

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

“O COMPORTAMENTO DA 1,2-DI-*t*-BUTILDIAZIRIDINONA
FRENTE A NUCLEÓFILOS ORGÂNICOS BIFUNCIONALIZADOS,
NA PRESENÇA DE DICLORETO DE COBALTO”

Renato Henriques de Souza

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho

Campinas – 2004

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

So89c Souza, Renato Henriques de.
O comportamento da 1,2-DI-*t*-Butildiaziridinona
frente a nucleófilos orgânicos bifuncionalizados na
presença de dicloreto de cobalto / Renato
Henriques de Souza. -- Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Pedro Faria dos Santos Filho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
de Campinas, Instituto de Química.

1. Diaziridinona. 2. Dicloreto de cobalto.
3. Catálise. I. Santos Filho, Pedro Faria dos.
II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

“Think of it. We are blessed with technology that would be indescribable to our forefathers. We have the wherewithal, the know-it-all to feed everybody, clothe everybody, and give every human on Earth a chance. We know now what we could never have known before-that we now have the option for all humanity to "make it" successfully on this planet in this lifetime. Whether it is to be Utopia or Oblivion will be a touch-and-go relay race right up to the final moment.”

Buckminster Fuller, 1980

Agradecimentos

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

À minha família, por todo o apoio e compreensão.

Aos colegas de laboratório e do Instituto de Química pelas cortesias, na forma de sugestões valiosas para o trabalho e na forma de reagentes, acessórios e equipamentos.

Aos funcionários do Instituto de Química da UNICAMP pelos diversos importantes serviços prestados.

À direção e docentes do Instituto de Química da Unicamp.

À FAPESP e ao CNPq pelos apoios concedidos na forma de bolsa e equipamentos.

Curriculum Vitae

RENATO HENRIQUES DE SOUZA

Estado Civil: Solteiro
Rua: Roxo Moreira, 130
Cidade: Campinas – SP
Telefone: (19) 3289 3968 (fone/fax) / (19) 3289 5794

Data de Nascimento: 17/06/1977
Bairro: Cid. Universitária
CEP: 13083-590
e-mail: renatohs@mpc.com.br

Formação

- Mestrado em Química/Universidade Estadual de Campinas
Ingresso em agosto de 2002. Concluído em outubro de 2004.
- Bacharelado em Química/Universidade Estadual de Campinas
Ingresso em março de 1996. Concluído em julho de 2002.

Idiomas

- **Francês**
GEPEA – UNICAMP: Em curso, desde janeiro de 2004.
- **Espanhol**
CAEQ – UNICAMP: 2º semestre de 2000 a 1º semestre de 2002.
- **Inglês**
CEL-UNICAMP: 1º semestre de 1997 a 1º semestre de 1999; Oficina Línguaviva: 1º semestre de 1992 a 2º semestre de 1994.

Experiências Profissionais

- **Laboratório de Polímeros Condutores e Reciclagem – IQ/UNICAMP**
Mestrado em Química, de agosto de 2002 a outubro de 2004, sob orientação do Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho; Atividades desenvolvidas: Estudo sobre a reatividade de heterociclo tensionado de elevado potencial sintético (1,2-di-*t*-butildiaziridinona) frente a nucleófilos orgânicos bifuncionalizados, na presença de catalisador inorgânico (dicloreto de cobalto). Curso das disciplinas Química Medicinal, Química Orgânica Avançada e Métodos Físicos de Caracterização.
- **Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas**
Estágio, de maio a novembro de 2001, sobre medicamentos genéricos derivados esteroidais. Busca e análise de artigos, patentes e textos, no intuito de averiguar a possibilidade de produção de

determinados medicamentos genéricos e suas matérias primas a partir de espécies nativas da flora brasileira.

- **Laboratório de Polímeros Condutores e Reciclagem – IQ/UNICAMP**

Iniciação científica, de agosto de 1997 a julho de 2002, sob orientação do Prof. Dr. Pedro Faria dos Santos Filho. Atividades desenvolvidas: Estudo da reatividade de heterociclo nitrogenado (1,2-di-*t*-butildiaziridinona) frente a nucleófilos orgânicos, na presença e ausência de catalisador (dicloreto de cobalto).

- **PIBIC-CNPq**

Contemplado por bolsa de iniciação científica de agosto/1998 a julho/1999, para o desenvolvimento do projeto “O Comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente a Diois, na Presença de Dicloreto de Cobalto”.

Participações em Congressos

- IV Semana de Química/Allquímica Consultoria Jr.

Curso sobre Química Forense – outubro de 2004 – Campinas, SP;

- 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Curso sobre Planejamento de Fármacos. Apresentação e publicação do trabalho “Diagramas dos Níveis de Energia dos Orbitais Moleculares: Uma Proposta de Como Construí-los (*“Livro de Resumos”*, vol. 3, **ED-044**)” – maio de 2000 - Poços de Caldas, MG;

- VII Congresso Interno de Iniciação Científica UNICAMP/CNPq

Apresentação e publicação de “O Comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona Frente a Diois, na Presença de Dicloreto de Cobalto (*“Caderno de Resumos”*, **42**)” – setembro de 1999;

- 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Curso sobre Técnicas de Caracterização de Materiais. Apresentação e publicação do trabalho de “Reações Entre Diois, Ditiois e Diaminas com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona catalisadas por CoCl_2 (*“Livro de Resumos”*, vol. 2, **QO-036**)” – maio de 1999 – Poços de Caldas, MG;

- 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Curso sobre Biomoléculas. Apresentação e publicação do trabalho “Reatividade da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona com Ácidos Carboxílicos na Presença e na Ausência de Dicloreto de Cobalto (*“Livro de Resumos”*, vol. 2, **QO-020**)” – maio de 1998 – Poços de Caldas, MG.

O COMPORTAMENTO DA 1,2-DI-*t*-BUTILDIAZIRIDINONA FRENTE A NUCLEÓFILOS ORGÂNICOS BIFUNCIONALIZADOS, NA PRESENÇA DE DICLORETO DE COBALTO

O uso de metais de transição como catalisadores em reações orgânicas é um caminho alternativo para reações lentas. Diaziridinonas são geralmente resistentes ao ataque nucleofílico; entretanto, ao se utilizar CoCl_2 para ativar o heterociclo, ataques nucleofílicos antes considerados difíceis, podem se efetuar em poucas horas, sob condições amenas, de forma altamente seletiva e em altos rendimentos.

A fim de aprofundar o conhecimento a respeito das reações de diaziridinonas frente a nucleófilos, estudamos a reatividade deste heterociclo frente a espécies bifuncionalizadas, tais como diois, ditiois, diaminas e diácidos. Constatamos que as reações com diois só se efetuam na presença de CoCl_2 , e são formados produtos resultantes do ataque nucleofílico do diol a uma ou duas moléculas do heterociclo, dependendo do tamanho da cadeia do diol. Ditiois, mesmo na presença de CoCl_2 , não reagem com diaziridinonas, indicando que o impedimento estérico é um fator mais importante que a nucleofilicidade do grupo SH. A reação entre diaminas e diaziridinonas não é favorecida na presença de CoCl_2 , uma vez que a complexação das aminas ao metal é mais rápida que o ataque nucleofílico. Os diácidos, por sua vez, reagem rapidamente com a diaziridinona, mesmo na ausência de CoCl_2 , e a formação do produto resultante do ataque de uma ou duas moléculas de diaziridinona depende da proporção estequiométrica dos reagentes.

Por último, tentamos efetuar transformações (ataque nucleofílico, ciclização, complexação) nos produtos formados nas reações com diois, mas constatamos que estas espécies são inertes, talvez devido ao fato da presença dos grupos *t*-butil impedirem estericamente os centros reativos da molécula ou pelo fato de seus grupos funcionais estarem conjugados, perdendo assim sua basicidade ou nucleofilicidade.

THE BEHAVIOR OF DI-*t*-BUTYLDIAZIRIDINONE TOWARDS
BIFUNCTIONALYZED ORGANIC NUCLEOPHILES, IN THE PRESENCE OF
COBALT DICHLORIDE

The use of transition metals as catalysts in organic reactions has been an alternative way for slow reactions. Generally, diaziridinones are resistant to nucleophilic attack. However, when cobalt dichloride is used to activate the heterocycle, the originally difficult nucleophilic attack can be effected on few hours, under mild conditions, in a very selective way and in high yields.

Intending to get deeper on the knowledge of the reactions of diaziridinones towards nucleophiles, catalyzed by CoCl_2 , we studied their reactivity with bifunctionalized species, such as diols, thiols, diamines and diacids. We verified that the reaction with diols only occurs in the presence of CoCl_2 , resulting in products from the nucleophilic attack of the diol to one or two heterocycle molecules, according to the size of the carbon chain of the diol. Dithiols, even in the presence of CoCl_2 , do not react with diaziridinones, indicating that the steric hindrance is a more important factor than the nucleophilicity of the SH group. In the presence of CoCl_2 , diamines do not show reactivity with diaziridinones, because the complexation of the former with the latter is faster than the nucleophilic attack. Diacids rapidly react with the diaziridinone, even in the absence of CoCl_2 , and the formation of products resulting from the attack to one or two diaziridinone molecules depends on the stoichiometric proportion of the reagents.

Finally, we tried to effect transformations (nucleophilic attack, cyclization, complexation) on the products formed in the reactions with diols, but we noted that these species were inert, maybe due to the steric hindrance over the reactive centers of the molecule, provoked by *t*-butyl groups, or as a result of the conjugation of the functional groups, leading to the loss of basicity or nucleophilicity.

Lista de Abreviaturas

acac	Acetilacetato
A.E.	Análise elementar
aq.	Aquoso
CTEBA	Cloreto de trietilbenzilamônio
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
oxid.	Oxidação
P.A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
prim.	Primário
quart.	Quaternário
RMN	Ressonância magnética nuclear
solv.	Solvente
T.A.	Temperatura ambiente (25°C)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

Índice de Figuras

figura 1: diaziridinona	2
figura 2: possíveis arranjos espaciais para os grupos R	2
figura 3: quinuclid-2-ona	3
figura 4: comprimentos de ligações N-N em diversos compostos	4
figura 5: isomerismo anel-cadeia	5
figura 6: isomerismo de anel	5
figura 7: reação de 1a com água, catalisada por HCl	6
figura 8: composto 8 e 1 protonada	7
figura 9: exemplos de reações entre 1a e ácidos	8
figura 10: reação entre 1a e isopropilamina	9
figura 11: possíveis caminhos das reações entre 1a e hidrazinas	9
figura 12: reações entre 1a e hidrazina	11
figura 13: reação de 1a com diversos substratos	13
figura 14: reações catalisadas com CoCl ₂	14
figura 15: ciclo catalítico da reação entre 1a e álcoois	15
figura 16: ciclo catalítico da reação entre 1a aminas	16
figura 17: reações de cicloadição de 1a com substratos insaturados	19
figura 18: reação de cicloadição entre 1a e benzonitrila	19
figura 19: reações de 1a com nitrila e isonitrila	20
figura 20: produto da reação entre 1a e isotiocianato de benzoila	20
figura 21: reação entre 1a e carbânions	21
figura 22: reação entre 1a e 35c	21
figura 23: reação entre 1a e 34d,e	22
figura 24: obtenção de 43 , 44 e 47 , betaína mesomérica 45 e seu isômero 46	23
figura 25: reação entre 1a e 48	24
figura 26: formação de di- <i>t</i> -butildiazetidinediona	24
figura 27: reação entre 1a e α -hidroxicetonas	25
figura 28: preparação do <i>t</i> -butilisocianeto	27
figura 29: preparação do <i>t</i> -butilnitroso, segundo Greene	27
figura 30: rota alternativa para o preparo do <i>t</i> -butilnitroso	28
figura 31: equilíbrio entre o monômero e dímero do <i>t</i> -butilnitroso	28
figura 32: preparação de 1a	29
figura 33: estrutura de 52a	30
figura 34: ciclização do possível produto 1:1	31
figura 35: estrutura de 52b	33
figura 36: estrutura de 53	35
figura 37: pontes de hidrogênio intramoleculares em 53	37
figura 38: representação de 53 formando micela reversa	38
figura 39: ciclo catalítico - formação do produto diaziridinona:diol 1:1	39
figura 40: ciclo catalítico - ataque a uma segunda molécula de 1a	40
figura 41: polímeros utilizados nas reações com 1a	41
figura 42: estrutura de 58b	45
figura 43: produto 58c	46
figura 44: produto 58d	47

figura 45: produto 58a	47
figura 46: esquema geral de reações entre 1a e ácidos	49
figura 47: produto diaziridinona:diácido 1:1	51
figura 48: produto diaziridinona:diácido 2:1	51
figura 49: alanina.....	53
figura 50: ciclizações de 53	55

Índice de Tabelas

Tabela 1: ^{13}C -RMN de 52a	30
Tabela 2: ^1H -RMN de 52a	30
Tabela 3: ^1H -RMN de 52b	32
Tabela 4: ^{13}C -RMN de 52b	34
Tabela 5: ^1H -RMN de 53	34
Tabela 6: ^{13}C -RMN de 53	34
Tabela 7: Resultados obtidos nas reações entre 1a e diois.....	36
Tabela 8: Resultados obtidos nas tentativas de reação entre 1a e tiois	43
Tabela 9: Resultados obtidos nas reações entre 1a e diaminas	43
Tabela 10: Espectro de ^{13}C -RMN de 58b	45
Tabela 11: Espectro de ^1H -RMN de 58b	45
Tabela 12: ^{13}C -RMN de 58c	46
Tabela 13: ^1H -RMN de 58c	46
Tabela 14: ^{13}C -RMN de 58d	47
Tabela 15: ^1H -RMN de 58d	47
Tabela 16: ^{13}C -RMN de 58a	48
Tabela 17: ^1H -RMN de 58a	48
Tabela 18: Reações entre 1a e Ácidos Carboxílicos	50
Tabela 19: Reações entre 1a e diácidos	53
Tabela 20: Dados experimentais para 52b	67
Tabela 21: Dados experimentais para 52a	68
Tabela 22: Dados obtidos para 53	70
Tabela 23: Dados experimentais para 19a , obtido nas reações com tiois	72
Tabela 24: Dados obtidos para <i>tris</i> (diaminoalquil)cobalto(III)	74
Tabela 25: Dados experimentais para 58b	75
Tabela 26: Dados experimentais para 58c	76
Tabela 27: Dados experimentais para 58d	77
Tabela 28: Dados experimentais para 58a	78
Tabela 29: Rendimentos nas reações entre 1a e ácidos, na presença de CoCl_2	79
Tabela 30: Dados experimentais obtidos para 59a	80
Tabela 31: Dados experimentais obtidos para 59b	81
Tabela 32: Dados experimentais obtidos para 60a	82
Tabela 33: Dados experimentais obtidos para 60b	84

Índice de Espectros

espectro 1: IV de 1a	91
espectro 2: ¹ H-RMN de 1a	91
espectro 3: ¹³ C-RMN de 1a	92
espectro 4: IV de 52b	92
espectro 5: ¹ H-RMN de 52b	93
espectro 6: ¹³ C-RMN de 52b	93
espectro 7: IV de 52a	94
espectro 8: ¹ H-RMN de 52a	94
espectro 9: ¹³ C-RMN de 52a	95
espectro 10: IV de 53	95
espectro 11: ¹ H-RMN de 53	96
espectro 12: ¹³ C-RMN de 53	96
espectro 13: IV de 19a	97
espectro 14: ¹ H-RMN de 19a	97
espectro 15: ¹³ C-RMN de 19a	98
espectro 16: IV de <i>tris</i> (diaminopropil)cobalto(III)	98
espectro 17: IV de 58b	99
espectro 18: ¹ H-RMN de 58b	99
espectro 19: ¹³ C-RMN de 58b	100
espectro 20: IV de 58c	100
espectro 21: ¹ H-RMN de 58c	101
espectro 22: ¹³ C-RMN de 58c	101
espectro 23: IV de 58d	102
espectro 24: ¹ H-RMN de 58d	102
espectro 25: ¹³ C-RMN de 58d	103
espectro 26: IV de 58a	103
espectro 27: ¹ H-RMN de 58a	104
espectro 28: ¹³ C-RMN de 58a	104
espectro 29: IV de 59a	105
espectro 30: IV de 60a	105
espectro 31: IV de 59b	106
espectro 32: IV de 60b	106

Sumário Geral

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Anéis de Três Membros	1
1.2	Aspectos Estruturais das Diaziridinonas	2
1.3	Reações de Diaziridinonas: Considerações Gerais	5
1.4	Reatividade	6
1.5	Efeito de Ácidos	6
1.6	Efeito de Nucleófilos	9
	<i>Ataque ao Carbono Carbonílico</i>	9
	<i>Reações com Hidrazinas</i>	10
	<i>Reações de Oxidação/Redução com Nucleófilos</i>	11
1.7	Reações com Nucleófilos, Catalisadas por CoCl ₂	13
	<i>Reações com Álcoois</i>	13
	<i>Reações com Aminas</i>	16
1.8	Reações de Cicloadição/Expansão de Anel de Diaziridinonas	18
2	OBJETIVOS	26
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
3.1	Síntese dos Reagentes	27
3.1.1	Preparação de Diaziridinonas	27
3.2	Reações de Diaziridinonas	27
3.3	Reações dos Produtos Obtidos nas Reações de 1a com Diois	54
3.3.1	Tentativas de Reações de 53	54
3.3.2	Tentativas de Reações de 52	55
4	CONCLUSÕES	59
4.1	Conclusões	59
4.2	Perspectivas	61
5	PARTE EXPERIMENTAL	63
5.1	Informações Gerais	63
5.1.1	Reagentes	63
5.1.2	Métodos físicos de caracterização	63
5.1.3	Outras considerações	64
5.2	Síntese dos Reagentes	64
5.2.1	Preparação de <i>t</i> -butilisocianeto	64
5.2.2	Preparação do composto <i>t</i> -butilnitroso	65
5.2.3	Preparação da 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona	65
5.3	Reações da 1,2-di- <i>t</i> -butildiaziridinona	66
5.3.1	Reações entre 1a e diois	66
	<i>Procedimento geral para reações entre 1a e diois</i>	66
	<i>Reação de 1a com etilenoglicol na proporção 2:1</i>	67
	<i>Reação de 1a com etilenoglicol na proporção 1:1</i>	68
	<i>Reação de 1a e 1,3-propanodiol na proporção 2:1</i>	69
	<i>Reação de 1a e 1,3-propanodiol na proporção 1:1</i>	70
	<i>Reação de 1a com 1,5-pentanodiol na proporção 2:1</i>	70
	<i>Reação de 1a com 1,5-pentanodiol na proporção 1:1</i>	71
5.3.2	Tentativas de reação entre 1a e poliois	72

<i>Procedimento geral para reação de 1a com poliois</i>	72
5.3.3 Reações entre 1a e tiois	72
<i>Procedimento para reação com tiois</i>	72
5.3.4 Reações entre 1a e diaminas	73
<i>Procedimento para reações com diaminas</i>	73
5.3.5 Reações entre 1a e ácidos carboxílicos	74
<i>Procedimento geral para reações com ácidos carboxílicos</i>	74
5.3.6 Reações entre 1a e diácidos	80
<i>Procedimento geral para reação entre 1a e diácidos</i>	80
<i>Reação de 1a com ácido adípico na proporção 1:1</i>	80
<i>Reação de 1a com ácido adípico na proporção 2:1</i>	81
<i>Reação de 1a com ácido sebácico na proporção 1:1</i>	81
<i>Reação de 1a com ácido sebácico na proporção 2:1</i>	83
5.3.7 Tentativas de reação entre 1a e aminoácido	84
<i>Procedimento para reação com alanina</i>	84
5.4 Tentativas de transformação de 53	85
5.4.1 Procedimento para tentativa de ciclização intramolecular de 53	85
<i>Tentativa de ciclização térmica de 53</i>	85
<i>Tentativa de ciclização catalítica de 53</i>	85
5.5 Tentativas de transformação de 52	86
5.5.1 Procedimento para tentativa de reação de 52 com <i>n</i> -butilamina	86
5.5.2 Procedimento para tentativa de reação de 52 com cloretos de metais	86
5.5.3 Procedimento para tentativa reação de 52 com complexos de Pd	86
5.5.4 Tentativa de ciclização de 52	87
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
7 APÊNDICE DE ESPECTROS	91

1 Introdução

1.1 Anéis de Três Membros

Em 1882, a química dos compostos contendo anéis de três membros teve início com a síntese do ciclopropano, por A. Freund¹. Entretanto, foi apenas a partir da década de cinquenta que a química destes anéis passou a ter um desenvolvimento efetivo, com a preparação de vários compostos contendo heteroátomos. Aqueles que contém átomos de nitrogênio e/ou oxigênio no ciclo, junto a um ou dois átomos de carbono, são os mais estudados²⁻⁹.

Geralmente, anéis de três membros são considerados excelentes reagentes de partida para a síntese de novos compostos. Isto se deve ao fato de que nestes tipos de anéis, devido ao seu pequeno tamanho, as ligações entre os átomos estão tensionadas. Assim, ocorre a compressão dos ângulos de ligação e diminuição nos comprimentos das ligações do anel, tornando-o mais reativo que ciclos maiores¹⁰.

Na década de 80, anéis de três membros contendo heteroátomos bastante eletronegativos, como nitrogênio, oxigênio e enxofre, dentre outros, foram preparados e caracterizados¹¹⁻¹⁶. Estes anéis sofrem abertura com maior facilidade que o ciclopropano, pois a presença destes heteroátomos facilita o ataque de reagentes iônicos e radicais livres¹⁰. A presença de grupos funcionais exocíclicos também provoca grandes alterações nas propriedades químicas destes anéis¹⁷.

Dentre estes heterociclos, podemos destacar as diaziridinonas, **1** (**figura 1**), que são heterociclos de três membros que possuem dois átomos de nitrogênio e um grupo funcional carbonílico exocíclico, e comportam-se como uma classe especial destes heterociclos. A presença desta carbonila confere ao anel uma reatividade diferenciada quando comparada a outros anéis de três membros¹⁷.

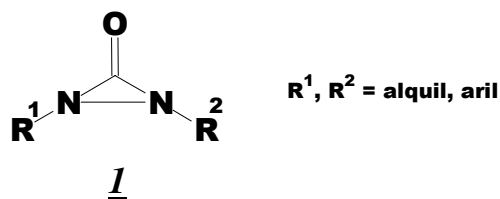


figura 1: diaziridinona

A di-*t*-butildiaziridinona ($R^1 = R^2 = t\text{-butil}$), **1a**, foi a primeira diaziridinona descrita, tendo sido preparada por F. D. Greene e J. C. Stowell, em 1964¹⁸. Devido a fatores estéricos e eletrônicos, diaziridinonas que possuem substituintes volumosos (como é o caso de **1a**), apresentam reatividade muito baixa frente a nucleófilos, ao contrário da maioria dos heterociclos de três membros^{17, 19}.

1.2 Aspectos Estruturais das Diaziridinonas

Os possíveis arranjos espaciais para os grupos R de **1** estão mostrados em **1.1**, **1.2**, **1.3** e **1.4** (figura 2). Tanto em **1.1** quanto em **1.2**, um par de elétrons livres do nitrogênio está num orbital p conjugado com o sistema π da carbonila.

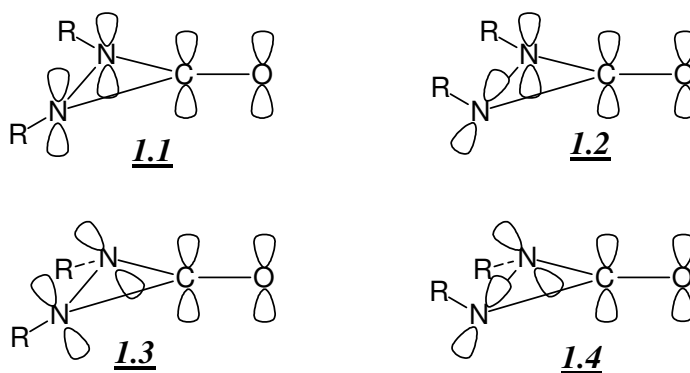


figura 2: possíveis arranjos espaciais para os grupos R

Em amidas, normalmente, ocorre um efeito de conjugação do par de elétrons livres do nitrogênio. Como consequência, ocorre no infravermelho um deslocamento do valor de 1710 cm^{-1} , banda referente ao estiramento da ligação CO da carbonila de cetonas simples, para $1650\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ ($1660\text{-}1695\text{ cm}^{-1}$ para uréias)¹⁷. Uma amida na qual a conjugação do par de elétrons não compartilhado do nitrogênio com os elétrons π da carbonila é proibida pela ortogonalidade dos orbitais é a quinuclid-2-ona, **2** (figura 3). Esta amida apresenta absorção da carbonila em 1750 cm^{-1} , aproximadamente 40 cm^{-1} mais alto que numa cetona simples. Ciclopropanonas apresentam valores de $1813\text{-}1840\text{ cm}^{-1}$,²¹ aziridinonas, $1837\text{-}1850\text{ cm}^{-1}$ ²² e diaziridinonas, $1855\text{-}1880\text{ cm}^{-1}$. Estes dados sugerem um decréscimo na deslocalização dos pares eletrônicos do nitrogênio em diaziridinonas, em comparação com a uréia, e favorece as estruturas **1.3** e **1.4** sobre **1.1** e **1.2**. A estrutura **1.3**, com dois grupos volumosos eclipsados, deve ser menos estável que **1.4**¹⁷. De acordo com estudos de raios-X, há de fato, evidências que diaziridinonas como **1** se apresentem no arranjo *trans*. Os átomos dos substituintes se encontram respectivamente a 56° acima e abaixo do plano definido pelos átomos do anel²³.

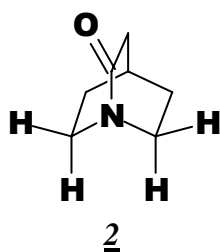


figura 3: quinuclid-2-ona

Nas diaziridinonas, os comprimentos das ligações N-N²⁴ são significativamente maiores que em sistemas acíclicos, ou em anéis de 6 membros

(1,60Å para a diaziridinona, 1,47Å em F_2N-NF_2 ^{25a}, 1,45Å em H_2N-NH_2 ^{25a} e 1,486Å em 3,4-dimetil-3,4-diazabicyclo[4.4.0]decano²⁶, **3**, por exemplo; **figura 4**).

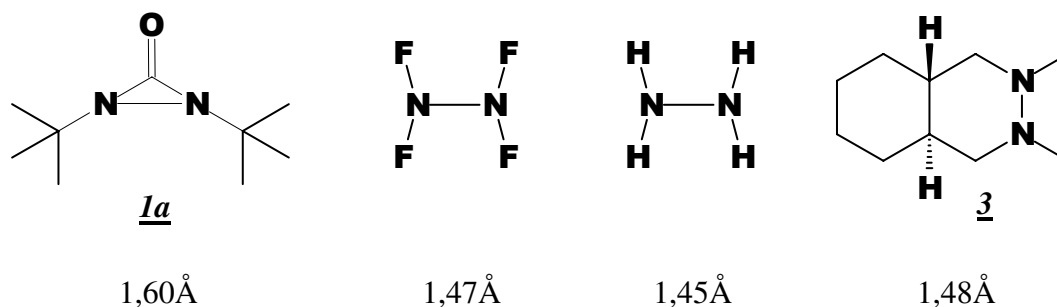


figura 4: comprimentos de ligações N-N em diversos compostos

O comprimento da ligação N-CO em **1** é de 1,325Å, e é próximo do valor de 1,33Å^{25b}, típico de uma amida, e consideravelmente menor que o valor de 1,48Å da ligação N-C_{sp2} em 2,4,6-trimetilnitrobenzeno²⁷ ou 1,47Å, o valor médio para uma ligação N-C_{sp3}^{25b}. Entretanto, o comprimento da ligação C=O em **1** é de 1,20Å²³, o mesmo comprimento encontrado na ciclopropanona²⁸ e na aziridinona²⁹. Estes valores são mais próximos daqueles comprimentos das ligações C=O de uma cetona típica, 1,215Å^{25c}, que o de uma amida, 1,235Å^{25c}.

Em suma, as ligações N-N das diaziridinonas são diferenciadamente longas e as ligações N-CO são diferenciadamente curtas. A geometria de **1**, baseada nos estudos de raio-X²³ e absorções de carbonilas no IV¹⁷ não concordam com a estabilização por ressonância que ocorre nas amidas. A reatividade relativa entre diaziridinonas e ciclopropanonas¹⁹ continua um enigma; a mais baixa reatividade das diaziridinonas pode estar associada, em parte, com o maior ângulo interno da carbonila (74,6° em **1** e 64,6° em ciclopropanona), com a repulsão entre o par de elétrons do nitrogênio e o nucleófilo, e ainda, há a ressonância típica de amidas (baixa, porém presente em **1**)²³.

1.3 Reações de Diaziridinonas: Considerações Gerais

Como um anel de três membros possuindo uma ligação múltipla exocíclica, uma diaziridinona tem a possibilidade de sofrer isomerismo anel-cadeia (**figura 5**)³⁰ e isomerismo de anel (**1**, **4**, **5**, **6**, e **7**, **figura 6**)³¹.

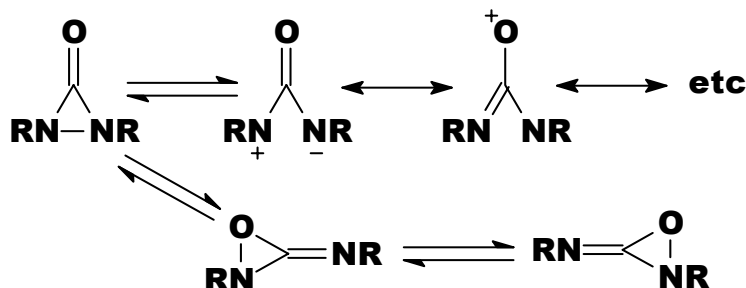


figura 5: isomerismo anel-cadeia

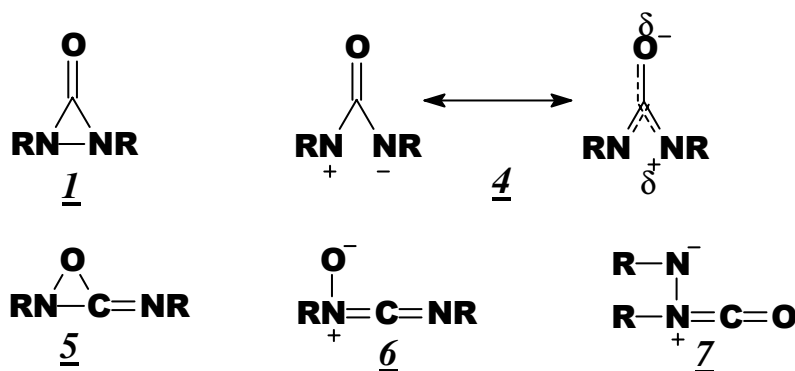


figura 6: isomerismo de anel

Cada uma das alternativas de **4** a **7**, de algum modo falham para a maioria das evidências químicas e físicas conhecidas para o sistema, o que favorece bastante a estrutura **1** como estado padrão das diaziridinonas. Ainda assim, as estruturas de **4** a **7** podem estar envolvidas nos mecanismos de algumas reações, de modo que seus papéis não venham a ser totalmente desconsiderados¹⁷.

1.4 Reatividade

As diaziridinonas estudadas até agora ou tem um grupo alquila terciário em cada nitrogênio¹⁷, ou há um biciclo (com os anéis fechados entre os átomos de nitrogênio), como é o caso da 2,3-diazaciclopropanona³². A maior parte dos trabalhos publicados sobre a reatividade desta classe de compostos foi realizado com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Estas espécies são moderadamente estáveis ao calor e luz, geralmente insensíveis à água, apenas moderadamente reativas frente a diversos nucleófilos, reativas frente a ácidos, e sofrem uma série de reações com certos agentes redutores¹⁷.

1.5 Efeito de Ácidos

Diaziridinonas facilmente sofrem abertura do anel, quando colocadas na presença de ácidos. Ácido clorídrico aquoso efetua abertura do anel e descarboxilação. O produto resultante é uma hidrazina, isolada num rendimento de 90% à partir da di-*t*-butildiaziridinona¹⁷. Esta seqüência de reações constitui numa rota útil tanto para a obtenção de hidrazinas quanto aos correspondentes compostos azo, que podem ser obtidos por uma subsequente oxidação. Isto pode ser de grande utilidade na síntese de compostos terciários assimétricos (**figura 7**)³³. Os simétricos, por sua vez, podem ser preparados pela ação de IF₅ numa alquil-amina terciária³⁴.

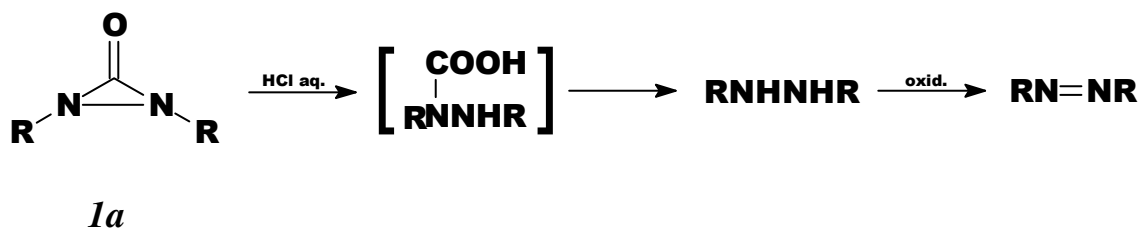


figura 7: reação de 1a com água, catalisada por HCl

O tratamento de 1a com ácido clorídrico seco, em pentano, gera imediatamente um precipitado. Este material é solúvel em clorofórmio e exibe no RMN dois singletes para os grupos *t*-butil, e na espectroscopia na região do infravermelho, uma banda de carbonila em 1750 cm^{-1} (Nujol), condizentes com a estrutura 8, ao invés de uma diaziridinona protonada, tal como mostrado em 9 (figura 8).

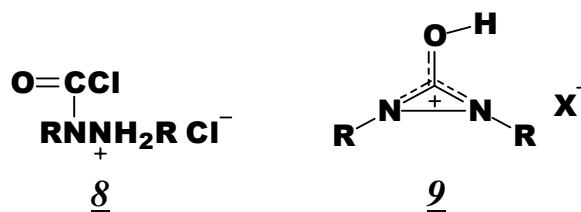


figura 8: composto 8 e 1 protonada

O cloreto de carbazida, 10a, pode ser facilmente obtido a partir de 8. O tratamento de 10a com álcool *t*-butílico/*t*-butóxido de potássio, rapidamente o converte numa mistura de *t*-butilcarbazato 10b (25%) e 1a (45%) (equação 1 da figura 9). Na situação mostrada, 10b é formado diretamente a partir de 10a, e não de 1a. Já a reação de 1a com *t*-butóxido é muito mais lenta. A conversão do cloreto de carbazida a diaziridinona (equação 1 da figura 9) constitui um dos métodos de preparação deste sistema.

Ácido pícrico efetua rápida conversão de 1a ao picrilcarbazato 10c; Reação com fenóis menos ácidos, tais como o próprio fenol ou fenóis alquil-substituídos, tomam um curso totalmente diferente, onde ocorre uma reação de óxido redução, tal como será descrita mais adiante.

Já a reação de 1a com ácido benzóico procede de maneira mais lenta que na reação com ácido pícrico, e leva a formação de 10d (ou sua forma tautomérica cíclica, 11d). Sob aquecimento, 10d (ou 11d) é convertido a

1-benzoil-1,2-di-*t*-butilidrazina, com a perda de dióxido de carbono (**equação 2** da **figura 9**); Em vista das propriedades redutoras do ácido fórmico, sua ação em **1a** foi examinada e procede de maneira semelhante àquela que ocorre com ácido benzóico.

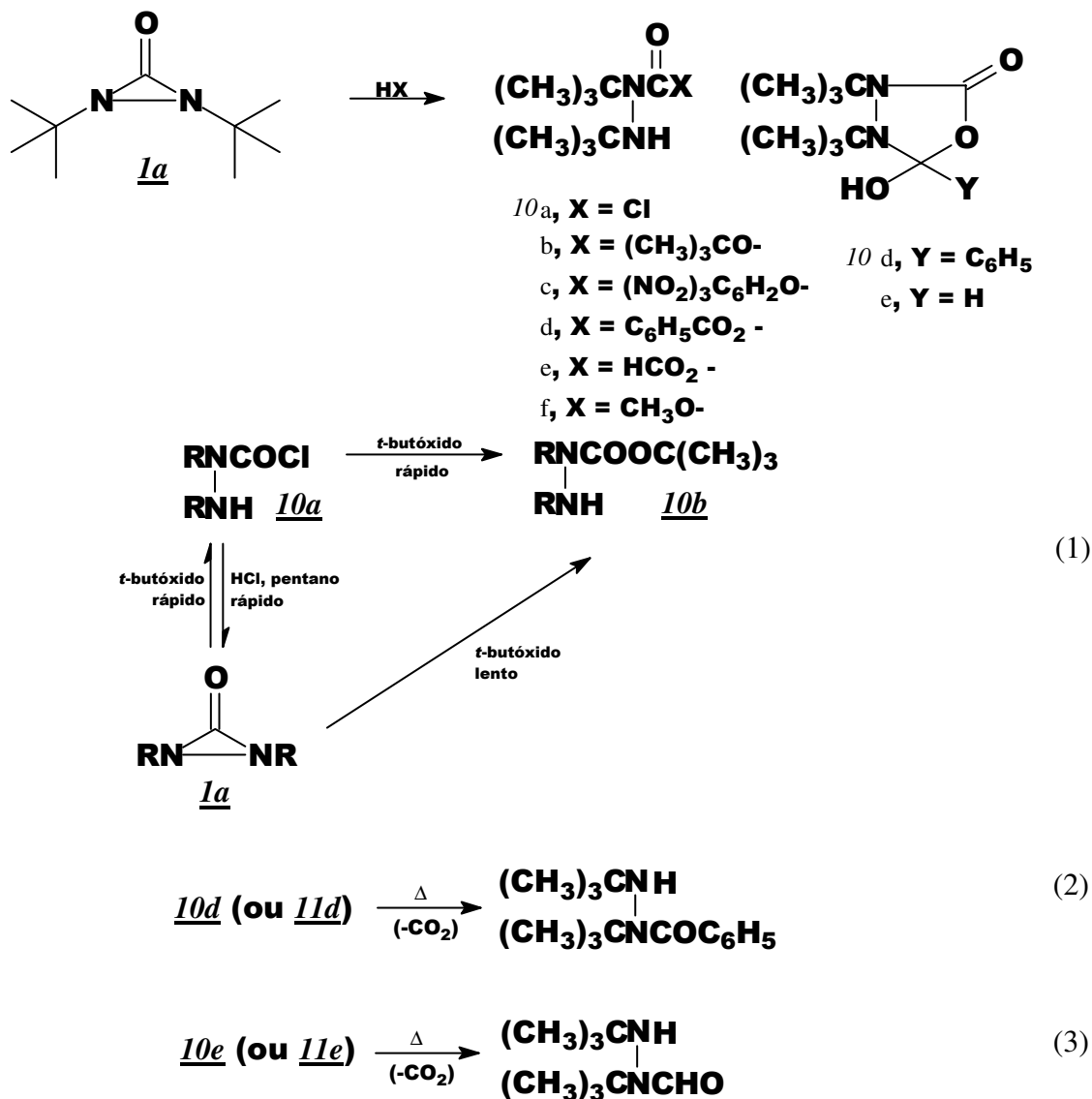


figura 9: exemplos de reações entre **1a** e ácidos

1.6 Efeito de Nucleófilos

Ataque ao Carbono Carbonílico

Diaziridinonas são bastante resistentes frente ao ataque nucleofílico ao carbono carbonílico. Um refluxo de 16 horas em álcool *t*-butílico, contendo *t*-butóxido de potássio, é necessário para efetuar a abertura do anel de **1a** formando *t*-butil-2,3-di-*t*-butilcarbazato, **10b**, num rendimento de apenas 50%. A partir da reação de quantidades equimolares de isopropilamina, **12**, e **1a**, a 25°C, por um tempo de 96 horas, é possível obter 1,2-di-*t*-butil-4-isopropilsemicarbazida, **13** (35%), 1,3-diisopropiluréia, **14** (25%) e 2,2'-dimetil-2,2'-azopropano, **15**, (proveniente da oxidação pelo ar da correspondente hidrazina liberada na reação). Diante da variedade de produtos obtidos nesta reação, podemos observar que a mesma apresenta uma seletividade muito baixa (**figura 10**)¹⁷.

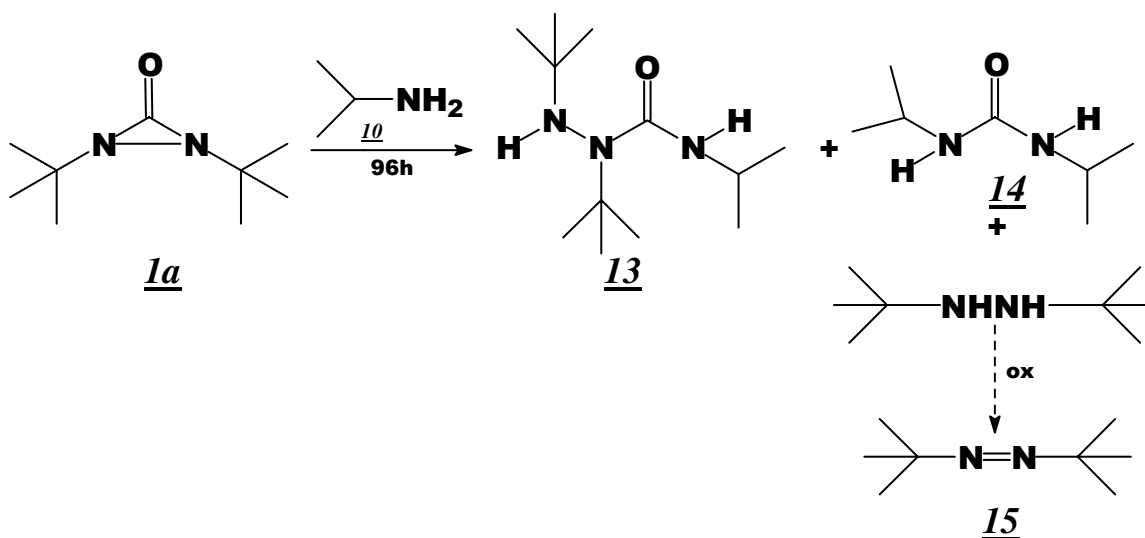


figura 10: reação entre 1a e isopropilamina

A lentidão do ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da diaziridinona é algo que merece destaque. Os dados físicos e químicos relevantes à sua estrutura dão uma forte indicação que diaziridinonas como **1** têm a stereoquímica tal como

é mostrada em **1.4** (figura 2). Os grupos *t*-alquil orientados em posição *trans* efetuam um considerável impedimento estérico ao carbono carbonílico. O ataque nucleofílico ao carbono carbonílico é muito mais rápido nas reações da *trans*-2,3-di-*t*-butilciclopropanona que nas reações da di-*t*-butildiaziridinona. Assim, a deslocalização do par de elétrons livres do nitrogênio ao grupo carbonílico, em **1.4**, ainda que seja de pequena magnitude, em comparação com amidas acrílicas e uréias, é ainda um fator a ser considerado. Um segundo fator que leva à baixa reatividade da diaziridinona, em comparação à ciclopropanona, pode ser a repulsão entre um par de elétrons livres do nitrogênio e o nucleófilo, a medida que este se aproxima do carbono carbonílico¹⁷.

Reações com Hidrazinas

Hidrazinas interagem com diaziridinonas de três maneiras possíveis: (1) ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, (2) oxidação da hidrazina e redução da diaziridinona a correspondente uréia, (3) rearranjo da diaziridinona a uma aziridinacarboxiamida (1-carbamoilaziridina) (figura 11)¹⁷.

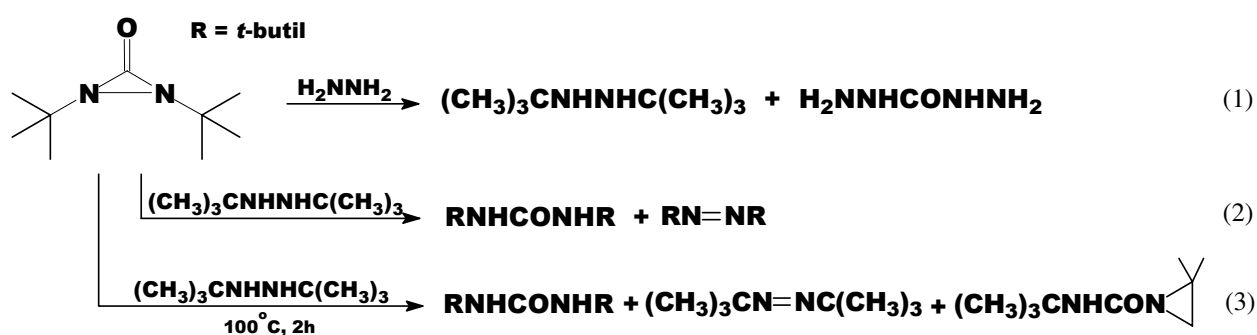


figura 11: possíveis caminhos das reações entre **1a** e hidrazinas

Na reação de **1a** com hidrazina, numa proporção molar 1:1, se forma carbohidrazida, **17** (23%), o composto **18** (25%), 1-(2,3-di-*t*-butilcarbázil)carbohidrazida, junto com di-*t*-butilhidrazina e **1a** que não reagiu. A reação de **1a** com um excesso dez vezes maior de hidrazina gera **17** (47%) e di-*t*-butilhidrazina (36%). Em nenhum dos casos o intermediário **16** foi isolado (**figura 12**)¹⁷.

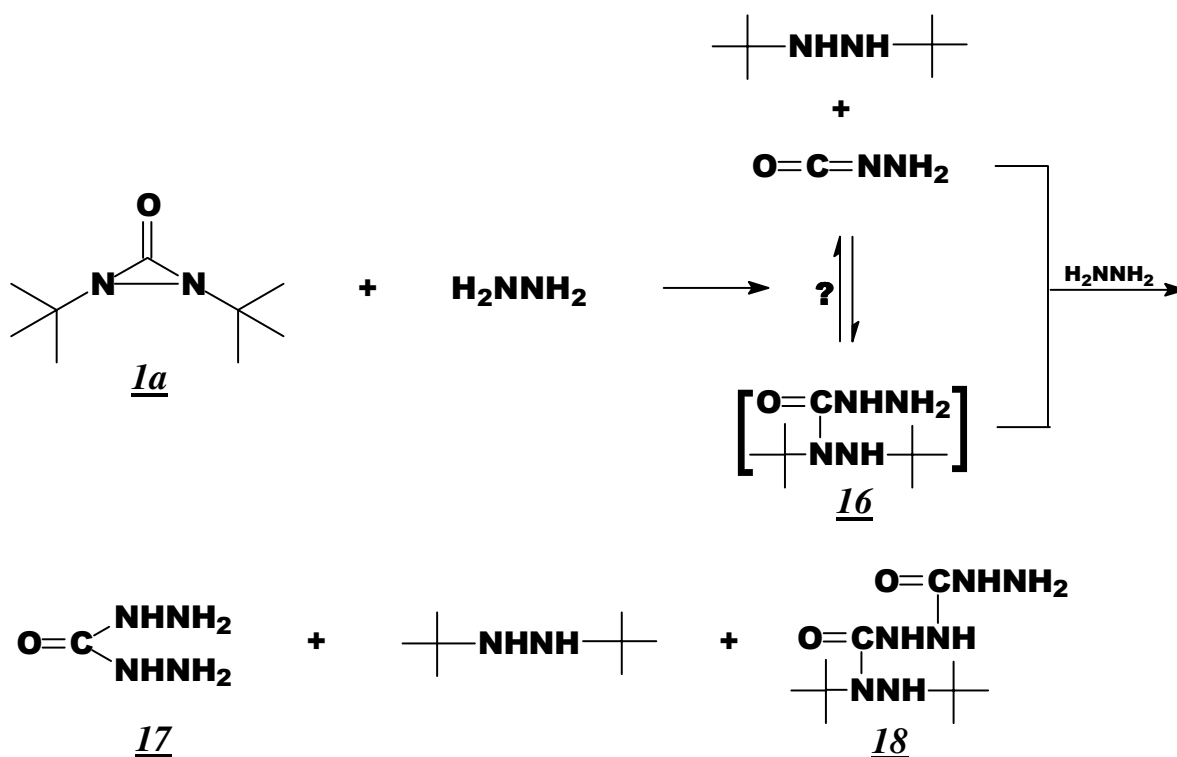


figura 12: reações entre **1a** e hidrazina

Reações de Oxidação/Redução com Nucleófilos

Em contraste com o que ocorre com a hidrazina, a fenilhidrazina reage com **1a**, para formar 1,3-di-*t*-butiluréia, benzeno e nitrogênio (**equação 1** da **figura 13**). Em geral, tanto hidrazinas substituídas alifáticas quanto aromáticas, sofrem reação de oxidação-redução com a diaziridinona **1a**, ao invés de realizar ataque

nucleofílico ao carbono carbonílico. Este aspecto foi examinado para uma série de diaziridinonas³⁵.

Reação de **1a** com tiois também envolve oxidação-redução levando à formação da uréia **19a** e dissulfeto (equação 2 da figura 13, R' = benzil e etil), ao invés de ocorrer a abertura nucleofílica do anel. Reação entre etanotiol e **1a**, em pentano, a 25°C e por um período de 20 dias, gera di-*t*-butiluréia (17%), dietil dissulfeto (17%) e **1a** recuperada (27%).

A maioria dos fenóis também efetua a redução de **1a** a uréia (equação 3 da figura 13). Como notado anteriormente, o mais ácido dos fenóis, ácido pícrico, se comporta como outros ácidos frente à **1a** e efetua abertura do anel (equação 4 da figura 13) a picril carbazato, **11b**, sem evidência da redução de **1a** a uréia. Já o ácido ascórbico, por sua vez, efetua rápida redução de **1a** a uréia (equação 5 da figura 13).

A *t*-butilhidroxilamina, um nucleófilo oxidável, reage com **1a** tanto por oxidação-redução, gerando 2-metil-2-nitrosopropano, num rendimento de 40%, e di-*t*-butiluréia, com 30% de rendimento, quanto por abertura nucleofílica do anel, gerando um aduto 1:1, como indicado na estrutura **20** (equação 6 da figura 13).

A possibilidade de oxidação-redução na reação entre **1a** e um álcool foi superficialmente examinada com benzohidrol. Após alguns dias de refluxo em benzeno, obtem-se benzofenona, di-*t*-butiluréia e **1a** não reagida (equação 7 da figura 13). O possível produto resultante do ataque nucleofílico, tal como o que se observa na reação entre **1a** e metanol, não foi observado¹⁷.

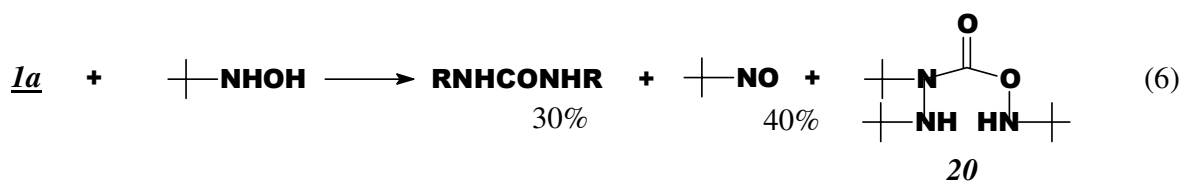
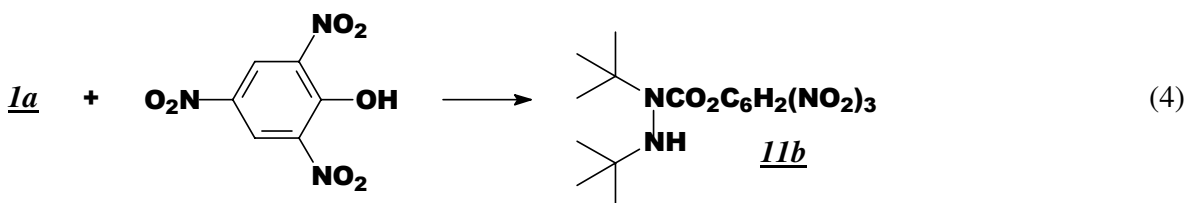
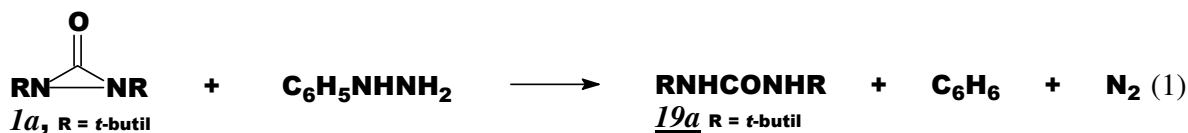


figura 13: reação de 1a com diversos substratos

1.7 Reações com Nucleófilos, Catalisadas por CoCl_2

Reações com Álcoois

Como discutido anteriormente, a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona tem uma baixa reatividade frente a nucleófilos, ocorrendo apenas 50% de conversão ao correspondente carbazato, na sua reação com *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol, sob 16 horas de refluxo, e não ocorre reação entre 1a e anilina mesmo após seis dias, à temperatura ambiente¹⁸.

Por outro lado, na reação entre quantidades estequiométricas de **1a** e dicloreto de cobalto, ocorre a formação do produto di-*t*-butilcarbazato, **21a**, que resulta da incorporação de uma molécula de etanol a uma de diaziridinona, através do ataque nucleofílico do grupo hidroxílico do álcool ao carbono carbonílico do heterociclo. Similarmente, após três horas em etanol, à temperatura ambiente, na presença de 1 mol% de dicloreto de cobalto, a diaziridinona é cataliticamente convertida ao correspondente carbazato **21a**, num rendimento quantitativo. Este produto é também obtido em condições mais drásticas, e num rendimento bem menor - apenas 60% - na ausência do metal, após 36 horas de refluxo³⁶.

Na reação entre **1a** e álcool metílico, e também, entre álcool isopropílico, os correspondentes di-*t*-butilcarbazatos **21b** e **21c** são obtidos em altos rendimentos, mostrando que o metal de transição ativa o heterociclo, facilitando suas reações sob condições suaves (**figura 14**)³⁶.

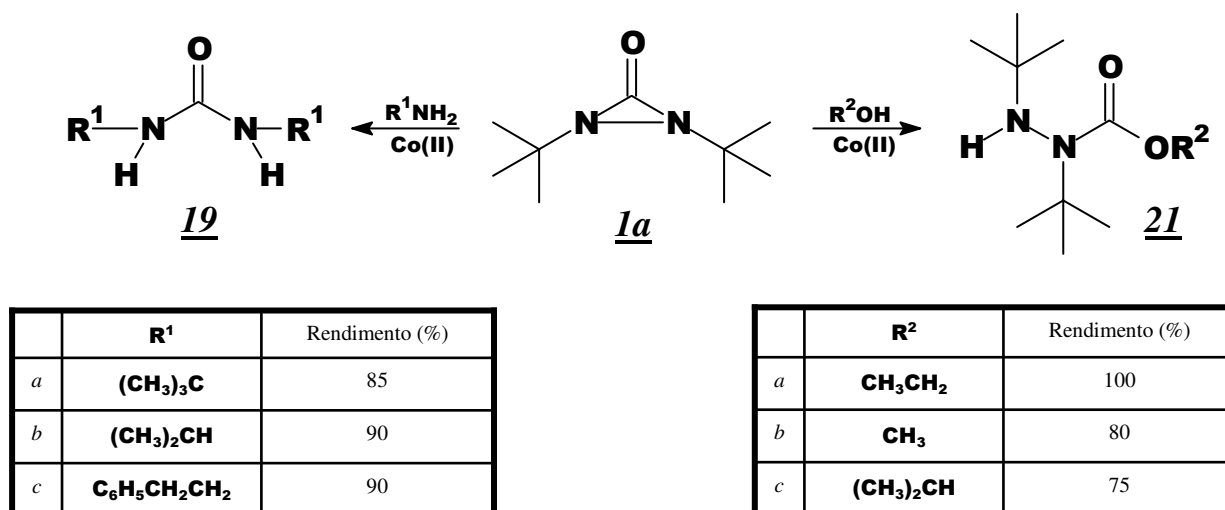


figura 14: reações catalisadas com $CoCl_2$

Na reação entre a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e HCl em pentano, a protonação ocorre no nitrogênio, formando um sal como **8**, ao invés da diaziridinona

protonada, **9** (**figura 8**). Isto indica que, neste sistema, o átomo de nitrogênio é mais básico que o oxigênio. Isto leva a crer que a coordenação do cobalto ocorra pelo átomo de nitrogênio, formando o intermediário **22**, na qual duas moléculas de diaziridinona estão coordenadas ao metal. Após a coordenação, ocorre uma desproteção eletrônica no heterociclo, que diminui a basicidade do átomo de nitrogênio não-coordenado, inibindo a formação de um complexo polimérico. Após a incorporação de uma molécula de álcool ao heterociclo, ocorre a abertura do anel numa das ligações carbono-nitrogênio de **23**, formando o correspondente intermediário **24**. À partir deste intermediário, o carbazato **21** é eliminado, reiniciando o ciclo catalítico (**figura 15**)³⁶.

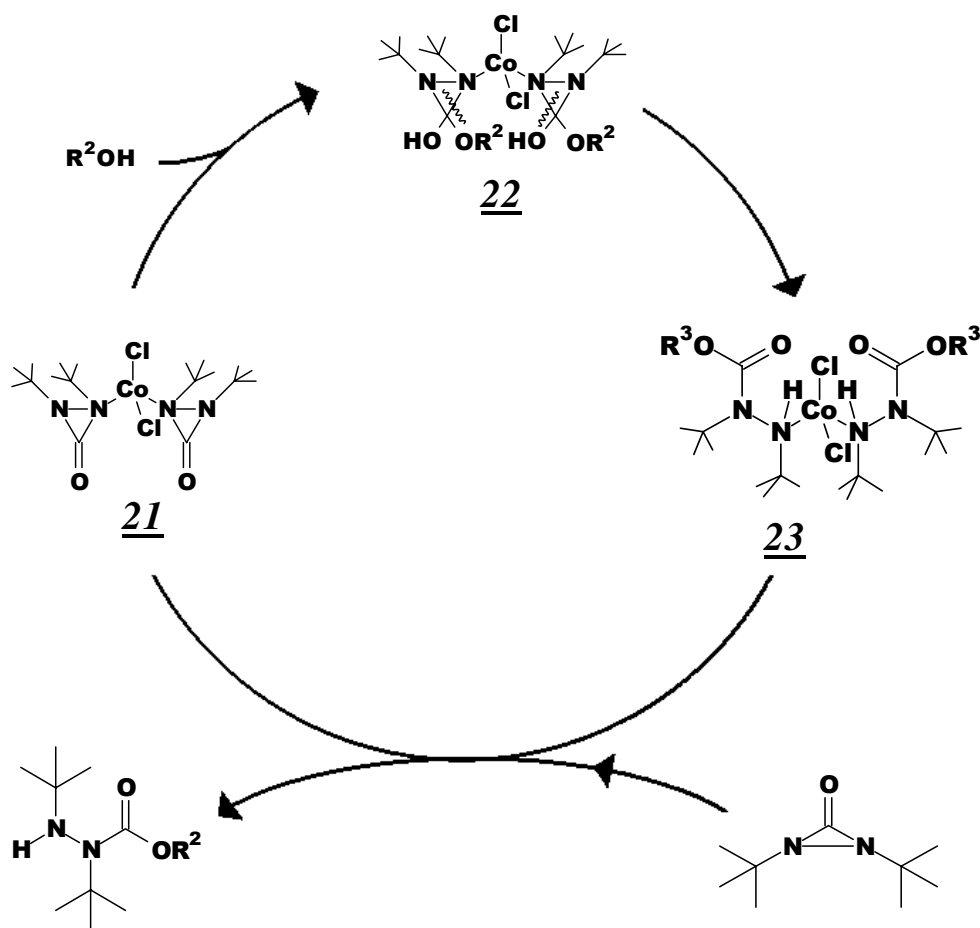


figura 15: ciclo catalítico da reação entre **1a e álcoois**

Utilizando metanol como nucleófilo, na ausência de dicloreto de cobalto, são necessárias 43 horas de reação para converter, quantitativamente, a diaziridinona ao correspondente carbazato¹⁷. Estes resultados indicam que o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da diaziridinona é fácil para o heterociclo coordenado, porém difícil quando este está em sua forma livre³⁶. Isto ocorre porque diaziridinonas como **1** se encontram na estereoquímica *trans*, onde os grupos *t*-alquil provocam um considerável impedimento estérico no grupo carbonílico¹⁷. Somado a isto, há ainda o fato de que a deslocalização dos pares de elétrons livres do nitrogênio contribui, ainda que pouco, com a baixa reatividade frente ao ataque de nucleófilos no carbono carbonílico. Ainda, há um terceiro fator, que é a repulsão entre os pares de elétrons do nitrogênio, e o nucleófilo que se aproxima do carbono carbonílico. Deste modo, a coordenação ao metal de transição reduz a deslocalização eletrônica dos pares de elétrons livres, ao mesmo tempo em que diminui a repulsão com o nucleófilo, tornando o carbono carbonílico mais reativo.

Reações com Aminas

Na reação entre quantidades estequiométricas de **1a** e isopropilamina, após 96 horas sob agitação magnética, à temperatura ambiente, é observada a formação de uma mistura de 1,2-di-*t*-butil-4-isopropilsemicarbazida (35%), 1,3-diisopropiluréia (43%) e 1,2-di-*t*-butilidrazina (**figura 10**)¹⁷. Por outro lado, na presença de dicloreto de cobalto, 1,2-di-*t*-butildiaziridinona reage com aminas, à temperatura ambiente, por um tempo de 4 horas, formando as correspondentes uréias, **19**, num rendimento superior a 92% (**figura 14**).

Novamente, após a coordenação de duas moléculas de diaziridinona ao dicloreto de cobalto, formando o intermediário **21**, ocorre reação com duas moléculas de amina, formando **24**, que sofre uma abertura do anel, na ligação

carbono-nitrogênio. O intermediário 25, formado devido a esta abertura, reage com mais duas moléculas de amina, formando 26, à partir do qual a eliminação da correspondente uréia, 19, ocorre. À partir do intermediário 27, se dá a eliminação da hidrazina 15 por outra molécula de diaziridinona, formando 21, que reinicia o ciclo catalítico (figura 16).

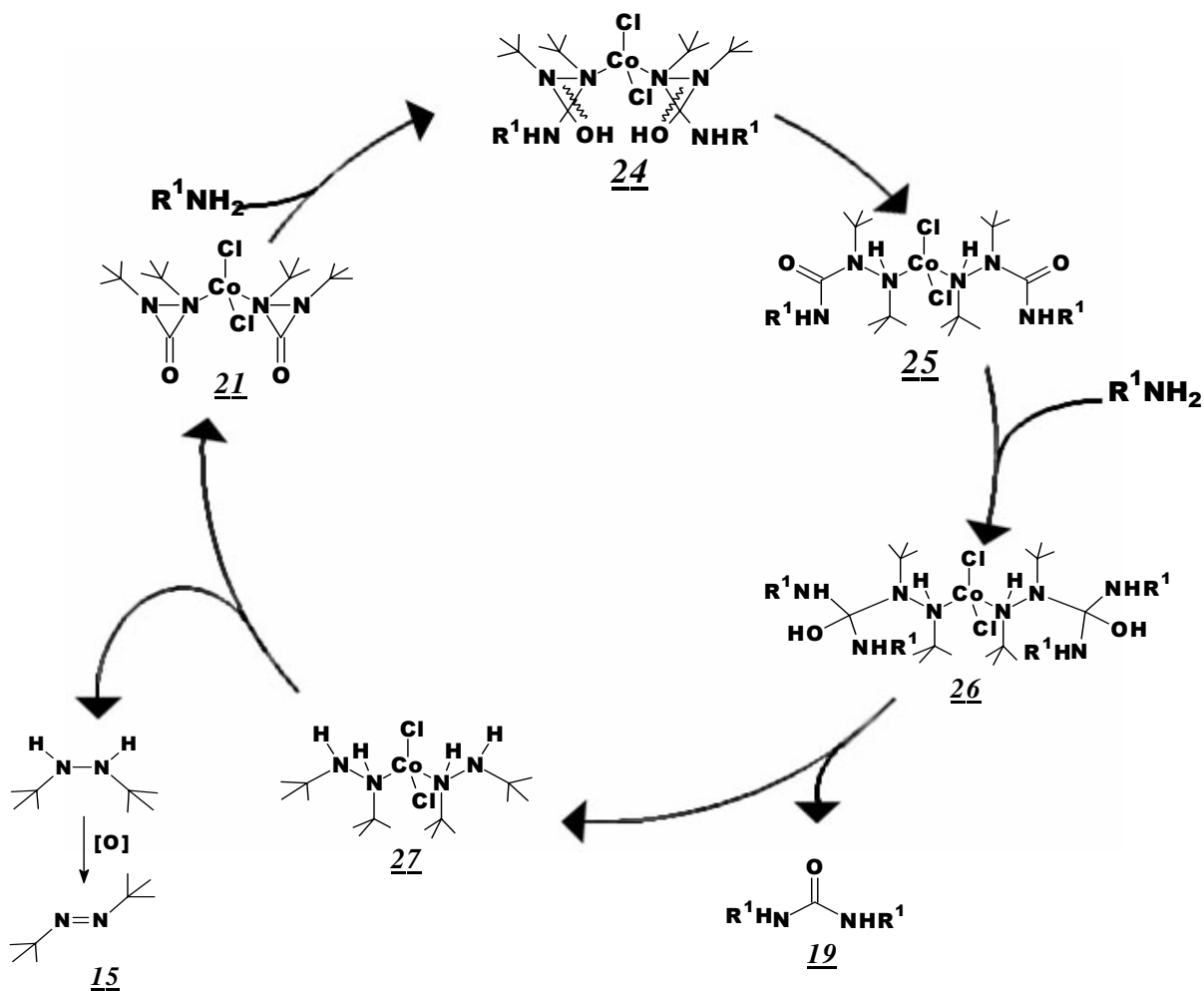


figura 16: ciclo catalítico da reação entre 1a aminas

Com base nestes resultados, podemos observar que quando o dicloreto de cobalto é utilizado para ativar o heterociclo, o então difícil ataque ao carbono carbonílico das diaziridinonas pode ser efetuado sob condições amenas, em poucas horas. É importante ressaltar que estas reações apresentam alta seletividade, levando à formação de carbazatos e uréias sem qualquer subproduto. Isto mostra, claramente, o efeito ativante do dicloreto de cobalto na reatividade do heterociclo³⁶.

1.8 Reações de Cicloadição/Expansão de Anel de Diaziridinonas

No fim da década de 60, Greene e seus colaboradores tentaram realizar cicloadições de **1a** com tetracianoetileno e anidrido maleico, e afirmaram que a cicloadição a um grupo insaturado seria bastante difícil devido ao impedimento estérico do grupo *t*-butil da diaziridinona¹⁷. Ainda assim, na década seguinte, foi descrita a sua cicloadição a um ceteno, a um isocianato e a uma nitrila³⁷. Desde então, a maioria dos trabalhos recentes sobre diaziridinonas descreve a obtenção de diversos produtos a partir de reações de expansão do anel destas³⁸⁻⁴². A expansão de anéis de heterociclos de três membros tem se mostrado como uma eficiente rota de síntese para heterociclos de tamanho médio³⁸. À seguir, estão descritos exemplos de síntese de diversos compostos, utilizando reações de expansão de anel de **1a**.

Um exemplo onde este comportamento está envolvido é na reação entre **1a** e difenilceteno. Esta reação gera dois isômeros do aduto 1:1, 1,2-di-*t*-butil-4,4-difenil-1,2-diazolidina-3,5-diona, **28**, e 1,3-di-*t*-butil-4,4-difenil-1,3-diazolidina-2,5-diona, **29**. Na reação com isocianato de benzoíla, o cicloaduto 1:1, 1,2-di-*t*-butil-4-benzoil-1,2,4-triazolidina-3,5-diona, **30**, é o único produto formado (**figura 17**).

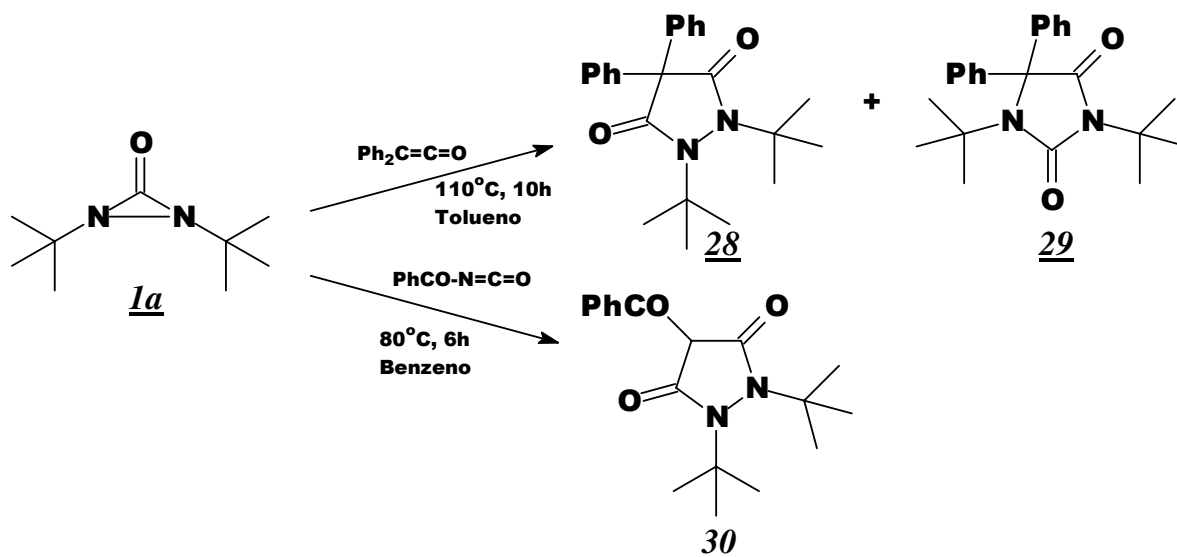


figura 17: reações de cicloadição de 1a com substratos insaturados

A reação de cicloadição com nitrilas também foi observada. A reação de 1a com benzonitrila, na presença de um ácido de Lewis, gera o cicloaduto 1:1, tal como mostrado em 31, e o composto 32, possivelmente produzido pela triazolina 31, através da eliminação de um grupo *t*-butil (figura 18)³⁷.

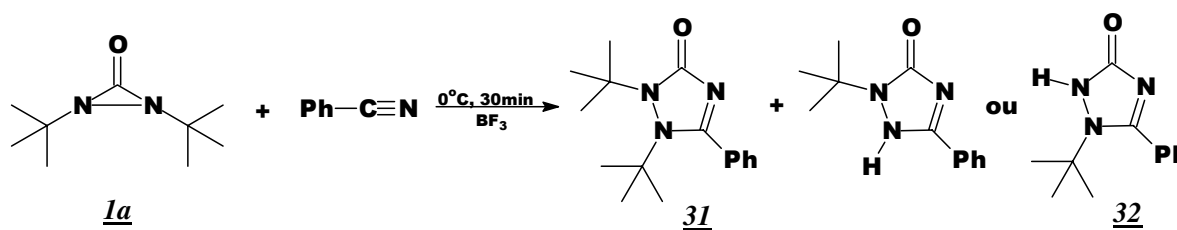


figura 18: reação de cicloadição entre 1a e benzonitrila

Outros exemplos, envolvendo reações de 1a com nitrila e isonitrila, estão mostrados na figura 19. Na reação com nitrila ocorre tanto a formação de um cicloaduto contendo um par de carbonilas, quanto a formação de outro onde há um grupo -NH_2 e um único grupo carbonílico³⁸.

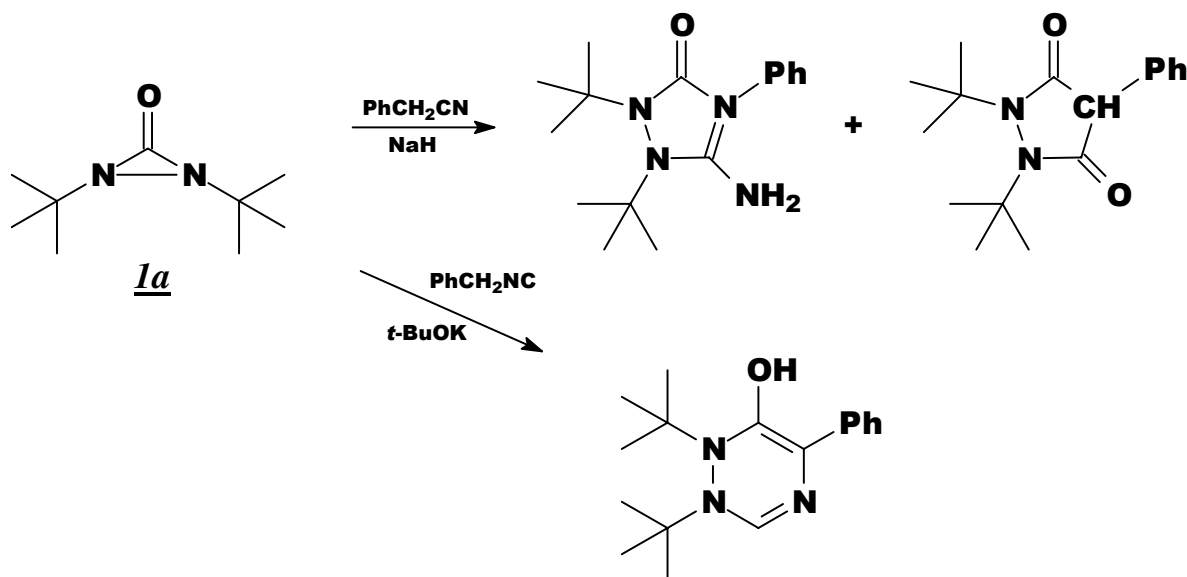


figura 19: reações de **1a** com nitrila e isonitrila

Também encontramos na literatura a obtenção do produto **33** (figura 20), que é o cicloaduto 1:1 resultante da reação entre **1a** e isotiocianato de benzoila³⁸.

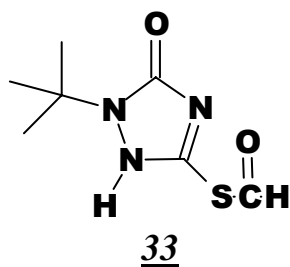


figura 20: produto da reação entre **1a** e isotiocianato de benzoila

O tratamento de **1a** com uma quantidade equimolar do carbânion diciano, **35a**, gerado a partir da malononitrila, **34a**, e hidreto de sódio, em THF sob 24 horas de refluxo, gera a pirazolina funcionalizada 3-amino-4-ciano-1,2-di-*t*-butil-3-pirazolin-5-ona, **36a**, num rendimento de 31% (figura 21). Dobrando a quantidade

de diaziridinona e aumentando o tempo de reação para 36 horas, o rendimento pode ser melhorado para 92%. Na reação entre **1a** e o carbânion **35b**, gerado à partir da α -cianoacetamida, **34b**, se forma a correspondente pirazolinona 3-amino-4-carbomil-1,2-di-*t*-butil-3-pirazolin-5-ona, **36b**, porém, num baixo rendimento³⁹.

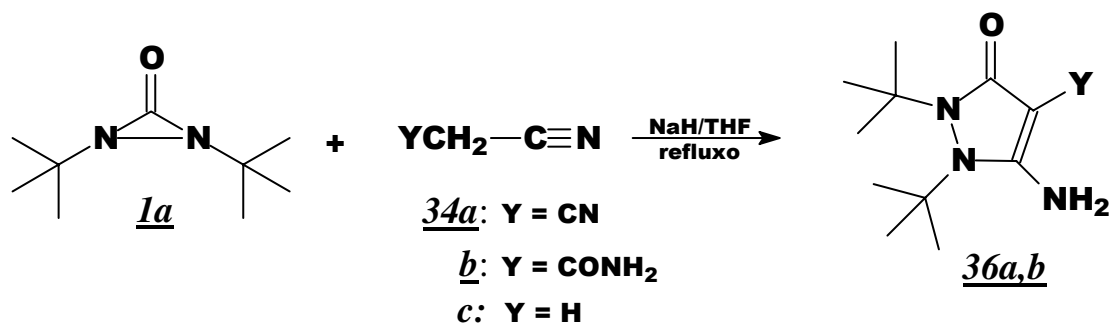


figura 21: reação entre **1a** e carbânions

A pirazolina **36c** pode ser precipitada a partir da mistura reacional de **1a** e metil α -sodio- α -cianoacetato, **35c**, por sua vez, gerado à partir do metil 2-cianoacetato, **34c**. Também se obtém um composto spiroheterocíclico, 9-imino-2,3,7,8-tetraazaespiro-[4.4]nonano-1,4,6-triona, **37c** e o aduto acíclico 1:1, **38c** (figura 22)³⁹.

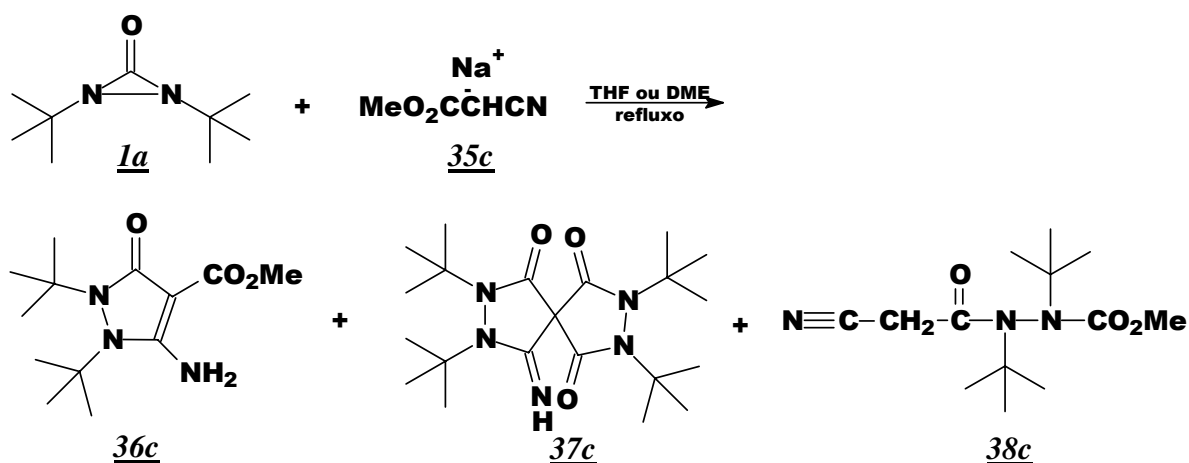


figura 22: reação entre **1a** e **35c**

Quando deixada em refluxo uma mistura de **1a** e dietil sodiomalonato, **35d**, gerado a partir do malonato **34d**, e hidreto de sódio, uma pequena quantidade de tetraazaespiroonatretona, **39**, pode ser obtida, junto com uma grande quantidade do aduto acíclico 1:1, **40**³⁹.

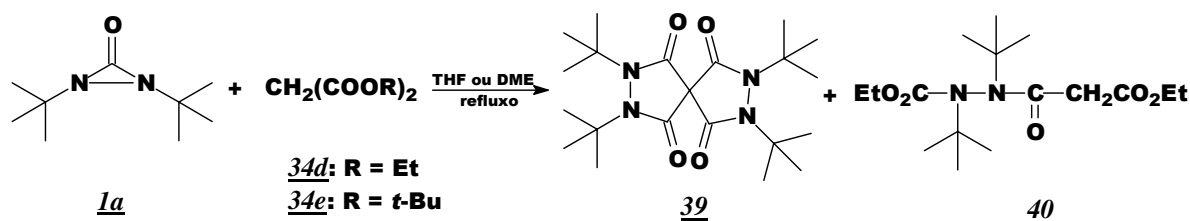


figura 23: reação entre **1a** e **34d,e**

A reação entre **1a** e 1-sódio-2-formilpirrol, gerado a partir de pirrol-2-carboxaldeído, **41**, forma 2,3-di-*t*-butil-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*d*][1,2,4]-triazin-4-ona, **43**, num rendimento que pode alcançar 88%. Junto a este, também se forma 2,3-di-*t*-butil-1-(2-formil-1-pirrolil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*d*][1,2,4]triazin-4-ona, **44**, com 7% de rendimento (figura 24). A partir do produto **43**, a betaina mesomérica 2-*t*-butilpirrol[1,2-*d*][1,2,4]triazinio-4-olato, **45**, pode ser obtida, junto com um isômero, **46**. Esta classe de compostos tem um grande potencial de síntese de compostos contendo heterociclos fundidos.

Do mesmo modo, a reação entre **1a** e o ânion gerado a partir do imidazol-2-carboxaldeído, **42**, forma a correspondente triazina, 6,7-di-*t*-butil-8-hidroxi-5,6,7,8-tetraimidazo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-5-ona, **47**, porém, num rendimento mais baixo que o alcançado na obtenção de **43** (34%), e pode ser aumentado para 66%, a 100°C.

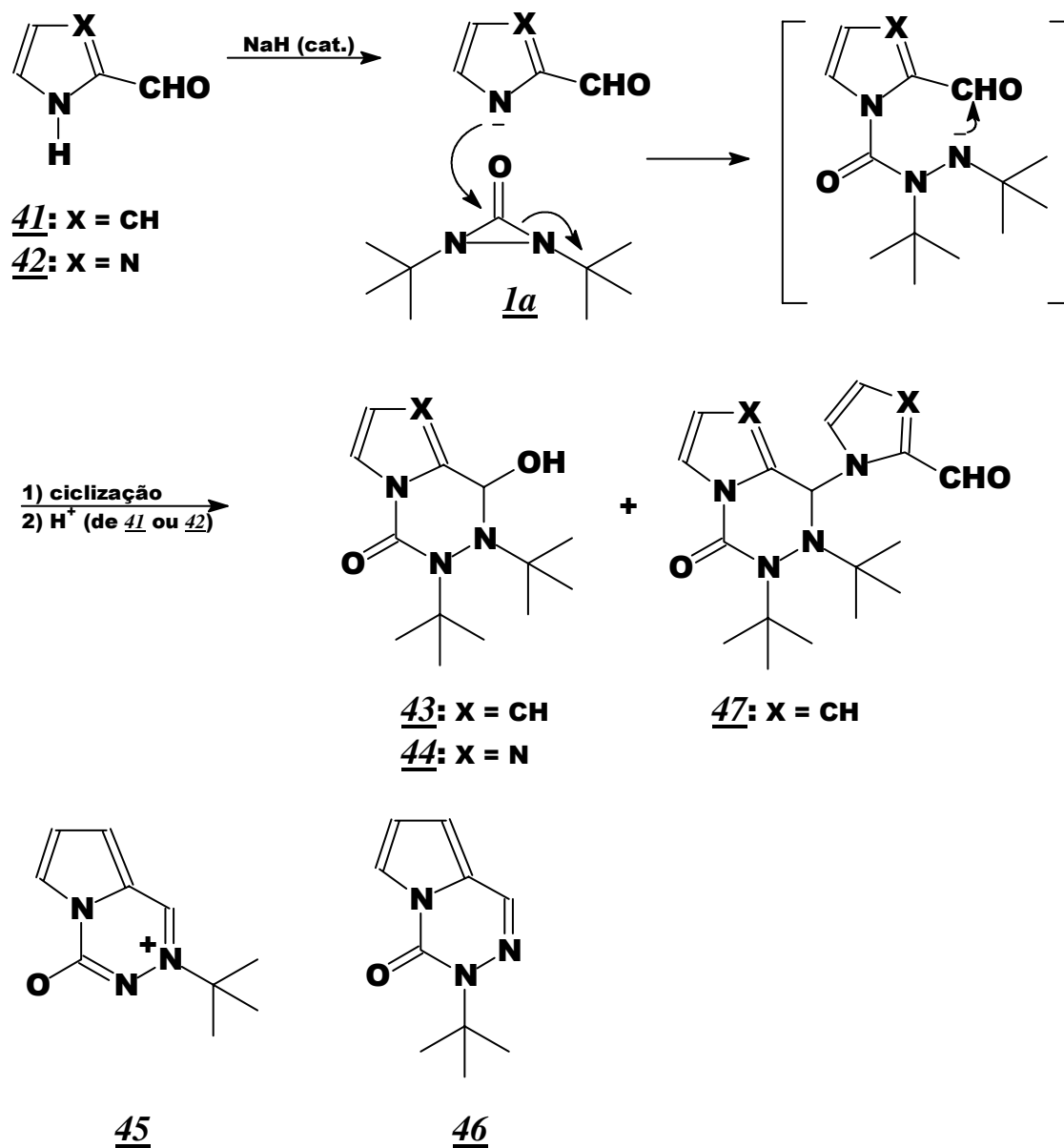


figura 24: obtenção de **43**, **44** e **47**, betaína mesomérica **45** e seu isômero **46**

Por outro lado, a reação de **1a** com o ânion do pirrol-2-carbonitrila, **48**, não gera os produtos ciclizados, mas sim um aduto acíclico 1:1, 1-(N,N'-di-*t*-butylcarbazoil)-2-cianopirrol, **49**. Nesta reação, realizada com uma quantidade

catalítica de base, é possível alcançar um rendimento de até 85% (**figura 25**). O produto **49** pode ser posteriormente ciclizado, mesmo sem seu isolamento⁴⁰.

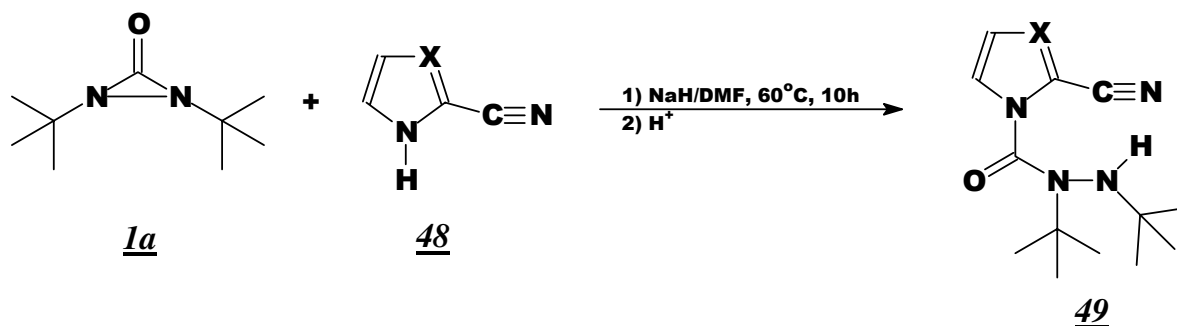


figura 25: reação entre **1a** e **48**

Há descrito um método de síntese de diazetina-2,4-diona, através da expansão do anel de **1a**. O tratamento do heterociclo com Ni(CO)₄, sob atmosfera de monóxido de carbono, provoca uma expansão através de uma carbonilação do anel, gerando di-*t*-butildiazetidinediona, **50**, num bom rendimento (62%), além de N,N'-di-*t*-butiluréia, **19** (13% de rendimento), conforme mostrado na **figura 26**. Nestas mesmas condições reacionais, acrescidas da presença de difenilcetena, o derivado azetidinediona se forma⁴¹.

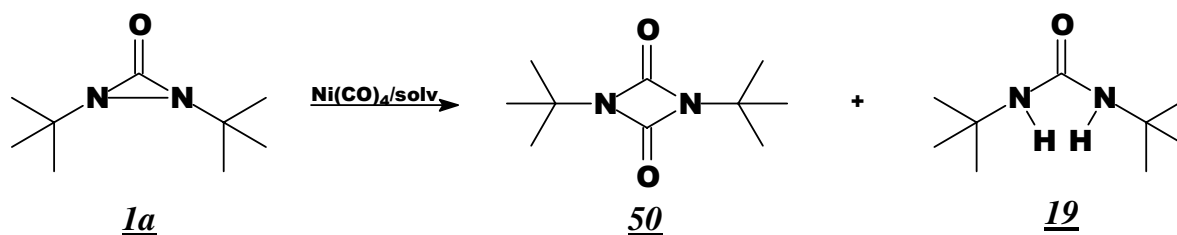


figura 26: formação de di-*t*-butildiazetidinediona

Reações de expansão de anel da diaziridinona também podem ser úteis na síntese de derivados da oxadiazinona e oxadiazepinona. Para a síntese destas classes de compostos, primeiramente é realizada a abertura de anel de **1a**, por

catálise ácida, e logo em seguida, a subsequente reação de reciclagem com diversas α -hidroxicetonas, **51** (figura 27). Esta reciclagem é realizada na presença de quantidades catalíticas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.⁴²

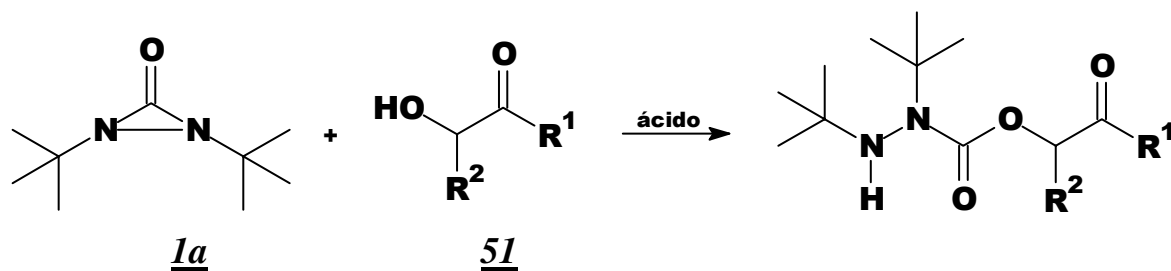


figura 27: reação entre **1a** e α -hidroxicetonas

2 Objetivos

A utilização de metais de transição como catalisadores de reações orgânicas tem se mostrado como um caminho alternativo para reações demasiadamente lentas⁴³. Diaziridinonas são bastante resistentes ao ataque nucleofílico, necessitando longos tempos de reação e condições drásticas para que álcoois e uréias possam reagir com o heterociclo, e ainda assim, isto ocorre de maneira pouco seletiva e com baixo rendimento. Entretanto, ao se utilizar dicloreto de cobalto para ativar o heterociclo, ataques nucleofílicos antes considerados difíceis, podem se efetuar em poucas horas, sob condições amenas e de forma altamente seletiva. Também é importante ressaltar os excelentes rendimentos que podem ser obtidos na presença do metal¹⁹.

No intuito de estender o conhecimento sobre reações envolvendo o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, decidimos estudar a reatividade deste heterociclo frente a nucleófilos orgânicos bifuncionalizados do tipo $R_1-(CH_2)_n-R_2$, onde *n* pode ser 2, 3, 4 e 5, R_1 e R_2 podem ser SH, NH₂, OH e COOH. Como, em diversas reações, o dicloreto de cobalto tem um papel marcante no curso destas, resolvemos estudar as reações na presença e na ausência deste metal. Além disso, pretendemos também estudar a possibilidade dos produtos isolados nas reações sofrerem transformações, tais como ciclização intramolecular, ataque nucleofílico, hidrólise e coordenação a centros metálicos.

3 Resultados e Discussões

3.1 Síntese dos Reagentes

3.1.1 Preparação de Diaziridinonas

Dentre os métodos de síntese de diaziridinonas descritos até o momento, a condensação de alquilisocianetos com alquilnitroso é a rota que nos pareceu a mais vantajosa¹⁷. A disponibilidade do material necessário para a preparação dos reagentes certamente foi o fator determinante na nossa escolha, ainda que o método, de fato, apresente vantagens como o alto rendimento e a maior seletividade quando comparado com os outros métodos de síntese. Como o *t*-butilisocianeto e o *t*-butilnitroso não são reagentes comerciais, iniciamos nosso trabalho com a preparação destes. Para a síntese do *t*-butilisocianeto, seguimos um procedimento onde a *t*-butilamina reage com clorofórmio, na presença do agente de transferência de fase cloreto de trietilbenzilamônio (CTEBA), conforme indicado na **figura 28**⁴⁵.



figura 28: preparação do *t*-butilisocianeto

De acordo com o procedimento descrito por Greene, na preparação do *t*-butilnitroso, a *t*-alquilamina é inicialmente oxidada por permanganato de potássio para o nitroalcano, seguida de uma redução deste por zinco, formando alquilhidroxilamina. Finalmente, esta é oxidada por bromo, gerando o *t*-butilnitroso (**figura 29**)¹⁷.

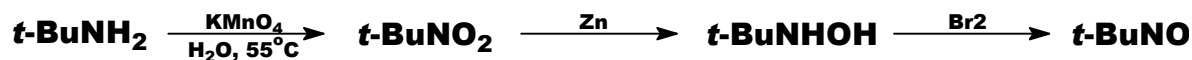


figura 29: preparação do *t*-butilnitroso, segundo Greene

Entretanto, preferimos utilizar uma rota alternativa, onde a *t*-butilamina é oxidada para *t*-butilnitroso sob condições suaves. Nesta rota, peróxido de hidrogênio é utilizado como oxidante e a reação é catalisada por tungstato de sódio (figura 30)⁴⁶.

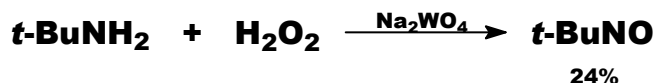


figura 30: rota alternativa para o preparo do *t*-butilnitroso

Além de ser mais rápido que aquele utilizado por Greene¹⁷, onde são necessárias diversas etapas para a obtenção do *t*-butilnitroso, este método tem ainda a vantagem de ser economicamente viável, uma vez que não são necessárias as grandes quantidades de permanganato de potássio necessárias no outro. No entanto, com este método, se alcança um rendimento de apenas 24%, e não elimina a difícil etapa da destilação à pressão reduzida, necessária para obter o produto puro, uma vez que em solução, este se encontra em equilíbrio com o dímero (figura 31). Quando o monômero entra em ebulição, imediatamente este se dimeriza e se solidifica nas paredes do condensador. Mas ainda assim, conseguimos obter o produto com alto grau de pureza, através da cristalização do mesmo, na presença de pequenas quantidades de éter de petróleo, a baixa temperatura.

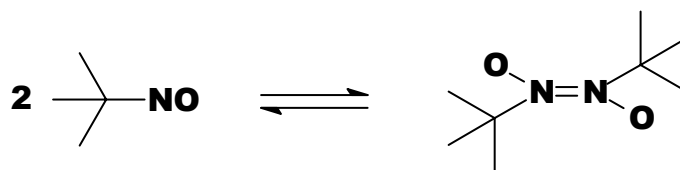


figura 31: equilíbrio entre o monômero e dímero do *t*-butilnitroso

Após a preparação do isocianeto e do composto nitroso, sintetizamos o correspondente heterociclo segundo o procedimento de Greene¹⁷ (figura 32).

Obtivemos **1a**, com rendimento de 80%, o qual foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho (**espectro 1**) e RMN de ^1H e ^{13}C (**espectros 2 e 3**).

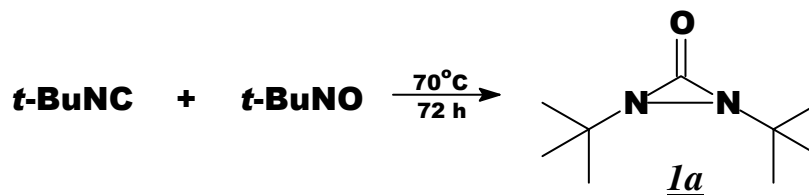


figura 32: preparação de **1a**

3.2 Reações de Diaziridinonas

3.2.1 Reações de Diaziridinonas com Diois

□ No intuito de entendermos um pouco mais o comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, na presença de espécies que geralmente apresentam comportamento nucleofílico, estudamos sua reatividade frente a diois. Iniciamos o desenvolvimento do projeto estudando a reação entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e 1,3-propanodiol. Na reação efetuada à temperatura ambiente e utilizando quantidades catalíticas de CoCl_2 , observamos que os dois grupos hidroxílicos reagem, igualmente, com duas moléculas de diaziridinona, formando o produto **52a**, com 80% de rendimento.

Uma forma simples para acompanhar a reação, é pelo desaparecimento do estiramento da carbonila da diaziridinona no espectro de absorção na região do infravermelho, em aproximadamente 1856 cm^{-1} . Após três dias, esta banda estava ausente, indicando o término da reação.

Posteriormente, através do espectro de infravermelho do produto obtido, as bandas em 1698 cm^{-1} atribuída ao ν_{CO} , e em aproximadamente 3400 cm^{-1} , atribuída ao ν_{NH} , tiveram papel importante na caracterização do produto. Também foi feita análise elementar, onde obtivemos C (60,60%), N (13,38%) e H (10,69%), sendo

que o esperado era C (60,54%), N (13,45%) e H (10,65%). Finalmente, **52a** pode ser caracterizado também através de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Este produto resulta do ataque do oxigênio de cada hidroxila do diol ao carbono carbonílico de uma diaziridinona, rompendo uma ligação nitrogênio-carbono deste heterociclo. No espectro de ^{13}C -RMN, observamos os seguintes sinais, com as atribuições mostradas na **tabela 1**. Os sinais de RMN indicados por um asterisco (*) se referem ao valor médio de um multipeto, deste ponto em diante.

Tabela 1: ^{13}C -RMN de **52a**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	29.4	3	28.6	5	27.0	7	62.5
2	60.2	4	54.9	6	62.5	8	161.8

No espectro de ^1H -RMN, **52a** apresenta os seguintes sinais (**tabela 2**):

Tabela 2: ^1H -RMN de **52a**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.0	3	1.3	5	2.1*	7	4.3*
2	-	4	-	6	4.1*	-	-

Com esses dados, pudemos concluir que a estrutura de **52a** é a mostrada a seguir (os algarismos em tonalidade mais clara estão presentes para facilitar a atribuição dos sinais, nos espectros de RMN):

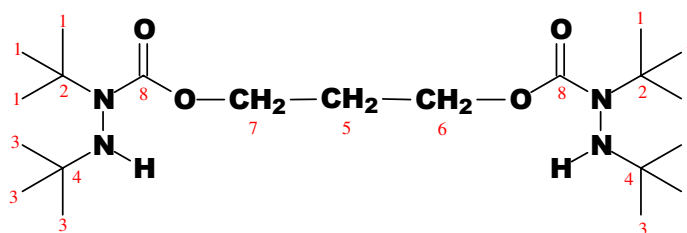


figura 33: estrutura de **52a**

Na ausência do catalisador CoCl_2 , observamos que mesmo durante oito dias não ocorreu reação da diaziridinona com o diol. Isso mostra, claramente, que o metal de transição tem efeito marcante no curso da reação, uma vez que na ausência do mesmo a conversão da diaziridinona não ocorre.

A partir de um produto diaziridinona:diol 1:1, desejávamos estudar o ataque intramolecular de uma hidroxila não reagida, tal como mostrado na **figura 34**. Como tentativa de conseguir isolar este precursor, fizemos a reação entre diaziridinona e 1,3-propanodiol na proporção estequiométrica 1:1.

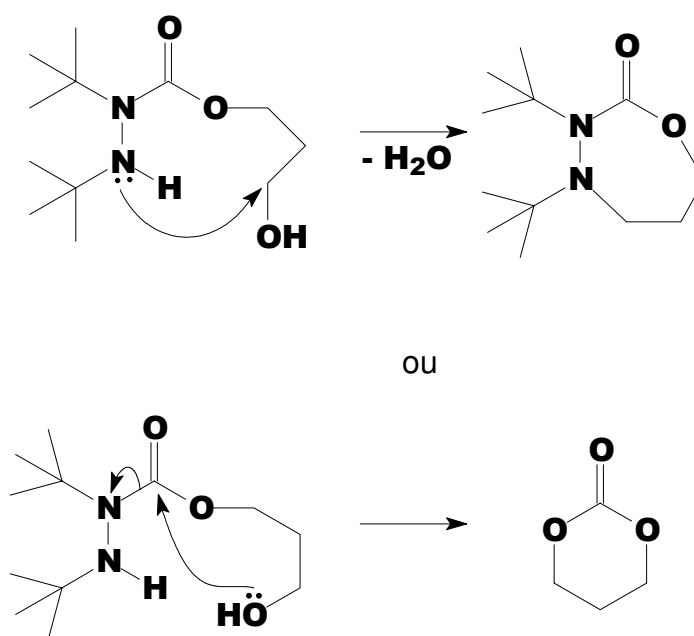


figura 34: ciclização do possível produto 1:1

Realizamos várias tentativas de obter o produto 1:1, variando tempo de reação e proporção estequiométrica, mas ainda assim, não conseguimos isolá-lo. Apenas conseguimos obter o produto resultante do ataque de uma molécula de 1,3-propanodiol a duas de diaziridinona.

□ Na obtenção do produto **52a**, observamos que os dois grupos hidroxílicos do 1,3-propanodiol apresentavam a mesma reatividade. Imaginamos então que se a cadeia carbônica fosse menor, um grupo OH poderia influenciar na reatividade do outro. Deste modo, estudamos as reações do etilenoglicol com a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Entretanto, observamos que tanto na proporção estequiométrica diaziridinona:etilenoglicol de 1:1, como na de 2:1, foi formado apenas o produto **52b**, com 80% de rendimento.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, análise elementar e RMN de ^1H e ^{13}C .

Na análise elementar os resultados esperados eram C (59,67%), N (13,92%) e H (10,52%). Os obtidos foram C (59,61%), N (13,97%) e H (10,51%). No espectro de infravermelho observamos uma banda em 1696 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao ν_{CO} e também observamos a banda em 3412 cm^{-1} , relacionada com o ν_{NH} . Os dados obtidos por RMN estão listados abaixo (tabelas 3 e 4). É interessante notar que os sinais referentes a cada grupo CH_2 estão em deslocamentos diferentes, sugerindo que não sejam equivalentes, e isto pode estar ocorrendo devido ao fato das partes da molécula original da diaziridinona estarem em posições invertidas entre si.

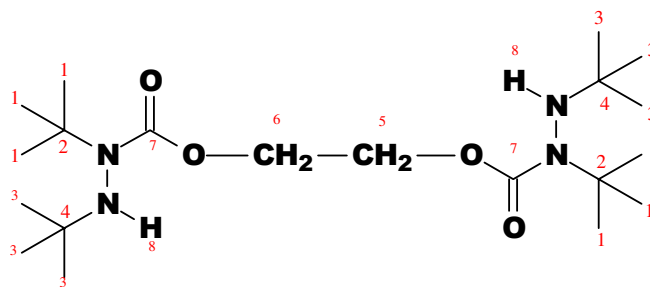
Tabela 3: ^1H -RMN de **52b**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.4	3	1.0	5	4.2*
2	-	4	-	6	4.3*

Tabela 4: ^{13}C -RMN de 52b

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	29.2	3	28.5	5	61.9	7	161.5
2	60.2	4	54.7	6	62.4	-	-

Com esses resultados, concluímos que o produto 52b apresenta a seguinte estrutura (**figura 35**):

**figura 35:** estrutura de 52b

Da mesma forma que verificamos na reação da diaziridinona com 1,3-propanodiol, foi possível observar somente a formação do produto etilenoglicol:diaziridinona 1:2. Com isso, concluímos que esta variação no tamanho da cadeia do diol não mudou o seu comportamento frente à 1,2-di-*t*-butildiaziridinona.

□ Fizemos então a reação utilizando 1,5-pentanodiol, que tem grande separação entre os grupos hidroxílicos. À temperatura ambiente e na presença de CoCl_2 , fizemos a reação de 1,5-pentanodiol:diaziridinona na proporção estequiométrica de 1:1. Acompanhando a reação pelo desaparecimento do sinal da carbonila da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona no espectro de infravermelho, pudemos observar que a diaziridinona havia sido consumida em 4 dias.

O solvente foi evaporado e obtivemos uma mistura esverdeada, que foi purificada por cromatografia em coluna. A coluna possuía 15 cm de altura e 1 cm de diâmetro interno. Como fase estacionária utilizamos alumina neutra, e como fase móvel, misturas de clorofórmio e éter de petróleo em diversas proporções. Quando a mistura era de 20% de CHCl_3 e 80% de éter de petróleo, isolamos o produto **53** que, entre diversas outras, apresentava uma banda em 3356 cm^{-1} referente ao ν_{NH} e outra banda em 1674 cm^{-1} , relacionada ao estiramento de uma única carbonila.

Para complementar a caracterização, foi feita análise elementar, onde esperávamos para o produto 1:1 C (61,28%), N (10,21%) e H (11,02%). Obtivemos C (61,23%), N (10,23%) e H (11,07%). O produto obtido apresenta nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C os sinais mostrados adiante (tabelas **5** e **6**).

Tabela 5: ^1H -RMN de **53**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.0	4	-	7	1.5*
2	-	5	4.0*	8	1.6*
3	1.3	6	1.6*	9	4.1*

Tabela 6: ^{13}C -RMN de **53**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	28.3	5	62.5	9	62.5
2	59.7	6	28.5	10	161.5
3	29.1	7	22.7		
4	54.5	8	29.1		

Assim, constatamos que **53** apresenta a seguinte estrutura:

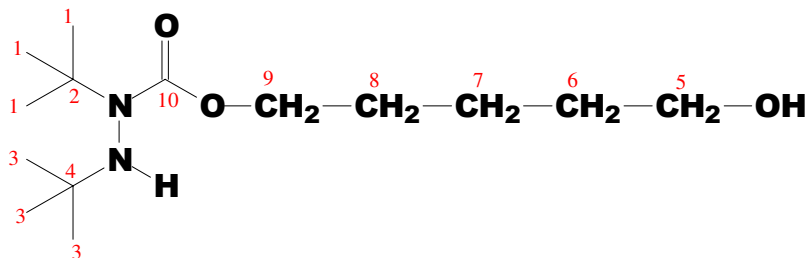


figura 36: estrutura de **53**

Fizemos a mesma reação na proporção estequiométrica diaziridinona:diol de 2:1, na tentativa de obter um produto onde cada grupo OH do diol atacasse uma molécula de diaziridinona.

O espectro de ^1H -RMN da mistura reacional apresentava vários grupos *t*-butil distintos. Por isso foi feita a cromatografia em coluna do produto obtido dessa reação. A partir da fração eluída com uma mistura CHCl_3 e éter de petróleo contendo 20% de CHCl_3 e 80% de éter de petróleo se obteve um produto que no espectro de ^1H -RMN apresentava apenas dois grupos *t*-butil, além de grupos metilênicos.

Também observamos no espectro de infravermelho o estiramento da carbonila do produto em 1679 cm^{-1} . Foi feita análise elementar, e verificamos as seguintes proporções: C (61,29%), N (10,19%) e H (10,59%). Esses dados concordam com a estrutura que resulta do ataque de apenas um grupo OH ao carbono carbonílico da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Os espectros das outras frações eluídas na coluna ainda eram misturas de vários produtos. As indicações dos espectros dos produtos obtidos, bem como o tempo de reação e os rendimentos observados estão descritos na **tabela 7**.

Tabela 7: Resultados obtidos nas reações entre 1a e diois

diol	HO-(CH ₂) ₂ -OH	HO-(CH ₂) ₃ -OH	HO-(CH ₂) ₅ -OH
produto #	<u>52b</u>	<u>52a</u>	<u>53</u>
tempo (dias)	3	3	4
rendimento (%)	80	80	75
espectro IV #	4	7	10
espectro ¹ H-RMN #	5	8	11
espectro ¹³ C-RMN #	6	9	12

□ Os resultados obtidos nas reações entre 1a e diois indicam que a formação de um produto resultante do ataque da molécula de diol a uma ou duas do heterociclo depende da separação entre os dois grupos funcionais do diol, sendo que quanto maior for a cadeia carbônica deste, maior a possibilidade de se obter o produto resultante do ataque de apenas um dos grupos funcionais.

Uma possível explicação para a obtenção do produto 1:1 nas reações entre diaziridinona e diol (e que também justifica a inércia deste produto para outras reações, como veremos mais adiante), envolve forças intramoleculares como argumento. Numa das extremidades de 53 temos um grupo hidroxílico. Na outra, há um átomo de nitrogênio, onde está ligado um grupo *t*-butil e um hidrogênio. A relativamente longa cadeia carbônica deve permitir uma certa flexibilidade, de modo que as duas extremidades da molécula possam se aproximar. Ocorrendo isto, é possível que se forme uma ponte de hidrogênio, envolvendo o átomo ligado ao nitrogênio e o grupo hidroxílico (**figura 37**). Deste modo, este último grupo funcional perderia sua reatividade, uma vez que já estaria envolvido numa interação, e assim, não haveria a possibilidade de ataque a uma segunda molécula de diaziridinona, formando produtos como os da família 52.

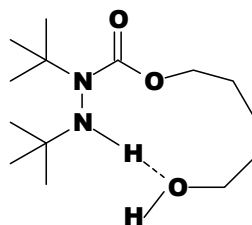


figura 37: pontes de hidrogênio intramoleculares em 53

Quanto à formação de produtos resultantes do ataque de uma molécula de diol a duas de diaziridinona, tais como os da família 52, há também uma possível explicação. Os diois utilizados apresentam cadeias carbônicas menores, contendo dois ou três carbonos. Assim, ao ter ocorrido o ataque do diol à primeira molécula de diaziridinona, a cadeia carbônica não apresenta comprimento suficiente para que o grupo hidroxílico alcance a outra extremidade, formando a ponte de hidrogênio. Deste modo, o grupo estaria livre e efetuaria, sem dificuldades, um segundo ataque nucleofílico, permitindo assim a formação de produtos diaziridinona:diol 2:1.

Uma explicação alternativa para a formação apenas do produto diaziridinona:diol 1:1 para o diol de cadeia mais longa, e que também justifica a formação dos produtos 2:1 para os diois de cadeias menores envolve forças intermoleculares.

É bem conhecido o fato de que compostos que contém uma longa cadeia carbônica e uma extremidade hidrofílica tendem a formar micelas em certas condições de temperatura e concentração. Comumente, as micelas se organizam de modo que a parte hidrofóbica se disponha na parte mais interna, enquanto a parte hidrofílica se arranja na parte externa. Mas também são conhecidas as micelas reversas, onde a parte hidrofílica se situa mais ao centro.

O produto resultante do ataque de uma molécula de 1,5-pentanodiol a uma de diaziridinona apresenta uma cadeia carbônica contendo cinco grupos CH_2 , e uma

hidroxila numa das extremidades. Esta cadeia carbônica pode ser suficientemente longa, de modo que atue como uma parte hidrofóbica da molécula. O grupo hidroxílico, por sua vez, pode representar uma parte hidrofílica, de modo que seja possível a formação de micelas. Supondo que estas micelas estejam dispostas como micelas reversas, os grupos hidroxílicos estariam impedidos de exercer sua nucleofilicidade, impedindo o ataque à segunda molécula de ***1a*** (**figura 38**). Já nos produtos resultantes do ataque nucleofílico de um diol de cadeia mais curta a uma molécula de diaziridinona, a cadeia carbônica não é longa o suficiente para exercer sua hidrofobicidade, impedindo assim a formação de micelas e deixando o grupo hidroxílico livre para efetuar um ataque nucleofílico.

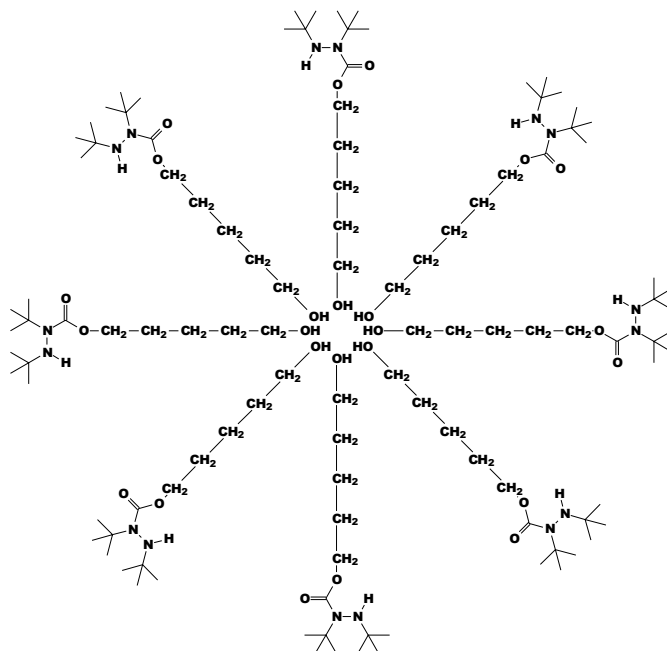


figura 38: representação de 53 formando micela reversa

□ É válido ressaltar o importante papel que o dicloreto de cobalto desempenha nas reações entre diaziridinonas e diois, uma vez que na ausência do mesmo, estas, simplesmente, não ocorrem.

O mecanismo mais provável para as reações é bastante semelhante àquele descrito para as reações entre diaziridinonas e álcoois, catalisadas por dicloreto de cobalto³⁶. A coordenação da di-*t*-butildiaziridinona ocorre através do átomo de nitrogênio, formando o intermediário **21**, onde duas moléculas de **1a** estão coordenadas ao metal. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico da primeira molécula do diol ao heterociclo coordenado, formando **54**. Este sofre um rompimento do anel, numa ligação carbono-nitrogênio, formando o intermediário **55**. A partir deste, o produto resultante do ataque nucleofílico de apenas uma molécula de diol ao heterociclo é deslocado, e o ciclo catalítico se reinicia (**figura 39**).

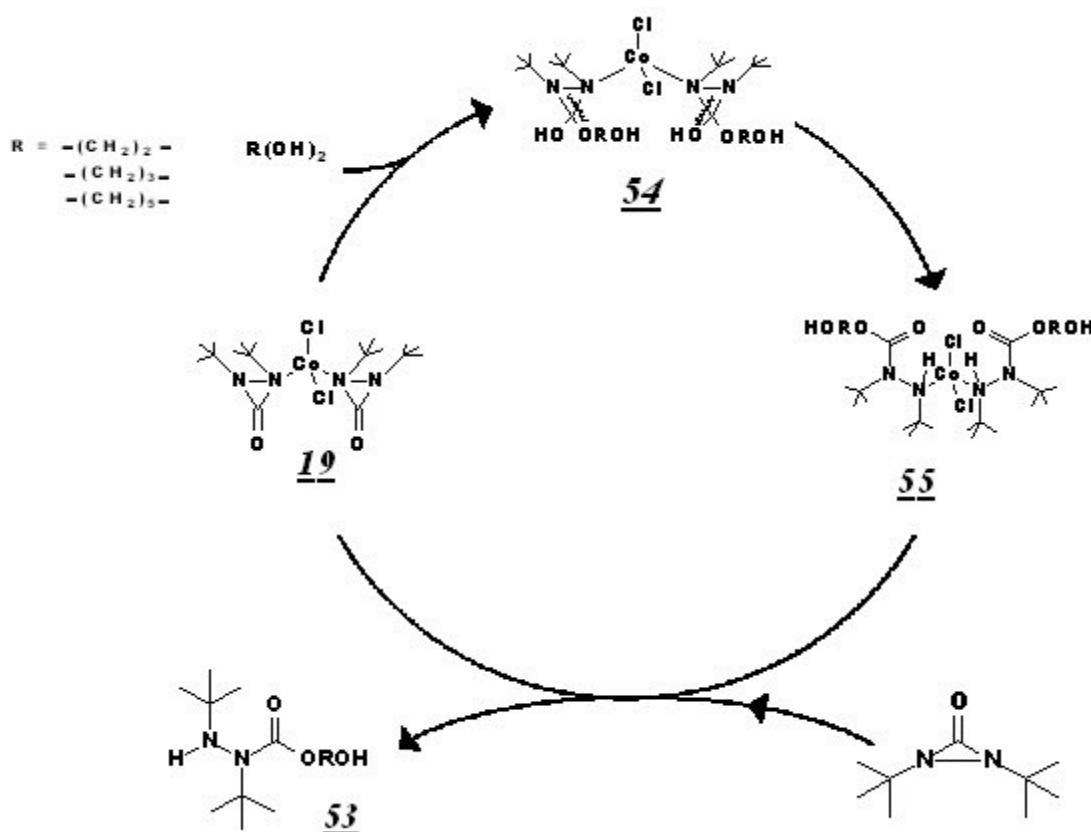


figura 39: ciclo catalítico - formação do produto diaziridinona:diol 1:1

Deste modo, o ciclo catalítico para a obtenção de 53 já está completo, uma vez que o produto resultante do ataque de uma molécula de 1,5-pentanodiol a uma molécula de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona não realiza ataque a uma segunda molécula do heterociclo. Entretanto, para a obtenção de 52a e 52b, é necessário que o produto obtido no ciclo catalítico ainda passe por mais um ciclo, onde efetue o ataque a uma segunda molécula de 1a. A fim de simplificar a ilustração deste ciclo, chamaremos de “Y” a parte proveniente do ataque nucleofílico à primeira molécula de 21. Neste segundo ciclo catalítico, o substrato realiza um ataque nucleofílico a diaziridinona coordenada, formando 56. Este sofre ruptura numa das ligações carbono-nitrogênio, levando à formação de 57. Deste último, 52 pode ser eliminado e o ciclo se reinicia (figura 40).

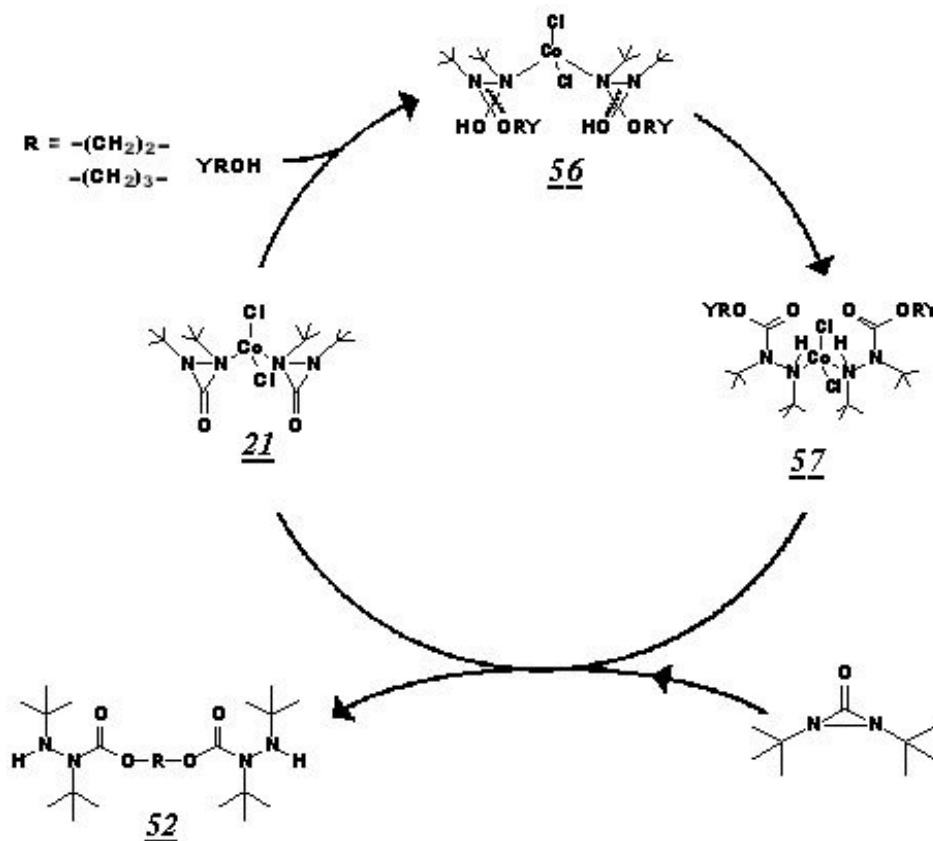


figura 40: ciclo catalítico - ataque a uma segunda molécula de 1a

3.2.2 Reações de Diaziridinonas com Poliois

Uma vez que acabamos por conhecer o comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente às espécies que apresentam dois grupos funcionais hidroxílicos, resolvemos estudar a reatividade deste heterociclo frente a espécies que apresentassem mais de dois grupos –OH. Com este objetivo, tentamos estender nosso estudo para reações entre ***1a*** e poliois. Em nosso laboratório, tínhamos disponíveis duas espécies químicas pertencentes a esta classe de compostos: frutose e ácido ascórbico (**figura 41**). Tentamos efetuar as reações entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e cada um desses substratos, à temperatura ambiente e na presença de quantidades catalíticas de CoCl₂.

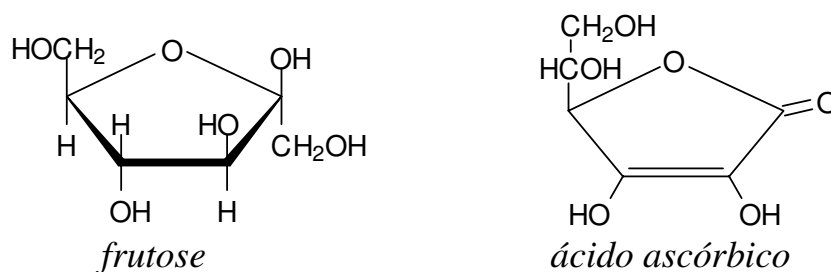


figura 41: poliois utilizados nas reações com *1a*

As tentativas de reação foram feitas em acetona, mas a diaziridinona permaneceu inalterada devido à insolubilidade da frutose e do ácido ascórbico no solvente em questão. Infelizmente, estes substratos são insolúveis em solventes orgânicos, o que impediu até o momento o estudo de suas reações com diaziridinona.

É válido destacar que é necessário que as reações sejam efetuadas em acetona, pois esta tem um ponto de ebulição relativamente baixo, permitindo assim que seja eliminada num rotaevaporador, sem causar decomposição térmica dos substratos. A acetona é capaz de dissolver a diaziridinona sem efetuar reações de

ataque nucleofílico (a água e alguns álcoois, como etanol e metanol, são capazes de efetuar este ataque), e ao mesmo tempo, dissolve também o CoCl_2 (ao contrário do que ocorre com a maioria dos solventes orgânicos). Deste modo, a acetona é o solvente de escolha.

3.2.3 Reações de Diaziridinonas com Tiois

Na tentativa de estudar reações envolvendo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico de **1a** para outros substratos bifuncionais, estendemos as reações para dítiois, diaminas, aminoácidos e diácidos.

Até o presente, não existe reação de ataque nucleofílico do tiol à diaziridinona descrita na literatura. Nós observamos que nas reações de **1a** tanto com etanotiol, quanto com 1,2-etanoditiol, à temperatura ambiente, e quantidades catalíticas de CoCl_2 , só ocorria o consumo da diaziridinona após aproximadamente 20 dias de reação. Mesmo assim, o produto formado era apenas a 1,3-di-*t*-butiluréia, **19**, o que foi confirmado por infravermelho, RMN, medida de ponto de fusão e análise elementar. Os dados de infravermelho, RMN e ponto de fusão concordaram com os descritos na literatura¹⁷. Para a análise elementar, $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ requer: C (62,73%), H (11,71%), N (16,27%). Obtivemos: C (62,57%), H (11,61%) e N (16,23%) na reação com etanotiol e C (62,69%), H (11,77%) e N (16,35%) na reação com 1,2-etanoditiol.

Estes resultados indicam que a diaziridinona é completamente inerte à tiois, ou seja, é muito provável que o impedimento estérico do grupo tiol iniba o ataque do enxofre ao carbono carbonílico da diaziridinona. Nos baseando nesses resultados, descartamos os estudos de reatividade da diaziridinona frente a estes substratos.

Tabela 8: Resultados obtidos nas tentativas de reação entre 1a e tiois

tiol	HS-CH ₂ -CH ₃	HS-(CH ₂) ₂ -SH
produto #	<u>19a</u>	<u>19a</u>
tempo (dias)	20	20
rendimento (%)	40	45
espectro IV #	13	
espectro ¹ H-RMN #	14	
espectro ¹³ C-RMN #	15	

3.2.4 Reações de Diaziridinonas com Diaminas

Começamos a estudar reações de diaminas com diaziridinona, uma vez que a partir do produto resultante do ataque de uma molécula de diamina, também poderia ser possível observar a ciclização intramolecular³⁶. Nas reações com etilenodiamina e propanodiamina, na presença de quantidade catalítica de CoCl₂, observamos que após 3h de reação ocorreu a formação de um sólido alaranjado, que foi identificado por infravermelho e análise elementar como sendo o complexo *tris*(diaminoalquil)cobalto(III), sendo que a diaziridinona permaneceu inalterada. A formação desse complexo inibe a interação do cobalto com a diaziridinona. Desta maneira, o carbono carbonílico não tem sua susceptibilidade ao ataque nucleofílico aumentada, o que torna a reação com a amina extremamente lenta.

Tabela 9: Resultados obtidos nas reações entre 1a e diaminas

diamina	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -NH ₂
produto	<i>tris</i> (diaminoalquil)cobalto(III)	
tempo (h)	3	
rendimento (%)	quantitativo	
espectro IV #	-	16

3.2.5 Reações de Diaziridinonas com Ácidos Carboxílicos

□ Também estudamos reações com espécies difuncionalizadas que apresentassem um grupo funcional ácido. Como as reações de diaziridinona e ácidos orgânicos ainda não são descritas na literatura, começamos a estudar essas reações, utilizando inicialmente substratos que apresentassem apenas um grupo funcional ácido.

Nós observamos que a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona, **1a**, reage com ácido fórmico, à temperatura ambiente, formando, majoritariamente, o produto **58b**, resultante da adição de uma molécula do ácido à diaziridinona. Nesta reação, a diaziridinona é consumida completamente em apenas três horas. A análise da mistura reacional obtida após este período indica que, além do produto de adição do ácido, ocorre ainda a formação da 1,3-di-*t*-butiluréia, **19a**. Estes dois produtos podem ser muito facilmente separados através de uma coluna cromatográfica, utilizando-se alumina como fase estacionária eluindo-se os produtos com uma mistura de uma parte de clorofórmio para quatro partes de éter de petróleo. A caracterização dos mesmos foi feita através dos seus correspondentes espectros de absorção na região do infravermelho, onde constatamos, entre outras, uma banda em 3430 cm^{-1} , relacionada ao $\nu_{\text{(NH)}}$ e outras em 1701 cm^{-1} e 1661 cm^{-1} , relacionadas ao estiramento de um par de carbonilas, bem como através dos espectros de $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}\text{RMN}$ e análise elementar.

Para o composto **58b**, constatamos os seguintes sinais nos espectros de RMN (**figura 42** e tabelas **10** e **11**):

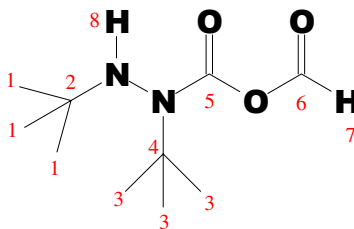


figura 42: estrutura de 58b

Tabela 10: Espectro de ^{13}C -RMN de 58b

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	29.2	3	29.8	5	165.8
2	60.7	4	54.9	6	165.8

Tabela 11: Espectro de ^1H -RMN de 58b

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.1	4	-	7	8.7
2	-	5	-	8	4.3
3	1.4	6	-		

□ Uma vez que nas reações envolvendo diaziridinonas e aminas primárias, o substituinte da amina tem um efeito marcante na natureza do produto obtido, resolvemos investigar se o substituinte do ácido também teria este efeito. Assim sendo, estendemos esta reação para outros ácidos, com os substituintes cada vez mais volumosos, tais como CH_2CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ e *t*-butil.

Nós observamos que nos casos em que o substituinte no ácido não apresentava impedimento estérico, sempre ocorria a formação de mais do que um produto, ou seja, a seletividade da reação era sempre baixa. Para os ácidos propiônico e fenilacético, os produtos formados eram aqueles resultantes da adição de uma molécula de ácido a uma de diaziridinona (58c e 58d, respectivamente),

di-*t*-butiluréia, **19a**, e em menor proporção, uma mistura de outros produtos não identificados. Por outro lado, na reação com o ácido *t*-butilacético, efetuada sob as mesmas condições, verificamos que ocorria a formação apenas do produto de adição de uma molécula do ácido à diaziridinona, **54a**. Isto indica que o substituinte volumoso do ácido, aparentemente, inibe a ocorrência de ataques nucleofílicos posteriores a carbonos carbonílicos, que poderiam levar à formação do produto resultante da adição de duas moléculas do ácido à diaziridinona (não evidenciado). As estruturas dos compostos **58c**, **58d** e **58a**, bem como os sinais de seus respectivos espectros de RMN, estão listados a seguir (figuras 43-45 e tabelas 12-17).

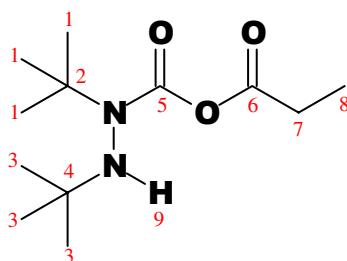


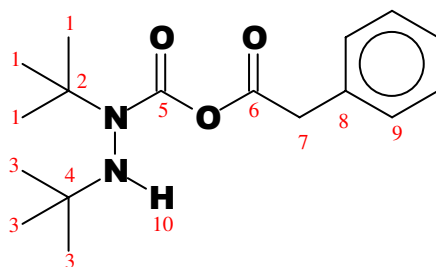
figura 43: produto **58c**

Tabela 12: ^{13}C -RMN de **58c**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	29.1	4	59.5	7	28.1
2	55.1	5	179.6	8	10.5
3	29.9	6	180.8		

Tabela 13: ^1H -RMN de **58c**

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.1	7	2.4*	9	5.0
3	1.4	8	2.5*		

figura 44: produto 58dTabela 14: ^{13}C -RMN de 58d

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	29.2	4	59.7	7	43.5
2	55.5	5	177.1	8	136.6
3	29.4	6	177.1	9	126.4 a 129.2

Tabela 15: ^1H -RMN de 58d

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.2	7	3.6*
3	1.4	9	7.3

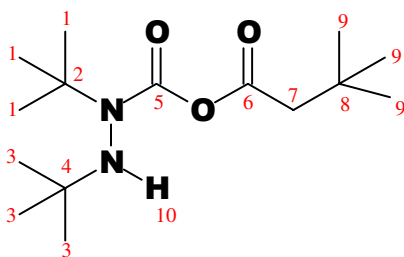
figura 45: produto 58a

Tabela 16: ^{13}C -RMN de 58a

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	29.6	4	59.9	7	48.5
2	48.6	5	178.5	9	30.2
3	24.6	6	178.5		

Tabela 17: ^1H -RMN de 58a

ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
1	1.1	4	-	7	2.0
2	-	5	-	9	1.4
3	1.0	6	-	10	3.0

□ Mesmo diante do tempo relativamente curto necessário para consumir completamente a diaziridinona, repetimos todas estas reações, agora na presença de quantidades catalíticas de CoCl_2 que, como sabemos, tem a capacidade de ativar o carbono carbonílico da diaziridinona para ataques nucleofílicos. Esta investigação foi feita com o intuito de verificar se a presença do metal de transição influiria na natureza do produto formado, bem como se ele melhorava a seletividade da reação.

Observamos que no caso do substituinte mais volumoso, o *t*-butil, ocorre a formação de apenas um produto que, interessantemente, não é o mesmo obtido na reação efetuada na ausência do metal. Este produto trata-se da 1,3-di-*t*-butiluréia, 19a, obtida com rendimento quantitativo. Por outro lado, nas reações efetuadas com ácidos menos impedidos estericamente, não observamos a mesma seletividade e, muito pelo contrário, observamos a formação da mesma mistura de produtos que era obtida nas reações efetuadas na ausência do metal de transição⁴⁷. A **figura 46** dá um esquema geral do comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente a ácidos.

Uma possível explicação para o comportamento de **1a** frente a ácidos orgânicos, na presença de dicloreto de cobalto envolve a coordenação do centro metálico ao nitrogênio do heterociclo. É possível que o metal se ligue ao nitrogênio apenas quando estiver em meio ácido, facilitando assim a protonação deste, e levando à conseqüente ruptura da ligação nitrogênio-nitrogênio. Isto justificaria também a ausência deste comportamento em reações envolvendo diaziridinonas e álcoois³⁶. Nestas, como não há a presença de H⁺, não ocorre a protonação no átomo de hidrogênio e somente ocorre o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, de modo que só ocorra ruptura na ligação carbono-nitrogênio.

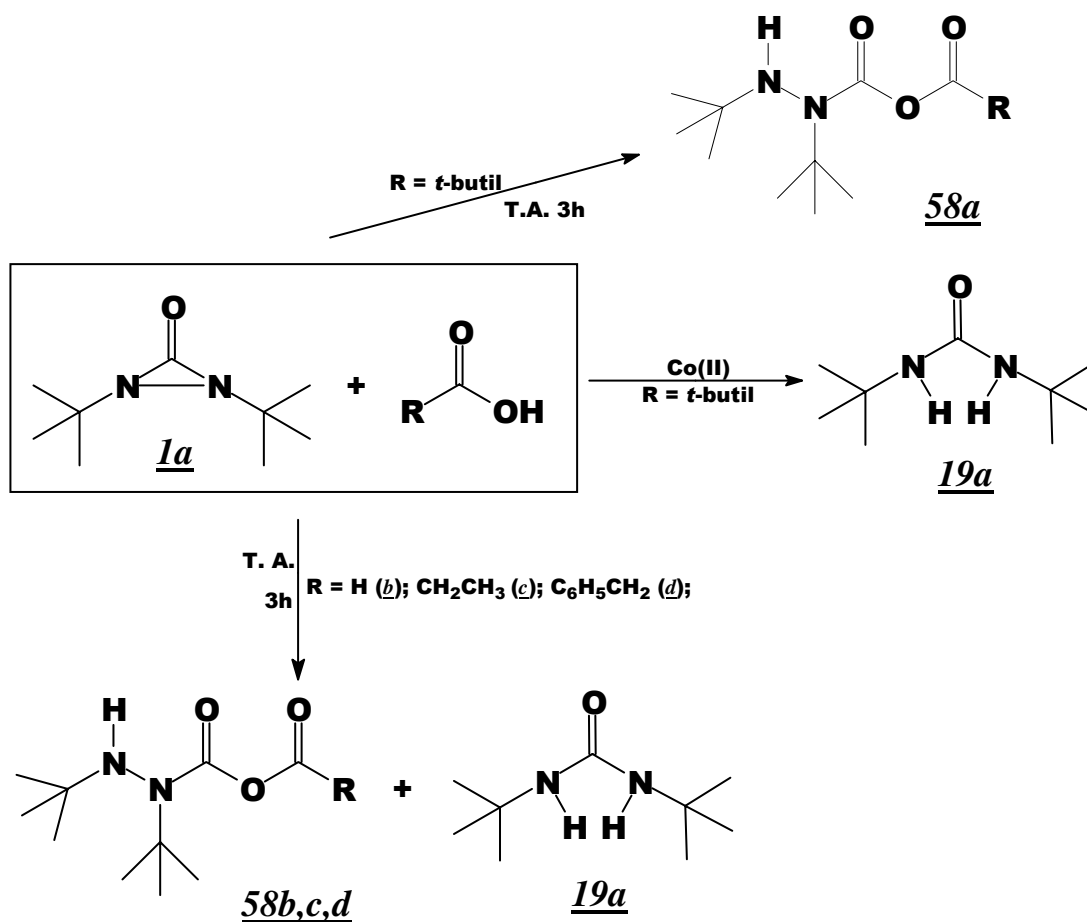


figura 46: esquema geral de reações entre **1a** e ácidos

Tabela 18: Reações entre 1a e Ácidos Carboxílicos

<i>CoCl₂ ausente</i>							
R-COOH	-H		-CH₂CH₃		-CH₂C₆H₅		-C(CH₃)₃
produto #	<u>19a</u>	<u>58b</u>	<u>19a</u>	<u>58c</u>	<u>19a</u>	<u>58d</u>	<u>58a</u>
tempo (h)	3		3		3		3
rendimento (%)	28	70	21	75	24	75	100
espectro IV #	13	17	13	20	13	23	26
espectro ¹ H-RMN #	14	18	14	21	14	24	27
espectro ¹³ C-RMN #	15	19	15	22	15	25	28
<i>CoCl₂ presente</i>							
R-COOH	-H		-CH₂CH₃		-CH₂C₆H₅		-C(CH₃)₃
produto #	<u>19a</u>	<u>58b</u>	<u>19a</u>	<u>58c</u>	<u>19a</u>	<u>58d</u>	<u>19a</u>
tempo (h)	3		3		3		3
rendimento (%)	48	50	40	55	50	50	100
espectro IV #	13	17	13	20	13	23	13
espectro ¹ H-RMN #	14	18	14	21	14	24	14
espectro ¹³ C-RMN #	15	19	15	22	15	25	15

3.2.6 Reações de Diaziridinonas com Diácidos Carboxílicos

Estendendo um pouco mais as reações envolvendo ácidos/espécies bifuncionalizadas, começamos a estudar o comportamento de 1a frente a diácidos.

Iniciamos os estudos com a reação entre o heterociclo e o ácido adípico, HOOC(CH₂)₄COOH. Repetimos a reação também na presença de CoCl₂. Na ausência do catalisador, obtivemos com aproximadamente 90% de rendimento o

produto **59a**, resultante do ataque de um grupo ácido a uma molécula de diaziridinona (**figura 47**). Quando o CoCl_2 também estava presente, este mesmo produto também era formado, porém observamos que também se formava 1,3-di-*t*-butiluréia, **19a**. O produto resultante do ataque nucleofílico, $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ requer H (2,72%), C (27,00%) e N (9,46%). Atingimos para as duas reações resultados semelhantes: Numa delas obtivemos H (2,68%), C (27,09%) e N (9,40%), e no produto da outra, H (2,79%), C (26,92%) e N (9,53%).

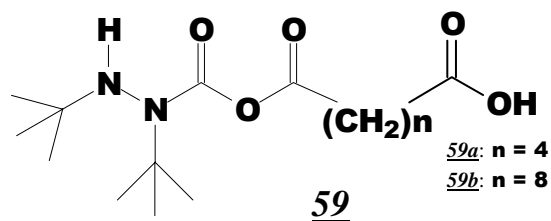


figura 47: produto diaziridinona:diácido 1:1

Após isto efetuamos uma reação análoga, onde mantivemos a quantidade original do ácido, mas dobramos a quantidade de diaziridinona, na tentativa de obter o produto resultante do ataque de cada um dos grupos carboxílicos a uma molécula de **1a** (**60a**, **figura 48**). Esta reação foi realizada na ausência de catalisador, e isolamos o produto desejado. Obtivemos C (59,69%), H (8,75%) e N (11,61%) quando o esperado para $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_4$ é C (59,73%), H (8,77%) e N (11,61%).

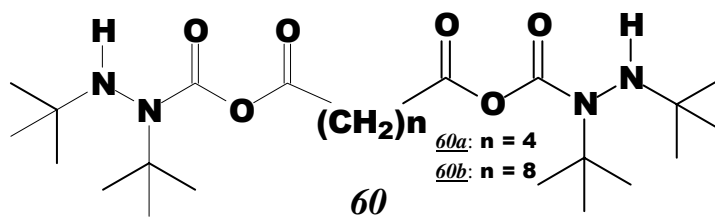


figura 48: produto diaziridinona:diácido 2:1

Na tentativa de realizar este mesmo tipo de reação com diácidos orgânicos de cadeia mais longa, fizemos reações análogas utilizando ácido sebácico, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$. Ao efetuarmos a reação na proporção estequiométrica diácido:diaziridinona 1:1, obtivemos um granuloso sólido branco-amarelado, insolúvel no meio. Caracterizamos o produto por infravermelho e análise elementar (não conseguimos obter os espectros de RMN dos produtos das reações com diácidos, devido à insolubilidade destes em CDCl_3). Na análise elementar obtivemos C (61,29%), H (9,70%) e N (7,55%) quando o esperado para $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}_2$ é C (61,26%), H (9,74%) e N (7,52%), e o espectro de IV ajudou a identificar que o produto, **59b** (figura 47), resultava do ataque de apenas um grupo ácido a carbonila do heterociclo. Realizamos uma reação semelhante, onde utilizamos o dobro da quantidade de diaziridinona, a fim de obter o produto resultante do ataque de uma molécula de diácido a duas do heterociclo. Através de espectroscopia de infravermelho e análise elementar confirmamos a obtenção deste (produto **60b**, figura 48). Observamos ao redor de 1700 cm^{-1} , no espectro de infravermelho, um conjunto de bandas indicando a presença de várias carbonilas e obtivemos na análise elementar C (62,01%), N (10,32%) e H (10,07%) quando o esperado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ é C (61,96%), N (10,32%) e H (10,03%).

Também tentamos efetuar reações entre **1a** e ácido succínico, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$. No entanto, não conseguimos encontrar um solvente adequado, uma vez que este diácido é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos que poderiam ser utilizados na possível reação. As indicações dos espectros dos produtos obtidos, bem como o tempo de reação e os rendimentos observados estão descritos na **tabela 19**.

Tabela 19: Reações entre 1a e diácidos

HOOC-R-COOH	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₈ -	
produto # (1:1 e 2:1)	<u>59a</u>	<u>60a</u>	<u>59b</u>	<u>60b</u>
tempo (dias)	1	1	1	1
rendimento (%)	95	92	95	90
espectro IV #	29	30	31	32

3.2.7 Tentativa de Reação com Aminoácido

No intuito de estendermos ainda mais nosso estudo sobre o comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente a espécies que apresentassem mais de um grupo funcional, resolvemos estudar as reações da diaziridinona frente ao aminoácido alanina (**figura 49**). A escolha foi feita baseando-se na simplicidade estrutural do substrato, em comparação com outros aminoácidos, bem como sua disponibilidade em nosso laboratório.

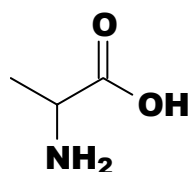


figura 49: alanina

Entretanto, não ocorreu a dissolução da alanina em acetona. Conforme pudemos verificar pelo espectro de infravermelho e análise elementar do conteúdo reacional, a espécie permaneceu intacta. O espectro foi idêntico ao da alanina pura,

e na análise elementar o esperado era C (40,44%), N (15,72%) e H (7,92%), e obtivemos C (41,90%), N (15,66%) e H (8,94%).

Devido à insolubilidade da alanina e de outros aminoácidos em acetona, não foi possível prosseguir com os estudos sobre a reatividade da diaziridinona frente a estes substratos.

3.3 Reações dos Produtos Obtidos nas Reações de 1a com Diois

3.3.1 Tentativas de Reações de 53

□ Imaginamos que o produto **53**, resultante do ataque nucleofílico de uma molécula de 1,5-pentanodiol a uma de diaziridinona, poderia sofrer uma reação de ciclização intramolecular. Pressupomos que, caso esta ocorresse, isto se daria de uma destas seguintes maneiras:

- 1) **53** sofreria uma desidratação, de modo que o átomo de nitrogênio de uma extremidade fechasse um anel com o átomo de carbono da outra extremidade, formando um produto como **61** (figura 50).
- 2) O grupo hidroxílico de uma das extremidades de **53**, realizaria um ataque nucleofílico a seu próprio carbono carbonílico, formando **62** (figura 50) e uma hidrazina

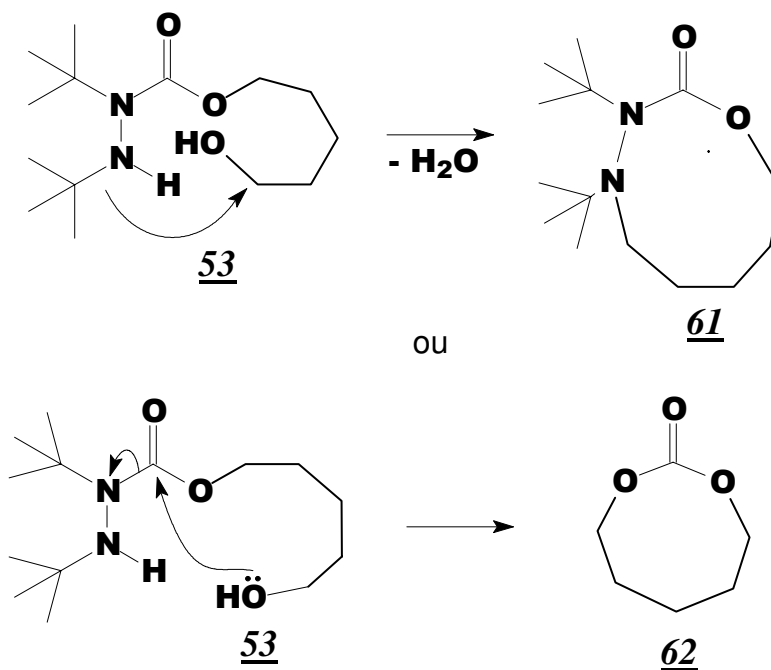


figura 50: ciclizações de 53

Na tentativa de obter a ciclização intramolecular de 53, submetemos, inicialmente, este produto a 3 horas de refluxo em acetona (P.E. = 56°C). Acompanhamos o processo por infravermelho e cromatografia em placa, mas não observamos qualquer mudança nas características estruturais do produto inicial. Imaginamos que se colocássemos esse produto sob um maior tempo de refluxo, alguma mudança, como a ciclização ou quebra de ligação, poderia acontecer. Submetemos então o produto a mais 12 horas de refluxo em acetona, ainda sem obter sucesso.

Também verificamos se ocorria alguma alteração, utilizando solventes de ponto de ebulição gradativamente mais altos. Mesmo submetendo o produto a um refluxo de 17 horas em tolueno (P.E = 110°C), não conseguimos alterar qualquer característica inicial do produto. Devido a esta estabilidade térmica, imaginamos que um processo catalítico poderia ser mais adequado.

□ Alguns complexos de metais de transição são conhecidos por promoverem reações de ciclização. Verificamos se na presença de $\text{RhCOCl}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$ e $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{norbornadieno})$ poderia ocorrer ciclização, mas ainda assim não constatamos qualquer alteração na estrutura inicial dos reagentes.

Decidimos então investigar se ocorreria alguma mudança ao combinar as duas técnicas. Realizamos esses mesmos processos catalíticos sob refluxo, e ainda assim não obtivemos sucesso. A análise elementar e os espectros de IV e RMN indicam que a estrutura ainda correspondia a 53.

Finalizando os estudos para este substrato, tentamos ainda efetuar sua ciclização na presença de ácido *p*-toluenossulfônico, que poderia atuar como um catalisador ácido. Ainda assim, não constatamos qualquer alteração estrutural.

3.3.2 Tentativas de Reações de 52

□ Obtivemos, das reações de 1a com etilenoglicol e 1,3-propanodiol, produtos resultantes do ataque de uma molécula do diol a duas de diaziridinona, e os chamamos respectivamente de 52b e 52a. Como os produtos da família 52 (quando omissos os índices **a** e **b**, é porque está descrita uma generalização para ambos) apresentam diversos grupos funcionais, resolvemos investigar se teriam alguma reatividade.

Primeiramente, tentamos estudar a reatividade desta família de produtos frente a *n*-butilamina, que é pouco volumosa e tem comportamento nucleofílico frente a diversos substratos. Para a nossa surpresa, em nosso teste preliminar recuperamos os produtos 52 ainda inalterados, mesmo após os reagentes ficarem dias sob agitação.

□ Após o insucesso na tentativa de realizar uma reação de ataque nucleofílico aos compostos, resolvemos então investigar a possibilidade de 52 atuar como ligante bidentado, se coordenando a centros metálicos e formando anéis macrocíclicos com o metal. Efetuamos tentativas de reação entre 52 e cloreto de cromo (III), dicloreto de cobalto e cloreto férrico, mas não conseguimos observar qualquer reação, e recuperamos os compostos de partida.

□ Na tentativa de tentar efetuar um terceiro tipo de reação, investigamos então se 52 poderia sofrer ciclização intramolecular. Primeiramente realizamos procedimentos semelhantes àqueles feitos nas tentativas de ciclização de 52. Tentamos realizar a ciclização na presença de $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{norbornadieno})$ e $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$, sem qualquer sucesso. Decidimos então verificar se, ao utilizar água como solvente, 52 poderia se ciclizar ou ainda sofrer uma hidrólise. Realizamos a reação sob refluxo e mais uma vez, recuperamos 52 com sua estrutura inalterada. Finalizando, repetimos este último procedimento utilizando uma solução de ácido sulfúrico 50%, e mesmo sob as drásticas condições de acidez e temperatura, 52 teve sua resistência mais uma vez confirmada. Com a resistência de 52 e 53 frente às diversas condições reacionais, resolvemos não ir mais além no estudo de suas possíveis transformações.

□ Existem algumas hipóteses que podem justificar a inércia de 52 e 53, e possivelmente, estes efeitos podem estar sendo exercidos em conjunto. Em ambos compostos, há uma possível conjugação entre um átomo de nitrogênio, o grupo carbonílico e um oxigênio. Com esta conjugação, os átomos envolvidos poderiam estar perdendo suas respectivas basicidades ou nucleofilicidades. Assim, as espécies são pouco reativas, e não seria possível realizar os diversos tipos de reação

(ciclização, ataque nucleofílico, coordenação a centros metálicos) que tentamos. Uma outra hipótese envolve fatores estéricos. Próximos aos grupos funcionais de 52 e 53, há volumosos grupos *t*-butil, que impediriam que os reagentes entrassem em contato com estes possíveis centros reativos da molécula. Ainda não está clara a disposição espacial deste grupo, e em certas conformações, a presença deles seria algo relevante na inércia dos compostos. Especificamente para o composto 53, haveria ainda a possibilidade, anteriormente descrita (item **3.2.1**), do grupo hidroxílico de uma extremidade estar formando uma ponte com o hidrogênio ligado ao nitrogênio da outra extremidade, ou ainda a formação de micelas reversas. Em qualquer um dos casos, isto restringiria a liberdade de movimento do grupo hidroxílico e, conseqüentemente, impediria que 53 atacasse uma segunda molécula de diaziridinona, e ainda aumentaria o impedimento aos possíveis centros reativos que a molécula poderia ter.

4 Conclusões e Perspectivas

4.1 Conclusões

□ Nossos resultados indicam que as diaziridinonas reagem com diois, formando produtos resultantes tanto do ataque nucleofílico de uma molécula de diol a apenas uma de diaziridinona, quanto do ataque de cada uma das hidroxilas de uma molécula de diol ao carbono carbonílico de duas moléculas do heterociclo. A formação de um ou outro produto depende da separação entre os dois grupos funcionais, sendo que quanto maior for a cadeia carbônica do substrato, maior a possibilidade de se obter o produto resultante do ataque de apenas um dos grupos funcionais. Estes resultados também mostram que a ciclização intramolecular, nos casos em que a separação entre os grupos hidroxílicos é de apenas 2, 3 ou 4 átomos de carbono deve ser bem mais lenta que o ataque a uma segunda molécula de diaziridinona⁴⁴. É válido ainda ressaltar a importância que o CoCl_2 desempenhou, uma vez que na ausência do mesmo, as reações envolvendo o ataque nucleofílico do grupo OH do diol ao carbono carbonílico da diaziridinona, simplesmente, não ocorrem. Evidências apontam que a coordenação da diaziridinona ao cobalto ocorra pelo átomo de nitrogênio, formando um intermediário onde duas moléculas do heterociclo estão ligadas ao metal. Após a coordenação, ocorre uma desproteção eletrônica em todos os átomos do heterociclo, o que diminui a basicidade do átomo de nitrogênio não coordenado. Após a incorporação da molécula do nucleófilo ao heterociclo, ocorre a abertura do anel numa das ligações carbono-nitrogênio, formando um outro intermediário a partir do qual o produto da reação é eliminado, reiniciando o ciclo catalítico³⁶. O que torna vantajoso o uso do metal de transição é a possibilidade da diaziridinona reagir com nucleófilos em condições suaves, e os produtos resultantes do ataque nucleofílico ao carbono carbonílico poderem ser obtidos em altos rendimentos, com uma boa seletividade.

□ Por outro lado, nas reações envolvendo ácidos e diácidos, o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico é favorecido apenas na ausência do metal. Isto leva a concluir que na presença de substratos orgânicos protônicos com um grau de dissociação mais acentuado, a utilização do metal de transição é indicada quando desejarmos efetuar a redução do heterociclo para formar a correspondente uréia. No caso dos diácidos observamos também uma outra característica interessante; ao contrário do que ocorre com os diois, o que leva à formação de produtos resultantes do ataque nucleofílico a uma ou duas moléculas de diaziridinona é a proporção estequiométrica dos reagentes, e não a separação entre os grupos funcionais.

Uma possível explicação para o comportamento de ***1a*** frente a ácidos orgânicos, na presença de dicloreto de cobalto envolve a coordenação do centro metálico ao nitrogênio do heterociclo. É possível que o metal se ligue ao nitrogênio apenas quando estiver em meio ácido, facilitando assim a protonação deste, e a conseqüente ruptura da ligação nitrogênio-nitrogênio.

□ Dentre os outros substratos estudados, nos casos envolvendo diaminas e tiois não observamos reação de ataque nucleofílico, como as que ocorreram nos casos anteriores. Os resultados obtidos com os tiois mostram que o impedimento estérico é, aparentemente, mais importante que a nucleofilicidade do grupo tiol, uma vez que a maior dificuldade de aproximação do átomo de enxofre ao carbono carbonílico inibe a reação entre estas espécies. Já nos casos das diaminas, a complexação desta com o metal é mais rápida que seu ataque nucleofílico ao heterociclo, de modo que o produto resultante deste ataque não é observado.

□ Quanto aos produtos resultantes das reações da diaziridinona com diois, nosso estudo mostrou que se tratam de espécies bastante resistentes a

transformações. Tentamos efetuar diversos tipos de reação, como ciclização térmica e catalítica, ataque nucleofílico, complexação, hidrólise térmica e ácida, e de modo algum conseguimos evidenciar reação. Essa resistência pode ser devida à presença de grupos *t*-butil, que impediriam estericamente os possíveis centros reativos da molécula, ou ainda pelo fato de seus grupos funcionais estarem conjugados, e deste modo, perderem sua basicidade ou nucleofilicidade e, conseqüentemente, tornando as espécies pouco reativas. Não descartamos ainda a possibilidade de que a resistência dos compostos à reação seja ainda um balanço entre as duas hipóteses, e para o caso do produto formado na reação entre 1,5-pentanodiol e diaziridinona, ainda pode haver um terceiro fator, que é o fato do grupo hidroxílico deste estar formando uma ponte de hidrogênio intramolecular, ou então, estarem no centro de uma micela reversa, o que, de um modo ou de outro, impediria que este grupo apresentasse nucleofilicidade.

4.2 Perspectivas

Com o conhecimento adquirido do comportamento da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona frente a diversos nucleófilos orgânicos, na presença e na ausência de catalisador, uma parte do trabalho que nos propusemos a realizar se completa. Certamente, ela acrescenta novas informações a respeito da química das diaziridinonas. De fato, com estes resultados, podemos concluir que a 1,2-di-*t*-butildiaziridinona tem um elevado potencial sintético, já que a partir dela, foi possível isolar uma diversidade de produtos.

É válido ressaltar que para aumentar a reatividade da diaziridinona, é necessário o uso de um catalisador. Essa catálise pode ser efetuada com o CoCl_2 ou na presença de ácidos de Brønsted, e a reatividade é aumentada no sentido de favorecer o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do heterociclo.

Os produtos obtidos são polifuncionais, entretanto, inertes frente às condições estudadas. Este comportamento se dá devido a uma série de fatores, tais como forças intra e intermoleculares, conjugação de grupos funcionais e impedimento estérico. Entretanto, existem substratos ainda não estudados que podem atuar como nucleófilos nas reações com diaziridinonas, e, eventualmente, poderia ser possível o isolamento de algum produto que possa apresentar reatividade. De qualquer modo, a inércia dos produtos obtidos não deixa de ser um resultado interessante, já que mesmo tendo estes diversos grupos funcionais, os produtos não se mostraram espécies reativas diante das condições estudadas.

Este conjunto de resultados pode ser considerado bastante interessante, do ponto de vista acadêmico, uma vez que contribui para o conhecimento da reatividade de um composto pouco estudado, e que apresenta um potencial sintético a ser explorado. Com estes resultados, temos também subsídios para continuar explorando esta investigação, uma vez que existem diversas espécies que possam apresentar comportamento nucleofílico frente a diaziridinona, e que ainda não tiveram suas reações estudadas. Alguns destes compostos não foram utilizados em nosso trabalho devido sua insolubilidade em acetona. Isto seria também um excelente estímulo para o desenvolvimento de técnicas que permitissem o estudo do comportamento do heterociclo em outros solventes.

5 Parte Experimental

5.1 Informações Gerais

5.1.1 Reagentes

Utilizamos os seguintes reagentes e solventes, com os respectivos tratamentos:

- ☐ Acetona: P. A. Merck ou P. A. Synth, de acordo com a disponibilidade. Previamente, a secamos com cloreto de cálcio anidro.
- ☐ Clorofórmio e Diclorometano: P. A. Synth. Os lavamos duas vezes com água, secamos com cloreto de cálcio anidro e finalmente, destilamos sob argônio.
- ☐ Aminas: P. A. Merck (reações com **1a**) ou P. A. Aldrich (*t*-butilamina utilizada nos precursores da diaziridinona). Purificamos as aminas por destilação simples.
- ☐ Demais nucleófilos, utilizados nas tentativas de reação com **1a**: P. A. Aldrich.
- ☐ Alumina (óxido de alumínio neutro), utilizada em cromatografia em coluna: Carlo Erba.
- ☐ Alumina, utilizada em cromatografia em camada delgada: P. A. Merck, distribuída sobre placas de vidro de 10 x 2,5 cm.

5.1.2 Métodos físicos de caracterização

- ☐ RMN: Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos nos espectrômetros Varian modelo Gemini, com campo magnético de 7,0463T e com frequências de 300,069MHz para ^1H e 75,461MHz para ^{13}C , ou Varian modelo Inova, com campode 11,7440T e frequências de 499,888MHz para ^1H e

125,709MHz para ^{13}C . Utilizamos tetrametilsilano (TMS) como referência interna, já contido no solvente CDCl_3 (Merck ou Aldrich). Anotamos os deslocamentos químicos em unidades de p.p.m., e obtivemos as áreas dos picos por integração.

□ IV: Os espectros de infravermelho foram obtidos nos equipamentos Perkin Elmer modelo 1600 FTIR ou Jasco IR-700. Utilizamos filme em Nujol ou pastilhas de KBr.

□ A. E.: As determinações das fórmulas moleculares foram realizadas num analisador elementar Perkin Elmer modelo 2400 CHN.

5.1.3 Outras considerações

As reações, e tentativas de reações, entre a diaziridinona e nucleófilos foram realizadas à temperatura ambiente. As outras, onde estava envolvida a transformação de produtos resultantes do ataque nucleofílico de diois ao heterociclo, foram também realizadas à temperatura ambiente, salvo quando especificado.

Quanto aos rendimentos, calculamos estes tendo por base a massa de produto isolado, em relação a massa de reagentes que efetivamente participem da reação (parâmetro para o valor de 100%).

5.2 Síntese dos Reagentes

5.2.1 Preparação de *t*-butilisocianeto

Inicialmente, introduzimos 150 mL de água, num balão de três bocas, com capacidade para 1000 mL, equipado com agitação mecânica, condensador de refluxo e funil de adição, sendo este último dotado de um equalizador de pressão. Em seguida, mantivemos o sistema sob agitação, e adicionamos 150 g (3,750 mol)

de hidróxido de sódio, em pequenas porções. Preenchemos o funil com uma mistura de 106 mL (1,000 mol) de *t*-butilamina, 40 mL (0,491 mol) de clorofórmio, 1g (0,004 mol) de cloreto de trietilbenzilamônio (CTEBA) e 150 mL de diclorometano. Adicionamos, gota a gota e sob vigorosa agitação, esta mistura à solução de hidróxido de sódio, numa taxa de transferência adequada para manter a temperatura em aproximadamente 45°C. Após aproximadamente 2 horas de adição, mantivemos a agitação por mais 1 hora. Diluimos então a mistura com cerca de 300g de gelo picado, no intuito de dissolvermos o cloreto de sódio produzido. Com o auxílio de um funil de separação, separamos as fases orgânica e aquosa, sendo que após a separação, lavamos esta última com 50 mL de diclorometano, e juntamos a porção contendo diclorometano à fase orgânica anterior. Com 50 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio 5%, lavamos esta fase orgânica resultante e em seguida, a secamos com sulfato de magnésio anidro, por 12 horas. Após termos removido o agente secante por filtração, destilamos o filtrado sob argônio, e na fração coletada a aproximadamente 90°C, obtivemos 29g do desejado *t*-butilisocianeto (rendimento de 36%). Caracterizamos o produto por espectroscopia na região do infravermelho, e observamos as mesmas bandas descritas na literatura⁴⁵.

5.2.2 Preparação do composto *t*-butilnitroso

Num balão de 500 mL, dotado de três bocas e equipado com funil de adição com equalizador de pressão, condensador de refluxo e agitação mecânica, adicionamos 212 mL (2 mol) de *t*-butilamina, 8,0g de tungstato de sódio e 100 mL de água. Mantivemos a solução sob forte agitação e resfriada por um banho de gelo, de modo que a temperatura se mantivesse a aproximadamente 5°C. Carregamos então o funil com 240 mL (2 mol) de peróxido de hidrogênio 30% e

adicionamos gota a gota, por aproximadamente 2 horas, de modo que a temperatura se mantivesse entre 15-20°C. Após a adição, mantivemos a agitação por mais 30 minutos, numa faixa de temperatura próxima a 25°C. Percorrido este tempo, adicionamos 6g de cloreto de sódio, no intuito de quebrar a emulsão formada. Separamos a fase orgânica, de coloração azul escura, e a lavamos com uma solução de ácido clorídrico diluído. Secamos a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtramos e a destilamos. Na fração que destila a 55°C, coletamos 41,2 g (23% de rendimento) do monômero do composto *t*-butilnitroso, azul escuro, que se solidifica ao respectivo dímero, que, por sua vez, se apresenta sob a forma de cristais incolores. Caracterizamos o produto por espectroscopia na região do infravermelho, e observamos as mesmas bandas descritas na literatura⁴⁶.

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

Numa ampola de vidro, adicionamos 0,028 mol do dímero do composto *t*-butilnitroso e 0,055 mol do *t*-butilisocianeto. A ampola foi selada, e a deixamos num banho de silicone, sob aquecimento (aproximadamente 70°C). Após 76 horas, notamos o desaparecimento da coloração azul, indicando consumo do composto nitroso, e, conseqüentemente, término da reação. Abrimos então a ampola, e destilamos a solução à pressão reduzida. Isolamos 7,76g (rendimento de 83%) da diaziridinona, na fração coletada a aproximadamente 48°C, a 10 mmHg. Caracterizamos por espectroscopia na região do infravermelho, RMN ¹H e ¹³C, e obtivemos resultados semelhantes àqueles descritos na literatura¹⁷.

5.3 Reações da 1,2-di-*t*-butildiaziridinona

5.3.1 Reações entre **1a** e diois

*Procedimento geral para reações entre **1a** e diois*

Num balão de 25 mL, inicialmente introduzimos 10 mL de acetona. Em seguida, adicionamos quantidades estequiométricas do diol e di-*t*-butildiaziridinona. Após isto, adicionamos 1 mol % de dicloreto de cobalto e mantivemos a mistura sob agitação.

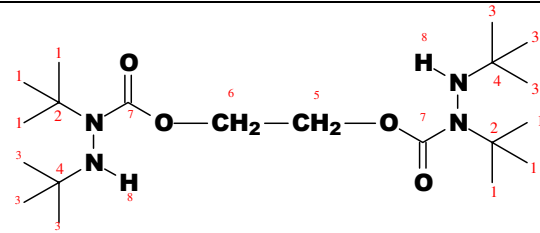
Acompanhamos as reações por espectroscopia de infravermelho, baseando-nos no desaparecimento do sinal referente à carbonila da diaziridinona, em aproximadamente 1856 cm^{-1} . Como os produtos consistiam de líquidos viscosos, utilizamos janelas de KBr para a obtenção dos espectros.

Terminadas as reações, o solvente foi evaporado, e o conteúdo do balão, eluído através de uma coluna cromatográfica com cerca de 15 cm de altura por 1 cm de diâmetro interno, onde utilizamos alumina como fase estacionária e misturas de clorofórmio e éter de petróleo como fase móvel. Finalmente, caracterizamos o produto por infravermelho, análise elementar e RMN de ^1H e ^{13}C .

*Reação de **1a** com etilenoglicol na proporção 2:1*

Para realizar esta reação, utilizamos 8 mmol de diaziridinona e 4 mmol de etilenoglicol. Três dias após o início da reação, obtivemos o produto **52b**, num rendimento de 80%. Este produto foi isolado à partir de uma purificação através de cromatografia em coluna, na fração que eluiu quando a fase móvel continha 7% de clorofórmio. Diversos dados obtidos para o produto **52b** estão listados a seguir (tabela 20).

Tabela 20: Resultados experimentais para 52b

Estrutura de <u>52b</u>						
Tempo de reação	3 dias					
Aspecto	óleo incolor					
Rendimento	80%					
IV (filme): ν (cm^{-1})	3412 (NH); 2956 (CH); 1696 (C=O);					
^1H -RMN (CDCl_3/TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1.4	3	1.0	5	4.2*
	2	-	4	-	6	4.3*
^{13}C -RMN (CDCl_3)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29.2	3	28.5	5	61.9
	2	60.2	4	54.7	6	62.4
a.e. encontrado	C (59,61%), N (13,97%) e H (10,51%)					
a.e. esperado	C (59,67%), N (13,92%) e H (10,52%)					

Reação de 1a com etilenoglicol na proporção 1:1

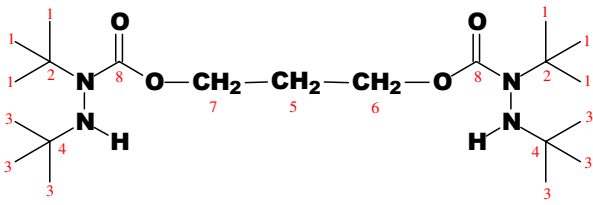
Nesta reação utilizamos 8 mmol (0,446 mL) de etilenoglicol e 8 mmol (1,568 mL) de di-*t*-butildiaziridinona. Conseguimos isolar o produto após três dias de reação, na fração que eluiu quando a fase móvel continha 7% de CHCl_3 e 93% de éter de petróleo. Novamente isolamos 52b, conforme os dados das técnicas de caracterização indicaram. Os resultados experimentais foram bem próximos àqueles mostrados na **tabela 20**.

*Reação de **1a** e 1,3-propanodiol na proporção 2:1*

Para que se efetuasse a reação 2:1, adicionamos 8 mmol de di-*t*-butildiaziridinona (1,568 mL) e 4 mmol (0,288 mL) de 1,3-propanodiol. Após três dias, a banda da carbonila da diaziridinona estava ausente, indicando que o reagente fora consumido.

Purificamos o produto da reação, **52a**, por cromatografia em coluna, com uma mistura contendo 5% de clorofórmio e 95% de éter de petróleo, e obtivemos um rendimento de 80%. Os dados experimentais obtidos estão mostrados a seguir, na **tabela 21**.

Tabela 21: Dados experimentais para **52a**

Estrutura de 52a								
Tempo de reação	3 dias							
Aspecto	óleo incolor							
Rendimento	80%							
IV (filme): ν (cm ⁻¹)	3400 (NH); 2962 (CH); 1698 (C=O);							
¹ H-RMN, (CDCl ₃ /TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1.0	3	1.3	5	2.1*	7	4.3*
	2	-	4	-	6	4.1*	-	-
¹³ C-RMN, (CDCl ₃)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29.4	3	28.6	5	27.0	7	62.5
	2	60.1	4	54.8	6	62.5	8	161.7
a.e. encontrado	C (60,60%), N (13,38%) e H (10,69%)							
a.e. esperado	C (60,54%), N (13,45%) e H (10,65%)							

*Reação de **1a** e 1,3-propanodiol na proporção 1:1*

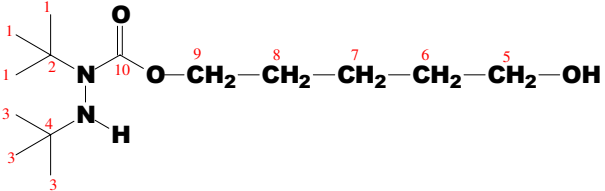
Nesta reação, adicionamos 4 mmol (0,784 mL) de diaziridinona e 4 mmol (0,288 mL) de 1,3-propanodiol. Após três dias a diaziridinona foi totalmente consumida.

Purificamos o produto da reação utilizando uma coluna cromatográfica contendo 5% de CHCl₃ e o restante em éter de petróleo. Os dados que obtivemos das técnicas de caracterização indicaram que novamente havíamos isolado **52a**, num rendimento de 80%. Os demais dados experimentais também foram concordantes.

*Reação de **1a** com 1,5-pentanodiol na proporção 2:1*

Para esta reação, utilizamos 4 mmol (0,416 mL) de 1,5-pentanodiol e 8 mmol (1,568 mL) de di-*t*-butildiaziridinona. O tempo de reação foi de 4 dias. O conteúdo do balão foi passado em coluna cromatográfica com diversas misturas de CHCl₃ e éter de petróleo. Com 20% de CHCl₃ foi obtido o produto **53**, resultante do ataque nucleofílico do oxigênio do diol ao carbono carbonílico de uma molécula de diaziridinona, num rendimento de 75%. Na **tabela 22** estão os dados experimentais obtidos para o produto.

Tabela 22: Dados obtidos para 53

Estrutura de <u>53</u>						
Tempo de reação	4 dias					
Aspecto	óleo incolor					
Rendimento	75%					
IV (filme): ν (cm^{-1})	3376 (NH); 2960 (CH); 1679 (C=O);					
^1H -RMN (CDCl_3/TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1.0	4	-	7	1.5*
	2	-	5	4.0*	8	1.6*
	3	1.3	6	1.6*	9	4.1*
^{13}C -RMN (CDCl_3)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	28.3	5	62.5	9	62.5
	2	59.7	6	28.5	10	161.5
	3	29.1	7	22.7		
	4	54.5	8	29.1		
a.e. encontrado	C (61,23%), N (10,23%) e H (11,07%)					
a.e. esperado	C (61,28%), N (10,21%) e H (11,02%)					

Reação de 1a com 1,5-pentanodiol na proporção 1:1

Utilizamos 4 mmol (0,416 mL) de 1,5-pentanodiol e 4 mmol (0,784 mL) de 1,2-di-*t*-butildiaziridinona. Após 4 dias observamos o término da reação, e purificamos o produto eluindo-o numa coluna cromatográfica. Quando a mistura da fase móvel continha 20% de clorofórmio obtivemos 53, conforme nos mostraram os resultados das técnicas de caracterização. Os resultados foram próximos àqueles já descritos na **tabela 22**.

5.3.2 Tentativas de reação entre 1a e poliois

Procedimento geral para reação de 1a com poliois

Inicialmente, introduzimos 10 mL de acetona num balão de 50 mL. Em seguida, adicionamos 2 mmol de cada um dos reagentes (diaziridinona e poliol), acompanhados de 1 mol % de CoCl_2 . Colocamos então a mistura sob agitação.

Pretendíamos efetuar reações entre 1,2-di-*t*-butildiaziridinona e frutose, e também, com ácido ascórbico. Infelizmente, estes substratos são insolúveis em solventes orgânicos e foram recuperados inalterados. Isto impediu, até o momento, o estudo de suas reações com diaziridinona.

5.3.3 Reações entre 1a e tiois

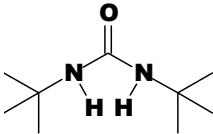
Procedimento para reação com tiois

Primeiramente, introduzimos num balão de 50 mL, 10 mL de acetona como solvente. Em seguida, adicionamos 2 mmol do tiol e, logo depois, 4 mmol (0,784 mL) de di-*t*-butildiaziridinona. Após isto, acrescentamos uma quantidade catalítica de dicloreto de cobalto e o sistema foi mantido sob agitação.

Após 20 dias, a reação havia terminado e o meio consistia de um sobrenadante verde, e sólidos esbranquiçados. A partir do sobrenadante, obtivemos sólidos brancos, cristalinos, finamente divididos e com formato de agulhas. Foram feitas pastilhas de KBr contendo os dois grupos de sólidos obtidos, e evidenciamos através da espectroscopia de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C , medida de ponto de fusão e análise elementar que consistiam de 1,3-di-*t*-butiluréia, 19a, resultante da oxidação do heterociclo. A **tabela 23**, logo adiante, mostra de maneira sucinta estes e outros dados experimentais.

Os resultados das tentativas de reação entre di-*t*-butildiaziridinona e 1,2-etanoditiol, e entre di-*t*-butildiaziridinona e etanotiol, mostraram que não ocorre reação entre estas espécies. Assim, as reações com tiois foram descartadas do trabalho.

Tabela 23: Dados experimentais para 19a, obtido nas reações com tiois

Estrutura de <u>19a</u>	
Tempo de reação	20 dias
Aspecto	sólido branco, com grãos em formato de agulhas e finamente dividido
Rendimento	40 – 45%
IV (KBr): ν (cm ⁻¹)	3358 (NH); 1634 (C=O);
¹ H-RMN (CDCl ₃ /TMS, ppm)	<i>t</i> -butil: 0.01 e 1.3; NH: 4.0;
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , ppm)	C prim. 29.6; C quart. 50.3; C=O: 168.3
a.e. encontrado	C (62,57%), H (11,61%), N (16,23%)
a.e. esperado	C (62,73%), H (11,71%), N (16,27%)

5.3.4 Reações entre 1a e diaminas

Procedimento para reações com diaminas

O procedimento foi semelhante ao das reações anteriores quanto à adição de solventes e catalisador, vidrarias e acompanhamento da reação. Adicionamos 2 mmol da diamina (etilenodiamina ou propanodiamina) e 2 mmol (0,392 mL) de diaziridinona. Após 3h de reação ocorreu a formação de um sólido marrom alaranjado, que foi separado do sobrenadante e identificado por infravermelho e

análise elementar como sendo o complexo tris(diaminoalquil)cobalto(III), obtido em rendimento quantitativo. A diaziridinona permaneceu inalterada (**tabela 24**).

Tabela 24: Dados obtidos para tris(diaminoalquil)cobalto(III)

tris(diaminoalquil)cobalto(III)	
Tempo de reação	3 horas
Aspecto	sólido marrom alaranjado
Rendimento	100%
IV (KBr): ν (cm ⁻¹) (diaminopropano)	3400 (NH); 2914 (CH);
a.e. encontrado (etilenodiamina)	C (31,84%); N (37,05%); H (5,27%)
a.e. esperado (etilenodiamina)	C (31,71%); N (36,98%); H (5,32%)
a.e. encontrado (diaminopropano)	C (40,19%); N (31,17%); H (6,44%)
a.e. esperado (diaminopropano)	C (40,14%); N (31,21%); H (6,37%)

5.3.5 Reações entre 1a e ácidos carboxílicos

Procedimento geral para reações com ácidos carboxílicos

Introduzimos, num balão de 50 mL, 10 mL de acetona, 2 mmol de diaziridinona (0,34g), e, em seguida, 2 mmol do ácido carboxílico. Mantivemos o sistema sob agitação magnética por 3-4 horas. Após isto, o solvente foi evaporado e obtivemos um sólido branco.

Esta mistura sólida foi separada por coluna cromatográfica de 15 cm de altura por 1 cm de espessura, contendo alumina neutra como fase estacionária, e eluindo-se os produtos com misturas de clorofórmio/éter de petróleo em diversas proporções. Com 2% e 21% de CHCl₃, obtivemos produtos com alto grau de pureza.

Acompanhamos as reações através do espectro de absorção na região do infravermelho, e o produto obtido continha duas bandas próximas de 1600 cm^{-1} , que equivalem a um par de carbonilas.

Realizamos o mesmo tipo de reação utilizando dicloreto de cobalto como catalisador. Isolamos sólidos verdes, que foram purificados em coluna cromatográfica semelhante à já descrita. Foram obtidos os correspondentes espectros de infravermelho e RMN, e realizamos medida de ponto de fusão. Realizamos todos estes procedimentos utilizando os ácidos fórmico, fenilacético, propiônico e *t*-butilacético, e pelo fato de seus procedimentos de reação não diferirem do procedimento geral, estão omissas as descrições de procedimento experimental para cada um deles.

Nas reações realizadas na ausência de CoCl_2 , obtivemos produtos resultantes do ataque nucleofílico de uma molécula de ácido a uma de diaziridinona. Alguns dados experimentais obtidos para estes produtos estão mostrados nas tabelas de **25** a **28**.

Tabela 25: Dados experimentais para 58b, obtido da reação de 1a com ácido fórmico

Estrutura de <u>58b</u>						
Tempo de reação	3 horas					
Aspecto	sólido branco					
Rendimento	70%					
IV (KBr): ν (cm ⁻¹)	3430 (NH); 2973 (CH); 1701 e 1661 (C=O);					
¹³ C-RMN (CDCl ₃ /TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29.2	3	29.8	5	165.8
	2	60.7	4	54.9	6	165.8
¹ H-RMN (CDCl ₃)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1.1	4	-	7	8.7
	2	-	5	-	8	4.3
a.e. encontrado	C (55,59%); N (12,91%); H (9,39%)					
a.e. esperado	C (55,53%); N (12,95%); H (9,32%)					

Tabela 26: Dados experimentais para 58c, obtido da reação de 1a com ácido propiônico

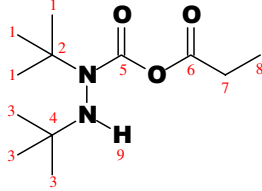
Estrutura de <u>58c</u>						
Tempo de reação	3 horas					
Aspecto	sólido branco					
Rendimento	75%					
IV (KBr): ν (cm^{-1})	3400 (NH); 2976 (CH); 1702 e 1626 (C=O);					
^1H -RMN (CDCl_3/TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1.1	7	2.6*	9	2.4*
	3	1.4	8	2.5*	10	5.0
^{13}C -RMN (CDCl_3)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29.1	4	59.5	7	28.0
	2	55.1	5	179.6	8	10.5
	3	30.0	6	180.8		
a.e. encontrado	C (59,21%); N (11,52%); H (9,59%)					
a.e. esperado	C (59,23%); N (11,51%); H (9,53%)					

Tabela 27: Dados experimentais para 58d, obtido a partir da reação de 1a com ácido fenilacético

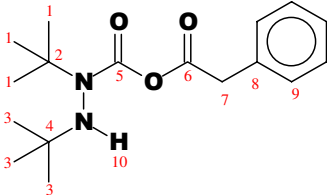
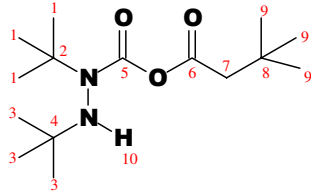
Estrutura de <u>58d</u>						
Tempo de reação	4 horas					
Aspecto	sólido branco					
Rendimento	75%					
IV (KBr): ν (cm^{-1})	3411 (NH); 2986 (CH); 1702 e 1626 (C=O);					
^1H -RMN (CDCl_3/TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM		
	1	1.2	7	3.6*		
	3	1.4	9	7.3		
^{13}C -RMN (CDCl_3)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29.2	4	59.7	7	43.5
	2	55.5	5	177.1	8	136.6
	3	29.4	6	177.1	9	126.4 a
						129.3
a.e. encontrado	C (67,60%); N (9,21%); H (8,29%)					
a.e. esperado	C (67,52%); N (9,26%); H (8,33%)					

Tabela 28: Dados experimentais para 58a, obtido a partir da reação de 1a com ácido *t*-butilacético

Estrutura de <u>58a</u>						
Tempo de reação	3 horas					
Aspecto	sólido branco					
Rendimento	100%					
IV (filme): ν (cm^{-1})	3400 (ombro; NH); 2944 (CH); 1700 e 1615 (C=O);					
^1H -RMN (CDCl_3/TMS)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	1.1	4	-	7	2.0
	2	-	5	-	9	1.4
	3	1.0	6	-	10	3.0
^{13}C -RMN (CDCl_3)	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM	ATRIB.	PPM
	1	29.6	4	59.9	7	48.5
	2	48.6	5	178.5	9	30.2
	3	24.6	6	178.5		
a.e. encontrado	C (63,50%), N (9,83%), H (10,68%)					
a.e. esperado	C (63,57%), N (9,88%), H (10,67%)					

Nas reações realizadas na presença de CoCl_2 , obtivemos (exceto para o ácido *t*-butilacético, onde uréia foi o único e quantitativo produto) produtos resultantes do ataque nucleofílico do ácido ao heterociclo, tais como os caracterizados anteriormente, acompanhados de di-*t*-butiluréia. Nestas condições, obtivemos para o ácido fórmico: 50% de rendimento para 58b e 48% de rendimento para a uréia 19a; para o ácido propiônico: 55% de rendimento para 58c e 40% de rendimento para 19a; para o ácido fenilacético: 50% de rendimento para 58d e 50% de rendimento para 19a (tabela 29).

Tabela 29: Rendimentos nas reações entre 1a e ácidos, na presença de CoCl₂

ácido	produto	rendimento produto	rendimento <u>19a</u>
fórmico	<u>58b</u>	50%	48%
propiónico	<u>58c</u>	55%	40%
fenilacético	<u>58d</u>	50%	50%

5.3.6 Reações entre 1a e diácidos

Procedimento geral para reação entre 1a e diácidos

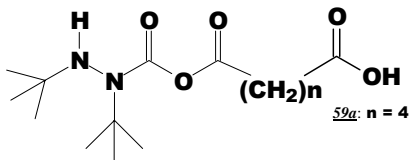
Mantivemos por 1 dia de agitação 10 mL de acetona, 2 mmol do diácido e 2 ou 4 mmol de di-*t*-butildiaziridinona. Após isto, evaporamos o solvente e os produtos obtidos receberam um tratamento adequado para cada caso.

Reação de 1a com ácido adípico na proporção 1:1

Primeiramente, adicionamos ao solvente 2 mmol (0,292 g) do ácido e 2 mmol da diaziridinona. Após 3 horas, evaporamos o solvente e obtivemos um sólido espumoso branco, insolúvel em CDCl₃. Caracterizamos o conteúdo reacional apenas por infravermelho, em pastilha de KBr, e análise elementar. Realizamos a mesma reação na presença de cloreto de cobalto; purificamos a mistura formada por cromatografia em coluna e obtivemos um produto análogo àqueles obtidos na

ausência de dicloreto de cobalto, além da 1,3-di-*t*-butiluréia. Os dados experimentais obtidos para o produto, **59a**, estão listados na **tabela 30**, a seguir.

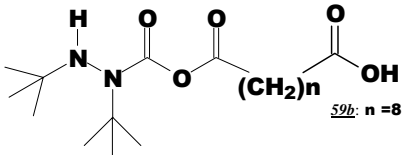
Tabela 30: Dados experimentais obtidos para **59a**

Estrutura de 59a	
Tempo de reação	1 dia
Aspecto	sólido branco
Rendimento	95%
IV (filme): ν (cm ⁻¹)	3400 (NH); 2952 (CH); 1750 a 1600 (C=O);
a.e. encontrado	H (2,68%), C (27,09%) e N (9,40%)
a.e. esperado	H (2,72%), C (27,00%) e N (9,46%)

Reação de 1a com ácido adípico na proporção 2:1

Realizamos essa reação na ausência de CoCl₂, e o procedimento foi bastante semelhante ao de sua análoga 1:1. Obtivemos um produto resultante do ataque de cada grupo ácido a uma molécula de diaziridinona, conforme pudemos constatar por espectroscopia na região do infravermelho e análise elementar. Os dados experimentais obtidos para o produto, **59b**, estão listados na **tabela 31**, a seguir.

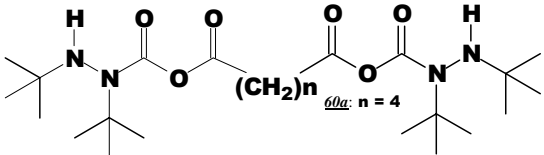
Tabela 31: Dados experimentais obtidos para 59b

Estrutura de <u>59b</u>	
Tempo de reação	1 dia
Aspecto	sólido branco
Rendimento	95%
IV (filme): ν (cm^{-1})	3400 (NH); 2904 (CH); 1780 a 1600 (C=O);
a.e. encontrado	C (59,69%), H (8,75%) e N (11,61%)
a.e. esperado	(59,73%), H (8,77%) e N (11,61%)

Reação de 1a com ácido sebácico na proporção 1:1

Pesamos 2 mmol (0,404g) de ácido sebácico e o dissolvemos previamente em acetona. Essa solução foi transferida para um balão que já continha diaziridinona em cerca de 5 mL do solvente. Mantivemos o sistema sob agitação magnética e 3 horas mais tarde, obtivemos um sólido branco e granuloso. Devido a sua insolubilidade em CDCl_3 , caracterizamos o produto apenas por infravermelho e análise elementar, e constatamos que se tratava do produto resultante do ataque de apenas um grupo ácido ao carbono carbonílico de 1a. Os dados experimentais obtidos para o produto, 60a, estão listados na **tabela 32**, a seguir.

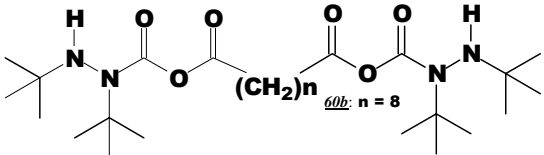
Tabela 32: Dados experimentais obtidos para 60a

Estrutura de <u>60a</u>	
Tempo de reação	1 dia
Aspecto	sólido branco
Rendimento	93%
IV (Nujol): ν (cm^{-1})	3350 (NH); 2970 (CH); 1720 a 1600 (C=O);
a.e. encontrado	C (61,29%), H (9,70%) e N (7,55%)
a.e. esperado	C (61,26%), H (9,74%) e N (7,52%)

Reação de 1a com ácido sebácico na proporção 2:1

O procedimento desta reação é semelhante ao anterior, diferindo apenas na quantidade de diaziridinona. Após a evaporação do solvente, obtivemos um abundante líquido esbranquiçado e viscoso, com uma pequena quantidade de sólidos brancos misturados. Os espectros de IV e RMN e a análise elementar indicaram que se tratava do produto resultante do ataque de cada grupo carboxílico do diácido a uma molécula de 1a. O sólido escasso foi identificado por IV e análise elementar como sendo o mesmo produto que obtivemos na reação 1:1. Os dados experimentais obtidos para o produto, 60b, estão listados na **tabela 33**, a seguir.

Tabela 33: Dados experimentais obtidos para 60b

Estrutura de <u>60a</u>	
Tempo de reação	1 dia
Aspecto	sólido branco
Rendimento	90%
IV (filme): ν (cm ⁻¹)	3400 (NH); 2962 (CH); 1800 a 1650 (C=O);
a.e. encontrado	C (62,01%), N (10,32%), H (10,07%)
a.e. esperado	C (61,96%), N (10,32%), H (10,03%)

Nas reações efetuadas na presença de 1 mol % de dicloreto de cobalto, alcançamos um rendimento próximo a 50% para os produtos resultantes do ataque nucleofílico, e o restante em uréia.

5.3.7 Tentativas de reação entre 1a e aminoácido

Procedimento para reação com alanina

Num balão de 100 mL, adicionamos 10 mL de acetona, 2 mmol (0,18g) de alanina e 2 mmol (0,34g) de diaziridinona. Colocamos o sistema sob agitação magnética e observamos que não ocorreu a dissolução da alanina. Repetimos a reação, desta vez utilizando uma mistura de acetona e água como solvente. Após um dia, precipitamos com EtOH o conteúdo reacional, e obtivemos novamente a alanina inalterada.

5.4 Tentativas de transformação de 53

5.4.1 Procedimento para tentativa de ciclização intramolecular de 53

Tentativa de ciclização térmica de 53

Montamos um sistema dotado de placa de aquecimento, banho de óleo de silicone, balão de 50 mL, condensador de bola e agitação magnética. Primeiramente, utilizamos acetona (P.E = 56°C) como solvente. Dissolvemos 4 mmol de 53 em 35 mL de acetona e mantivemos o sistema em refluxo por 3 horas. Acompanhamos a reação por cromatografia em placa e espectroscopia de infravermelho, onde não constatamos qualquer alteração.

Decidimos então prolongar por mais 17 horas o refluxo, e ainda assim, não constatamos qualquer mudança nas características iniciais de 53.

Imaginamos que se utilizássemos um solvente de ponto de ebulição mais alto, alguma alteração poderia ocorrer. Realizamos um procedimento idêntico utilizando tolueno (P.E = 110°C). Após 17 horas de refluxo separamos o solvente por destilação a vácuo, e ainda assim, 53 permaneceu inalterado.

Tentativa de ciclização catalítica de 53

Adicionamos 2 mmol de 53 num balão contendo 10 mL de acetona, equipado com agitação magnética. Introduzimos no meio 1 mol % de $\text{RhCOCl}(\text{PPh}_3)_2$. Repetimos o procedimento utilizando $\text{Pd}(\text{acac})_2$ e também, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{norbornadieno})$. Tentamos também realizar a ciclização utilizando 2 mmol de ácido p-toluenossulfônico, e utilizando THF como solvente. Acompanhamos as reações por cromatografia em placa e infravermelho, e não constatamos nem tempos de retenção diferentes e nem o desaparecimento da banda relacionada ao ν_{OH} , que

desapareceria na ocorrência de ciclização. Repetimos as reações sob refluxo em acetona, e novamente recuperamos o composto de partida inalterado.

5.5 Tentativas de transformação de 52

5.5.1 Procedimento para tentativa de reação de 52 com *n*-butilamina

Primeiramente, adicionamos 0,5 mmol de 52 a um balão contendo 10 mL de acetona. Em seguida, adicionamos 1 mmol de *n*-butilamina e mantivemos o sistema sob agitação. Acompanhamos a reação por espectroscopia na região do infravermelho e cromatografia em placa, e notamos que os reagentes se mantiveram inalterados.

5.5.2 Procedimento para tentativa de reação de 52 com cloretos de metais

Num balão contendo 10 mL de acetona e agitador magnético, adicionamos 1 mmol de 52 e 2 mmol de cloreto de cromo (III), dicloreto de cobalto ou cloreto férrico. Tentamos observar se ocorria complexação, mas isolamos os mesmos compostos de partida.

5.5.3 Procedimento para tentativa reação de 52 com complexos de Pd

Adicionamos a um balão contendo 10 mL de acetona 1 mmol de 52 e 1 mmol de $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{norbornadieno})$ ou 2 mmol de $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$. Mantivemos o sistema sob agitação magnética, e não obtivemos qualquer transformação.

5.5.4 Tentativa de ciclização de 52

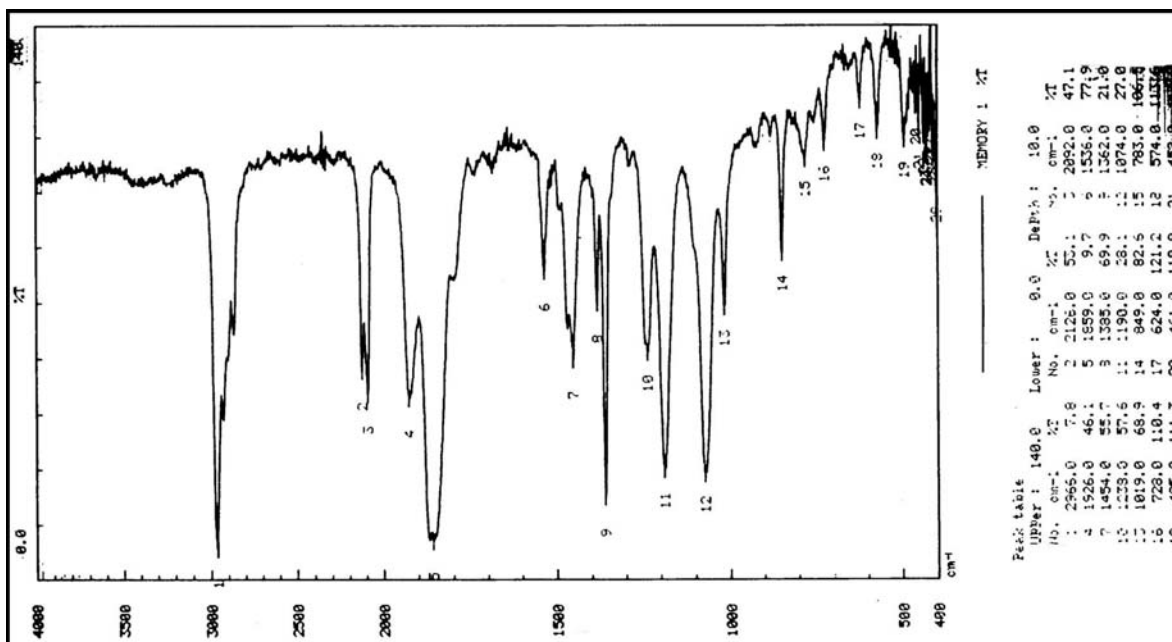
Montamos um sistema dotado de placa de aquecimento, banho de óleo de silicone, balão de 50 mL, condensador de bola e agitação magnética. Utilizamos 20 mL de água destilada como solvente e dissolvemos 2 mmol de 52. Mantivemos o sistema em refluxo. Acompanhamos a reação por cromatografia em placa e espectroscopia de infravermelho, onde não constatamos qualquer alteração. Repetimos o mesmo procedimento utilizando 2 mmol de ácido sulfúrico concentrado dissolvido na água, e ainda assim não observamos qualquer transformação em 52.

6 Referências Bibliográficas

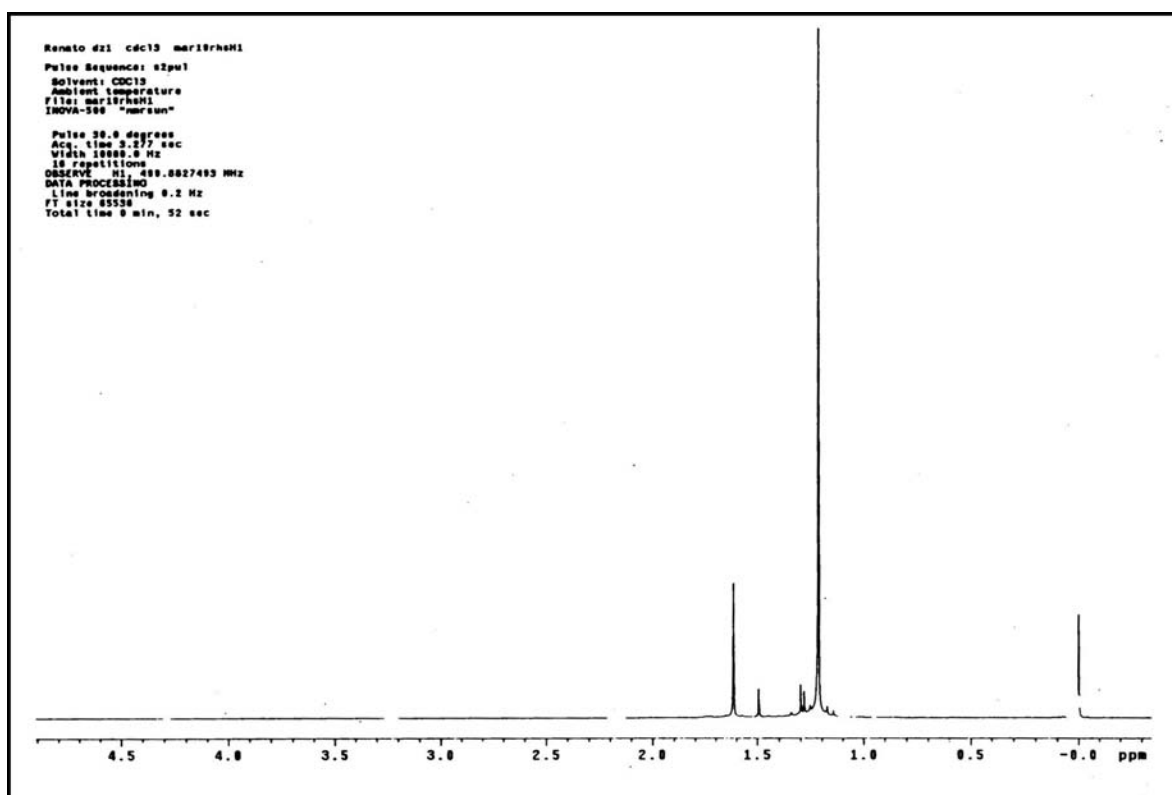
- 1 A. Freund, *Monatsch Chem.* **1882**, 3, 625
- 2 N. H. Cromwell, R. E. Bambury e J. L. Adelfang, *J Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4241
- 3 D. J. Cram e M. J. Hatch, *J. Amer. Chem. Soc.* **1953**, 75, 33
- 4 E. Schimitz, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 127
- 5 S. R. Paulsen, *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 781
- 6 W. D. Emmons, *J. Amer. Soc.* 78, 608 (1956); L. Horner e E. Jurgens, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2184
- 7 A. Rosovsky, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1964**, 19-1, 17
- 8 H. H. Schulubach e V. Franzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 60, 577
- 9 Parcel, R. F., *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1396
- 10 R. M. Acheson *An introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compound*, Copyright 1976 by Wiley & Sons, Inc. 3rd edit., cap 1, pg 5
- 11 M. Baudler, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 755
- 12 D. D. Reynolds e D. L. Fields, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1964**, 19-1, 576
- 13 H. B. Yokelson, A. Millevolte, K. J. Haller e R. West, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1605
- 14 N. Dufour, A. M. Caminade e J. P. Majoral, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4813
- 15 H. Quast, *Heterocycles* **1987**, 14, 1717
- 16 A. G. Brook, Y. K. Koug, A. K. Soxena e J. F. Sawyer, *Organometallics*, **1988**, 7, 2245
- 17 F. D. Greene, J. C. Stowell e W. R. Bergmark, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2254
- 18 F. D. Greene e J. C. Stowell, *J. Amer. Soc.* **1964**, 86, 3569
- 19 F. D. Greene e J. F. Pazos, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2813
- 20 H. Pracejus, M. Kehlen, H. Kehlen, *Tetrahedron* **1965**, 21, 2257
- 21 (a) N. J. Turro e W. B. Hammond, *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, 88, 3673;
(b) J. F. Pazos e F. D. Greene, *ibid.* **1967**, 89, 1030

- 22 I. Lengyel e J. C. Sheehan, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 27; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1968**, 7, 25
- 23 P. E. McGann, J. T. Groves e F. D. Greene, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 5
- 24 L. M. Trefonas e L. D. Cheung, *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 95, 636
- 25 (a) L. E. Sutton, Ed., "Tables of Interatomic Distances 1956-1959", Spec. Publ. No 18, The Chemical Society, Burlington House, London. **1965**, p M26s; (b) S19s – S20s; (c) S21s
- 26 S. F. Nelson, W. C. Hollinsed e J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4461
- 27 J. Trotter, *Acta Crystallogr.* **1959**, 12, 605
- 28 J. M. Pochan, J. E. Baldwin e W. H. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1896
- 29 A. H-J. Wang, I. C. Paul, E. R. talaty e A. E. Dupuy, Jr, *Chem. Communn*, **1972**, 43
- 30 J. G. Burr, Jr. e M. J. S. Dewar, *J. Chem. Soc.* **1954** 1201; A. W. Fort, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2620
- 31 E. F. Ullman e W. J. Fanshawe, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2379; J. P. Chesick, *ibid.* **1963**, 85, 2720; J. A. Deyrup e R. B. Greenwald, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5091
- 32 C. A. Renner e F. D. Greene, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 17
- 33 R. Ohme e E. Schmitz, *Angew Chem.* **1965**, 77, 429
- 34 T. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2531; S. F. Nelson e P. D. Bartlett, *J. Amer. Chem. Soc.* **1966**, 88, 137
- 35 F. D. Greene, W. R. Bergmark e J. G. Pacifici, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2263
- 36 P. F. Santos Filho, C. R. Kaiser e M. A. Momesso, *J. Braz. Chem. Soc.* **1994**, 5, 97
- 37 Y. Ohshiro, M. Komatsu, Y. Yamamoto, K. Takaki e T. Agawa, *Chem. Lett.* **1974**, 4
- 38 Y. Oshiro, M. Komatsu, T. Hirao e T. Agawa, *Heterocycles.* **1981**, 16, 1
- 39 M. Komatsu, Y. Kajihara, M. Kobayashi, S. Itoh e Y. Ohshiro, *J. Org Chem.* **1992**, 57, 26

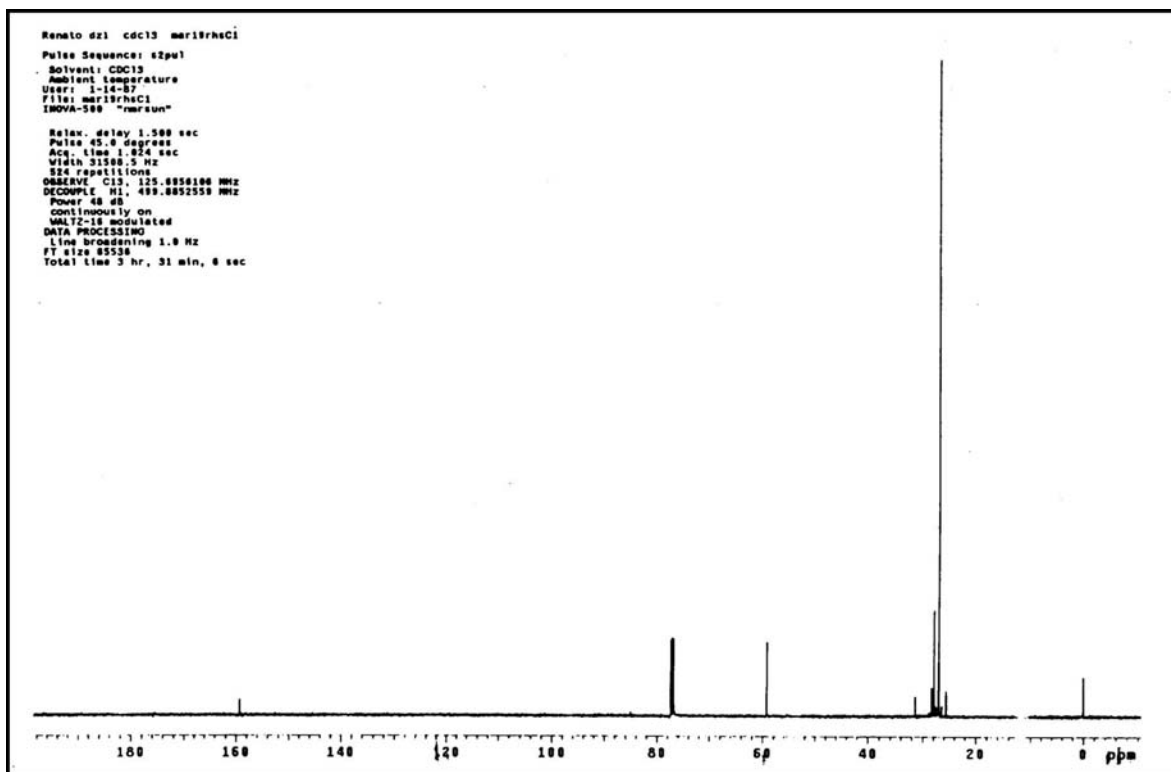
- 40 M. Komatsu, M. Kobayachi, S. Hitoh e Y. Oshiro, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 24
- 41 M. Komatsu, S. Tamambuchi, S. Minakata e Y. Oshihiro, *Heterocycles*. **1999**, 50, 1
- 42 M. Komatsu, N. Salai, A. Hakotani, S. Minakata e Y. Oshiro, *Heterocycles*. **2000**, 52, 2
- 43 P. J. Harrington, “Transition Metals in Total Synthesis” John Wiley & Sons, New York, 1st ed; **1990**
- 44 P. F. Santos Filho e R. H. de Souza, *22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/Livro de Resumos*, **1999**, QO-136, 2
- 45 G. W. Gokel, R. P. Widera e W. P. Weber, *Organic Synth. Coll.* **1988**, 6, 232
- 46 J. C. Stowell, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3055
- 47 P. F. Santos Filho e R. H. de Souza, *21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/Livro de Resumos*, **1998**, QO-020, 2



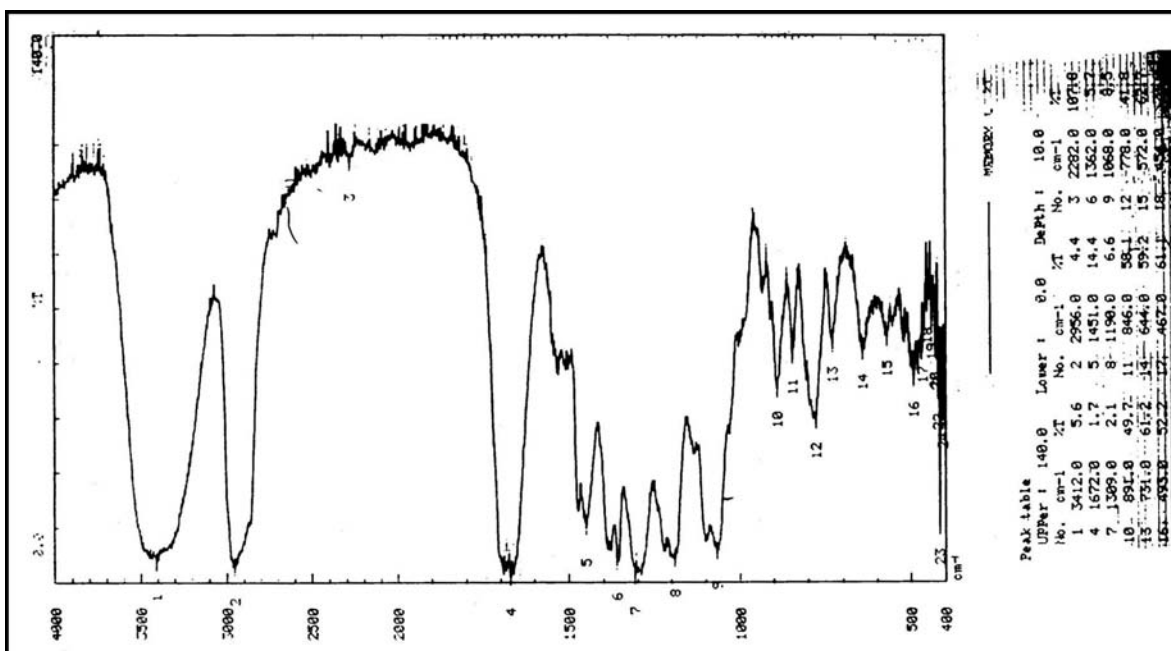
espectro 1: IV de 1a



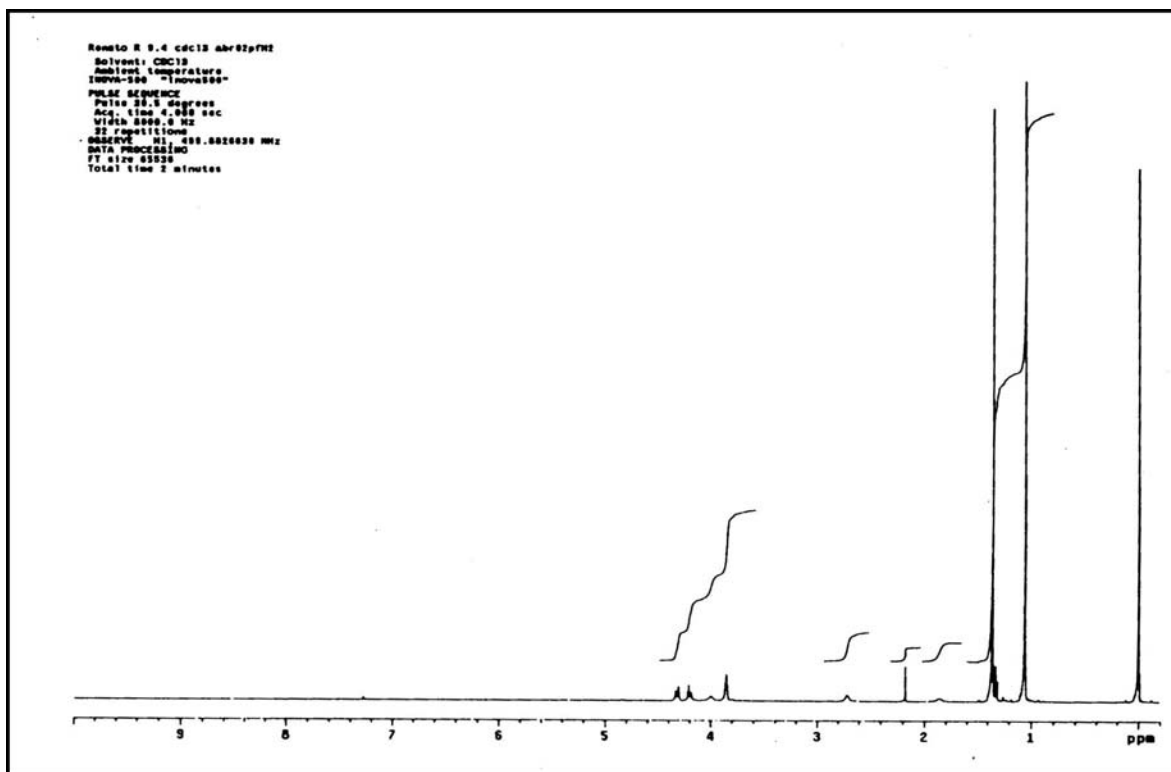
espectro 2: ¹H-RMN de 1a



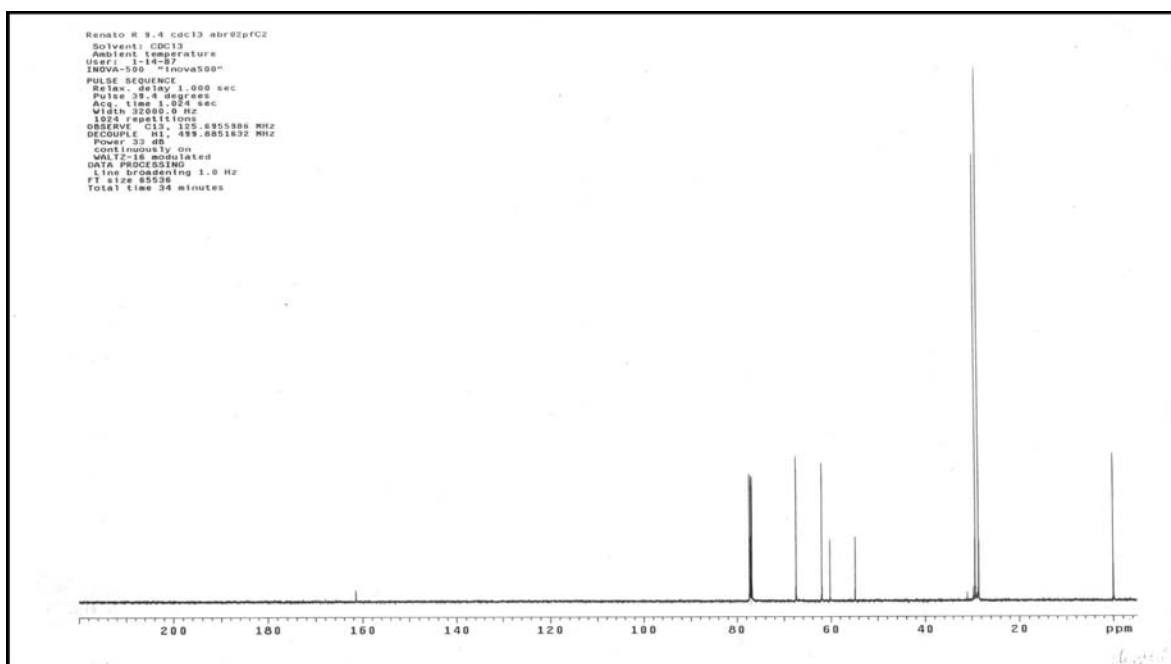
espectro 3: ^{13}C -RMN de 1a



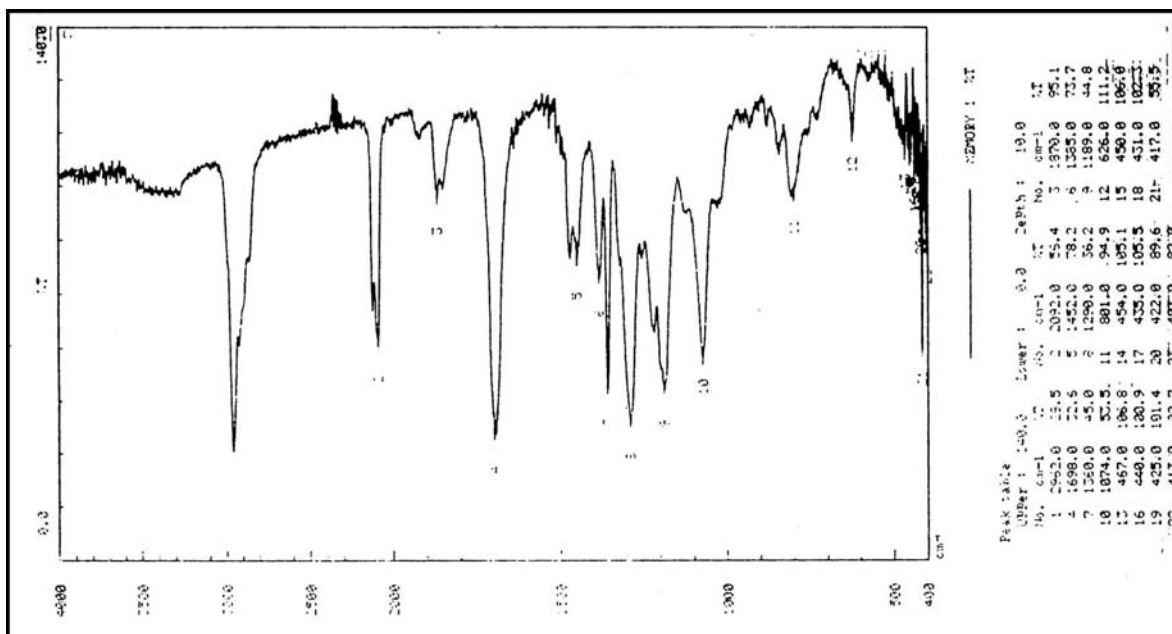
espectro 4: IV de 52b



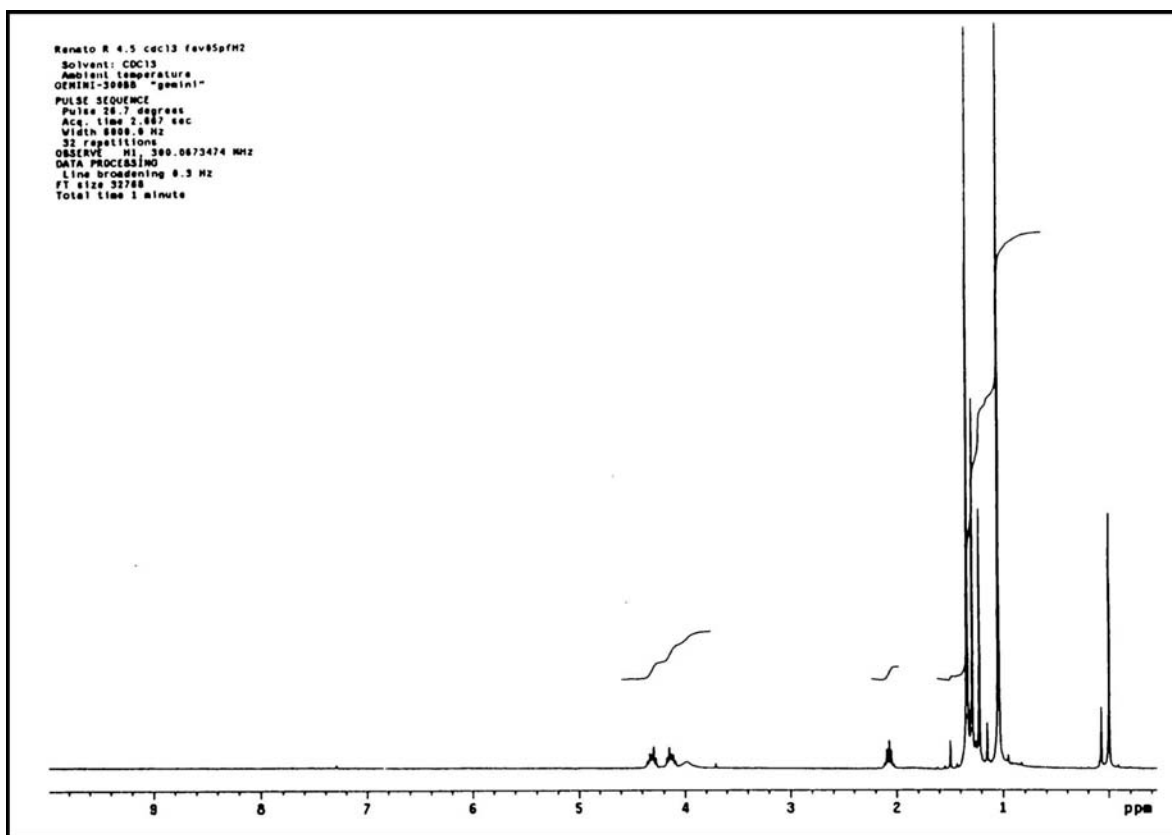
espectro 5: ^1H -RMN de 52b



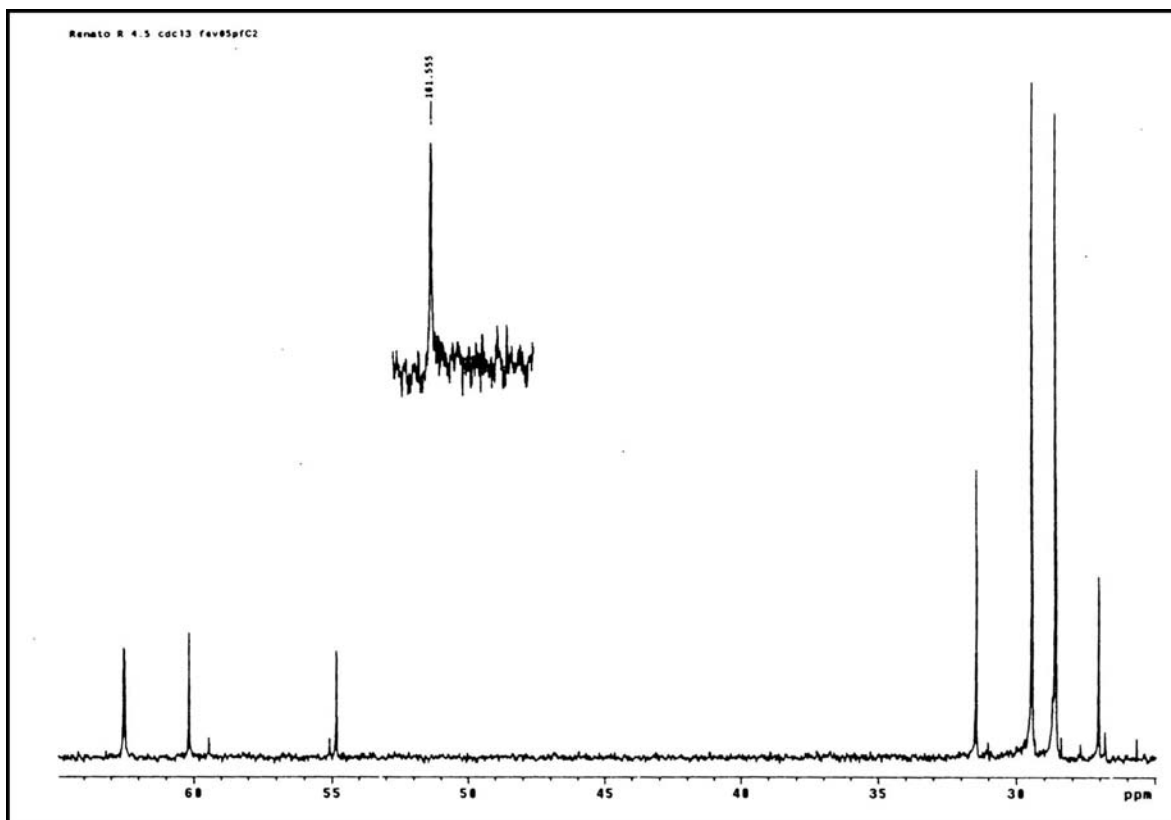
espectro 6: ^{13}C -RMN de 52b



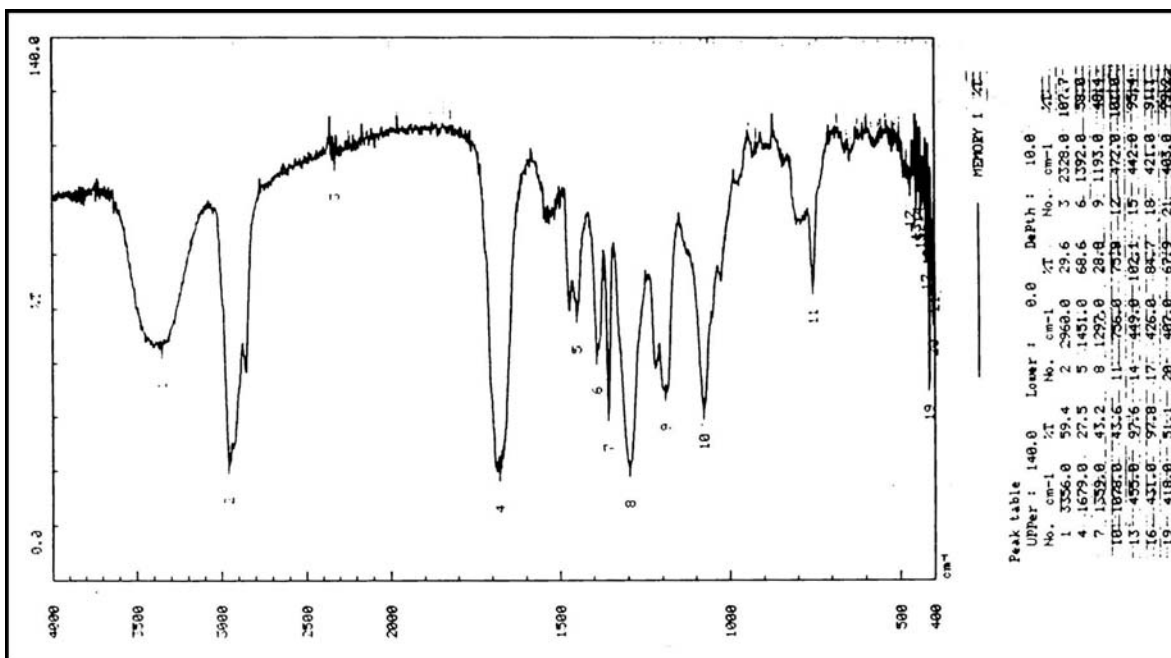
espectro 7: IV de 52a



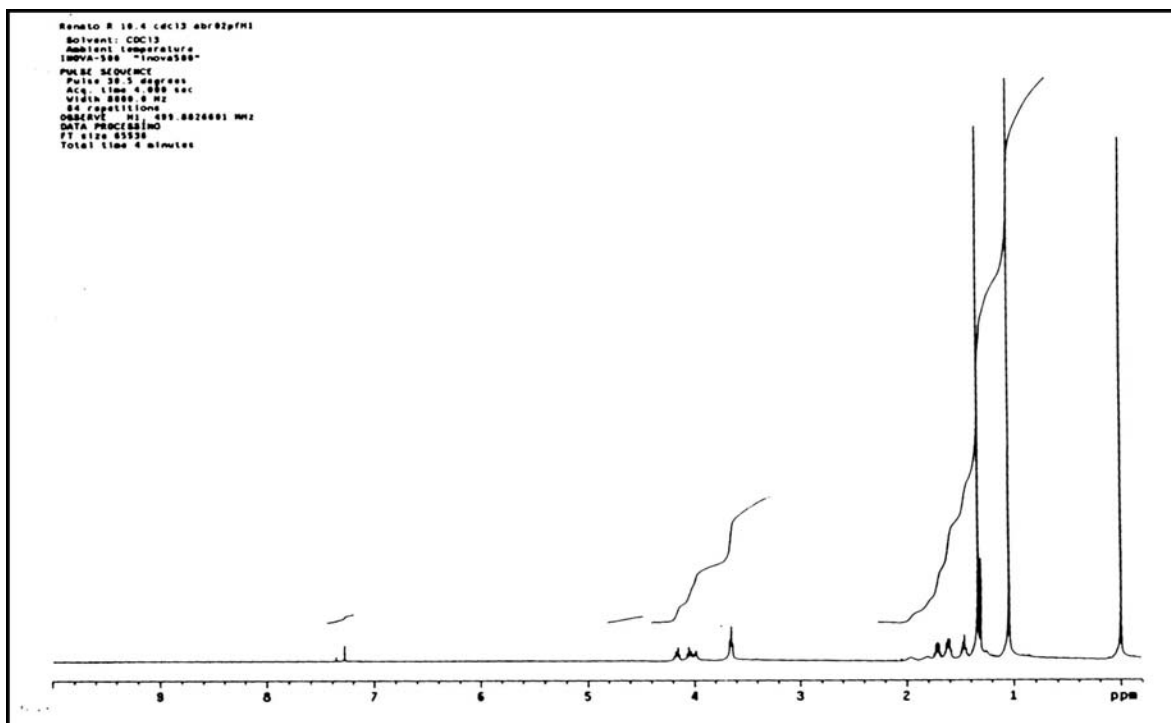
espectro 8: ^1H -RMN de 52a



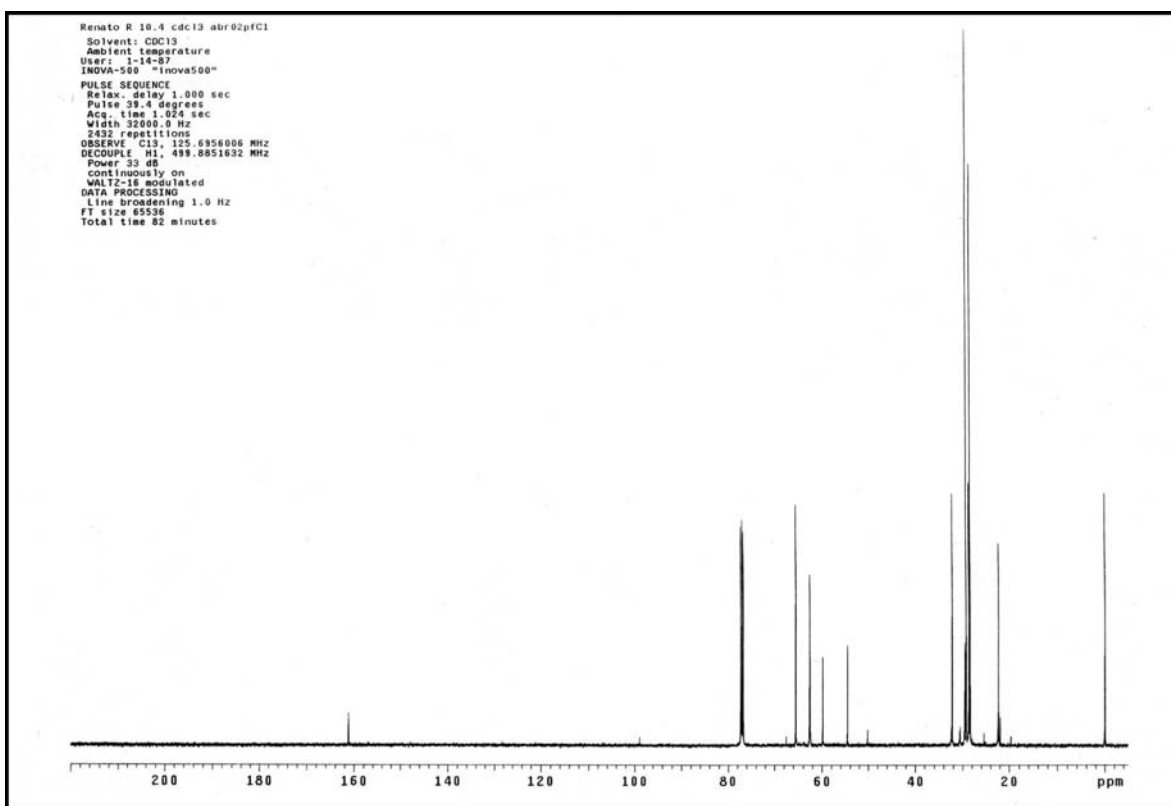
espectro 9: ^{13}C -RMN de 52a



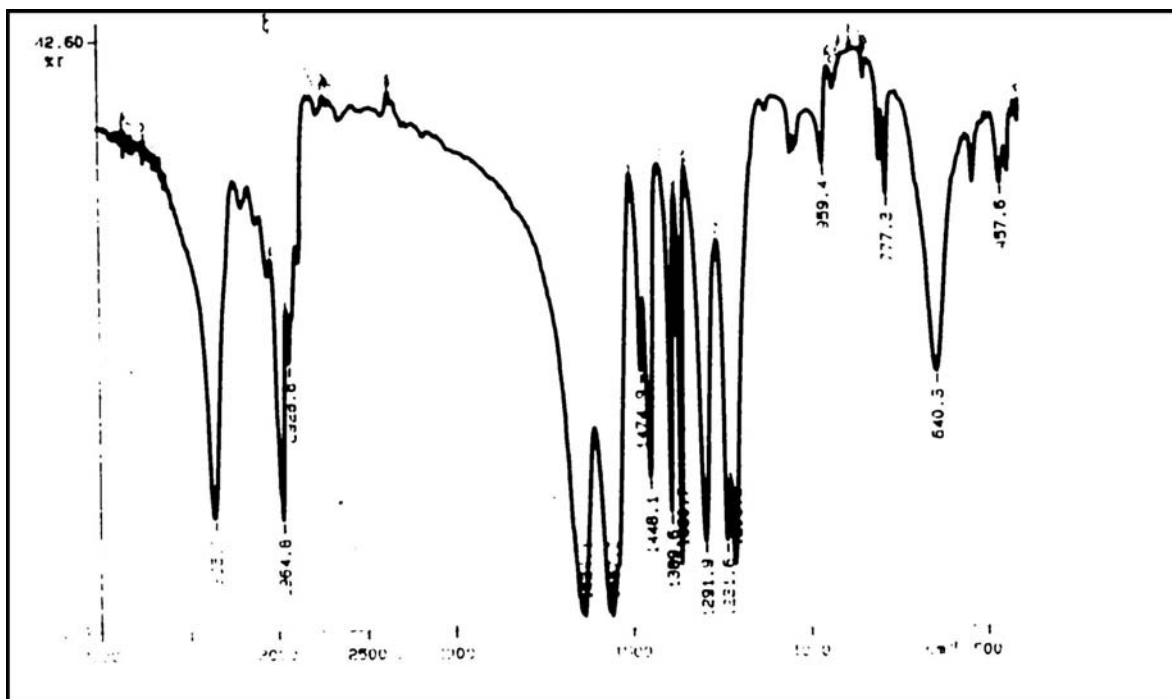
espectro 10: IV de 53



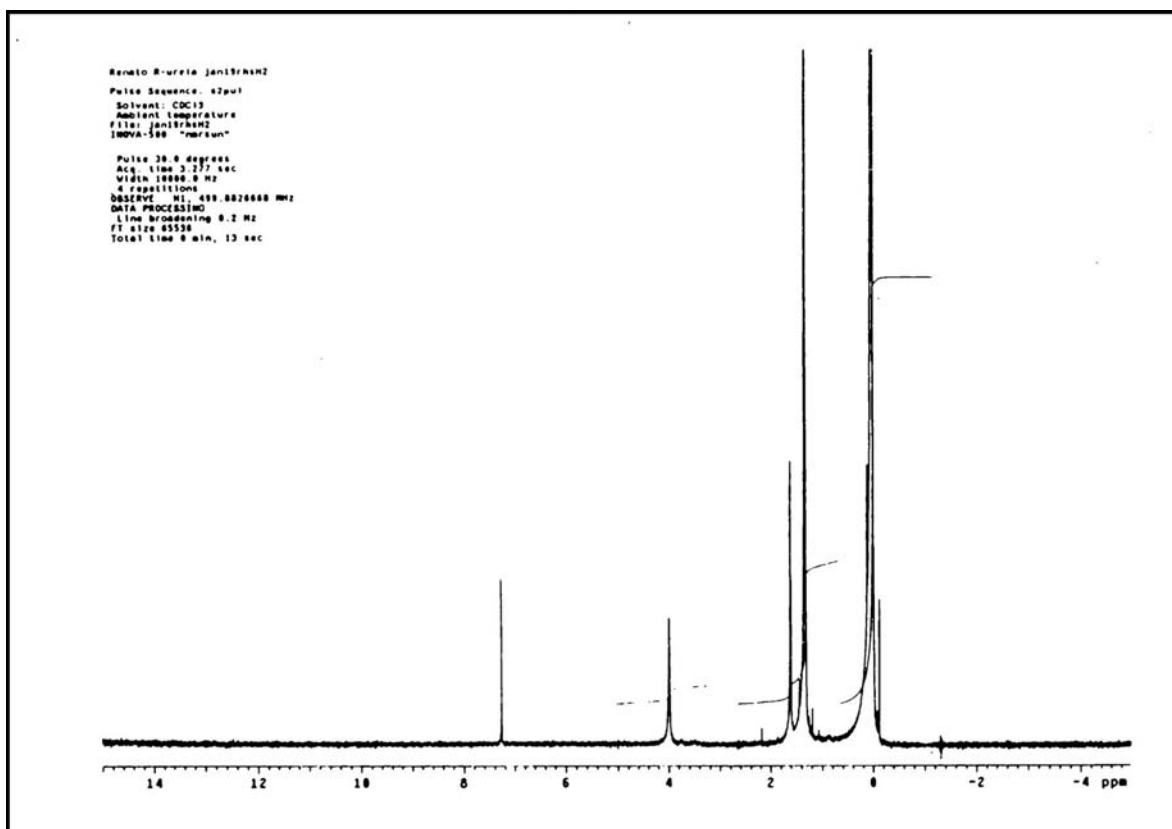
espectro 11: ^1H -RMN de 53



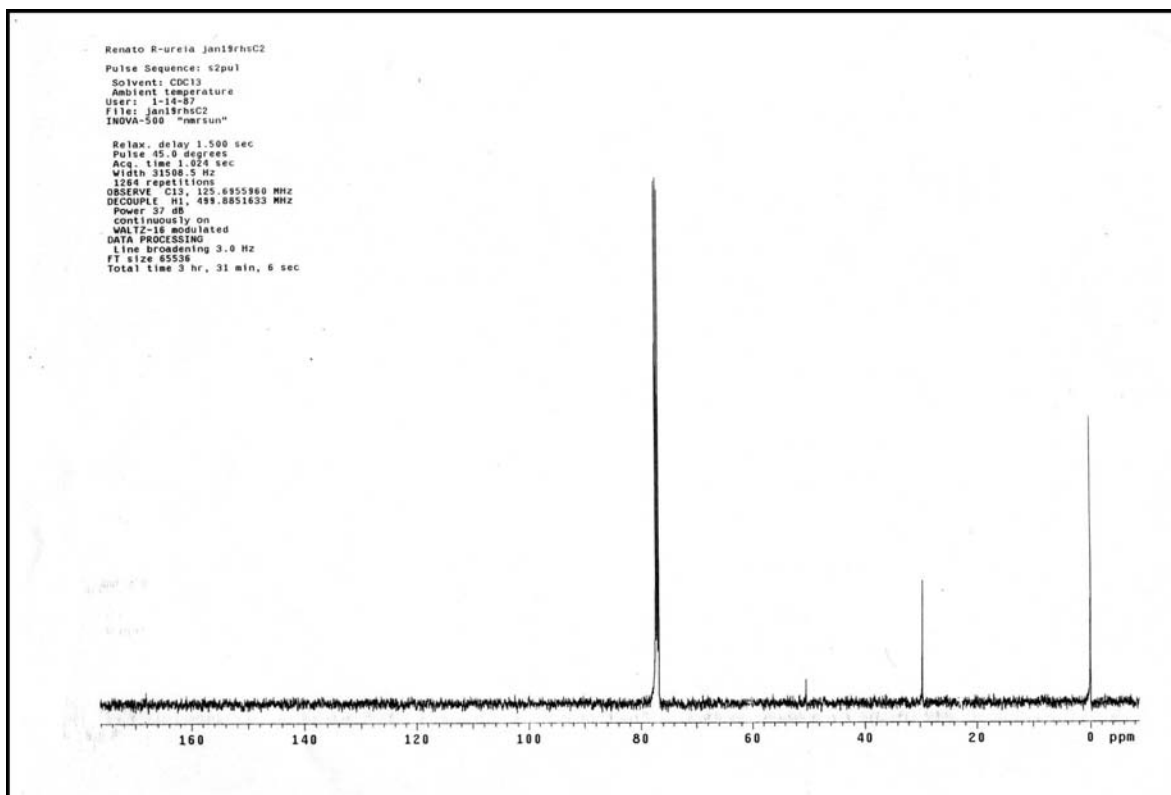
espectro 12: ^{13}C -RMN de 53



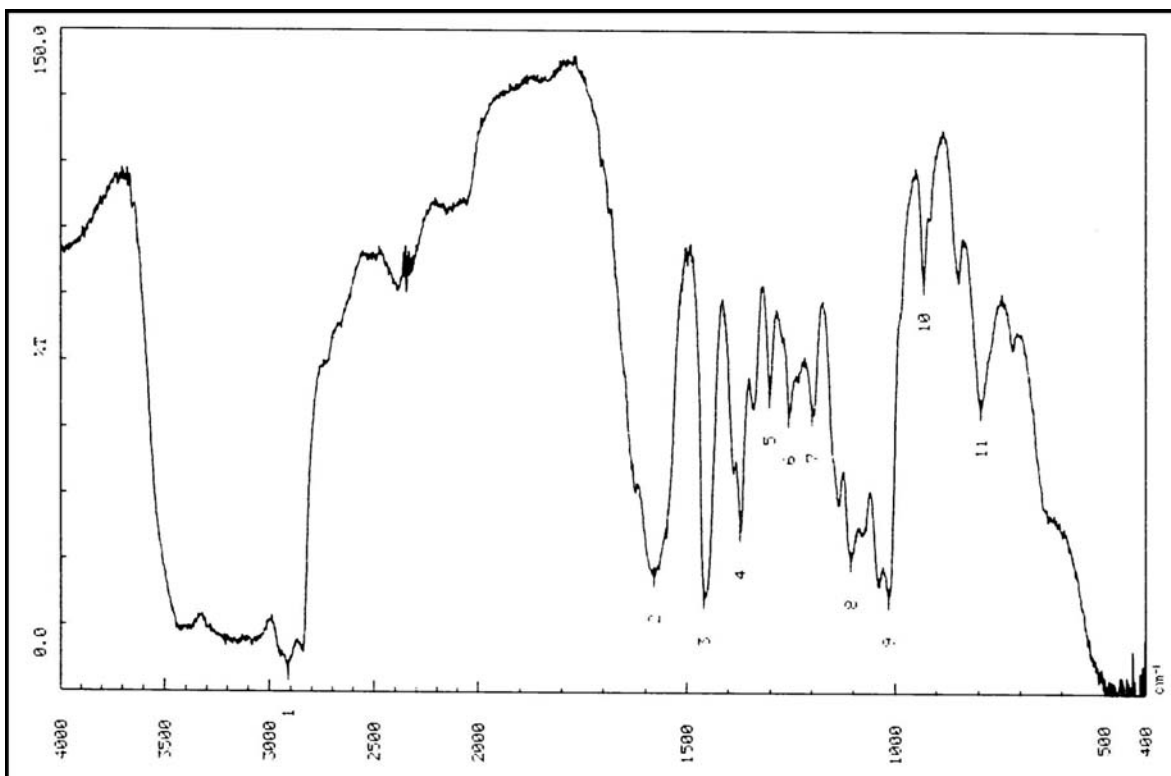
espectro 13: IV de 19a



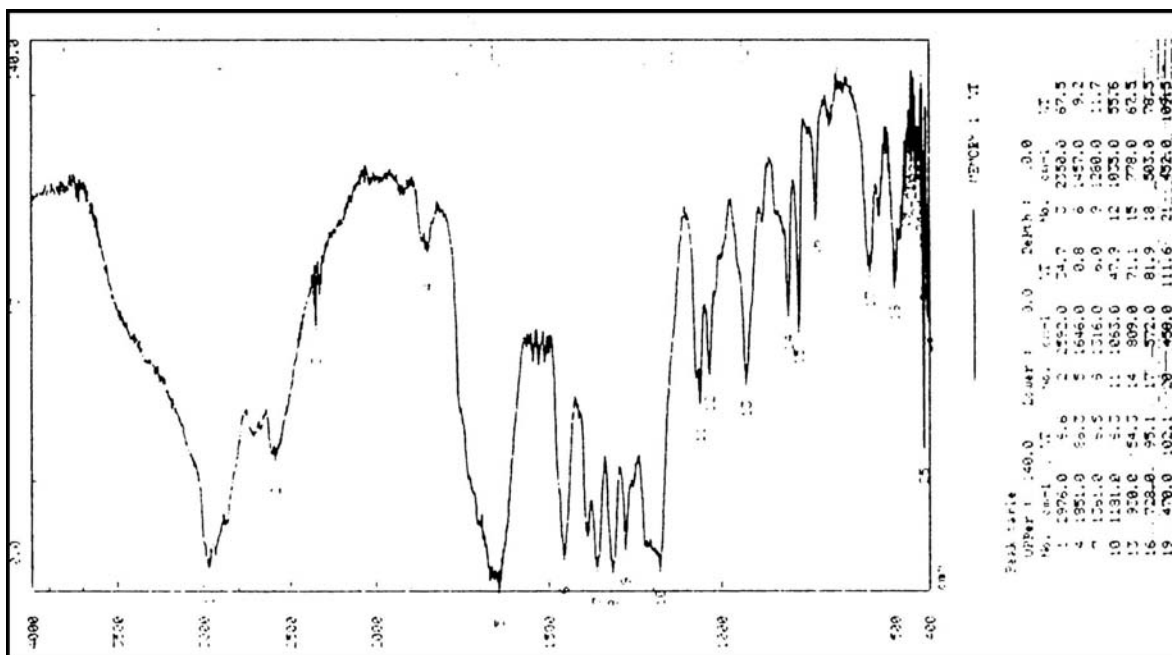
espectro 14: ^1H -RMN de 19a



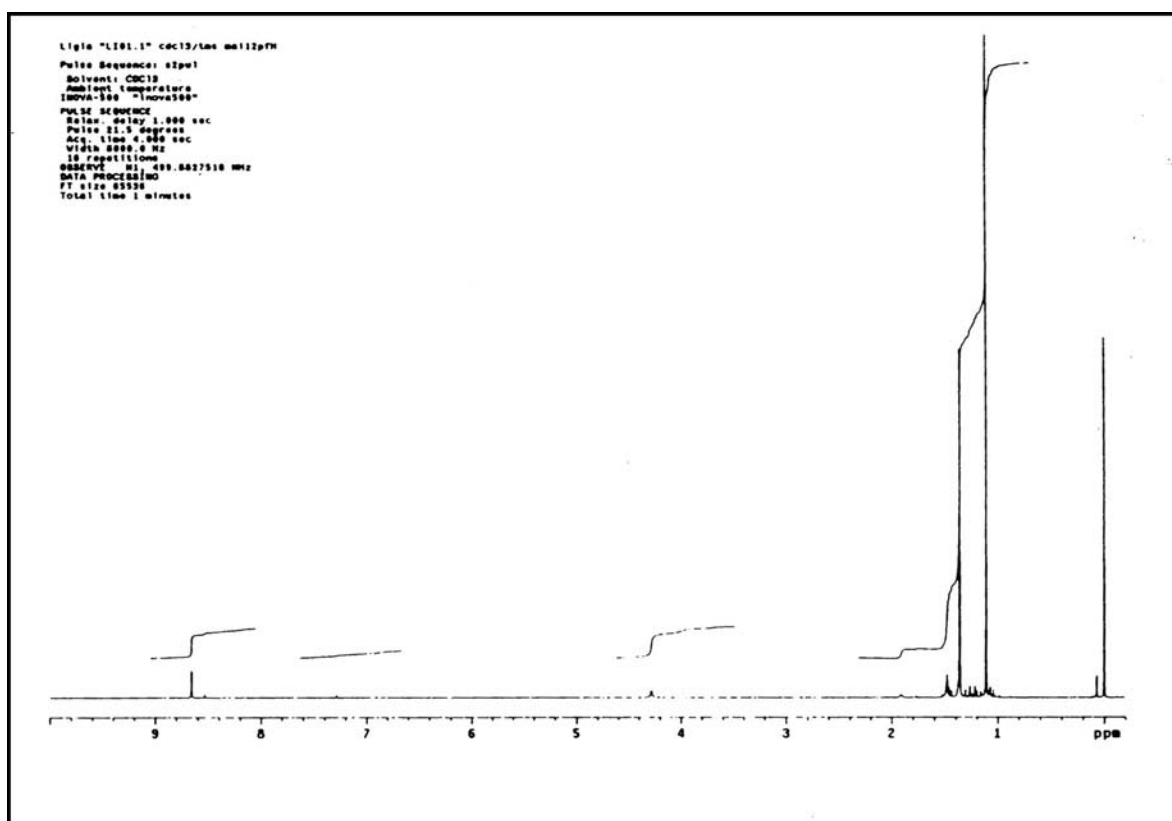
espectro 15: ^{13}C -RMN de 19a



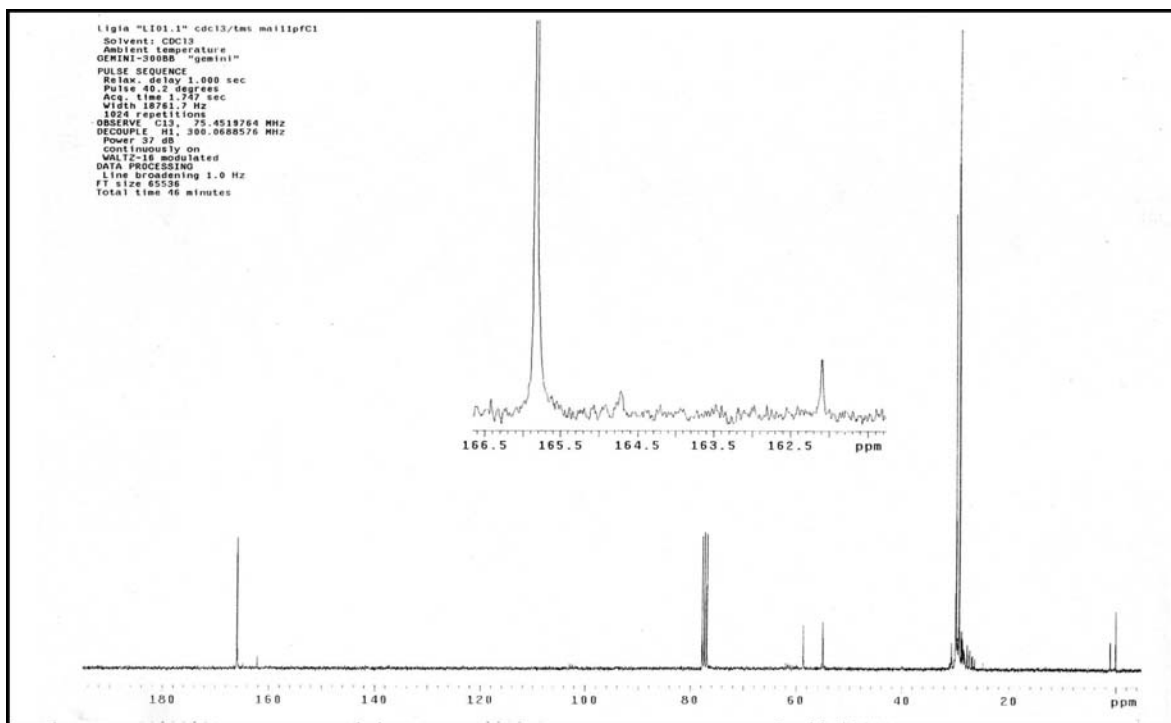
espectro 16: IV de *tris*(diaminopropil)cobalto(III)



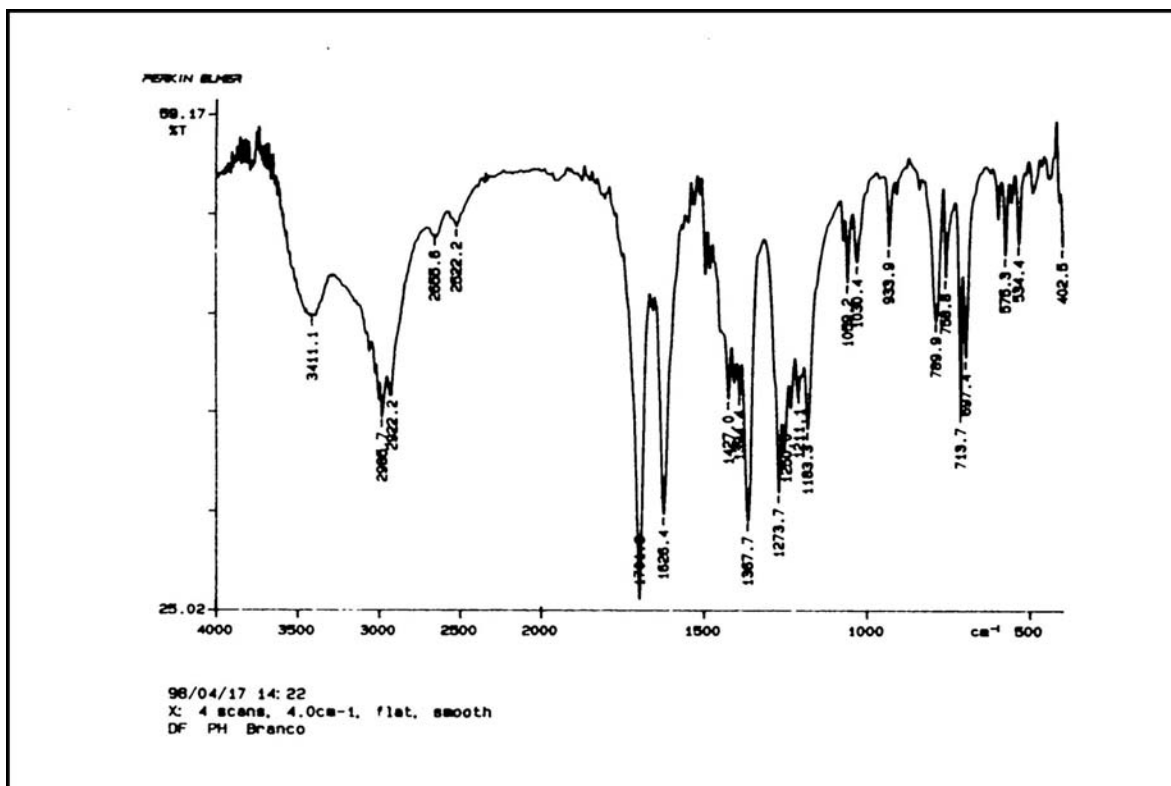
espectro 17: IV de 58b



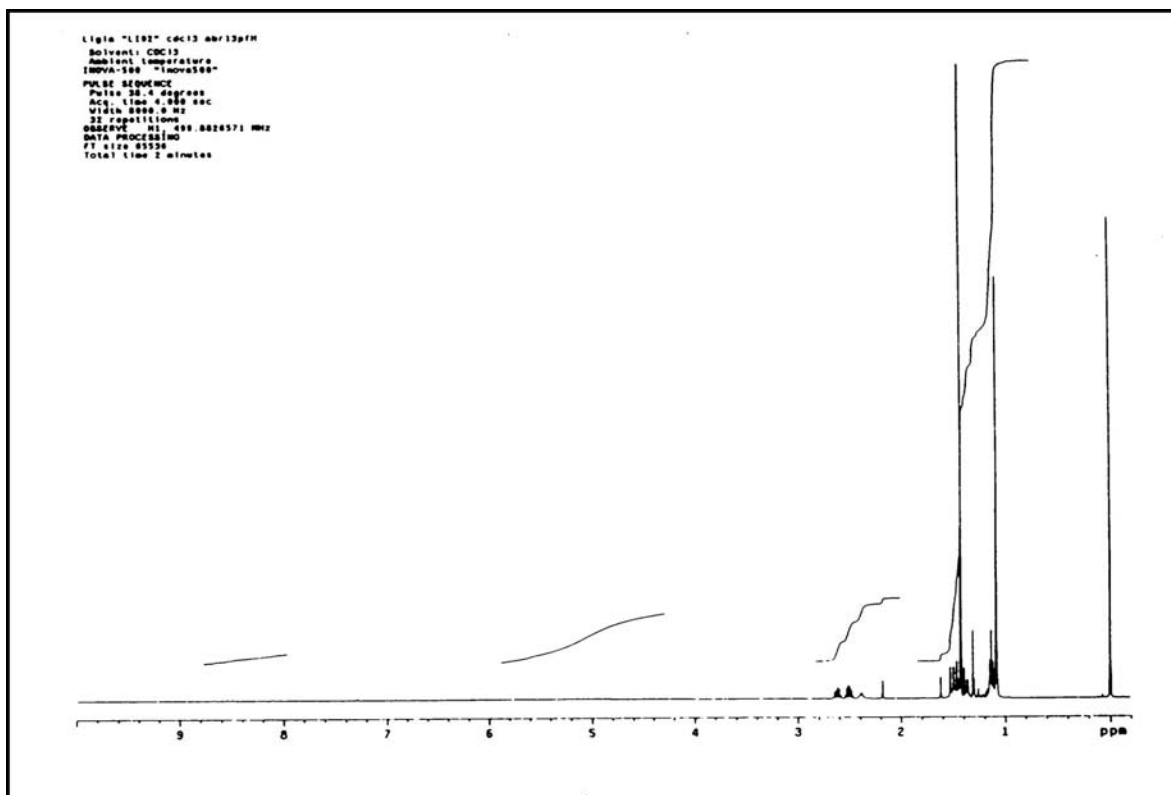
espectro 18: ^1H -RMN de 58b



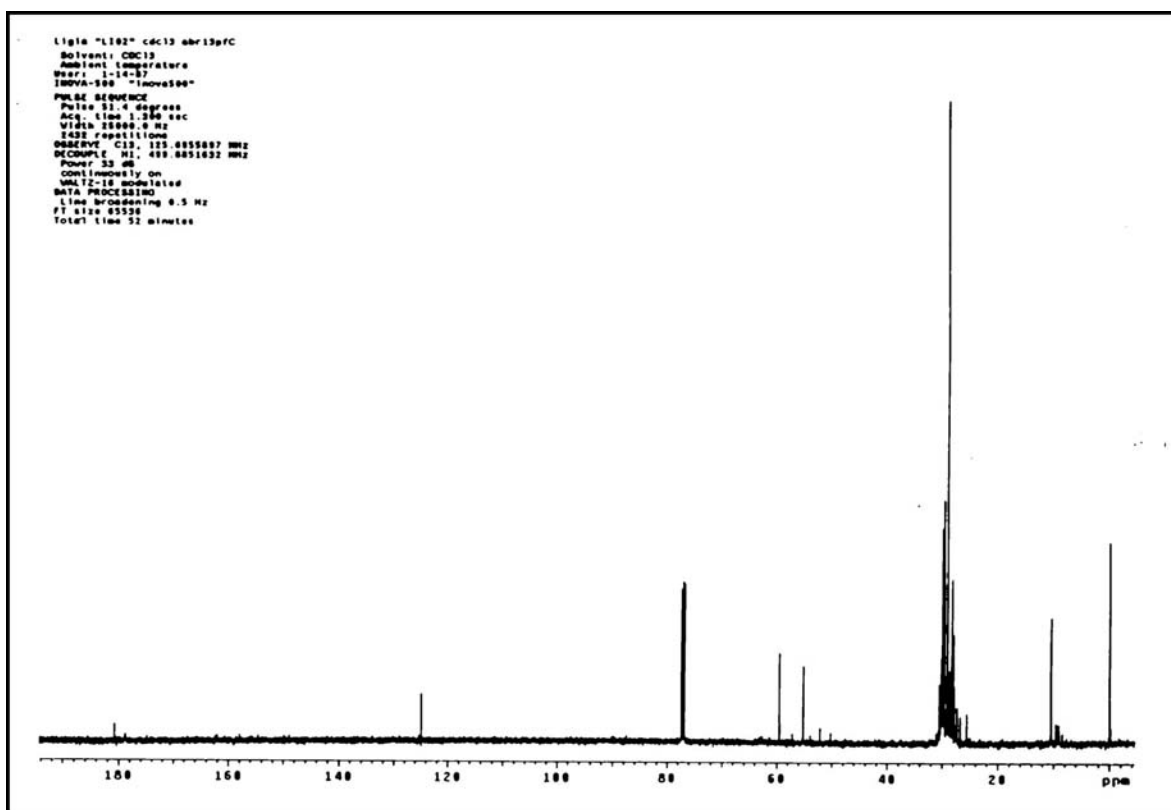
espectro 19: ^{13}C -RMN de 58b



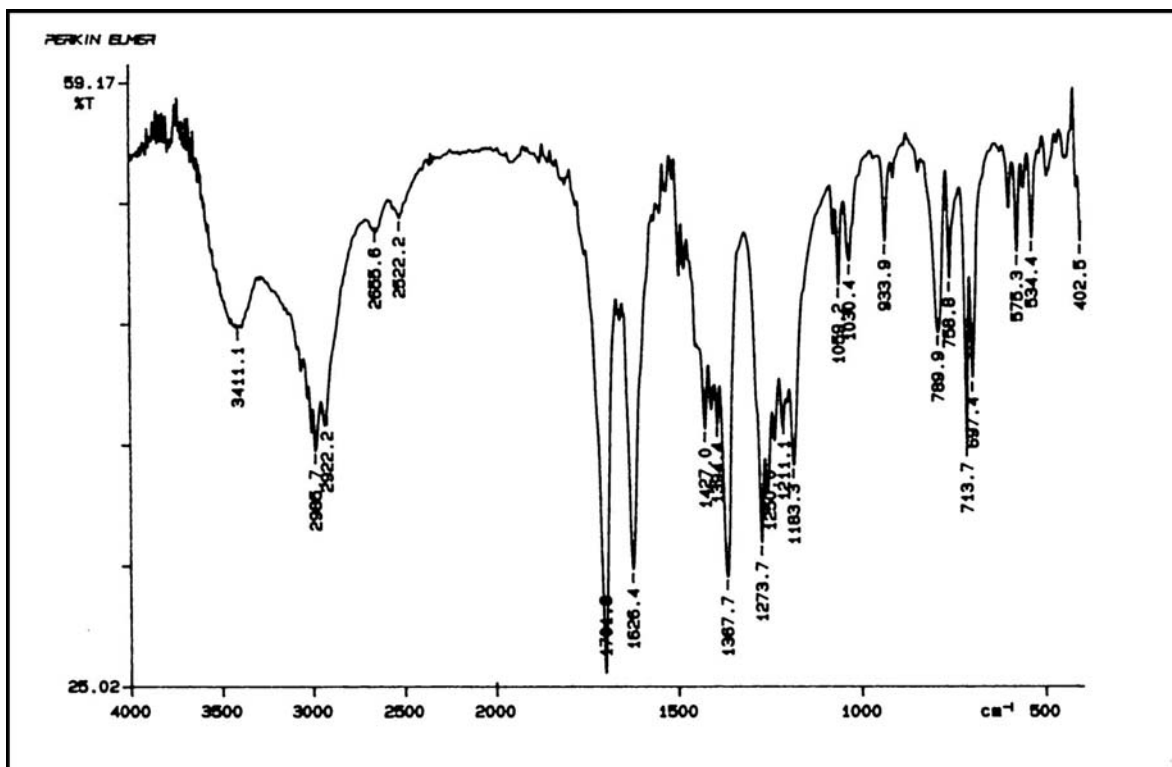
espectro 20: IV de 58c



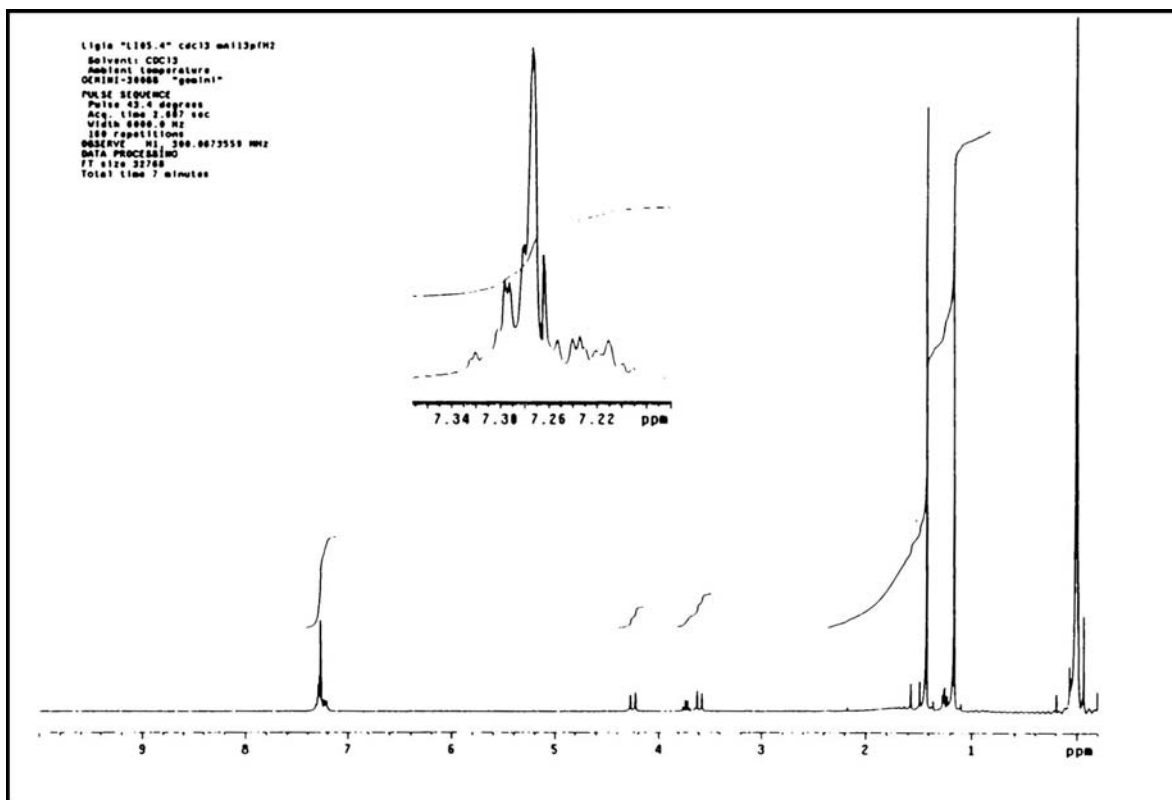
espectro 21: ^1H -RMN de 58c



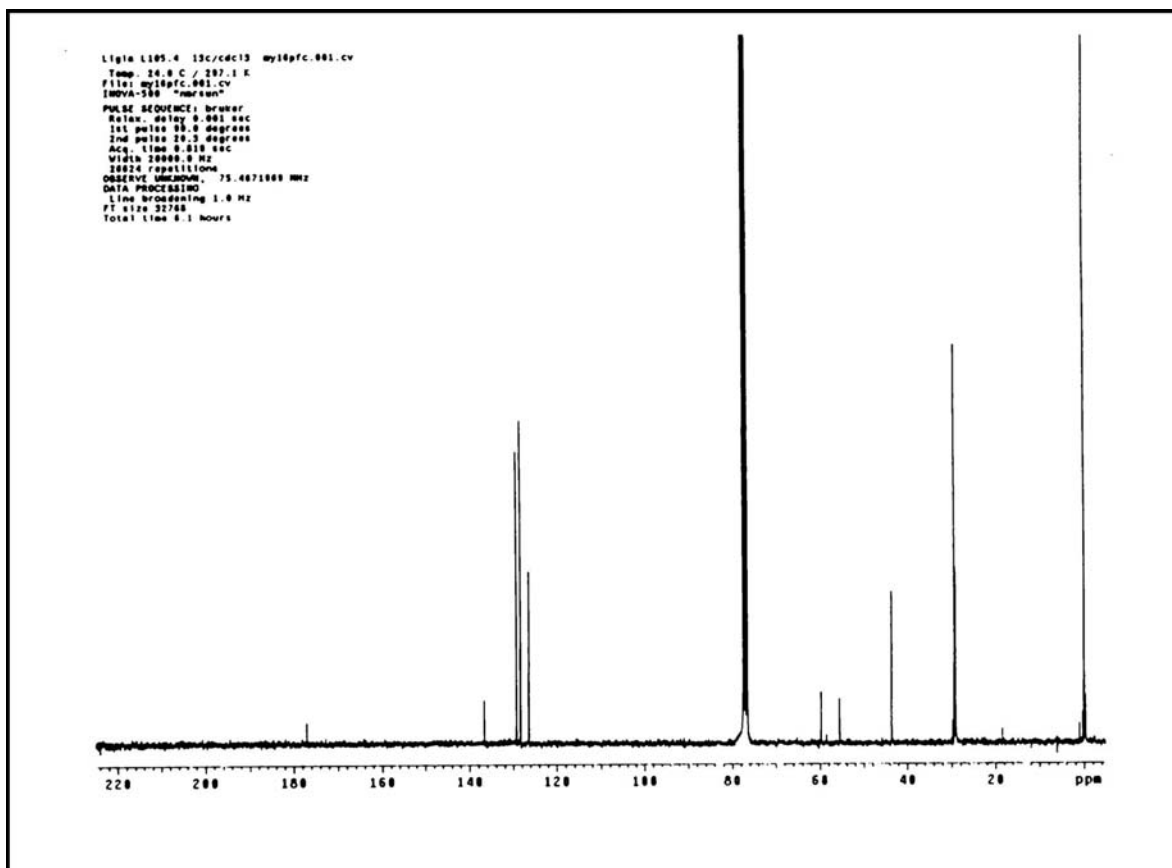
espectro 22: ^{13}C -RMN de 58c



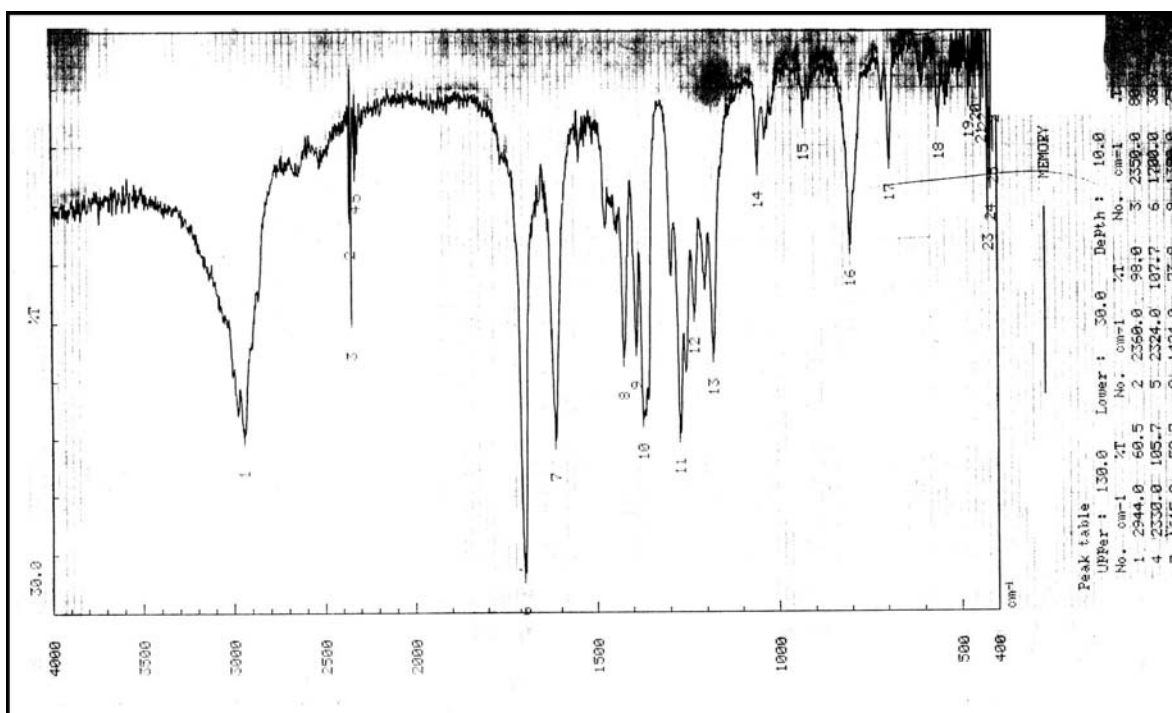
espectro 23: IV de 58d



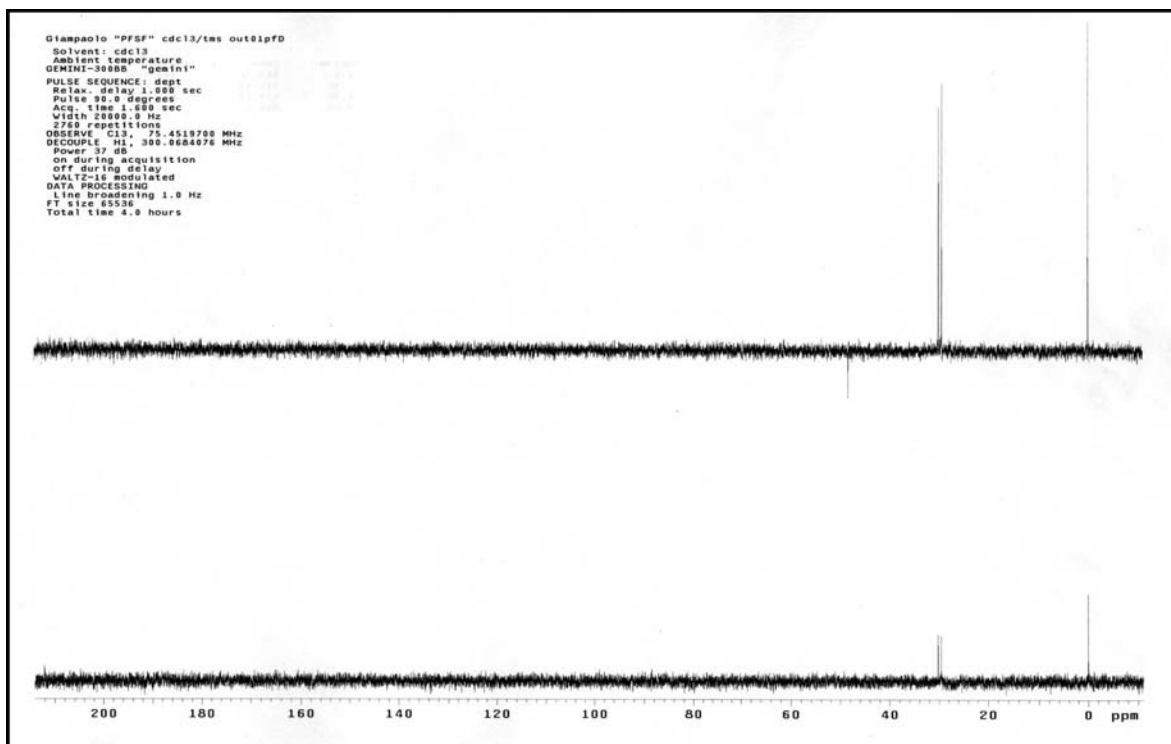
espectro 24: ¹H-RMN de 58d



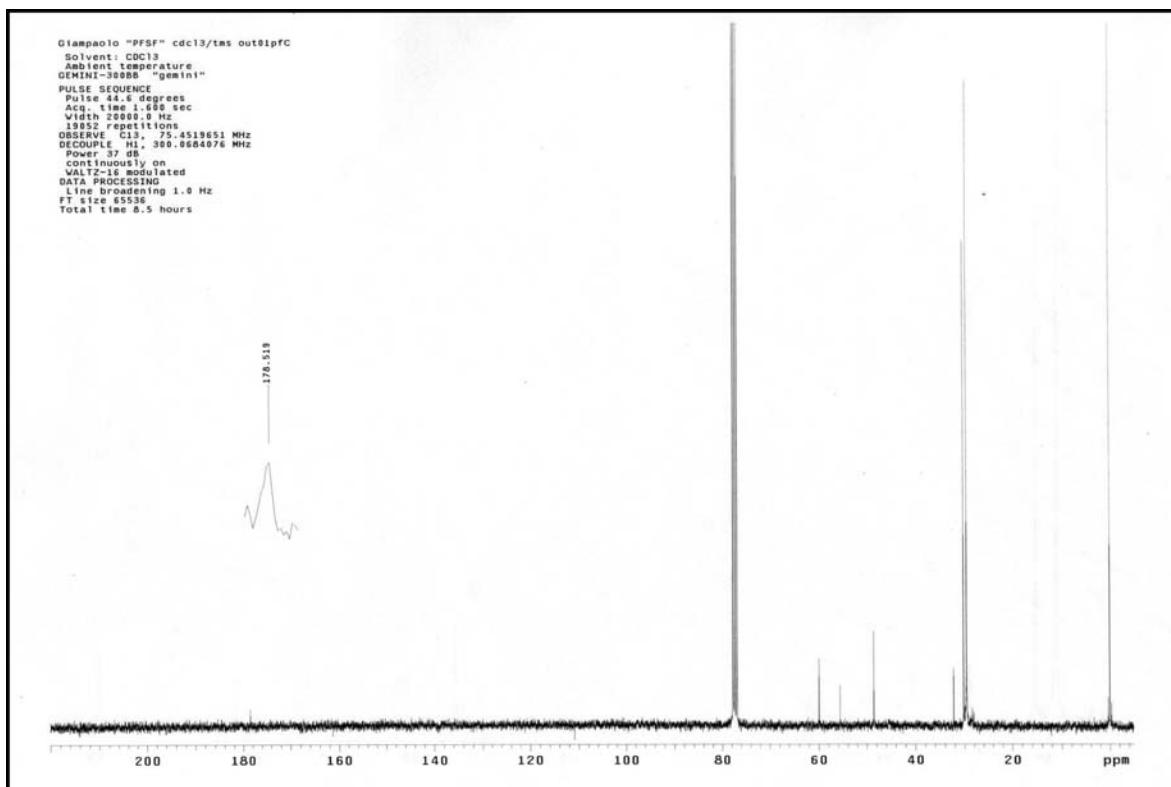
espectro 25: ^{13}C -RMN de 58d



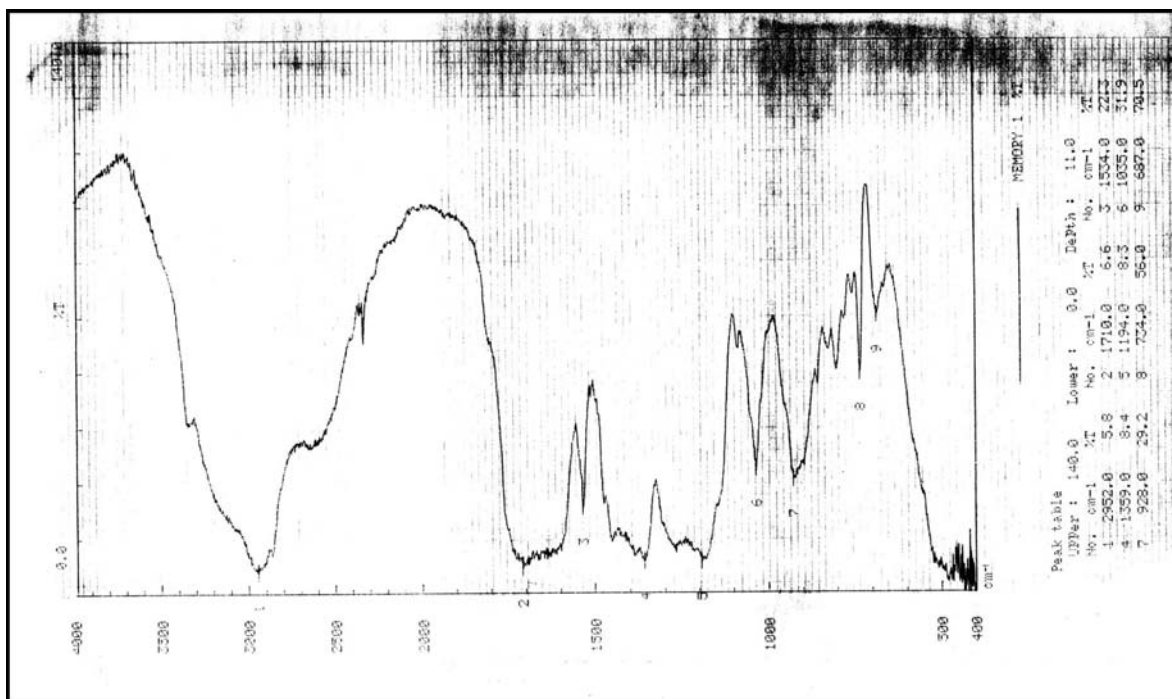
espectro 26: IV de 58a



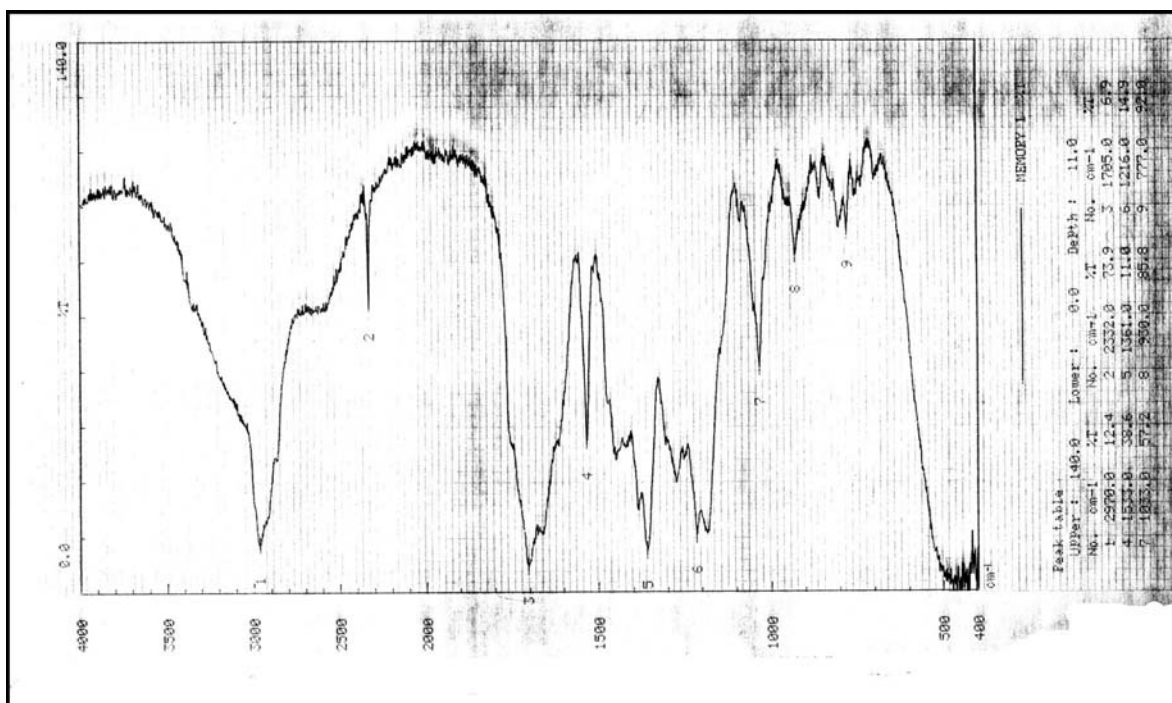
espectro 27: ^1H -RMN de 58a



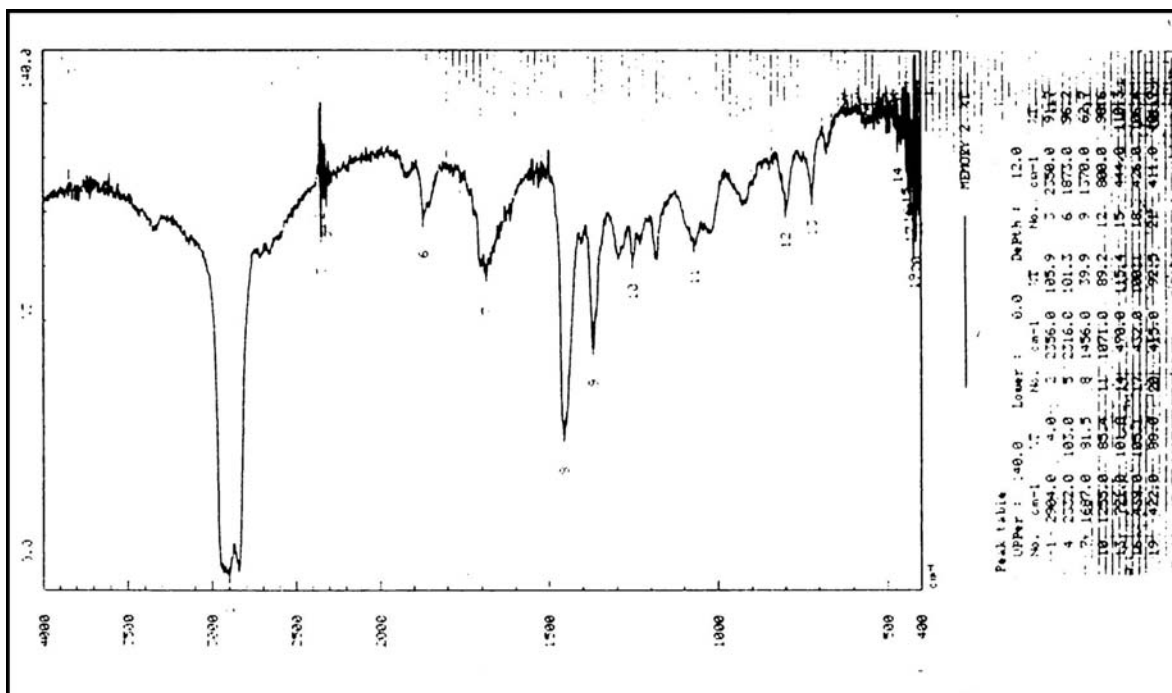
espectro 28: ^{13}C -RMN de 58a



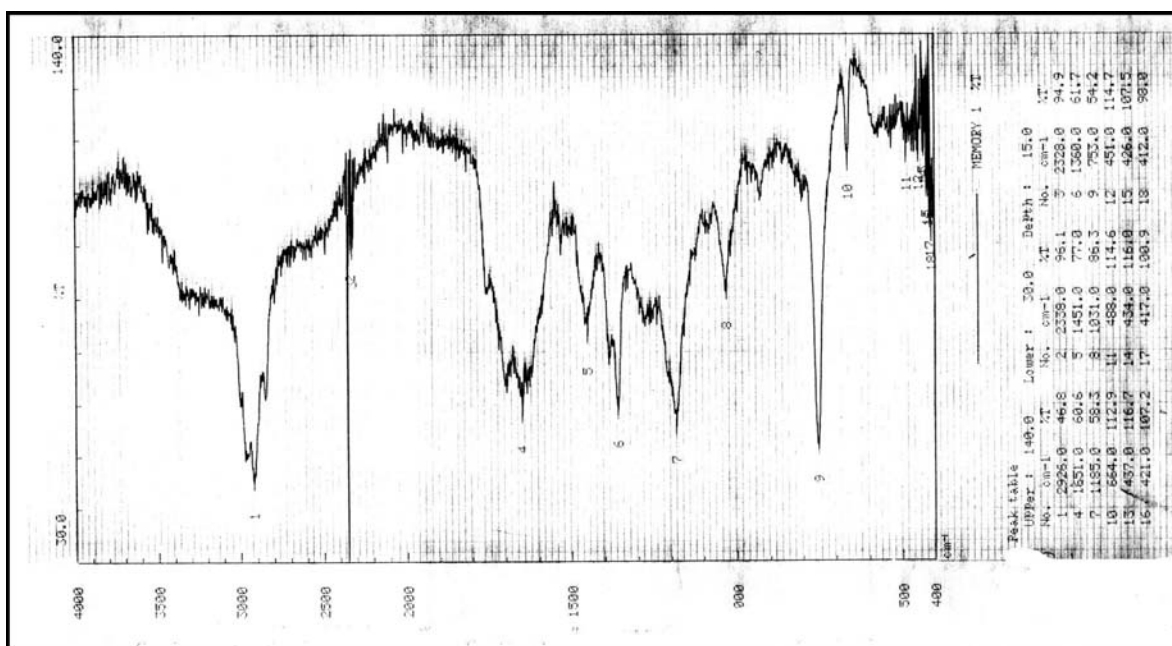
espectro 29: IV de 59a



espectro 30: IV de 60a



espectro 31: IV de 59b



espectro 32: IV de 60b