

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

BÁRBARA CAROLINE LEAL

**CARBONILAÇÃO DE AZIRIDINAS DERIVADAS DO LIMONENO
CATALISADA POR COMPLEXOS DE RÓDIO E COBALTO**

Porto Alegre, 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

BÁRBARA CAROLINE LEAL

**CARBONILAÇÃO DE AZIRIDINAS DERIVADAS DO LIMONENO
CATALISADA POR COMPLEXOS DE RÓDIO E COBALTO**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa

Orientador

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa pela orientação e conhecimento compartilhado.

Ao colega Jones Limberger, meu grande exemplo de profissional, pelo conhecimento passado, dias, noites e finais de semana de ajuda no laboratório e pelas análises de RMN.

Ao namorado Jones Limberger pela dedicação, companheirismo, paciência e amor.

Aos meus pais e aos meus avós, Elya e Rodolfo Schwartz, pelo incentivo e por sempre acreditarem no meu potencial. Sou muito grata por tudo o que vocês fizeram e fazem para permitir que eu cresça como pessoa e como profissional.

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	iii
Lista de Tabelas.....	v
Resumo.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	7
3.1 MATERIAIS.....	7
3.2 ANÁLISES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	7
3.3 AMINÓLISE DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO.....	8
3.4 SÍNTESE DAS AZIIDINAS DERIVADAS DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO.....	9
3.5 CARBONILÇÃO DAS AZIRIDINAS.....	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
4.1 AMINÓLISE DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO.....	11
4.2 SÍNTESE DAS AZIIDINAS DERIVADAS DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO.....	16
4.3 CARBONILAÇÃO DAS AZIRIDINAS.....	21
5. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do <i>R</i> -(+)-limoneno e do <i>S</i> -(-)-limoneno.	1
Figura 2. Síntese de beta-lactamas por expansão de anel de aziridinas.....	2
Figura 3. Mecanismo proposto para a carbonilação de aziridinas fenil-substituídas.....	2
Figura 4. Estereosseletividade da carbonilação de aziridinas fenil-substituídas.	3
Figura 5. Síntese de beta-lactamas com anel fusionado ao anel cicloexano.	3
Figura 6. Mecanismo proposto para a carbonilação de aziridinas utilizando o $\text{Co}_2(\text{CO})_8$	4
Figura 7. Aminólise da mistura <i>cis</i> e <i>trans</i> do óxido de (<i>S</i>)-(-)-limoneno.....	9
Figura 8. Desidratação do aminoálcool derivado do óxido de (<i>S</i>)-(-)-limoneno.	9
Figura 9. Carbonilação das aziridinas derivadas do limoneno.	10
Figura 10. Representação da diastereosseletividade pelo isômero <i>trans</i> do óxido de limoneno utilizando aminas primárias.....	11
Figura 11. Espectro de massas do produto (1).....	13
Figura 12. Espectro de infravermelho do produto (1).....	13
Figura 13. Espectro de ^1H -RMN do produto (1) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.	14
Figura 14. Espectro de ^{13}C -RMN do produto (1) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.	15
Figura 15. Estrutura do aminoálcool (1) com constantes de acoplamento entre o hidrogênio do carbono 2 e os hidrogênios do carbono 3 do anel cicloexano. Acoplamentos referentes ao dublete de dubletes em 2,50 ppm.....	16
Figura 16. Espectro de massas do produto (4).....	18
Figura 17. Espectro de infravermelho do produto (4).....	18
Figura 18. Espectro de ^1H -RMN do produto (4) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.	19
Figura 19. Espectro de ^{13}C -RMN do produto (4) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.	20
Figura 20. Mecanismo proposto para a reação de aziridinação.....	21
Figura 21. Espectro de massas do isômero (5a) proveniente da carbonilação da aziridina.....	23
Figura 22. Espectro de ^1H -RMN do produto (5a).....	24
Figura 23. Espectro de ^{13}C -RMN do produto (5a).....	25
Figura 24. Espectro de massas da beta-lactama (6a) formada através da carbonilação da aziridina (4).....	26
Figura 25. Espectro de massas da beta-lactama (6b) formada através da carbonilação da aziridina (3).....	26

Figura 26. Espectro de massas do <i>p</i> -cimeno (7) formado através da carbonilação das aziridinas (3) e (4).	27
Figura 27. Mecanismo proposto para a isomerização da aziridina.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação de Parâmetros Estruturais de Diferentes Tipos de Beta-lactamas.....	5
Tabela 2. Aminólise do Óxido de (<i>S</i>)-(-)-limoneno.....	12
Tabela 3. Desidratação dos aminoálcoois (1) e (2).....	17
Tabela 4. Carbonilação de Aziridinas.....	22
Tabela 5. Carbonilação da Aziridina (4).....	28

RESUMO

A carbonilação de aziridinas utilizando catalisadores de ródio e cobalto é uma rota eficiente e com alta economia atômica na síntese de beta-lactamas. Esses compostos apresentam um alto valor agregado devido à comprovada atividade biológica, sendo utilizados principalmente como antibióticos. Neste trabalho, estudou-se a carbonilação de aziridinas derivadas do limoneno. Para isso, realizou-se a aminólise do óxido de limoneno (mistura *cis/trans*), utilizando a n-propilamina e a alilamina, através de refluxo em água, obtendo-se seletivamente os aminoálcoois *trans*, com rendimentos isolados em torno de 80 %. Após o isolamento destes aminoálcoois, realizou-se a desidratação/ciclização destes, empregando o reagente PPh_3Br_2 em diclorometano, na presença de trietilamina, resultando nas aziridinas desejadas com rendimentos isolados em torno de 50 %. Finalmente realizou-se a carbonilação do anel aziridínico formando as beta-lactamas com rendimentos não muito favoráveis devido à isomerização dos substratos.

1. INTRODUÇÃO

O limoneno é um terpeno natural encontrado no óleo essencial de diversas espécies, como por exemplo, a laranja, o limão ((*R*)-limoneno) e o capim-limão ((*S*)-limoneno)¹. Estas espécies são abundantes no país, o que torna o limoneno uma matéria prima de fácil obtenção e baixo custo.

O limoneno apresenta fórmula molecular $C_{10}H_{16}$ e possui um centro assimétrico, o que o leva a ter dois estereoisômeros, o *R*-(+)-limoneno e o *S*-(-)-limoneno (Figura 1).

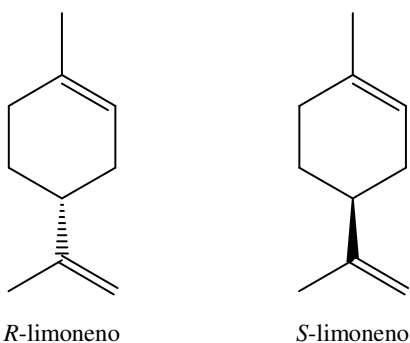


Figura 1. Estrutura do *R*-(+)-limoneno e do *S*-(-)-limoneno.

Por ser um composto quiral, esse terpeno é largamente utilizado na síntese orgânica, tanto como material de partida para obtenção de moléculas opticamente puras², quanto como auxiliar quiral ou ligante assimétrico em transformações enantiosseletivas³.

Na literatura são relatadas diversas utilizações do limoneno como composto-protótipo, ou mesmo, várias atividades farmacológicas desse terpeno e de derivados dele. Dentre essas atividades pode-se citar a antimicrobiana, antifúngica, citotóxica e antiparasitária⁴. Em nosso grupo de pesquisa foram verificadas também atividades antileishmaníose e acaricida de compostos derivados do limoneno^{5,6}.

Uma maneira de agregar valor ao limoneno é através de reações de carbonilação, que são reações químicas nas quais se introduz monóxido de carbono em substratos orgânicos e inorgânicos.

Um campo bastante estudado é a carbonilação com expansão de anel de heterociclos levando à formação de lactamas, lactonas ou tiolactonas⁷. Substratos como as aziridinas, que apresentam anéis de três membros, são muito interessantes para reações de carbonilação formando as beta-lactamas.

A carbonilação de aziridinas utilizando catalisadores de ródio e cobalto é uma rota eficiente e com alta economia atômica para a síntese de beta-lactamas, que são compostos de comprovada atividade biológica, sendo utilizados principalmente como antibióticos^{8,9} (Figura 2).

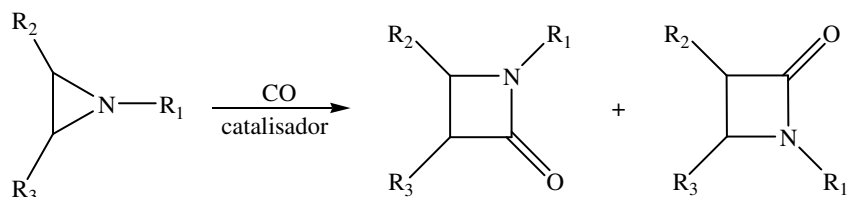


Figura 2. Síntese de beta-lactamas por expansão de anel de aziridinas.

Em 1983, Alper e colaboradores reportaram o primeiro exemplo de carbonilação de aziridinas fenil-substituídas utilizando o dímero $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ como precursor catalítico⁹. Observou-se que a carbonilação é regioespecífica, sendo que a inserção de CO ocorre exclusivamente entre o nitrogênio e o carbono fenil-substituído. Essa regioseletividade foi atribuída à coordenação do complexo de ródio à fenila antes da inserção da carbonila. Um esquema do mecanismo proposto para essa reação é mostrado na Figura 3. Inicialmente ocorre a coordenação do areno ao centro metálico (2) facilitando a inserção do Rh entre a ligação C-N mais substituída, resultando no complexo de Rh(III) (3). A seguir ocorre a migração da ligação N-Rh do complexo (3) à carbonila formando (4) e, em seguida, a coordenação de uma nova molécula de CO formando o complexo (5). Por fim, ocorre uma eliminação redutiva gerando a beta-lactama (6) e regenerando o catalisador.

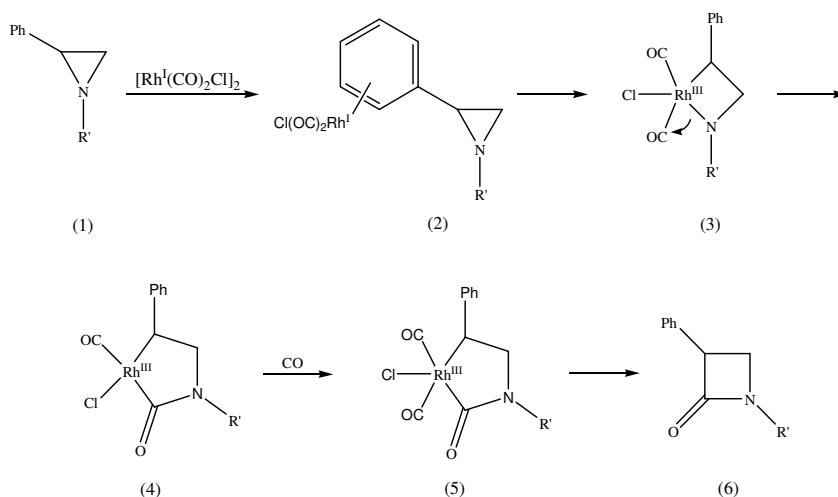


Figura 3. Mecanismo proposto para a carbonilação de aziridinas fenil-substituídas.

Mais tarde, em 1989, esses autores observaram que a carbonilação de aziridinas fenil-substituídas com o dímero de ródio além de regioespecífica é estereoespecífica, acontecendo com retenção de configuração dos grupos substituintes¹⁰. Isto é, quando parte-se de uma aziridina *cis* obtém uma beta-lactama *cis* e quando parte-se de uma aziridina *trans* obtém uma beta-lactama *trans*. Essa estereosseletividade é mostrada na Figura 4.

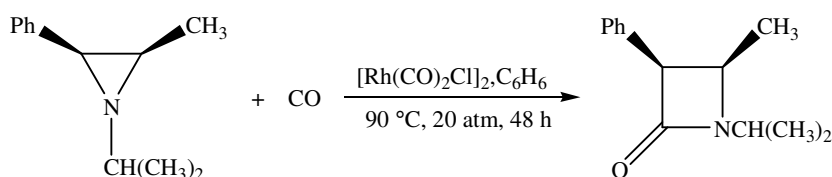


Figura 4. Estereosseletividade da carbonilação de aziridinas fenil-substituídas.

Ao contrário do que foi observado para aziridinas fenil-substituídas, para aziridinas alquil-substituídas não foi observada a formação de nenhum produto de carbonilação.

Em 1996, foi relatado o caso de aziridinas fundidas ao anel cicloexano utilizando o dímero $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ como precursor catalítico (Figura 5). Foram obtidos rendimentos de 30 a 80 % e a reação ocorreu com inversão de configuração¹¹.

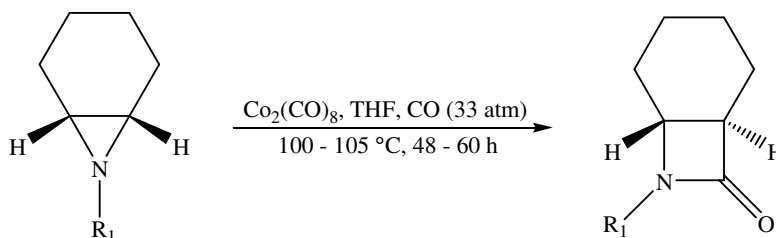


Figura 5. Síntese de beta-lactamas com anel fusionado ao anel cicloexano.

Nesse trabalho¹¹ foi realizada a carbonilação de aziridinas alquil-substituídas utilizando $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ como precursor catalítico. Nesse caso, a inserção de CO ocorreu entre o nitrogênio e o carbono menos substituído do anel aziridínico, ao contrário do que foi observado para o complexo de ródio. Além disso, essa reação acontece sempre com inversão de configuração, ou seja, parte-se de uma aziridina *cis* e obtém-se uma beta-lactama *trans*, e vice-versa.

Essa inversão de configuração sugere que a abertura do anel aziridínico ocorre através de uma $\text{S}_{\text{N}}2$ e o mecanismo proposto para a reação de carbonilação utilizando o dímero de

cobalto é baseado em um ataque aniônico ao carbono menos substituído do anel aziridínico como mostrado na Figura 6.

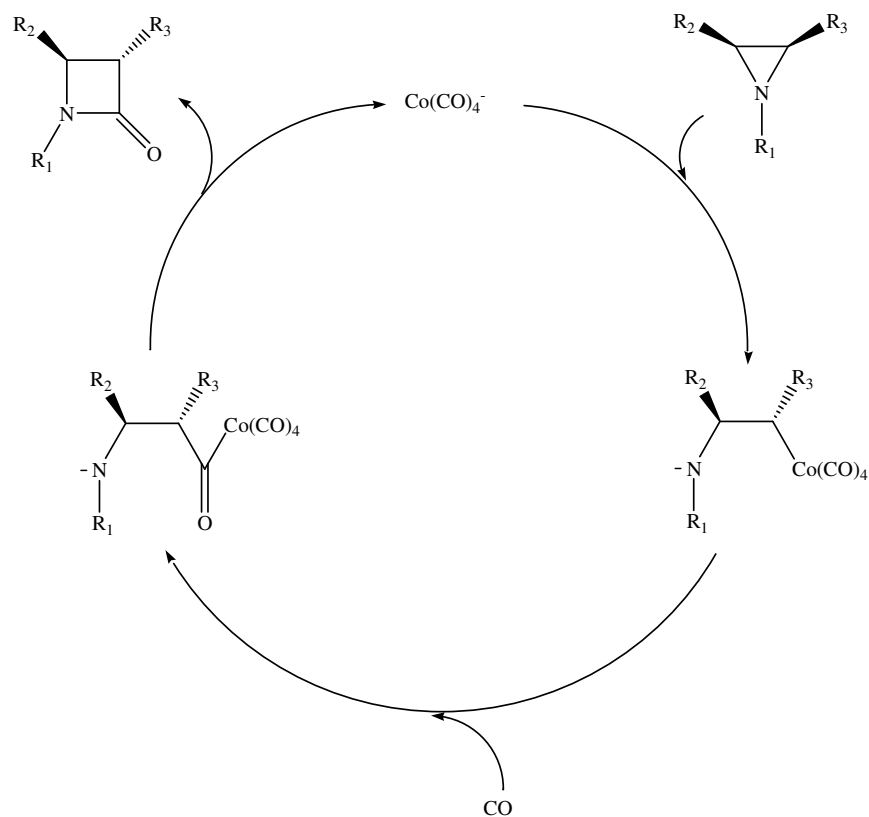
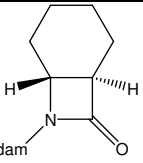
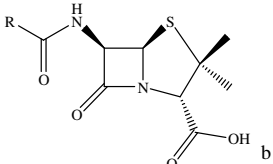
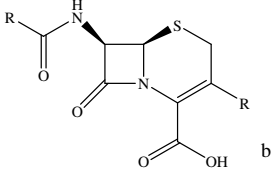


Figura 6. Mecanismo proposto para a carbonilação de aziridinas utilizando o $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.

Usualmente, o anel das lactamas apresenta uma estrutura planar e o átomo de N fica no mesmo plano do anel da lactama. Essas duas características estruturais tornam possível a ressonância amida entre o par de elétrons do nitrogênio e a carbonila, resultando em uma ligação OC-N mais curta e uma ligação C=O mais longa. Esse não é o caso de lactamas bicíclicas, nas quais o N fica fora do plano formado pelos três átomos de carbono do anel, ocasionando uma tensão considerável nesse sistema. A estrutura de Raios-X mostra uma conformação piramidal do N e uma ligação OC-N mais longa do que aquela em sistemas não tensionados. Todos esses fatos sugerem que a conjugação amida no anel é inibida pela tensão que sistemas bicíclicos apresentam. Essa é uma propriedade muito importante se comparada com beta-lactamas fisiologicamente ativas como as penicilinas e cefalosporinas. O poder de acilação desses compostos é devido principalmente à tensão presente no sistema, o que facilita a clivagem da ligação amida. Sendo assim, a importância de lactamas bicíclicas é a sua comprovada atividade antibiótica.

A Tabela 1 mostra uma comparação de parâmetros estruturais entre uma lactama bicíclica com penicilinas, cefalosporinas e sistemas não tensionados¹¹.

Tabela 1. Comparação de Parâmetros Estruturais de Diferentes Tipos de Beta-lactamas.

	Ligação N-CO (Å)	Distância entre o N e o plano (Å)	Soma dos ângulos em torno do N (deg)
	1,395	0,433	345,93
	1,37 ^c	0,4 ^c	335-343
	1,38 ^c	0,2 ^c	343-351
Sistemas não tensionados ^b	1,347 ^c	~ 0	~ 360

^aReferência ¹¹. ^bReferência ¹². ^cValores aproximados.

Pode-se observar que a distância do átomo de nitrogênio com o plano formado pelos três carbonos do sistema da beta-lactama sintetizada por Alper é muito próxima da distância presente em penicilinas e que a ligação N-CO é um pouco maior do que a ligação presente nas penicilinas. Comparando-se esses valores com sistemas não tensionados verifica-se que há uma diferença considerável na distância das ligações. Devido a essas similaridades estruturais é razoável acreditar que essa nova classe de lactamas bicíclicas pode apresentar atividade biológica, podendo ser utilizadas como antibióticos.

Em 2001, Prati e colaboradores publicaram um artigo que mostra o efeito dos substituintes em reações de carbonilação de aziridinas catalisadas por cobalto¹³. Nesse estudo, os autores observaram que a regioselectividade se deve a fatores estéricos e eletrônicos, ou seja, é afetada pela natureza dos substituintes. Além disso, observaram que a reação é estereoespecífica. Essas observações estão de acordo com o que foi relatado por Alper anteriormente.

2. OBJETIVOS

Realizar a síntese de aminoálcoois e aziridinas derivadas do limoneno. Realizar o estudo da carbonilação catalítica das aziridinas obtidas utilizando complexos de ródio e cobalto. Variar as condições reacionais de modo a obter alta seletividade para as beta-lactamas. As etapas reacionais utilizadas serão:

- 1) Aminólise diastereosseletiva do óxido de *S*-(-)-limoneno.
- 2) Síntese das aziridinas derivadas do óxido de *S*-(-)-limoneno.
- 3) Carbonilação das aziridinas.

3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 MATERIAIS

O óxido de (*S*)-(-)-limoneno (Acros, 90 %, mistura *cis* e *trans*) foi utilizado sem nenhum tratamento prévio. A *n*-propilamina (Acros, 98 %) e a alilamina (Aldrich, 98 %) foram passadas por uma coluna de alumina antes de serem utilizadas. A trifetilfosfina foi recristalizada em etanol e a trietilamina foi deixada sob KOH antes de ser utilizada. O bromo (Acros) e o $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (Aldrich) foram utilizados sem purificação adicional. O diclorometano (Nuclear) foi seco em CaH_2 e destilado sob atmosfera de argônio. O THF (Nuclear) e o tolueno (Nuclear) foram secos em sódio sob benzofenona e destilados sob atmosfera de argônio. O argônio utilizado (White Martins, 99,999 %) foi passado por 3 traps contendo catalisador BASF R3-11, KOH e peneira molecular de 3 Å ativada. O monóxido de carbono (AGA, 99,5 %) foi utilizado sem nenhum tratamento prévio.

3.2 ANÁLISES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

§ Cromatografia em Fase Gasosa (CG): O equipamento utilizado foi um cromatógrafo HP modelo 5890, equipado com uma coluna HP-1 (25 m x 0,20 mm x 0,33 μm). As análises foram realizadas com fluxo de hidrogênio de 1,1 mL/min, pressão na cabeça da coluna de 15 psi, temperatura inicial de 50 °C e rampa de 10 °C/min até 250 °C, ficando nesta temperatura por 10 minutos.

A conversão e a seletividade foram determinadas através dos parâmetros apresentados abaixo e admitindo-se fator resposta igual a 1.

$$\text{Conversão (\%)} = \Sigma A_p / \Sigma A_t \cdot 100$$

$$\text{Seletividade (\%)} = \Sigma A_{pd} / \Sigma A_p \cdot 100$$

Onde:

ΣA_p = somatório das áreas dos produtos

ΣA_t = somatório da área total

ΣA_{pd} = somatório das áreas dos produtos desejados

§ Espectrometria de Massas: O equipamento utilizado foi um cromatógrafo Shimadzu, modelo GCMS-QP5050, com faixa de resolução m/z de 40 a 450, modo SCAN, feixe de elétrons de 70 eV, acoplado a um cromatógrafo GC 17A equipado com uma coluna HP-5MS (30 m x 0,32 mm x 0,25 μm). As análises foram realizadas utilizando hélio como gás de arraste, temperatura inicial de 50 °C e rampa de 10 °C/min até 250 °C, ficando nesta temperatura por 10 minutos.

§ Espectroscopia no Infravermelho: As análises foram realizadas em um aparelho Alpha-P, marca Bruker, ATR, com resolução de 4 cm^{-1} e 24 varreduras. As amostras foram analisadas como obtidas (em sólido ou óleo), sem nenhuma preparação adicional.

§ Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear: As análises foram realizadas com uma amostra do produto dissolvida em clorofórmio deuterado, em um aparelho Varian, modelo Inova (ou VNMRS), com resolução de 300 MHz de campo magnético $G = 7,05$ Tesla. Foi utilizado o tetrametilsilano (TMS, 0 ppm) como referência para os deslocamentos químicos nas análises de ^1H -RMN e o clorofórmio deuterado (CDCl_3 , 77,0 ppm) como referência para os deslocamentos químicos nas análises de ^{13}C -RMN.

3.3 AMINÓLISE DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO

Em uma ampola de vidro foram adicionados 8,52 mL (52 mmol) do óxido de (S)-(-)-limoneno (mistura *cis* e *trans*), 1,14 mL (62,4 mmol) de água destilada e 62,4 mmol da amina desejada. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo a 80 °C por 20 h, sob agitação constante. O produto formado foi separado do epóxido *cis* não reagido, em funil de separação, através da protonação do aminoálcool com uma solução de HCl 0,5 mol/L seguida de neutralização com uma solução de NaOH 0,5 mol/L. O aminoálcool foi então extraído com éter etílico, seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O produto foi analisado pelas técnicas de CG, CG-MS, IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Na Figura 7 é mostrado um esquema representativo da aminólise do óxido de S(-)-limoneno.

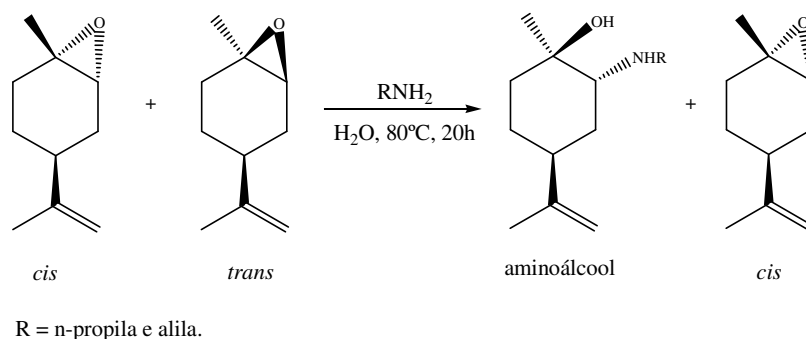


Figura 7. Aminólise da mistura *cis* e *trans* do óxido de (*S*)-(-)-limoneno.

3.4 SÍNTESE DAS AZIRIDINAS DERIVADAS DO ÓXIDO DE (*S*)-(-)-LIMONENO

Em uma solução de 12,55 mmol de PPh_3 em diclorometano foi adicionada, gota a gota, sob agitação, uma solução de 12,55 mmol de Br_2 em diclorometano. À solução resultante foi lentamente adicionada uma solução de 9,65 mmol do aminoálcool desejado em diclorometano. Por fim, foi adicionado 37,73 mmol de trietilamina e a mistura reacional foi deixada sob agitação por 20 minutos. A solução resultante foi concentrada em evaporador rotatório, o produto foi extraído do precipitado com hexano, concentrado e purificado em forno de bolas. O produto purificado foi analisado pelas técnicas de CG, CG-MS, IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Na Figura 8 é mostrada a reação de desidratação do aminoálcool e conseqüente formação da aziridina derivada do óxido de (*S*)-(-)-limoneno.

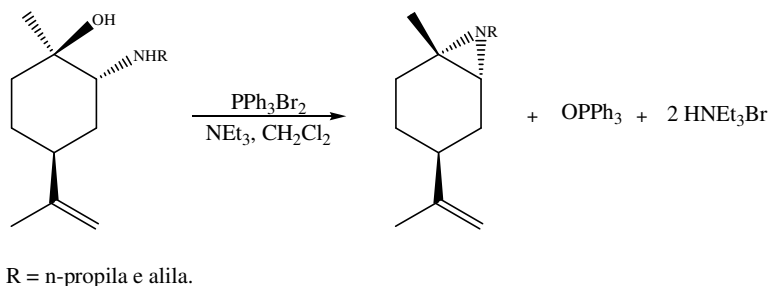


Figura 8. Desidratação do aminoálcool derivado do óxido de (*S*)-(-)-limoneno.

3.5 CARBONILAÇÃO DAS AZIRIDINAS

As reações de carbonilação foram estudadas variando o catalisador: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ e $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$; o solvente: tetraidrofurano e tolueno; a temperatura: 50 °C, 75 °C e 100 °C e a pressão de CO: 40 bar, 60 bar e 80 bar.

Em uma reação típica foi transferido, sob atmosfera inerte, 1,05 mmol da aziridina em questão e 0,09 mmol do precursor catalítico $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, dissolvidos em 10 mL de tetraidrofurano seco, para dentro de um reator de aço inox, previamente purgado com argônio, através de uma cânula plástica. O reator foi pressurizado com 40 bar de CO e imerso em um banho de óleo a 100 °C, sob agitação magnética, por 48 horas. Após o término da reação a mistura reacional foi filtrada em sílica para a retirada do catalisador, concentrada em evaporador rotatório e analisada por CG, CG-MS e IV. Na Figura 9 é apresentado o esquema da reação de carbonilação das aziridinas.

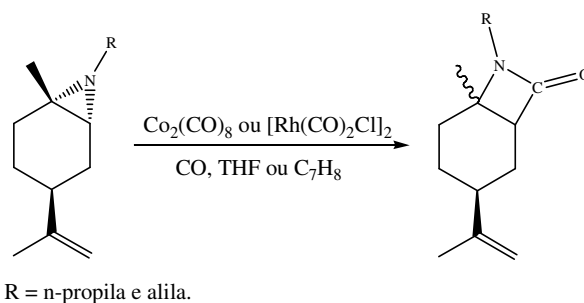


Figura 9. Carbonilação das aziridinas derivadas do limoneno.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 AMINÓLISE DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO

A aminólise do óxido de (S)-(-)-limoneno foi baseada nos trabalhos de Limberger¹⁴ e Singaram¹⁵. Esses autores observaram a abertura diastereosseletiva do epóxido *trans* do óxido de limoneno tanto com aminas primárias¹⁴ quanto com aminas secundárias¹⁵. Essa diastereosseletividade foi atribuída a diferenças conformacionais no estado de transição, já que a aminólise do epóxido *trans* passa por um estado de transição da forma cadeira, termodinamicamente estável, enquanto que a aminólise do epóxido *cis* passa por um estado de transição da forma barco, que seria energeticamente desfavorável. Conseqüentemente, o isômero *cis* acaba reagindo mais lentamente do que o isômero *trans*. A Figura 10 ilustra a abertura diastereosseletiva do isômero *cis* e *trans* do óxido de limoneno, bem como os respectivos estados de transição.

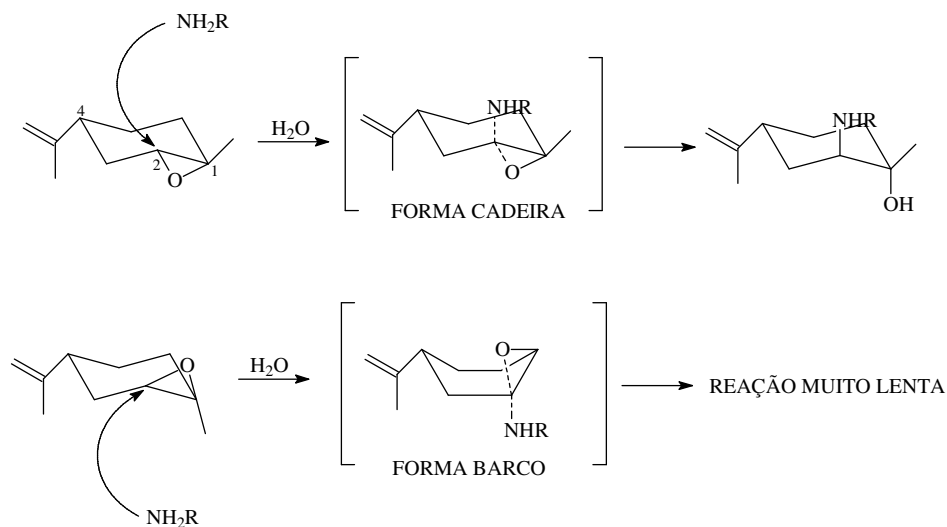
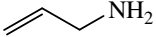
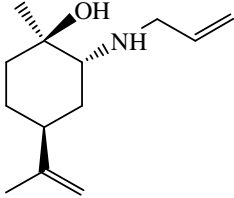
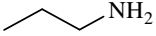
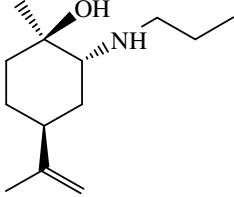


Figura 10. Representação da diastereosseletividade pelo isômero *trans* do óxido de limoneno utilizando aminas primárias. (Adaptado de Singaram, 2002).

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos nas reações de aminólise do óxido de (S)-(-)-limoneno utilizando a n-propilamina e a alilamina. Observa-se que os aminoálcoois foram obtidos com conversão e seletividade altas.

Tabela 2. Aminólise do Óxido de (*S*)-(-)-limoneno.

Amina	Conversão* (%)	Seletividade (%)	Rendimento isolado (%)	Produto obtido
	89	100	78	
	97	100	85	

Condições reacionais: 52 mmol do óxido de (*S*)-(-)-limoneno (mistura *cis* e *trans*); 62,4 mmol de água destilada; 62,4 mmol da amina desejada; 80 °C; 20 h. * Conversão referente ao isômero *trans*.

Uma vez purificados, os aminoálcoois foram submetidos às análises espectroscópicas e cromatográficas descritas anteriormente.

Através da análise do alilaminoálcool (1) via CG-MS obteve-se o espectro de massas desse composto que está apresentado na Figura 11. Destacam-se os picos 209 u.m.a. referente ao íon molecular do produto (1), 168 u.m.a. que representa a perda de uma alila ou isopropenila em relação ao íon molecular e 110 u.m.a. que se refere ao pico majoritário (100%).

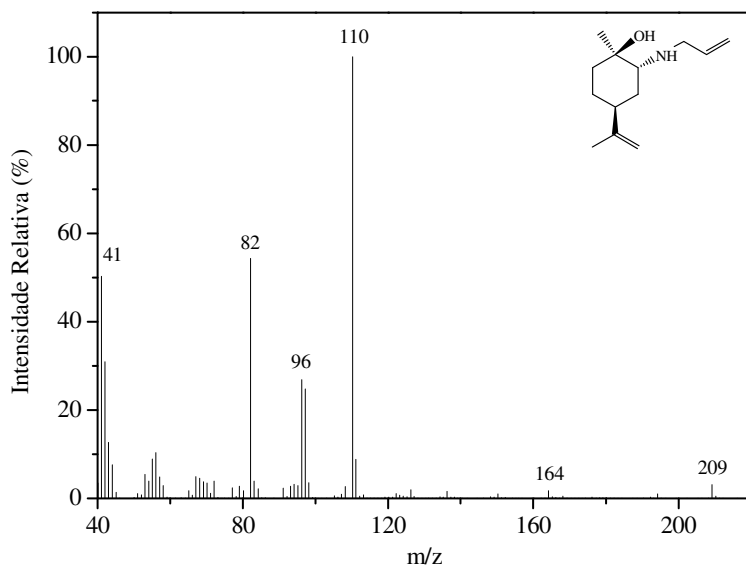


Figura 11. Espectro de massas do produto (1).

Na Figura 12 é apresentado o espectro na região do infravermelho do produto (1). O espectro apresenta bandas referentes ao estiramento da ligação O-H em 3391 cm^{-1} e o estiramento C-N em 1094 cm^{-1} , ambos ausentes no óxido de limoneno, indicando a formação do aminoálcool. Também se observa uma banda em 1642 cm^{-1} referente à ligação C=C da alila e da isopropenila.

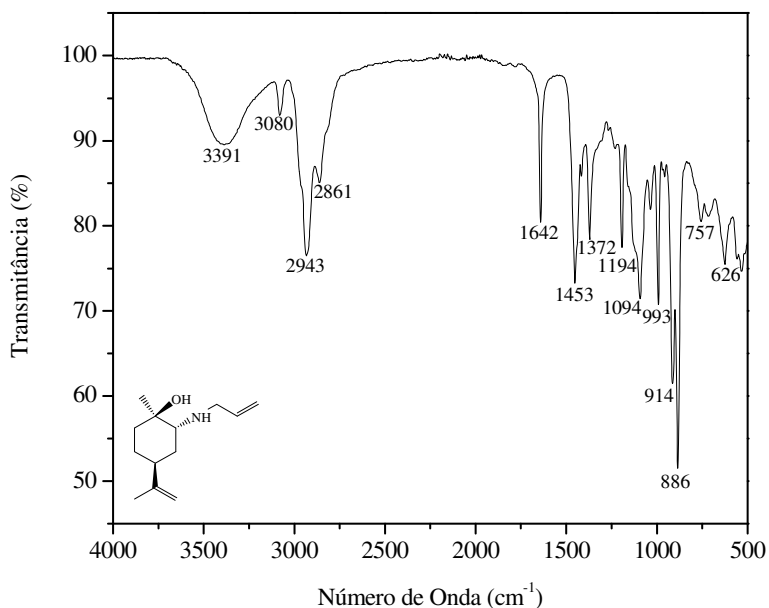


Figura 12. Espectro de infravermelho do produto (1).

Na Figura 13 é apresentado o espectro de ^1H -RMN do produto (1). Os deslocamentos químicos estão de acordo com os esperados para essa molécula, bem como as multiplicidades.

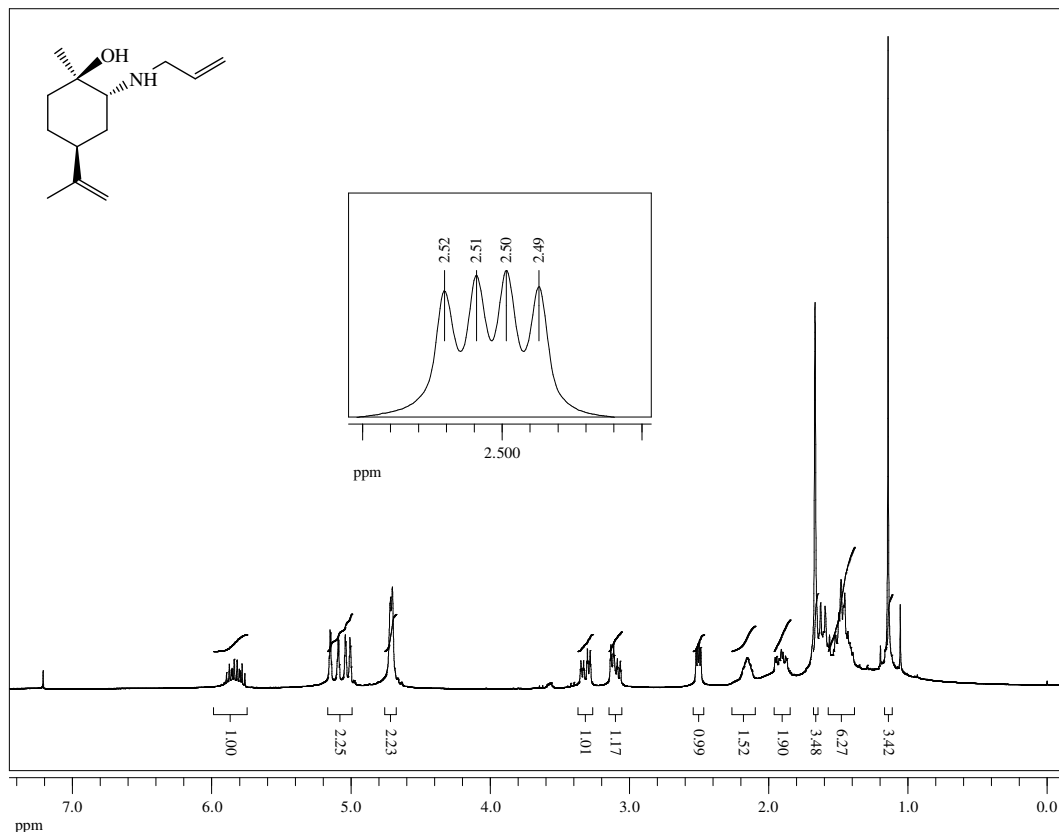


Figura 13. Espectro de ^1H -RMN do produto (1) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.

Para esse produto obteve-se os seguintes deslocamentos químicos e multiplicidades na análise de ^1H -RMN: δ : 1,14 (s, 3H); 1,41-1,77 (m, 6H); 1,68 (s, 3H); 1,81-2,16 (m, 1H); 2,25 (s, 2H, OH, NH); 2,50 (dd, 1H, $J_1 = 3,60$ e $J_2 = 3,00$ Hz); 3,25 (dm, 2H); 4,70 (s, 2H); 5,10 (dd, 2H); 5,80 (m, 1H).

Para a análise de ^{13}C -RMN desse aminoálcool (Figura 14) obteve-se os seguintes deslocamentos químicos: δ : 21,55; 25,94; 30,10; 34,50; 37,91; 50,63; 60,96; 72,03; 109,43; 115,91; 137,15; 148,34.

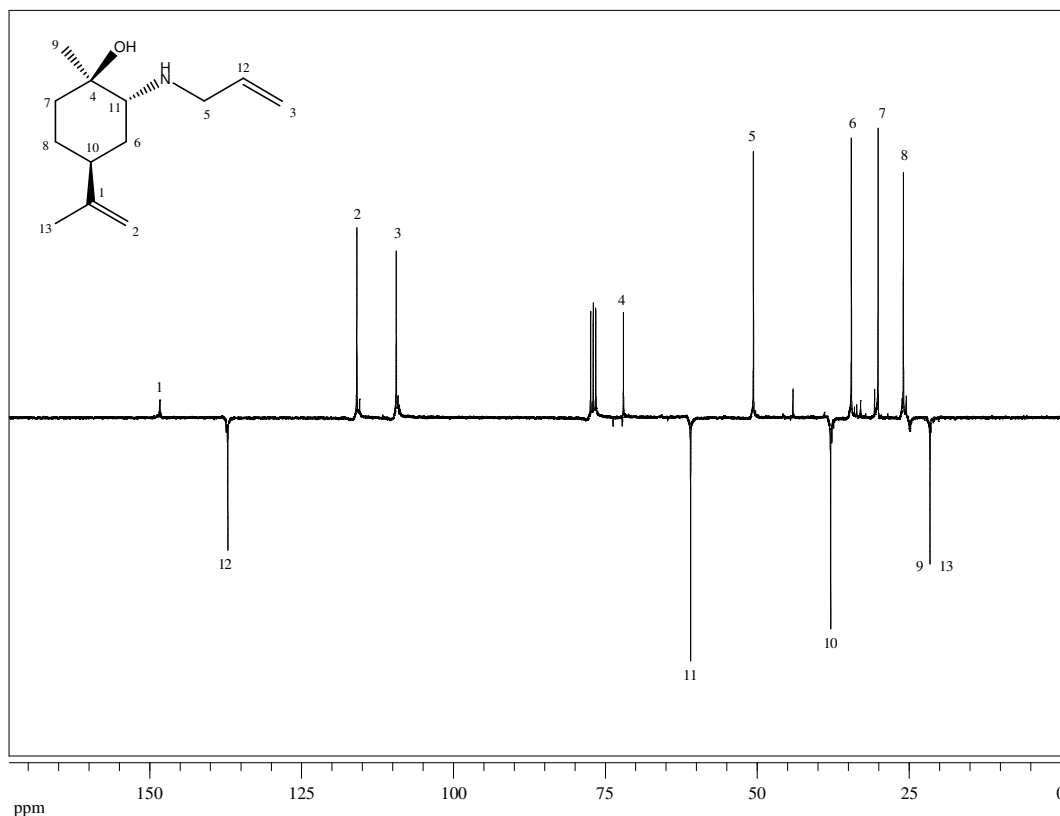


Figura 14. Espectro de ^{13}C -RMN do produto (1) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.

Considerando que os carbonos das metilas e carbonos monossubstituídos apresentam sinais direcionados para baixo, enquanto que os carbonos di e tetrassubstituídos apresentam sinais direcionados para cima pode-se concluir que a distribuição dos carbonos para o produto (1) está de acordo com a distribuição esperada para essa molécula, assim como os deslocamentos químicos de todos os carbonos.

Para o aminoálcool (2) obteve-se os seguintes resultados:

IV (Anexo 1): (cm^{-1}): 3385 (O-H); 1642 (C=C isopropenila); 1105 (C-N).

CG-MS (Anexo 2): (m/z / Intensidade Relativa): 211/4 (M^+); 182/6; 139/10; 138/100; 96/13; 72/27; 70/27; 56/44; 43/88; 41/51.

^1H -RMN (Anexo 3): δ : 0,84 (t, 3H); 1,12 (s, 3H); 1,35-1,64 (m, 8H); 1,66 (s, 3H); 1,80-2,11 (m, 1H); 2,16 (s, 2H, OH, NH); 2,32-2,50 (m, 2H); 2,57-2,70 (m, 1H); 4,7 (s, 2H).

^{13}C -RMN (Anexo 4): δ : 11,60; 21,38; 23,32; 25,89; 30,14; 34,43; 37,79; 49,97; 61,63; 71,86; 109,11; 148,37.

A configuração *trans* dos aminoálcoois (1) e (2) foi comprovada através de ^1H -RMN. Para isso, utilizou-se a metodologia descrita na literatura¹⁴. Comparou-se as

constantes de acoplamento do hidrogênio ligado ao carbono 2 do anel com os dois hidrogênios do carbono 3 do anel (Figura 15). Na configuração *trans* o hidrogênio do carbono 2 fica na posição equatorial, ocorrendo somente os acoplamentos equatorial-equatorial e equatorial-axial. No espectro de ^1H -RMN do composto (1) o hidrogênio do carbono 2 do anel aparece como um dublete de dubletes em 2,50 ppm, com constantes de acoplamento $J_1 = 3,60$ e $J_2 = 3,00$ Hz. Esses valores de J estão de acordo com os da literatura¹⁶ que conferem acoplamentos eq-eq eq-ax entre 0-5 Hz. Também observa-se que não existe acoplamento axial-axial, cujas constantes de acoplamento ficam entre 6-14 Hz, o que indica que não há a presença do aminoálcool *cis*. A presença de um único diastereoisômero também pode ser comprovada pelo espectro de ^{13}C -RMN que não apresenta sinais duplicados, que são característicos de misturas diastereoisoméricas. Considerando que o carbono quiral proveniente do limoneno tem configuração absoluta *S* e que a abertura de epóxidos acontece com inversão de configuração, pode-se concluir que a configuração absoluta dos outros dois centros quirais criados é *R*, tanto para o carbono 1 quanto para o carbono 2 do anel.

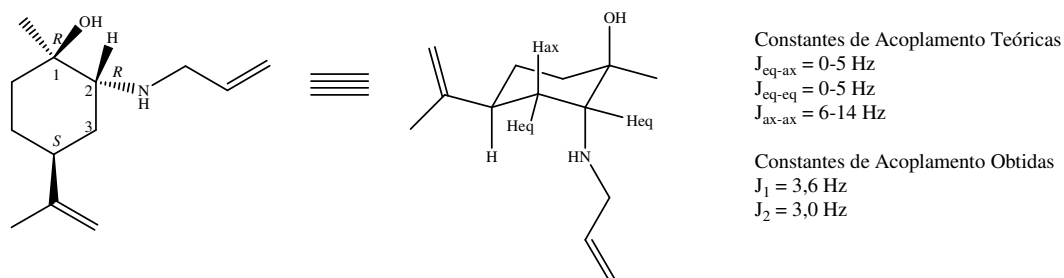
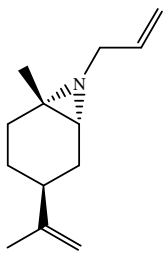
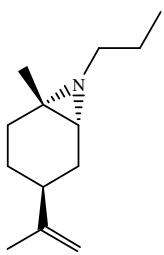


Figura 15. Estrutura do aminoálcool (1) com constantes de acoplamento entre o hidrogênio do carbono 2 e os hidrogênios do carbono 3 do anel cicloexano. Acoplamentos referentes ao dublete de dubletes em 2,50 ppm.

4.2 SÍNTESE DAS AZIRIDINAS DERIVADAS DO ÓXIDO DE (S)-(-)-LIMONENO

A aziridinação dos aminoálcoois (1) e (2) foi realizada segundo descrito na literatura¹⁷. Na Tabela 3 são apresentadas a conversão, seletividade e rendimento isolado para as aziridinas sintetizadas.

Tabela 3. Desidratação dos aminoálcoois (1) e (2).

Aminoálcool	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento Isolado (%)	Produto Obtido
(1)	100	79	52	
(2)	100	83	55	

Condições reacionais: 12,55 mmol de PPh₃; 12,55 mmol de Br₂; 9,65 mmol do aminoálcool desejado; 37,73 mmol de trietilamina; 30 minutos.

A aziridina (3) derivada do alilaminoálcool e a aziridina (4) derivada do n-propilaminoálcool foram caracterizadas por CG-MS, IV, ¹H-RMN, ¹³C-RMN.

Para a aziridina (3) obteve-se os seguintes resultados:

IV: (cm⁻¹): Desaparecimento da banda de O-H; 1644 (C=C alila e isopropenila).

CG-MS (Anexo 5): (m/z / Intensidade Relativa): 191/9 (M⁺); 176/28; 150/20; 136/34; 122/60; 110/68; 82/60; 67/53; 55/41; 41/100.

¹H-RMN (Anexo 6): δ: 1,17 (s, 3H); 1,42-1,73 (m, 7H); 1,63 (s, 3H); δ 1,90-2,10 (m, 1H); 2,92-3,10 (m, 2H); 4,64 (2s, 2H); 5,00-5,10 (m, 1H); 5,15-5,25 (m, 1H); 5,84-5,98 (m, 1H).

¹³C-RMN: δ: 18,10; 21,81; 27,30; 31,03; 33,42; 38,00; 41,94; 46,02; 55,46; 109,00; 114,81; 138,10; 152,00.

No espectro de massas da aziridina (4) (Figura 16) destacam-se as seguintes fragmentações: 193 u.m.a. referente ao íon molecular; 178 u.m.a. referente à perda de metila e 41 u.m.a. referente ao pico majoritário (100%).

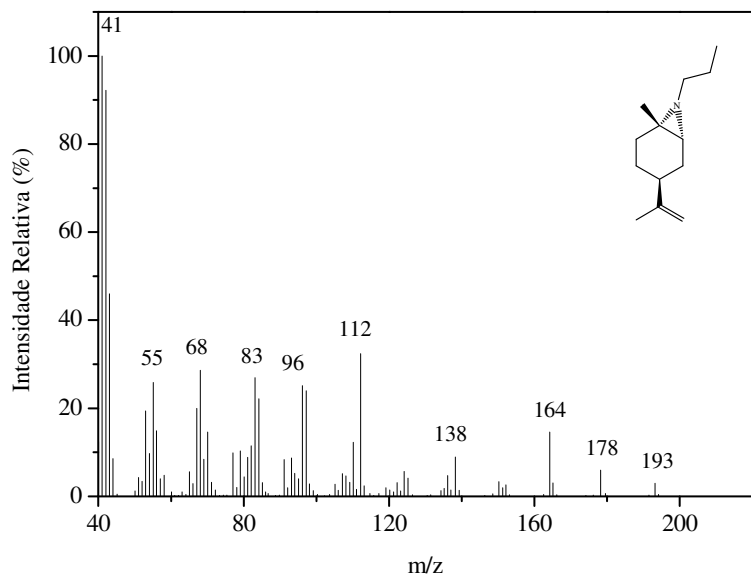


Figura 16. Espectro de massas do produto (4).

No espectro de infravermelho da aziridina (4) (Figura 17) também se observou o desaparecimento do estiramento OH, presente no substrato (2), indicando a formação da aziridina.

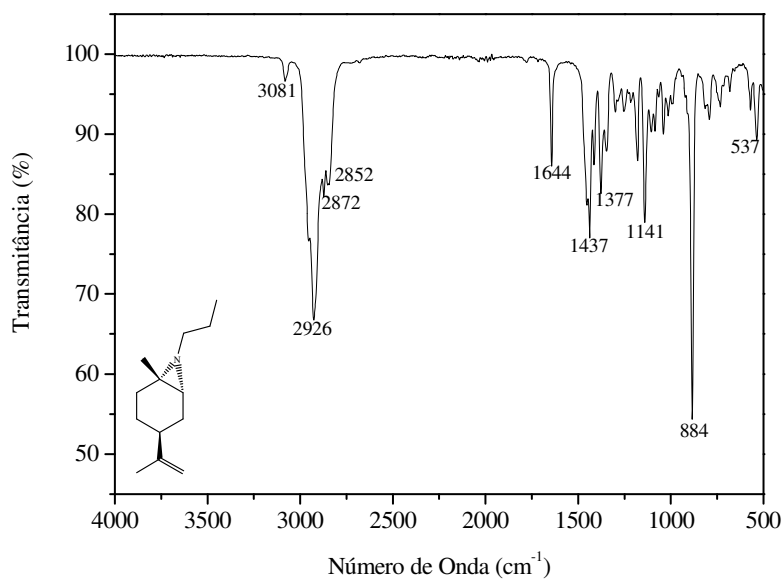


Figura 17. Espectro de infravermelho do produto (4).

Na Figura 18 é apresentado o espectro de ¹H-RMN para o produto (4). Obtiveram-se os seguintes deslocamentos químicos e multiplicidades: δ: 0,83 (t, 3H);

1,14 (s, 3H); 1,30-1,65 (m, 8H); 1,61 (s, 3H); 1,86-2,18 (m, 3H); 2,40-2,54 (m, 1H); 4,60 (2s, 2H).

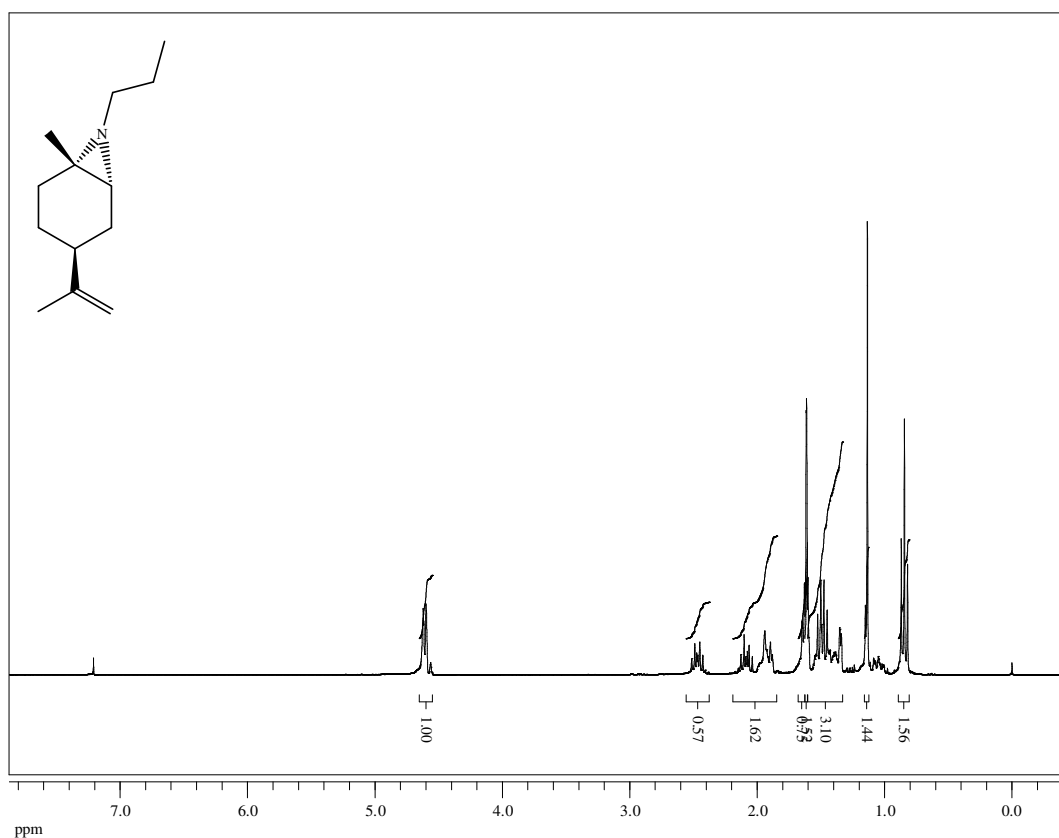


Figura 18. Espectro de ¹H-RMN do produto (4) em CDCl₃, realizado em 300 MHz.

Na Figura 19 é apresentado o APT (Attached Proton Test) do produto (4). Os seguintes deslocamentos químicos foram observados: δ : 11,60; 21,38; 23,32; 25,89; 30,14; 34,43; 37,79; 49,97; 61,63; 71,86; 109,11; 148,37. Pode-se concluir que a distribuição dos carbonos está de acordo com a distribuição esperada para essa molécula, assim como os deslocamentos químicos de todos os carbonos.

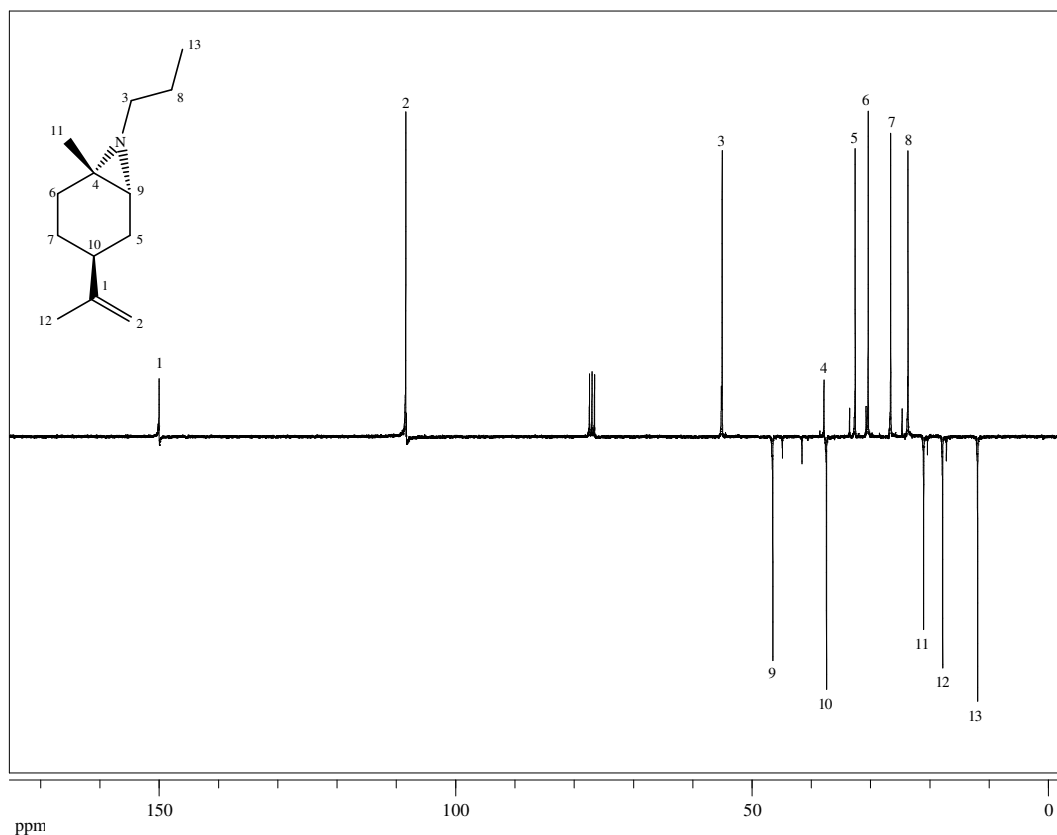


Figura 19. Espectro de ^{13}C -RMN do produto (4) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.

Na Figura 20 é apresentado o mecanismo proposto para a reação de desidratação do aminoálcool, sendo a força motriz da reação a formação do óxido de fosfina. Esse mecanismo baseia-se no ataque do par de elétrons do oxigênio da hidroxila ao dibrometo de trifenilfosfina e, posterior ataque intramolecular, via $\text{S}_{\text{N}}2$, do nitrogênio ao carbono 1, gerando a aziridina com configuração *trans* em relação à isopropenila.

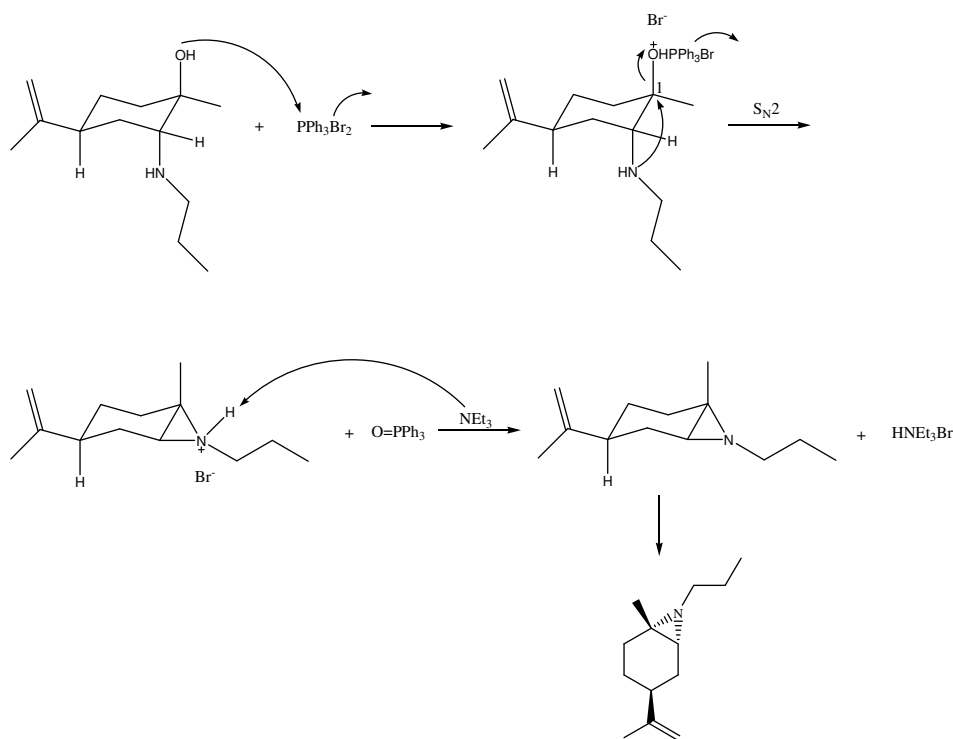


Figura 20. Mecanismo proposto para a reação de aziridinação.

4.3 CARBONILAÇÃO DAS AZIRIDINAS

As reações de carbonilação das aziridinas obtidas foram realizadas utilizando dois complexos diferentes, o $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ e o $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, a diferentes temperaturas e pressões de CO .

Inicialmente foi realizado o estudo da carbonilação das aziridinas (3) e (4) utilizando $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ como precursor catalítico e condições descritas na literatura¹¹. Pôde-se observar para ambos os substratos o mesmo perfil de produtos obtidos. Observou-se conversão total do substrato em produtos, porém a seletividade em beta-lactamas foi baixa, como mostra a Tabela 4. Após análise dos produtos via CG-MS observou-se que a maior parte do substrato converteu-se em um produto (5) de mesma massa molecular da aziridina utilizada. Além disso, observou-se também a formação da beta-lactama (6) e do *p*-cimeno (7). O produto majoritário (5a) proveniente da reação de carbonilação da aziridina (4) foi analisado por ^1H -RMN (Figura 22) e ^{13}C -RMN (Figura 23) e concluiu-se que este é um isômero do substrato (4).

Tabela 4. Carbonilação de Aziridinas.

Aziridina	Conversão (%)	Produtos			
		(5)	(6)	(7)	Outros (%)*
(3)	100	60	7	15	18
(4)	100	76	8	8	8

Condições reacionais: 1,05 mmol aziridina, 0,09 mmol $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CO (40 bar), 10 mL THF, temperatura: 100 °C, tempo reacional: 40 h. *Produtos pesados.

Na Figura 21 é apresentado o espectro de massas do produto (5a) proveniente da carbonilação da aziridina (4). Destacam-se os picos 193 u.m.a. referente ao íon molecular, 178 u.m.a. que representa a perda de uma metila, 125 u.m.a. e 68 u.m.a. que são fragmentos oriundos da retro Diels-Alder do substrato. Observa-se também o fragmento 41 u.m.a. (pico majoritário 100%) que se refere a uma isopropenila. É importante observar que a fragmentação desse produto é bem diferente da fragmentação para a aziridina (4) (Figura 16).

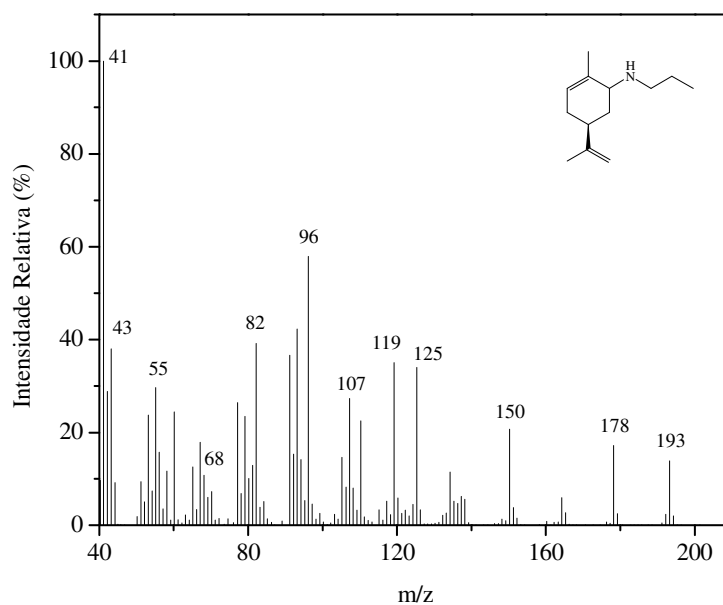


Figura 21. Espectro de massas do isômero (5a) proveniente da carbonilação da aziridina (4).

Na Figura 22 é apresentado o espectro de ^1H -RMN para esse produto. Observam-se os seguintes deslocamentos químicos e multiplicidades: δ : 0,86 (t, 3H); 1,30-1,50 (m, 4H); 1,68 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 1,85-2,10 (m, 3H); 2,20 (s, NH, 1H); 2,41-2,51 (m, 1H); 2,57-2,67 (m, 1H); 2,92 (s, 1H); 4,66 (s, 2H); 5,44 (m; 1H).

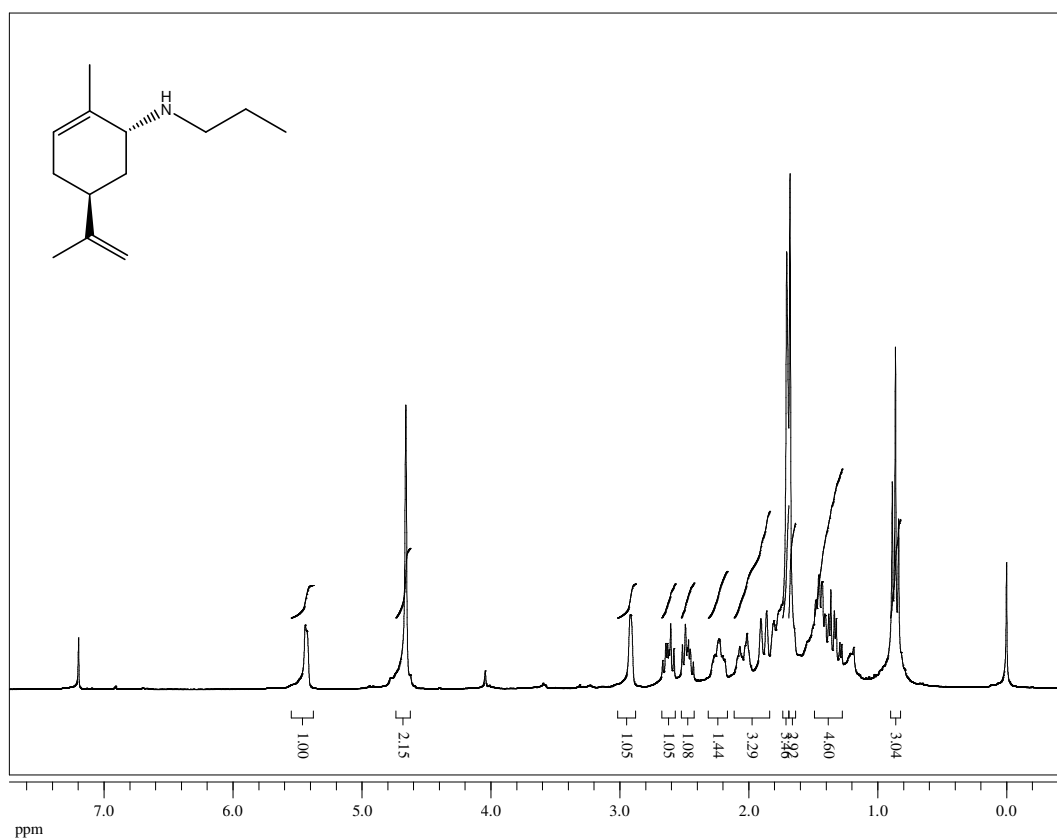


Figura 22. Espectro de ¹H-RMN do produto (5a).

Na Figura 23 é apresentado o espectro de ¹³C-RMN do produto (5a). Os deslocamentos químicos observados estão de acordo com a estrutura atribuída à esse isômero. δ : 11,55; 20,92; 21,40; 23,53; 31,02; 32,08; 35,23; 50,02; 56,33; 108, 46; 123,75; 134,76; 149,92.

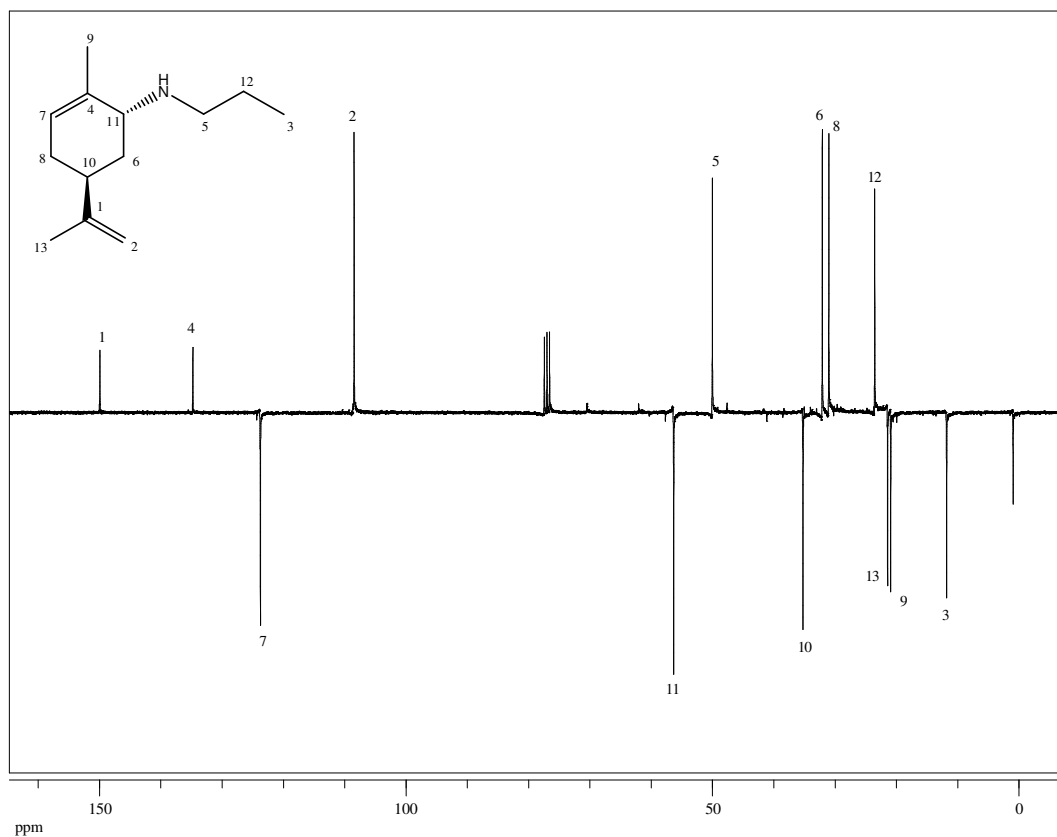


Figura 23. Espectro de ¹³C-RMN do produto (5a).

O espectro de massas da beta-lactama (6a) proveniente da carbonilação da aziridina (4) é apresentado na Figura 24. Observa-se o íon molecular em 221 (M^+), 193 u.m.a. referente à perda de uma carbonila, o fragmento 192 u.m.a. referente à perda de uma etila e 138 u.m.a. referente à perda de uma propila e isopropenila. O pico majortitário (100%) em 41 u.m.a. é referente à perda de uma isopropenila.

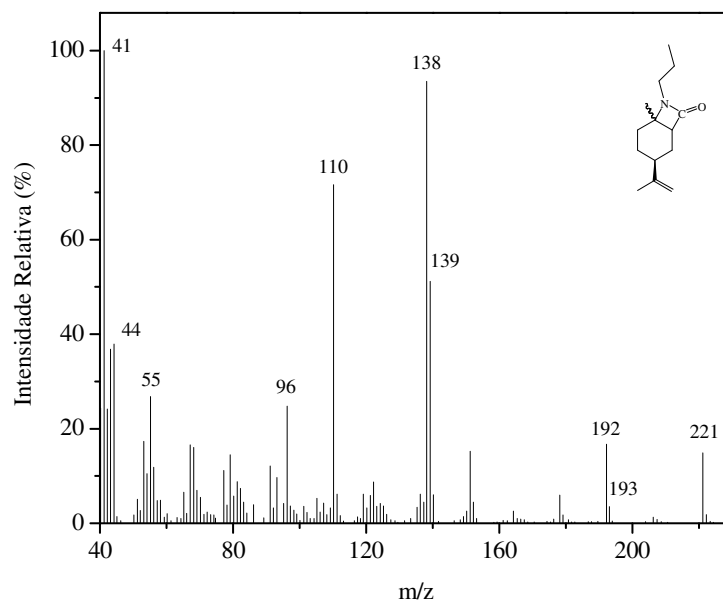


Figura 24. Espectro de massas da beta-lactama (6a) formada através da carbonilação da aziridina (4).

O espectro de massas da beta-lactama (6b) proveniente da carbonilação da aziridina (3) é apresentado na Figura 25. Observa-se o íon molecular em 219 u.m.a. (M^+), 134 u.m.a. referente à perda de uma propenila e isopropenila e o pico majoritário (100%) em 41 u.m.a.

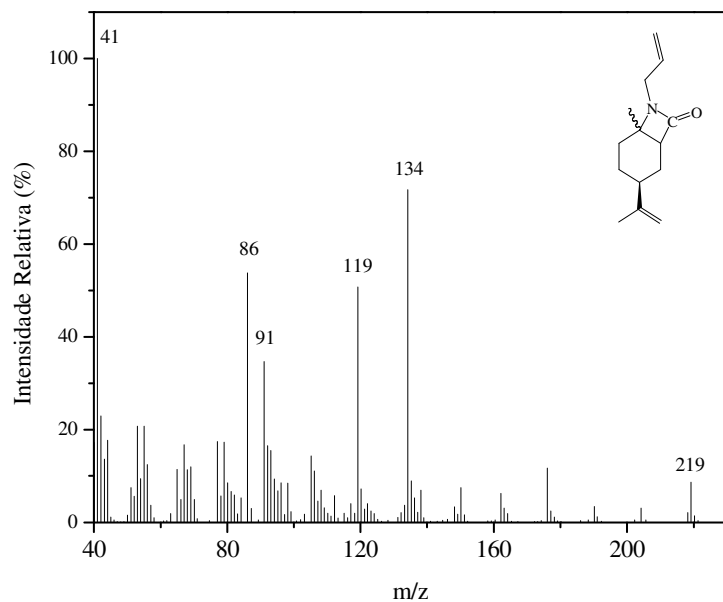


Figura 25. Espectro de massas da beta-lactama (6b) formada através da carbonilação da aziridina (3).

Na Figura 26 é apresentado o espectro de massas do *p*-cimeno, produto formado na carbonilação de ambas as aziridinas. Destacam-se os picos 134 u.m.a. referente ao íon molecular (M^+), 119 u.m.a. referente à perda de uma metila e 91 u.m.a. pico majoritário (100 %) referente à perda de uma isopropila.

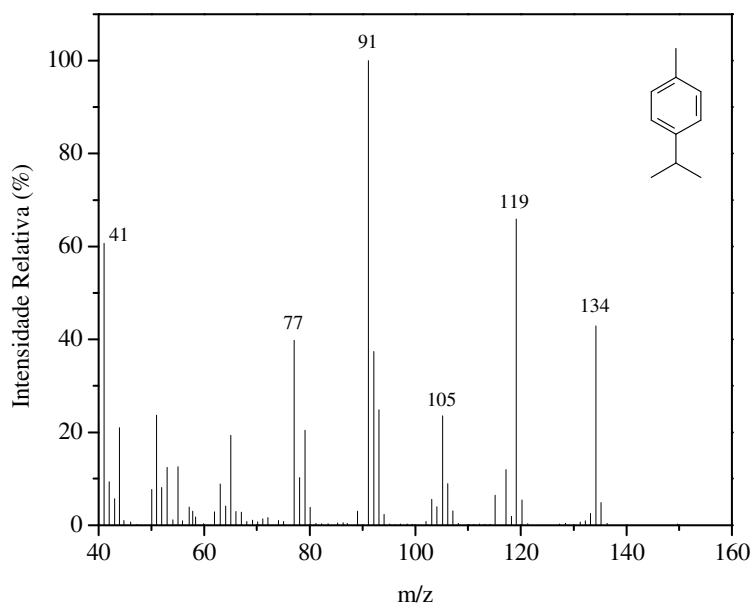


Figura 26. Espectro de massas do *p*-cimeno (7) formado através da carbonilação das aziridinas (3) e (4).

A fim de controlar a isomerização do substrato, realizou-se um novo experimento colocando em uma ampola o substrato (4), o solvente utilizado na reação de carbonilação (THF) e deixou-se o sistema sob agitação e aquecimento (100 °C) por 24 horas. Após esse período observou-se a completa isomerização da aziridina (4) no produto (5a). De posse desse resultado, concluiu-se que a isomerização do substrato é ocasionada principalmente pela temperatura reacional.

Realizou-se novamente a carbonilação do substrato (4) a temperaturas mais baixas (50 °C e 75 °C) e não se observou a formação de beta-lactamas mesmo após 70 horas de reação. Esse fato está de acordo com o que foi relatado por Alper¹¹: a temperaturas menores do que 100 °C a reação é muito lenta e a temperaturas maiores do que 105 °C a decomposição do produto é mais rápida do que a sua formação. Além disso, nessas condições, observou-se a lenta isomerização do substrato devido ao longo tempo reacional.

Realizou-se a reação de carbonilação da aziridina (4) a pressões de CO mais altas (60 bar e 80 bar) e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 5. Pode-se observar que a distribuição dos produtos permaneceu praticamente a mesma nas diferentes pressões utilizadas. Realizou-se também a reação a 40 bar de CO, porém utilizando tolueno como solvente, e as seletividades praticamente não se alteraram.

Tabela 5. Carbonilação da Aziridina (4).

Pressão (bar)	Conversão (%)	Produtos			
		5a	6a	7	Outros (%)*
40 ^a	100	78	9	8	5
40	100	76	8	8	8
60	100	82	11	5	2
80	100	73	14	5	8

Condições reacionais: 1,05 mmol aziridina (4), 0,09 mmol $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, 10 mL THF, temperatura: 100 °C, tempo reacional: 40 h. R: propila. ^a Solvente: Tolueno. *Produtos pesados.

Realizou-se também a reação de carbonilação utilizando como precursor catalítico o $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, a 40 bar de CO, THF como solvente e 100 °C. Após 40 horas de reação observou-se a conversão completa do substrato (4) em seu isômero e a formação de beta-lactama não foi observada. Na literatura¹⁰ já havia sido relatado que a carbonilação de aziridinas com o precursor de Rh funciona bem somente com substratos fenil-substituídos, já que o mecanismo passaria por uma coordenação da fenila ao centro metálico e posterior inserção de uma molécula de CO entre a ligação Rh-N (Figura 3).

Sendo a reação de isomerização da aziridina ocasionada principalmente pela temperatura empregada, o mecanismo proposto para a isomerização da mesma é apresentado na Figura 27. Acredita-se que este mecanismo baseia-se em uma transferência protônica assistida pela própria molécula. Ocorre a abstração de um hidrogênio equatorial do carbono 1 da aziridina pelo nitrogênio de outra aziridina e posterior abertura do anel aziridínico.

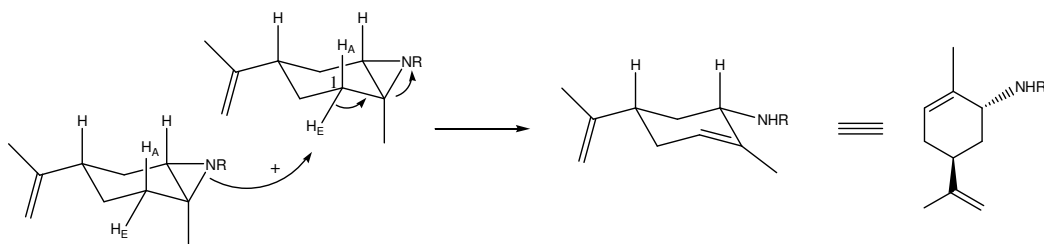


Figura 27. Mecanismo proposto para a isomerização da aziridina.

Outra possibilidade de mecanismo a ser considerada na isomerização da aziridina seria um ataque intramolecular via um mecanismo sincronizado através de um intermediário com uma ligação de hidrogênio entre o nitrogênio da aziridina e o próton axial do carbono 1.

Apesar do produto (5) não ser o desejado encontrou-se na literatura um artigo de 1994 no qual esse produto é utilizado como intermediário na síntese do alcalóide (-)-dendrobina a partir da (-)-carvona¹⁸. Esse alcalóide é importante por possuir atividade analgésica e antitérmica.

5. CONCLUSÃO

Os aminoálcoois derivados do óxido de (*S*)-(-)-limoneno foram obtidos diastereosseletivamente e com rendimentos isolados em torno de 80 %. As aziridinas derivadas destes aminoálcoois foram eficientemente sintetizadas com conversão completa e rendimentos isolados em torno de 50 %.

A carbonilação das aziridinas ocorreu com conversão completa, porém com baixa seletividade em beta-lactamas, devido à isomerização do substrato. Mostrou-se que essa isomerização foi ocasionada principalmente pela temperatura reacional e não foi influenciada pelo solvente. Propôs-se o mecanismo para essa isomerização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Lisbalchin, M.; Ochocka, R. J.; Deans, S.; Asztemborska, M.; Hart, S.; *Medical Science Research*, **1996**, 24, 309.
- ² a) Van Tamelen, E. E.; Anderson, R. J.; *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94, 8225. b) Mori, K.; Kato, M.; *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 981.
- ³ a) Goralski, C.T.; Chrisman, W.; Hasha, D. L.; Nicholson, L. W.; Rudolf, P. R.; Zakett, D.; Singaram, B.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3863. b) Noyori, R.; Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; *Journal of the American Chemical Society*, **1986**, 108, 6071.
- ⁴ Duarte, M. O.; *Trabalho de Conclusão de Curso*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, **2004**.
- ⁵ Ferrarini, S. R.; Graebin, C. S.; Limberger, J.; Canto, R. F. S.; Dias, D. O.; da Rosa, R. G.; Madeira, M. F.; Lima, V. L. E.; *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **2008**, 103(8): 773.
- ⁶ Ferrarini, S. R.; Duarte, M. O.; da Rosa, R. G.; Rolim, V.; Lima, V. L. E.; Poser, G.; Ribeiro, V. L. S.; *Veterinary Parasitology*, **2008**, 157, 149.
- ⁷ Khumtaveeporn, K.; Alper, H.; *Accounts Chemical Research*, **1995**, 28, 414.
- ⁸ a) Sánchez-Delgado, R. A.; da Rosa, R. G.; Ocando-Mavarez, E.; *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1996**, 108, 125. b) da Rosa, R. G.; Ribeiro de Campos, J. D.; Buffon, R., *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1999**, 137, 297. c) da Rosa, R. G.; Ribeiro de Campos, J. D.; Buffon, R., *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **2000**, 153, 19.
- ⁹ Alper, H.; Urso, F.; *Journal of the American Chemical Society*, **1983**, 105, 6737.
- ¹⁰ Alper, H.; Urso, F.; Calet, S.; *Journal of American Chemical Society*, **1989**, 111, 931.
- ¹¹ Piotti, M. E.; Alper, H.; *Journal of American Chemical Society*, **1996**, 118, 111.
- ¹² Boyd, D. B.; *Chemistry and Biology of Beta-Lactam Antibiotics*, Academic Press: New York, **1982**; Vol. 1, pp 500.
- ¹³ Davoli, P.; Forni, A.; Moretti, I.; Prati, F.; Torre, G.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1801.

¹⁴ Limberger, J.; Carbonilação Catalítica de Alilaminoálcoois: Síntese de Hidróxi-Gama-Lactamas e Oxazolidinas Bicíclicas, Dissertação de Mestrado, Porto Alegre, Setembro de **2006**.

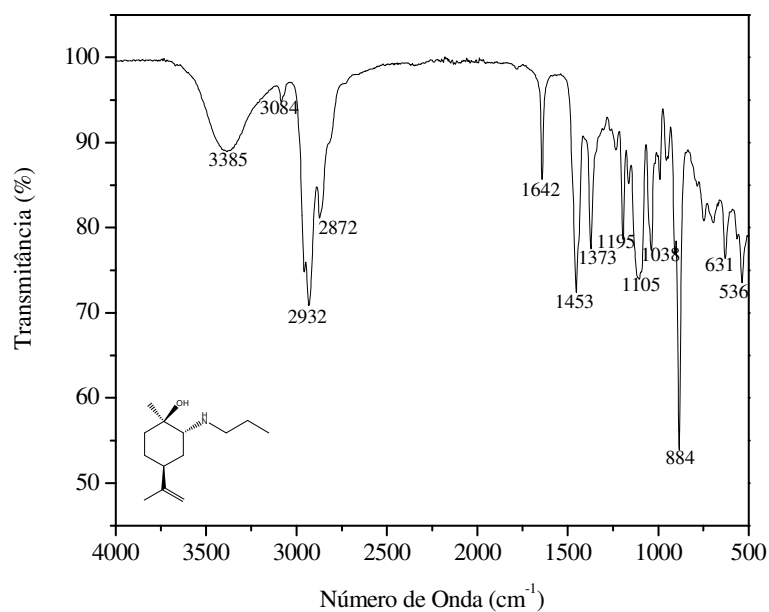
¹⁵ Singaram, B.; Steiner, D.; Ivison, L.; Goralsky, C. T.; Appel, R. B.; Gojkovick, J.R.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 2359.

¹⁶ *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; Silvertein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C.; **1979**, 3^o edição.

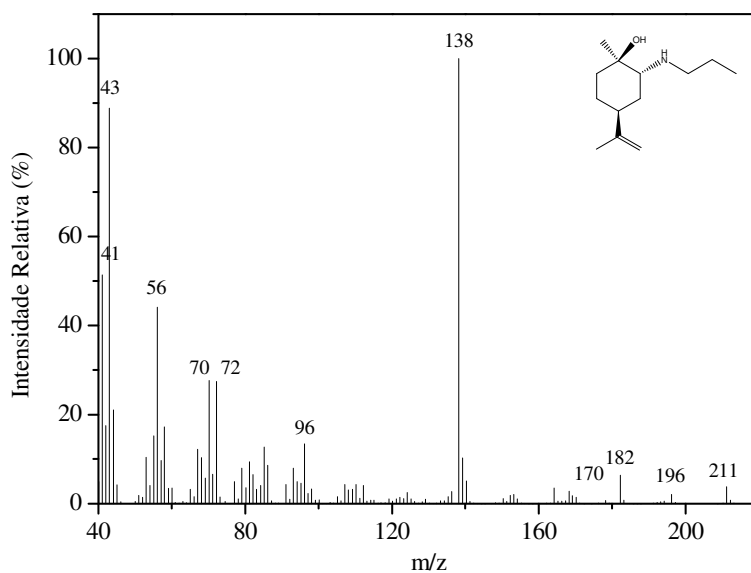
¹⁷ Okada, I.; Ichimura, K.; Sudo, R.; *Buletin of the Chemical Society of Japan*, **1970**, 43, 1185.

¹⁸ Uesaka, N.; Saitoh, F.; Mori, M.; Shibasaki, M.; Okamura, K.; Date, T.; *Journal Organic Chemical*, **1994**, 59, 5633.

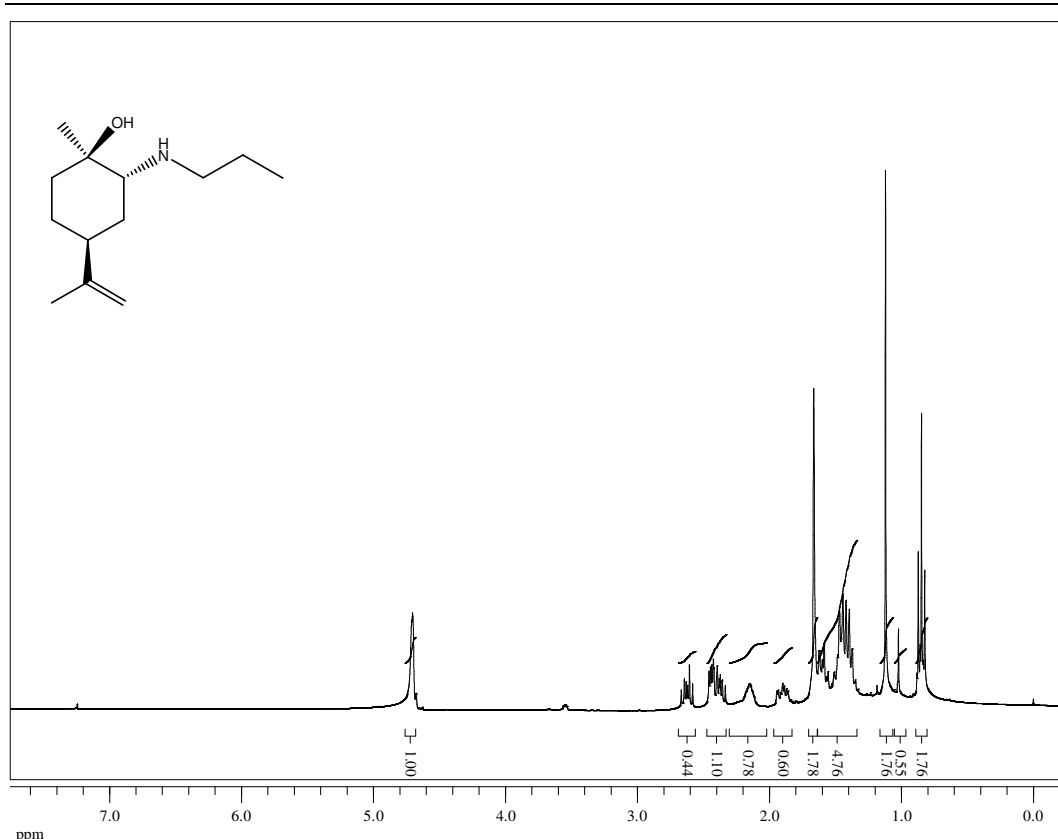
ANEXOS



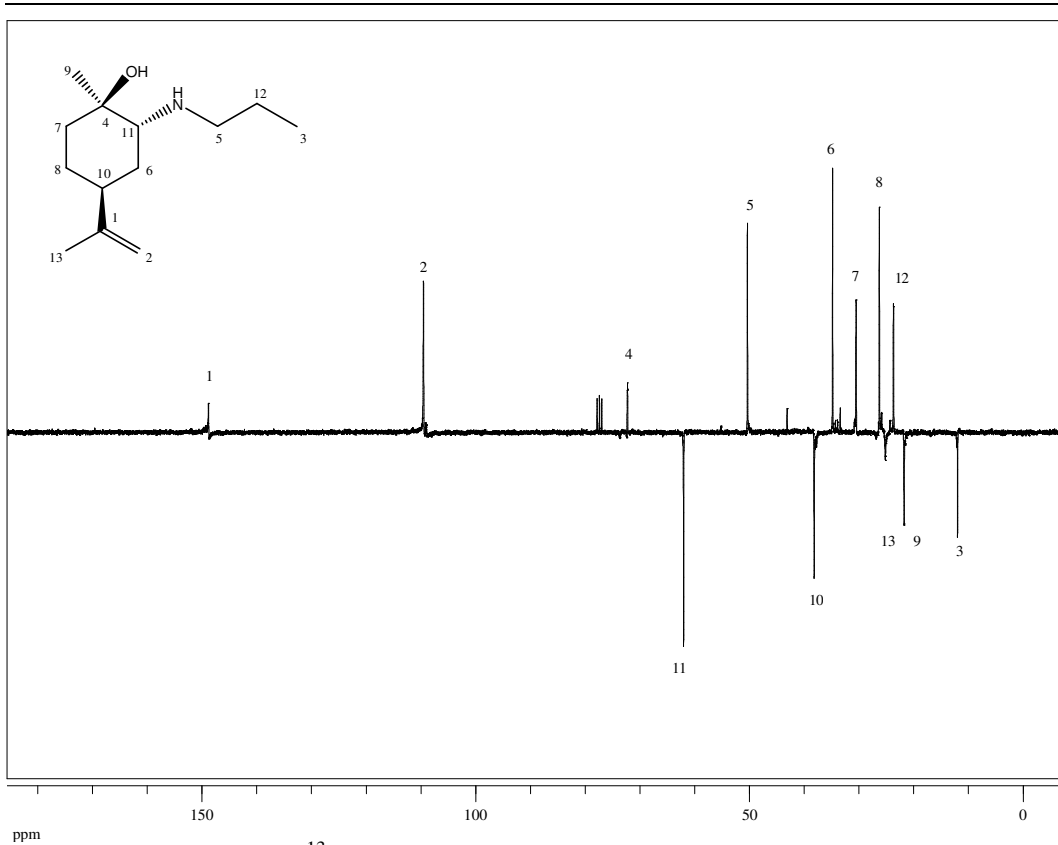
Anexo 1. Espectro de infravermelho do produto (2).



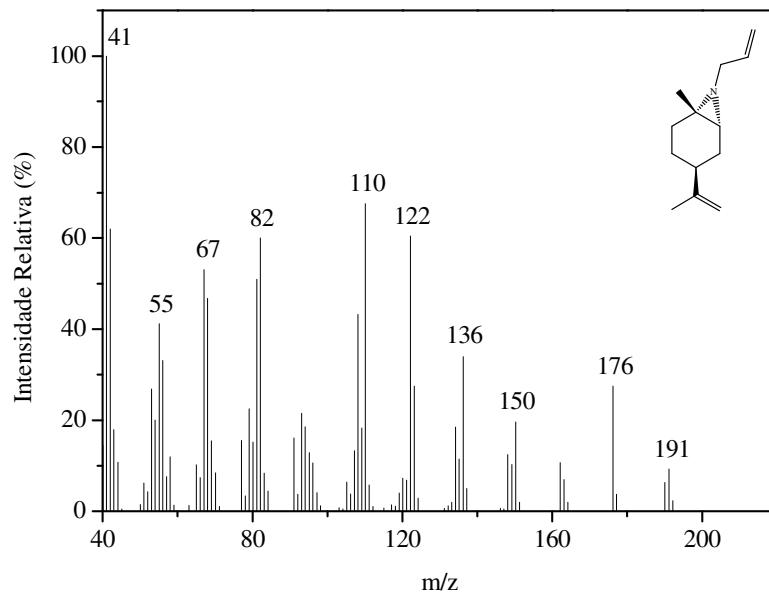
Anexo 2. Espectro de massas do produto (2).



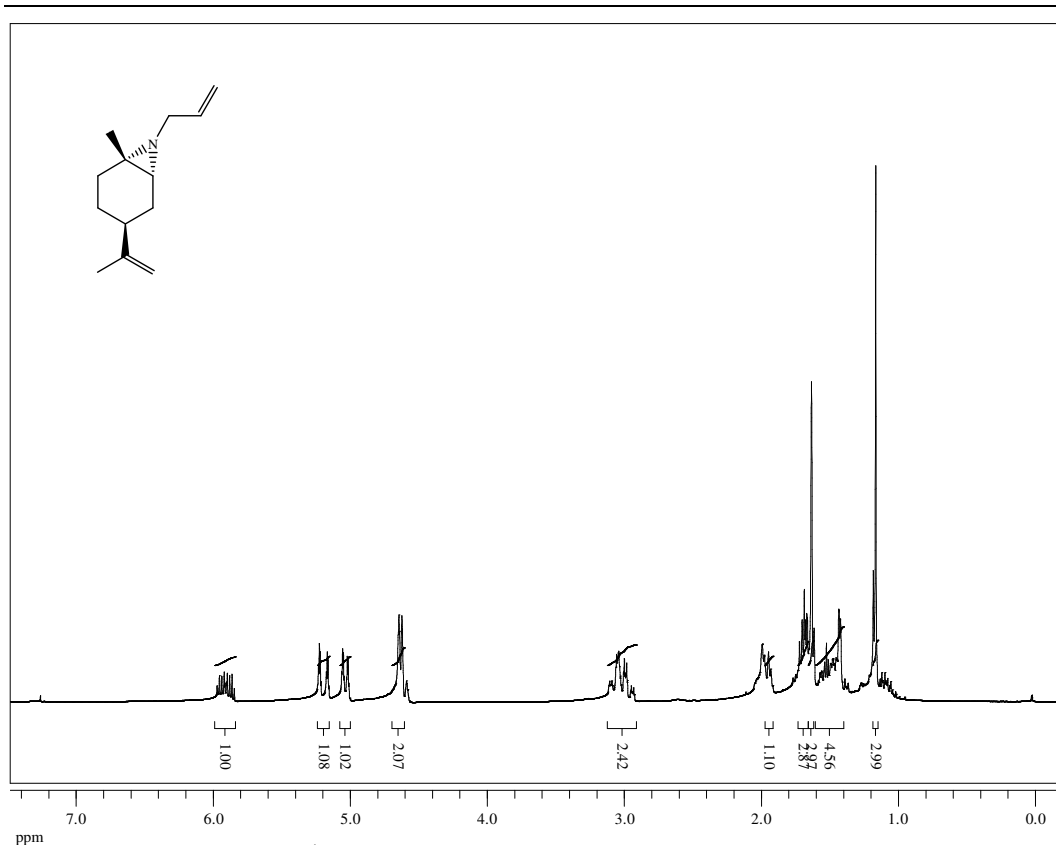
Anexo 3. Espectro de ¹H-RMN do produto (2) em CDCl₃, realizado em 300 MHz.



Anexo 4. Espectro de ^{13}C -RMN do produto (2) em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.



Anexo 5. Espectro de massas do produto (3).



Anexo 6. Espectro de ¹H-RMN do produto (3) em CDCl₃, realizado em 300 MHz.