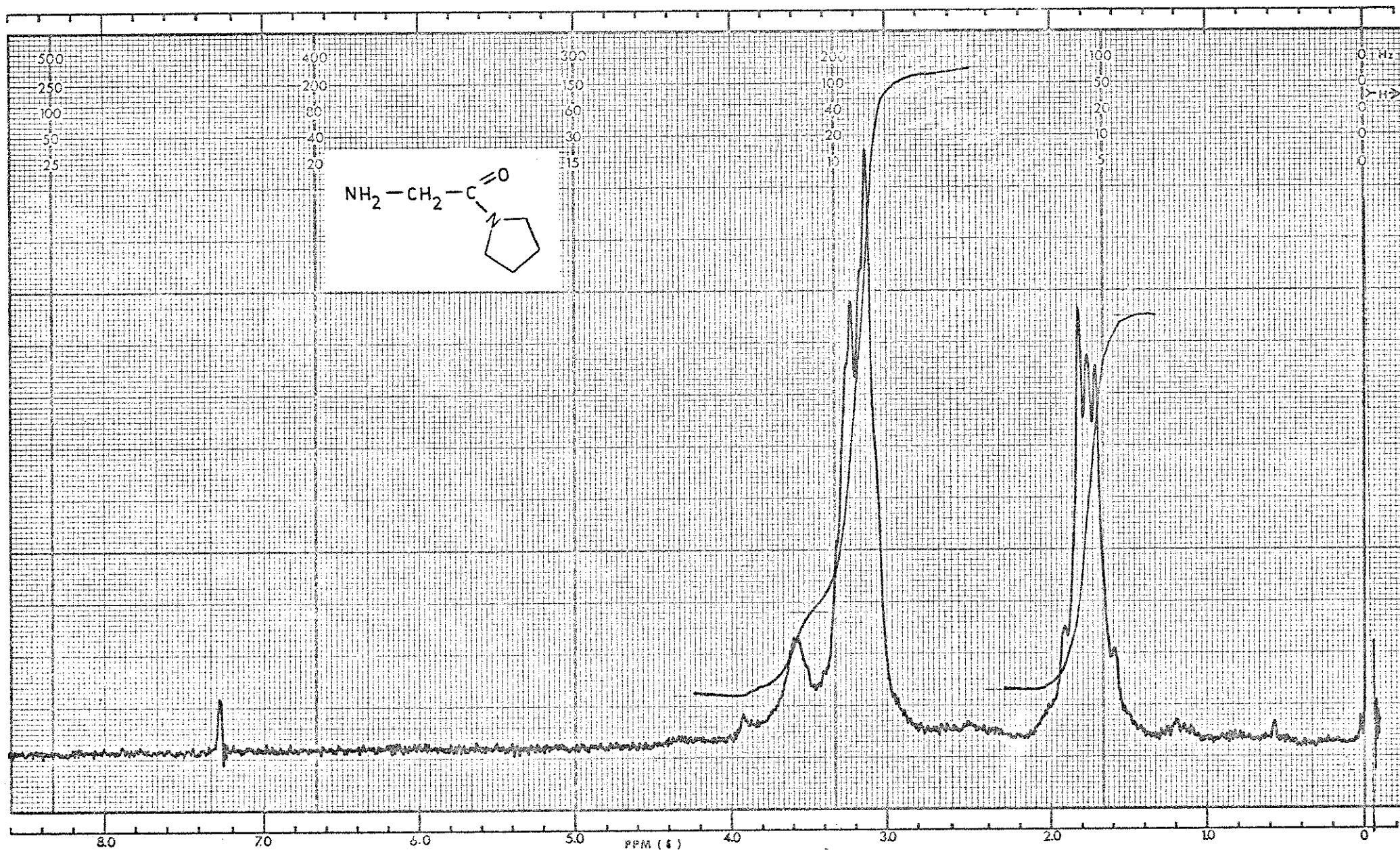
5 TEMPERATURA DA AMOSTRA=400C



Espectro 7.9: Massa do 1-glicilpiperidina



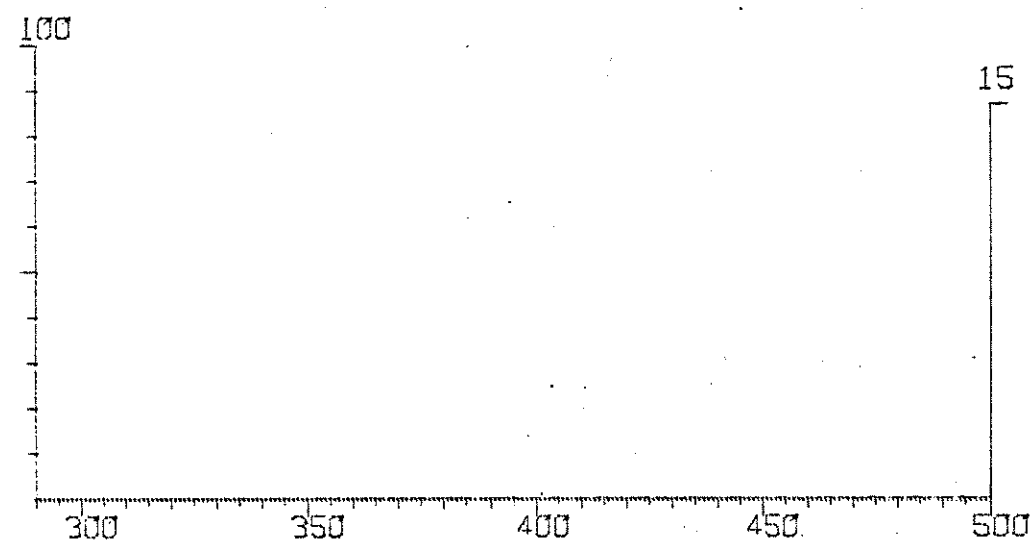
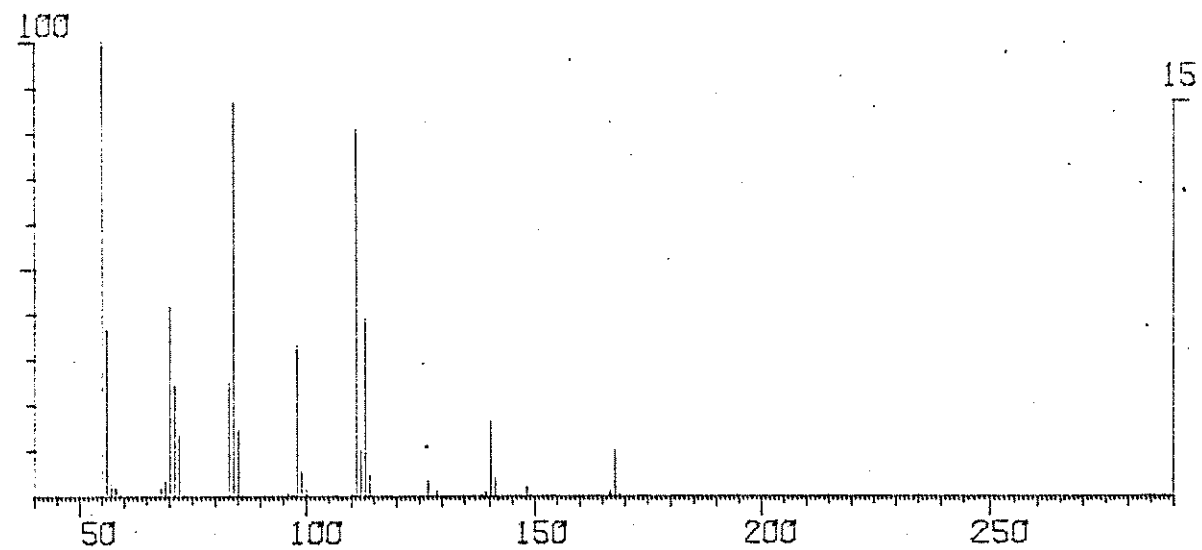
Espectro 7.10: I.V. (filme) do 1-glicilpirrolidina



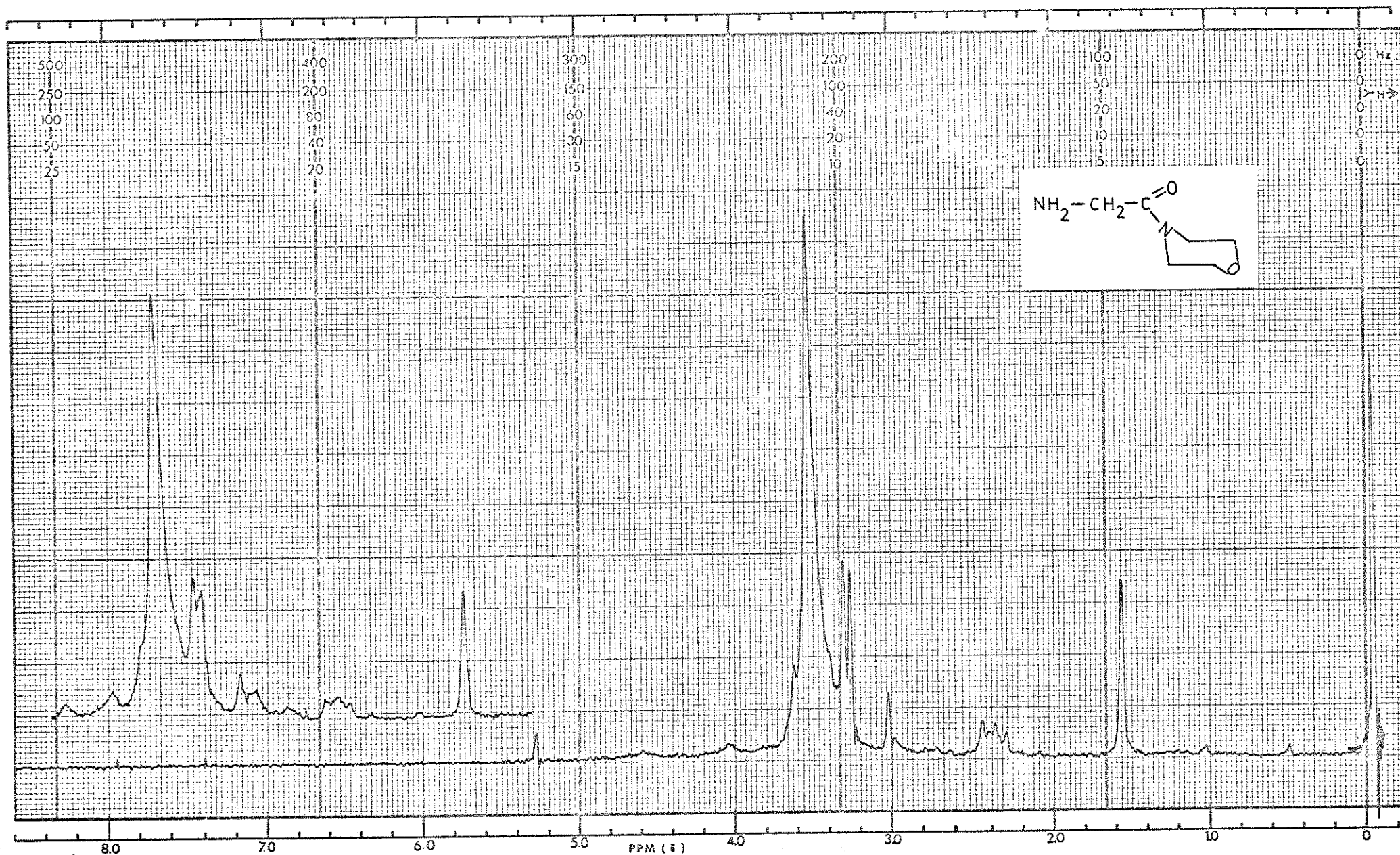
Espectro 7.11: R.M.P. (CCl₄) do 1-glicilpirrolidina

281102/R-101

8 TEMPERATURA DA AMOSTRA=35C

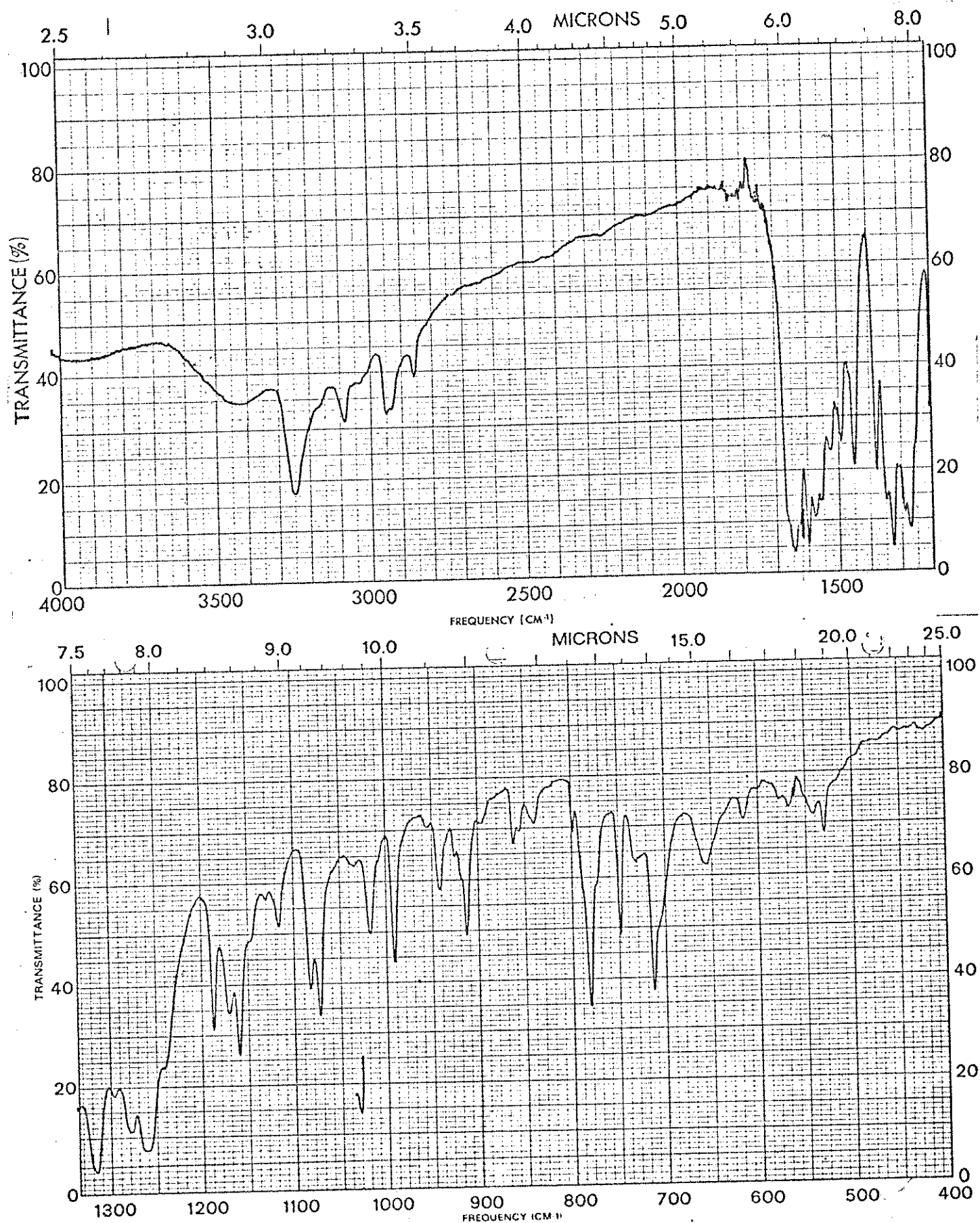


Espectro 7.12: Massa do 1-glicilpirrolidina

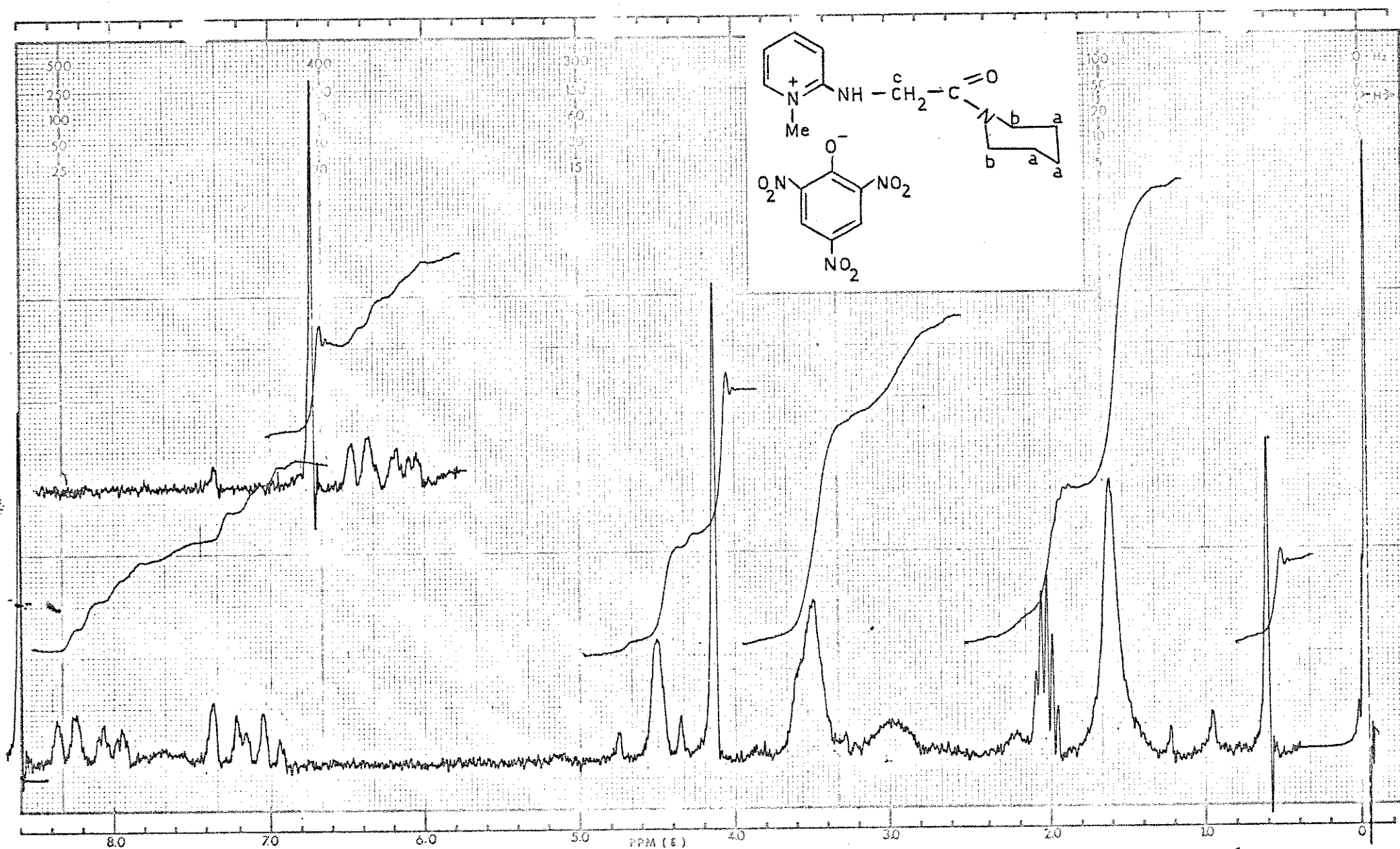


Espectro 7.13: R.M.P. (CCl₄) do 4-glicilmorfolina

OBS: As absorções tiveram seus valores multiplicados pelo fator 1,07.



Espectro 7.14: (I.V. (KBr) do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio

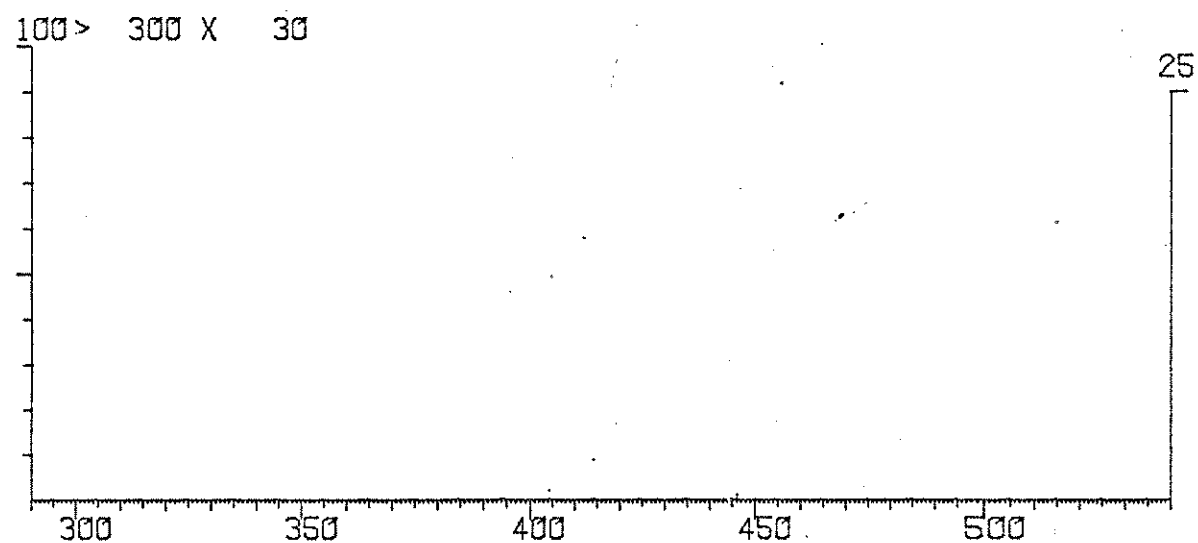
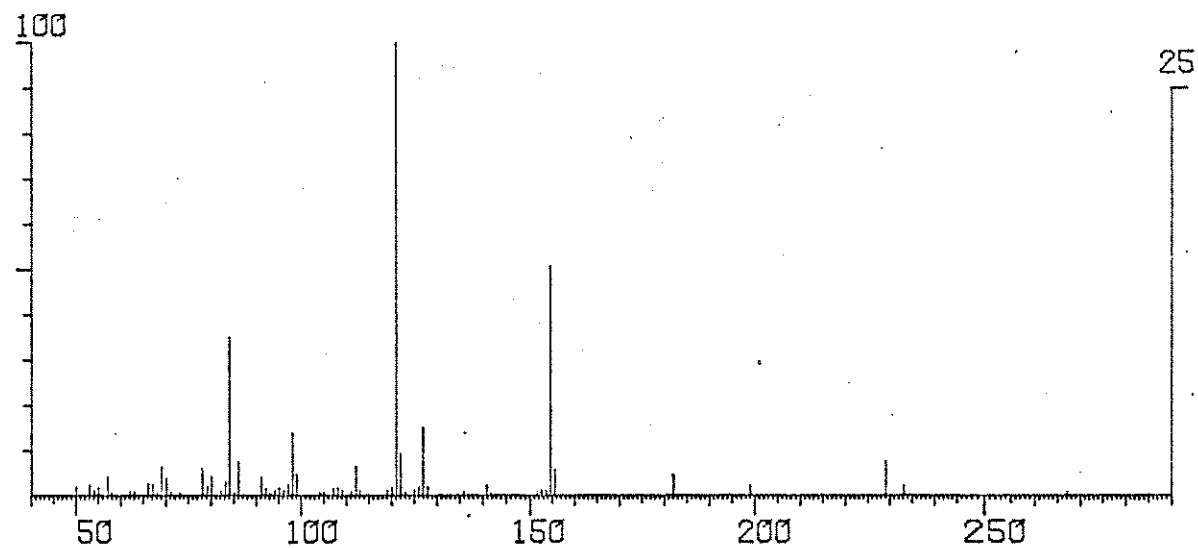


Espectro 7.15: R.M.P. (acetona d_6) do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio

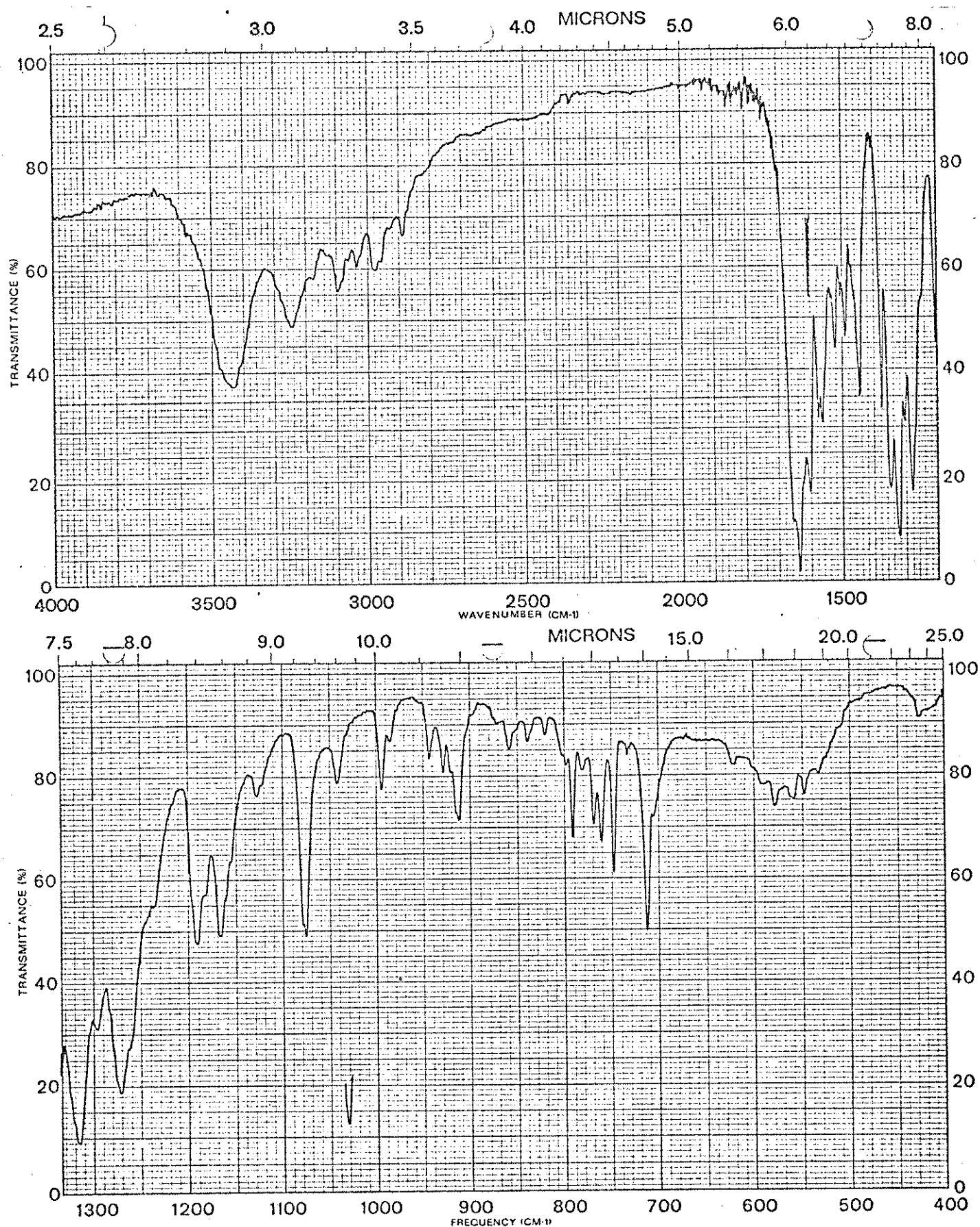
OBS: A absorção em $\delta 0,56$ corresponde a banda lateral do TMS.

190601/R3

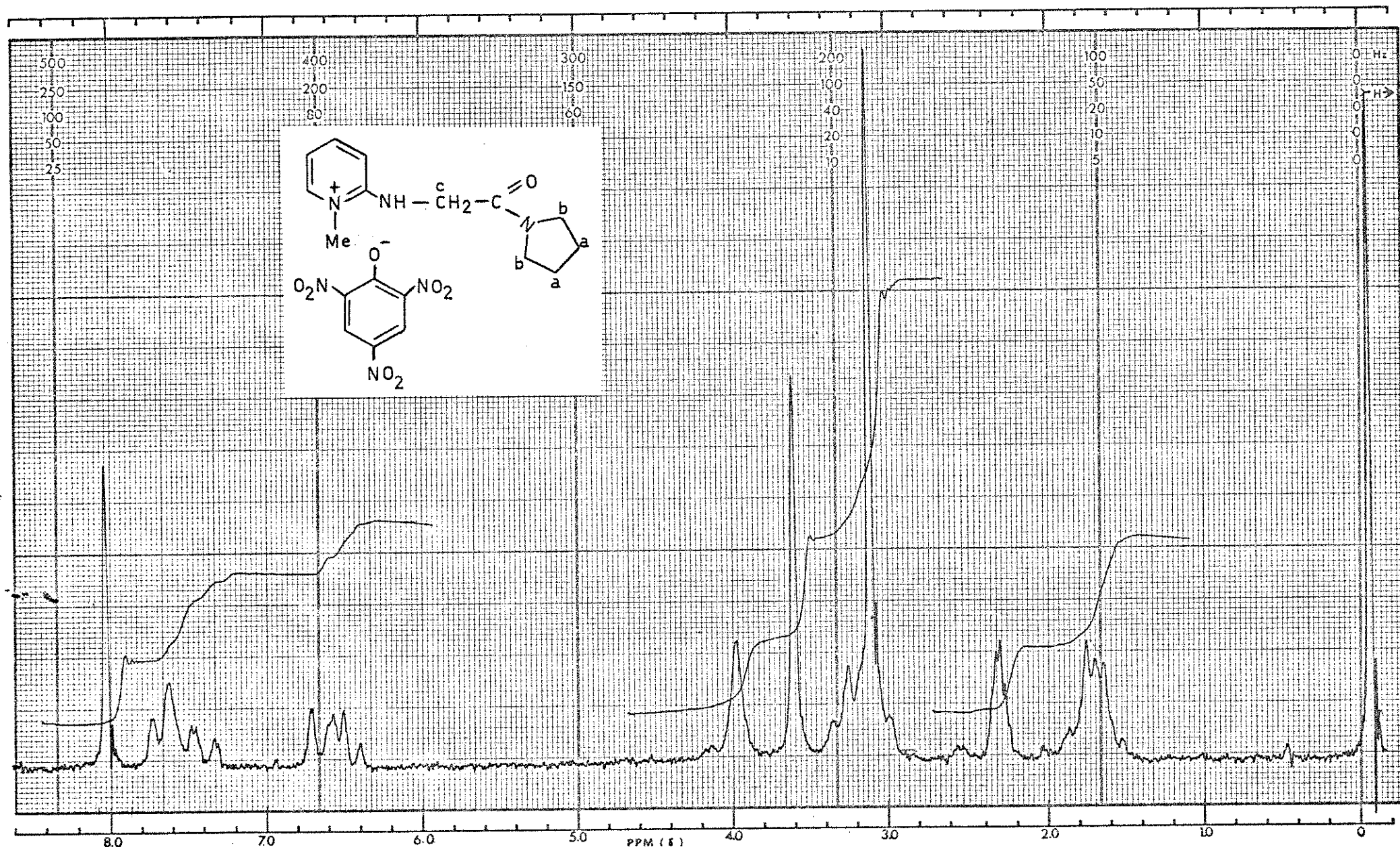
5 TEMPERATURA DA AMOSTRA=160C



Espectro 7.16: Massa do picrato de 1-metil-2-glicilpiperidino-piridínio

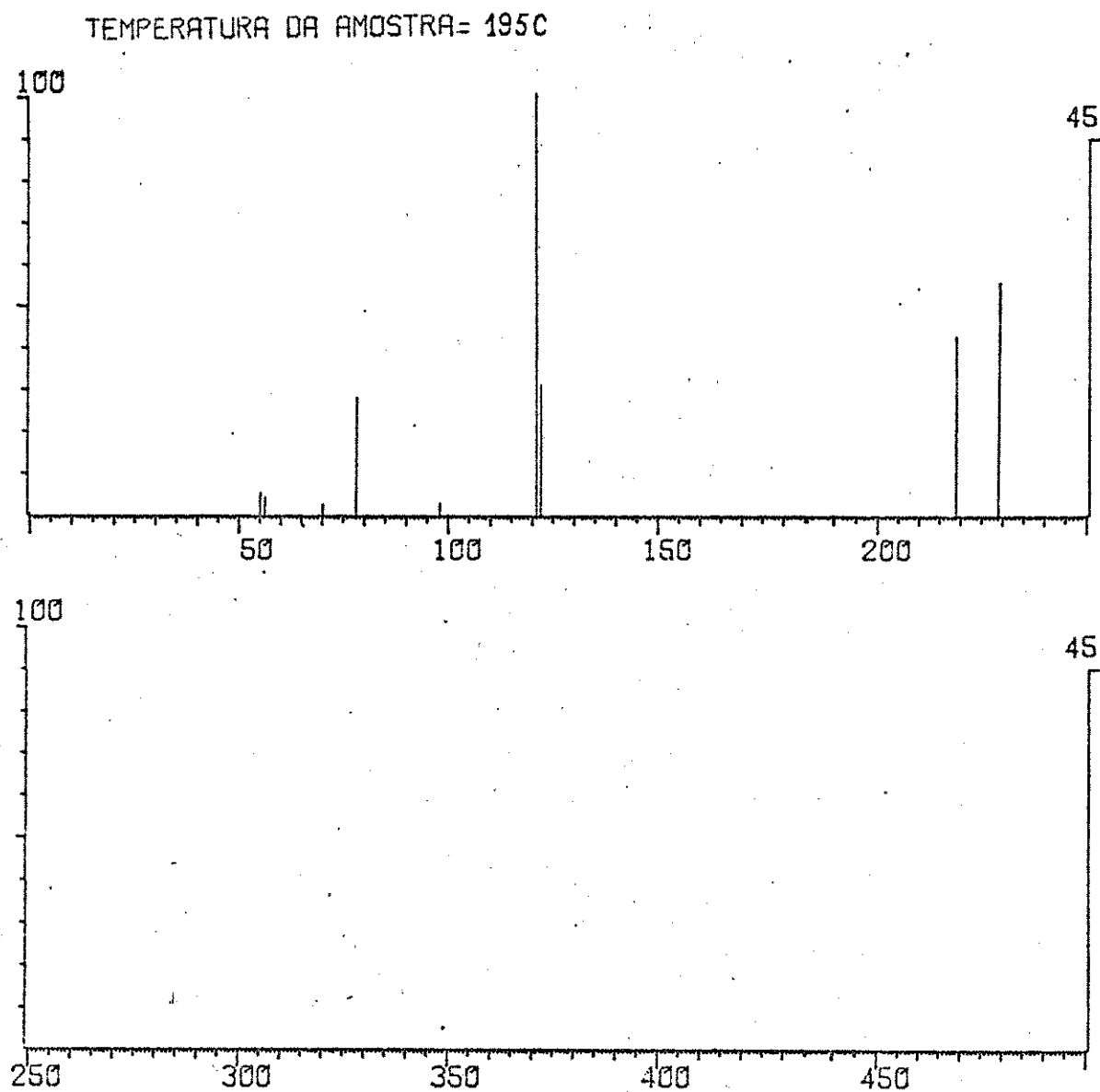


Espectro 7.17: I.V. (KBr) do picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio

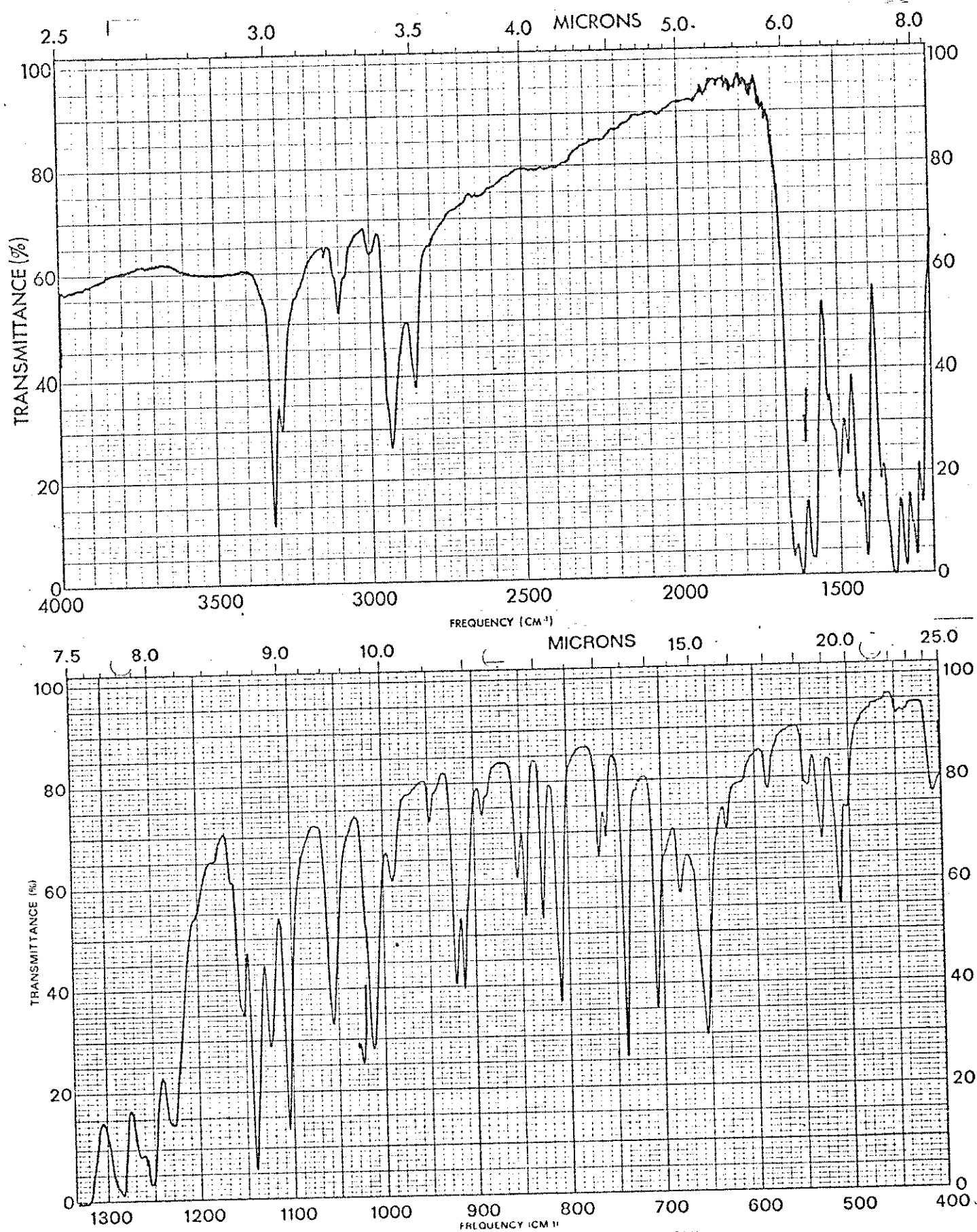


Espectro 7.18: R.M.P. (DMSO-d₆) do picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio

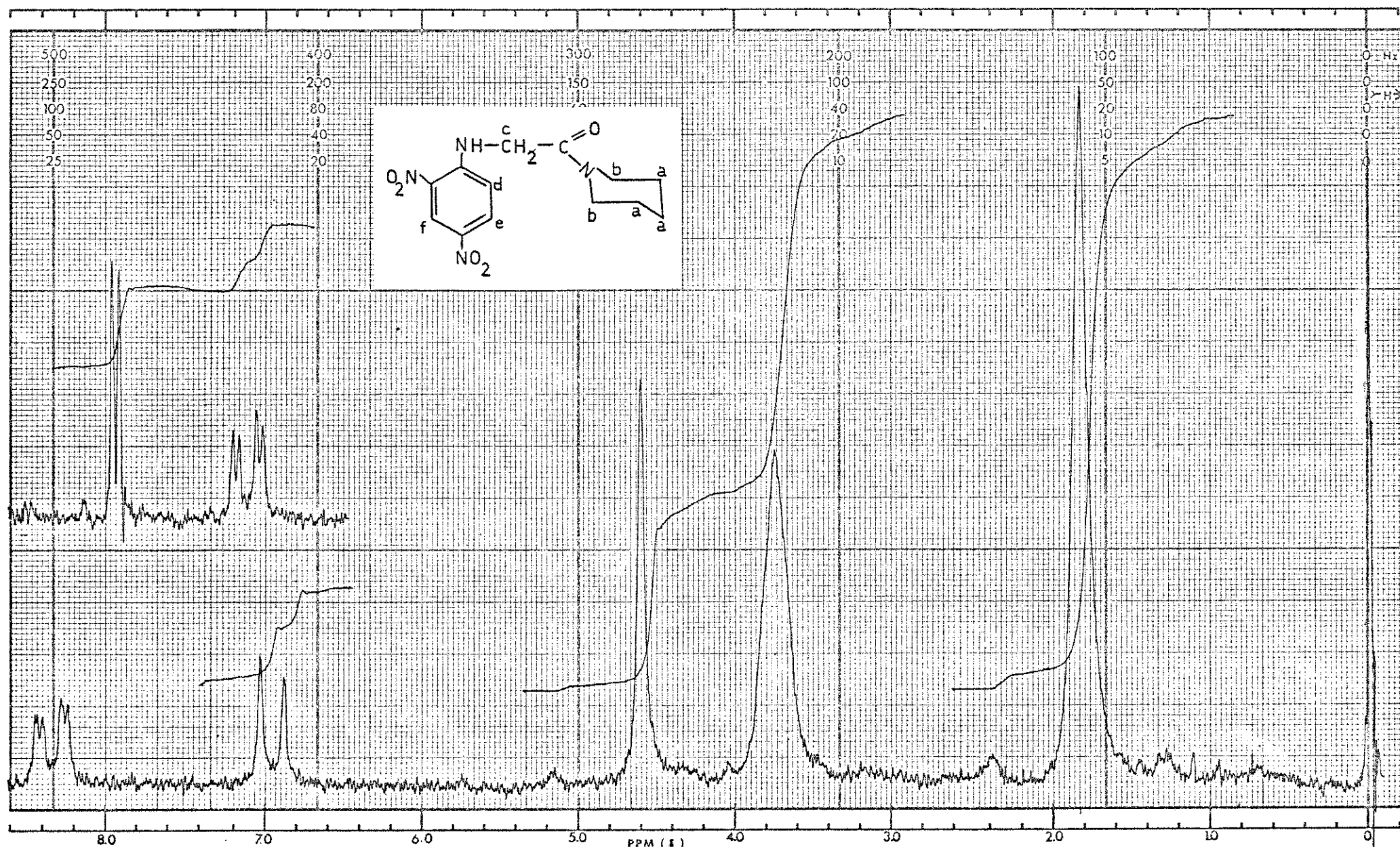
OBS: As absorções tiveram seus valores multiplicados pelo fator 1,07



Espectro 7.19: Massa do picrato de 1-metil-2-glicilpirrolidino-piridínio



Espectro 7.20: I.V. (KBr) do 1-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzene

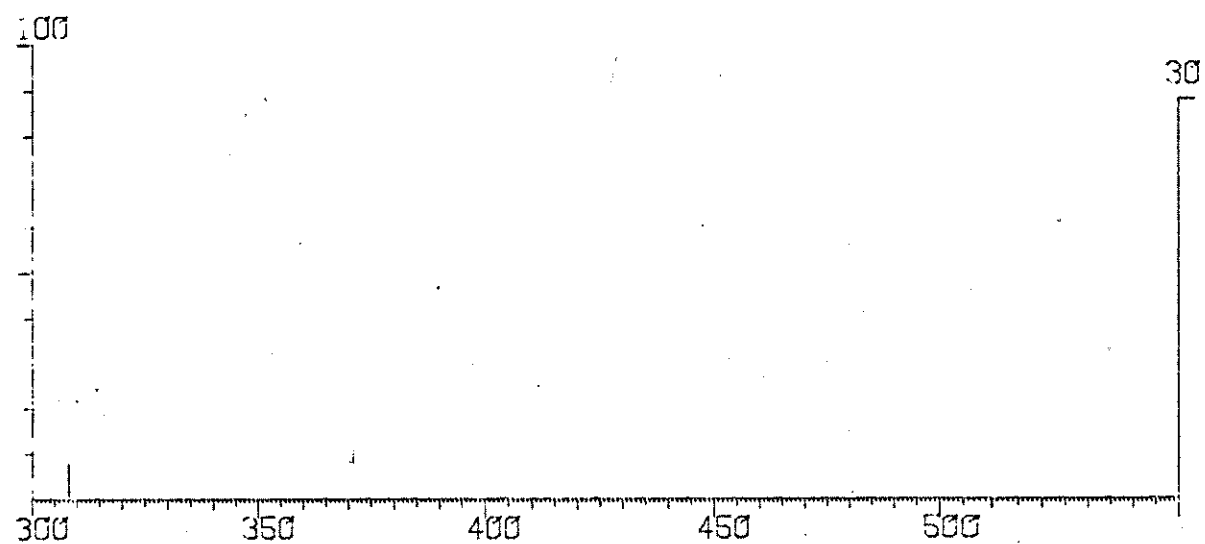
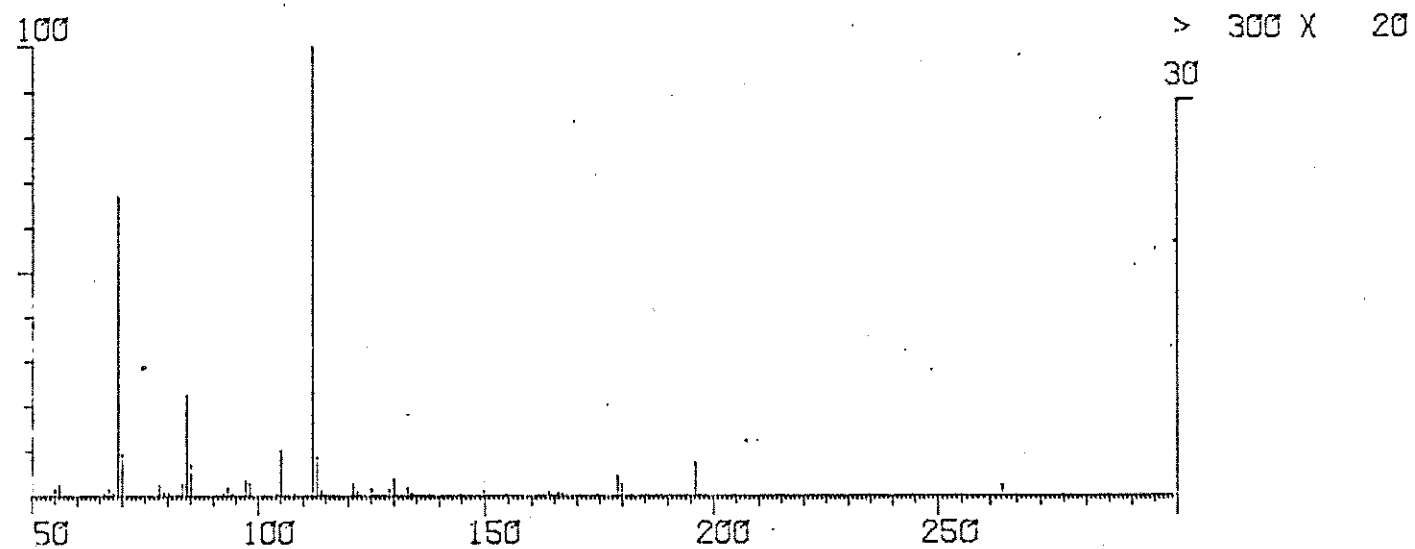


Espectro 7.21: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno

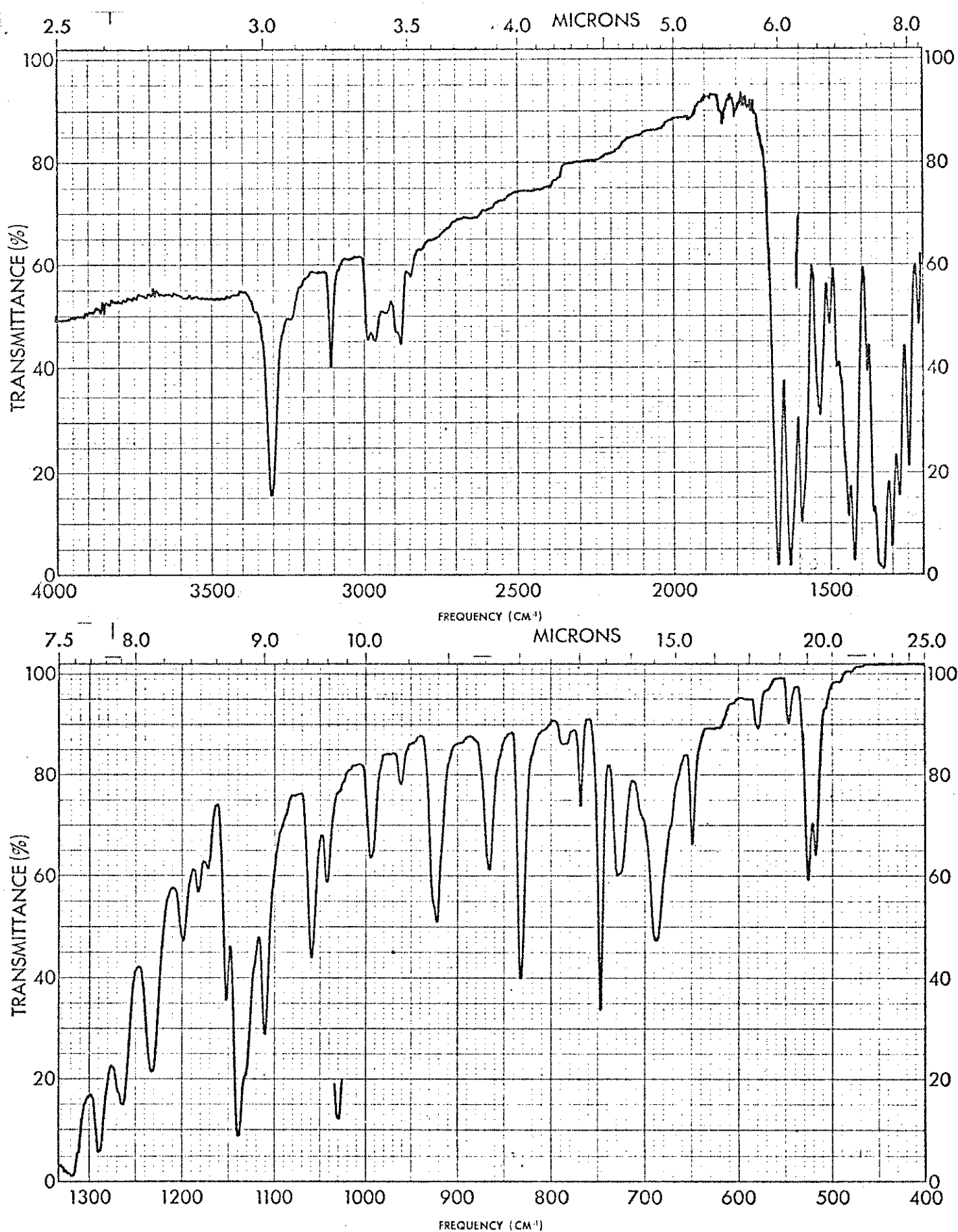
270602/R4

8

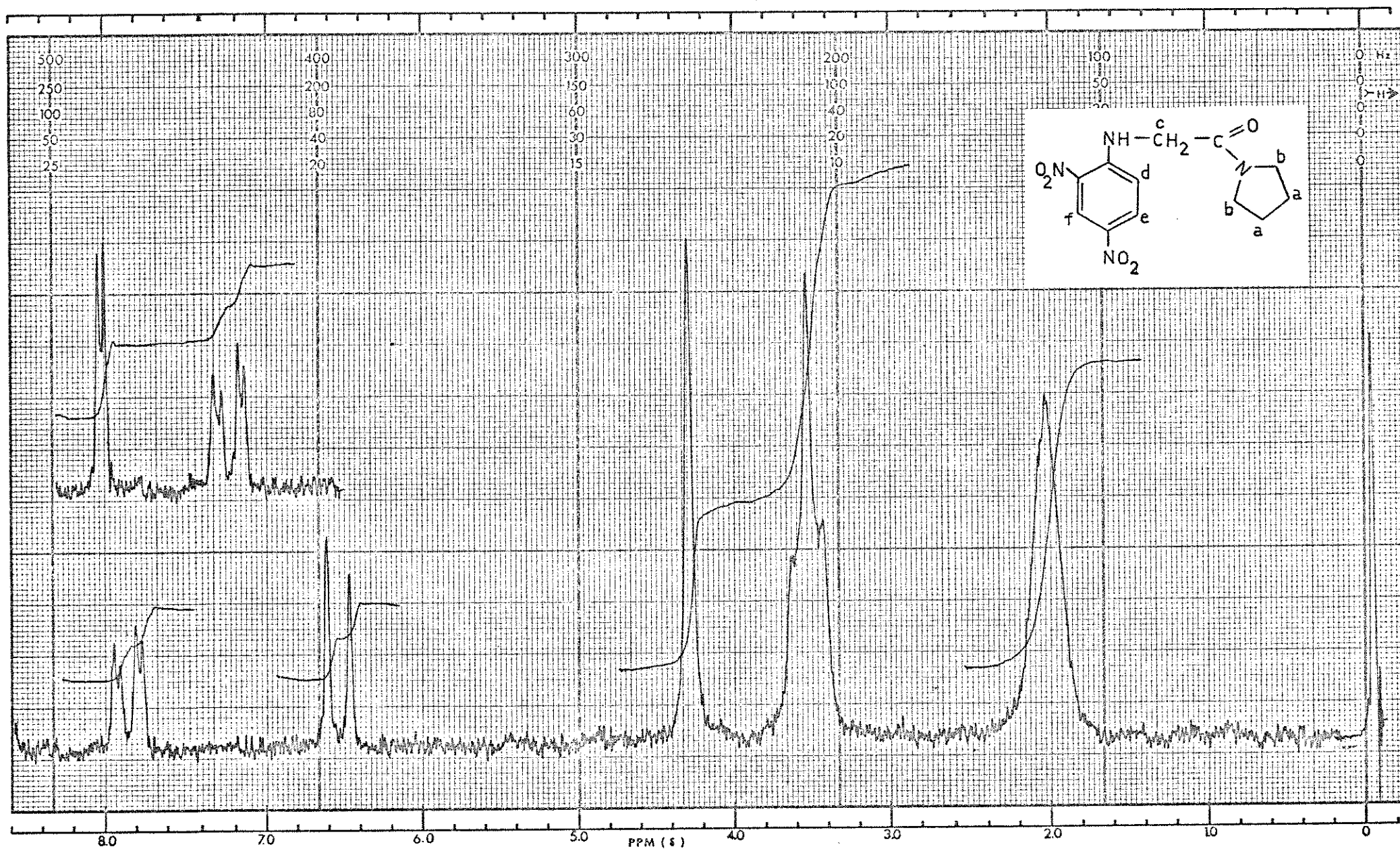
TEMPERATURA DA AMOSTRA=400



Espectro 7.22: Massa do 1-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno



Espectro 7.23: I.V. (KBr) do 1-glicilpirrolidino-2,4- dinitrobenzeno

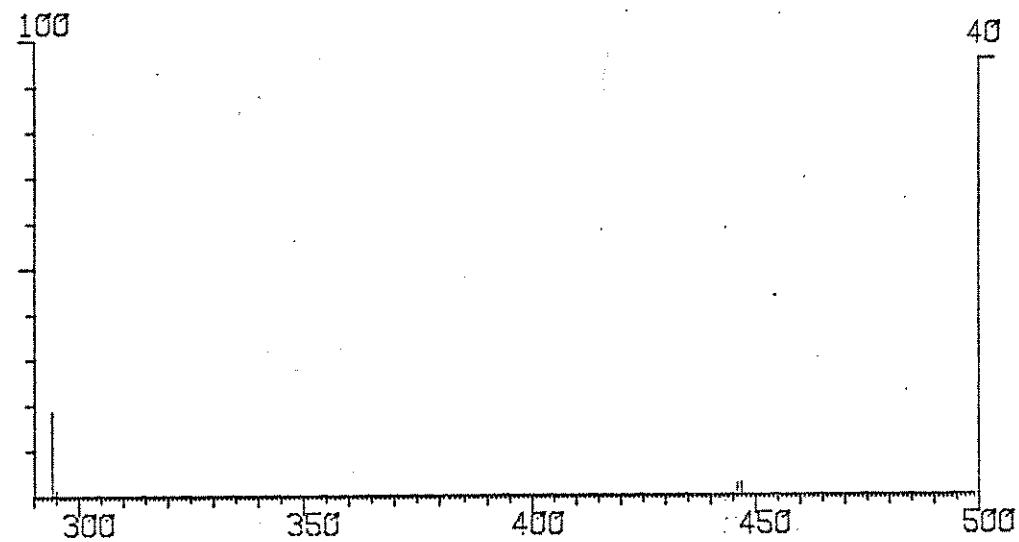
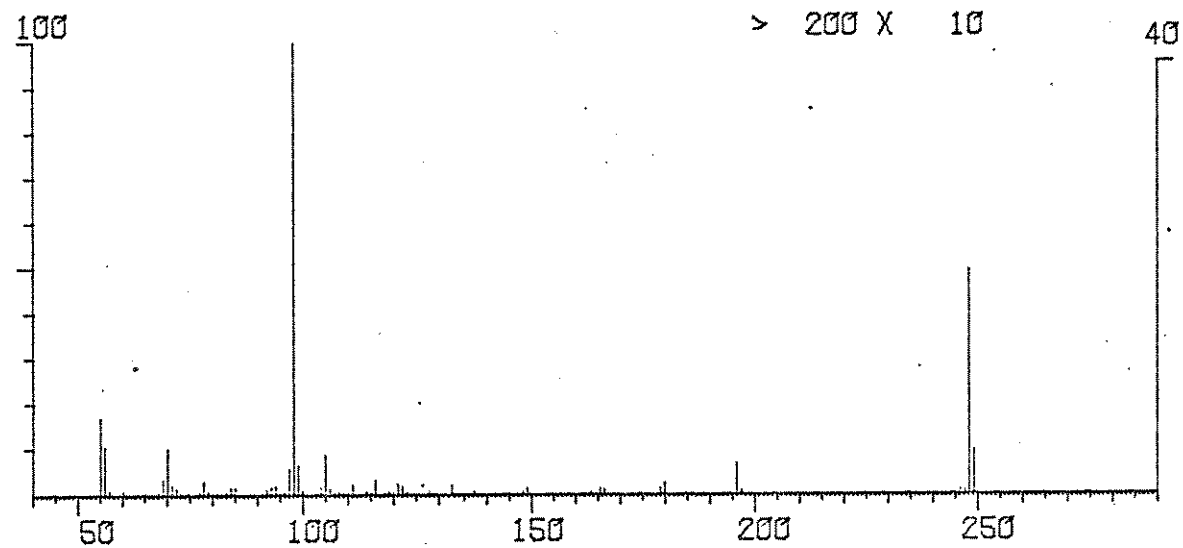


Espectro 7.24: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzene

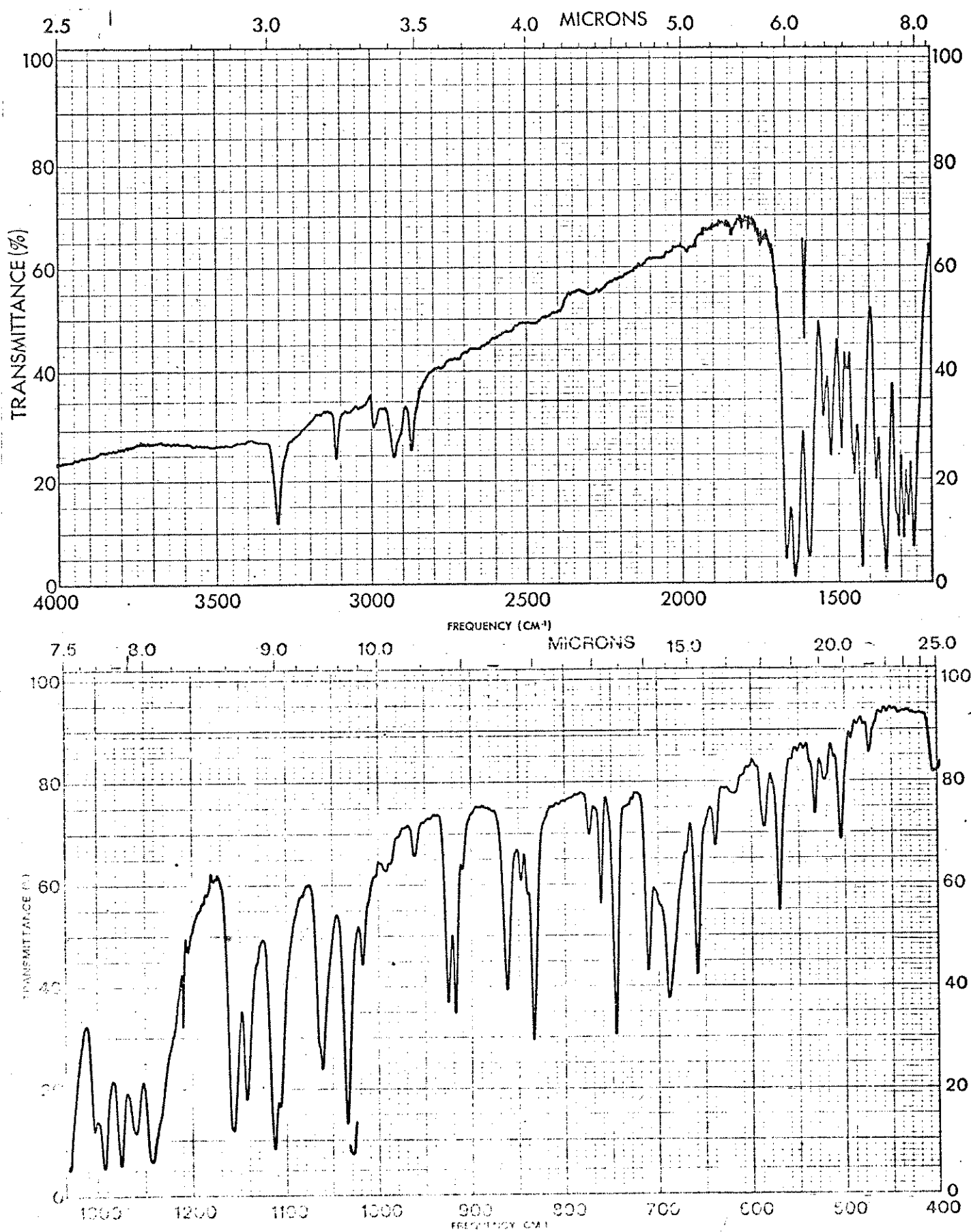
OBS: As absorções tiveram seus valores multiplicados pelo fator 1,07

271202/R-107

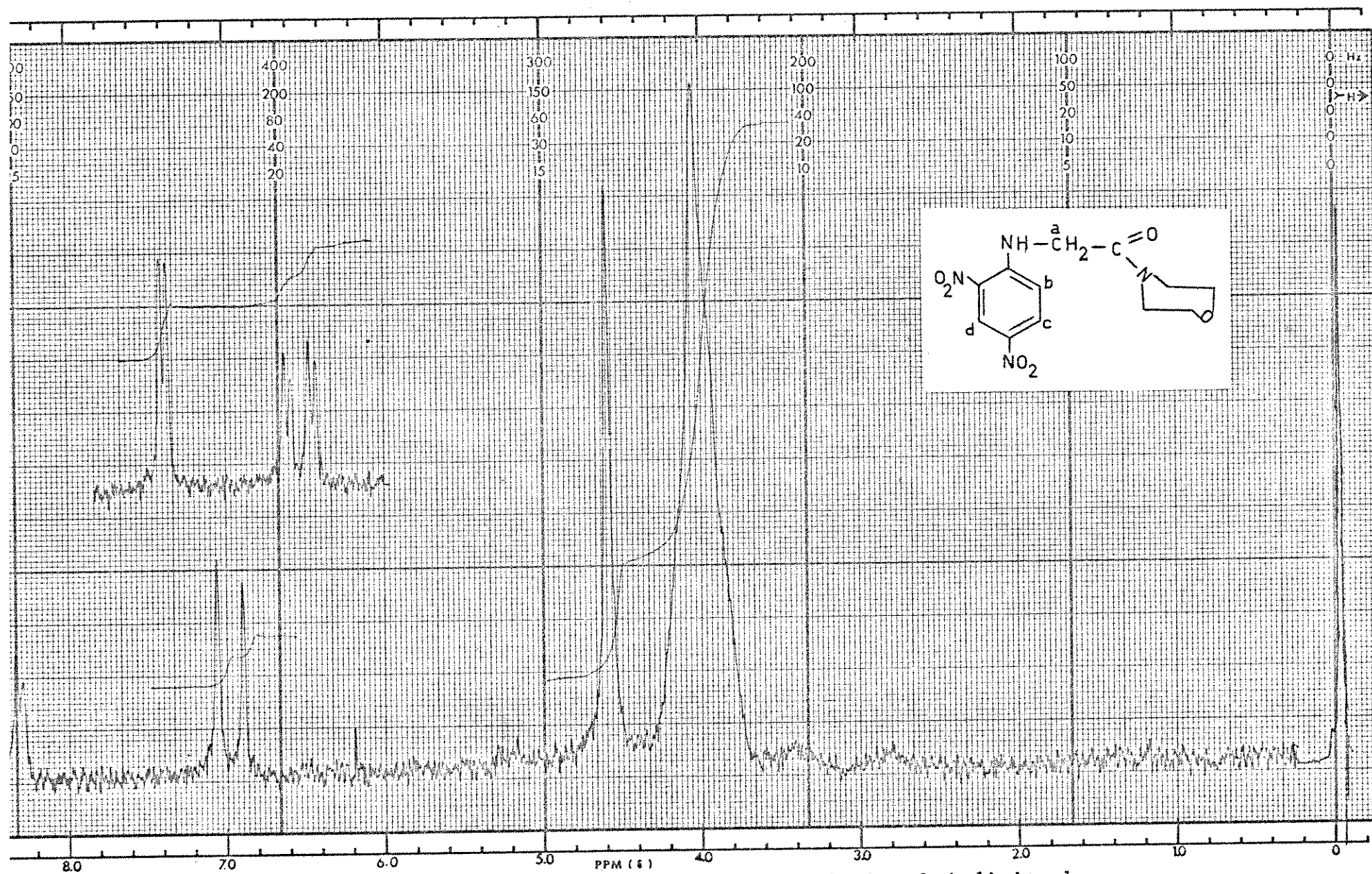
5 TEMPERATURA DA AMOSTRA=140C



Espectro 7.25: Massa do 1-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno



Espectro 7.26: I.V.(KBr) do 1-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno

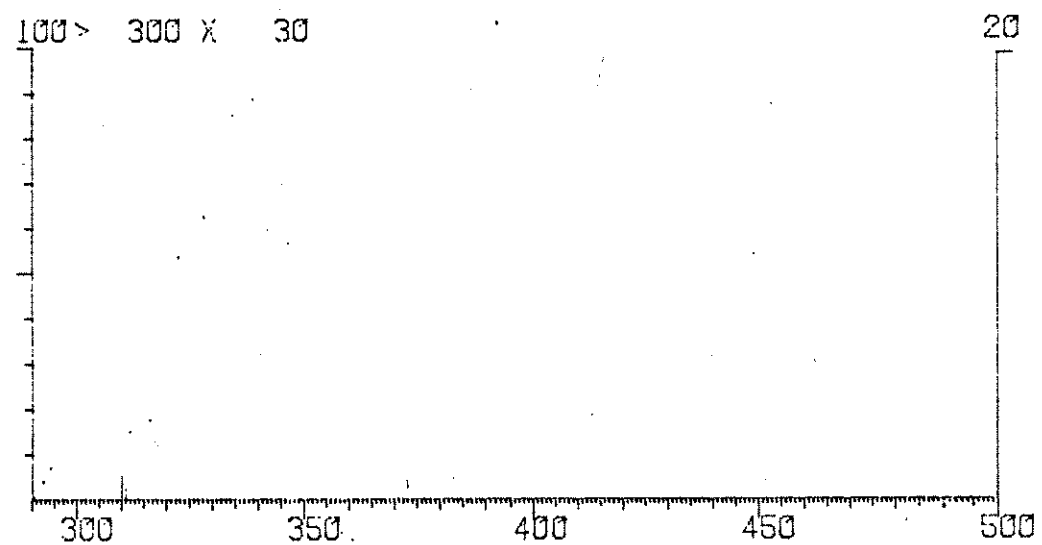
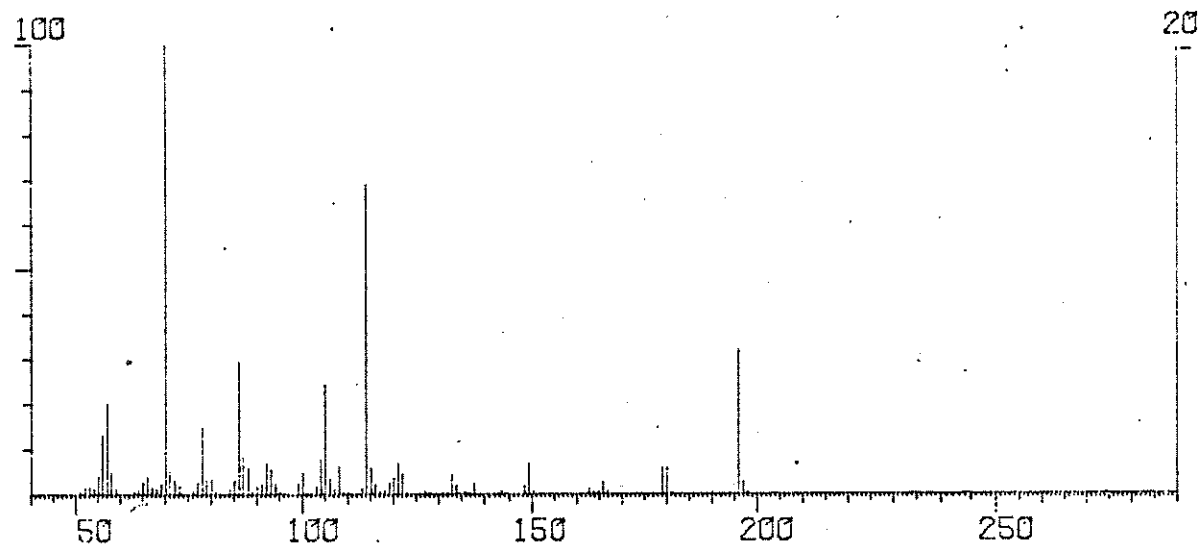


Espectro 7.27: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzene

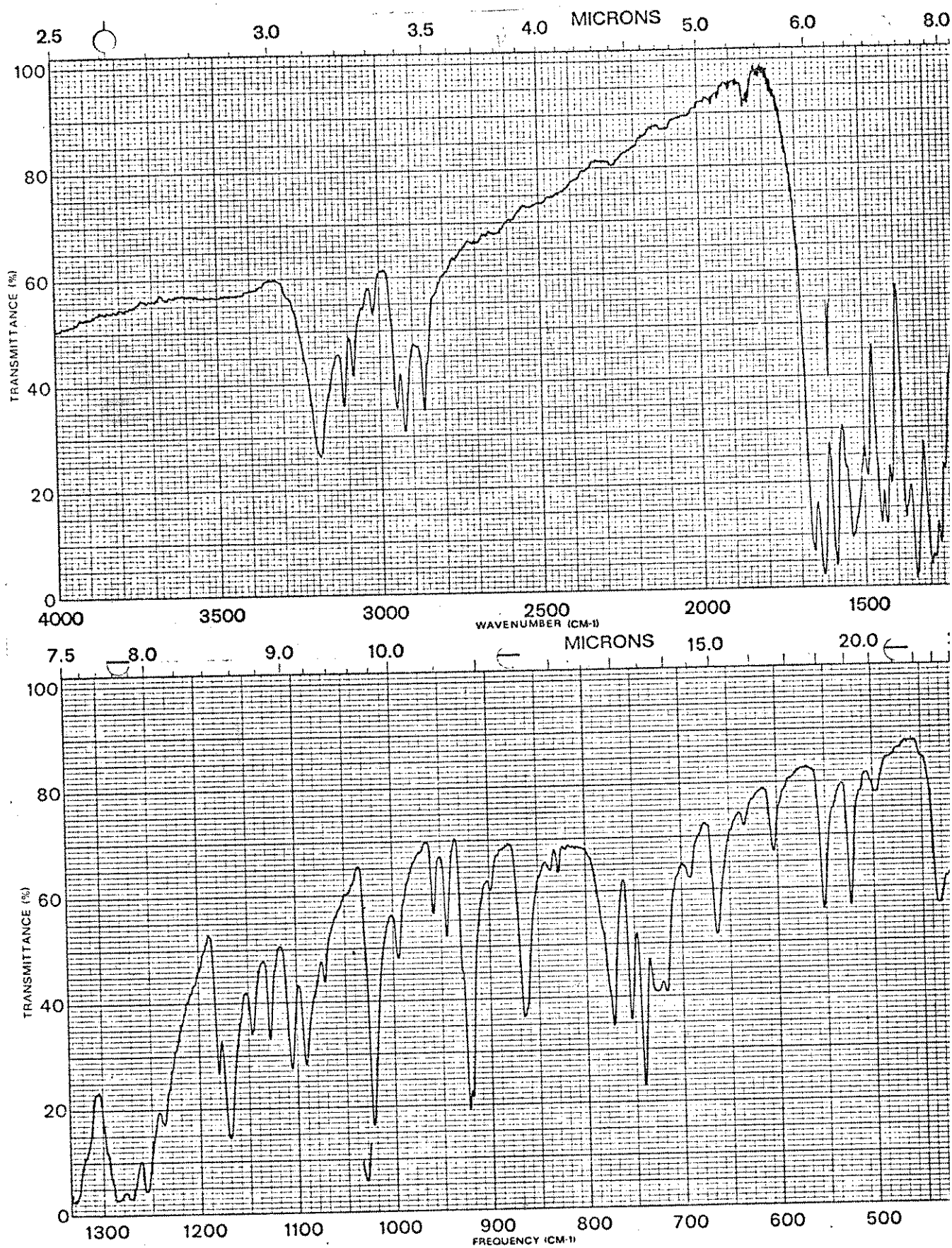
261001/R-94

4

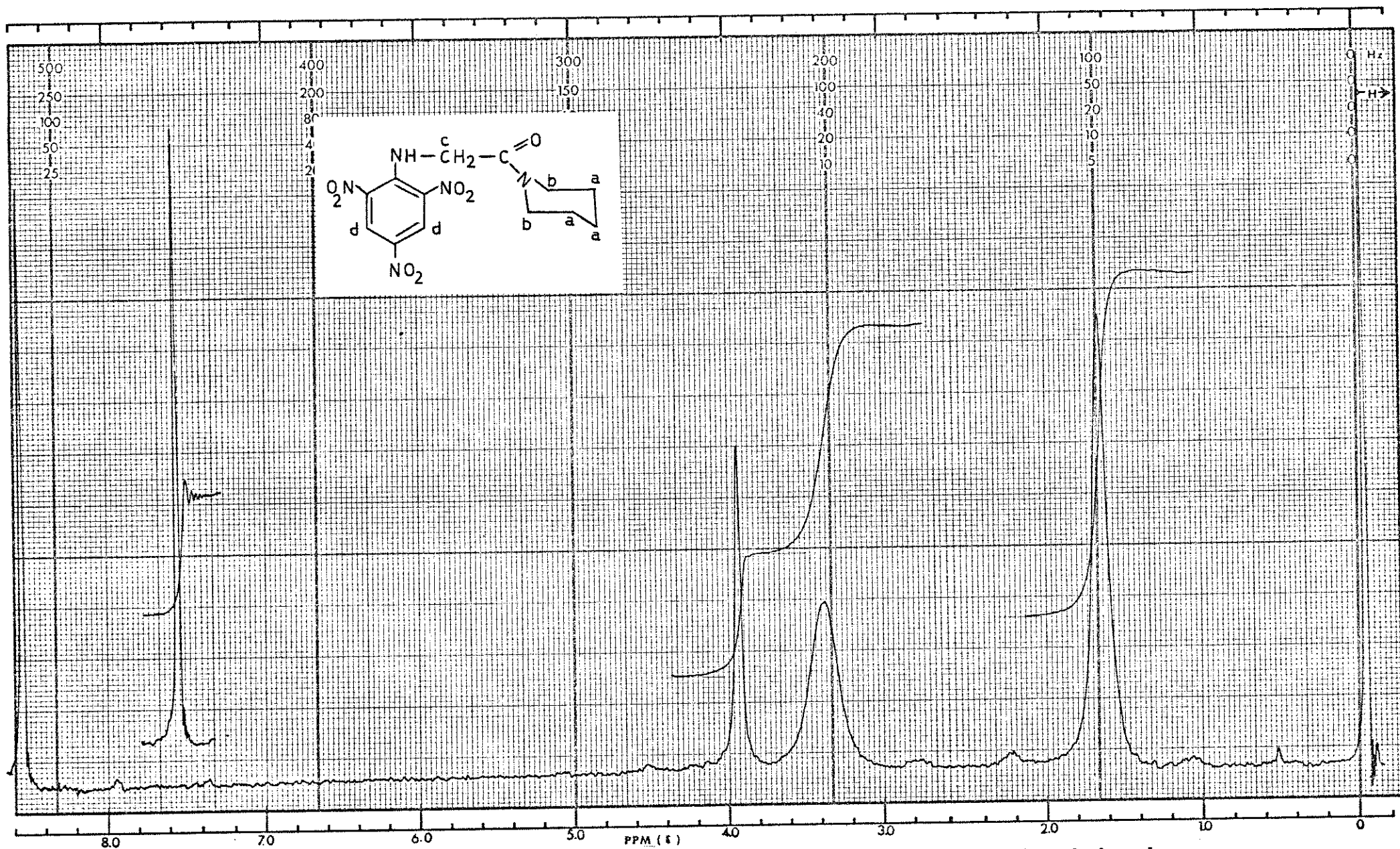
TEMPERATURA DA AMOSTRA=220C



Espectro 7.28: Massa do 1-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno

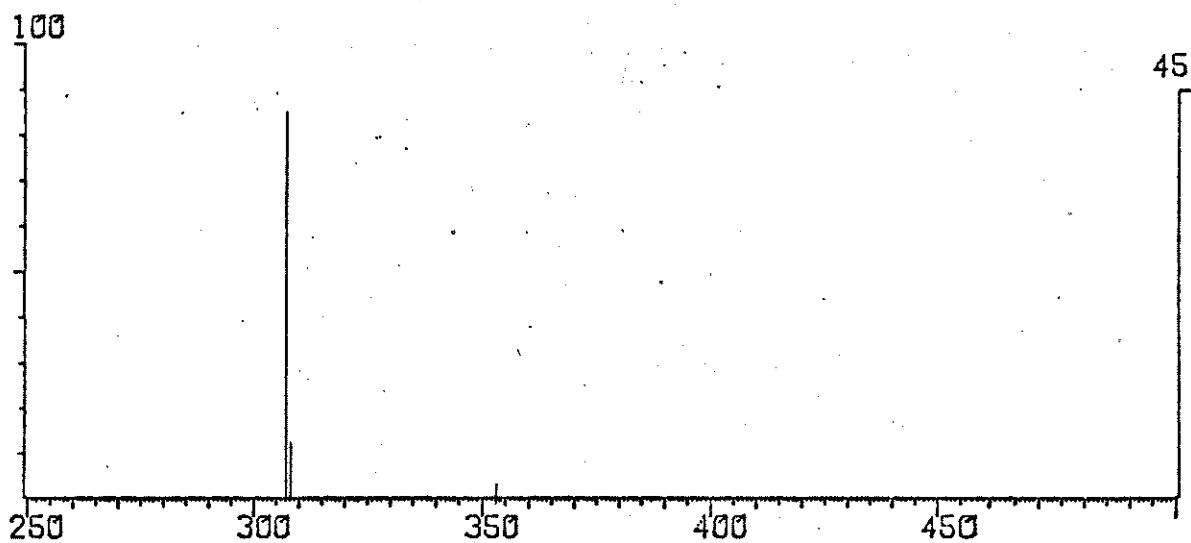
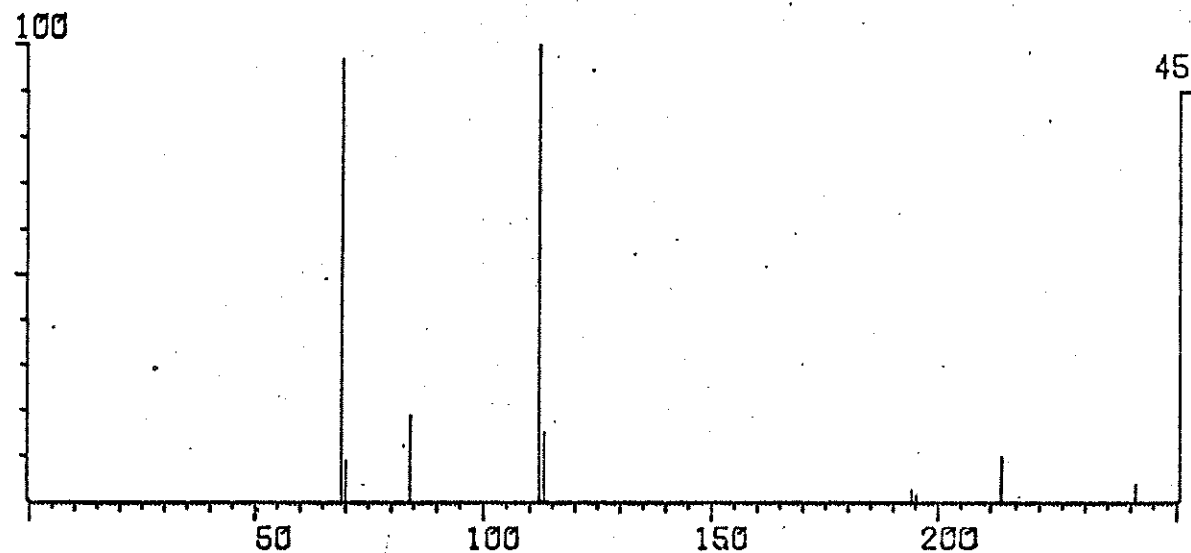


Espectro 7.29: I.V. (KBr) do 1-glicilpiperidino-2,4,6-trinitrobenzeno

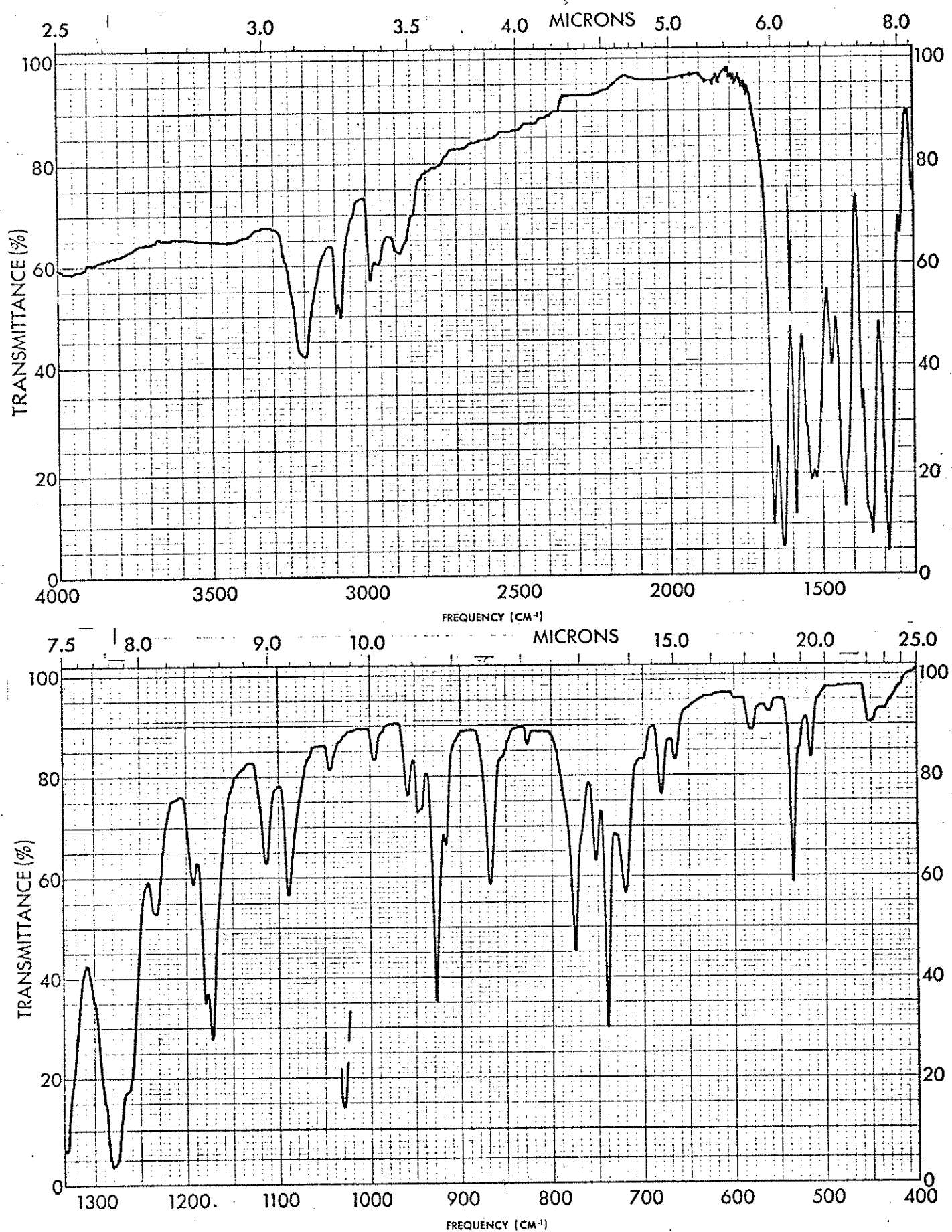


Espectro 7.30: R.M.P. (CF₃COOH) do 1-glicilpiperidino-2,4,6-trinitrobenzene

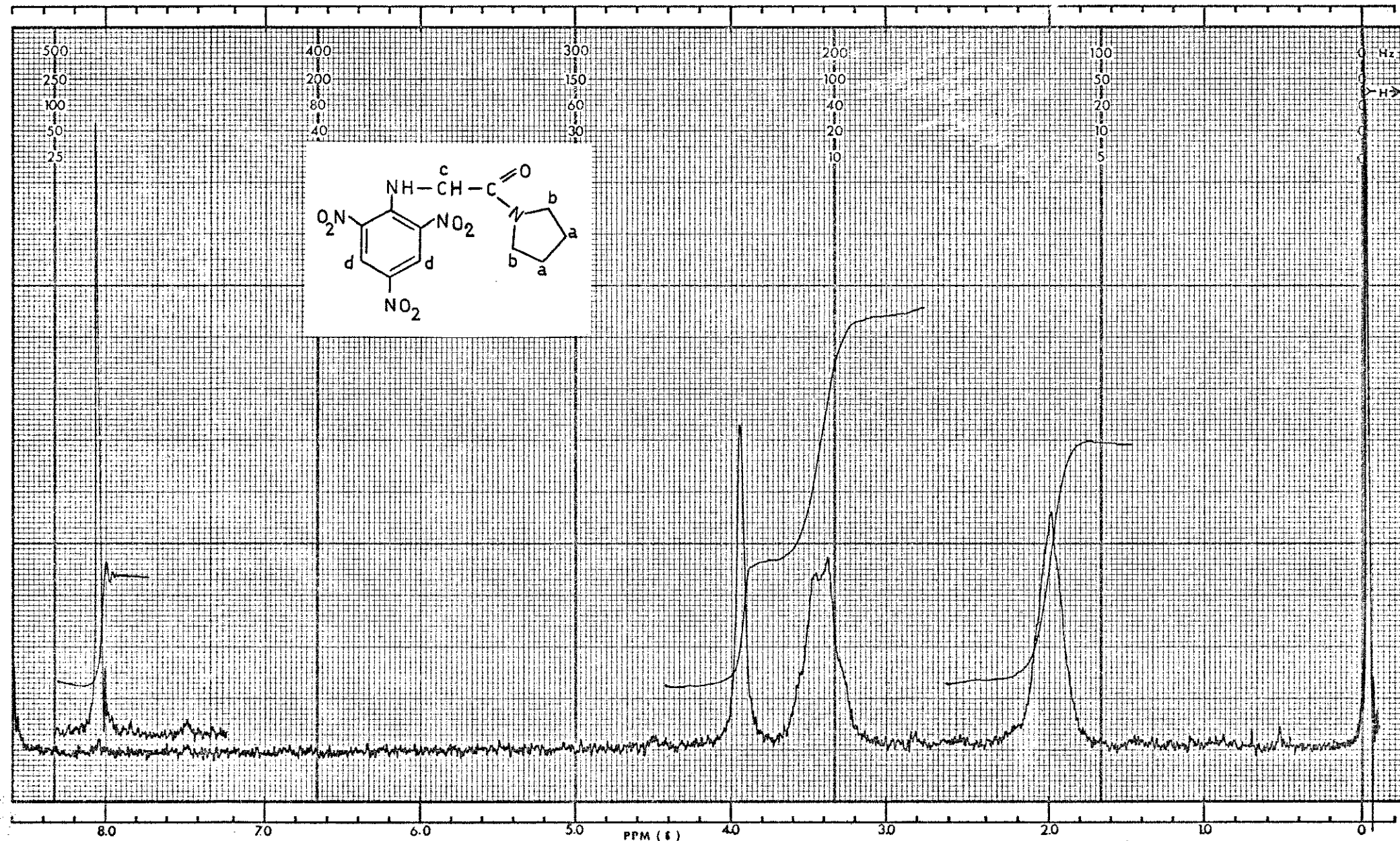
TEMPERATURA DA AMOSTRA= 146C



Espectro 7.31: Massa do 1-glicilpiperidino-2,4,6-trinitrobenzeno



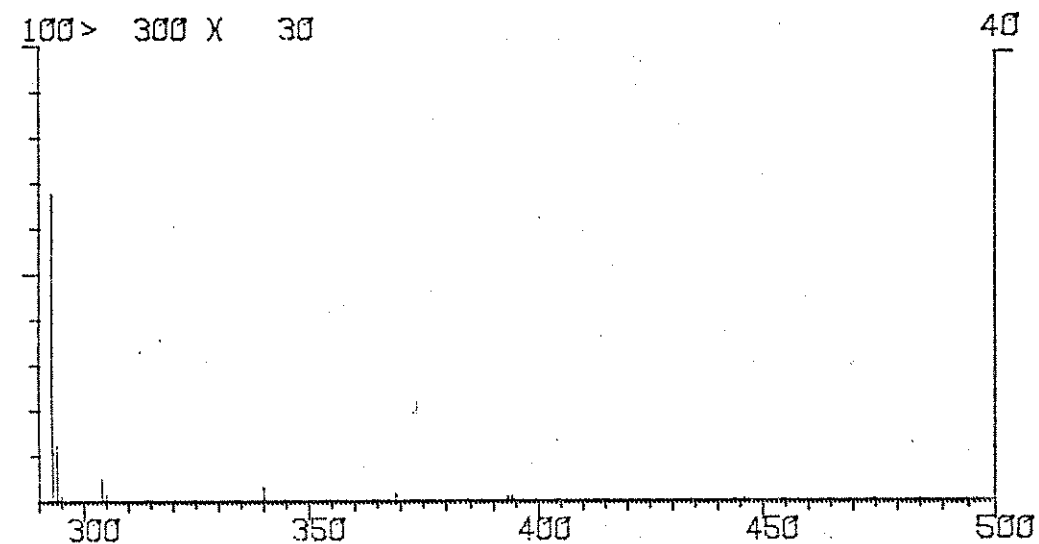
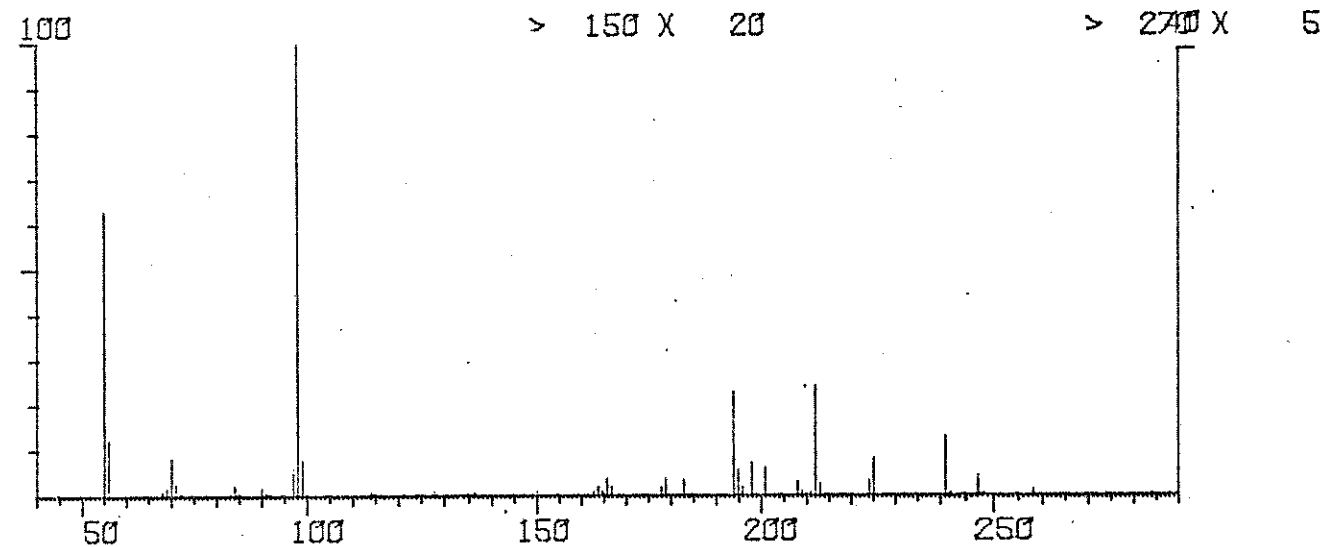
Espectro 7.32: I.V. (KBr) do 1-glicilpirrolidino-2,4,6-trinitrobenzeno



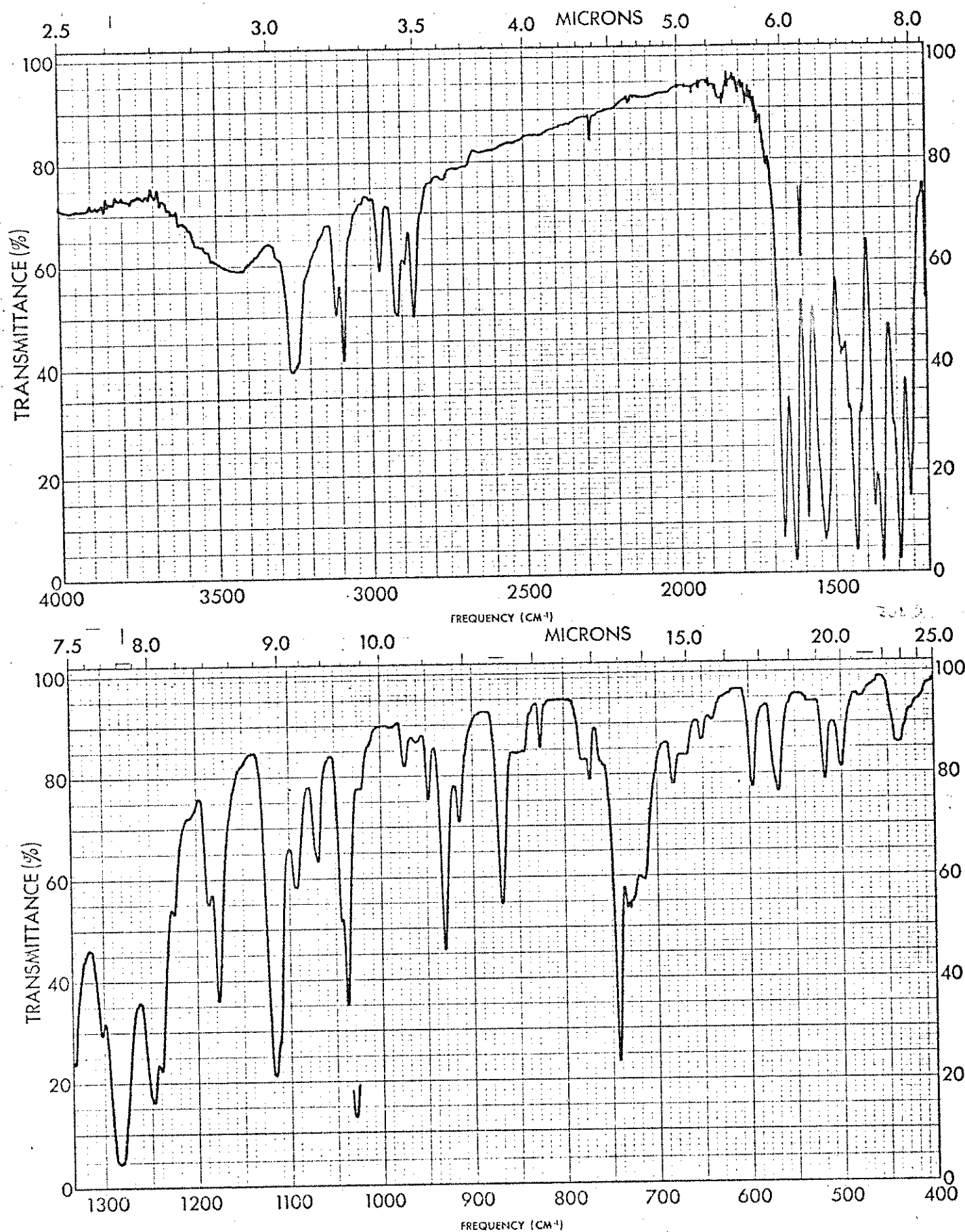
Espectro 7.33: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-glicilpirrolidino-2,4,6-trinitrobenzeno

271204/R-109

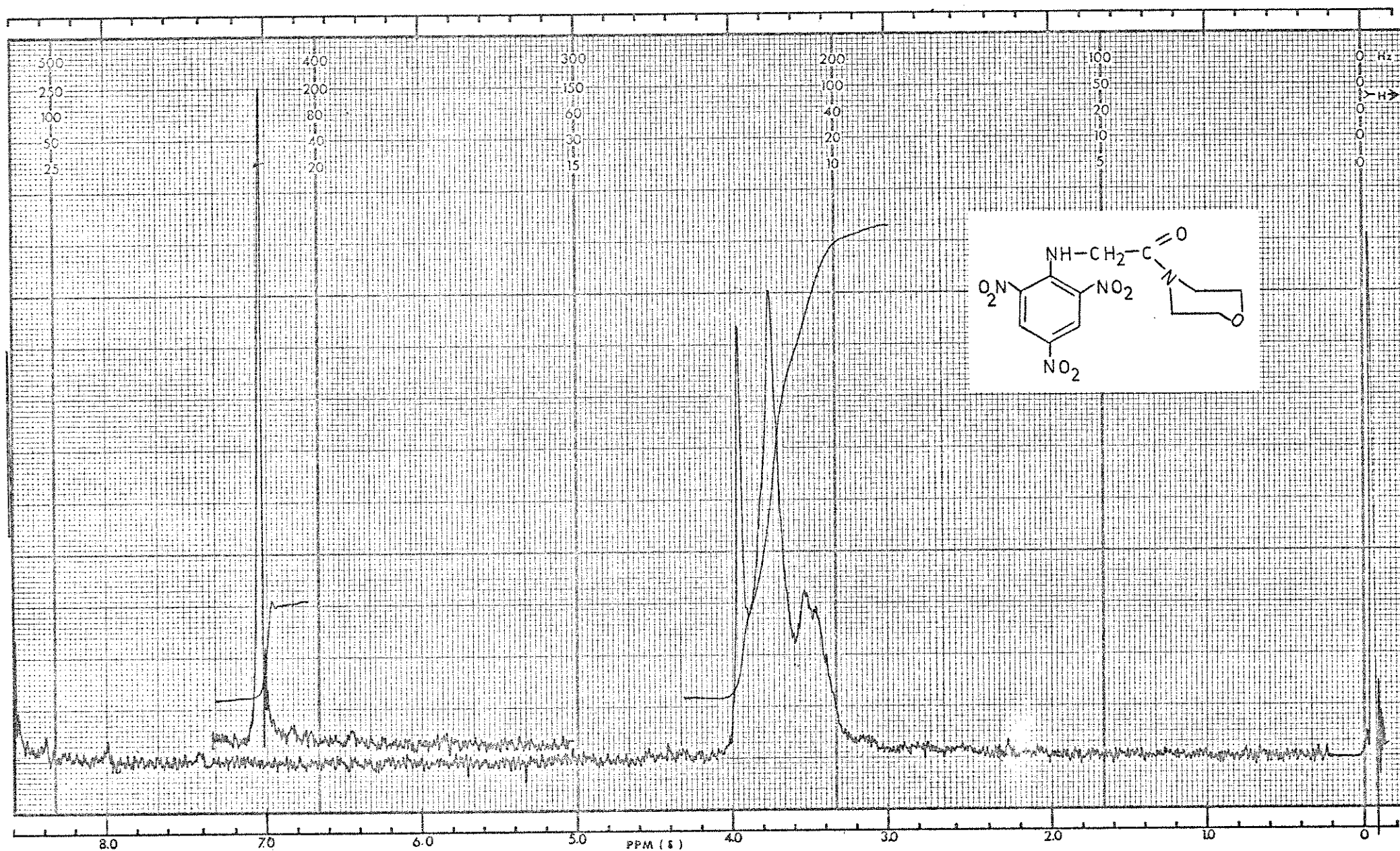
5 TEMPERATURA DA AMOSTRA=170C



Espectro 7.34: Massa do 1-glicilpirrolidino-2,4,6-trinitrobenzeno



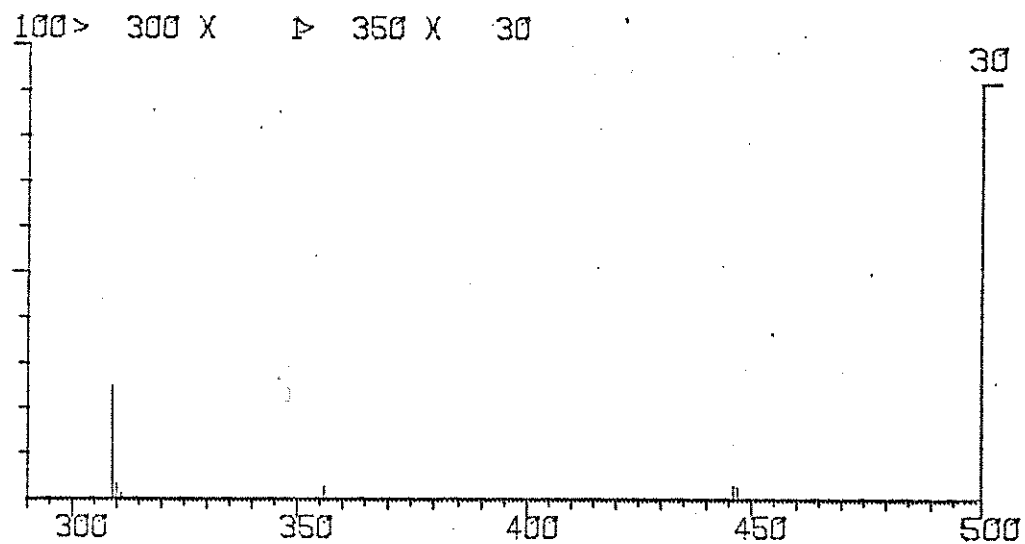
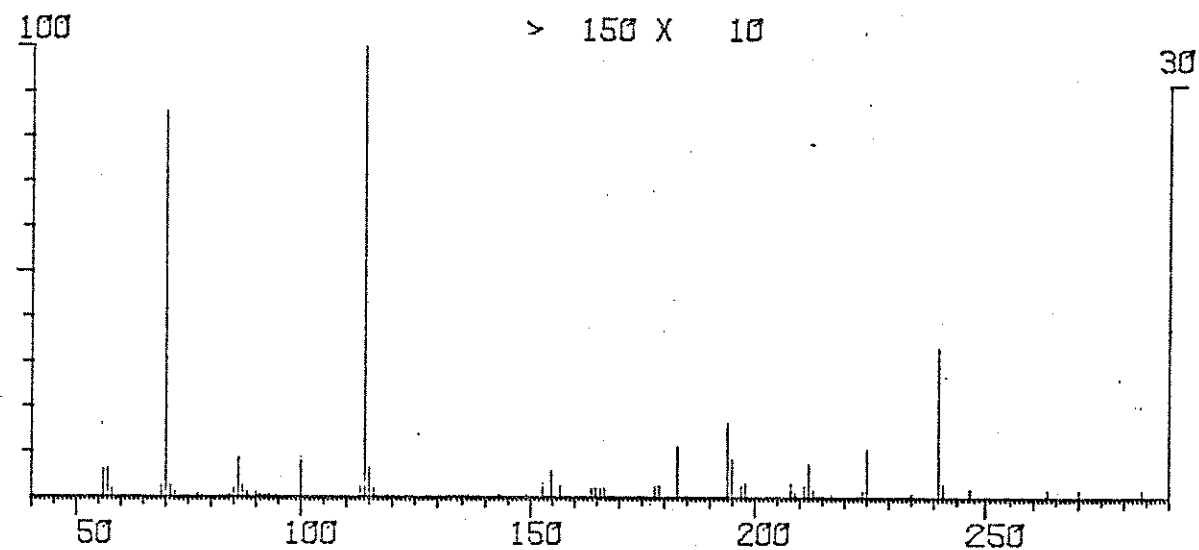
Espectro 7.35: I.V.(KBr) do 1-glicilmorfolino-2,4,6-trinitrobenzeno



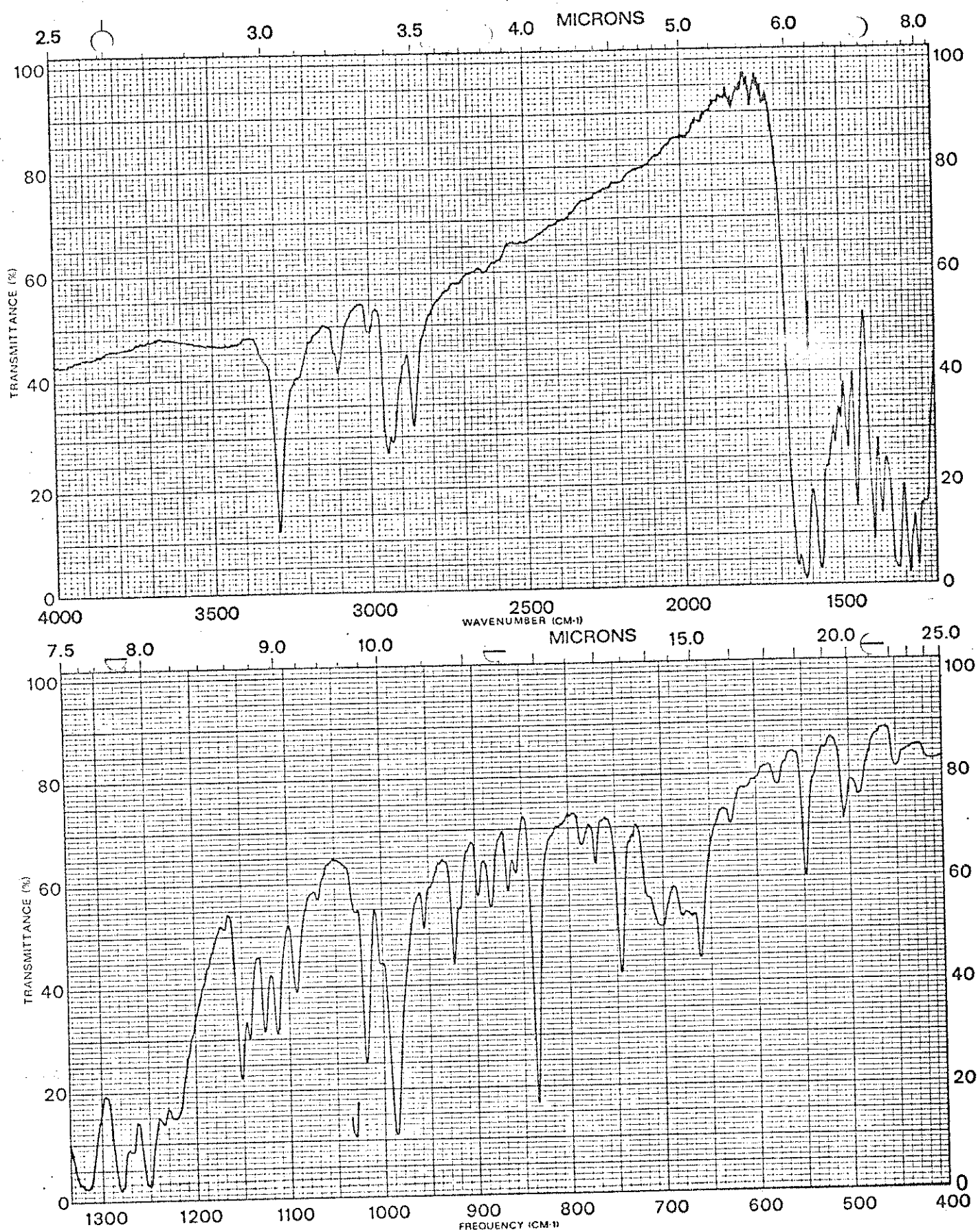
Espectro 7.36: R.M.P. (CF₃COOH) do 1-glicilmorfolino-2,4,6-trinitrobenzeno

271203/R-105

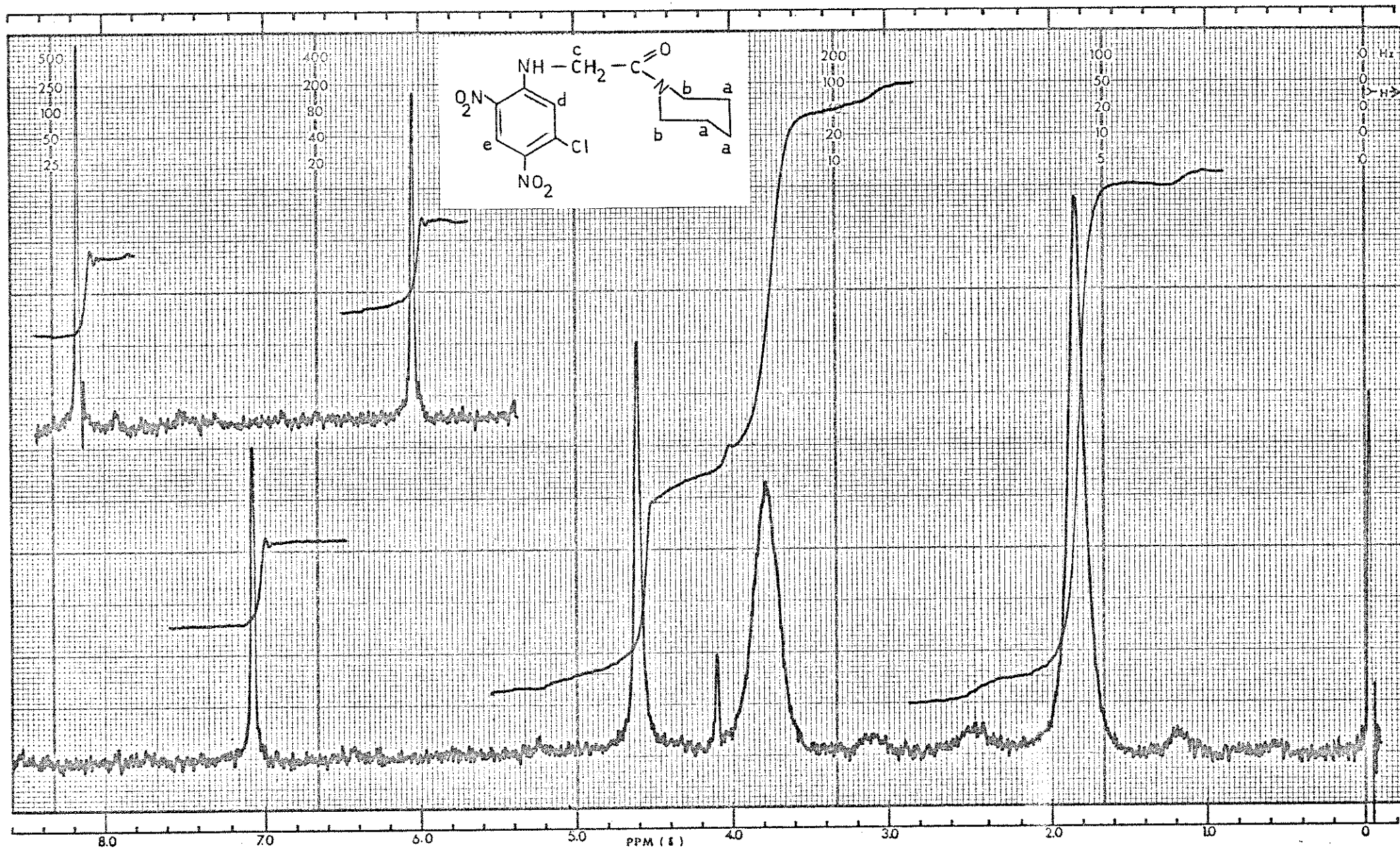
6 TEMPERATURA DA AMOSTRA=140C



Espectro 7.37: Massa do 1-glicilmorfolino-2,4,6-trinitrobenzeno

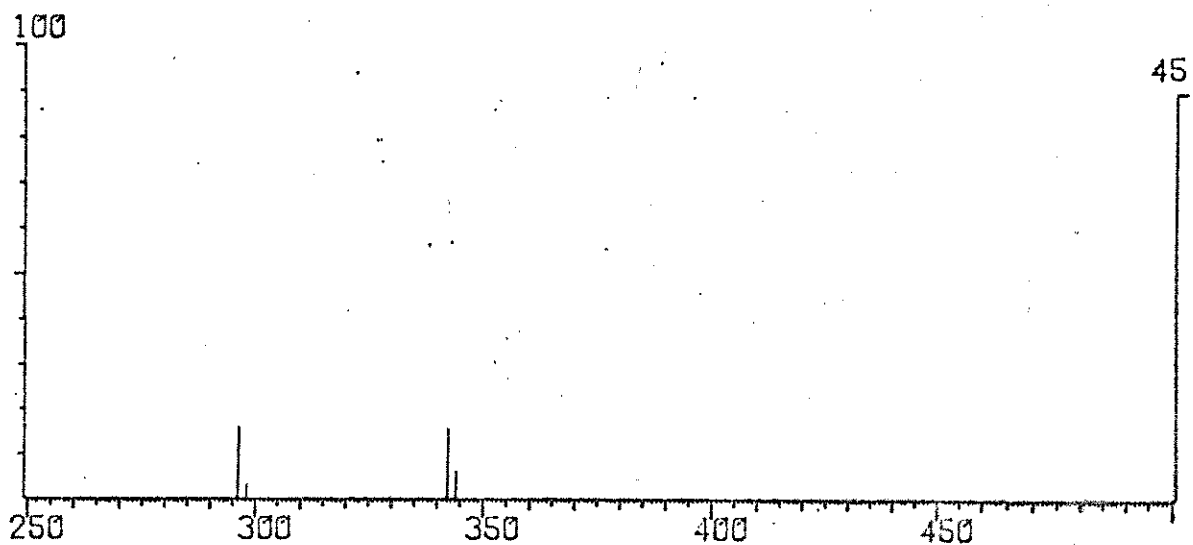
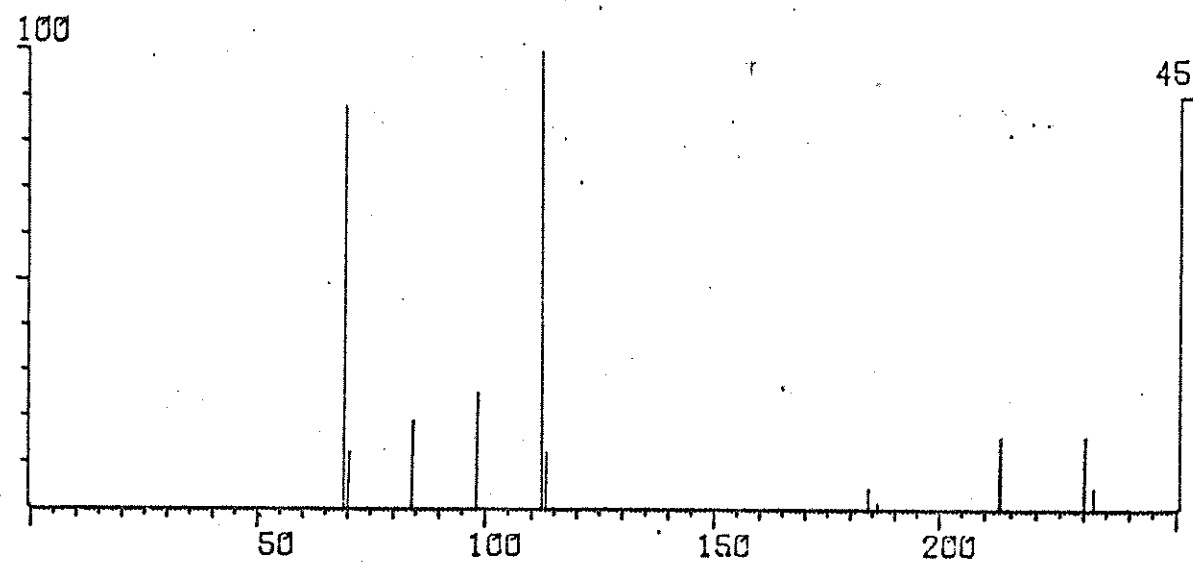


Espectro 7.38: I.V. (KBr) do 1-cloro-5-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno

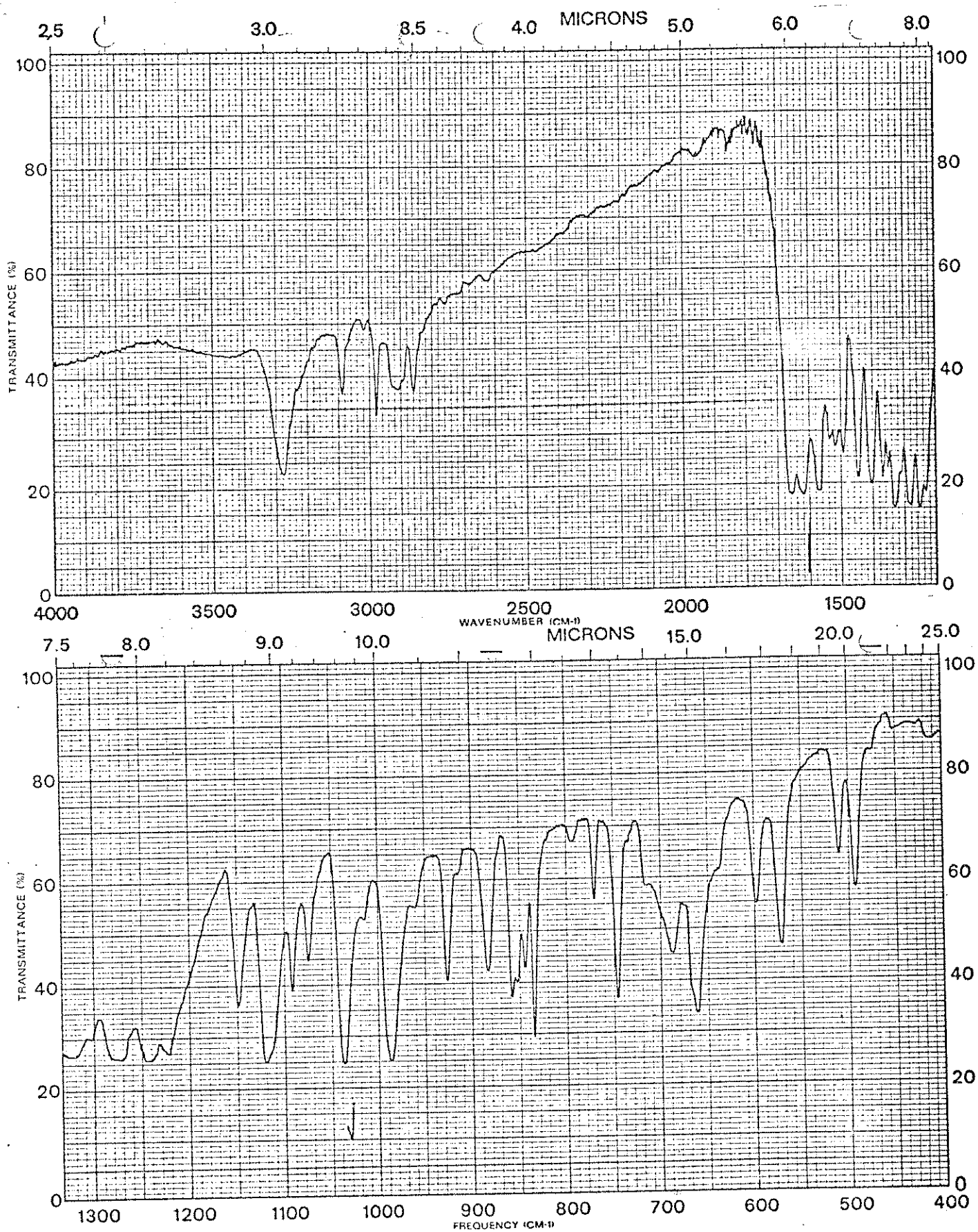


Espectro 7.39: R.M.P. (CF₃COOH) do 1-cloro-5-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno

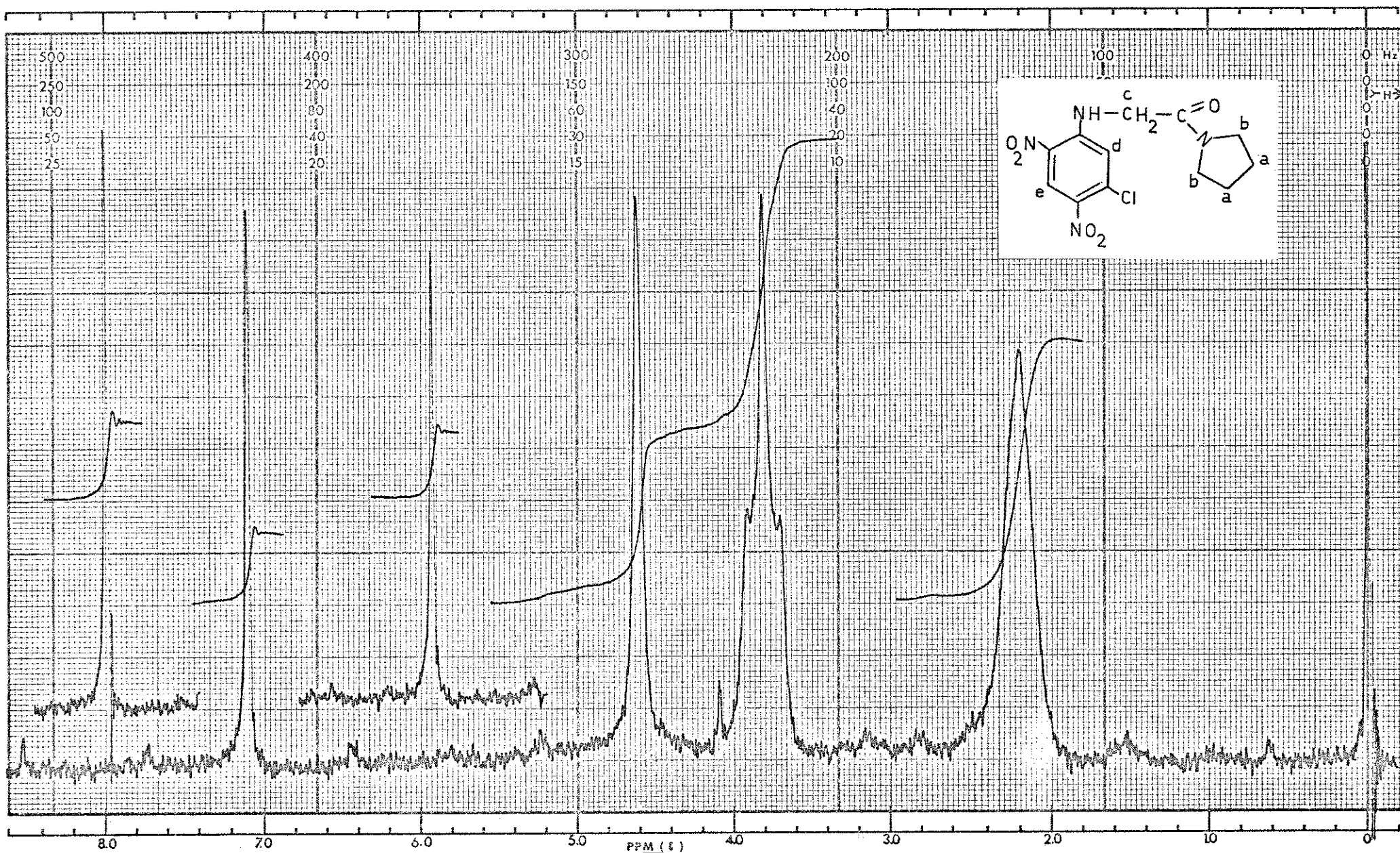
TEMPERATURA DA AMOSTRA= 170C



Espectro 7.40: Massa do 1-cloro-5-glicilpiperidino-2,4-dinitrobenzeno

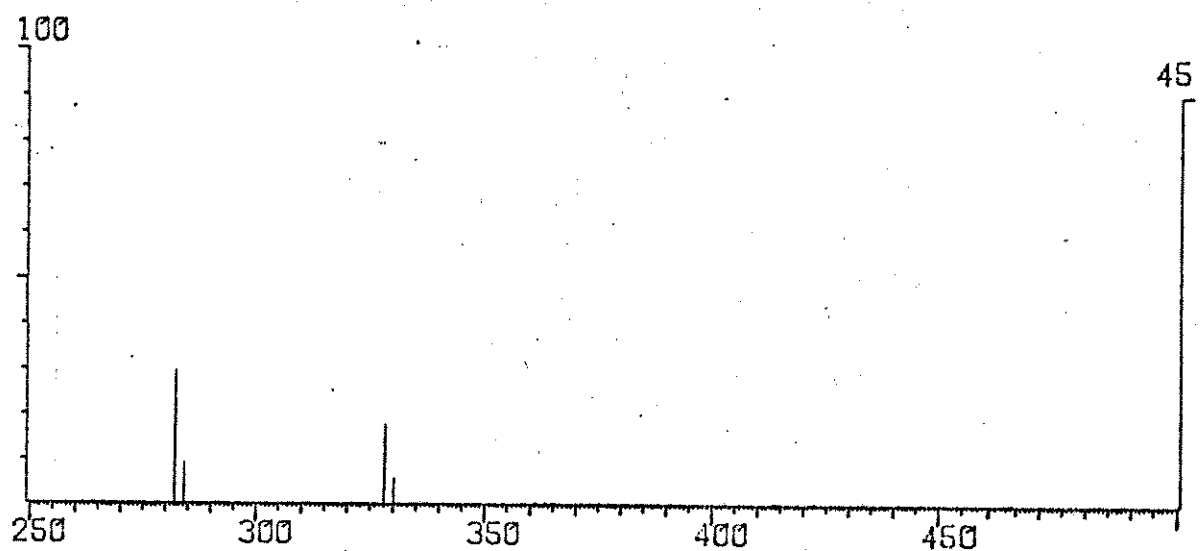
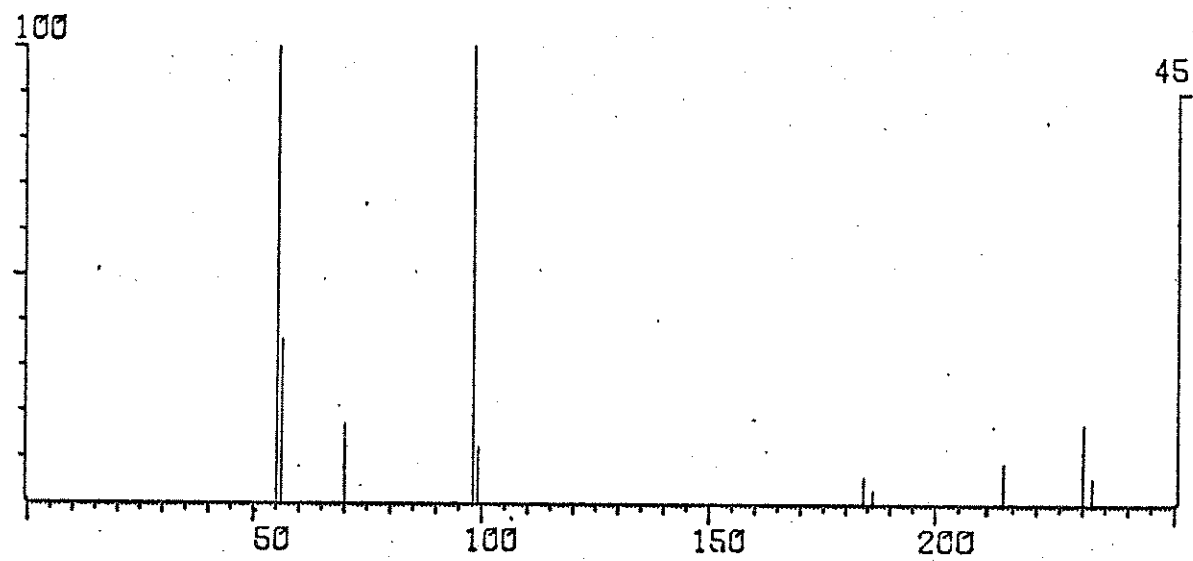


Espectro 7.41: I.V. (KBr) do 1-cloro-5-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno

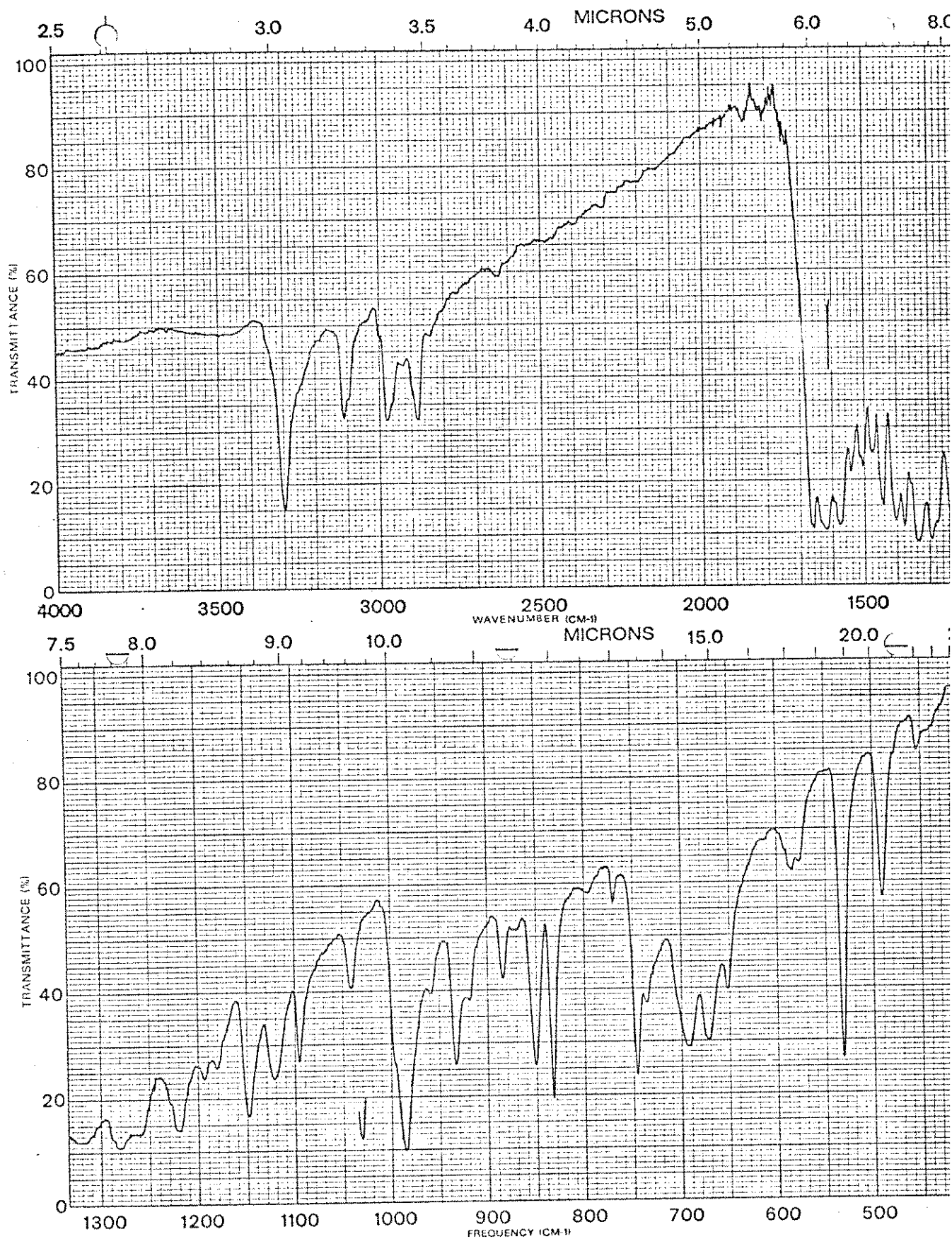


Espectro 7.42: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-cloro-5-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno

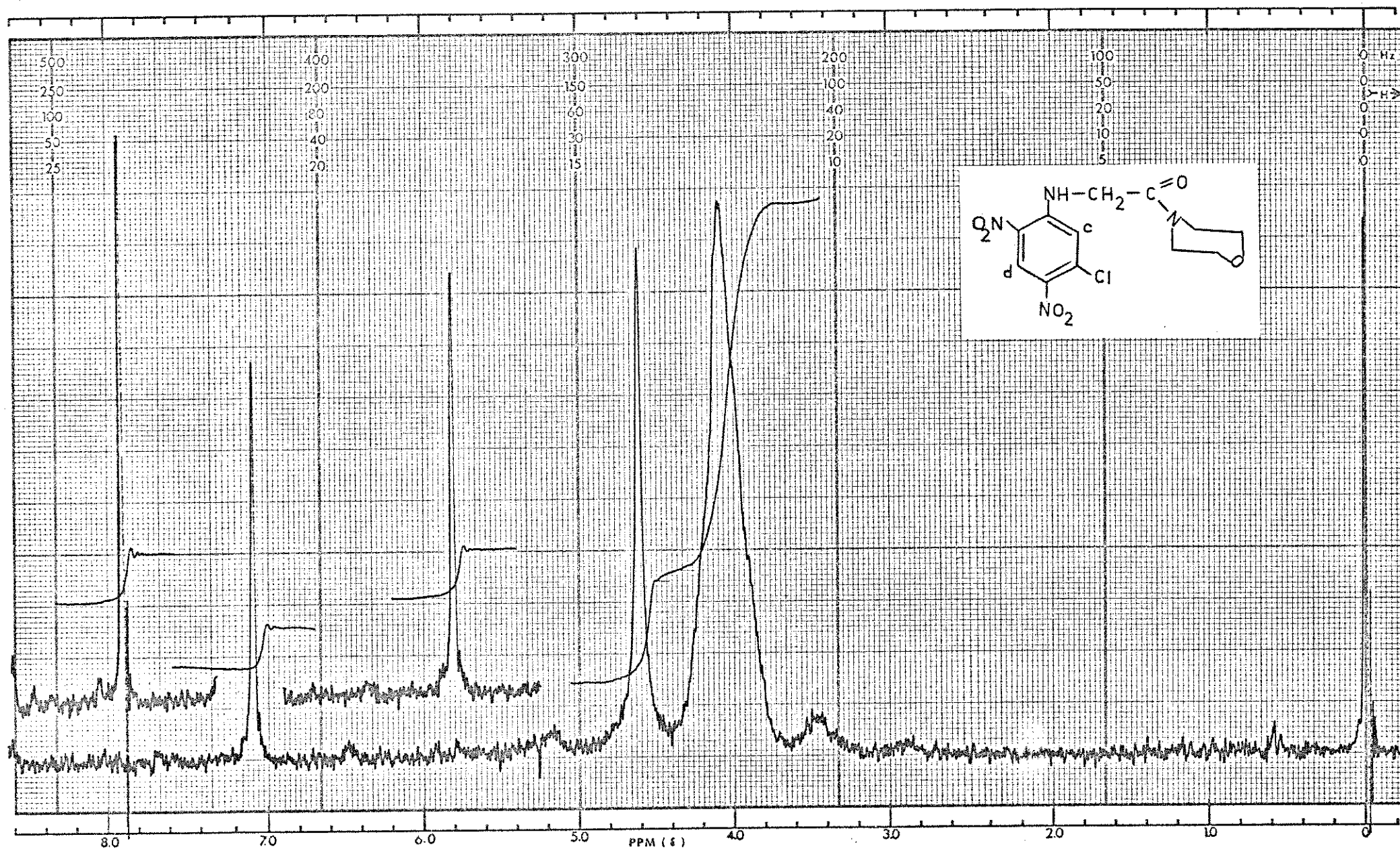
TEMPERATURA DA AMOSTRA=175C



Espectro 7.43: Massa do 1-cloro-5-glicilpirrolidino-2,4-dinitrobenzeno

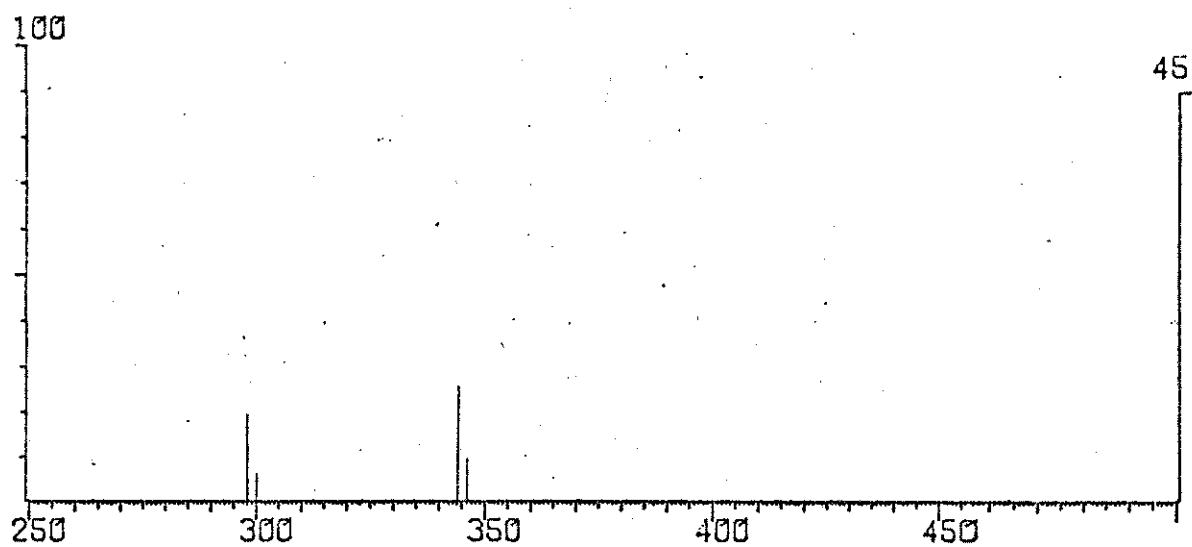
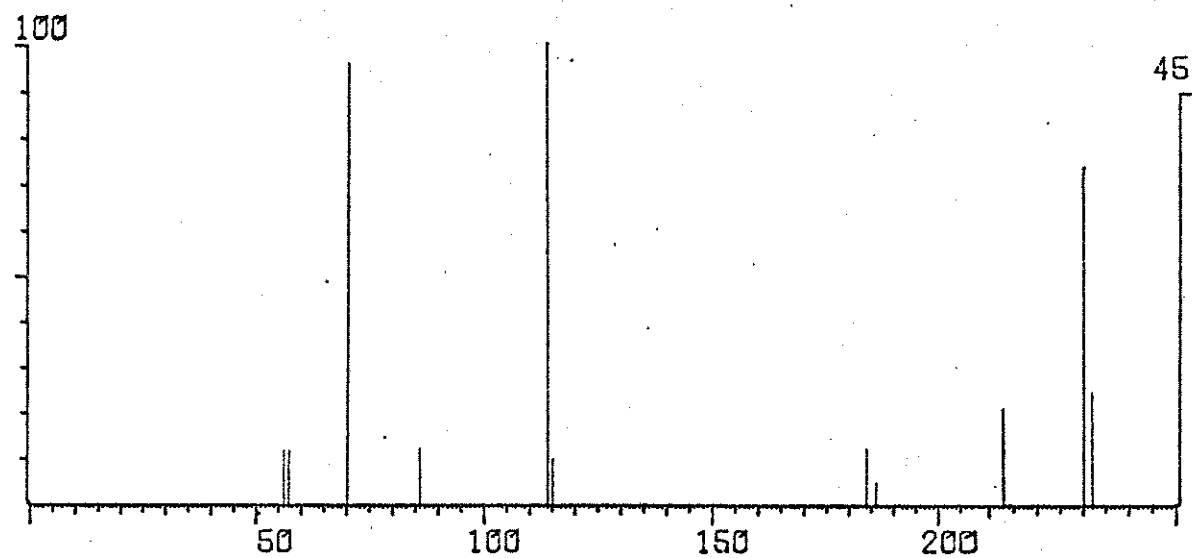


Espectro 7.44: I.V. (KBr) do 1-cloro-5-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno



Espectro 7.45: R.M.P. (CF_3COOH) do 1-cloro-5-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno

TEMPERATURA DA AMOSTRA= 180C



Espectro 7.46: Massa do 1-cloro-5-glicilmorfolino-2,4-dinitrobenzeno