



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MARIANE FANTINEL

**PREPARAÇÃO DE CATALISADORES AMINO-MODIFICADOS A PARTIR
DE RESINAS DE MERRIFIELD PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS
 α -DIAZO CARBONILADOS FUNCIONALIZADOS**

Florianópolis – SC
2020

Mariane Fantinel

**PREPARAÇÃO DE CATALISADORES AMINO-MODIFICADOS A PARTIR
DE RESINAS DE MERRIFIELD PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS
 α -DIAZO CARBONILADOS FUNCIONALIZADOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade Federal
de Santa Catarina para a obtenção do título de
Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis – SC
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fantinel, Mariane

Preparação de catalisadores amino-modificados a partir de resinas de Merrifield para a síntese de compostos α -díazocarbonilados funcionalizados / Mariane Fantinel ; orientador, Marcus Mandolesi Sá, 2020.

133 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Química. 2. Química. 3. Reação de transferência de díazocarbonil. 4. Resina de Merrifield. 5. Catálise heterogênea . I. Sá, Marcus Mandolesi. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Mariane Fantinel

**PREPARAÇÃO DE CATALISADORES AMINO-MODIFICADOS A PARTIR DE
RESINAS DE MERRIFIELD PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS α -DIAZO
CARBONILADOS FUNCIONALIZADOS**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos
(DQ – UFSC)

Prof.^a Dr.^a Tula Beck Bisol
(IFSC – Florianópolis)

Dr.^a Juliana Priscila Dreyer
(DQ – UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Química Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Orientador

Florianópolis, 2020.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que por Sua Divina Providência, me deu sabedoria e força para concluir mais uma etapa de minha vida pessoal e acadêmica. “Revela ao Senhor tuas tarefas, e teus projetos se realizarão” (Pr, 16:3).

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá, por me dar a oportunidade de trabalhar em seu laboratório em 2014 e por ter me dado todo auxílio e incentivo com exímia orientação desde a Iniciação Científica.

Aos meus pais, Luiz e Teresinha, pelo amor incondicional, conselhos valiosos e apoio em todas as minhas decisões. Aos meus irmãos Cintia, Mirian e André pela parceria e companheirismo e por sempre estarem lá por mim. Ao meu Ozzy que sempre me ouve e nunca me julga, melhor cachorro do mundo.

Aos amigos que ficaram, Bárbara, Roberta, Ana Carolina, Isa, Amanda, Lucas e Marina e aos amigos de longa distância.

Aos meus colegas e ex-colegas do MESOLab: Thaís, Taíssa, Misael, Adrielle, Theo, Dani, Pedro, Gabi, Laieli, Janh e Prof. Joussef pelo bom convívio e momentos de descontração em meio a rotina frenética de um laboratório de síntese orgânica. Um agradecimento especial a Nayara, que me ajudou na reta final do projeto.

Ao Movimento Emaús de Floripa pelo suporte espiritual, em especial ao grupo de jovens Nossa Senhora de Fátima pelas reuniões semanais enriquecedoras e ao Prof. Santiago e Prof.^a Michelle, orientadores do grupo, pelo convite para me juntar ao movimento.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura. Aos funcionários do Departamento de Química, particularmente aos professores que, de uma forma ou de outra, contribuíram para minha formação, à Central de Análises e ao CEBIME pelos serviços prestados.

À CAPES pela concessão da bolsa de Mestrado, ao CNPq e INCT-Catálise.

“I want to do something splendid...something heroic or wonderful that won't be forgotten after I'm dead. I don't know what, but I'm on the watch for it and mean to astonish you all someday.”

— Louisa May Alcott, *Little Women*

RESUMO

Este trabalho de Dissertação apresenta o desenvolvimento de um novo método para a síntese de compostos α -diazó carbonilados funcionalizados empregando os princípios da catálise heterogênea, a partir da reação de transferência de diazo utilizando *p*-acetamidobenzenossulfonil azida (ABSN₃) como reagente transferidor de diazo na presença de um catalisador polimérico básico. Na primeira parte do estudo, foram usadas duas resinas de Merrifield (poliestireno clorometilado) contendo diferentes propriedades (1,26 mmol/g – 2% *crosslinked* com divinilbenzeno – e 2-3 mmol/g – 1% *crosslinked*) como precursoras na síntese de catalisadores heterogêneos amino-modificados. Estes catalisadores foram preparados em duas etapas, sendo a primeira a obtenção do intermediário azido-substituído a partir de substituição nucleofílica do cloro pelo íon azoteto e a segunda a redução do grupo azido para amino sob condições brandas (PPh₃/H₂O). Em ambas as etapas os polímeros resultantes foram obtidos de forma simples e com rendimentos quantitativos, sendo os intermediários e os catalisadores devidamente caracterizados por espectroscopia no infravermelho, análise elementar (CHN) e por testes qualitativos (teste de Kaiser). A segunda parte da pesquisa consistiu na aplicação destes catalisadores heterogêneos na reação de transferência de diazo a diversas classes de compostos 1,3-dicarbonilados, onde os produtos diazo carbonilados correspondentes foram obtidos com rendimentos de moderados a excelentes (57-96%) e em tempos reacionais que variaram de 1 a 24 h, dependendo do substrato e do catalisador utilizados. Ao final da reação, o catalisador foi prontamente recuperado por filtração a vácuo e lavado com solventes apropriados para fornecer os produtos esperados com alto grau de pureza. Esse tratamento se mostrou simples, eficaz e ambientalmente benigno, uma vez que dispensa *work-up* aquoso e portanto gera menos resíduos. Os novos catalisadores também foram testados na síntese de um γ -azido- α -diazó- β -ceto éster pelo método *one-pot* (partindo de cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila, precursor do ABSN₃) e pelo método direto (partindo do ABSN₃ previamente preparado), onde foi possível obter o produto diazo esperado por ambos os métodos e com os dois catalisadores heterogêneos, fornecendo rendimentos de até 61%. Na terceira parte do trabalho, foram exploradas as reutilizações dos catalisadores heterogêneos na reação de transferência de diazo para a dimedona e o 3-fenil-3-oxopropanoato de etila. A reutilização sem tratamento prévio do catalisador recuperado resultou em quedas gradativas no rendimento a cada ciclo (cerca de 4-6%), além de tempos reacionais prolongados para a conversão completa ao produto diazo. Já a utilização de tratamento com ácido trifluoroacético seguido de lavagem com trietilamina após cada ciclo reacional produziu uma melhora significativa na atividade catalítica dos dois catalisadores amino-modificados, ocorrendo apenas quedas mínimas nos rendimentos e mantendo os tempos reacionais originais para cada substrato. As resinas amino-modificadas também foram empregadas na reação de Knoevenagel, evidenciando a ampla aplicabilidade dos novos catalisadores em outras reações catalisadas por base. Por último, foi realizada a síntese do 2-amino-*N*-dodecilacetamida (ANDA), uma substância de importância industrial e tecnológica, em duas etapas a partir do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster, confirmando a versatilidade de compostos diazo multifuncionalizados tanto na sua preparação quanto na aplicação sintética.

Palavras-chave: α -diazó carbonilados; reação de transferência de diazo; resina de Merrifield; catálise heterogênea; azida; química verde.

ABSTRACT

This Dissertation presents the development of a new methodology for the synthesis of functionalized α -diazo carbonyl compounds through the diazo transfer reaction, using *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (ABSN₃) as the diazo transfer reagent and employing the principles of heterogeneous catalysis. In the first part of this study, two Merrifield resins (chloromethylated polystyrene) displaying different properties (1.26 mmol/g – 2% crosslinked with divinylbenzene – and 2-3 mmol/g – 1% crosslinked) were used as precursors in the synthesis of the amino-modified heterogeneous catalysts of basic character. The catalysts were prepared in two steps, first generating the azido-substituted intermediates from nucleophilic chloro displacement by azide ion then reducing the azido group under mild conditions (PPh₃/H₂O). In both steps, the resulting polymers could be obtained in a simple way in quantitative yields, with the intermediates and catalysts being properly characterized by means of infrared spectroscopy, elemental analysis (CHN) and qualitative tests (Kaiser's test). The second part of the study consisted in the application of these heterogeneous catalysts in the diazo transfer reactions to a diverse class of 1,3-dicarbonyl compounds, with the diazo compounds being obtained in good-to-excellent yields (57-96%) and in reaction times varying from 1 to 24 h depending on the substrate and catalyst employed. At the end of the reaction, the catalyst was readily recovered by vacuum filtration and washed with suitable solvents to furnish the diazo products with high degree of purity. This treatment proved to be simple, effective and environmentally benign once it avoids aqueous work-up and the generation of excessive waste. The novel catalysts were also employed in the synthesis of a γ -azido- α -diazo- β -keto ester either by a one-pot method (from *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride, the precursor of ABSN₃) or through the direct method (from previously prepared ABSN₃). In both cases, the target azido diazo compound was obtained in fair yields (42-61%) with both heterogeneous catalysts. The third part of this study explored the reutilization of the heterogeneous catalysts in the diazo transfer reaction to dimedone and to ethyl 3-phenyl-3-oxopropanoate. The reutilization of the recovered resins without previous treatment resulted in gradual decay of the yield (about 4-6%) after each cycle, and extended reaction times were required to attain complete conversion to the diazo product. On the other hand, by treating the catalysts with trifluoroacetic acid followed by washings with triethylamine after each reaction cycle led to a significative improvement in the results for both amino-modified catalysts, with only a slight decay on the yields and maintaining the original reaction times for each substrate. The amino-modified resins were also employed in the Knoevenagel reaction, which reveals the potential applicability of the new developed catalysts in other base-catalyzed reactions. Finally, the synthesis of 2-amino-*N*-dodecylacetamide (ANDA), a substance of industrial and technological relevance, was successfully accomplished in two steps starting from the γ -azido- α -diazo- β -keto ester, highlighting the synthetic application and versatility of multifunctionalized diazo compounds.

Keywords: α -diazo carbonyl; diazo transfer reaction; Merrifield resin; heterogeneous catalysis; azide; green chemistry.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplos de reações empregando compostos α -diazó carbonilados.....	1
Esquema 2. Estruturas mesoméricas para a) compostos diazo alifáticos e b) compostos α -diazó carbonilados.....	3
Esquema 3. Métodos de obtenção de diazo compostos.....	5
Esquema 4. Formação de compostos α -diazó carbonilados por meio da reação de transferência de diazo.....	6
Esquema 5. Reações de clivagem de α -diazó- β -ceto ésteres 12	8
Esquema 6. Reação de transferência de diazo utilizando PM como catalisador heterogêneo.....	10
Esquema 7. Etapas da síntese orgânica em fase sólida (SOFS).....	12
Esquema 8. Catalisadores assimétricos PS-16a-c suportados em resinas de Merrifield para a alquilação de enolatos 17	15
Esquema 9. Catalisador assimétrico derivado da resina de Merrifield para a reação de adição de Michael.....	16
Esquema 10. Reação de aldol assimétrica catalisada por derivados de L-prolina ancorados a resina de Merrifield 25	17
Esquema 11. Preparação dos catalisadores PS-NH₂ propostos no trabalho e sua aplicação na reação de transferência de diazo.....	21
Esquema 12. Estratégia para a síntese da resina amino-suportada a partir da resina de Merrifield.....	22
Esquema 13. Reação de formação dos intermediários azido-substituídos PS-N₃	23
Esquema 14. Redução dos intermediários PS-N₃ com PPh₃/H₂O	24
Esquema 15. Transferência de diazo para o composto 6a catalisada por PS₂-NH₂	29
Esquema 16. Tentativa de formação do diazo 10b com o catalisador PS₂-NH₂	30
Esquema 17. Síntese do ABSN₃	33
Esquema 18. Preparação dos β -ceto ésteres 6h e 6i a partir de transesterificação.....	34
Esquema 19. Tentativa de síntese do α -benzil diazo éster 10r a partir do substrato 6r	41
Esquema 20. Propostas de produtos oriundos da reação de transferência de diazo empregando 6s com o catalisador heterogêneo.....	41
Esquema 21. Formação do subproduto 2-diazoacetofenona (31) pela reação de aminólise com o catalisador PS₂-NH₂ empregando os substratos 6s e 6t	44

Esquema 22. Reação de transferência de diazo a β -ceto ésteres e diésteres catalisada por PS1-NH₂	45
Esquema 23. Reação de transferência de diazo a 1,3-dicetonas catalisada por PS1-NH₂	46
Esquema 24. Reação de clivagem (aminólise) do produto diazo 10n mediada pelo catalisador PS1-NH₂	46
Esquema 25. Preparação do azido diazo 33 a partir do método <i>one-pot</i>	48
Esquema 26. Formação do azido diazo éster 33 empregando 2 condições com os catalisadores heterogêneos PS-NH₂	49
Esquema 27. Aplicação do catalisador PS1-NH₂ na reação de Knoevenagel.....	56
Esquema 28. Mecanismo plausível da reação de Knoevenagel para formação do produto 34	57
Esquema 29. Estratégia para a síntese do ANDA (37) a partir do azido diazo 33	58
Esquema 30. Aminólise do azido diazo 33 com <i>N</i> -dodecilamina para a formação do intermediário 38	59
Esquema 31. Tentativa de formação do ANDA (37) a partir da reação de redução do intermediário 38	61
Esquema 32. Resumo das reações realizadas empregando os catalisadores heterogêneos PSNH₂	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos diazo de ocorrência natural.....	4
Figura 2. Reagentes transferidores de diazo.....	6
Figura 3. Exemplos representativos de resinas de poliestireno.....	10
Figura 4. Estrutura do PS (esquerda) e esquema de ligações cruzadas (<i>cross-link</i>) do PS com DVB (direita).....	13
Figura 5. Resina polimérica antes e depois do <i>swelling</i> com solvente.....	14
Figura 6. Reagentes usados para identificação de aminas em testes colorimétricos.....	18
Figura 7. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) para a resina PS2-N₃	25
Figura 8. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) para o catalisador PS2-NH₂	26
Figura 9. Resultado positivo do teste de Kaiser para os catalisadores poliméricos PS2-NH₂ (A), PS1-NH₂ (B) e teste negativo para a resina PS1-N₃ (C).....	27
Figura 10. Estrutura da unidade do monômero da resina de Merrifield de partida (PS-Cl) e das resinas modificadas (PS-N₃ e PS-NH₂).....	28
Figura 11. Substratos que falharam na reação de transferência de diazo nas condições estabelecidas.....	39
Figura 12. Espectros de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) referentes aos produtos das reações de transferência de diazo com os compostos 6s (esquerda) e 6t (direita).....	42
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) para o produto 31 isolado.....	43
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) para o azido diazo éster 33	49
Figura 15. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) para o azido diazo éster 33	50
Figura 16. Reutilização do catalisador PS2-NH₂ sem tratamento.....	52
Figura 17. Reutilização do catalisador PS2-NH₂ tratado com TFA/TEA na reação de transferência de diazo para a 1,3-dicetona 6a	53
Figura 18. Reutilização do catalisador PS1-NH₂ tratado com TFA/TEA na reação de transferência de diazo ao β -ceto éster 6c	54
Figura 19. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do catalisador PS2-NH₂ sem uso (azul), antes do tratamento ácido/base (preto) e depois do tratamento (vermelho).....	54
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) para o éster α,β -insaturado 34 (não purificado).....	56

Figura 21. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) obtido para o intermediário	
38	59
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o produto de aminólise	
38	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise de CHN para as resinas de Merrifield de partida (PS-Cl) e modificadas (PS-N₃ e PS-NH₂).....	27
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese do diazo 10b	31
Tabela 3. Uso de outros agentes transferidores de diazo.....	32
Tabela 4. Reação de transferência de diazo a partir dos substratos 6c-k catalisada por PS₂-NH₂	35
Tabela 5. Transferência de diazo a 1,3-dicetonas catalisada por PS₂-NH₂	38
Tabela 6. Resultados compilados das reações de transferência de diazo utilizando os catalisadores heterogêneos PS-NH₂	65

SIGLAS E ABREVIATURAS

Δ – Aquecimento

ABSCl – Cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila

ABSN₃ – *p*-Acetamidobenzenossulfonil azida

ABSNH₂ – *p*-Acetamidobenzenossulfonil amida

AcOEt – Acetato de etila

Alq – Alquil

ANDA – 2-amino-*N*-dodecilacetamida

Ar – Aril

β -CD – *beta*-Ciclodextrina

B – Base

Bn – Benzil

BTEAC – Cloreto de benziltriethylamônio

Bu – Butil

t-Bu – *terc*-Butil

m-CBSA – *m*-carboxibenzenossulfonil azida

CCD – Cromatografia em camada delgada

CL – *Cross-linked*

DABCO – 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DIPEA – Diisopropiletilamina

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DVB – Divinilbenzeno

EMAR – Espectrometria de massas de alta resolução

Equiv – Equivalente(s)

ESI-QTOF MS – *ElectroSpray Ionization Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry*

Et – Etil

Fmoc – Cloroformiato de 9-fluorenilmetila

GDE – Grupo doador de elétron

GRE – Grupo retirador de elétron

GS – Grupo de saída

n-Hex – Hexano

IV – Espectroscopia no infravermelho

LA – Ácido de lewis

Me – Metil

MsN₃ – Mesil azida

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

MR – Resina de Merrifield

NMP – *N*-metilpirrolidona

Nu – Nucleófilo

P.F. – Ponto de fusão

Ph – Fenil

PM – Peneira molecular

Pr – Propil

PS – Poliestireno

Rend. – Rendimento

RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono

RMN de ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

SOFS – Síntese orgânica em fase sólida

SPFS – Síntese de peptídeos em fase sólida

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

t.a. – Temperatura ambiente

TEA – Trietilamina

TFA – Ácido trifluoroacético

TGA – Análise termogravimétrica

THF – Tetraidrofurano

TMS – Trimetilsilano

TsN₃ – Tosil azida

UV – Ultravioleta

vs – *Versus*

XPS – Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X

SUMÁRIO

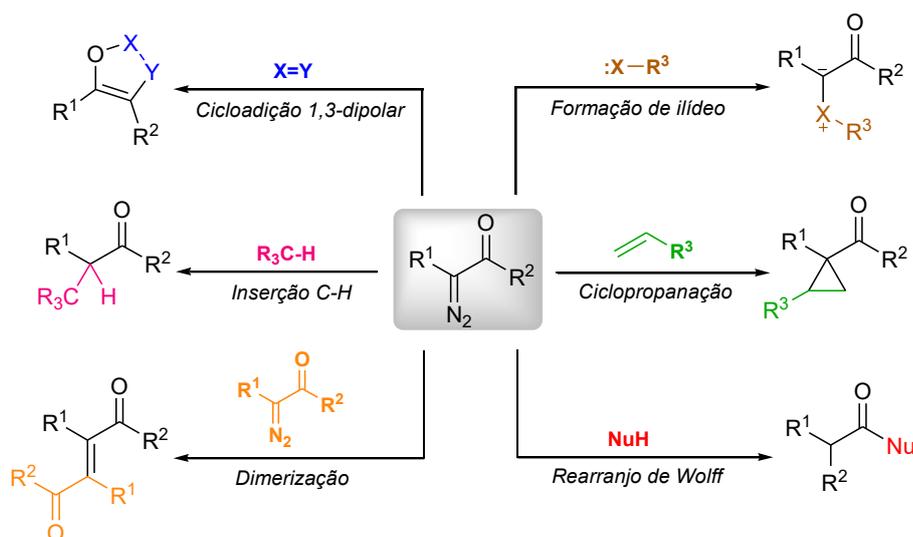
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1. Compostos diazo.....	3
2.1.1. Preparação de compostos diazo.....	4
2.1.2. Reação de transferência de diazo.....	5
2.1.3. Catálise heterogênea na reação de transferência de diazo.....	8
2.2. Resina de Merrifield.....	10
2.2.1. Um breve histórico.....	10
2.2.2. Propriedades das resinas.....	12
2.2.3. Aplicações de resinas em catálise heterogênea.....	14
3. JUSTIFICATIVAS.....	19
4. OBJETIVOS.....	20
4.1. Objetivos gerais.....	20
4.2. Objetivos específicos.....	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1. PARTE I: Preparação e caracterização dos catalisadores heterogêneos.....	22
5.1.1. Preparação dos catalisadores PS-NH ₂	22
5.1.2. Caracterização dos intermediários PS-N ₃ e dos catalisadores PS-NH ₂	25
5.2. PARTE II: Aplicação dos catalisadores PS-NH₂ na reação de transferência de diazo.....	29
5.2.1. Testes iniciais.....	29
5.2.2. Reações de transferência de diazo catalisadas por PS2-NH ₂	33
5.2.3. Reações de transferência de diazo catalisadas por PS1-NH ₂	44
5.2.4. Preparação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster 33 catalisada por PS-NH ₂	48
5.3. PARTE III: Estudo de recuperação e reutilização dos catalisadores PS-NH₂.....	51
5.4. PARTE IV: Aplicação dos catalisadores heterogêneos PS-NH₂ em outras reações.....	55
5.5. PARTE V: Aplicação sintética do do γ-azido-α-diazo-β-ceto éster 33 – síntese do 2-amino-<i>N</i>-dodecilacetamida (ANDA).....	57
6. CONCLUSÕES.....	62

7. SEÇÃO EXPERIMENTAL.....	67
7.1. Instrumentação e reagentes.....	67
7.2. Procedimento geral para a preparação dos catalisadores heterogêneos.....	68
7.2.1. Preparação da resina de poliestireno azido-substituída (PS2-N ₃).....	68
7.2.2. Preparação da resina de poliestireno azido-substituída (PS1-N ₃).....	68
7.2.3. Preparação da resina de poliestireno amino-substituída (PS2-NH ₂).....	68
7.2.4. Preparação da resina de poliestireno amino-substituída (PS1-NH ₂).....	69
7.3. Procedimento geral para a síntese dos β-ceto ésteres 6g e 6h.....	69
7.4. Procedimento geral para a síntese dos compostos diazo carbonilados 10a- o.....	70
7.5. Procedimento para o tratamento e recuperação dos catalisadores PS-NH₂...75	75
7.6. Procedimento para a síntese <i>one-pot</i> do γ-azido-α-diazo-β-oxobutanoato de etila (33) por meio da geração <i>in situ</i> de ABSN₃.....	75
7.7. Procedimento para a síntese do γ-azido-α-diazo-β-oxobutanoato de etila (33) com ABSN₃.....	76
7.8. Procedimento geral para a reação de aminólise do γ-azido-α-diazo-β- oxobutanoato de etila (33) com <i>N</i>-dodecilamina.....	76
7.9. Procedimento geral para a reação de Knoevenagel catalisada por PS1- NH₂.....	77
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

1. INTRODUÇÃO

A ciência mimetiza a natureza. Uma prova disso é que muitos compostos de origem natural, como carboidratos, proteínas, alcaloides, vitaminas etc, e seus derivados são considerados protótipos passíveis de serem modificados, a fim de promover melhorias nas suas atividades biológicas e se tornarem novos alvos de estudo e aplicação nas áreas farmacológica, sintética e industrial.¹ Grande parte dessas substâncias são carbo- e N-heterociclos, e por conta disso, essas classes estão sendo constantemente estudadas, tanto pela sua utilização em áreas como medicina e biologia – que investigam exaustivamente suas propriedades e aplicações – quanto pela preparação destas moléculas, que muitas vezes é trabalhosa, lenta e pode ter custo elevado.

Dessa forma, o propósito de desenvolver metodologias inovadoras, simples, eficientes, economicamente viáveis e ambientalmente favoráveis para a formação de heterociclos e compostos multifuncionalizados vem movendo a síntese orgânica há décadas.² Neste cenário, os compostos diazo, em especial os α -diazocarbonilados, exibem propriedades químicas e físicas singulares e dispõem de uma reatividade ímpar, sendo reconhecidos como importantes precursores na construção de variadas classes de compostos além de inúmeras biomoléculas de alta complexidade.^{3,4} Por exemplo, substâncias que pertencem a essa classe de compostos podem sofrer reações de cicloadição 1,3-dipolar, inserção de carbeno na ligação C-H (bem como inserção em ligações polares), dimerização, formação de ílideo, ciclopropanação, rearranjo de Wolff, dentre outras (Esquema 1).⁵



Esquema 1. Exemplos de reações empregando compostos α -diazocarbonilados.

Assim sendo, o número de novas metodologias para a preparação de compostos diazo carbonilados cresceu exponencialmente nas últimas décadas, bem como a aplicação desses compostos em síntese. No entanto, tendo em vista que as preocupações com questões ambientais e gestão de resíduos são crescentes, os métodos tradicionais de síntese de compostos diazo carbonilados precisaram ser repensados e readaptados de modo a buscar o emprego de condições mais brandas e ambientalmente favoráveis, convergindo para os princípios da química verde.^{6,7} Nesse contexto, a catálise heterogênea contribui como uma ferramenta de grande auxílio para evitar desperdícios e principalmente para reduzir a geração de resíduos químicos.⁸ Sendo explorada desde a década de 70 no Brasil, quando começou a ser empregada principalmente em processos petroquímicos, hoje a área de catálise heterogênea tem destaque proeminente na pesquisa acadêmica, onde se busca desenvolver catalisadores cada vez mais seletivos e ativos para serem recuperados e reutilizados em processos de alta escala.⁹ Tanto para a pesquisa quanto para a indústria, o uso de suportes heterogêneos, sejam eles quimicamente modificados ou catalisadores homogêneos ancorados a estes suportes insolúveis, é vantajoso pela simplicidade e facilidade operacional, além da estabilidade, recuperação e reaproveitamento do catalisador e, sobretudo, pela separação descomplicada do produto de interesse.¹⁰⁻¹²

No presente trabalho, busca-se uma nova condição para a síntese de compostos α -diazo carbonilados empregando os princípios da catálise heterogênea, a fim de explorar suas características. Desta forma, o trabalho em questão aborda o desenvolvimento, preparação e caracterização de catalisadores heterogêneos básicos a partir de transformações químicas em precursores poliméricos (resinas de poliestireno de Merrifield), estudando o seu comportamento e a sua atividade catalítica na reação de transferência de diazo a 1,3-dicetonas, β -ceto ésteres e diésteres. Uma vez atestado o potencial do catalisador, foi investigada a possibilidade de sua recuperação e reutilização em vários ciclos reacionais, além de também ser avaliada a possibilidade de aplicação desses catalisadores em outras reações mediadas por base.

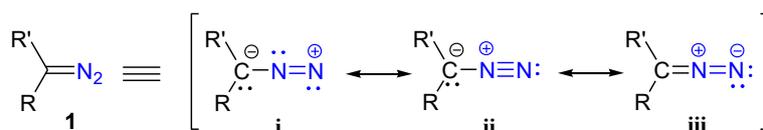
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Compostos diazo

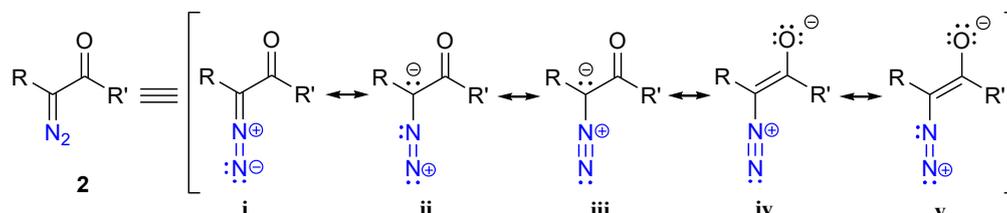
A classe de compostos contendo a função diazo é caracterizada pela presença do grupo N_2 ligado a um carbono- sp^2 . São conhecidos como um dos reagentes mais versáteis em síntese orgânica, visto que induzem a formação de intermediários altamente reativos como carbenos e metalo-carbenoides frente a decomposição térmica ou fotoquímica e na presença de metais de transição.^{13,14} Esses intermediários, por sua vez, reagem para formar produtos de inserção em ligações X-H (C-H, O-H, N-H, por exemplo), de rearranjo de Wolff, de ciclopropanação e de cicloadição, além de uma série de compostos heteroaromáticos de grande relevância biológica e medicinal.^{3,15}

Os compostos diazo podem ser classificados como diazo alifáticos e α -diazo carbonilados, sendo que o primeiro é considerado bastante reativo, instável e potencialmente explosivo.¹⁶ Isso pode ser justificado pela falta de estabilização das suas estruturas de ressonância (Esquema 2, **a**), diferindo dos compostos diazo contendo o grupo carbonil (ou grupos retiradores de elétrons), que estabilizam de forma efetiva a carga parcial formada no carbono ligado ao nitrogênio por meio da mesomeria, conforme representado por **2i-v** (Esquema 2, **b**). Por esse motivo, compostos α -diazo carbonilados são relativamente mais seguros e acessíveis, sendo empregados com maior frequência em síntese orgânica.^{17,18}

a. Diazo alifáticos



b. α -Diazo carbonilados



Esquema 2. Estruturas mesoméricas para a) compostos diazo alifáticos e b) compostos α -diazo carbonilados.

Essa classe de compostos é mais comumente preparada para fins sintéticos como intermediários reacionais, no entanto, há relatos de ocorrência natural do fragmento diazo. A alazopeptina¹⁹ (**3**), um derivado de aminoácidos isolado da bactéria *Streptomyces griseoplanus*, é usada como antibiótico e também possui atividade antitumoral e antitripanosomal. Já a cremeomicina²⁰ (**4**), isolada das bactérias *Streptomyces cremeus*, possui propriedades antibacterianas (Figura 1). A função diazo também é encontrada na classe das kinamicinas, substâncias naturais que têm atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (**5a**), antimicrobiana (**5b**) e antitumoral (**5c**).²¹

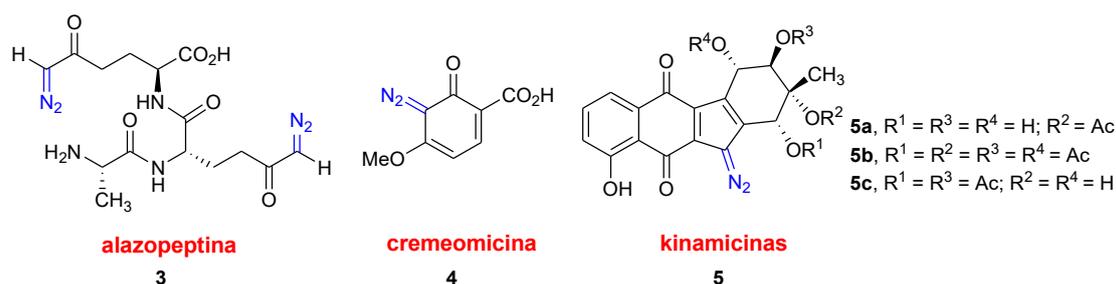
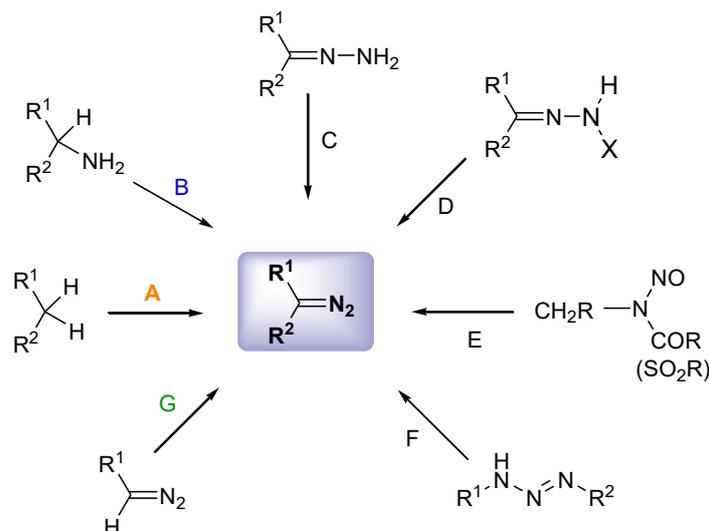


Figura 1. Compostos diazo de ocorrência natural.

2.1.1. Preparação de compostos diazo

Tendo em vista a evidente aplicabilidade dos compostos diazo em diferentes reações, diversas estratégias são reportadas na literatura para a síntese eficiente e seletiva dessas moléculas, sendo estas:^{4,5} A) Transferência de grupo diazo, B) Diazotização de aminas alifáticas primárias α -ceptoras substituídas, C) Desidrogenação de hidrazonas, D) Tratamento básico de sulfonilhidrazonas, E) Clivagem alcalina de *N*-alquil-*N*-nitroso sulfonamidas, carboxamidas, ureias e uretanas, F) Fragmentação de triazinas e G) Substituição eletrofílica ao diazometano (Esquema 3). Dentre os métodos clássicos, podemos destacar a diazotização de aminas (caminho **B**), desenvolvido por Curtius em 1883,²² sintetizando o primeiro composto α -diazoo carbonilado relatado na literatura a partir de um derivado de aminoácido. Anos mais tarde, Arndt e Eistert publicaram a síntese de α -diazoo cetonas alifáticas terminais a partir da acilação do diazometano, mas o método limita-se a síntese de diazos simples e terminais, além de não ser possível a aplicação de substratos cíclicos²³ (caminho **G**). Ainda, a metodologia também se limita ao uso do diazometano (R¹ = H), que é extremamente tóxico e potencialmente explosivo, sendo que o uso de outros diazos alifáticos (como diazoetano) não apresenta a mesma eficiência.

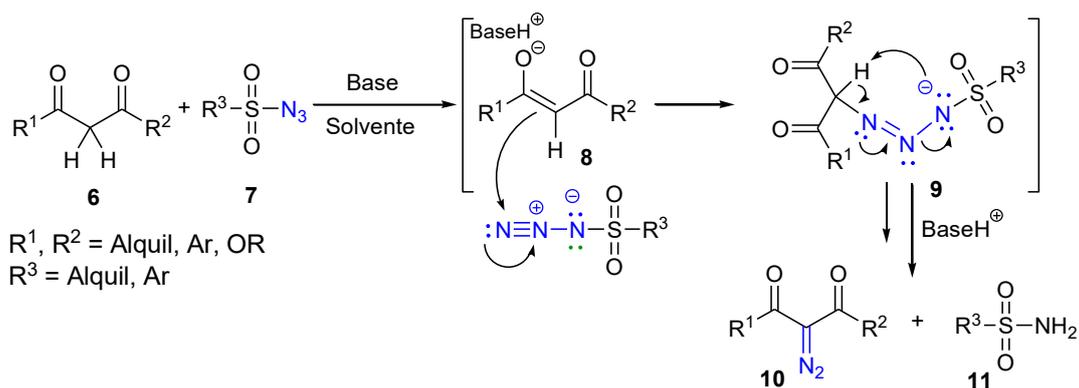
Devido à necessidade de se obter diazos cíclicos e outros alifáticos de difícil acesso por procedimentos convencionais, Regitz e colaboradores reportaram em 1967 a reação de transferência de diazo, que envolve o uso de compostos que contenham um grupo metileno ativado (R^1 e $R^2 =$ grupos retiradores de elétrons) na presença de um agente transferidor de diazo e uma base⁴ (caminho A). Este método é frequentemente empregado para a síntese de compostos α -diazocarbonilados pela sua simplicidade e seletividade, se comparado com os demais métodos destacados.



Esquema 3. Métodos de obtenção de diazo compostos.

2.1.2. Reação de transferência de diazo

A reação de transferência de diazo emprega, usualmente, compostos **6** que apresentam um metileno ativado em sua estrutura (normalmente compostos 1,3-dicarbonilados como 1,3-dicetonas e β -ceto ésteres), uma sulfonil azida **7** como agente transferidor de diazo e uma base. O princípio da reação de transferência de diazo faz uso das propriedades ácidas dos hidrogênios no carbono metilênico, que podem ser removidos em meio básico dando origem ao respectivo enolato estabilizado (**8**). O enolato gerado, por sua vez, reage com o nitrogênio terminal do reagente de transferência de diazo **7**, formando o intermediário **9**. Como resultado da decomposição desse intermediário, há a formação de 1 equivalente do produto diazo **10** juntamente com 1 equivalente de sulfonamida **11** como subproduto inerente da reação (Esquema 4).²⁴



Esquema 4. Formação de compostos α -diazó carbonilados por meio da reação de transferência de diazo.

Dos agentes que transferem o fragmento diazo, a tosil azida (TsN_3) é um dos reagentes mais utilizados devido a alta reatividade e eficiência nessas reações, sendo que a sua preparação provém de materiais de partida baratos e de fácil acesso²⁵ (Figura 2). No entanto, a maior dificuldade em se trabalhar com esse reagente é a separação do subproduto formado na reação de transferência de diazo, a *p*-tosil amida (TsNH_2). Além disso, dados compilados por Bollinger e Tuma em 1996 mostram que, dentre as sulfonil azidas descritas até o momento, a tosil azida é um dos reagentes que possui maior periculosidade ao ser manuseado, pois apresenta alta sensibilidade ao impacto e calor específico relativamente elevado, sendo potencialmente explosivo e podendo ser causador de acidentes dentro do ambiente de laboratório.²⁶ Situação semelhante é encontrada quando se utiliza a mesil azida²⁷ (MsN_3), que apresenta os mesmos inconvenientes da TsN_3 , com o agravante de ter caráter mais explosivo e exibir maior sensibilidade.²⁸

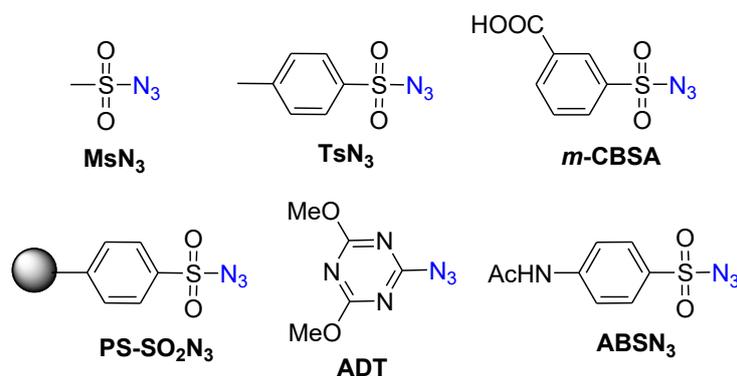


Figura 2. Reagentes transferidores de diazo.

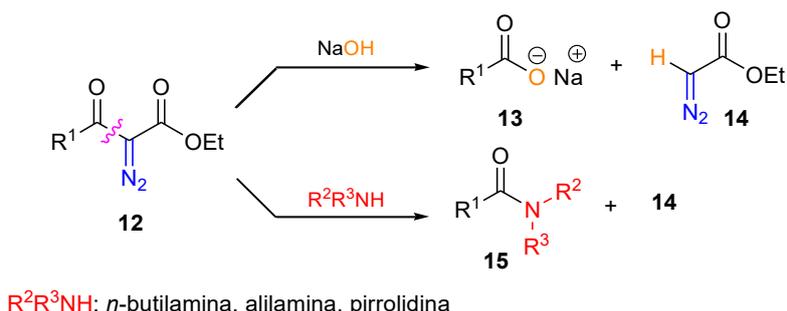
Outros reagentes encontrados na literatura, como *m*-carboxibenzenossulfonil azida²⁹ (*m*-CBSA) e benzenossulfonil azida suportado em poliestireno³⁰ ($\text{PS-SO}_2\text{N}_3$), aparecem como alternativas interessantes de transferidores do grupo diazo, onde os subprodutos são

facilmente retirados por meio de lavagem aquosa ou filtração, respectivamente. Entretanto, carecem de reatividade para serem aplicados em uma variedade maior de substratos além de possuírem um custo muito elevado. Recentemente, Ma e colaboradores desenvolveram o 2-azido-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (ADT), um agente transferidor de diazo atípico derivado de triazinas, que foi preparado a partir de reagentes simples e acessíveis. O ADT reagiu eficientemente com diversos substratos contendo hidrogênios metilênicos ativados, gerando compostos diazo em questão de minutos e com ótimos rendimentos.^{31a} No entanto, os autores transmitem a ideia de o ADT ser um reagente intrinsecamente seguro e bastante estável, sem a necessidade de maiores cuidados, o que mais tarde foi desmentido por Bull e pesquisadores, que reportaram um perigo iminente de explosão do ADT semelhante ao da tosil azida. Um artigo de correção de Ma foi publicado meses após esse episódio,^{31b} confirmando os estudos realizados por Bull e reafirmando a necessidade do cuidado que se deve ter ao se trabalhar com azidas de qualquer natureza.^{28,31}

Dos reagentes transferidores de diazo selecionados (Figura 2), o *p*-acetamidobenzenossulfonil azida (ABSN₃) merece ser destacado. O seu uso na reação de transferência de diazo foi explorado em 1987 por Baum e Shook, apresentando estabilidade suficiente para ser manuseado com segurança, além do baixo custo associado à sua preparação e ampla aplicabilidade, sendo eficiente na transferência de diazo a diferentes classes de compostos com metilenos ácidos.³² Desde então, o ABSN₃ vem sendo empregado como uma alternativa relativamente segura em comparação com outros reagentes apresentados. Além disso, a separação do subproduto reacional (ABSNH₂) dos produtos diazo obtidos é prontamente realizada a partir de simples trituração com hexano/éter etílico, normalmente fornecendo os produtos finais com alto grau de pureza.³²

Outro elemento que deve ser levado em consideração é a escolha da base utilizada para desprotonar os hidrogênios ácidos dos compostos 1,3-dicarbonilados. Na literatura são encontradas diversas bases que são empregadas para catalisar a reação de transferência de diazo (NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃, Et₃N, etc.), mas essa escolha não é trivial e deve ser feita de forma criteriosa de modo a evitar reações laterais e produtos indesejados no meio reacional. Alguns compostos diazo derivados de β -ceto ésteres **12** podem sofrer reações de clivagem do produto esperado, como na reação empregando hidróxidos como base, resultando no carboxilato **13** e no composto diazo terminal **14** (Esquema 5). A utilização de aminas como base, ainda que seja a primeira escolha na maioria das metodologias

descritas na literatura, pode resultar na formação de amidas **15**, em particular por aminas primárias e secundárias, dependendo da nucleofilicidade do nitrogênio na molécula.^{33,34}



Esquema 5. Reações de clivagem de α -diazoo- β -ceto ésteres **12**.

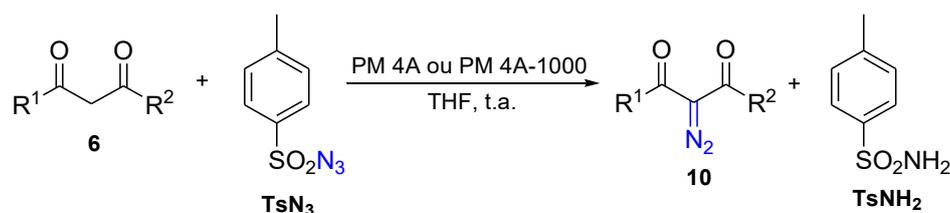
Ainda no caso de reações catalisadas por aminas, os compostos diazo derivados de 1,3-dicetonas também podem sofrer reações de clivagem, dependendo da eletrofilicidade das carbonilas do diazo, e resultar em amidas **15** e diazocetonas terminais. Uma estratégia para superar esse inconveniente e evitar a formação desses produtos indesejados no meio reacional é o emprego de bases volumosas, considerando que o impedimento estérico diminui a nucleofilicidade dessas aminas e previne a geração de produtos de clivagem. Em nosso grupo de pesquisa foi desenvolvido um método para a reação de transferência de diazo a várias classes de compostos 1,3-dicarbonilados utilizando *t*-butilamina (*t*-BuNH₂) ou *N,N*-diisopropilamina (*i*-Pr₂NH) como bases, resultando exclusivamente nos respectivos compostos α -diazoo carbonilados em rendimentos de moderados a excelentes.^{33,35}

Apesar das variações reportadas na literatura, as bases citadas são comumente empregadas em excesso, requerendo tratamento aquoso para removê-las e sendo fonte geradora de grandes quantidades de resíduos. Desta forma, é interessante investir em métodos que possam trazer benefícios sintéticos – fornecendo compostos diazo de maneira exclusiva, com protocolo experimentalmente simples e em bons rendimentos – e que sejam ambientalmente favoráveis, reduzindo a geração de resíduos e a formação de compostos tóxicos e de difícil separação do meio reacional. Com isso, o desenvolvimento de novos catalisadores ancorados a suportes insolúveis vem como uma solução plausível para os problemas de geração de resíduos, com a possibilidade de recuperação e principalmente reutilização desses catalisadores em vários ciclos reacionais.

2.1.3. Catálise heterogênea na reação de transferência de diazo

O primeiro relato do uso de catálise heterogênea na reação de transferência de diazo foi feito em 1989 por Villemin e Alloum, onde foi utilizado fluoreto de potássio suportado em alumina ($\text{KF@Al}_2\text{O}_3$) para catalisar a reação na presença de TsN_3 .³⁶ A condição reportada é simples e o catalisador é recuperado por filtração ao final da reação, onde também permanece parte do subproduto TsNH_2 formado. Contudo, alguns rendimentos obtidos são baixos, os tempos reacionais são longos e não há estudo sobre a reutilização do catalisador, sendo essa uma grande desvantagem do método. Anos mais tarde, Ferreira e colaboradores descreveram o uso de argilas minerais (esmectita, atapulgita e vermiculita) tratadas com NaOH como catalisadores heterogêneos, apresentando rendimentos de moderados a ótimos, mas com longos tempos reacionais (3-72 h).³⁷ Ainda, os autores investigaram o reuso dos catalisadores heterogêneos para um dos compostos dicarbonilados, e o rendimento se manteve alto após um novo ciclo reacional, apontando que, até o primeiro reuso, os catalisadores mantêm a atividade necessária para a reação de transferência de diazo. Contudo, tanto o método de Ferreira quando o de Alloum fazem uso de lavagem com solução aquosa básica (NaOH) ao final da reação (para a retirada do excesso de TsNH_2). Em ambos os casos, os objetivos do uso da catálise heterogênea não foram totalmente explorados, pois apesar de os catalisadores terem sido facilmente recuperados do meio, fatores que deveriam ser levados em conta, como reutilização e diminuição da produção de resíduos no tratamento reacional, não foram observados para esses estudos. Além disso, o uso da solução aquosa de NaOH no tratamento reacional pode levar a hidrólise em meio alcalino do produto diazo formado, resultando em produtos de clivagem conforme descrito no Esquema 5.

As propriedades da catálise heterogênea na reação de transferência de diazo foram melhor investigadas em 2014 no trabalho de Sá e colaboradores, onde foi utilizada a peneira molecular (PM) 4A, comercialmente disponível, e sua versão termicamente tratada, 4A-1000, como catalisadores básicos na presença de TsN_3 (Esquema 6).³⁸ Ao final da reação, a PM é recuperada por filtração e pode ser reutilizada por até 5 ciclos, com quedas gradativas no rendimento ao longo das reutilizações e aumento do tempo reacional para a conversão do material de partida **6** no respectivo composto diazo **10**.



Esquema 6. Reação de transferência de diazo utilizando PM como catalisador heterogêneo.

Nesse caso, o tratamento da reação consiste apenas em trituração do filtrado com *n*-hexano para separar o subproduto TsNH₂, no entanto, os longos tempos de reação (4-80 h) ainda permanecem como desvantagens nos métodos utilizando catálise heterogênea para a reação de transferência de diazo. Assim, também se torna conveniente desenvolver outros tipos de catalisadores heterogêneos para suprir a falta de atividade dos catalisadores citados, bem como facilitar a remoção do subproduto inerente da reação de transferência de diazo. Neste contexto, os suportes insolúveis com base de poliestireno (PS) vêm emergindo como uma ferramenta auxiliar bastante acessível na catálise heterogênea. Em especial, resinas de poliestireno com ligações cruzadas de divinilbenzeno (*cross-linked* DVB) vêm sendo amplamente empregadas como suportes heterogêneos em síntese devido a sua resistência, seu caráter inerte e a facilidade de recuperá-lo do meio reacional. Além disso, na literatura não há registros do uso de resinas de poliestireno como catalisadores heterogêneos na reação de transferência de diazo até o momento. Destaque para a resina de Merrifield, que tem seu uso bastante difundido na literatura tanto como suporte para catálise heterogênea quanto para sínteses em fase sólida^{39,40} (Figura 3).

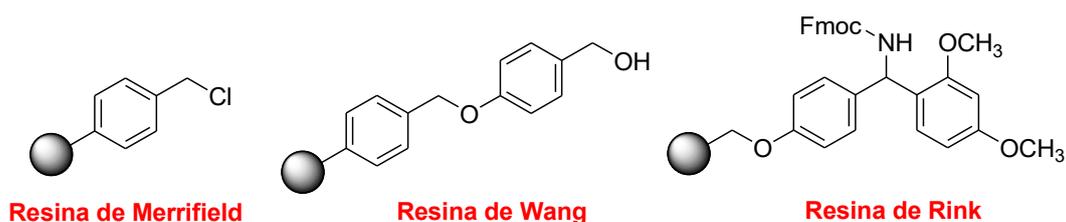


Figura 3. Exemplos representativos de resinas de poliestireno.

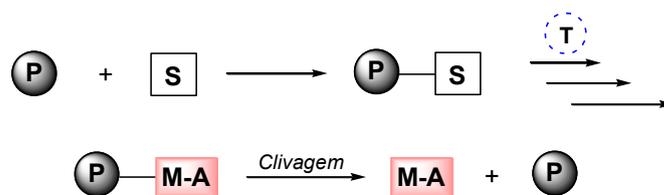
2.2. Resina de Merrifield

2.2.1. *Um breve histórico*

Desenvolvida e estudada por Bruce Merrifield em 1963,⁴¹ a resina de Merrifield teve como função principal, no início, facilitar e solucionar muitos dos problemas da síntese de peptídeos clássica, desde o sequenciamento dos aminoácidos até a etapa de purificação dos produtos sintetizados. Graças ao trabalho pioneiro de Merrifield, que consiste em

ancorar um aminoácido de forma covalente a uma matriz polimérica (resina de PS) e realizar as modificações na molécula imobilizada, diversos peptídeos e proteínas mais complexas puderam ser preparados de forma seletiva, rápida e automatizada.⁴² Ainda, a facilidade na etapa de isolamento dos intermediários e da própria molécula final, que é dada apenas por filtração, foi um dos grandes atrativos do novo método proposto, uma vez que ao final do processo uma simples reação de clivagem fornece o peptídeo em solução com alto grau de pureza. Este estudo, considerado até hoje como revolucionário, rendeu a Bruce Merrifield o Prêmio Nobel em Química em 1984 pelo desenvolvimento da síntese de peptídeos em fase sólida (SPFS).

Ao final da década de 90, as aplicações da resina de Merrifield e do princípio da SPFS foram estendidas à síntese orgânica “clássica” ou em solução, havendo um aumento significativo no número de publicações e de novas metodologias englobando a síntese orgânica em fase sólida (SOFS).⁴⁰ Essa nova linha de pesquisa tem como objetivo contornar problemas da síntese em solução, como perdas no rendimento, inúmeras etapas reacionais, instabilidade e/ou degradação de intermediários e produtos em solução, ocorrência de reações secundárias e necessidade de purificações trabalhosas, que nem sempre são eficientes. A SOFS utiliza suportes poliméricos insolúveis, como por exemplo a resina de Merrifield, que são inertes às condições reacionais empregadas e fornecem a estrutura matricial à qual as moléculas serão ligadas. As moléculas são ancoradas ao suporte por meio do *linker*, que consiste na região da resina onde se encontra o grupo funcional (sítio ativo) do polímero (clorometil para a resina de Merrifield e hidroxibenziloximetil para a de Wang, por exemplo, ver Figura 3). As modificações químicas feitas no substrato geralmente utilizam grande excesso dos reagentes em virtude da menor reatividade da resina insolúvel em comparação ao análogo pequeno e solúvel (cloreto de benzila) e para propiciar o deslocamento do equilíbrio na formação do produto desejado, uma vez que esse excesso é retirado junto com a solução na etapa de filtração e isolamento do intermediário insolúvel. Tendo obtido o produto desejado, a etapa de clivagem fornece a molécula-alvo em solução relativamente pura e livre de contaminantes (Esquema 7).⁴³ Vale mencionar que as diversas condições de clivagens descritas na literatura podem não funcionar adequadamente pois, dependendo do *linker* da resina utilizada, pode ocorrer uma queda nos rendimentos e alterações na estrutura do composto esperado.⁴⁴



P = polímero; S = substrato; T = transformações químicas; M-A = molécula-alvo

Esquema 7. Etapas da síntese orgânica em fase sólida (SOFS).

A grande vantagem da síntese em fase sólida é a possibilidade de automação de vários processos químicos e a simplicidade na purificação dos produtos obtidos, que consiste apenas em filtração e lavagens sucessivas com vários solventes para a remoção dos reagentes empregados em excesso. Apesar de facilitar e garantir a completa conversão, o emprego desses reagentes em excesso entra como uma desvantagem pela quantidade de resíduos gerados. Além disso, existem poucos métodos analíticos para o monitoramento das reações em fase sólida, estando limitado a análises básicas convencionais como espectroscopia de infravermelho (IV) e testes colorimétricos.

2.2.2. Propriedades das resinas

Ao se trabalhar com resinas poliméricas, independentemente da natureza do material em questão, três fatores importantes devem ser levados em consideração: o *loading* (quantidade de sítios ativos), o *cross-link* (ligações cruzadas) e o *swelling* (grau de intumescimento) do polímero.⁴⁵ Estes elementos são cruciais e ajudam a definir a resina que melhor deve se adaptar de acordo com as condições do meio reacional, levando ao sucesso da transformação ou a resultados indesejados.

O *loading*, normalmente apresentado em unidades de mmol, indica a quantidade de sítios ativos presentes em 1 grama da resina polimérica. Este número, que pode ser uma quantia definida ou uma faixa de valores, determina a quantidade aproximada de reagentes que se deve calcular para ocupar os sítios ativos em uma determinada reação. Para a SPFS, o principal método para medir o *loading* é a partir da espectroscopia UV/Visível por meio da derivatização de um aminoácido previamente ancorado à resina com fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc), onde a medida é feita pela quantificação de dibenzofulveno liberado a partir da reação de clivagem deste grupo protetor.⁴⁶ Outras técnicas como o cálculo da mudança de peso da resina e a análise elementar também são possíveis de se empregar, porém são bem menos utilizadas devido à falta de acuracidade nas medidas efetuadas.

O *cross-link* refere-se às ligações que conectam as cadeias de poliestireno umas às outras de forma covalente, promovendo a estabilidade da molécula, mas podendo restringir a sua mobilidade e capacidade de intumescer, dependendo do grau de ligação. A maior parte das ligações cruzadas presentes nos suportes poliméricos são com divinilbenzeno (DVB) (Figura 4), salvo algumas raras exceções, como suportes de polietileno poroso, coloides suportados em polímero e polímeros solúveis, como polietileno, poliacrilamidas e acrilatos fluorados, que são menos convencionais e menos aplicados em síntese orgânica.⁴⁷ Além de dar sustento mecânico para a resina, o *cross-link* está intimamente ligado com o *swelling* ou intumescimento do polímero. De forma geral, reduzir a densidade de ligações cruzadas causa um aumento na capacidade de intumescimento da resina em determinado solvente, mas pode comprometer a estabilidade mecânica do mesmo e vice-versa.

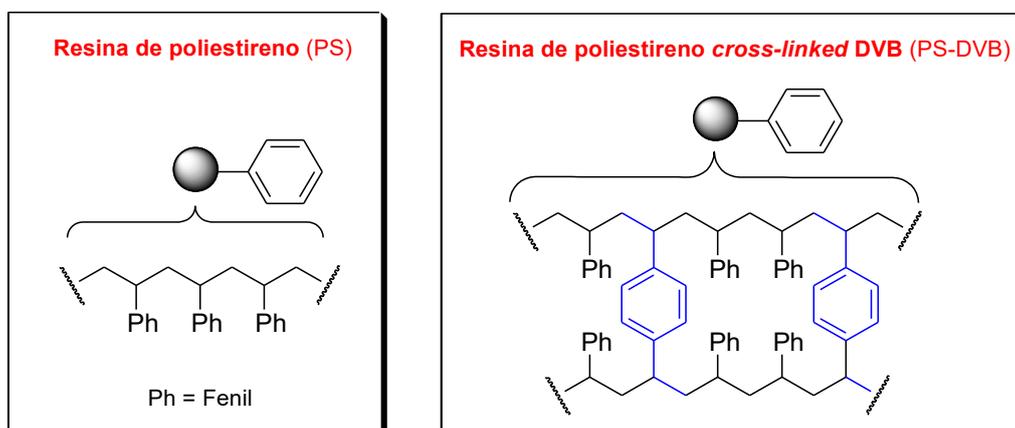


Figura 4. Estrutura do PS (esquerda) e esquema de ligações cruzadas (*cross-link*) do PS com DVB (direita).

O *swelling* de uma resina polimérica é o pré-requisito para qualquer transformação que vá ocorrer no suporte insolúvel, de modo que, sem ele, os sítios ativos da resina ficam pouco acessíveis para interagirem com os reagentes presentes no meio reacional. Ao intumescer, as partículas do polímero aumentam seu tamanho e a resina intumescida assume o papel de solvente da reação, englobando todos os reagentes dentro da malha polimérica (Figura 5). Quanto menor o intumescimento, menor o *loading* disponível na resina para reagir, ou seja, menor o número de sítios ativos acessíveis. Como consequência, diferentes solventes e polaridades levam a diferentes graus de intumescimento para cada tipo de resina, podendo causar variações nos rendimentos, conversões e tempos reacionais.

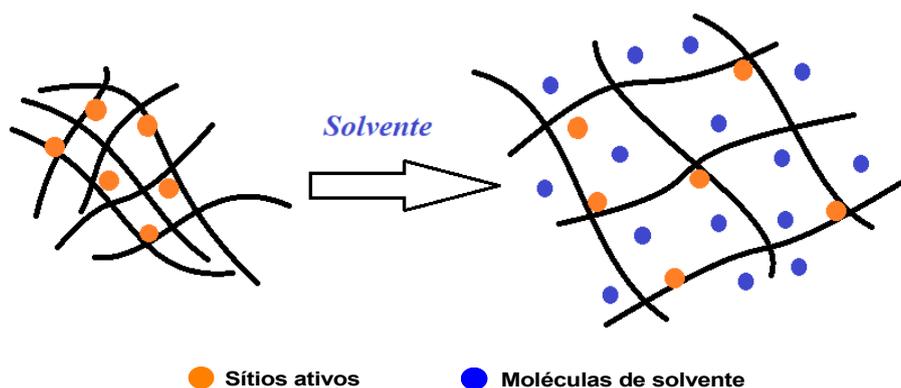


Figura 5. Resina polimérica antes e depois do *swelling* com solvente.

Na SOFS, a capacidade de uma resina polimérica intumescer em um determinado solvente é bastante dependente do *linker* – subestruturas imobilizadas entre o grupo funcional e a matriz polimérica – e do grupo funcional que a resina carrega. Se ambos esses elementos possuírem caráter mais polar, então a resina polimérica irá intumescer de forma mais eficiente em uma maior variedade de solventes. É o caso das resinas de Wang e Rink, que possuem grupos hidroxil e amino e intumescem bem em solventes polares próticos e apróticos.⁴⁸ Já a resina de Merrifield, com o grupo clorometil, intumescem em solventes de polaridades média a baixa, como dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP) e diclorometano.⁴⁵ Devido à natureza altamente tóxica desses solventes e da constante busca por rotas mais verdes nos processos em fase sólida, solventes considerados menos nocivos como tetraidrofurano (THF), acetonitrila e até dimetilsulfóxido (DMSO) são frequentemente empregados como substitutos.⁴⁹

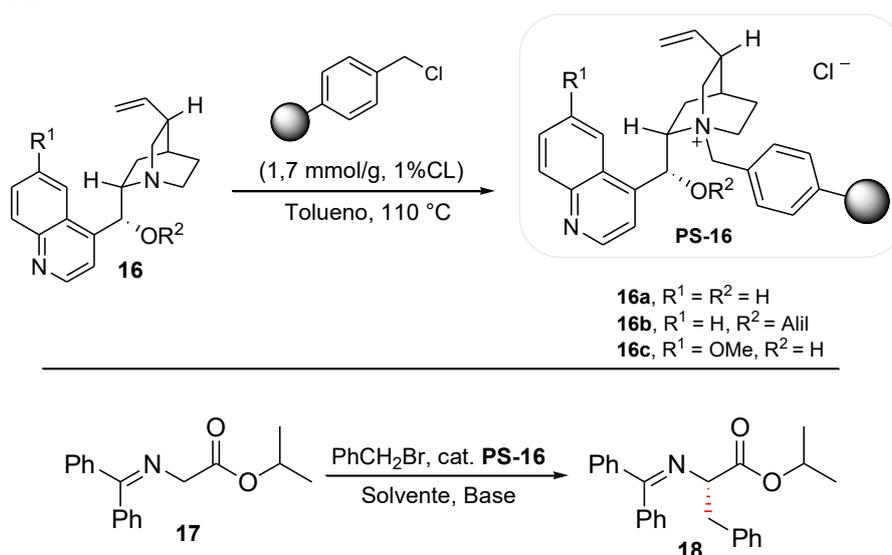
Estudos reportados na literatura descrevem alternativas para aumentar a polaridade das resinas de PS por meio do enxerto de moléculas polares ou íons no esqueleto do polímero, aumentando assim a habilidade de resinas como a de Merrifield de intumescerem em solventes como metanol e etanol.⁵⁰ Isso pode ser observado para algumas resinas que já são comercialmente disponíveis como a TentaGel, que foi desenvolvida por Bayer e Rapp na década de 1980. Essa resina possui base polimérica de PS e contém polietilenoglicol (PEG) inserido como copolímero, o que aumenta consideravelmente a polaridade da resina e a permite intumescer em água e na maioria dos solventes orgânicos polares.⁵¹

2.2.3. Aplicações de resinas em catálise heterogênea

Os primeiros relatos do uso de resinas de PS em catálise heterogênea são registrados por volta de 1970, quando foram utilizados como suportes insolúveis para ligantes de fosfina (catalisadores de Grubbs) na reação de hidrogenação de olefinas.⁵²

Posteriormente, essa estratégia foi adotada por Regen⁵³ em uma série de reações empregando catalisadores de transferência de fase suportados em resinas de PS e, mais tarde, por Hallberg⁵⁴ e Jang⁵⁵ em reações de acoplamento de Heck e de Suzuki, respectivamente, onde o paládio é coordenado a um ligante de fosfina, o qual está ancorado na resina de Merrifield. Ainda nos dias de hoje, o estudo envolvendo a preparação de ligantes suportados em materiais poliméricos para reações de acoplamento cruzado é efetivamente explorado.

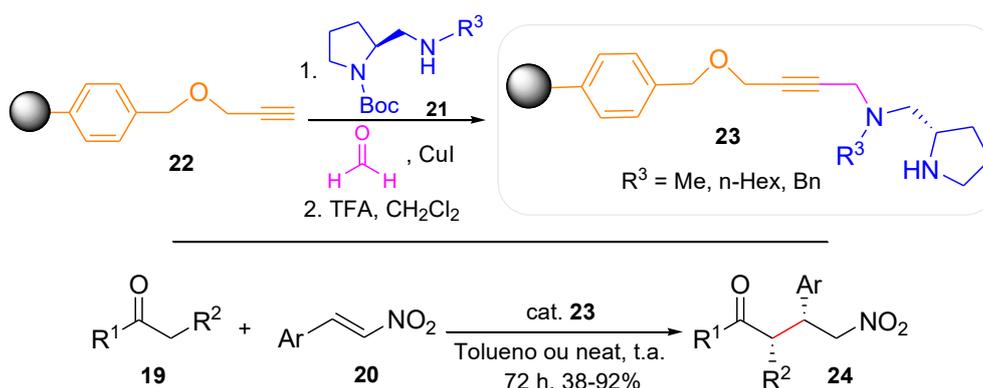
O uso de polímeros como suportes em catálise assimétrica foi explorado por Nájera e colaboradores imobilizando derivados de alcaloide cinchonidina **16** na resina de Merrifield clorometilada em tolueno sob refluxo, resultando nos catalisadores **PS-16a-c**, os quais foram empregados na reação de transferência de fase assimétrica para a alquilação enantiosseletiva de enolatos **17**⁵⁶ (Esquema 8). Essa metodologia foi utilizada ao longo dos anos para a preparação de uma série de derivados de α -aminoácidos alquilados **18**.



Esquema 8. Catalisadores assimétricos **PS-16a-c** suportados em resinas de Merrifield para a alquilação de enolatos **17**.

Modificações diretamente no sítio ativo da resina, isto é, no seu grupo funcional de origem, viabilizam a síntese de estruturas diversificadas com grande potencial catalítico e sem a necessidade de acoplar moléculas previamente prontas, como catalisadores homogêneos, que tenham atividade catalítica já estabelecida. Partindo dessa percepção, diferentes organocatalisadores inéditos foram preparados e aplicados em reações do tipo aldol, de adição de Michael e de Morita-Baylis-Hillman,⁵⁷⁻⁵⁹ onde o catalisador foi sintetizado em mais de uma etapa a partir de um suporte de PS quimicamente modificado.

Um exemplo é o catalisador desenvolvido por Wang e colaboradores para a reação de adição de Michael assimétrica entre cetonas **19** e nitroestirenos **20**. Preparado em múltiplas etapas, o derivado do *N*-Boc-prolinol **21** é reagido com a resina de Merrifield modificada com álcool propargílico **22** e com formaldeído por meio de uma reação tricomponente, resultando, após clivagem em meio ácido, em organocatalisadores **23** robustos e com elevado poder catalítico, os quais forneceram os adutos de Michael **24** com alta enantio- e diastereosseletividade⁵⁸ (Esquema 9).

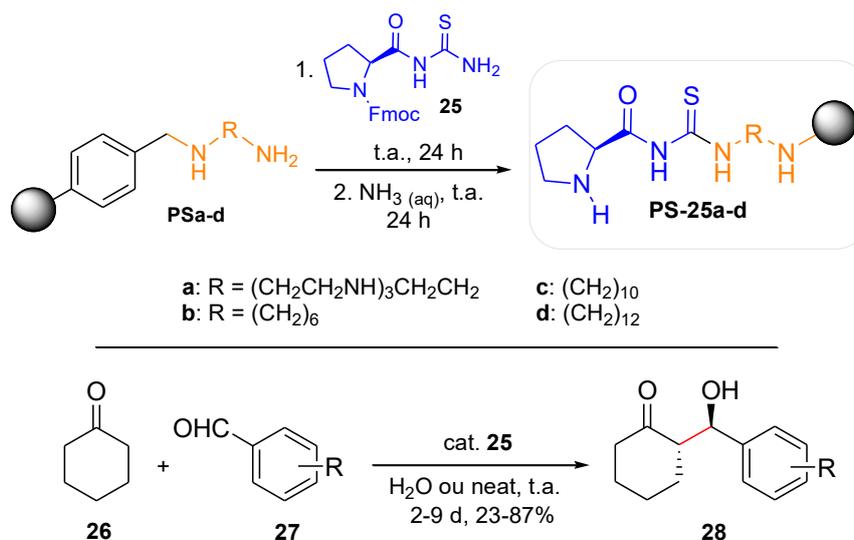


Esquema 9. Catalisador assimétrico derivado da resina de Merrifield para a reação de adição de Michael.

É interessante ressaltar que tanto o trabalho de Wang quanto os diversos citados nessa seção exploram a reciclagem e reutilização desses catalisadores heterogêneos, já que os suportes poliméricos são inertes e estáveis o suficiente para serem recuperados no processo de tratamento e testados em outros ciclos reacionais, comprovando as vantagens da resina de Merrifield como suporte para inúmeros catalisadores homogêneos.³⁹

Um dos inconvenientes em se trabalhar com catalisadores ligados de forma covalente a resinas poliméricas relaciona-se com a própria SOFS, que é o fator *swelling*, agora do catalisador como um todo. Como na maioria dos casos o suporte utilizado é a resina de Merrifield, as alternativas de solventes nas reações empregando os catalisadores derivados desse polímero são limitadas. Se o catalisador polimérico, após as devidas modificações para chegar na sua estrutura final, assumir um caráter mais polar que a resina clorometilada de partida, então a propriedade do *swelling* pode sofrer variações, como é o caso dos catalisadores assimétricos **25a-d** desenvolvidos por Cui para a reação aldólica entre a ciclohexanona (**26**) e aldeídos aromáticos **27** para fornecer β -hidróxi cetonas **28**⁵⁷ (Esquema 10). A preparação dos catalisadores heterogêneos **25** foi realizada em três etapas, onde primeiramente foi sintetizado o reagente polimérico **PS** a partir de

diferentes diaminas (**a-d**) com a resina de Merrifield clorometilada. Após, o derivado da L-prolina **25** foi reagido com as resinas **PSa-d** seguido da remoção do grupo Fmoc em amônia aquosa, resultando nos catalisadores básicos **25a-d**. Neste caso, as reações ocorrem muito bem em água, já que a estrutura química do catalisador ancorado à resina dispõe de diversos centros polares que propiciam o uso de água como solvente, fornecendo os produtos de aldol **28** após 2-9 dias de reação. Os autores ainda reportam a recuperação e reutilização dos catalisadores **25** em até quatro ciclos reacionais, havendo baixo decréscimo nos rendimentos entre cada ciclo.



Esquema 10. Reação de aldol assimétrica catalisada por derivados de L-prolina ancorados a resina de Merrifield **25**.

Outra particularidade associada a estes catalisadores poliméricos é a caracterização de suas estruturas finais, tendo em vista a dificuldade de se acompanhar cada etapa de modificação na preparação dessas macromoléculas. Grande parte dos pesquisadores que trabalham com SOFS e/ou com catalisadores ligados covalentemente em materiais insolúveis fazem uso de técnicas frequentemente desconsideradas pela síntese em fase líquida, como o IV, que para os pesquisadores da área de polímeros é extremamente útil e necessário, dado que permite acompanhar a inserção ou o desaparecimento de grupos funcionais.⁶⁰ A técnica de análise elementar (CHN) também é um método frequentemente empregado, fornecendo as porcentagens de átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio na estrutura e estimando sua possível estrutura química. Procedimentos mais específicos como microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise termogravimétrica (TGA) e espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X (XPS) também são eventualmente aplicados como ferramentas de caracterização. Alguns métodos simples e de baixo custo

para o acompanhamento qualitativo de transformações químicas realizadas em polímeros são os testes colorimétricos para indicação de grupos funcionais específicos como aminas (primárias, secundárias, terciárias e aromáticas), álcoois, cetonas, aldeídos, ácidos carboxílicos, nitro etc. A função amino, estando presente em grande parte das estruturas a serem analisadas por colorimetria, dispõe de diversas técnicas reportadas na literatura para o monitoramento desse grupo funcional⁶¹ (Figura 6).

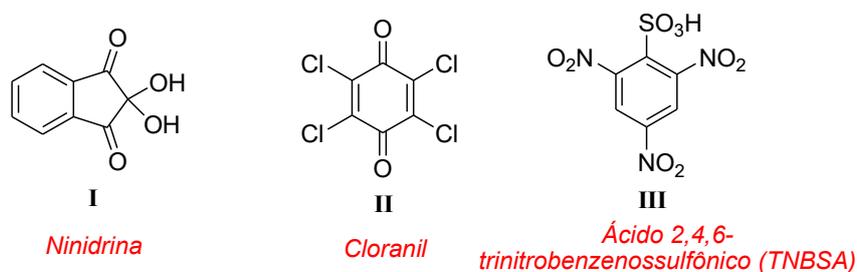


Figura 6. Reagentes usados para identificação de aminas em testes colorimétricos.

O teste de Kaiser, que emprega ninidrina (I) na presença de fenol e piridina, é o mais utilizado para a identificação de aminas primárias. Também é usado para identificar hidrazinas e azidas (neste caso, utiliza-se também uma solução de PPh₃/THF). O teste com cloranil (II) é usado para a detecção tanto de aminas primárias e secundárias alquílicas quanto de aminas aromáticas, e como as colorações resultantes dos testes são distintas, é possível diferenciar o tipo de amina que é analisada. Aminas aromáticas também podem ser identificadas com o teste de β -naftol/NaNO₂, específico para essa classe, quando estas aminas aromáticas se encontram suportadas em celulose.⁶² Não há teste exclusivo para a identificação de aminas terciárias, uma vez que a maioria dos testes existentes para detectar esse tipo de amina também fornece resultado positivo para aminas primárias e secundárias. O teste com TNBSA é ocasionalmente empregado para a detecção de aminas terciárias, bem como o azul de bromofenol e o ácido pícrico, já que são os testes disponíveis que detectam todos os tipos de aminas.⁶³

3. JUSTIFICATIVAS

A síntese orgânica tornou-se uma ciência indispensável para a evolução e transformação de moléculas simples em estruturas de grande valor agregado, especialmente heterociclos, que são alvos constantes de extensas pesquisas acadêmicas, incluindo novas rotas de preparação e aplicação nas áreas de farmacologia, biomedicina e agroquímica, dentre outras. Dessa forma, é indiscutível a necessidade de se obter meios inovadores e eficientes para a preparação de novas moléculas multifuncionalizadas e seus derivados que possuam propriedades atrativas tanto na área científica quanto tecnológica.

A química dos compostos diazo dispõe de uma versatilidade bastante fundamentada no que diz respeito à química de heterociclos, sendo precursores na construção de diversas biomoléculas relevantes. Tendo posse de uma reatividade singular, podem ser submetidos a uma série de condições reacionais, fornecendo produtos de ciclopropanação, formação de ilídeos, reações de cicloadição e produtos de inserção C-X (X = H, N, O, S). Por essa razão, a obtenção de novos métodos para preparar compostos diazo torna-se interessante do ponto de vista sintético, buscando condições eficientes e ambientalmente seguras para diminuir o impacto associado aos métodos convencionais.

Com o avanço da síntese em fase sólida nas últimas décadas, o uso de resinas de PS como suportes insolúveis passou a ser mais difundido principalmente na área de catálise, e inúmeras aplicações desses polímeros em catálise heterogênea vêm sendo descritos. Atualmente, são poucos os métodos reportados para a síntese de compostos α -diazo carbonilados a partir da reação de transferência de diazo empregando catalisadores heterogêneos, sendo que os métodos descritos na literatura apresentam como desvantagens longos tempos reacionais e dificuldades na separação do subproduto sulfonamida inerente à reação.

Desse modo, sendo as resinas de PS materiais inertes, atóxicos e de baixo custo, o trabalho visa a preparação de catalisadores heterogêneos modificados com grupos amino, utilizando a resina de Merrifield como precursora, para catalisar a reação de transferência de diazo, almejando rendimentos elevados, baixos tempos reacionais, amplo escopo e simplicidade operacional, tanto na etapa de tratamento quanto na de purificação. Ainda, a recuperação e reutilização do catalisador desenvolvido são pontos vitais a serem investigados para validar de fato a eficiência e sustentabilidade do catalisador heterogêneo. Também se propõe a aplicação desse catalisador em outras reações catalisadas por base como, por exemplo, reações de condensação (Knoevenagel).

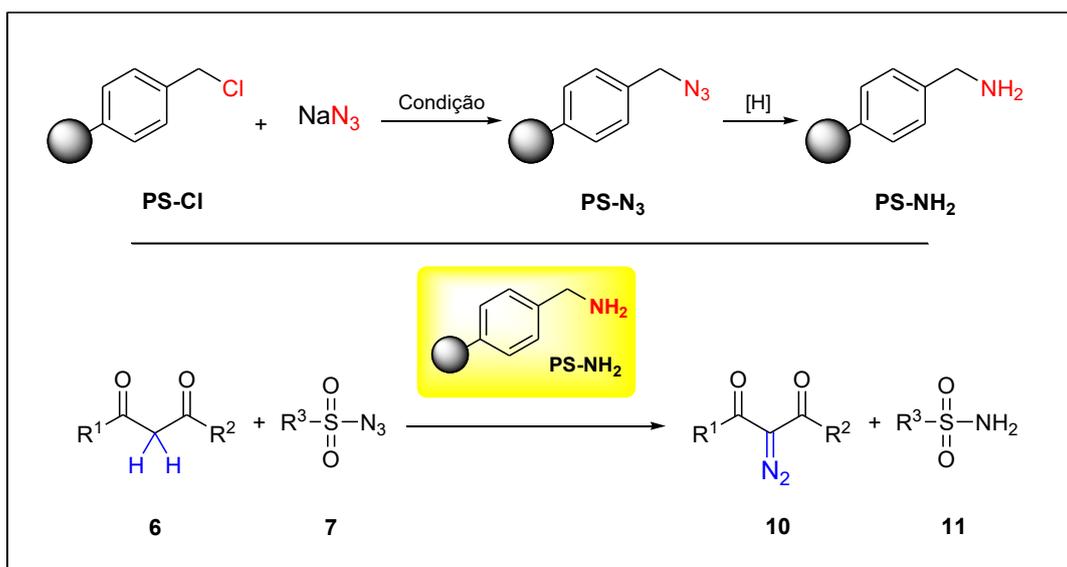
4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivos gerais desenvolver catalisadores heterogêneos básicos a partir de modificações químicas nas resinas de Merrifield **PS2-Cl** e **PS1-Cl** e explorar o potencial catalítico de cada catalisador na reação de transferência de diazo a compostos 1,3-dicarbonilados (Esquema 11).

4.2. Objetivos específicos

- ✓ Preparar os intermediários azido-substituídos **PS-N₃** a partir das resinas de Merrifield **PS2-Cl** e **PS1-Cl** via substituição nucleofílica;
- ✓ Realizar a reação de redução do grupo azido nos intermediários **PS-N₃** para o grupo amino presente nos catalisadores **PS-NH₂**;
- ✓ Utilizar testes colorimétricos para identificação de grupos funcionais nas resinas modificadas **PS-NH₂**;
- ✓ Caracterizar os catalisadores amino-suportados **PS2-NH₂** e **PS1-NH₂** obtidos utilizando espectroscopia no infravermelho e análise de CHN;
- ✓ Avaliar a eficiência dos catalisadores **PS-NH₂** na reação de transferência de diazo a 1,3-dicetonas, β -ceto ésteres, diésteres e outros substratos contendo grupo metileno ativado;
- ✓ Investigar a recuperação e reutilização dos catalisadores em vários ciclos reacionais;
- ✓ Estudar a aplicabilidade dos catalisadores **PS-NH₂** em outras reações catalisadas por base, como a condensação de Knoevenagel;
- ✓ Sintetizar o 2-amino-*N*-dodecilacetamida (ANDA) a partir de um γ -azido- α -diazo- β -ceto éster preparado utilizando os catalisadores heterogêneos **PS-NH₂**.



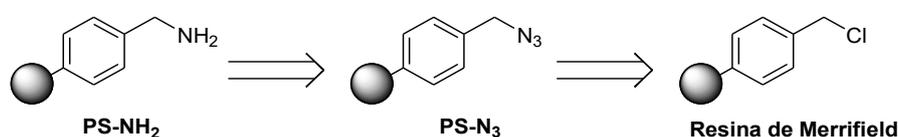
Esquema 11. Preparação dos catalisadores **PS-NH₂** propostos no trabalho e sua aplicação na reação de transferência de diazo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. PARTE I: Preparação e caracterização dos catalisadores heterogêneos

5.1.1. Preparação dos catalisadores PS-NH₂

Inicialmente, foi planejada uma estratégia para inserir a função amino na estrutura da resina de Merrifield. A resina, obtida comercialmente, possui grupos clorometil como sítios reativos, sendo suscetíveis a sofrer reações de substituição. Com isso, pensou-se que o polímero **PS-NH₂** poderia ser formado pela redução de um grupo azido, que por sua vez seria ligado covalentemente à resina por meio de uma substituição nucleofílica do tipo S_N2 do cloro na resina de partida pelo ânion azoteto (N₃⁻), originando o intermediário denominado **PS-N₃** (Esquema 12).



Esquema 12. Estratégia para a síntese da resina amino-suportada a partir da resina de Merrifield.

Dessa forma, para a execução do planejamento das reações que levariam aos catalisadores **PS-NH₂**, estudou-se primeiramente o comportamento das resinas comerciais (**PS-Cl**) em diferentes solventes, critério fundamental para que as reações com as resinas de Merrifield ocorram. Considerando que a resina de Merrifield apresenta polaridade média a baixa, testes foram feitos com diferentes solventes nessa faixa de polaridade, como diclorometano (DCM), *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetraidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO) e acetona. Julgou-se um *swelling* apropriado aquele na qual a resina ocuparia parcial ou totalmente o volume do solvente adicionado, e um *swelling* ineficaz aquele onde a resina de Merrifield ficaria concentrada no fundo do balão, sem interação aparente com o solvente. Como esperado, o grau de *swelling* foi menor para a acetona, que possui caráter mais polar, e mediano para DMSO. Os solventes que resultaram em um maior grau de intumescimento dos grãos da resina clorometilada **PS-Cl** foram DCM, DMF e THF.⁴⁵ Logo, as reações foram trabalhadas utilizando estes solventes.

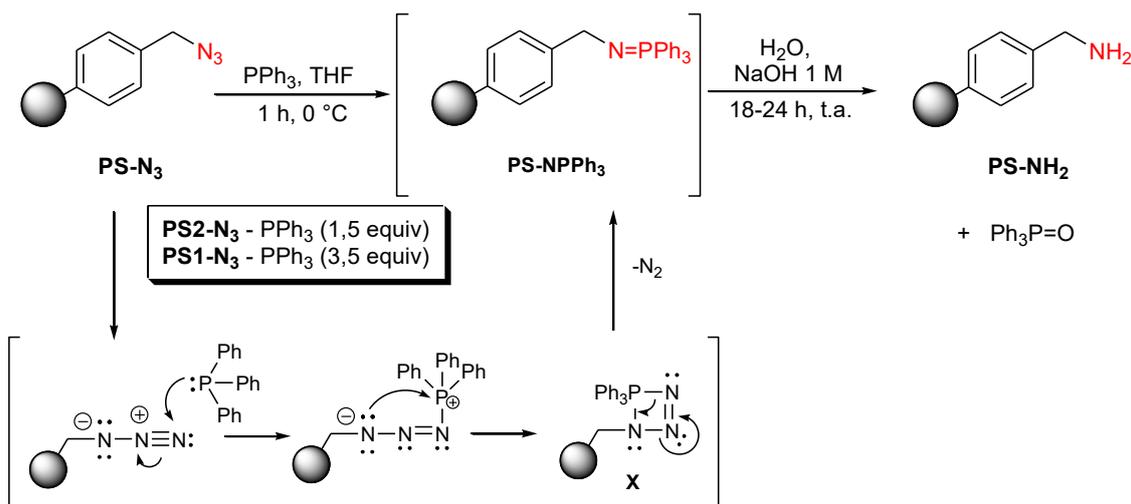
Com isso, buscou-se uma condição para a reação de substituição do grupo cloro pelo grupo azido, utilizando o sal azoteto de sódio (NaN₃) como fonte de íon azoteto, para a obtenção do intermediário **PS-N₃**. Baseando-se na condição descrita na literatura para a resina de Wang,⁴⁸ empregaram-se as resinas de Merrifield de partida **PS2-Cl** (2% *cross-*

linked, 1,26 mmol/g) e **PS1-Cl** (1% *cross-linked*, 2-3 mmol/g), que foram reagidas com excesso de NaN₃ na presença de DMF, solvente no qual o sal é solúvel (Esquema 13). Vale mencionar que, como o *loading* da resina **PS1-Cl** (2-3 mmol/g) é maior do que o *loading* da resina análoga **PS2-Cl** (1,26 mmol/g), assume-se que há também um maior número de sítios ativos para ocorrer a substituição pelo grupo azido, e dessa forma, um excesso maior de NaN₃ (4,0 equiv) foi utilizado para a síntese do **PS1-N₃** em comparação com a preparação da resina **PS2-N₃** (2,0 equiv). A reação de substituição foi conduzida em 24 h para a resina **PS2-Cl** e em 48 h para **PS1-Cl**. Terminado o tempo reacional, cada resina foi filtrada e lavada com solventes de diferentes polaridades, incluindo a água, que garante a remoção do excesso do sal NaN₃ que não reagiu e do NaCl como subproduto provindo do meio reacional. Depois de secos, os polímeros azido-substituídos **PS2-N₃** e **PS1-N₃** são recuperados quantitativamente na forma de sólidos brancos.



Esquema 13. Reação de formação dos intermediários azido-substituídos **PS-N₃**.

Com a obtenção dos intermediários **PS-N₃**, buscou-se um método na literatura para redução do grupo azido para grupo amina. Reduções com boroidreto de sódio (NaBH₄) costumam ser brandas, limpas e relativamente rápidas, mas elas são geralmente realizadas em meio polar prótico como metanol e etanol, solventes impróprios para o *swelling* da resina. Além disso, as condições para a redução específica de azidas para aminas com NaBH₄ fazem uso de reagentes metálicos como cobre(II) ou cobalto(II) em meio aquoso, o que compromete a facilidade de isolamento da resina após a reação.⁶⁴ Por conta disso, decidiu-se investir em outro método de redução bastante utilizado na conversão de azidas para aminas, que é a reação de Staudinger empregando trifenilfosfina (PPh₃) e formando um intermediário iminofosforano, onde após hidrólise desse intermediário ocorre a geração da amina (redução *one-pot* via Staudinger/hidrólise).⁶⁵ Além da PPh₃ possuir baixo custo e ser um sólido estável e seguro de ser manuseado, as dificuldades com relação à separação do óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O), subproduto inerente da reação, podem ser contornadas uma vez que o Ph₃P=O será lavado da resina e descartado como filtrado após o processo de isolamento do produto final. Tendo isso em mente, procurou-se adaptar métodos de redução descritos na literatura para as condições em fase sólida empregando o sistema PPh₃/H₂O e THF como solvente (Esquema 14).



Esquema 14. Redução dos intermediários **PS-N₃** com **PPh₃/H₂O**.

A resina **PS2-N₃** obtida na etapa anterior foi suspensa em THF para ocorrer o processo de intumescimento. O primeiro passo da redução de Staudinger a partir do intermediário **PS2-N₃** é o ataque do fósforo ao nitrogênio terminal da azida, onde ocorre um rearranjo pelo ataque do nitrogênio ao fósforo positivo para gerar o intermediário cíclico **X**. Em seguida, esse intermediário cíclico **X** se decompõe de modo a eliminar **N₂** e resultar na formação do iminofosforano **PS2-NPPh₃**. Esta primeira etapa ocorre com excesso de **PPh₃** e com agitação por 1 h em banho de gelo. Após, ocorre a etapa de hidrólise do iminofosforano, sendo feita com a adição de uma mistura de **H₂O** e **NaOH 1 mol L⁻¹** a fim de garantir a hidrólise completa para a formação do polímero aminado **PS2-NH₂**. Depois do tempo reacional de 18 h a temperatura ambiente, a resina resultante foi isolada por filtração e lavada com solventes de diferentes polaridades para garantir a remoção do subproduto da reação de redução (**Ph₃P=O**) e do excesso de **PPh₃** empregado.

A reação de redução do intermediário **PS1-N₃**, bem como o isolamento da resina **PS1-NH₂**, procedeu de acordo com as condições definidas para a preparação do catalisador **PS2-NH₂** (ver Esquema 14). De modo semelhante à reação de substituição para a preparação de **PS1-N₃**, um excesso maior de **PPh₃** foi empregado para a sua redução, considerando que existe um maior número de grupos azido para serem reduzidos comparativamente a **PS2-N₃**. Dessa forma, o tempo reacional foi aumentado para a redução desse intermediário. Tanto os dois intermediários azido-substituídos **PS-N₃** quanto os dois catalisadores **PS-NH₂** obtidos foram caracterizados por infravermelho, testes colorimétricos e análise de CHN.

5.1.2. Caracterização dos intermediários **PS-N₃** e dos catalisadores **PS-NH₂**

Primeiramente, depois da secagem dos intermediários **PS-N₃**, realizou-se a análise de IV para atestar a introdução do grupo azido na resina pela reação de substituição com NaN_3 (Figura 7). De acordo com o espectro de IV obtido para a resina **PS2-N₃**, a presença da banda intensa em 2089 cm^{-1} confirma a substituição do cloro pelo grupo azido na reação com NaN_3 . Também pode ser observado os picos característicos da estrutura da resina de PS como os estiramentos da ligação $\text{Csp}^2\text{-H}$ acima de 3000 cm^{-1} e da ligação $\text{C}=\text{C}$ em 1599 , 1491 e 1446 cm^{-1} . Essa estrutura, sendo rica em anéis aromáticos *para-* e *meta*-substituídos, apresenta fortes bandas afinadas em 751 e 691 cm^{-1} referentes as deformações angulares C-H do anel. Deve-se ter em mente que as frequências normalmente encontradas para alguns grupos funcionais, presentes em pequenas moléculas, podem sofrer alterações quando esses grupos estão presentes em uma matriz polimérica. Quanto ao intermediário azido-substituído **PS1-N₃**, a análise de IV - apresentou o mesmo perfil do espectro do intermediário **PS2-N₃**, com uma banda intensa em 2097 cm^{-1} caracterizando a incorporação do grupo azido (ver Apêndice 2).

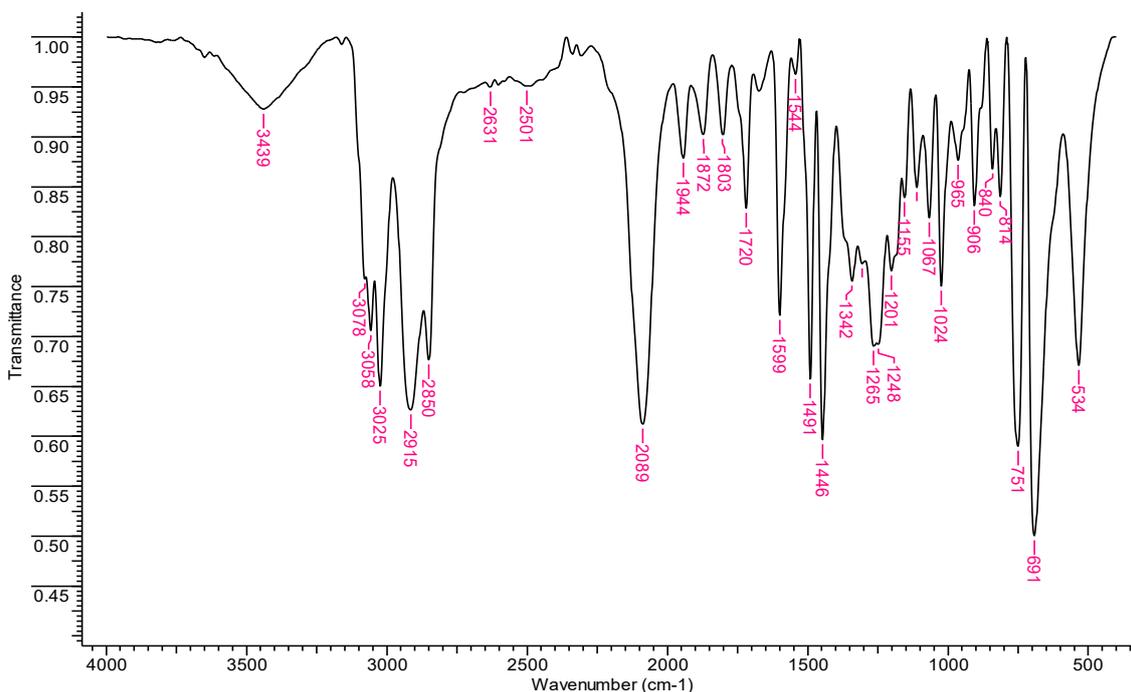


Figura 7. Espectro de IV (KBr , cm^{-1}) para a resina **PS2-N₃**.

Para a confirmação da redução do grupo azido na resina **PS2-NH₂** foi feita a análise de IV (Figura 8), mostrando que, de fato, não havia mais a presença da banda intensa em 2089 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo azido ($-\text{N}=\text{N}=\text{N}$). Ainda, similarmente ao que foi observado para o espectro de IV do **PS2-N₃**, a estrutura padrão do poliestireno

não mostrou alteração, indicado pela presença dos picos afinados em 1601, 1493 e 1450 cm^{-1} relativos aos estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos e dos picos 757 e 698 cm^{-1} referentes aos padrões de substituição dos aromáticos, o que reflete a estabilidade estrutural do polímero após as etapas de substituição e redução. O espectro ainda apresenta uma banda relativamente intensa em 3443 cm^{-1} que poderia corresponder a presença de amina primária, mas dada a natureza polimérica do material e a possibilidade de haver água presente no produto ou na pastilha de KBr, não é possível afirmar com precisão a presença de amina na resina **PS2-NH₂** por IV. De forma análoga, a análise de IV feita para o catalisador **PS1-NH₂** apresentou o mesmo perfil de espectro da resina amino-modificada **PS2-NH₂** (ver Apêndice 4).

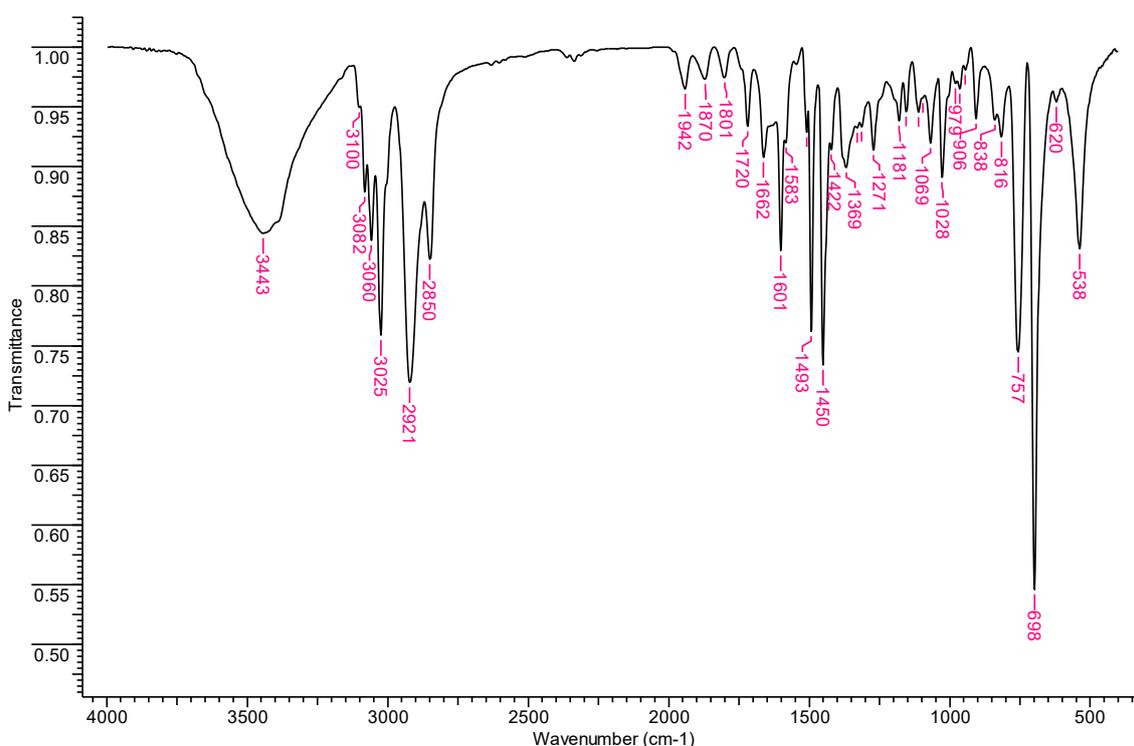


Figura 8. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) para o catalisador **PS2-NH₂**.

As resinas **PS-NH₂** também foram submetidas ao teste de Kaiser, um teste colorimétrico utilizado para a identificação de aminas primárias. A uma pequena quantidade de amostra de cada resina foram adicionadas gotas de uma solução de ninidrina, fenol e piridina. Depois de aquecer a aproximadamente 100 °C por alguns segundos, a amostra mudou a coloração de branco para azul escuro e a solução passou de amarelo para violeta (Figura 9). Essas alterações indicam um teste positivo para a presença de aminas primárias, sendo um indicativo de que a formação de **PS2-NH₂** (A) e **PS1-NH₂** (B) deve ter ocorrido a partir da redução dos intermediários **PS-N₃** com

$\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$, e diferem do teste negativo obtido com o intermediário **PS1-N₃** (C), onde observa-se uma solução levemente violeta com resinas brancas.



Figura 9. Resultado positivo do teste de Kaiser para os catalisadores poliméricos **PS2-NH₂** (A), **PS1-NH₂** (B) e teste negativo para a resina **PS1-N₃** (C).

Para uma caracterização mais quantitativa das resinas modificadas, amostras dos intermediários **PS2-N₃** e **PS1-N₃** e dos catalisadores **PS2-NH₂** e **PS1-NH₂** foram submetidas à análise de CHN, de forma a determinar a composição percentual dos átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos polímeros. Essa técnica também permite averiguar o grau de substituição dos grupos cloro ativos pelos grupos azido no polímero, e para tanto, amostras das resinas de Merrifield de partida **PS2-Cl** e **PS1-Cl** também foram analisadas (Tabela 1).

Tabela 1. Análise de CHN para as resinas de Merrifield de partida (**PS-Cl**) e modificadas (**PS-N₃** e **PS-NH₂**).

#	Resina ^a	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
1	PS1-Cl	76,1	6,2	-0,03	17,7
2	PS1-N₃	81,1	7,1	12,4	-
3	PS1-NH₂	85,3	6,6	4,2	-
4	PS2-Cl	87,2	7,2	-0,15	5,6
5	PS2-N₃	87	7,3	5,2	-
6	PS-NH₂	89,6	7,8	1,9	-

^a **PS1-Cl** = 2-3 mmol/g, **PS2-Cl** = 1,26 mmol/g.

Como previsto, o percentual de nitrogênio no intermediário polimérico **PS1-N₃** é relativamente maior que no análogo **PS2-N₃** (12,4%, entrada 2, vs 5,2%, entrada 5), uma vez que a resina de partida **PS1-Cl** apresenta maior *loading* – ou seja, quantidade de grupos cloro disponíveis na resina – que a resina **PS2-Cl** (17,7%, entrada 1, vs 5,6%, entrada 4). Da mesma forma, após as reações de redução dos intermediários azido

modificados **PS-N₃**, a porcentagem de nitrogênio observada para os catalisadores **PS1-NH₂** e **PS2-NH₂** (4,2% e 1,9%, entradas 3 e 6, respectivamente) diminuiu cerca de 1/3 em relação às quantidades obtidas para as resinas **PS-N₃** (entradas 2 e 5, respectivamente). Esta relação está em conformidade com a proporção 3:1 de átomos de nitrogênio na azida (R-N₃) e na amina (R-NH₂).

Ainda, pode-se propor a fórmula molecular dos monômeros das resinas de partida (**PS-Cl**) e modificadas (**PS-N₃** e **PS-NH₂**) pelos dados da análise de CHN obtidos. Considerando a fórmula do monômero cloreto de *p*-vinilbenzila (C₉H₉Cl, Figura 10), que é a unidade básica que constitui a resina de Merrifield, e as porcentagens obtidas na análise de CHN para **PS1-Cl** (C_{76,1}H_{6,2}Cl_{17,7}, Tabela 1, entrada 1) e **PS2-Cl** (C_{87,2}H_{7,2}Cl_{5,6}, Tabela 1, entrada 4), chega-se na fórmula molecular (C₉H₉)₄Cl₃ para a resina de partida **PS1-Cl** e (C₉H₉)₅Cl para a resina **PS2-Cl**. Com isso, fica mais evidente a diferença entre os *loadings* dos polímeros, uma vez que há maior quantidade de grupos cloro disponíveis em um intervalo de 4 ou 5 repetições do monômero em **PS1-Cl** do que em **PS2-Cl**. Em consequência disso, o número de grupos azido se mantém igualmente inferior no intermediário **PS2-N₃** [(C₉H₉)₂₀(N₃)₃] e relativamente alto na resina **PS1-N₃** [(C₉H₉)₈(N₃)₃]. Vale ressaltar que nem todo cloro presente na resina de Merrifield é quimicamente ativo ou disponível para sofrer reações de substituição, e dessa forma, as proporções nas fórmulas moleculares das resinas de partida e modificadas (C₉H₉)_nX_m (com X = Cl, N₃) não se mantêm constantes ao longo das transformações químicas. Por outro lado, nas transformações de **PS-N₃** para **PS-NH₂** a proporção de átomos de nitrogênio é mantida.

Tendo caracterizado os catalisadores **PS-NH₂** de forma satisfatória, foi investigada a aplicação e o comportamento dos polímeros amino-modificados nas reações de transferência de diazo, visando explorar os conceitos da catálise heterogênea como recuperação do catalisador ao final da reação e possível reutilização.

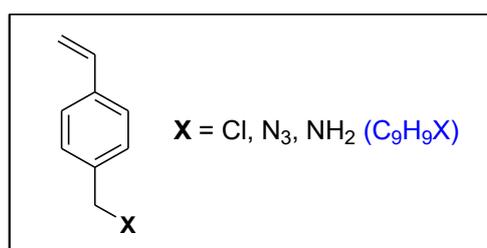
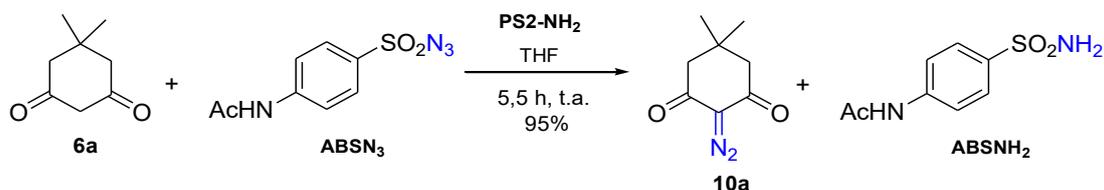


Figura 10. Estrutura da unidade do monômero da resina de Merrifield de partida (**PS-Cl**) e das resinas modificadas (**PS-N₃** e **PS-NH₂**).

5.2. PARTE II: Aplicação dos catalisadores PS-NH₂ na reação de transferência de diazo

5.2.1. Testes iniciais

Primeiramente, buscou-se verificar se, de fato, as resinas modificadas PS-NH₂ atuariam como catalisadores básicos na reação de transferência de diazo a compostos 1,3-dicarbonilados. A dimedona **6a** é uma dicetona bastante reativa, tendo histórico de fornecer o respectivo composto diazo **10a** em tempos reacionais curtos e com excelente rendimento,^{34,35} e sendo assim, seria adequado testar esse composto com os catalisadores heterogêneos para confirmar as suas atividades catalíticas. Foi estabelecido o uso do ABSN₃ como agente transferidor de diazo por ser mais seguro^{26,32} que outros reagentes convencionais, ter sua reatividade já reconhecida nessas reações^{32,33} e pela facilidade na etapa de separação do subproduto ABSNH₂ do produto diazo. A escolha do solvente é crucial para que ocorra a reação, uma vez que o catalisador PS-NH₂ deve estar devidamente intumescido para viabilizar o acesso dos reagentes aos sítios ativos da resina na etapa de desprotonação do metileno ativado. Como o uso de THF nas reações de transferência de diazo já havia sido estudado pelo nosso grupo,³⁵ e considerando o elevado grau de intumescimento da resina de PS nesse solvente, o THF foi testado como solvente reacional. Foi decidido realizar os estudos primeiramente com o catalisador PS2-NH₂ (2% *cross-linked*) usando uma quantidade mínima de 100 mg do catalisador para 1 mmol do substrato. Dessa forma, tendo pré-estabelecido as condições reacionais, empregou-se o catalisador PS2-NH₂ intumescido em THF para a transferência de diazo à dicetona cíclica **6a** com o ABSN₃ (Esquema 15).

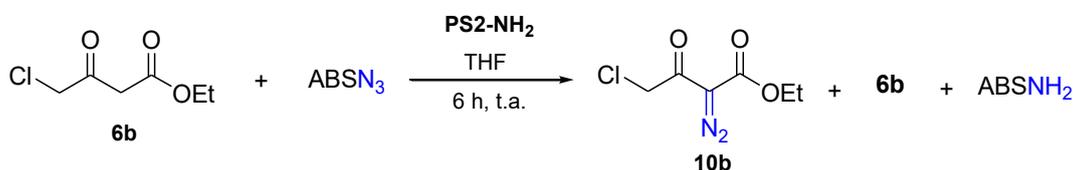


Esquema 15. Transferência de diazo para o composto **6a** catalisada por PS2-NH₂.

Após 5,5 h de reação, a CCD mostrou o consumo total do material de partida e a reação foi então tratada, primeiramente evaporando o solvente da reação. O sólido resultante foi triturado e lavado com *n*-hexano, sendo filtrado a vácuo para separar o catalisador PS2-NH₂ e o subproduto ABSNH₂ insolúveis. O filtrado contendo o composto diazo **10a** foi rotaevaporado e forneceu um sólido amarelado com 95% de massa recuperada. Pelo espectro de RMN de ¹H notou-se a ausência do simpleto em 3,34 ppm

referente aos hidrogênios metilênicos da dimedona (**6a**), além de um pequeno deslocamento dos simpletos das metilas de 1,05 para 1,13 ppm e dos metilenos de 2,53 para 2,45 ppm. Além disso, o espectro de IV apresentou uma banda forte em 2144 cm^{-1} , típico de estiramento -N=N de compostos diazo. Esses dados estão em concordância com a descrição da diazo dimedona **10a** relatado na literatura.^{31a} Vale destacar que a mesma reação descrita (Esquema 15) sem a presença do catalisador **PS2-NH₂** não forneceu o produto diazo **10a** após 24 h, constatando que, de fato, a resina modificada atua como catalisador na reação de transferência de diazo.

Incentivados por esse resultado, procurou-se investir em substratos mais desafiadores a fim de testar o potencial catalítico da resina **PS2-NH₂** e, para isso, a condição descrita acima para a dimedona (**6a**) foi testada para o β -ceto éster **6b** (Esquema 16). Após 6 h de reação foi obtida uma mistura do composto diazo **10b** com o material de partida **6b** (proporção 60:40), além de outras impurezas, com uma massa recuperada final de 51%. Esse resultado não foi inesperado, considerando a menor reatividade apresentada por moléculas desta classe, fato que está relacionado com a acidez menor dos hidrogênios metilênicos dos β -ceto ésteres ($\text{pK}_a \sim 10\text{-}11$)⁶⁶ se comparados com 1,3-dicetonas comuns ($\text{pK}_a \sim 9$)⁶⁷ e especialmente com aquelas cíclicas, como é o caso da dimedona (**6a**, pK_a 5,2).⁶⁸

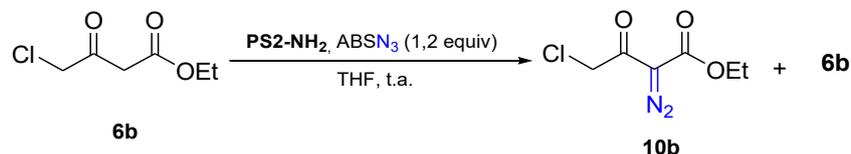


Esquema 16. Tentativa de formação do diazo **10b** com o catalisador **PS2-NH₂**.

Deste modo, algumas variações na condição inicialmente proposta foram testadas utilizando o ceto éster **6b** como substrato padrão (Tabela 2). Essa otimização serviria também como ponto de partida para testar outras moléculas dessa natureza. A primeira variável a ser alterada foi o tempo, esperando que houvesse uma conversão maior do material de partida **6b** para o diazo **10b**. No entanto, ao deixar a reação por um período de 18 h (*overnight*) não houve qualquer melhora no resultado, fornecendo uma menor quantidade do diazo **10b** e como componente majoritário o ceto éster de partida **6b** (proporção 43:57), com massa recuperada de 68% (Entrada 2). Um aumento na conversão do diazo **10b** para 65% foi observado quando a quantidade do catalisador **PS2-NH₂** foi aumentada para 160 mg por mmol de **6b** (entrada 3). Já o aumento da quantidade do catalisador **PS2-NH₂** para 200 mg por mmol do substrato **6b** resultou em um aumento de

15% na conversão ao produto diazo esperado **10b**, contudo, essa proporção se manteve mesmo após dobrar o tempo reacional (entradas 4 e 5).

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese do diazo **10b**.^a



#	PS2-NH ₂ (mg/mmol de 6b)	Tempo (h)	Massa Recuperada (%)	Conversão a produto (%) ^b
1	100	6	51	59
2	100	18	68	43
3	160	4	65	65
4	200	1,5	81	80
5	200	3	76	80
6	300	4	81	92
7	300	8	79 ^c	100

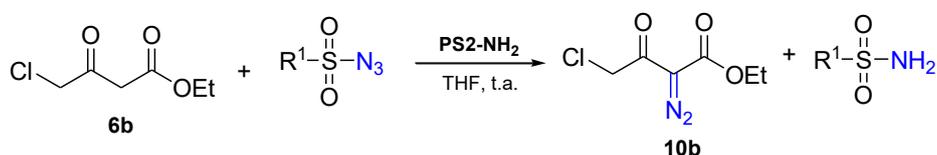
^a Condição: **6b** (0,5 mmol), ABSN₃ (0,6 mmol), THF (3 mL). ^b Determinado por integração no espectro de RMN de ¹H do produto bruto. ^c Rendimento isolado após cromatografia em coluna.

Quando a quantidade do catalisador **PS2-NH₂** foi aumentada para 300 mg, mais de 90% de conversão ao produto diazo **10b** foi observado (Tabela 2, entrada 6). A intenção inicial era obter uma conversão de >90% em um curto tempo reacional e com massa recuperada elevada. Diante da dificuldade em converter todo o material de partida **6b** no seu respectivo diazo nessas circunstâncias, a condição da entrada 6 foi repetida em 8 h, por fim resultando na conversão de 100% do ceto éster **6b** ao composto diazo **10b**, o qual foi isolado com 79% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (entrada 7).

Com o intuito de validar o uso do ABSN₃ nas próximas reações, foram comparadas as reatividades de outros três reagentes de transferência de diazo na reação com o substrato **6b**, uma vez que este apresenta uma menor reatividade em comparação com a 1,3-dicetona **6a** estudada (Tabela 3). A *p*-dodecilbenzenossulfonil azida (DBSN₃),

comercialmente disponível, forneceu uma mistura do diazo **10b** e do material de partida **6b** na proporção de 1:1 após 5 h de reação (entrada 2). O caráter apolar desse reagente dificultou a separação do produto **10b**, e grande parte do DBSN₃ que não foi consumido estava presente no espectro de RMN de ¹H. Com o uso de *p*-tosil azida (TsN₃), preparado em laboratório a partir do tratamento do cloreto de *p*-toluenossulfonila (TsCl) com NaN₃, houve conversão de aproximadamente 88% ao composto diazo **10b** (entrada 3). No entanto, o excesso de TsN₃ também impediu uma purificação de forma eficiente, uma vez que tanto o produto **10b** quanto o reagente de transferência de diazo apresentam fatores de retenção muito próximos (R_f ~ 0,73 e 0,78, respectivamente, observado pela CCD). Foi investigado também o uso do *m*-carboxibenzenossulfonil azida (*m*-CBSN₃), o qual foi preparado no laboratório a partir do tratamento do cloreto de *m*-carboxibenzenossulfonila com NaN₃.²⁹ Esse reagente tem o atrativo de ser solúvel em água, possibilitando a remoção tanto do reagente em excesso quanto do subproduto *m*-CBSNH₂. Contudo, após 4 h sem alterações na CCD, a reação foi tratada, resultando apenas na recuperação do material de partida **6b** (entrada 4).

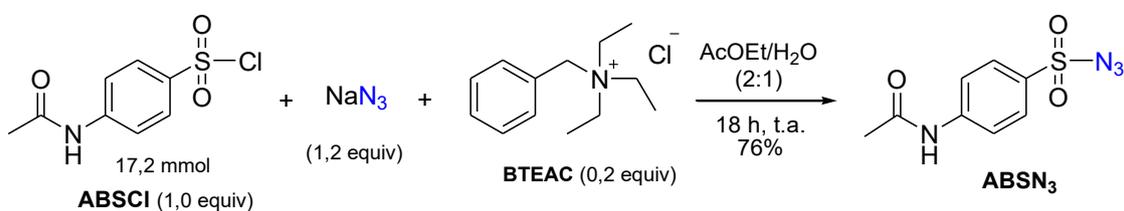
Tabela 3. Uso de outros agentes transferidores de diazo.^a



#	R ¹	Tempo (h)	Massa Recuperada (%)
1	 ABS ₃	1,5	81
2	 DBS ₃	5	_ ^b
3	 TsN ₃	3,5	111 ^c
4	 <i>m</i> -CBS ₃	4	61 ^d

^a 1,1-1,2 equiv. ^b Mistura de diazo **10b**, material de partida **6b** e DBSN₃. ^c Mistura de diazo **10b**, material de partida **6b** e TsN₃. ^d Material de partida recuperado.

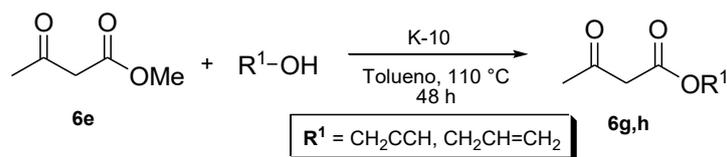
Essas reações indicaram que nenhum dos reagentes alternativos se mostrou tão reativo quanto o ABSN₃ na reação de transferência de diazo. Dentre eles, o melhor resultado foi utilizando TsN₃, que já tem seu uso bastante difundido nessa reação. Mas os inconvenientes de se trabalhar com esse reagente vão além da dificuldade de separação do produto diazo do subproduto sulfonil amida, uma vez que a tosil azida é um reagente sensível e apresenta potencial risco de explosão se não for armazenada e manuseada com os devidos cuidados.²⁶ Os problemas associados ao isolamento e purificação do produto empregando o DBSN₃ e a falta de reatividade do *m*-CBSN₃ nas condições testadas os tornam inadequados para a transferência de diazo sob catálise heterogênea com PS-NH₂, além de possuírem um custo relativamente alto para serem mantidos em estoque (DBSN₃: 1 g = R\$ 13,00 e *m*-CBSCl: 1 g = R\$ 62,00).⁶⁹ A soma desses fatores contribui para que, de fato, a escolha inicial do ABSN₃ seja mantida, já que trouxe resultados satisfatórios na obtenção do produto diazo **10b** com tempo reacional curto e principalmente simplicidade na separação do excesso de ABSN₃ e do seu subproduto ABSNH₂. Embora o ABSN₃ comercial tenha um custo elevado (1 g = R\$ 56,00),⁷⁰ o seu precursor, cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila (ABSCl), apresenta um custo bem menor (1 g ~ R\$ 3,00),⁷¹ viabilizando a preparação do reagente transferidor de diazo em alta escala e com bom rendimento (Esquema 17).^{32,35}



Esquema 17. Síntese do ABSN₃.

5.2.2. Reações de transferência de diazo catalisadas por PS₂-NH₂

Após o estudo realizado com o β-ceto éster **6b**, a condição para a reação de transferência de diazo foi estendida aos β-ceto ésteres **6c-i** e diésteres **6j,k** (Tabela 4). Todos os substratos estudados foram obtidos de fontes comerciais, com exceção dos substratos **6g** e **6h**, cuja preparação foi feita em laboratório a partir da transesterificação do acetoacetato de metila (**6e**) com os álcoois propargílico e alílico catalisadas por montmorilonita K-10 sob aquecimento, de acordo com o procedimento descrito na literatura⁷² (Esquema 18).



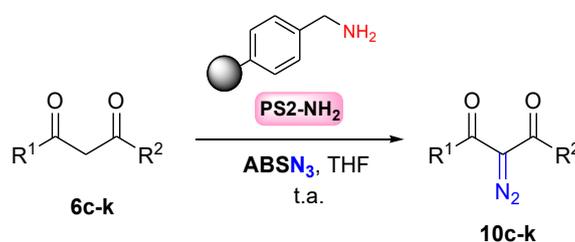
Esquema 18. Preparação dos β -ceto ésteres **6g** e **6h** a partir de transesterificação.

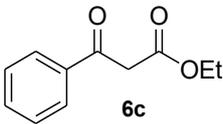
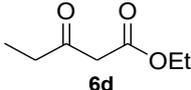
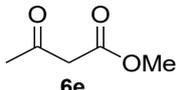
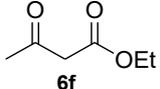
Buscou-se investigar o uso de 200 mg do catalisador **PS2-NH₂** por mmol dos β -ceto ésteres e 1,2 equiv de ABSN₃ nas reações. Para o β -ceto éster fenil-substituído **6c**, a reação levou a formação do produto diazo **10c** em 8 h de reação, com rendimento de 73% após purificação por cromatografia em coluna (entrada 1). Tratando o substrato alquil-substituído **6d** nas mesmas condições e com um tempo reacional de 8 h, houve a formação do composto diazo **10d** e recuperação de parte do material de partida **6d** na proporção de 2,4:1 (entrada 2). Ao conduzir a reação com os parâmetros idênticos ao do seu análogo **6b**, empregando 300 mg do catalisador heterogêneo por mmol dos substratos **6** em 8 h, a conversão aumentou para 79%, o que mostra uma maior relutância do β -ceto éster **6d** em completar a transferência de diazo (entrada 3) se comparado a **6b** (ver Tabela 2). A partir desses resultados, supôs-se que um aumento no tempo reacional poderia ocasionar uma maior conversão ao produto diazo **10d**, e dessa forma, a condição foi repetida em 16 h, havendo >95% de conversão no respectivo composto diazo **10d** e rendimento isolado de 81% após purificação por coluna (entrada 4).

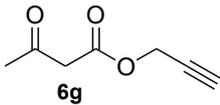
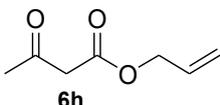
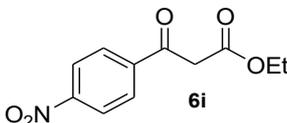
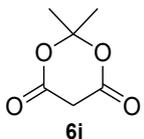
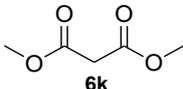
A síntese dos compostos diazo **10e** e **10f** com 200 mg do catalisador **PS2-NH₂** não forneceu massas recuperadas satisfatórias (33% para **10e** e 26% para **10f**), apesar de não ter sido identificado os materiais de partida **6e** e **6f** nos espectros de RMN de ¹H dos produtos (entradas 5 e 7). Curiosamente, os compostos diazo **10e** e **10f** são normalmente obtidos com rendimentos relativamente altos por outros métodos, o que nos levou a pensar se o catalisador estaria sendo “envenenado” de alguma forma, seja pelos compostos 1,3-dicarbonilados de partida **6** ou pelos seus produtos diazo **10**. Para resolver essa questão, foi feita uma reação de controle do β -ceto éster **6f** com o catalisador **PS2-NH₂** em THF e sem a presença do ABSN₃. O catalisador foi recuperado quantitativamente e apresentou resultado positivo para o teste de Kaiser, indicando que ainda havia grupos amino livres, mas o substrato **6f** foi recuperado em apenas 40% da massa inicial pesada. Isso sugere que o ceto éster **6f** pode estar sendo perdido nas etapas de evaporação dos solventes durante o tratamento. O mesmo pode ser estendido para o substrato **6e**, uma vez que ambos possuem pontos de ebulição próximos entre si e abaixo de 200 °C (168 °C para **6e** e 180 °C para **6f**). Assim, as baixas massas recuperadas das primeiras reações

com esses compostos 1,3-dicarbonilados (entradas 5 e 7) sugerem que, na verdade, houve uma conversão incompleta nos diazos **10e** e **10f**, e a ausência dos seus materiais de partida nos espectros de RMN de ^1H seria resultado da eliminação por evaporação dos substratos **6e** e **6f** nos processos de rotaevaporação e secagem. Sendo assim, as reações foram realizadas novamente empregando 300 mg do catalisador **PS2-NH₂** e estabelecendo um tempo reacional de 8 h. Após purificação, os produtos diazo **10e** e **10f** foram obtidos com rendimentos isolados moderados de 65% e 58%, respectivamente, o que induz a pensar que os produtos diazo obtidos **10e** e **10f** talvez tenham uma volatilidade similar aos β -ceto ésteres de partida **6e** e **6f** e maior que a dos outros diazo estudados (entradas 6 e 8).

Tabela 4. Reação de transferência de diazo a partir dos substratos **6c-k** catalisada por **PS2-NH₂**^a



#	Substrato	PS2-NH ₂ (mg)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	 6c	200	8	73
2	 6d	200	8	- ^c
3	6d	300	8	- ^c
4	6d	300	16	81
5	 6e	200	5	33 ^d
6	6e	300	8	65
7	 6f	200	6	26 ^d
8	6f	300	8	58

9		300	3	63
10		300	3	69
11		300	5	87
12		200	2	67
13		300	24	59

^a Condição: dicarbonilado **6** (1,0 mmol), ABSN₃ (1,2 mmol), THF (6,0 mL/mmol). ^b Rendimento isolado após cromatografia em coluna. ^c Conversão para o diazo **10d** <80%. ^d Massa recuperada bruta.

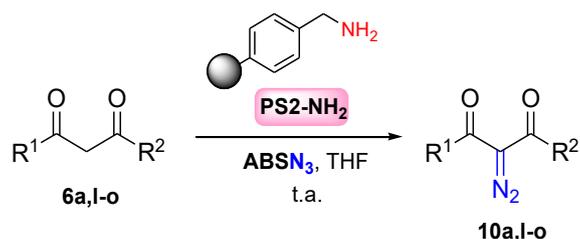
Com o histórico de resultados conseguidos para os β -ceto ésteres **6b,d-f**, ficou claro que essa classe de substratos apresenta uma menor reatividade para sofrer a reação de transferência de diazo nas condições iniciais estabelecidas (200 mg de PS2-NH₂ e tempo reacional < 8 h), com exceção de **6c** (Tabela 4, entrada 1). Deste modo, decidiu-se empregar 300 mg do catalisador heterogêneo para a reação com os substratos **6g-i**. Curiosamente, as reações apresentaram tempos reacionais menores que o previsto (3-5 h) e rendimentos isolados de bons a ótimos (63-87%, entradas 9-11). Estes resultados sugerem que a presença do fragmento propargílico em **6g** e alílico em **6h** contribui para o aumento da reatividade nesses substratos por meio de efeito indutivo, diminuindo a ressonância competitiva da carbonila do éster com o alcóxi e favorecendo a estabilização do enolato. Da mesma forma, o substituinte 4-nitrofenil em **6i** aumenta a acidez dos hidrogênios metilênicos, favorecendo a transferência de diazo em um tempo menor (5 h, entrada 11). Com estas observações, é coerente pensar que os substratos aril-substituídos, como **6c** e **6i**, tenham uma maior reatividade se comparados com os alquil-substituídos, uma vez que contribuem mais para a estabilização do intermediário enolato por ressonância, e consequentemente, aumentam a acidez dos seus precursores.

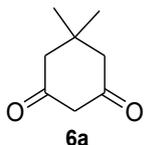
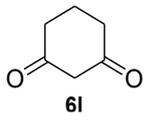
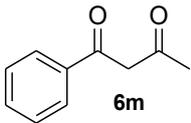
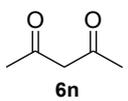
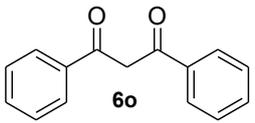
A classe dos diésteres também foi estudada na transferência de diazo catalisada por **PS2-NH₂** (Tabela 4, entradas 12 e 13). Primeiramente, utilizou-se a condição inicial com 200 mg/mmol do catalisador heterogêneo **PS2-NH₂** na reação do ácido de Meldrum (**6j**) com ABSN₃ em THF. O progresso da reação foi acompanhado por CCD, e após 2 h o material de partida havia sido consumido. Depois do tratamento reacional, o diazo **10j** foi obtido como um sólido claro amorfo em 67% de rendimento, sem a necessidade de purificação (entrada 12). O análogo acíclico **6k**, por sua vez, não apresenta a mesma facilidade em sofrer a transferência de diazo, fato constatado já em outros trabalhos do grupo.^{34,35} À vista disso, utilizou-se 300 mg/mmol do catalisador **PS2-NH₂** e o tempo reacional foi estendido para 24 h. Após o tratamento da reação e análise por RMN de ¹H, foi observada uma conversão de 80% ao produto diazo **10k**, o qual foi isolado em um rendimento moderado de 59% após cromatografia em coluna para separar o malonato de partida **6k** remanescente (entrada 13).

A diferença observada nos tempos reacionais e até mesmo nos rendimentos obtidos é explicada pela grande diferença nas reatividades dos diésteres **6j** e **6k** e especialmente, pela acidez dos hidrogênios metilênicos nessas moléculas. Apesar de ambos pertencerem a mesma classe, a tensão anelar resultante da forma cíclica do ácido de Meldrum (**6j**) contribui significativamente para o aumento da acidez dos hidrogênios metilênicos, cuja acidez é comparável com a do ácido acético (pK_a **6j** = 4,80 e pK_a ácido acético = 4,75).⁷³ Já o malonato de dimetila (**6k**) tem acidez consideravelmente menor (pK_a por volta de 12),⁷⁴ justificando a dificuldade na etapa de abstração dos prótons ácidos.

A última classe investigada foi a das 1,3-dicetonas, normalmente consideradas mais reativas que β-ceto ésteres e 1,3-diésteres (Tabela 5). Em razão da maior reatividade esperada dessas moléculas, foi estabelecido o uso de 200 mg do catalisador **PS2-NH₂** por mmol das 1,3-dicetonas. A reação-teste com a dimedona (**6a**) já havia fornecido o diazo **10a** com ótimo rendimento (95%) em 5,5 h de reação (ver Esquema 15, página 28). Para otimizar o tempo reacional, repetiu-se a reação, mantendo 100 mg do catalisador amino-suportado, mas em tempo mais curto (2 h), que resultou na formação do produto diazo **10a** em 96% de rendimento (entrada 1). De forma semelhante, o uso de 200 mg do catalisador **PS2-NH₂** por mmol de **6a** na condição padronizada formou, em 2 h, o composto **10a** com elevado grau de pureza, de acordo com o espectro de RMN de ¹H bruto (entrada 2). Em seguida, aplicou-se a condição estipulada para a transferência de diazo aos substratos **6l-n**, onde as reações procederam da forma esperada com tempos reacionais relativamente curtos e rendimentos bons a excelentes (entradas 3-5).

Tabela 5. Transferência de diazo a 1,3-dicetonas catalisada por **PS2-NH₂**.^a



#	Substrato	PS2-NH ₂ (mg)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	 6a	100	2	96
2	6a	200	2	94
3	 6l	200	5	68
4	 6m	200	8	84
5	 6n	200	3	90
6	 6o	200	7	n.d.
7	6o	300	8	60
8	6o	300	24	69
9	6o	300	16	65

^a Condição: substrato **6** (0,5-1,0 mmol), ABSN₃ (0,6-1,2 mmol), THF (6 mL/mmol).

^b Rendimento isolado após cromatografia em coluna.

A dicetona difenil-substituída **6o**, no entanto, não apresentou o comportamento padrão das dicetonas análogas **6m** e **6n** (Tabela 5, entradas 6-9). Ao conduzir a reação com esse substrato nas condições definidas, verificou-se pela CCD que o material de partida não havia sido totalmente consumido após 7 h de reação (entrada 6). O espectro de RMN de ¹H resultante dessa reação mostrou uma complexidade de sinais referentes

aos anéis aromáticos da dicetona **6o** e do diazo **10o** na região de 7,25-8,00 ppm, além do simpleto em 6,89 ppm referente ao hidrogênio da forma enol da dicetona **6o** de partida. Este resultado poderia ser um indicativo de que a molécula **6o** exibe uma reatividade inferior às 1,3-dicetonas estudadas até o momento, e desse modo, a quantidade do catalisador heterogêneo **PS2-NH₂** foi aumentada para 300 mg/mmol e a reação foi repetida em 8 h (entrada 7). Entretanto, a análise da CCD ainda indicava a presença do material de partida **6o** junto com outros compostos, que mais tarde foi confirmada pelo espectro de RMN de ¹H do produto bruto. Após purificação por cromatografia em coluna, foi obtido um sólido amarelo que foi caracterizado como sendo o diazo **10o** puro em 60% de rendimento. Na tentativa de aumentar o rendimento, repetiu-se a reação em 24 h, mas novamente o material de partida **6o** não foi totalmente consumido, de acordo com o acompanhamento por CCD e o espectro de RMN de ¹H (entrada 8). Apesar disso, o rendimento isolado subiu para 69%. Com o intuito de manter os tempos reacionais menores, mas sem tanta diminuição no rendimento final da reação, a reação foi repetida em 16 h, conforme a condição empregada para o β-ceto éster **6d**, obtendo-se um rendimento isolado de 65% para o produto diazo **10o** (entrada 9). Logo, manteve-se essa condição padrão para a dicetona 1,3-difenil substituída **6o**, uma vez que um ganho de 4% no rendimento não compensava o tempo de 24 h da reação anterior (entrada 8 vs entrada 9).

No histórico do nosso grupo de pesquisa,^{35,38} alguns substratos contendo metileno ativado apresentam uma reatividade diferenciada, sendo muito resistentes a sofrerem a transferência de diazo nas condições clássicas conhecidas. Para a obtenção desses diazos normalmente são requeridas condições com bases fortes e reagentes transferidores de diazo incomuns^{31a,75,76} (Figura 11). Dessa forma, o emprego desses substratos na reação de transferência de diazo catalisada pela resina **PS2-NH₂** foi investigado.

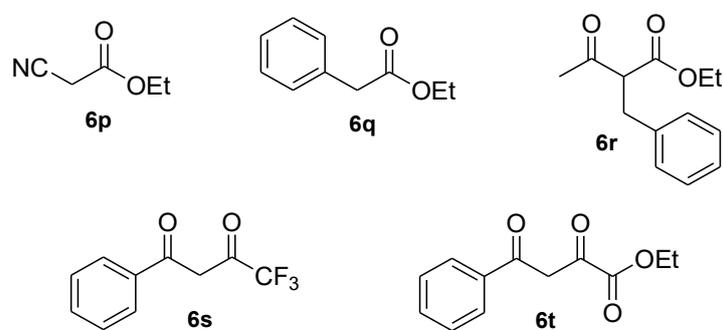
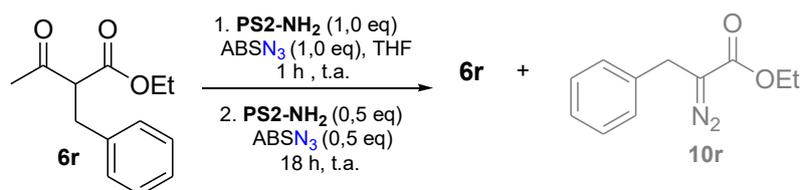


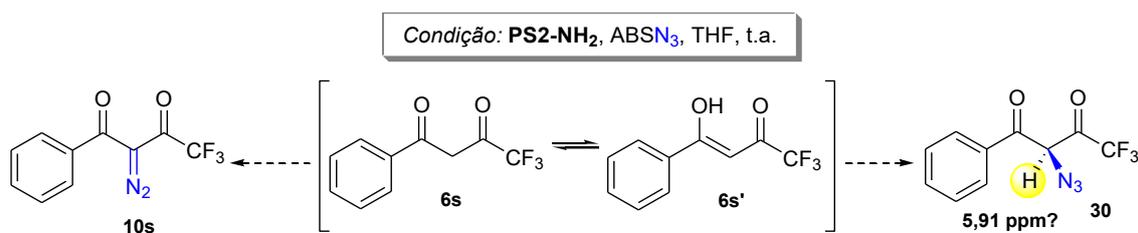
Figura 11. Substratos que falharam na reação de transferência de diazo nas condições estabelecidas.

Tanto o cianoacetato de etila (**6p**) quanto o fenilacetato de etila (**6q**) – preparado a partir da esterificação do ácido fenilacético com etanol em meio ácido – foram colocados para reagir com ABSN₃ na presença de 200 mg de **PS2-NH₂** por mmol dos substratos **6p,q** em tempos reacionais que variaram de 8 a 50 h. Em ambos os casos, foram identificados apenas os materiais de partida nos espectros de RMN de ¹H, além de pequenas quantidades do transferidor de diazo ABSN₃. No entanto, o espectro de IV para a reação com o ciano éster **6p**, conduzida em 8 h, apresentou uma banda de baixa intensidade em 2133 cm⁻¹, que poderia ser referente ao possível composto diazo **10p** formado em pouca quantidade ou do transferidor de diazo presente na fração do produto. A mesma reação foi repetida em ~50 h, mas o espectro de RMN de ¹H não apresentou melhora no resultado obtido anteriormente, sendo recuperado essencialmente o material de partida **6p**. Apesar do cianoacetato de etila (**6p**) possuir uma acidez relativamente alta para um éster (pK_a ~ 13,1 em DMSO),⁷⁴ o catalisador **PS2-NH₂** pode não estar sendo básico o suficiente para a retirada do próton e formação do enolato. Outro fator que pode estar inibindo o progresso da reação é a natureza do reagente transferidor de diazo, uma vez que, para a formação do composto diazo **10p**, são utilizados reagentes transferidores de diazo reativos além de grande excesso de base.⁷⁵⁻⁷⁷ A tentativa de reação com o éster **6q** procedeu de forma semelhante, sendo inerte nas condições propostas e tendo sido recuperado apenas o material de partida conforme a análise do espectro de RMN de ¹H, fato que não surpreendeu dada a baixa acidez do metileno (pK_a = 22,7 em DMSO).⁷⁸ Neste caso, o espectro de IV não apresentou bandas características do grupo azido e nem do fragmento diazo esperado. Ainda, foi investigada a possibilidade de obtenção do composto diazo monocarbonilado **10r** a partir da reação de transferência de diazo seguido de clivagem de grupo acil a partir do substrato **6r**, empregando 1,0 equiv do catalisador **PS2-NH₂** e de ABSN₃ por 1 h e depois adição de mais 0,5 equiv de **PS2-NH₂** e ABSN₃ por 18 h, conforme adaptação na literatura³³ (Esquema 19). Contudo, após o tempo reacional, apenas o material de partida **6r** havia sido recuperado, sugerindo uma baixa acidez do α-hidrogênio (pK_a estimado = 11-13).^{74,79} Um fator estérico também pode ser levado em consideração devido a presença do grupo benzil na posição -α, onde os sítios de grupos amino, imersos em uma matriz polimérica altamente densa, teriam dificuldade em se aproximar da molécula **6r** e proceder com a abstração do próton, mesmo estando intumescidos pelo solvente.



Esquema 19. Tentativa de síntese do α -benzil diazo éster **10r** a partir do substrato **6r**.

A reação com a 1,3-dicetona **6s** foi conduzida empregando 200 mg do catalisador **PS2-NH₂** por mmol de **6s**. Após 8 h a reação foi tratada, e o espectro de RMN de ¹H indicou a presença essencialmente do material de partida **6s** além de um simpleto de origem desconhecida em 5,91 ppm. Ao prolongar o tempo reacional para 48 h, o mesmo perfil de espectro de RMN foi obtido para o produto bruto. Apesar de ambas as reações terem resultado na recuperação parcial da dicetona junto com a substância desconhecida em 5,91 ppm, os espectros de IV apontavam uma banda de intensidade média em 2108 cm⁻¹, indicativo da presença de grupos diazo ou azido. Visto que na literatura não há registros sobre o produto diazo **10s** esperado, foi proposta a possível formação do composto diazo **10s** e ainda um produto de transferência de grupo azido **30**, que justificaria o pico característico no IV e o simpleto em 5,91 ppm no RMN de ¹H (Esquema 20). Independentemente de qual produto estaria sendo formado, a reação se mostrou bastante lenta e parece estagnada a partir de certo ponto, uma vez que apresentou a mesma proporção entre o material de partida e o produto, tanto em 8 h quanto em 48 h de reação.



Esquema 20. Propostas de produtos oriundos da reação de transferência de diazo ou de azida empregando **6s** com o catalisador heterogêneo.

O composto tricarbonilado **6t**, cujo produto diazo também não é descrito na literatura, foi estudado na reação de transferência de diazo com **ABSN₃** empregando 300 mg do catalisador **PS2-NH₂** por mmol de **6t** e deixado para reagir durante 24 h. Depois desse tempo, a reação foi tratada e analisada por RMN de ¹H onde, novamente, foi identificado o material de partida **6t** predominante no espectro. Interessantemente, notou-se a presença do mesmo simpleto em 5,91 ppm nessa reação, o que nos fez questionar a validade da proposta de formação do produto **30** nas reações utilizando a dicetona **6s** (Figura 12).

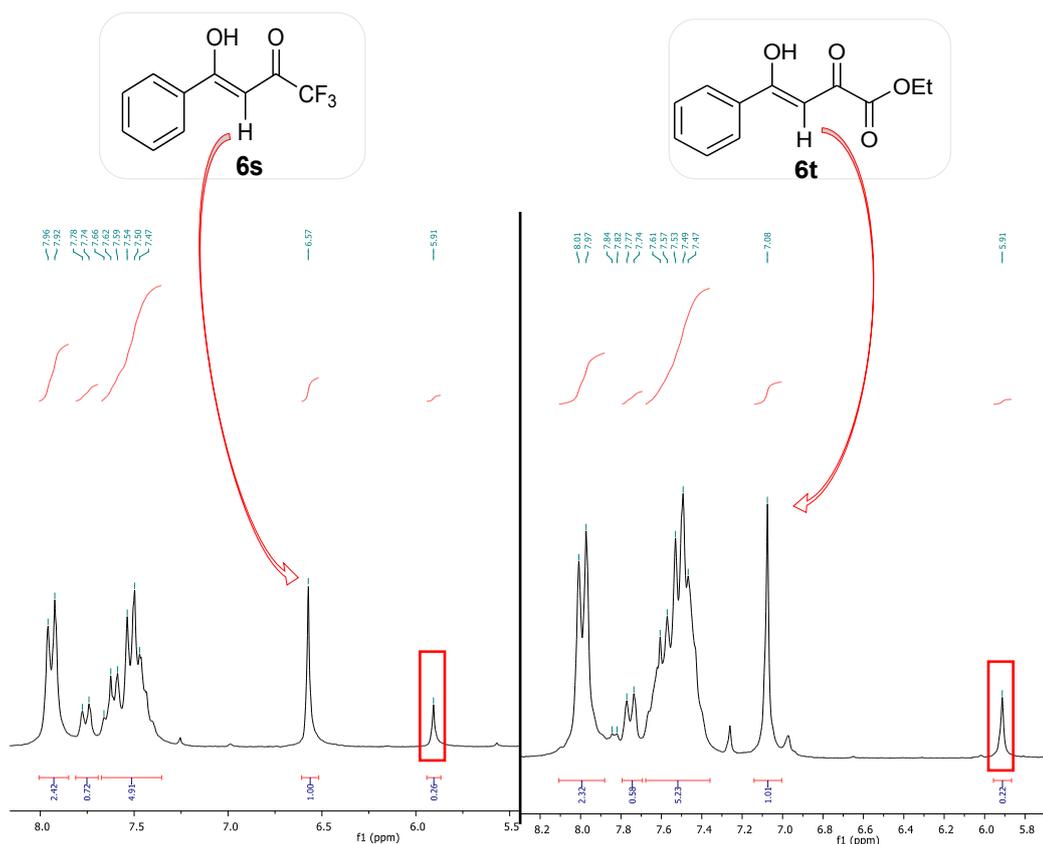


Figura 12. Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) referentes aos produtos das reações de transferência de diazo com os compostos **6s** (esquerda) e **6t** (direita).

Para averiguar a origem deste produto que estaria sendo formado nas reações com os substratos **6s** e **6t**, realizou-se uma purificação por cromatografia em coluna a fim de obter esse composto separado dos outros componentes e na forma pura. Para ambas as colunas, foram isolados apenas os respectivos materiais de partida e uma segunda mancha desconhecida. A análise de RMN de ^1H confirmou a identidade da segunda mancha como sendo o 2-diazoacetofenona (**31**), que contém o simpleto em 5,91 ppm, além de apresentar também um anel aromático em sua estrutura (7,78-7,42 ppm, Figura 13). Os dados de RMN e IV encontrados na literatura confirmaram a identidade do produto como sendo o diazo terminal **31**.⁸⁰

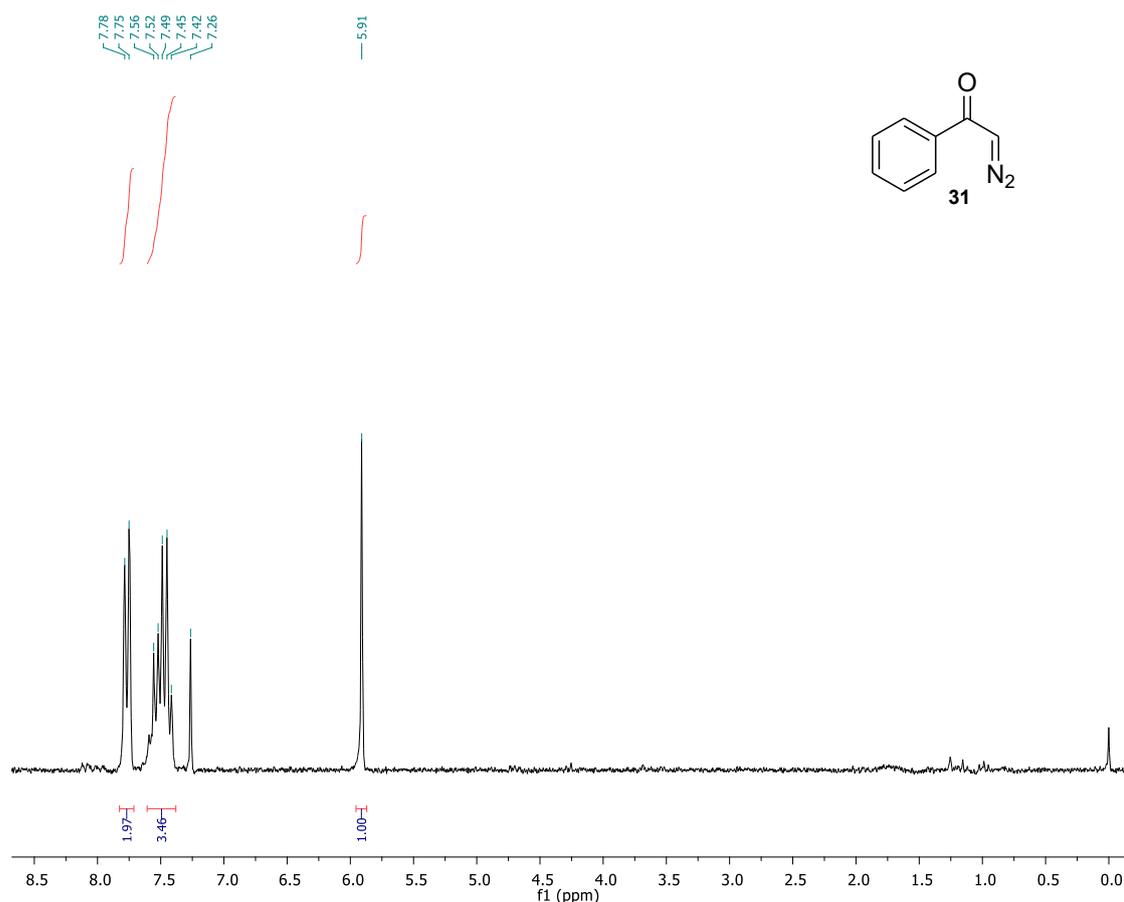
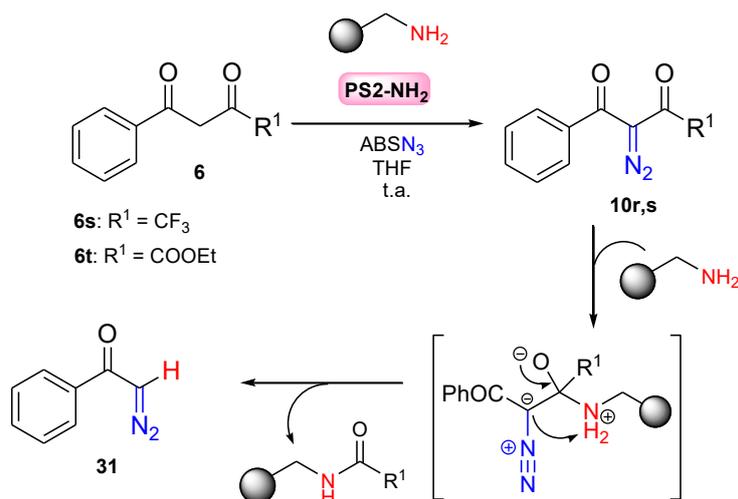


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) para o produto **31** isolado.

A partir da constatação desse resultado, considerou-se a hipótese do catalisador amino-suportado **PS2-NH₂** estar atuando como base e como nucleófilo na reação de transferência de diazo aos substratos **6s** e **6t**, gerando produtos de aminólise ligados covalentemente ao catalisador heterogêneo e um diazo terminal como subproduto. Para que isso ocorra, primeiramente os compostos diazo **10s** e **10t** devem estar sendo formados no meio reacional (Esquema 21). Uma vez formados, eles são prontamente atacados pelo grupo amino do catalisador **PS2-NH₂** na carbonila mais eletrofílica de cada estrutura (carbonilas adjacentes ao grupo CF₃ para **6s** e CO₂Et para **6t**). O resultado desse ataque nucleofílico fornece a amida como o produto da aminólise dos produtos diazo **10s,t** ancorada ao catalisador – não sendo detectável no espectro de RMN de ¹H – e o diazo terminal proveniente da reação como subproduto, nesse caso, a 2-diazoacetofenona (**31**), conforme mostra o Esquema 21. Vale mencionar que esse produto também havia sido observado em quantidades mínimas nos espectros de RMN de ¹H impuros do composto diazo **10o** (<5%).



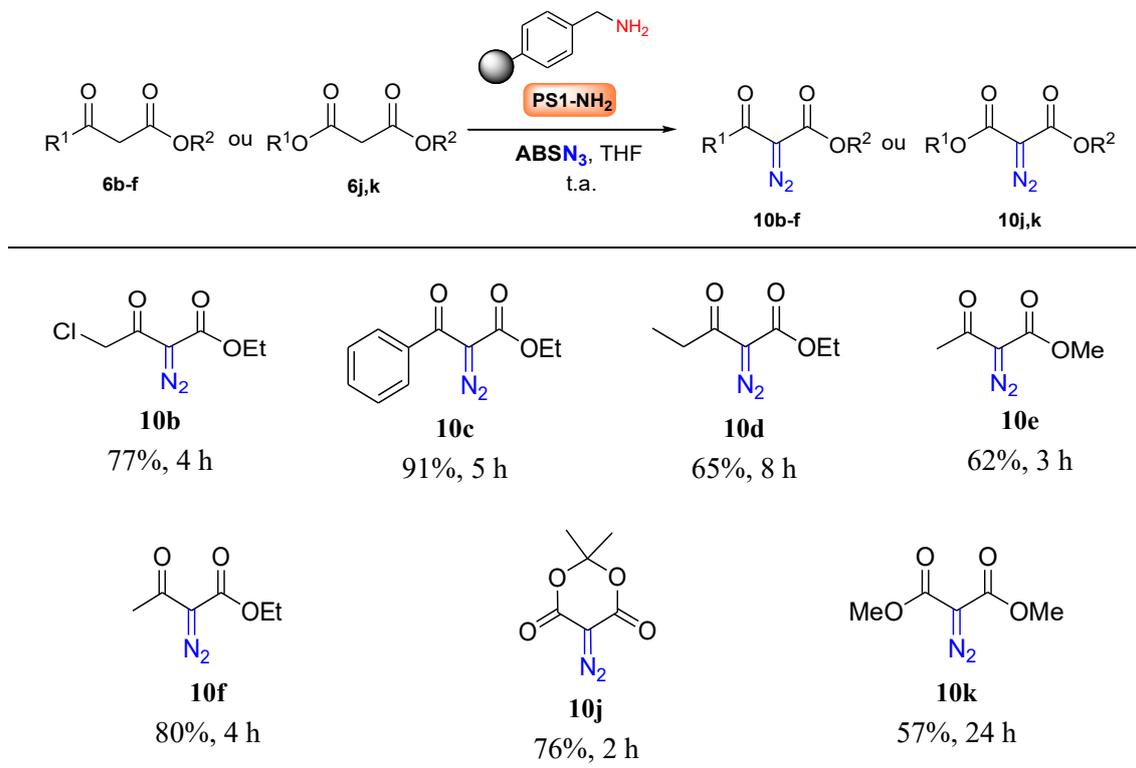
Esquema 21. Formação do subproduto 2-diazoacetofenona (**31**) pela reação de aminólise com o catalisador **PS2-NH₂** empregando os substratos **6s** e **6t**.

Tendo sido estabelecidas as condições de formação dos compostos diazo com o catalisador **PS2-NH₂**, buscou-se investigar a aplicação do segundo catalisador preparado, o **PS1-NH₂** (1% *cross-linked*, 2-3 mmol/g), sob as mesmas condições e comparar a sua atividade catalítica com a do catalisador **PS2-NH₂** na reação de transferência de diazo aos mesmos compostos dicarbonilados.

5.2.3. Reações de transferência de diazo catalisadas por **PS1-NH₂**

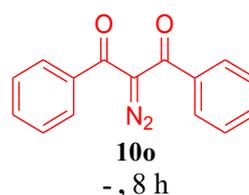
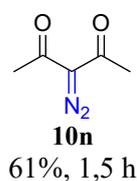
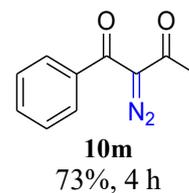
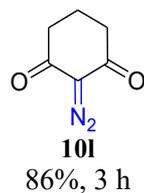
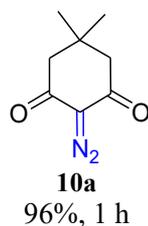
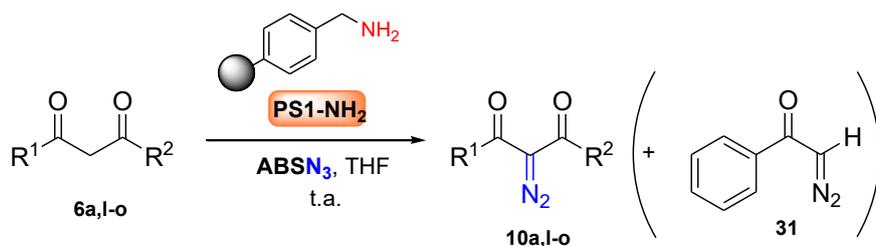
Primeiramente, a reação de transferência de diazo promovida por catálise heterogênea foi estudada para os β -ceto ésteres **6b-f** e diésteres **6j,k** empregando as quantidades do catalisador **PS1-NH₂** de acordo com as reações de transferência de diazo catalisadas por **PS2-NH₂** realizadas anteriormente (ver Tabela 4, página 35) na presença de $ABSN_3$ e em THF. As reações foram acompanhadas por CCD e, interessante, para todos os ceto ésteres utilizados os tempos reacionais não só diminuíram pela metade, mas os rendimentos isolados também foram consideravelmente superiores para a maior parte dos casos (Esquema 22). Já para os diésteres **6j** e **6k**, a condição com o catalisador **PS1-NH₂** não apresentou melhora no tempo reacional em comparação com os resultados já descritos com a resina amino modificada **PS2-NH₂** (ver Tabela 4), havendo apenas um aumento no rendimento do diazo ciclo **10j**. Devido à falta de disponibilidade dos substratos **6g-i**, eles não foram testados com o catalisador **PS1-NH₂**, mas acredita-se que as reações forneceriam resultados tão bons ou melhores do que os obtidos anteriormente,

uma vez que esses β -ceto ésteres foram os mais reativos da classe com o catalisador **PS2-NH₂**.



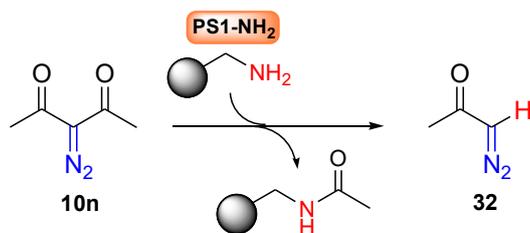
Esquema 22. Reação de transferência de diazo a β -ceto ésteres e diésteres catalisada por **PS1-NH₂**.

Incentivados pelos ótimos resultados obtidos para os substratos **6b-f**, repetiu-se as reações com as 1,3-dicetonas **6a,l-o** na presença de ABSN_3 e do catalisador **PS1-NH₂**, empregando 200 mg da resina por mmol dos substratos **6**, de acordo com as condições otimizadas (ver Tabela 5, página 38) em THF. Para as reações com as dicetonas cíclicas **6a** e **6l** houve uma diminuição esperada no tempo reacional e um aumento no rendimento dos compostos diazo **10a** e **10l** (Esquema 23). No entanto, algumas particularidades foram observadas para as reações utilizando as 1,3-dicetonas de cadeia aberta **6m-o**. Apesar do tempo reacional ter diminuído, os rendimentos obtidos com **PS1-NH₂** foram menores para **10m** e **10n** em comparação com **PS2-NH₂** (Tabela 5). Pelo espectro de RMN de ^1H obtido para o produto da reação de transferência de diazo com **6m**, constatou-se a presença de 8% do produto de clivagem **31**, já identificado em reações com as 1,3-dicetonas **6o** e **6r** e com o substrato tricarbonilado **6s** (ver seção 5.2.2). A necessidade de separação desse produto lateral do composto diazo **10m** por cromatografia em coluna pode ter provocado a queda de ~10% no rendimento em comparação com o resultado obtido para o mesmo diazo empregando o catalisador **PS2-NH₂**.



Esquema 23. Reação de transferência de diazo a 1,3-dicetonas catalisada por **PS1-NH₂**.

No caso do diazo **10n**, cogitou-se a possibilidade de estar havendo perdas por volatilidade, problema já relatado na literatura para esse diazo,^{31a} mas esse fato não estaria em concordância com o rendimento obtido para o diazo **10n** utilizando o catalisador **PS2-NH₂** (90%, ver Tabela 5). O fato de ter ocorrido a formação do diazo terminal **31** na reação da dicetona **6m** com a resina **PS1-NH₂** pode indicar um caráter mais nucleofílico deste novo catalisador e, conseqüentemente, uma maior probabilidade de favorecer reações de clivagem dos produtos diazo. Sendo assim, o baixo rendimento obtido para o diazo **10n** pode estar associado à sua decomposição causada pelo ataque nucleofílico do catalisador **PS1-NH₂**, resultando no α -diazoacetona (**32**), que seria facilmente evaporada no rotaevaporador e na bomba de vácuo, além da amida ancorada ao catalisador **PS1-NH₂** (Esquema 24).



Esquema 24. Reação de clivagem (aminólise) do produto diazo **10n** mediada pelo catalisador **PS1-NH₂**.

A reação de transferência de diazo com o substrato difenil-substituído **6o** foi conduzida na presença do catalisador **PS1-NH₂** em 8 h, mas não se obteve o resultado esperado. Além de não converter todo o material de partida **6o** no produto diazo **10o**, havia uma quantidade significativa do diazo terminal **31** presente no espectro de RMN de ¹H. A mistura dos três componentes resultantes da reação – o diazo **10o**, o produto de clivagem **31** e o material de partida **6o** – foi identificada na proporção de 1:1,4:0,6, respectivamente, mas uma separação dessa mistura por cromatografia em coluna não seria eficiente devido à proximidade das polaridades dos compostos.

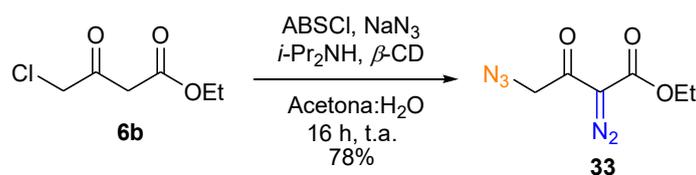
Com base nessas informações, pode-se afirmar que o catalisador amino modificado **PS1-NH₂** apresenta uma nucleofilicidade relativamente maior em comparação com o catalisador **PS2-NH₂**, uma vez que promoveu reações de aminólise, em maior ou menor grau, dos produtos diazo **10m-o**. Isso pode ser racionalizado pelas diferentes propriedades entre os catalisadores heterogêneos desenvolvidos. A resina de Merrifield **PS1-Cl**, precursora do catalisador **PS1-NH₂**, possui um *loading* de 2-3 mmol/g, aproximadamente o dobro do *loading* da resina **PS2-Cl** (1,26 mmol/g), precursora do catalisador **PS2-NH₂**. Dessa forma, o número de sítios ativos, e conseqüentemente de grupos amino ligados covalentemente à resina, é superior para o polímero **PS1-NH₂**, justificando sua maior atividade catalítica na reação de transferência de diazo. Em contrapartida, o número elevado de grupos amino somado com o menor número de ligações cruzadas com DVB (1% para **PS1-Cl** vs 2% para **PS2-Cl**) leva a um grau de intumescimento mais elevado para a resina **PS1-NH₂**, deixando os sítios reativos do catalisador mais expostos e disponíveis para as reações. Como consequência disso, o ataque nucleofílico dos grupos amino do catalisador **PS1-NH₂** nos compostos diazo mais reativos (provindos de 1,3-dicetonas) é facilitado, resultando em reações de clivagem de grupo acil a partir de aminólise e produzindo os compostos diazo terminais **31** e **32** e as amidas ancoradas ao catalisador polimérico. Já nas reações de transferência de diazo utilizando o catalisador **PS2-NH₂**, apesar de ter fornecido os produtos em tempos reacionais maiores, não foram observados esses inconvenientes, exceto para as reações com os substratos **6r** e **6s** e com o composto diazo **10o**.

Apesar das peculiaridades observadas em ambos os catalisadores **PS-NH₂**, as reações de transferência de diazo utilizando essas resinas resultaram em rendimentos maiores para alguns substratos, mas principalmente em tempos menores de reação, sendo uma grande vantagem em relação aos métodos descritos na literatura para essa reação com catálise heterogênea.³⁶⁻³⁸ Além disso, de acordo com a quantidade de nitrogênio presente

catalisadores **PS2-NH₂** e **PS1-NH₂** (1,9% e 4,2% respectivamente, ver Tabela 1), pode-se chegar na quantidade, em mmol, utilizada nas reações. Considerando 1 g do catalisador, tem-se 1,9 mg de sítios ativos para a resina **PS2-NH₂** e 4,2 mg de sítios ativos para a **PS1-NH₂**. Logo, nas reações conduzidas com 200 mg a quantidade de grupos amino varia de 0,27-0,6 mmol dos catalisadores **PS-NH₂** para 1 mmol dos substratos **6**, enquanto que àquelas conduzidas com 300 mg, a quantidade de sítios ativos presente varia de 0,4-0,9 mmol dos catalisadores, comprovando que, de fato, usou-se quantidades catalíticas das resinas **PS-NH₂** nas reações de transferência de diazo.

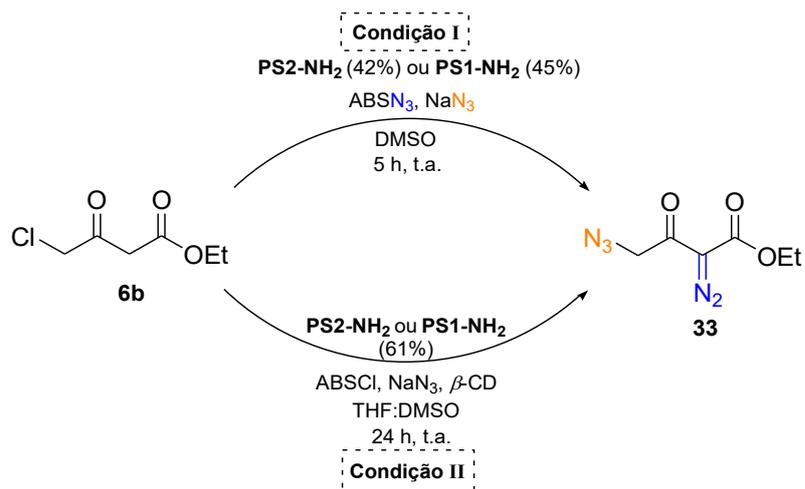
5.2.4. Preparação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **33** catalisada por **PS-NH₂**

A aplicação sintética de compostos diazo já foi bastante explorada na literatura e algumas delas foram revisadas nas seções anteriores. De modo especial, a classe de compostos α -diazo carbonilados substituídos na posição γ dispõe de uma versatilidade única, sendo precursores excepcionais para a síntese de diversos compostos multifuncionalizados.^{35,81-83} Nosso laboratório de pesquisa vem trabalhando com a síntese e aplicação do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **33**, tendo obtido um método *one-pot* para sua preparação de forma branda, eficiente e ambientalmente segura, onde a preparação do reagente transferidor de diazo ABSN₃ a partir do ABSCl é feita *in situ*, ocorrendo assim a reação de transferência de diazo além da substituição do cloro pelo grupo azido, proporcionado pelo excesso de NaN₃ empregado³⁵ (Esquema 25).



Esquema 25. Preparação do azido diazo **33** a partir do método *one-pot*.³⁵

Com isso, pensou-se na possibilidade de adaptar a reação de formação do produto **33** para a catálise heterogênea utilizando os catalisadores **PS-NH₂**. Contudo, como a formação do ABSN₃ ocorre *in situ*, o meio aquoso se faz necessário para a solubilização do NaN₃ nessa etapa do processo, o que poderia comprometer o intumescimento do catalisador e, por sua vez, a ocorrência da etapa de transferência de diazo. Desse modo, decidiu-se inicialmente conduzir a tentativa de formação do azido diazo **33** utilizando o ABSN₃ previamente preparado e substituindo os solventes acetona/H₂O do protocolo original³⁵ por DMSO, que garante a solubilização dos reagentes e o intumescimento dos catalisadores **PS2-NH₂** e **PS1-NH₂** (Esquema 26, Condição I).



Esquema 26. Formação do azido diazo éster **33** empregando 2 condições com os catalisadores heterogêneos **PS-NH₂**.

A reação foi acompanhada por CCD, e depois de 5 h de reação o material de partida **6b** havia sido totalmente consumido. A resina **PS-NH₂** foi filtrada, lavada com AcOEt e H₂O e após o *work-up* aquoso obteve-se um resíduo sólido, que foi triturado diversas vezes com hexano para separar o subproduto inerente da reação (ABS-NH₂) por decantação. O sobrenadante foi retirado e evaporado para fornecer o produto **33** em 42% de rendimento utilizando **PS2-NH₂** e em 45% utilizando **PS1-NH₂** após purificação por cromatografia em coluna. O espectro de RMN de ¹H confirmou a formação do azido diazo éster **33** pelo deslocamento do simpleto referente ao -CH₂ em 4,40 ppm (Figura 14).

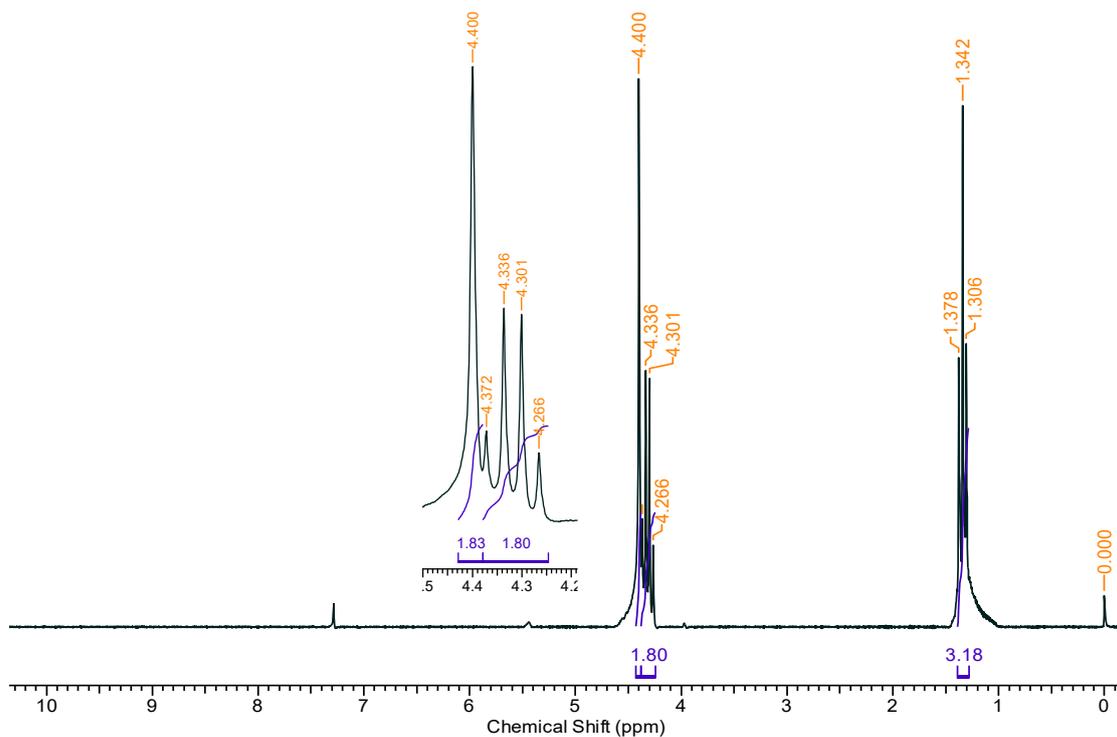


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) para o azido diazo éster **33**.

No espectro de infravermelho obtido para o produto dessa reação pode ser identificada a presença de duas bandas intensas, quase sobrepostas, em 2148 cm^{-1} e 2104 cm^{-1} , características dos grupamentos diazo e azido presentes na molécula **33** (Figura 15).

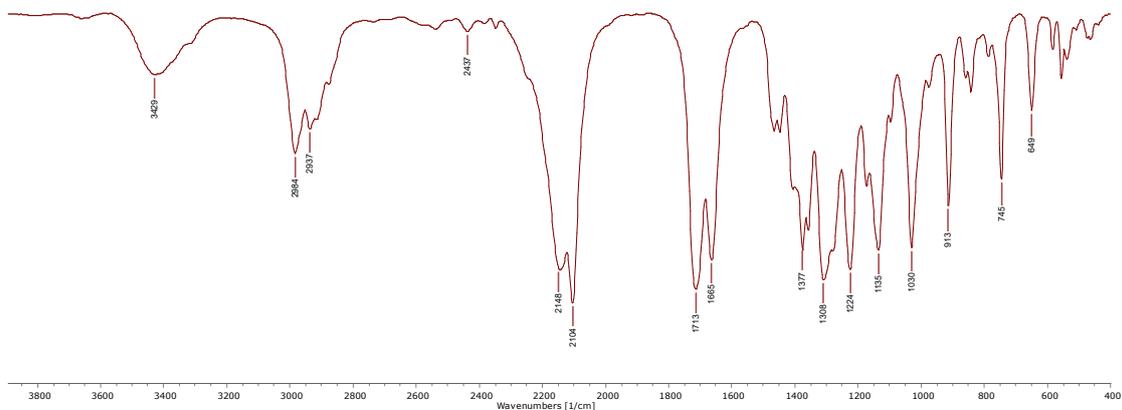


Figura 15. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) para o azido diazo éster **33**.

Encorajados por esse resultado e almejando um protocolo mais verde, testou-se a condição que parte do sistema $\text{ABSCl}/\text{NaN}_3$ para a formação do ABSN_3 *in situ* empregando os catalisadores **PS2-NH₂** ou **PS1-NH₂** e β -ciclodextrina como aditivo, que auxilia a formação do ABSN_3 *in situ* pela coordenação com íon Na^+ , liberando o íon azoteto para reagir mais rapidamente (ver Esquema 24, Condição II). Na tentativa de contornar o problema da utilização de água na reação, o solvente foi trocado por uma mistura de THF/DMSO (2:1) a fim de atender as necessidades de intumescimento do catalisador heterogêneo e de promover a solubilização do NaN_3 para as etapas de substituição do cloro pelo íon azoteto e de formação do ABSN_3 . A reação foi deixada por 24 h antes de ser realizada a filtração do catalisador **PS-NH₂** seguido do *work-up* aquoso. Depois de evaporados os solventes, o sólido resultante foi triturado diversas vezes com hexano a fim de separar o azido diazo **33** do ABSNH_2 insolúvel, tratamento análogo ao da primeira condição. Após análise de RMN de ^1H , foi confirmada a obtenção do azido diazo **33** em um rendimento de 61% pela condição II utilizando tanto **PS2-NH₂** quanto **PS1-NH₂**. Este método se mostrou mais sustentável utilizando catálise heterogênea e resultando em um rendimento maior do que com a condição utilizando o ABSN_3 previamente preparado (Condição I, 42% com **PS2-NH₂** e 45% com **PS1-NH₂**).

5.3. PARTE III: Estudo de recuperação e reutilização dos catalisadores PS-NH₂

Um dos principais benefícios da catálise heterogênea é a viabilidade de se recuperar o catalisador do meio reacional, facilitando também o tratamento da reação e diminuindo a quantidade de resíduos que se obteria no tratamento de uma catálise homogênea. Além do mais, o atrativo de se usar catalisadores heterogêneos nas reações está associado com a possibilidade de reutilização dos mesmos no número máximo de ciclos em que forem ativos. Tendo em vista a facilidade de recuperação dos catalisadores **PS-NH₂**, que são separados por filtração a vácuo e sucessivamente lavados com diferentes solventes, foi explorada a reutilização da resina amino modificada **PS2-NH₂**, tomando como referência a reação de transferência de diazo empregando a dimedona (**6a**), uma vez que o seu produto diazo **10a** é facilmente isolado e a reação ocorre em um tempo curto (2 h).

Primeiramente, foi realizada a reação de transferência de diazo em alta escala (0,35 g, 2,5 mmol) com o catalisador **PS2-NH₂**. Após 2 h de reação, o catalisador heterogêneo foi recuperado e reutilizado no próximo ciclo com a dicetona **6a**. O tempo reacional de 2 h se manteve, porém, houve queda no rendimento final de 92% no primeiro ciclo para 84% no segundo ciclo (Figura 16). O mesmo protocolo de recuperação e reutilização foi feito, empregando o catalisador **PS2-NH₂** novamente sem tratamento prévio. No entanto, no terceiro ciclo reacional, o tempo total para a conversão completa do material de partida para o composto diazo **10a** foi de 18 h, onde houve mais uma queda no rendimento para 80%. Já para a conversão completa da dimedona (**6a**) para o seu respectivo composto diazo **10a** no quarto ciclo reacional foram necessárias 48 h de reação, com um rendimento de 76%. Esse estudo inicial demonstrou a viabilidade do reuso do catalisador, mas também apontou uma perda gradativa da atividade catalítica da resina amino-modificada, que fez com que os tempos reacionais tivessem que ser aumentados para a reação se completar.

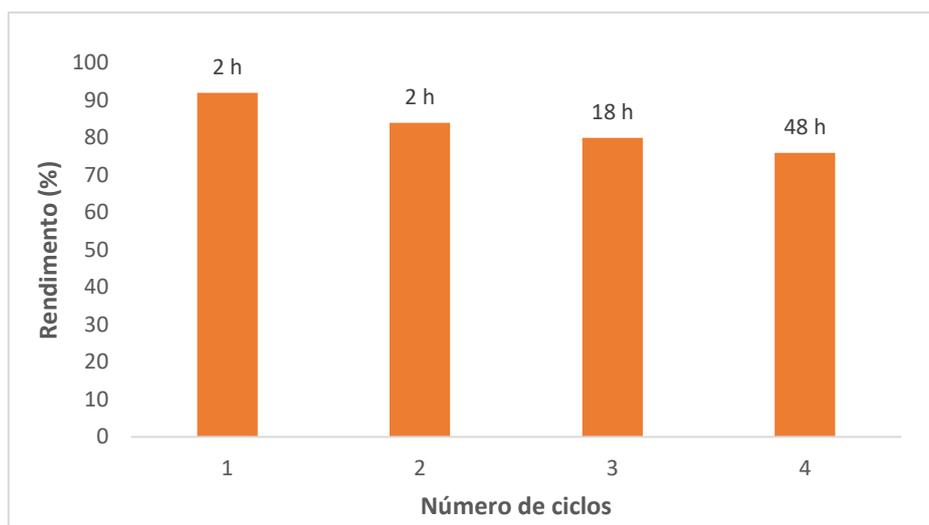


Figura 16. Reutilização do catalisador **PS2-NH₂** sem tratamento.

Com o intuito de promover a reutilização do catalisador **PS2-NH₂** sem que haja grandes perdas no rendimento e sem a necessidade de estender o tempo reacional, foi feito um tratamento ácido/básico no catalisador recém recuperado. Esse procedimento consistiu no tratamento da resina com ácido trifluoroacético (TFA) em DMF por 30 minutos. Após esse período, a resina **PS2-NH₂** foi filtrada e lavada com uma solução de trietilamina (TEA) em DMF, a fim de neutralizar a etapa ácida. Deduz-se que a presença do ácido em contato com os sítios inativos da resina propicie a protonação do átomo de nitrogênio “contaminado” do catalisador, e a lavagem com solução básica regenere os grupos amino, eliminando o contaminante orgânico (material de partida, **ABSN₃**, **ABSNH₂**). Depois de ser seco em bomba de vácuo por algumas horas, o catalisador foi aplicado no próximo ciclo, e ao final de cada reação, o mesmo tratamento ácido/base era realizado a fim de reativar a resina polimérica. A Figura 17 mostra os resultados obtidos para a reação de transferência de diazo utilizando a dimedona (**6a**) e o catalisador **PS2-NH₂** tratado com TFA/TEA, fixando o tempo reacional em 2 h para cada ciclo.



Figura 17. Reutilização do catalisador **PS2-NH₂** tratado com TFA/TEA na reação de transferência de diazo para a 1,3-dicetona **6a**.

A reação ocorreu de forma bem sucedida para os primeiros 5 ciclos, fornecendo os compostos diazo **10a** com alto grau de pureza e em rendimentos excelentes (94-90%) dentro do tempo de reação estipulado (2 h). Contudo, apesar do tratamento ter sido realizado do quinto para o sexto ciclo, uma conversão completa não foi alcançada, resultando na queda abrupta do rendimento para 64%. Incentivados por esses resultados obtidos com o catalisador **PS2-NH₂**, decidiu-se empregar o catalisador **PS1-NH₂** para testes de reutilização na reação de transferência de diazo aplicando também o tratamento de ativação do catalisador com TFA/TEA após cada reação. Como substrato modelo foi utilizado o β -ceto éster fenil-substituído **6c** devido a sua disponibilidade e menor tempo reacional dentre os substratos estudados dessa classe. A conversão completa do substrato **6c** para o composto diazo **10c** foi observada apenas para a reação com o catalisador recém-preparado, havendo quedas gradativas nos níveis de conversão do material de partida para o produto dentro do tempo de reação (5 h), e conseqüentemente, nos rendimentos. Ainda assim, a resina polimérica **PS1-NH₂** apresentou uma reatividade

satisfatória por pelo menos quatro ciclos reacionais, fornecendo rendimentos bons a ótimos (91-75%) apesar da conversão incompleta (Figura 18).

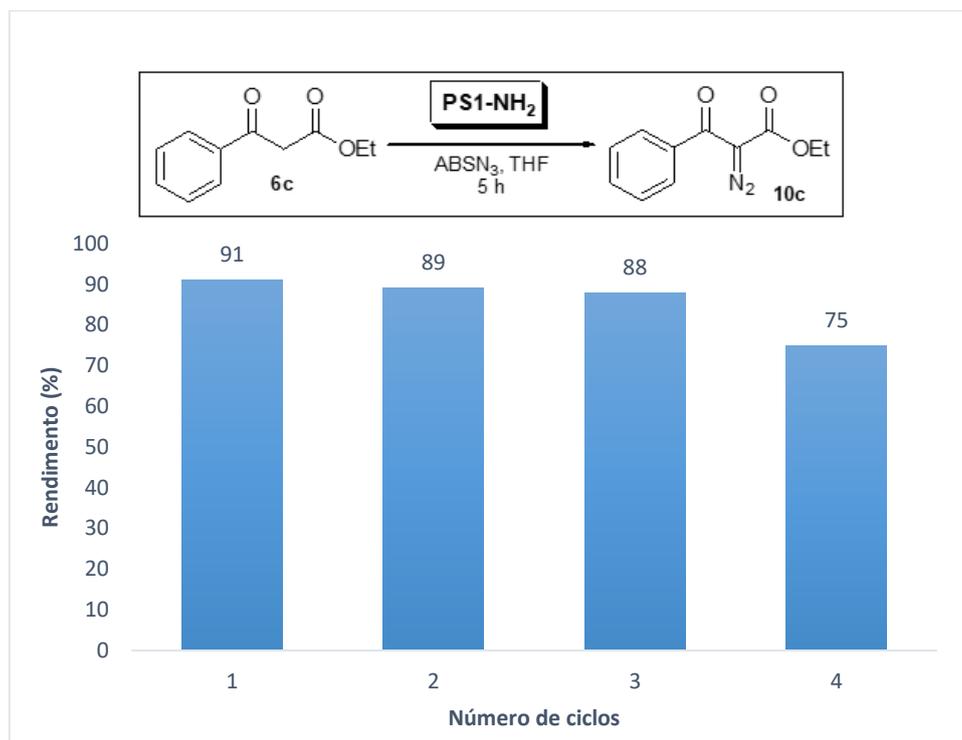


Figura 18. Reutilização do catalisador PS1-NH₂ tratado com TFA/TEA na reação de transferência de diazo ao β -ceto éster 6c.

Não se sabe ao certo o mecanismo de atuação desse tratamento ácido/base nos catalisadores PS-NH₂ recuperados, mas há uma mudança aparente em algumas regiões dos espectros de IV obtidos para a resina PS2-NH₂ antes e depois do tratamento, que podem estar resultando em uma regeneração de parte dos sítios ativos do catalisador (Figura 19).

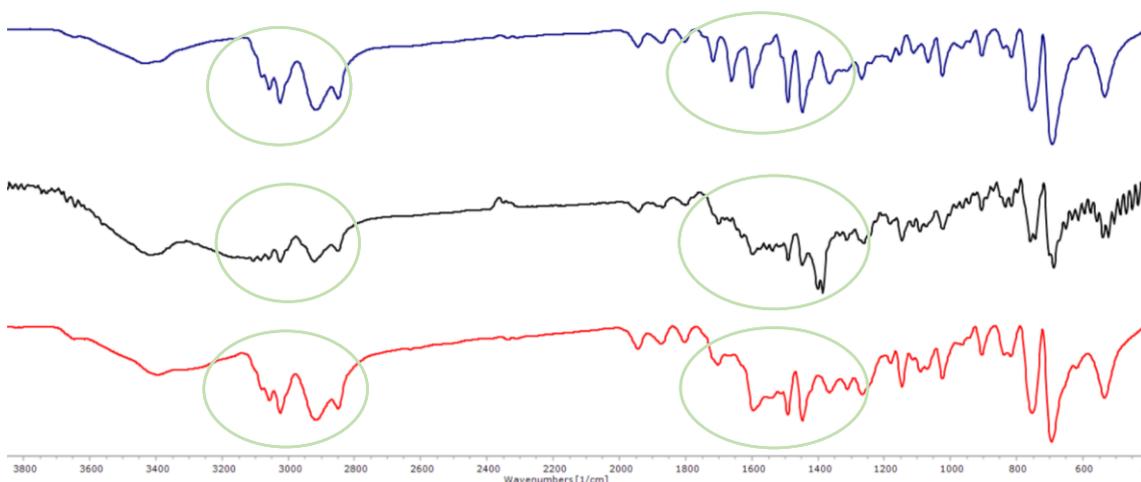
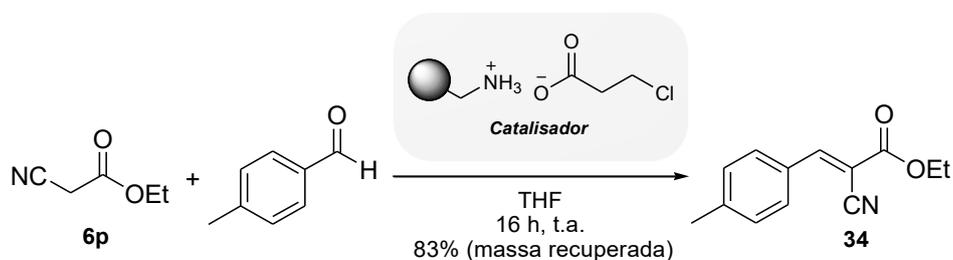


Figura 19. Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do catalisador PS2-NH₂ sem uso (**azul**), antes do tratamento ácido/base (**preto**) e depois do tratamento (**vermelho**).

Com esses resultados obtidos nas reações de transferência de diazo empregando os novos catalisadores heterogêneos **PS-NH₂**, fica evidente que esse novo método apresenta maior eficiência e sustentabilidade que os métodos convencionais. As características mais almejadas na catálise heterogênea foram exploradas, como a recuperação e reutilização dos catalisadores heterogêneos sem grandes perdas nos rendimentos e mantendo os tempos reacionais iniciais. Pretende-se, futuramente, estudar a possibilidade de reutilização das resinas amino-modificadas **PS-NH₂** com outros substratos, além de investigar a possibilidade de aplicação e reutilização desses catalisadores em outras reações catalisadas por base (conforme estudos preliminares, Parte IV), que se torna interessante do ponto de vista sintético, simplificando tratamentos e purificações, e da química verde, reduzindo de forma significativa a geração de resíduos promovida pelo uso de bases convencionais sob condições homogêneas.

5.4. PARTE IV: Aplicação dos catalisadores heterogêneos PS-NH₂ em outras reações

Uma das propostas da preparação dos catalisadores poliméricos **PS-NH₂** é a aplicação em diferentes reações catalisadas por base, visto que uma das vantagens observadas utilizando esses catalisadores é a simplicidade operacional, que facilita a recuperação do catalisador do meio reacional e, conseqüentemente, o isolamento do produto desejado, gerando menos resíduos. Dessa forma, buscou-se investigar a aplicação das resinas **PS-NH₂** na reação de Knoevenagel, uma transformação importante e que é amplamente utilizada em síntese orgânica para a formações de novas ligações C-C, sendo usada em pelo menos uma etapa na síntese de diversas moléculas.^{84,85} Esta é uma reação bastante conhecida e consiste no emprego de um composto contendo um metileno ativado e de um composto carbonílico, fazendo uso de diversas bases nitrogenadas e/ou combinações com ácidos carboxílicos como catalisador homogêneo. Para tanto, empregou-se o ciano éster **6p** como metileno ativado, na presença de *p*-tolualdeído como composto carbonílico, ácido 3-cloropropiônico como fonte ácida e **PS1-NH₂** como base (Esquema 27).



Esquema 27. Aplicação do catalisador **PS1-NH₂** na reação de Knoevenagel.

Primeiramente, o catalisador **PS1-NH₂** foi intumescido em THF, escolhido como solvente reacional, e em seguida adicionou-se na sequência o ácido, o éster **6p** e o aldeído. O sistema ácido carboxílico/**PS1-NH₂** proporciona a formação de um sal de amônio no meio reacional, que atua como catalisador heterogêneo da reação de Knoevenagel. Após 16 h de reação, o catalisador foi separado do meio reacional por filtração a vácuo e foi realizado o *work-up* básico para neutralizar resquícios do ácido carboxílico utilizado. Depois de evaporado o solvente, obteve-se um sólido amarelo em 83% de massa recuperada. O espectro de RMN de ¹H do produto bruto confirmou a formação do éster α,β -insaturado **34** pelo aparecimento dos pares de dupletos aromáticos em 7,90 e 7,31 ppm e da metila como simpleto em 2,43 ppm – pertencentes ao anel *p*-substituído do aldeído, indicando a introdução do mesmo na molécula –, mas principalmente pela presença do simpleto referente ao hidrogênio olefínico em 8,22 ppm (Figura 20).⁸⁷

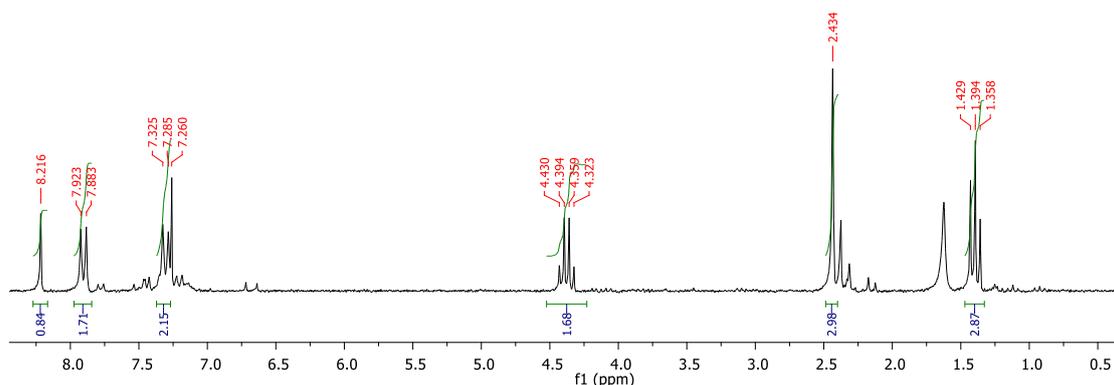
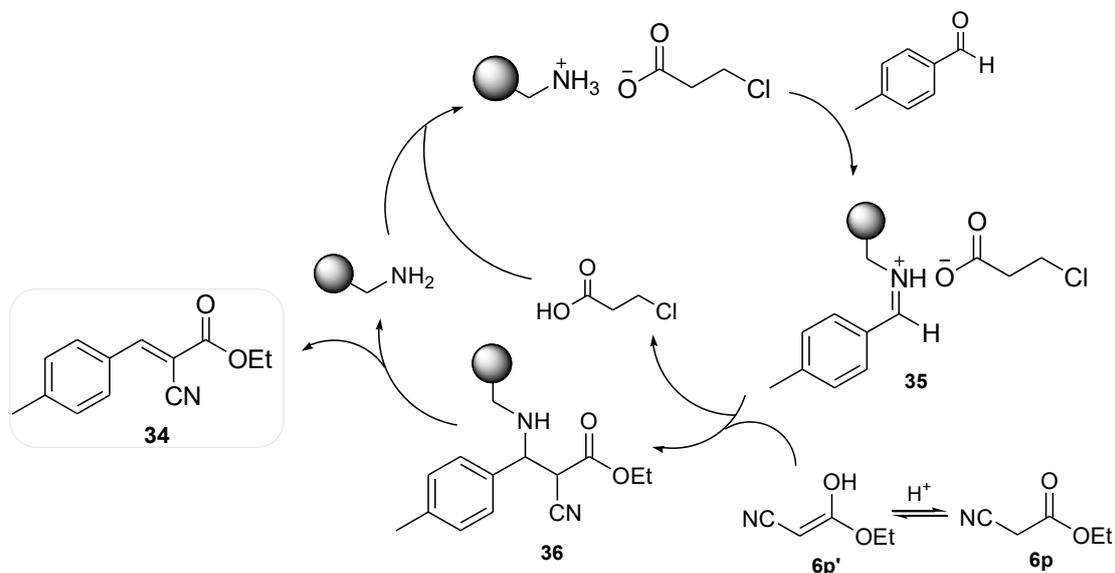


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) para o éster α,β -insaturado **34** (não purificado).

O sal de amônio resultante da combinação do catalisador heterogêneo **PS1-NH₂** com o ácido carboxílico ativa a carbonila do aldeído via a formação do íon imínio **35**, favorecendo o ataque nucleofílico do enol **6p'** formado a partir do éster **6p**, conforme o mecanismo proposto segundo a literatura^{35,86} (Esquema 28). Como resultado desse

ataque, há a formação do intermediário **36**, que após a regeneração do catalisador **PS1-NH₂** para o meio, resulta no produto da reação de Knoevenagel **34**.



Esquema 28. Mecanismo plausível da reação de Knoevenagel para formação do produto **34**.

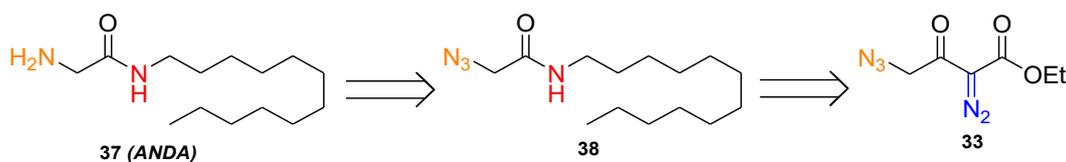
Essa reação é uma evidência de que o catalisador polimérico **PS1-NH₂** atua de forma eficiente não só como catalisador básico, mas também opera ativamente como organocatalisador sem comprometer a atividade da resina amino-modificada. Assim, pode-se esperar que os catalisadores **PS-NH₂** sejam prontamente aplicados em uma variedade ainda maior de reações, o que os tornam ainda mais interessantes para a síntese e desenvolvimento de novas metodologias empregando catálise heterogênea.

5.5. **PARTE V:** Aplicação sintética do γ -azido- α -diazó- β -ceto éster **33** – síntese do 2-amino-*N*-dodecilacetamida (ANDA)

Em geral, compostos α -diazó carbonilados são conhecidos por participarem de uma gama de transformações que levam a compostos de interesse biológico e industrial. De modo particular, o azido diazo **33** vem despertando o interesse do nosso grupo de pesquisa devido a sua versatilidade como precursor de heterociclos e outras moléculas multifuncionalizadas.^{33,81-83} Sendo assim, buscou-se investigar a utilização do azido diazo **33** para a síntese do 2-amino-*N*-dodecilacetamida (**37**, ANDA), um surfactante derivado do α -amino ácido glicina que exibe propriedades relevantes para a indústria e química de materiais, como aditivo em inibidores de corrosão do aço,^{88,89} e precursor de nanomateriais, sendo empregado como molde para nanoestruturas de silício, entre outras

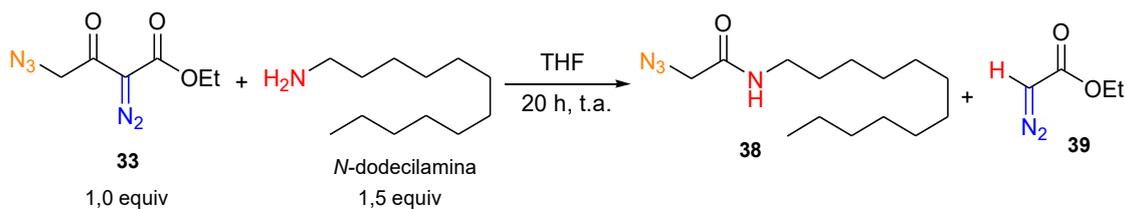
aplicações.^{90,91} Existem métodos disponíveis na literatura para a preparação do ANDA e seus derivados, no entanto, estes envolvem o uso de reagentes de elevado custo além de múltiplas etapas requerendo proteção, desproteção e ativação de grupos funcionais.⁹² Ainda, com todas as preocupações a respeito de questões ambientais e de sustentabilidade no meio industrial e tecnológico, torna-se cada vez mais urgente a adequação desses métodos largamente utilizados pelas indústrias para parâmetros mais “verdes”, dando preferência a sínteses mais limpas, protocolos mais simples e redução de etapas reacionais, mas mantendo a eficiência e os rendimentos altos.

Dessa forma, foi planejada uma rota sintética que consiste em duas etapas: a primeira compreende uma reação de aminólise do composto **33** empregando a *n*-dodecilamina para fornecer o produto de clivagem **38** e diazoacetato de etila (**39**) como subproduto, e a segunda etapa envolve uma reação de redução do grupo azido para o grupo amina, formando o ANDA (**37**, Esquema 29).



Esquema 29. Estratégia para a síntese do ANDA (**37**) a partir do azido diazo **33**.

Diversos testes foram feitos a fim de otimizar a etapa da reação de aminólise em relação a quantidade de amina utilizada, tempo reacional e solvente. Estes estudos foram realizados em nosso laboratório de pesquisa pela aluna de Iniciação Científica Nayara Valiati, que encontrou uma condição apropriada empregando 1,5 equiv da amina em THF, com tempos reacionais que variaram de 16 a 24 h.⁹³ O excesso de dodecilamina garante a conversão completa do azido diazo **33** à azido amida **38**, enquanto que o tempo reacional estendido pode favorecer a degradação do subproduto **39**. Assim, procurou-se empregar o azido diazo **33** proveniente da reação com os catalisadores heterogêneos **PS-NH₂** para a síntese do azido amida **38** utilizando a condição previamente investigada (Esquema 30). Após 20 h de reação foi realizado o *work-up*, que consiste na evaporação do solvente reacional, diluição do resíduo obtido em AcOEt e lavagem com ácido para retirada da amina utilizada em excesso.



Esquema 30. Aminólise do azido diazo **33** com *N*-dodecilamina para a formação do intermediário **38**.

A partir do espectro de IV obtido para o produto de aminólise **38**, verifica-se o desaparecimento de uma das duas bandas sobrepostas, características do azido diazo **33** e correspondentes aos grupos diazo e azido, havendo a permanência de apenas uma banda fina e intensa em 2104 cm^{-1} , pertencente ao grupo azido remanescente no composto **38**. É possível observar também um aumento significativo na intensidade das bandas em 2924 e 2854 cm^{-1} referente aos estiramentos C-H da longa cadeia alifática introduzida na molécula, além da banda de carboxamida em 1660 cm^{-1} (Figura 21).

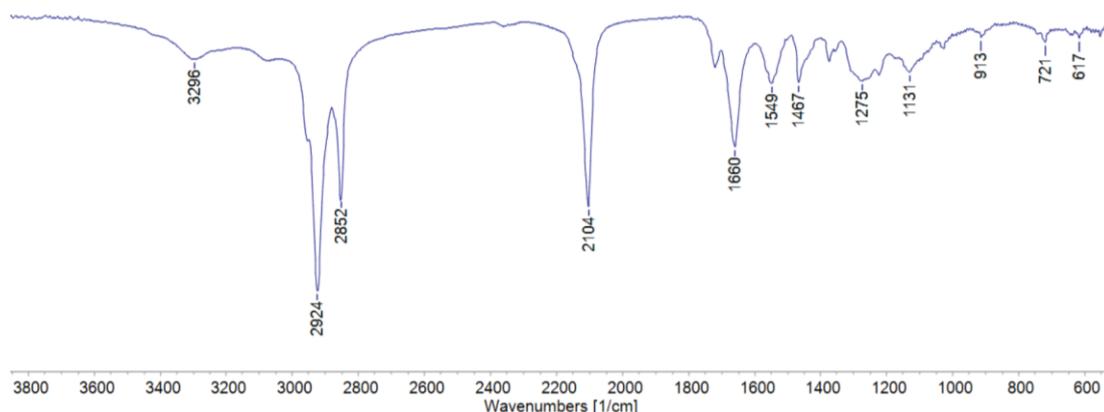


Figura 21. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) obtido para o intermediário **38**.

Pelo espectro de RMN de ^1H do produto de aminólise **38**, observa-se a introdução da cadeia alifática da dodecilamina no produto **38** pelo quarteto em $3,25\text{ ppm}$, referente ao metileno adjacente a *N*-amida (NHCH_2CH_2), e pelo triplete em $0,85\text{ ppm}$, referente a metila da amida resultante, cujos sinais diferem ligeiramente da amina de partida (respectivamente, tripletos em $2,63$ e $0,83\text{ ppm}$).⁹⁴ A ausência desses sinais também mostra a eficiência do tratamento aquoso com $\text{HCl } 1\text{ mol L}^{-1}$ para a remoção do excesso da amina empregada. Ainda, nota-se a ausência dos sinais do material de partida **33** e o deslocamento do simpleto pertencente ao metileno adjacente ao grupo azido para campo mais alto, em $3,96\text{ ppm}$, em reação ao material de partida **33** ($4,40\text{ ppm}$). Os sinais referentes ao diazo terminal **39**, subproduto da reação, não foram identificados no

espectro de RMN de ^1H para esta reação, indicando sua provável decomposição no meio reacional (Figura 22).

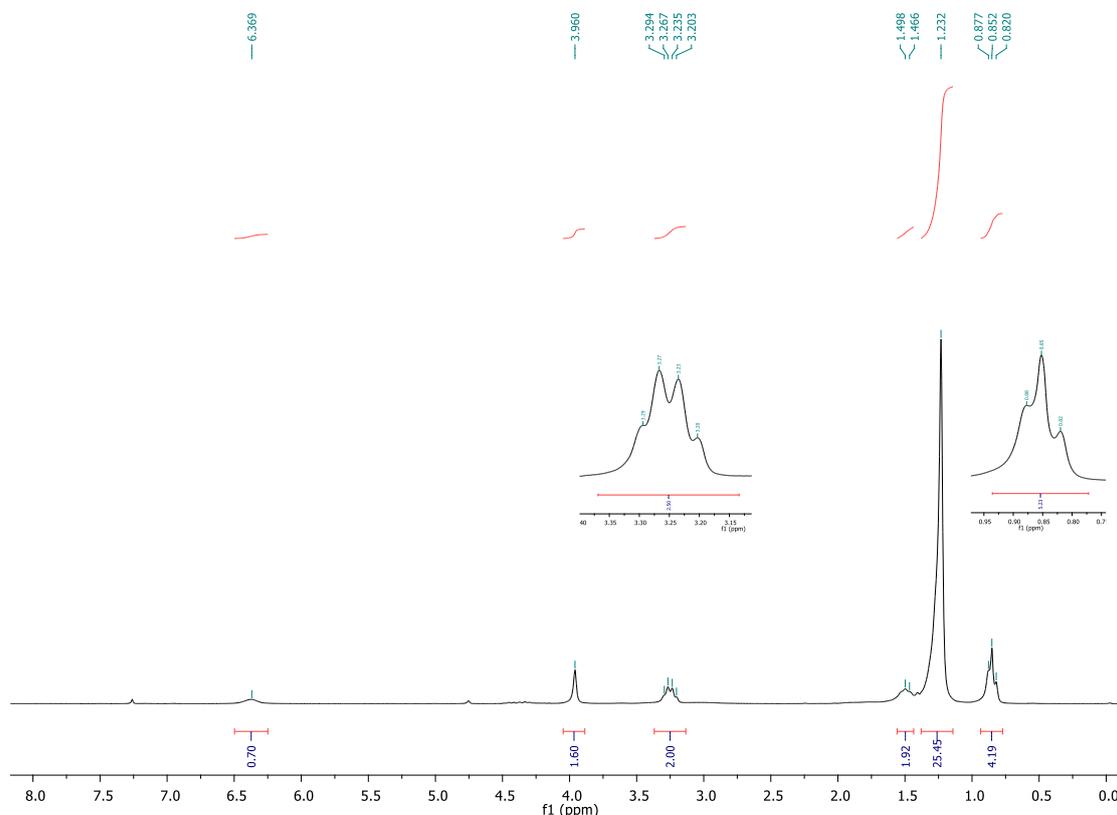
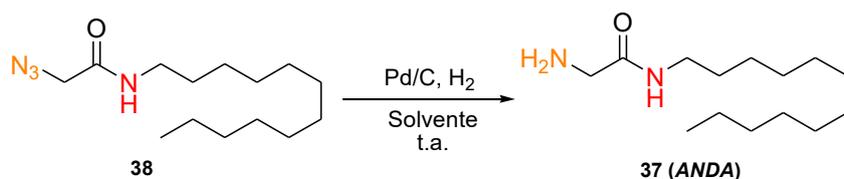


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o produto de aminólise **38**.

Na segunda etapa da rota proposta, algumas reações de redução com PPh_3 foram brevemente estudadas pela aluna de Iniciação Científica Nayara.⁹³ Apesar de ter ocorrido a redução do grupo azido para o grupo amino, foram encontradas dificuldades na hora de separar o subproduto ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) do produto final **37**. Desse modo, buscou-se adaptar um método da literatura⁹⁵ para a redução do grupo azido utilizando hidrogenação catalítica (Pd/C e H_2) esperando obter o produto reduzido **37** de forma simples e sem a formação de subprodutos e/ou impurezas providas da reação. Para isso, alguns testes foram realizados, variando o solvente e o tempo reacional.

A primeira tentativa de obtenção do produto reduzido **37** foi empregando THF como solvente, seguido da adição do Pd/C 10% m/m. Foi conectado ao sistema uma bexiga contendo gás hidrogênio e a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente (Esquema 31). Após 3 h de reação, o paládio foi filtrado em celite, lavado com AcOEt e o resíduo foi rotaevaporado. A análise de IV revelou a banda de azida ainda presente no produto da reação de hidrogenação catalítica, mostrando que a redução do grupo azido para o grupo amino não ocorreu nas condições definidas.



Esquema 31. Tentativa de formação do ANDA (**37**) a partir da reação de redução do intermediário **38**.

Outros dois testes de hidrogenação catalítica ampliando os tempos reacionais foram feitos partindo da amida **38** para a obtenção da amina **37**, um teste utilizando THF como solvente e outro teste com isopropanol. Ambas as reações permaneceram sob agitação a temperatura ambiente por 10 h e, após esse período, as reações foram filtradas em celite, lavadas com AcOEt e evaporadas, sendo obtidos os possíveis produtos brutos de redução. Os resultados das duas tentativas de redução em 10 h para a verificação da formação do ANDA (**37**) aguardam análises de RMN de ^1H e IV que em breve serão incorporadas neste estudo.

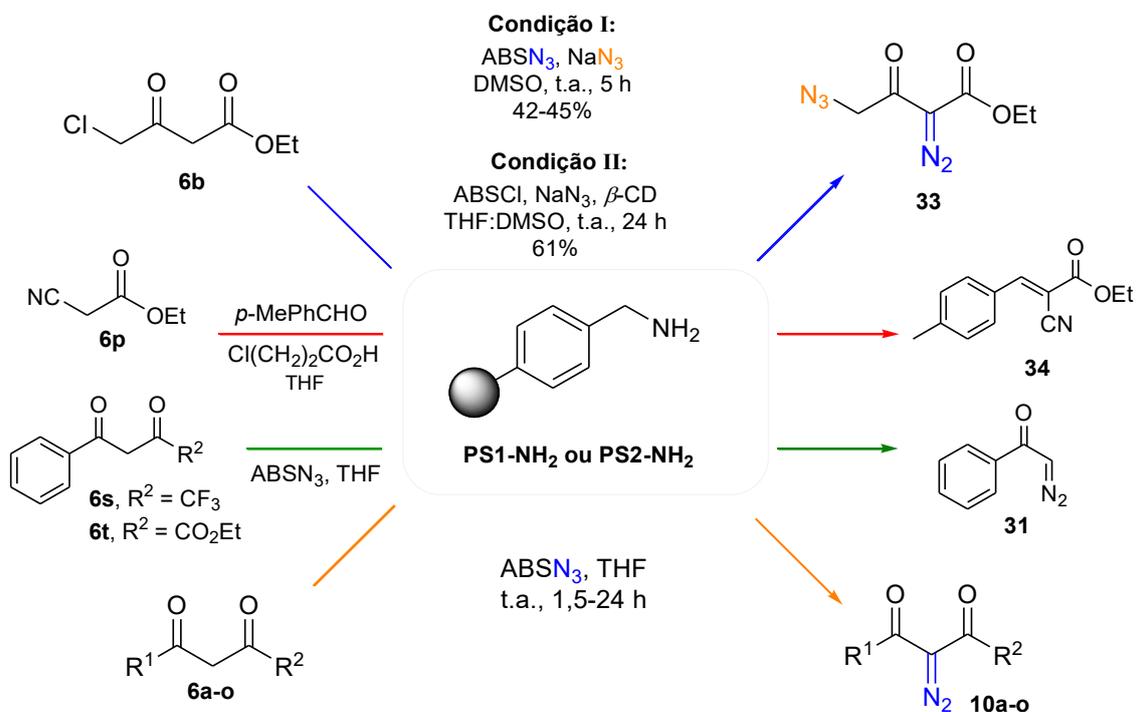
6. CONCLUSÕES

O desenvolvimento de dois novos catalisadores heterogêneos básicos **PS2-NH₂** e **PS1-NH₂**, bem como o estudo de suas aplicações, foram realizados com sucesso e estão resumidos no Esquema 32 e na Tabela 6. Na primeira parte, a preparação das resinas amino-modificadas a partir das resinas de Merrifield **PS2-Cl** e **PS1-Cl**, comercialmente disponíveis, ocorreu de forma simples e eficiente em duas etapas sequenciais. Primeiramente, as resinas comerciais **PS-Cl** foram submetidas a reação de substituição nucleofílica do cloro pelo grupo azido, utilizando NaN₃ como fonte de azoteto, obtendo-se os intermediários azido-substituídos **PS-N₃**. A redução do grupo azido nestes intermediários para o grupo amino foi feita utilizando PPh₃/H₂O, que resultou nos catalisadores **PS-NH₂**. Tanto os intermediários azido-substituídos **PS-N₃** quanto as resinas **PS-NH₂** foram obtidas quantitativamente por meio de simples filtração e lavagem com solventes de diferentes polaridades. As resinas preparadas foram devidamente caracterizadas por IV, onde foi possível acompanhar o progresso das modificações químicas realizadas sobre o polímero, e por análise elementar (CHN), da qual foram obtidas informações quantitativas referentes à composição percentual de carbono, hidrogênio e nitrogênio das resinas **PS-Cl**, **PS-N₃** e **PS-NH₂**. Ainda, o teste colorimétrico de Kaiser corroborou com a presença do grupo amino ligado covalentemente à resina de Merrifield.

Na segunda parte, a atividade catalítica e eficiência dos catalisadores heterogêneos **PS-NH₂** foram demonstradas na reação de transferência de diazo a diferentes classes de compostos 1,3-dicarbonilados **6a-o**, incluindo 1,3-dicetonas e diésteres cíclicos e acíclicos e uma gama de β -ceto ésteres com diversas funcionalidades. Estes substratos foram reagidos na presença de ABSN₃ – reagente transferidor de diazo que apresentou maior reatividade e melhores resultados em comparação a outros estudados – fornecendo os respectivos compostos α -diazo carbonilados **10a-o** em rendimentos de moderados a excelentes (57-96%) e com tempos reacionais que variaram de 1 a 24 h. De modo geral, as reações com o catalisador **PS1-NH₂** foram mais rápidas e levaram a rendimentos relativamente maiores do que aqueles obtidos com **PS2-NH₂**, especialmente para os β -ceto ésteres. Apesar disso, ambos os catalisadores **PS-NH₂** apresentaram resultados melhores para grande parte dos compostos diazo preparados, além de uma maior atividade catalítica, se comparados com outros catalisadores básicos normalmente utilizados na reação de transferência de diazo, tanto homogêneos quanto heterogêneos. Alguns

substratos contendo grupo metileno ativado não forneceram o resultado esperado por falta de reatividade, ou seja, baixa acidez dos hidrogênios metilênicos. Já outros substratos estudados, como o derivado trifluorometilado **6s** e o tricarbonilado **6t**, formaram os respectivos compostos diazo mas rapidamente sofreram reações de clivagem acíclica (aminólise), resultando na diazoacetofenona (**31**) e na amida ancorada ao catalisador **PS2-NH₂**. Resultado semelhante foi observado para a transferência de diazo a algumas 1,3-dicetonas catalisada por **PS1-NH₂**. Isso mostra que, apesar do catalisador **PS1-NH₂** ter exibido maior atividade, ele apresenta também maior caráter nucleofílico se comparado com o catalisador **PS2-NH₂**, propiciando em alguns casos reações laterais de aminólise, que refletem diretamente no rendimento final dos compostos diazo.

As resinas **PS-NH₂** foram empregadas na síntese do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **33** por dois métodos, um utilizando o **ABS_N3** previamente preparado, que resultou no azido diazo **33** em rendimento de 42% (com **PS2-NH₂**) e 45% (com **PS1-NH₂**) após 5 h de reação, e outro utilizando o método *one-pot* a partir do **ABSCl**, que resultou no composto **33** em 61% de rendimento após 24 h tanto com o catalisador **PS2-NH₂** quanto com o **PS1-NH₂**. Além do mais, foi demonstrada a aplicação do catalisador polimérico **PS1-NH₂** na reação de Knoevenagel, uma reação clássica catalisada por base, para a síntese da olefina substituída **34**, onde também foi comprovada a atuação da resina amino-modificada **PS1-NH₂** como organocatalisador.



Esquema 32. Resumo das reações realizadas empregando os catalisadores heterogêneos **PS-NH₂**.

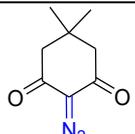
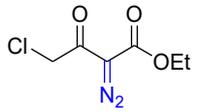
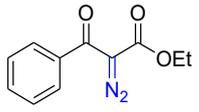
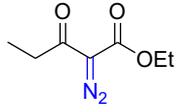
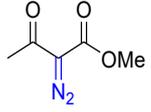
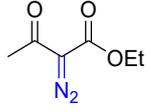
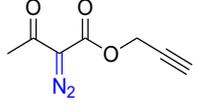
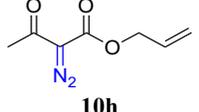
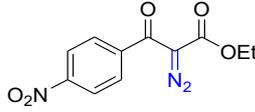
Ainda, foi investigada a recuperação e reutilização dos catalisadores **PS-NH₂**. Os testes de reutilização sem tratamento prévio da resina **PS2-NH₂** na reação de transferência de diazo à dimedona (**6a**) mostraram quedas gradativas ao longo dos ciclos, que também tiveram seus tempos reacionais prolongados a fim de converter todo o material de partida no composto diazo **10a**. Já a reutilização do catalisador utilizando o tratamento prévio com TFA/TEA após cada ciclo promoveu a regeneração de parte dos sítios ativos, mantendo sua eficiência e atividade em até 5 ciclos sem grandes perdas no rendimento e dentro do mesmo tempo inicial de 2 h. No sexto ciclo, o tratamento para a ativação do catalisador **PS2-NH₂** não apresentou a mesma eficácia, não havendo conversão completa no diazo **10a**. O mesmo protocolo de tratamento ácido/base foi empregado para o catalisador **PS1-NH₂** na reação com o β -ceto éster fenil-substituído **6c**, fornecendo o produto diazo **10c** com rendimentos bons a ótimos por até 4 ciclos reacionais em 5 h. Esses estudos comprovaram as características mais almejadas na catálise heterogênea e que foram atendidas pelos catalisadores **PS-NH₂**: recuperação simples e reutilização com bons resultados em cada ciclo.

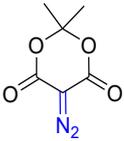
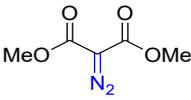
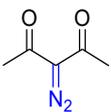
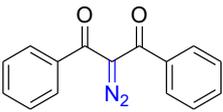
Por último, está sendo desenvolvida uma rota para a síntese do 2-amino-*N*-dodecilacetamida (**37**, ANDA) em duas etapas a partir do γ -azido- α -diazo- β -ceto éster **33**. A otimização da reação de aminólise foi feita no período de Iniciação Científica da aluna Nayara Valiati, onde a melhor condição encontrada foi utilizando 1,5 equiv de *n*-dodecilamina em THF e um tempo reacional de 20 h, resultando no intermediário 2-azido-*N*-dodecilacetamida (**38**). O caráter anfílico da amina de partida dificultou a remoção do seu excesso utilizado na reação de aminólise, mas o tratamento com HCl 1 mol L⁻¹ se mostrou eficiente na neutralização desse excesso sem comprometer o produto **38** formado. Foi possível obter o produto ANDA (**37**) a partir da redução do azido amida **38** empregando PPh₃, no entanto, a separação do subproduto inerente a reação (Ph₃P=O) foi muito trabalhosa para ser feita por métodos de separação usuais. Por conta disso, investigou-se a redução do composto **38** utilizando hidrogenação catalítica (Pd/C e H₂), evitando a formação de subprodutos indesejáveis e a necessidade de purificação. Após tentativa ineficaz de redução, empregando THF como solvente e 3 h de reação, foram feitas mais duas tentativas de redução com hidrogenação catalítica em 10 h, uma em THF e outra em isopropanol. Os resultados aguardam análises de RMN de ¹H e IV para a confirmação da formação do ANDA (**37**).

Esses fatores mostram a proeminência destes catalisadores poliméricos e grande potencial para serem estudados e aplicados em diversas reações na síntese orgânica.

Pretende-se, futuramente, explorar e difundir o uso dos catalisadores **PS-NH₂** em diferentes reações, além de estudar a variação de outras especificações da resina de Merrifield a fim de conseguir catalisadores heterogêneos mais ativos e seletivos.

Tabela 6. Resultados compilados das reações de transferência de diazo utilizando os catalisadores heterogêneos **PS-NH₂**.

Diazo	Massa PS-NH ₂ (mg)	PS1-NH ₂		PS2-NH ₂	
		Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
 10a	200	1	96	2	94
	100	-	-	2	96
 10b	300	4	77	8	79
 10c	200	5	91	8	73
 10d	300	8	65	16	81
 10e	300	3	62	8	65
 10f	300	4	80	8	58
 10g	300	-	-	3	63
 10h	300	-	-	3	69
 10i	300	-	-	5	87

	200	2	76	2	67
10j					
	300	24	57	24	59
10k					
	200	3	86	5	68
10l					
	200	4	73	8	84
10m					
	200	1,5	61	3	90
10n					
	300	8	- ^b	16	65
10o					

^a Rendimento isolado após cromatografia em coluna. ^b Mistura do composto diazo **10o**, diazo terminal **31** e material de partida **6o** (proporção 1:1,4:0,6).

7. SEÇÃO EXPERIMENTAL

7.1. Instrumentação e reagentes

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Riedel-de Haën, Mallinckrodt, JT Baker, Vetec, Neon, Quimidrol). As resinas de Merrifield utilizadas nos experimentos (**PS1-Cl**: 2-3 mmol/g, 1% *cross-linked* DVB, 100-200 mesh; **PS2-Cl**: 1,26 mmol/g, 2% *cross-linked* DVB, 200-400 mesh) foram compradas da Sigma-Aldrich. Todas as filtrações foram feitas em um sistema de vácuo utilizando funil de Büchner e papel filtro de baixa porosidade (Ø 11 cm). As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV ou iodo como reveladores. As cromatografias em coluna foram preparadas utilizando sílica gel (60 Å, 70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente.

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQAPF301 ou MQAPF302 e não foram corrigidos. Os espectros de IV foram obtidos em pastilhas de KBr, utilizando um espectrômetro FT Alpha-Bruker, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC- 200 (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl_3 . Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0.00 ppm) ou ao CDCl_3 (7.26 ppm para RMN de ^1H e 77.16 ppm para RMN de ^{13}C). As constantes de acoplamento (J) são medidas em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), ddd (duplo duplo duplete), t (triplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), q (quarteto), dq (duplo quarteto) e m (multiplete).

As análises de CHN para as resinas comerciais (**PS1-Cl** e **PS2-Cl**), azidas poliméricas (**PS1-N₃** e **PS2-N₃**), e catalisadores (**PS1-NH₂** e **PS2-NH₂**) foram feitas no analisador elementar CE Instruments EA 1110 CHNS-O. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de 3 $\mu\text{L}/\text{min}$, utilizando como solvente acetonitrila grau LC-MS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

7.2. Procedimento geral para a preparação dos catalisadores heterogêneos

Atenção: Não foram observados problemas na preparação e manuseio de azidas, no entanto, estas são potencialmente explosivas e devem ser armazenadas adequadamente sob refrigeração, longe da luz e do calor.

7.2.1. Preparação da resina de poliestireno azido-substituída (PS2-N₃):

Em um balão adicionou-se a resina de Merrifield 2% *cross-linked* (PS2-Cl, 1.00 g, 1.26 mmol) e 10 mL de DMF. À suspensão sob agitação foi adicionado NaN₃ (0.164 g, 2.52 mmol) e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Após, a resina foi separada por filtração a vácuo, lavada sucessivamente com DMF (10 mL), H₂O (15 mL), etanol (15 mL), acetona (10 mL) e diclorometano (10 mL) e seca em bomba de vácuo, obtendo-se o produto com 98% de massa recuperada.

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3025, 2915, 2850, 2089, 1599, 1491, 1446, 1265, 1024, 751, 691.$

CHN (%): C, 87.0; H, 7.3; N, 5.2.

7.2.2. Preparação da resina de poliestireno azido-substituída (PS1-N₃):

Em um balão adicionou-se a resina de Merrifield 1% *cross-linked* (PS1-Cl, 1.00 g, 2-3 mmol) e 10 mL de DMF. À suspensão sob agitação foi adicionado NaN₃ (0.780 g, 12 mmol) e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 48 h. Após, a resina foi separada por filtração a vácuo, lavada sucessivamente com DMF (10 mL), H₂O (15 mL), etanol (15 mL), acetona (10 mL) e diclorometano (10 mL) e seca em bomba de vácuo, obtendo-se o produto com 94% de massa recuperada.

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3025, 2921, 2850, 2091, 1601, 1491, 1450, 1244, 1024, 755, 689.$

CHN (%): C, 81.1; H, 7.1; N, 12.4.

7.2.3. Preparação da resina de poliestireno amino-substituída (PS2-NH₂):

A resina polimérica azido-substituída PS2-N₃ (1.00 g) preparada acima foi suspensa em 8 mL de THF e a mistura resultante foi resfriada em banho de gelo. Em seguida, foi adicionado PPh₃ (0.50 g, 1.9 mmol) e a reação ficou sob agitação a 0-5 °C. Depois de 1 h, foram adicionados H₂O (4 mL) e NaOH 1 mol L⁻¹ (0.9 mL), o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 18 h. A resina PS2-NH₂ foi separada por filtração a vácuo, lavada sucessivamente com THF (10 mL), H₂O (15 mL), etanol (15 mL), acetona (10 mL) e diclorometano (10 mL) e seca em bomba de vácuo, fornecendo o produto com 99% de massa recuperada.

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3443, 3025, 2921, 2850, 1601, 1493, 1450, 1028, 757, 698.$

CHN (%): C, 89.4; H, 7.8; N, 1.9.

7.2.4. Preparação da resina de poliestireno amino-substituída (PS1-NH₂):

A resina polimérica azido-substituída **PS1-N₃** (1.00 g) preparada acima foi suspensa em 8 mL de THF e a mistura resultante foi resfriada em banho de gelo. Em seguida, foi adicionado PPh₃ (2.75 g, 10.5 mmol) e a reação ficou sob agitação a 0-5 °C. Depois de 1 h, foram adicionados H₂O (4 mL) e NaOH 1 mol L⁻¹ (0.9 mL), o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. A resina **PS1-NH₂** foi separada por filtração a vácuo, lavada sucessivamente com THF (10 mL), H₂O (15 mL), etanol (15 mL), acetona (10 mL) e diclorometano (10 mL) e seca em bomba de vácuo, fornecendo o produto com 99% de massa recuperada.

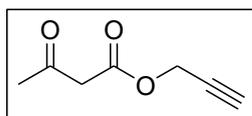
IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3382, 3025, 2921, 2850, 1662, 1601, 1493, 1452, 759, 700.$

CHN (%): C, 85.2; H, 6.6; N, 4.2.

7.3. Procedimento geral para a síntese dos β -ceto ésteres **6g** e **6h**

A uma solução do acetoacetato de metila (**6e**, 6.00 mmol) em tolueno (18.0 mL) foi adicionado o álcool alílico ou propargílico (18.0 mmol) e em seguida a montmorilonita K10 (0.360 g). A mistura resultante permaneceu sob refluxo (110 °C) e agitação constante por 2 dias. Após esse tempo, o K10 foi separado por filtração e lavado com AcOEt e o filtrado resultante foi lavado com H₂O e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador, fornecendo os produtos de transesterificação **6g** e **6h** com 27-58% de rendimento após cromatografia em coluna.

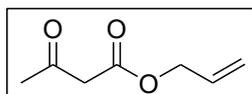
3-Oxobutanoato de propargila (**6g**)



Rendimento 58%; óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).

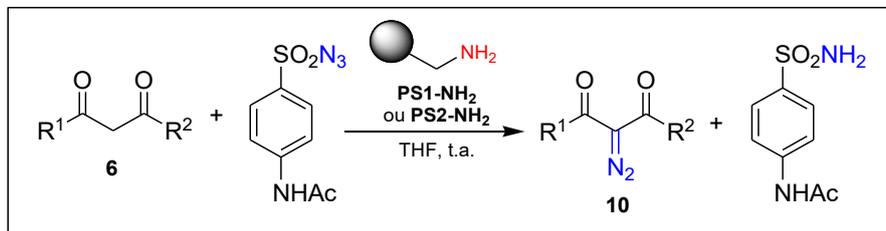
3-Oxobutanoato de alila (**6h**)



Rendimento 27%; óleo incolor.

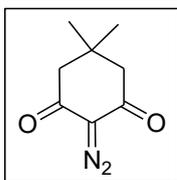
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (ddt, $J = 17.0, 10.6, 5.8$ Hz, 1H), 5.32-5.16 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

7.4. Procedimento geral para a síntese dos compostos diazo carbonilados 10a-o



A uma suspensão do catalisador amino modificado **PS1-NH₂** ou **PS2-NH₂** (200 ou 300 mg, ver Tabela 6) em THF (3.0 mL) foi adicionado, sob agitação, uma solução do composto 1,3-dicarbonilado **6** (1.00 mmol) em THF (3.0 mL). Em seguida, foi adicionado ABS-N_3 (0.288 g, 1.2 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente até o consumo do material de partida (monitorado por CCD). Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi triturado com *n*-hexano para separar o produto diazo do subproduto insolúvel (ABS-NH_2) e do catalisador. O sólido residual foi separado por filtração a vácuo e lavado várias vezes com *n*-hexano. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, fornecendo os respectivos compostos diazo carbonilados^{31a,38,96-98} **10** com pureza satisfatória para aplicações sintéticas subsequentes, mas podem ser obtidos com alto grau de pureza após cromatografia em coluna com 57-96% de rendimento.

2-Diazo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (10a)

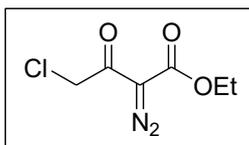


PS1-NH₂: 1 h, rendimento: 96%; **PS2-NH₂**: 2 h, rendimento: 94%; sólido amarelo, P.F.: 103.6-104.0 °C, decompõe (lit.⁹⁶ 103-105 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2.44 (s, 4H), 1.12 (s, 6H).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 2962, 2189, 2136, 1673, 1636, 1307$.

4-Cloro-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (10b)

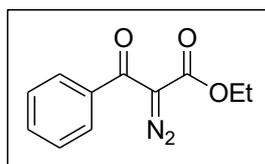


PS1-NH₂: 4 h, rendimento: 77%; **PS2-NH₂**: 8 h, rendimento: 79%; óleo amarelo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.60 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\max} = 2984, 2142, 1715, 1671, 1336, 1293, 1216, 1028$.

2-Diazo-3-fenil-3-oxopropanoato de etila (10c)



PS1-NH₂: 5 h, rendimento: 91%; **PS2-NH₂**: 8 h, rendimento: 73%; óleo amarelo claro.

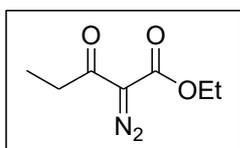
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 187.0 (C=O), 161.1 (C=O), 137.2 (C), 132.3 (CH), 128.4 (2 \times CH), 127.9 (2 \times CH), 61.7 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\max} = 3062, 2984, 2144, 1724, 1693, 1630, 1301, 1116, 938, 747$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₁H₁₀N₂O₃Na⁺ [M + Na]⁺: 241.0584, encontrado: 241.0579.

2-Diazo-3-oxopentanoato de etila (10d)



PS1-NH₂: 8 h, rendimento: 65%; **PS2-NH₂**: 16 h, rendimento: 81%; óleo amarelo.

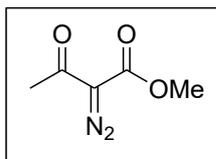
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.84 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 193.7 (C=O), 161.6 (C=O), 61.5 (CH₂), 33.8 (CH₂), 14.4 (CH₃), 8.4 (CH₃).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\max} = 2982, 2134, 1720, 1660, 1301, 1026$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₇H₁₀N₂O₃Na⁺ [M + Na]⁺: 193.0584, encontrado: 193.0584.

2-Diazo-3-oxobutanoato de metila (10e)

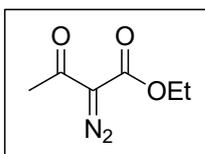


PS1-NH₂: 3 h, rendimento: 62%; **PS2-NH₂**: 8 h, rendimento: 65%; óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{\max} = 2958, 2142, 1724, 1660, 1316, 1081.

2-Diazo-3-oxobutanoato de etila (10f)⁶

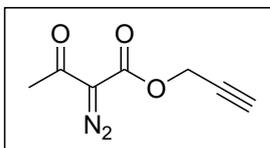


PS1-NH₂: 4 h, rendimento: 80%; **PS2-NH₂**: 8 h, rendimento: 58%; óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{\max} = 2984, 2140, 1720, 1660, 1318, 1075.

2-Diazo-3-oxobutanoato de propargila (10g)



PS2-NH₂: 3 h, rendimento: 63%; óleo amarelo claro.

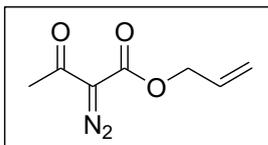
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4.81 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 189.8 (C=O), 160.7 (C=O), 77.0 (C), 75.8 (CH), 52.7 (CH₂), 28.3 (CH₃).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{\max} = 3284, 2952, 2144, 1724, 1658, 1318, 1069.

EMAR (ESI+): calcd. para C₇H₆N₂O₃Na⁺ [M + Na]⁺: 189.0271, encontrado: 189.0267.

2-Diazo-3-oxobutanoato de alila (10h)



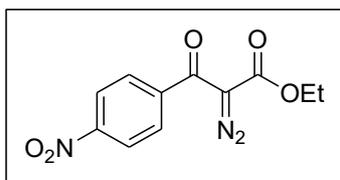
PS2-NH₂: 3 h, rendimento: 69%; óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.27 (dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.71 (dt, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 190.1 (C=O), 161.2 (C=O), 131.6 (CH), 119.2 (CH_2), 65.9 (CH_2), 28.3 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 2952, 2142, 1720, 1658, 1369, 1314, 1067$.

2-Diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila (10i)



PS2-NH₂: 5 h, rendimento: 87%; sólido amarelo claro, P.F.: 39.7-40.8 °C (lit.:^{31a,38} óleo incolor).

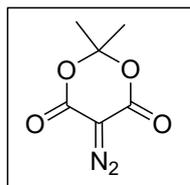
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 185.7 (C=O), 160.4 (C=O), 149.7 (C), 142.7 (C), 129.4 (2 \times CH), 123.2 (2 \times CH), 62.1 (CH_2), 14.3 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 3080, 2984, 2148, 1720, 1630, 1601, 1524, 1314, 1118, 853$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 286.0434, encontrado: 286.0429.

5-Diazo-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10j)

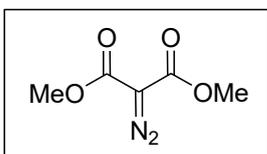


PS1-NH₂: 2 h, rendimento: 76%; **PS2-NH₂:** 2 h, rendimento: 67%; sólido branco, P.F.: 90.0-91.1 °C (lit.³⁰ 92-93 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1.79 (s, 6H).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 2990, 2183, 1726, 1336, 1167, 908, 757$.

2-Diazomalonato de dimetila (10k)

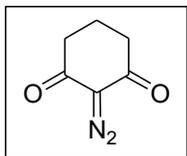


PS1-NH₂: 24 h, rendimento: 57%; **PS2-NH₂**: 24 h, rendimento: 59%; óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.83 (s, 6H).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{max} = 2958, 2138, 1762, 1742, 1697, 1334, 1097, 761.

2-Diazo-1,3-ciclohexanodiona (10l)



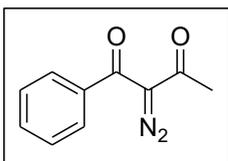
PS1-NH₂: 3 h, rendimento: 86%; **PS2-NH₂**: 5 h, rendimento: 68%; óleo amarelo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.08-1.95 (m, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 190.5 (2 × C=O), 36.9 (2 × CH₂), 18.7 (CH₂).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{max} = 2958, 2138, 1640, 1293.

2-Diazo-1-fenil-1,3-butanodiona (10m)



PS1-NH₂: 4 h, rendimento: 73%; **PS2-NH₂**: 8 h, rendimento: 84%; sólido amarelo, P.F.: 54.6-55.8 °C (lit.⁷⁵ 54.9-61 °C).

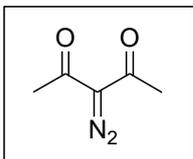
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.43 (m, 5H), 2.58 (s, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 190.9 (C=O), 185.2 (C=O), 137.5 (C), 132.8 (CH), 129.1 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 29.3 (CH₃).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{max} = 3107, 2929, 2123, 1656, 1640, 1322, 1234, 716.

EMAR (ESI⁺): calcd. para C₁₀H₈N₂O₂Na⁺ [M + Na]⁺: 211.0478, encontrado: 211.0480.

3-Diazo-2,4-pentanodiona (10n)

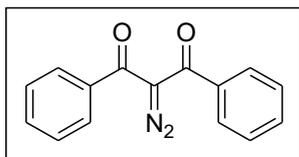


PS1-NH₂: 1.5 h, rendimento: 61%; **PS2-NH₂**: 3 h, rendimento: 90%; óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 6H).

IV (KBr, cm⁻¹): ν_{max} = 2931, 2130, 1669, 1367, 1310, 1240, 1165.

2-Diazo-1,3-difenil-1,3-propanodiona (10o)



PS1-NH₂: 8 h, mistura de **10o**, **31**, **6o** (razão 1:1.4:0.6); **PS2-NH₂**: 16 h, rendimento: 65%; sólido amarelo, P.F.: 106.3-107.1 °C (lit.⁷⁵ 107.8-108.2 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 186.6 (2 \times C=O), 137.1 (2 \times C), 132.8 (2 \times CH), 128.5 (4 \times CH), 128.4 (4 \times CH).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\max} = 3054, 2113, 1636, 1593, 1261, 855, 716$.

EMAR (ESI⁺): calcd. para C₁₅H₁₀N₂O₂Na⁺ [M + Na]⁺: 273.0634, encontrado: 273.0630.

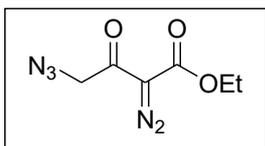
7.5. Procedimento para o tratamento e recuperação dos catalisadores PS-NH₂

Ao final da reação de transferência de diazo, o catalisador **PS-NH₂** foi filtrado em um sistema de vácuo e recuperado quantitativamente após ser exaustivamente lavado com metanol e diclorometano e seco na bomba de vácuo. Em seguida, a resina **PS-NH₂** (300 mg) foi suspensa em DMF (6.0 mL) e aproximadamente 3 mL de TFA foram adicionados lentamente. A mistura ficou sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Após, o catalisador foi filtrado a vácuo e lavado com uma solução de Et₃N (2.0 mL) em DMF (20 mL). Depois de lavagens sucessivas com H₂O, metanol, acetona e diclorometano, o catalisador foi seco na bomba de vácuo por 3-4 h antes de ser reutilizado na próxima reação.

7.6. Procedimento para a síntese *one-pot* do γ -azido- α -diazo- β -oxobutanoato de etila (33) por meio da geração *in situ* de ABSN₃

A uma suspensão do catalisador amino modificado **PS2-NH₂** ou **PS1-NH₂** (90 mg) em THF (1.3 mL) foi adicionada, sob agitação a 25 °C, uma solução de 4-cloroacetoacetato de etila (**6b**; 49.3 mg, 0.3 mmol) em DMSO (0.7 mL). Logo após, foram adicionados ABSCl (84 mg, 0.36 mmol) e NaN₃ (58.5 mg, 0.9 mmol) seguidos da adição de β -ciclodextrina (34.5 mg, 0.03 mmol). A mistura reacional resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Completada a reação, o catalisador foi separado por meio de filtração a vácuo e lavado com H₂O (10 mL) e metanol (15 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi diluído em AcOEt. A fase

orgânica foi lavada com H₂O e *brine*, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada no rotaevaporador, resultando em um sólido castanho claro. O sólido foi triturado com *n*-hexano para separar a sulfonamida insolúvel (ABS₂NH₂) por decantação. Os sobrenadantes resultantes foram filtrados e evaporados sob pressão reduzida, fornecendo o azido diazo **33**³⁵ em 61% de rendimento com ambos os catalisadores.



RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.40 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 186.6 (C=O), 161.0 (C=O), 62.1 (CH₂), 56.1 (CH₂), 14.4 (CH₃).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\max} = 2984, 2144, 2103, 1713, 1662, 1310, 1224, 1030$.

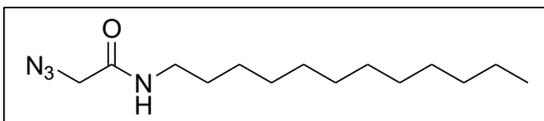
7.7. Procedimento para a síntese do γ -azido- α -diazo- β -oxobutanoato de etila (33**) com ABSN₃**

A uma suspensão do catalisador amino modificado **PS2-NH₂** ou **PS1-NH₂** (300 mg) em DMSO (3.0 mL) sob agitação magnética a 25 °C foi adicionada uma solução do 4-cloroacetoacetato de etila (**6b**; 0.164 g, 1.00 mmol) em DMSO (3.0 mL), seguido da adição de ABSN₃ (0.288 g, 1.2 mmol) e NaN₃ (0.130 g, 1.5 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 5 h. Após o término da reação, o catalisador foi separado por filtração a vácuo e lavado com AcOEt (20 mL) e H₂O (10 mL). As fases foram separadas em um funil de extração e a fase orgânica foi lavada com H₂O e *brine* e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em um sólido castanho claro, que foi triturado com *n*-hexano para separar o produto diazo do subproduto (ABS₂NH₂) insolúvel. Os sobrenadantes foram filtrados e concentrados no rotaevaporador, fornecendo o azido diazo **33**³⁵ como um óleo amarelo claro em 42% (usando **PS2-NH₂**) ou em 45% de rendimento (usando **PS1-NH₂**).

7.8. Procedimento geral para a reação de aminólise do γ -azido- α -diazo- β -oxobutanoato de etila (33**) com *n*-dodecilamina**

A uma solução contendo o composto azido diazo **33** (59.1 mg, 0.3 mmol) em THF (1.5 mL) foi adicionada *n*-dodecilamina (103.5 μ L, 0.45 mmol) e a mistura reacional

permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 20 h. Após, o solvente reacional foi evaporado e o resíduo resultante foi diluído em acetato de etila e lavado, cuidadosamente, com HCl 1.0 mol L⁻¹ (4-5 x 8 mL). A fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto de aminólise **38** na forma de um óleo castanho com elevado grau de pureza em 90% de rendimento.

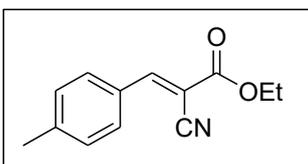


RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6.37 (sl, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 26H), 0.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

IV (KBr, cm⁻¹): *v*_{max} = 2924, 2852, 2104, 1660, 1549, 1467, 1275.

7.9. Procedimento geral para a reação de Knoevenagel catalisada por PS1-NH₂

A uma suspensão do catalisador amino modificado **PS1-NH₂** (225 mg) em THF (2.0 mL) sob agitação à temperatura ambiente foi adicionado ácido 3-cloropropiônico (81.3 mg, 0.75 mmol). Em seguida, sob agitação constante, foi adicionada uma solução de cianoacetato de etila (**6p**; 56.5 mg, 0.5 mmol) em THF (2.0 mL) seguido de *p*-tolualdeído (76.6 μL, 0.65 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Completada a reação, o catalisador foi separado por filtração a vácuo e lavado com acetato de etila (15 mL) e H₂O (8 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica resultante foi lavada com NaHCO₃ sat. e *brine*, seca com Na₂SO₄ anidro e rotaevaporada, fornecendo o produto **34** como um sólido amarelo em 83% de massa recuperada.¹³



RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Li, J. W. -H.; Vederas, J. C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science* **2009**, *325*, 161-165.
- [2] Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C. A evolução da química orgânica sintética: Quo vadis? *Cienc. Cult.* **2011**, *63*, 33-36.
- [3] Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.
- [4] Maas, G. New Syntheses of Diazo Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
- [5] Burtoloso, A. C. B.; Momo, P. B.; Novais, G. L. Traditional and New Methods for the Preparation of Diazocarbonyl Compounds. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90*, 859-893.
- [6] Sheldon, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32-48.
- [7] Dunn, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1452-1461.
- [8] Kitanosono, T.; Masuda, K.; Xu, P.; Kobayashi, S. Catalytic Organic Reactions in Water toward Sustainable Society. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 679-746.
- [9] Dupont, J. A catálise no Brasil nos últimos 25 anos: uma história de sucesso. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 12-13.
- [10] Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199-250.
- [11] Corma, A. Heterogeneous Catalysis: Understanding for Designing, and Designing for Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6112-6113.
- [12] Dumeignil, F.; Paul, J. F.; Paul, S. Heterogeneous Catalysis with Renewed Attention: Principles, Theories, and Concepts. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94*, 675-689.
- [13] Xiang, Y.; Wang, C.; Ding, Q.; Peng, Y. Diazo Compounds: Versatile Synthons for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles via Transition Metal-Catalyzed Cascade C-H Activation/Carbene Insertion/Annulation Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 919-944.
- [14] Zhang, Z.; Wang, J. Recent Studies on the Reactions of α -Diazocarbonyl Compounds. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577-6605.

- [15] Mix, K. A.; Aronoff, M. R.; Raines, R. T. Diazo Compounds: Versatile Tools for Chemical Biology. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 3233-3244.
- [16] Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. Recent developments in photochemical reactions of diazo compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 432-448.
- [17] Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. Catalytic Enantioselective C–H Activation by Means of Metal–Carbenoid-Induced C–H Insertion. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.
- [18] Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. Cyclopropanation Reactions of Semi-stabilized and Non-stabilized Diazo Compounds. *Synthesis* **2019**, *51*, 3947-3963.
- [19] Varley, L. M.; Moody, C. J. First Synthesis of the Naturally Occurring Diazocarbonyl Compound Cremeomycin. *Synthesis* **2008**, *22*, 3601–3604.
- [20] McGuire, J. N.; Wilson, S. R.; Rinehart, K. L. Cremeomycin, a Novel Cytotoxic Antibiotic from *Streptomyces cremus*. Structure Elucidation and Biological Activity. *J. Antibiot (Tokyo)* **1995**, *48*, 516–519.
- [21] Contelles, J. M.; Molina, M. T. Naturally occurring diazo compounds: the kinamycins. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1433-1442.
- [22] Curtius, T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230-2231.
- [23] Ye, T.; McKervey, M. A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160.
- [24] Regitz, M. Diazo Compounds: Properties and Synthesis. Academic Press INC: Estados Unidos, **1986**, 326-435.
- [25] Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. Diazo-Transfer Reactions to 1,3-Dicarbonyl Compounds with Tosyl Azide. *Synthesis* **2011**, 2549-2552.
- [26] Bollinger, F. W.; Tuma, L. D. Diazotransfer Reagents. *Synlett* **1996**, 407-413.
- [27] Taber, D. F.; Ruckle, R. E. J.; Hennessy, M. J. Mesyl Azide: A Superior Reagent for Diazo Transfer. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4078-4080.
- [28] Green, S. P.; Payne, A. D.; Wheelhouse, K. M.; Hallet, J. P.; Miller, P. W.; Bull, J. A. Diazo-Transfer Reagent 2-Azido-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine Displays Highly Exothermic Decomposition Comparable to Tosyl Azide. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5893-5898.
- [29] O'Mahony, R. M.; Broderick, C. M.; Lynch, D.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. Synthesis and use of a cost-effective, aqueous soluble diazo transfer reagent – *m*-carboxybenzenesulfonyl azide. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 35-39.

- [30] Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. Polystyrene-Supported Benzenesulfonyl Azide: A Diazo Transfer Reagent That Is Both Efficient and Safe. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2509-2511.
- [31] (a) Xie, S.; Yan, Z.; Li, Y.; Song, Q.; Ma, M. Intrinsically Safe and Shelf-Stable Diazo-Transfer Reagent for Fast Synthesis of Diazo Compounds. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10916-10921. (b) Yan, Z.; Xie, S.; Li, Y.; Song, Q.; Ma, M. Correction to Intrinsically Safe and Shelf-Stable Diazo-Transfer Reagent for Fast Synthesis of Diazo Compounds. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7541-7541.
- [32] Baum, J. S.; Shook, D. A. Diazotransfer Reactions with *p*-Acetamidobenzenesulfonyl azide. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709-1716.
- [33] Costin, T. A.; Dutra, L. G.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Amine-mediated synthesis of amides from 1,3-dicarbonyl compounds through a domino diazo transfer/aminolysis process. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4549-4559.
- [34] Dutra, L. G. Novas metodologias eficientes para a reação de transferência de diazo: preparação de γ -azido- α -diazo- β -ceto éster e aplicações na síntese de amidas e indóis. *Tese (Doutorado em Química)*; Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, **2015**.
- [35] Costin, T. A. Preparação em meio aquoso de compostos α -diazo carbonilados: intermediários versáteis na síntese de vinil azidas funcionalizadas e produtos de inserção C-H e O-H. *Tese (Doutorado em Química)*; Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, **2018**.
- [36] Alloum, A. B.; Villemin, D. Potassium fluoride on alumina: An easy preparation of diazocarbonyl compounds. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2567-2571.
- [37] Rianelli, R. S.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. Mild Diazo Transfer Reaction Catalyzed by Modified Clays. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 951-959.
- [38] Dutra, L. G.; Saibert, C.; Vicentini, D. S.; Sá, M. M. Diazo transfer reaction to 1,3-dicarbonyl compounds with sulfonyl azides catalyzed by molecular sieves. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *386*, 35-41.
- [39] Lee, S. M.; Kim, M. I.; Kim, D. W.; Roshan, R.; Park, D. W. Merrifield Resin-supported Functionalized Amino Acids as Efficient Catalysts for the Cycloaddition of Carbon Dioxide with Epoxides. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 26-34.
- [40] Eifler-Lima, V. L.; Graebin, C. S.; Uchoa, F. D. T.; Duarte, P. D.; Corrêa, A. G. Highlights in the Solid-Phase Organic Synthesis of Natural Products and Analogues. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1401-1423.

- [41] Merrifield, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [42] Hojo, K.; Maeda, M.; Tanakamaru, N.; Mochida, K.; Kawasaki, K. Solid Phase Peptide Synthesis in Water VI: Evaluation of Water-Soluble Coupling Reagents for Solid Phase Peptide Synthesis in Aqueous Media. *Protein & Peptide Lett.* **2006**, *13*, 189-192.
- [43] Marquardt, M.; Eifler-Lima, V. L. A síntese orgânica em fase sólida e seus suportes poliméricos mais empregados. *Quím. Nova* **2001**, *24*, 846-855.
- [44] Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.
- [45] Vaino, A. R.; Janda, K. D. Solid-Phase Organic Synthesis: A Critical Understanding of the Resin. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579-596.
- [46] Rahali, H.; Ghanem, N.; Griffe, L.; Rahali, R.; Stien, D. A general approach to the quantification of resin-bound functional groups by NMR. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1344-1346.
- [47] Bergbreiter, D. E. Alternative Polymer Supports for Organic Chemistry. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 439-450.
- [48] Castro, V.; Rodriguez, H.; Albericio, F. Wang Linker Free of Side Reactions. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 246-249.
- [49] Lawrenson, S.; North, M.; Peigneguy, F.; Routledge, A. Greener solvents for solid-phase synthesis. *Green Chem.* **2017**, *19*, 952-962.
- [50] Regen, S. L. Influence of solvent on the motion of molecules immobilized on polystyrene matrices and on glass surfaces. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3108-3112.
- [51] Quarrell, R.; Claridge, T. D. W.; Weaver, G. W.; Lowe, G. Structure and properties of TentaGel resin beads: Implications for combinatorial library chemistry. *Mol. Divers.* **1996**, *1*, 223-232.
- [52] Grubbs, R. H.; Kroll, L. C. Catalytic Reduction of Olefins with a Polymer-Supported Rhodium(I) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3062-3063.
- [53] Regen, S. L. Triphase Catalysis. Applications to Organic Synthesis. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 875-879.
- [54] Andersson, C.; Karabelas, K.; Hallberg, A. Palladium/Phosphinated Polystyrene as a Catalyst in the Heck Arylation. A Comparative Study. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3891-3895.

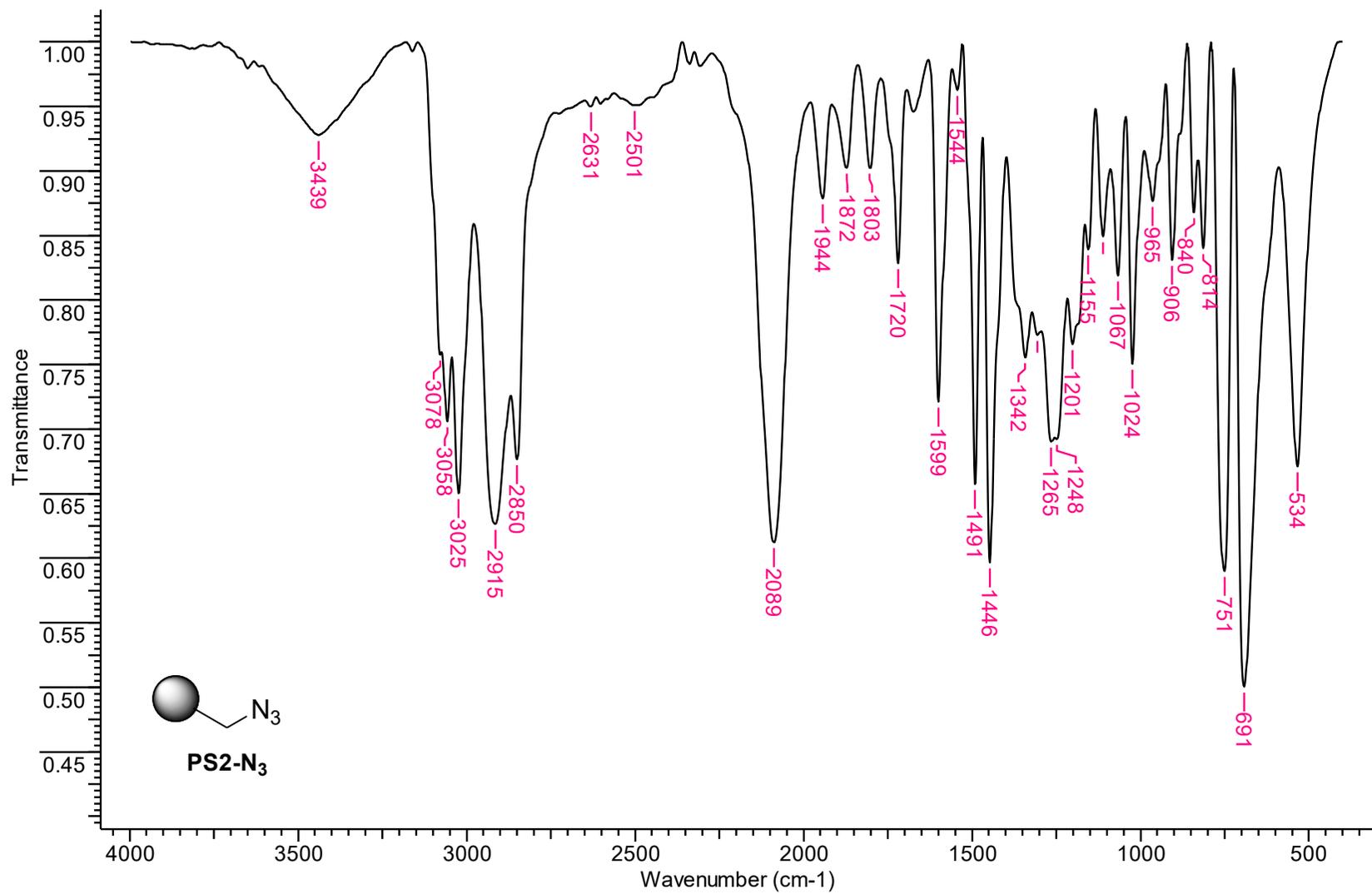
- [55] Jang, S. Polymer-bound Palladium-catalyzed Cross-coupling of Organoboron Compounds with Organic Halides and Organic Triflates. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1793-1796.
- [56] Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. Polymer-supported Cinchona Alkaloid-Derived Ammonium Salts as Recoverable Phase-Transfer Catalysts for the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *Molecules* **2004**, *9*, 349-364.
- [57] Li, J.; Yang, G.; Qin, Y.; Yang, X.; Cui, Y. Recyclable Merrifield resin-supported thiourea organocatalysts derived from L-proline for direct asymmetric aldol reaction. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, *22*, 613-618.
- [58] Liu, J.; Li, P.; Zhang, Y.; Ren, K.; Wang, L.; Wang, G. Recyclable Merrifield Resin-Supported Organocatalysts Containing Pyrrolidine Unit through A³-Coupling Reaction Linkage for Asymmetric Michael Addition. *Chirality* **2010**, *22*, 432-441.
- [59] Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Marculescu, A. M.; D'Anna, F.; Noto, R. Polystyrene-supported proline as recyclable catalyst in the Baylis-Hillman reaction of arylaldehydes and methyl or ethyl vinyl ketone. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1477-1481.
- [60] Cin, M. D.; Davalli, S.; Marchioro, C.; Passarini, M.; Perini, O.; Provera, S.; Zaramella A. Analytical methods for the monitoring of solid phase organic synthesis. *II Farmaco* **2002**, *57*, 497-510.
- [61] Lam, Y.; Toy, P. H. Solid-Phase Organic Synthesis: Concepts, Strategies, and Applications – 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. **2012**.
- [62] De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M.; Taddei, M. Cellulose Beads: a New Versatile Solid Support for Microwave-Assisted Synthesis. Preparation of Pyrazole and Isoxazole Libraries. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 465-471.
- [63] Gaggini, F.; Porcheddu, A.; Reginato, G.; Rodriguez, M.; Taddei, M. Colorimetric Tools for Solid-Phase Organic Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 805-810.
- [64] Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. Cobalt(II) Chloride-Catalyzed Chemoselective Sodium Borohydride Reduction of Azides in Water. *Synthesis* **2000**, 646-650.
- [65] Gondal, H. Y.; Buisson, D. A facile approach to α,β -unsaturated lactams by ring-closing metathesis. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 183-191.
- [66] Cook, G.; Feltman, P. M. Determination of Solvent Effects on Keto–Enol Equilibria of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using NMR. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 1827-1829.
- [67] Snowden, T. S.; Bisson, A. P.; Anslyn, E. V. Artificial Receptors Involved in Enolization and pK_a Shifts. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2467-2478.

- [68] Gupta, V.; Carroll, K. S. Profiling the reactivity of cyclic C-nucleophiles towards electrophilic sulfur in cysteine sulfenic acid. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 400-415.
- [69] DBSN₃ - sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/722154?lang=pt®ion=BR e *m*-CBSCl - sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/441759?lang=pt®ion=BR. Acessado em 08/07/2020.
- [70] www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/404764?lang=pt®ion=BR. Acessado em 08/07/2020.
- [71] www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/112747?lang=pt®ion=BR. Acessado em 08/07/2020.
- [72] Jin, T.; Zhang, S.; Li, T. Transesterification of β -ketoesters with alcohols catalyzed by montmorillonite K-10. *Green Chem.* **2002**, *4*, 32-34.
- [73] Lee, I.; Han, I. S.; Kim, C. K.; Lee, H. W. Theoretical Studies on the Structure and Acidity of Meldrum's Acid and Related Compounds. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1141-1149.
- [74] Bordwell pKa Table, <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>. Acessado em 15/05/2020.
- [75] Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. A 'sulfonyl-azide-free' (SAFE) aqueous-phase diazo transfer reaction for parallel and diversity-oriented synthesis. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5239-5242.
- [76] Chiara, J. L.; Suárez, J. R. Synthesis of α -Diazo Carbonyl Compounds with the Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent Nonfluorobutanesulfonyl Azide. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 575-579.
- [77] Zhu, S.; Chen, L.; Wang, C.; Liang, R.; Wang, X.; Ren, Y.; Jiang, H. A practical system to synthesize the multiple-substituted 2,5-dihydrofuran by the intermolecular dipolar cycloaddition reactions involving acceptor/acceptor-substituted diazo reagents. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5507-5515.
- [78] Leitner, A.; Larsen, J.; Steffens, C.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Addition of Mono- and Dicarbonyl Compounds to Conjugated Dienes. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7552-7557.
- [79] Sammes, M. P.; Leung, C. W. F.; Synthetic Applications of *N-N* Linked Heterocycles. Part 16. Reactions between Carbanions Derived from Carbon Acids with pK_a 7-14 and *N*-(2,6-Dimethyl-4-oxopyridin-1-yl)pyridinium Tetrafluoroborate : Synthesis of 4-Substituted Pyridines, and Observation of Pyridine Ring-opening Reactions. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1981**, 2835-2839.

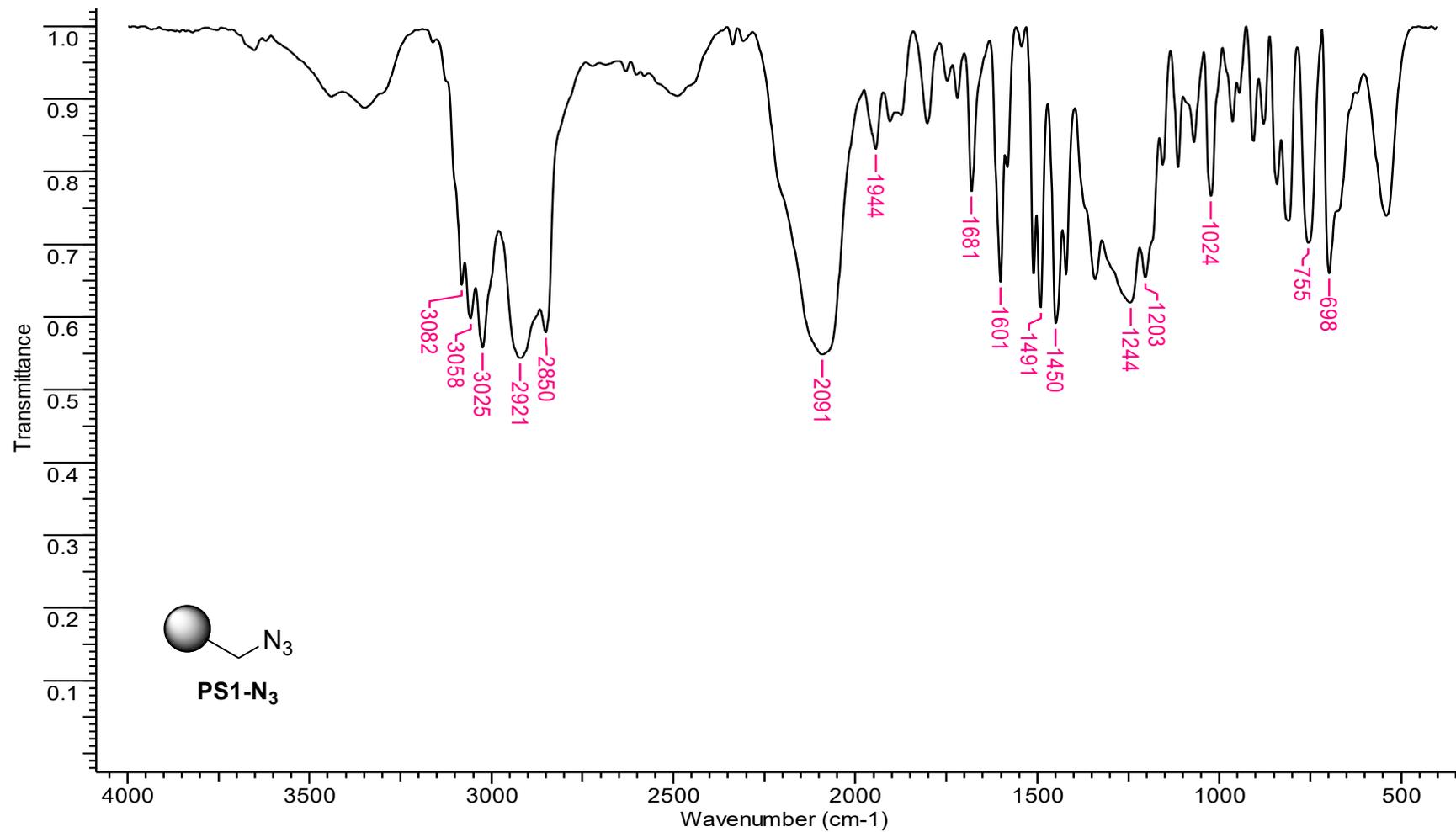
- [80] Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. Practical Application of the Aqueous 'Sulfonyl-Azide-Free' (SAFE) Diazo Transfer Protocol to Less α -C-H Acidic Ketones and Esters. *Synthesis* **2019**, *51*, 4284-4290
- [81] Sá, M. M.; Silveira, G. P.; Bortoluzzi, A. J.; Padwa, A. Synthesis of Dimethylphosphorylamino Diazo Esters by a Selective Tandem Staudinger/Arbuzov Rearrangement Sequence of Azido Diazo Esters with Trimethylphosphite. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5441-5447.
- [82] Yao, R.; Rong, G.; Yan, B.; Qiu, L.; Xu, X. Dual-Functionalization of Alkynes via Copper-Catalyzed Carbene/Alkyne Metathesis: A Direct Access to the 4-Carboxyl Quinolines. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1024-1027.
- [83] Padwa, A.; Sá, M. M. Intramolecular O-H Insertion Reaction of Azido Substituted Diazoesters and its Relevance to the Mechanism of the Allylic Azide Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087-5090.
- [84] Cunha, S.; Santana, L. L. B. Condensação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de Meldrum em água: Uma aula experimental de química orgânica verde. *Quim. Nova* **2012**, *35*, 642-647.
- [85] Heravi, M. M.; Janati, F.; Zadsirjan, V. Applications of Knoevenagel condensation reaction in the total synthesis of natural products. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 439-482.
- [86] Mase, N.; Horibe, T. Organocatalytic Knoevenagel Condensations by Means of Carbamic Acid Ammonium Salts. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1854-1857.
- [87] Burate, P. A.; Javle, B. R.; Desale, P. H.; Kinage, A. K. Amino Acid Amide based Ionic Liquid as an Efficient Organo-Catalyst for Solvent-free Knoevenagel Condensation at Room Temperature. *Catal. Lett.* **2019**, *149*, 2368-2375.
- [88] Olivares-Xometl, O.; Likhanova, N. V.; Domínguez-Aguilar, M. A.; Arce, E.; Dorantes, H.; Arellanes-Lozada, P. Synthesis and corrosion inhibition of α -amino acids alkylamides for mild steel in acidic environment. *Mater. Chem. Phys.* **2008**, *110*, 344-351.
- [89] Yadav, M.; Behera, D.; Sharma, U. Corrosion protection of N80 steel in hydrochloric acid by substituted amino acids. *Corros. Eng. Sci. Technol.*, **2013**, *48*, 19-27.
- [90] Ko, Y. G.; Lee, H. J.; Oh, H. C.; Choi, U. S. Amines immobilized double-walled silica nanotubes for CO₂ capture. *J. Hazard. Mater.* **2013**, *250-251*, 53-60.
- [91] Raghavanpillai, A.; Franco, V. A.; Meredith, W. E. Hydrophobic and oleophobic surface modification using gelling agents derived from amino acids. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *135*, 187-194.

- [92] (a) Clegg, R. S.; Reed, S. M.; Smith, R. K.; Barron, B. L.; Rear, J. A.; Hutchison, J. E. The Interplay of Lateral and Tiered Interactions in Stratified Self-Organized Molecular Assemblies. *Langmuir* **1999**, *15*, 8876-8883. (b) Leschke, C.; Storm, R.; Breitweg-Lehmann, E.; Exner, T.; Nürnberg, B.; Schunack, W. J. Alkyl-Substituted Amino Acid Amides and Analogous Di- and Triamines: New Non-Peptide G Protein Activators. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3130-3139.
- [93] Valiati, N. Clivagem nucleofílica de compostos α -diazó carbonilados visando a preparação de amidas funcionalizadas. *Relatório final – PIBIC 2019*, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- [94] Haddenham, D.; Pasumansky, L.; DeSoto, J.; Eagon, S.; Singaram, B. Reductions of Aliphatic and Aromatic Nitriles to Primary Amines with Diisopropylaminoborane. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1964-1970.
- [95] Benalil, A.; Carboni, B.; Vaultier, M. Synthesis of 1,2-aminoazides. Conversion to unsymmetrical vicinal diamines by catalytic hydrogenation or reductive alkylation with dichloroboranes. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8177-8194.
- [96] Harned, A. M.; Sherril, W. M.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. High-load, soluble oligomeric benzenesulfonyl azide: application to facile diazo-transfer reactions. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12093-12099.
- [97] Müller, P.; Allenbach, Y. F.; Grass, S. Enantioselective intramolecular cyclopropanation of allyl 2-diazo-3-silyloxybut-3-enoates. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 2007-2013.
- [98] Padwa, A.; Kinder, F. R. Rhodium(II)-Catalyzed Cyclization of 2-Alkynyl 2-Diazo-3-oxobutanoates as a Method for Synthesizing Substituted Furans. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 21-28.

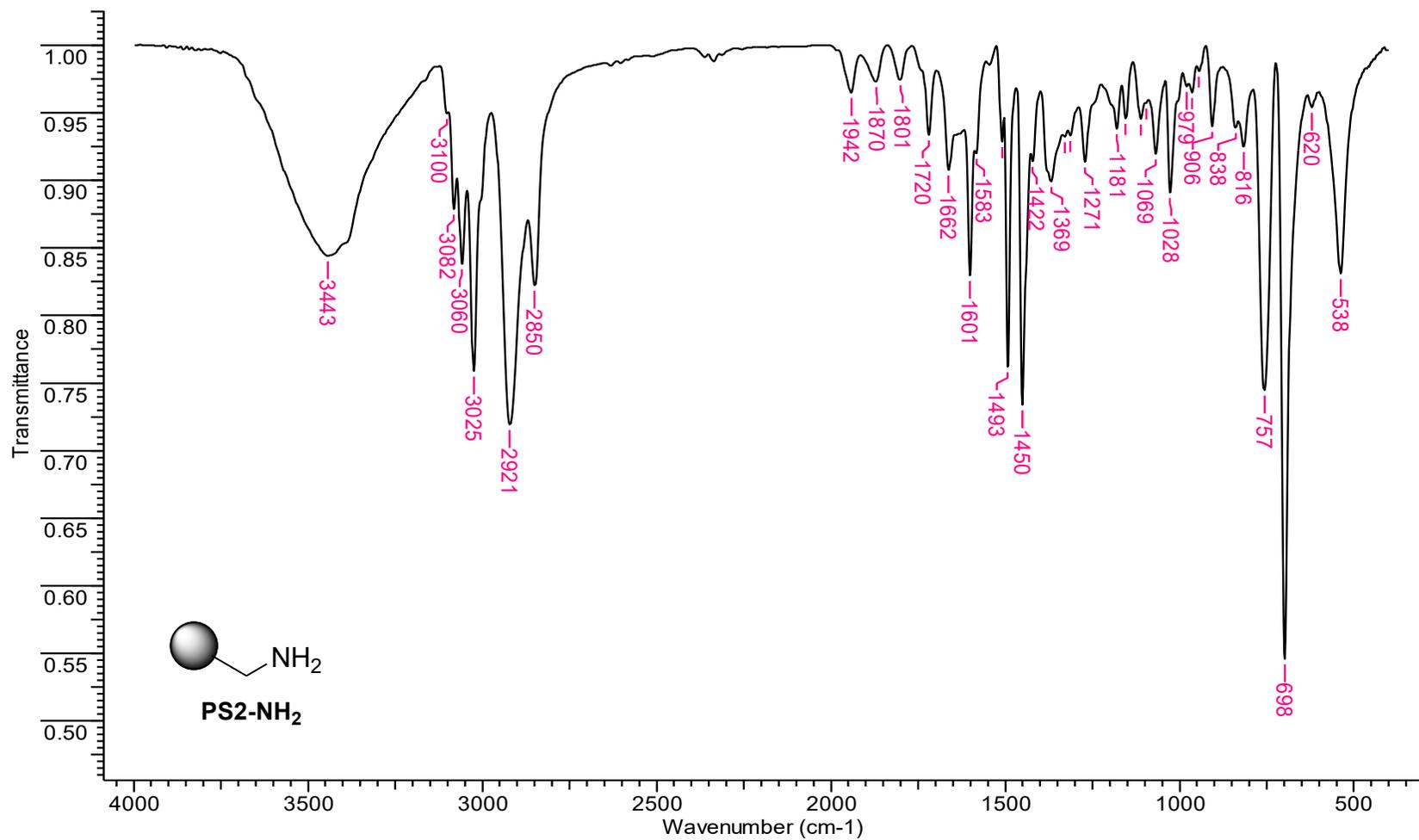
APÊNDICE



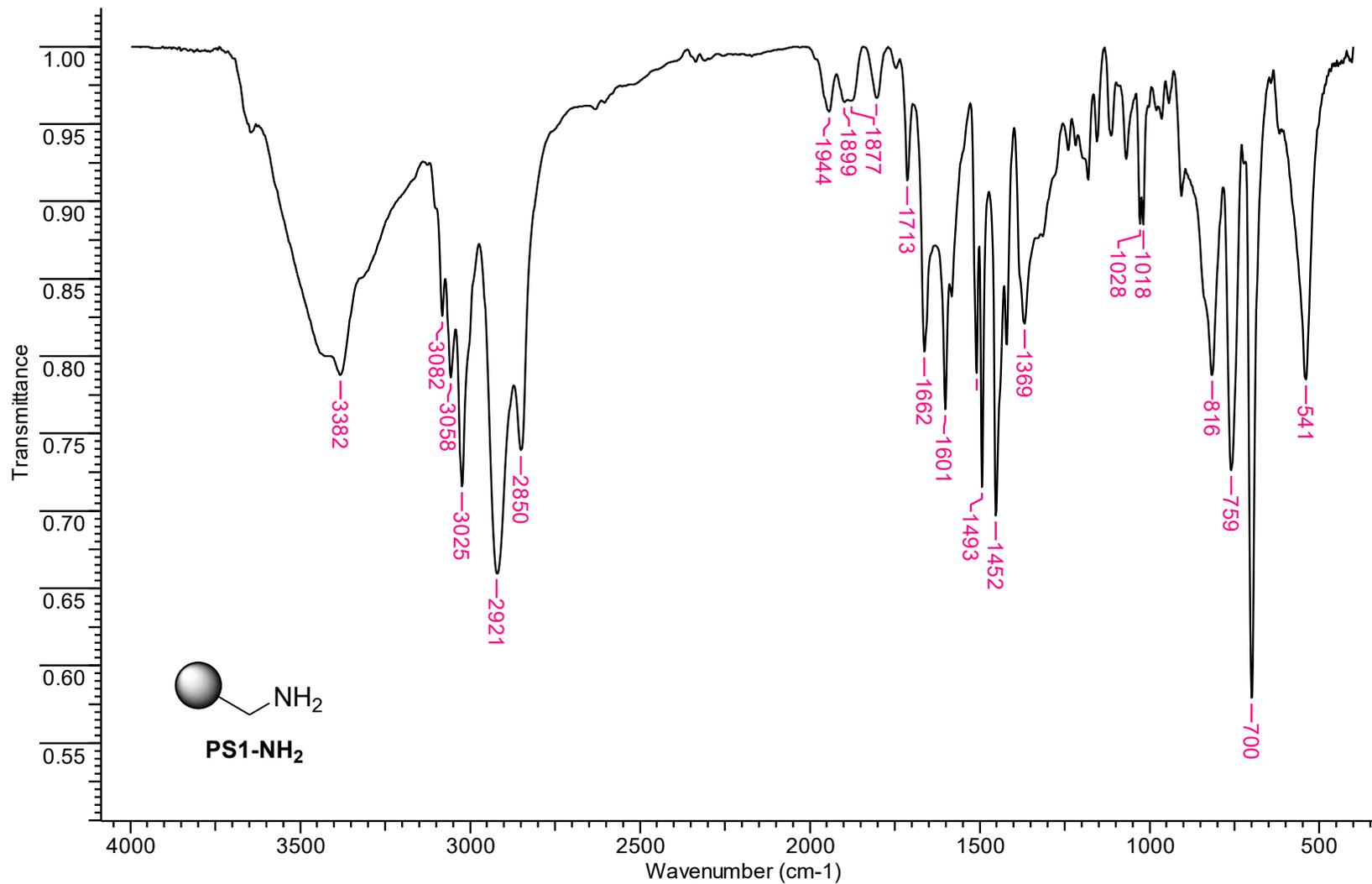
Apêndice 1 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) da resina de poliestireno azido-modificada (PS2-N₃).



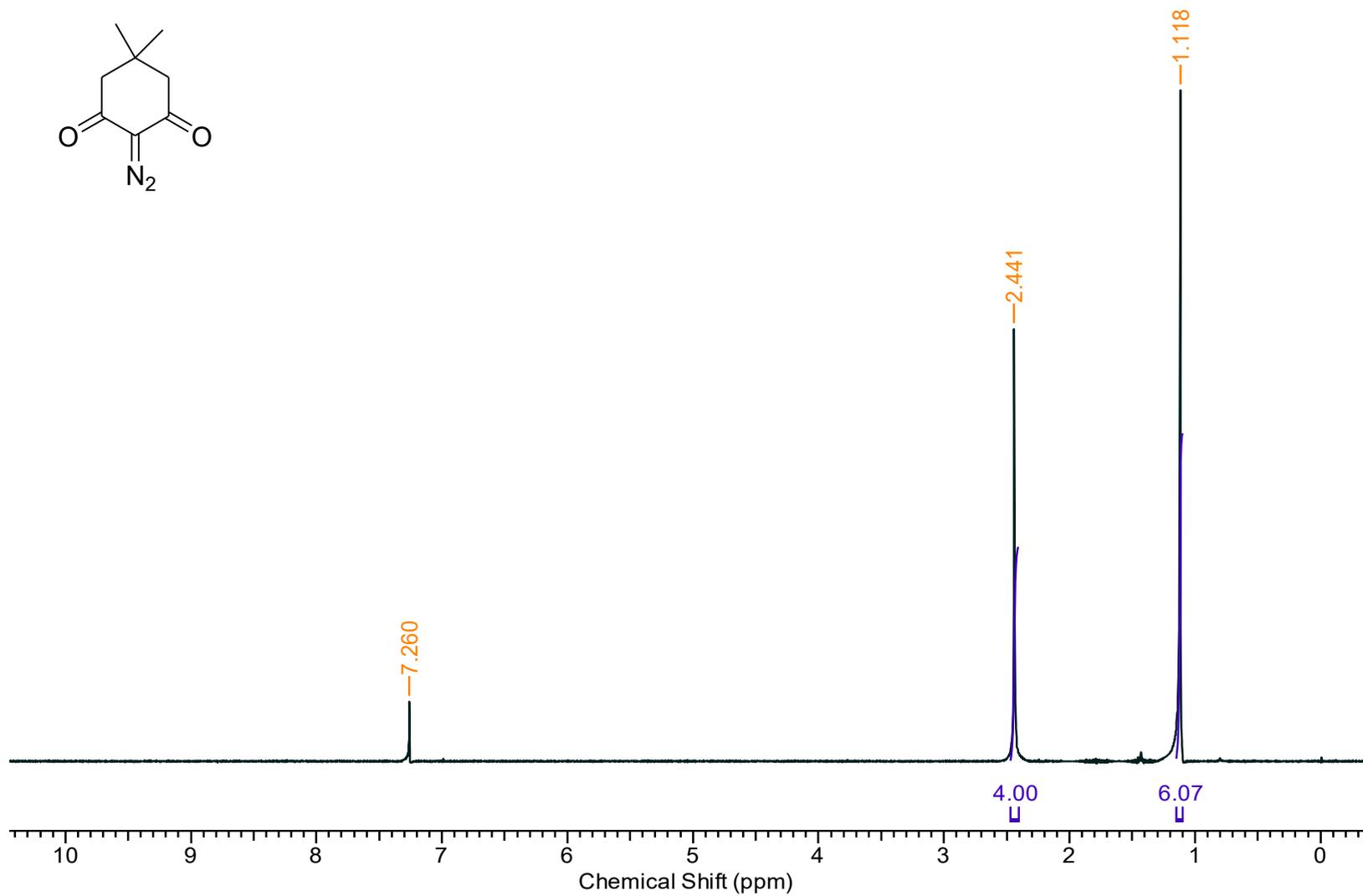
Apêndice 2 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) da resina de poliestireno azido-modificada (PS1-N₃).



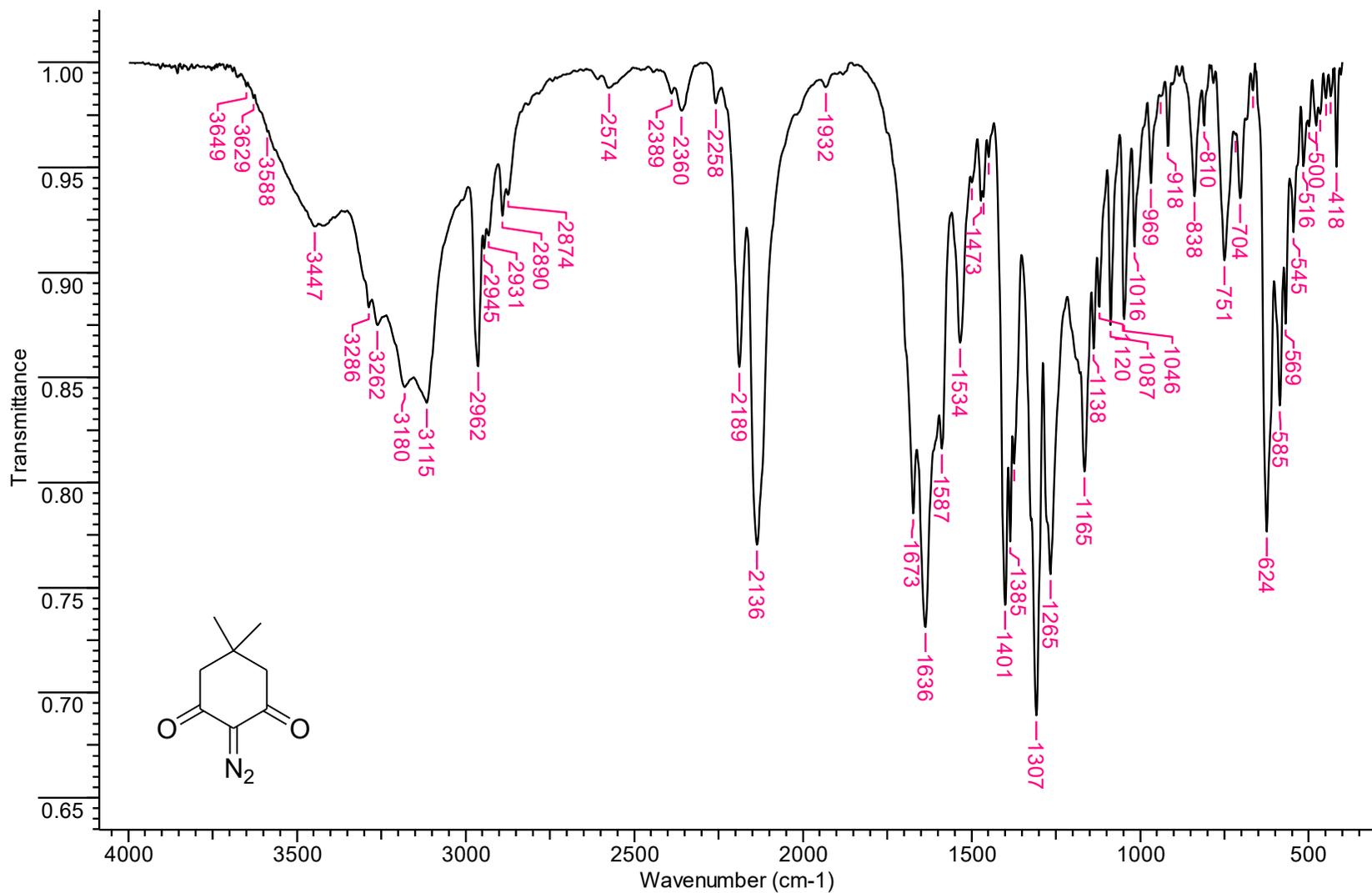
Apêndice 3 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do catalisador de poliestireno amino-modificado (PS2-NH₂).



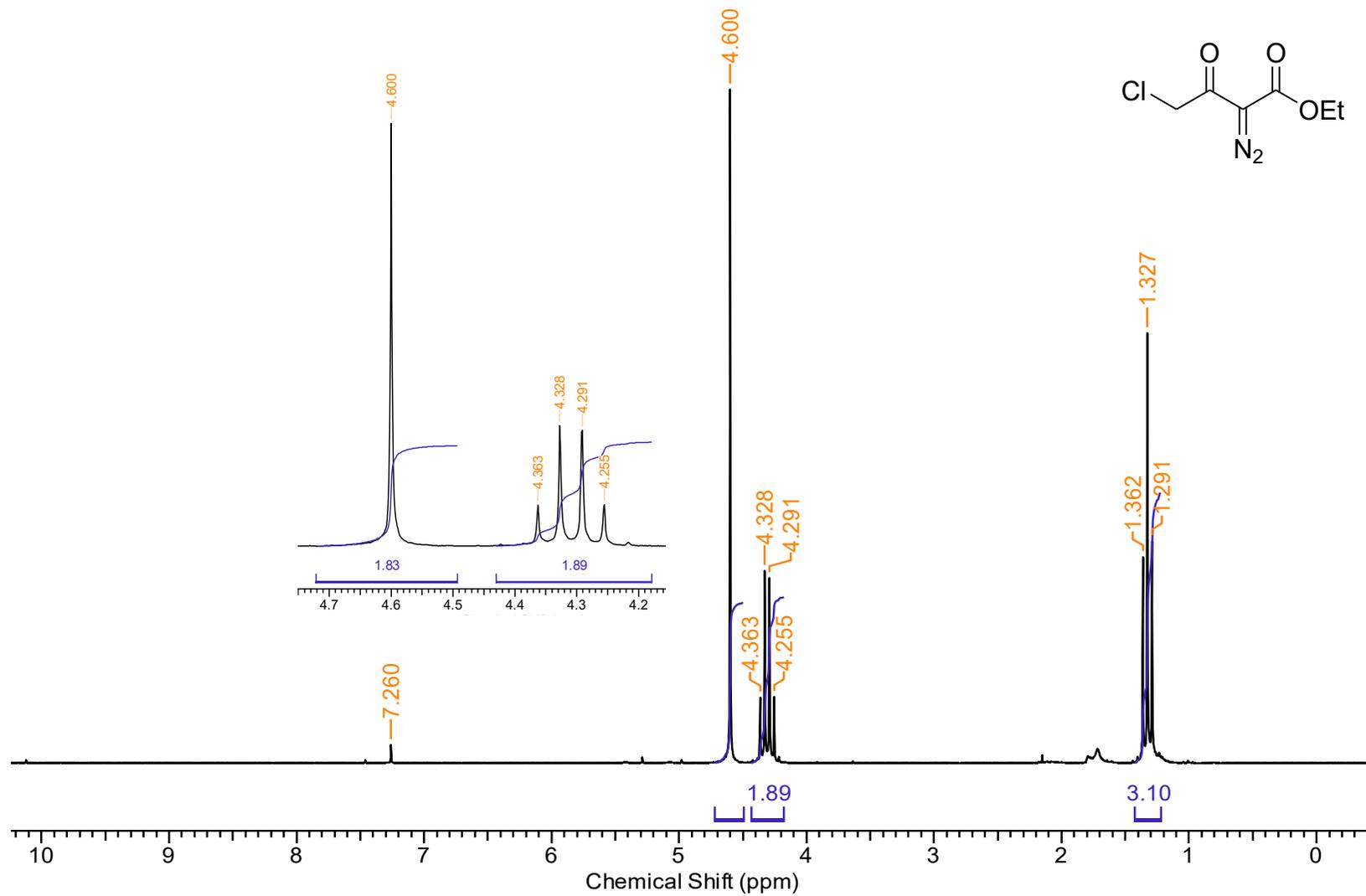
Apêndice 4 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do catalisador de poliestireno amino-modificado (PS1-NH₂).



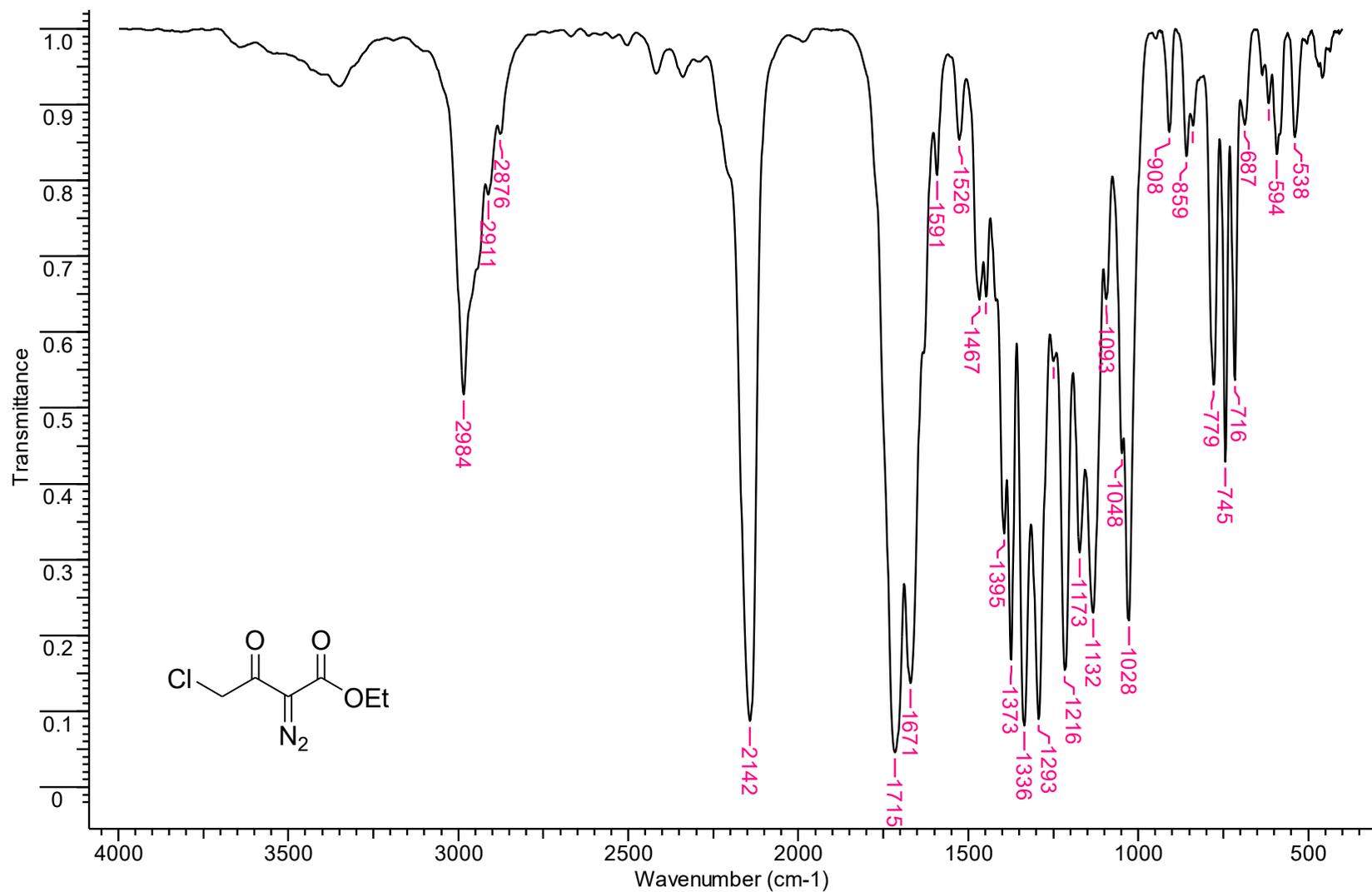
Apêndice 5 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**10a**).



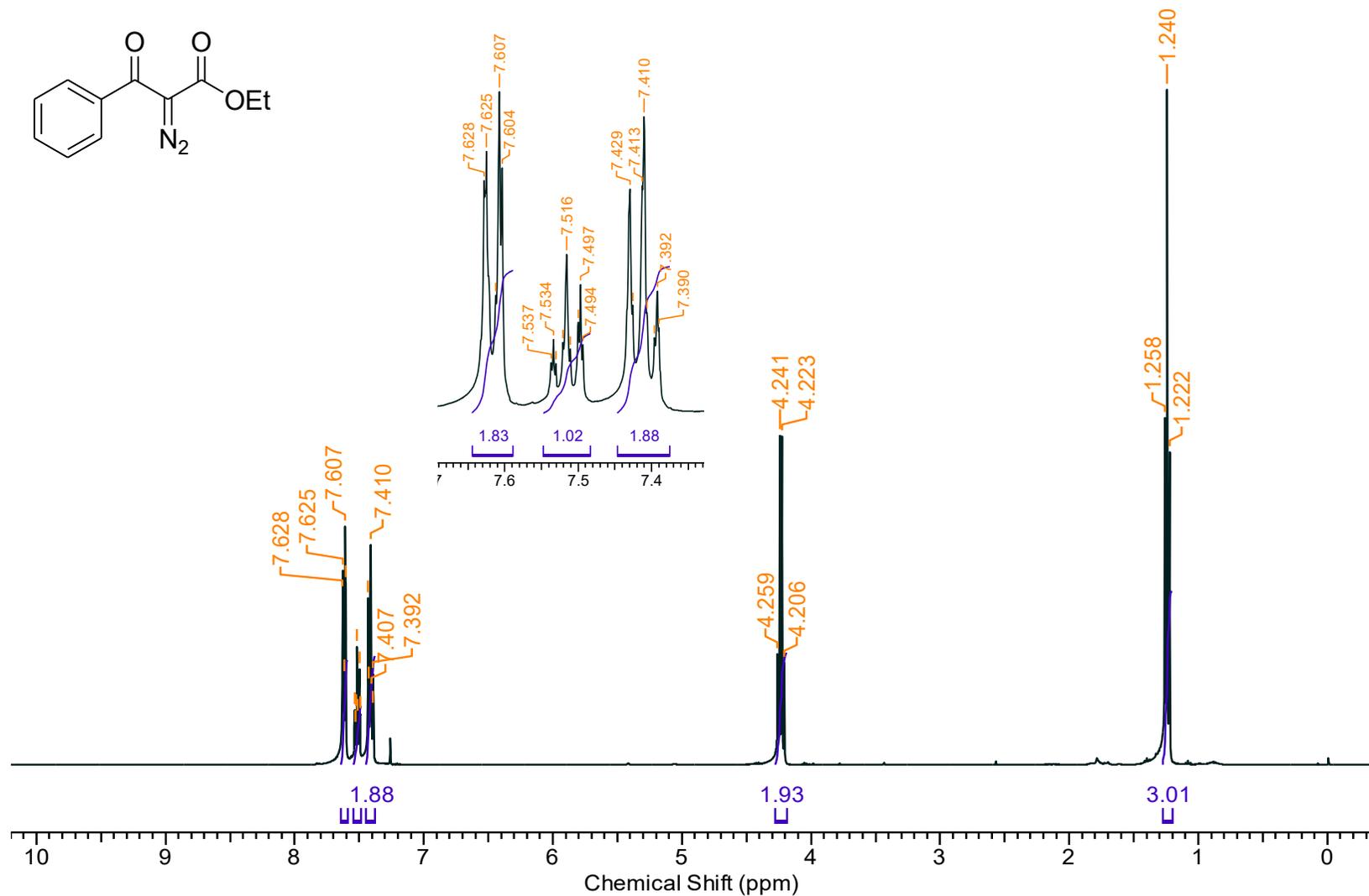
Apêndice 6 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (10a).



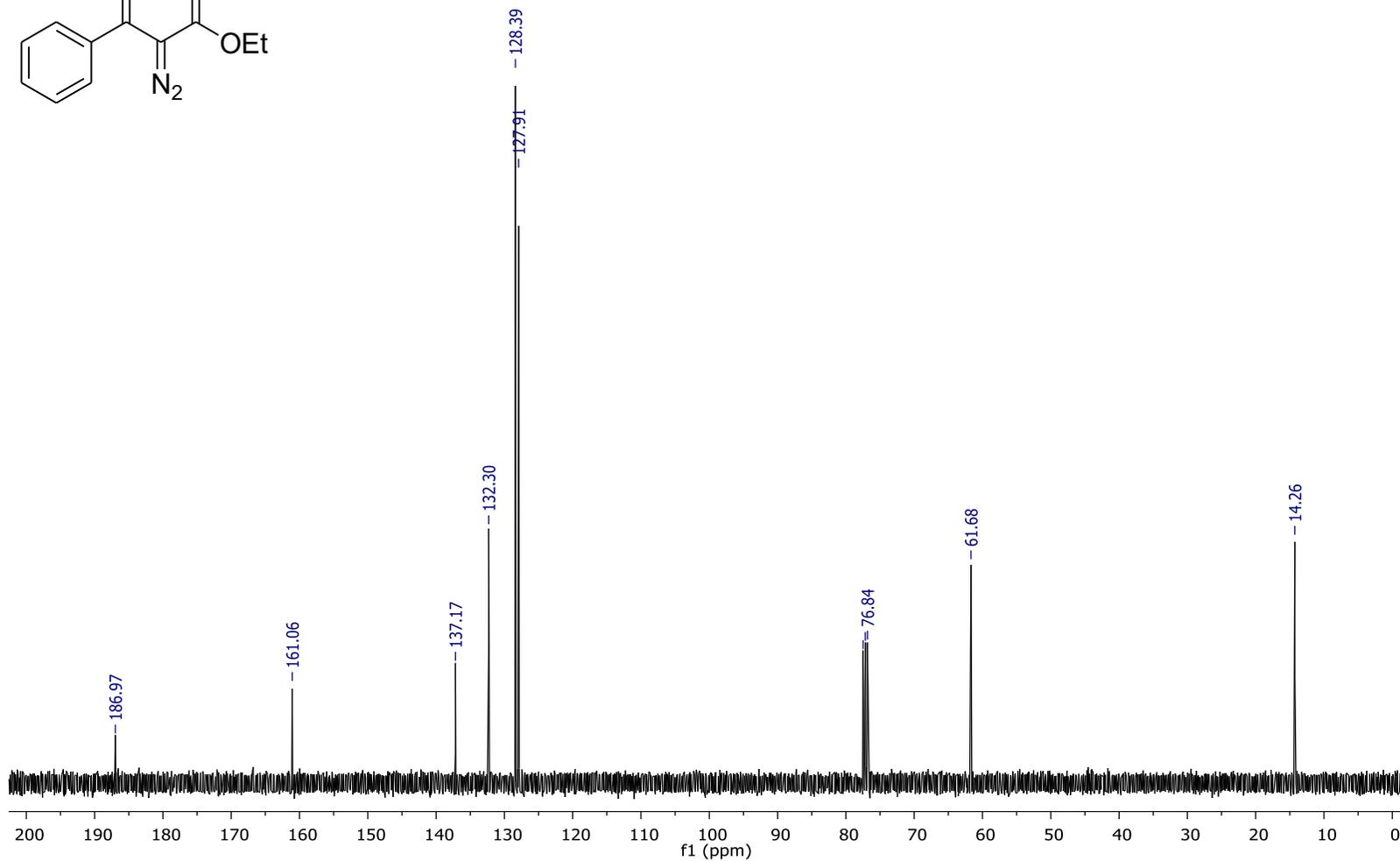
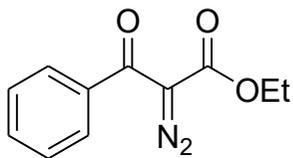
Apêndice 7 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4-cloro-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (10b).



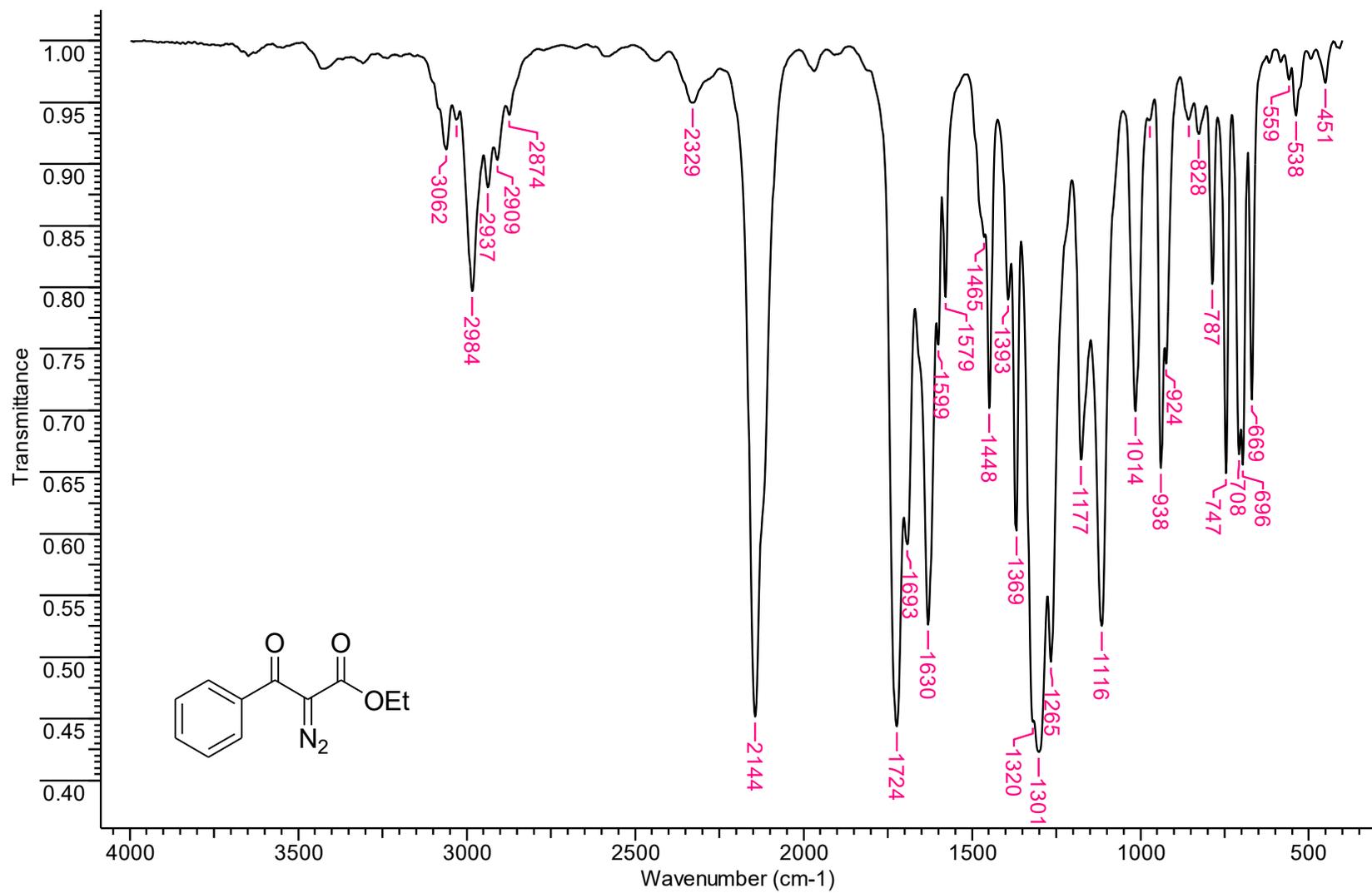
Apêndice 8 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 4-cloro-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (10b).



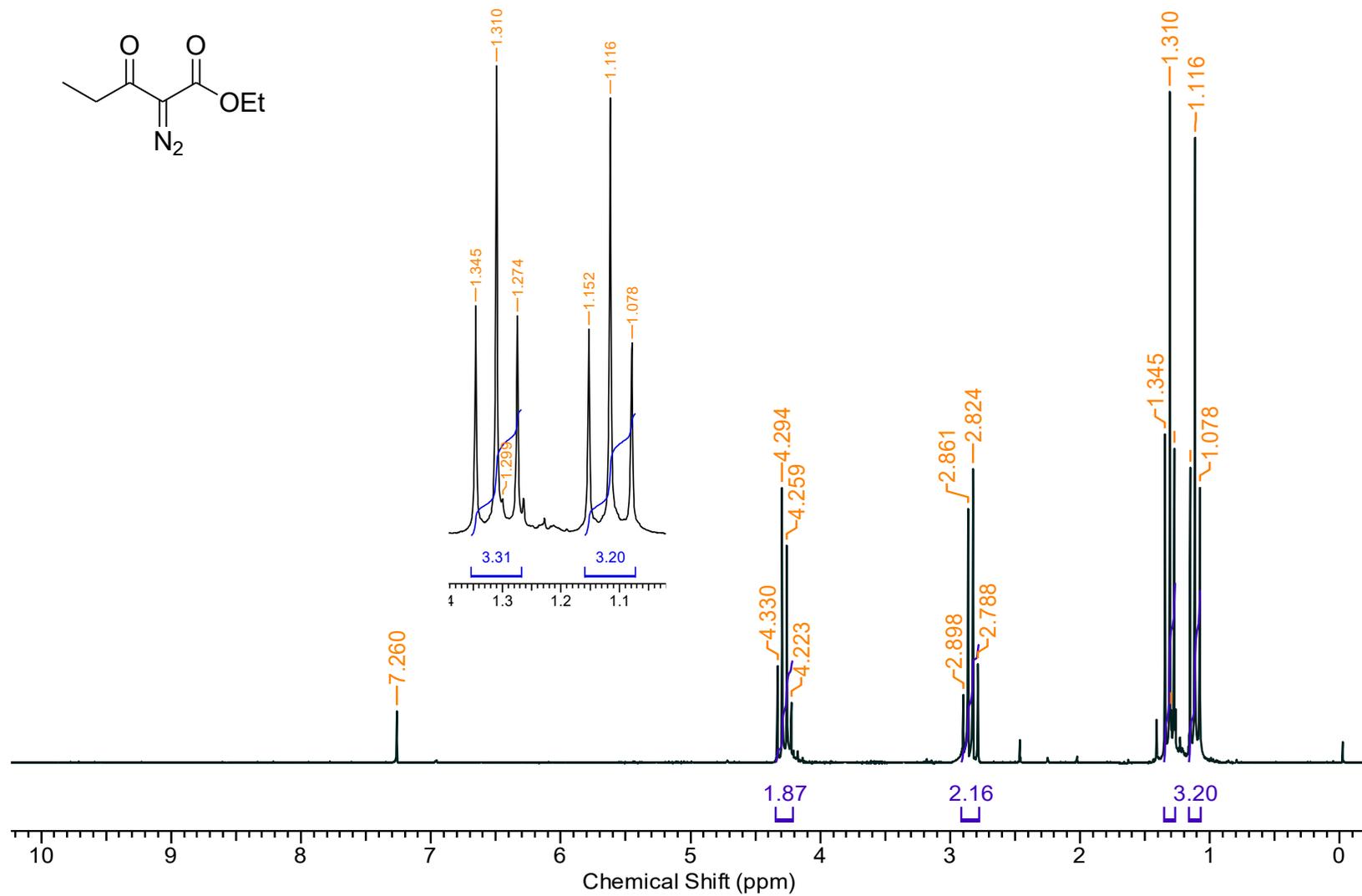
Apêndice 9 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etila (**10c**).



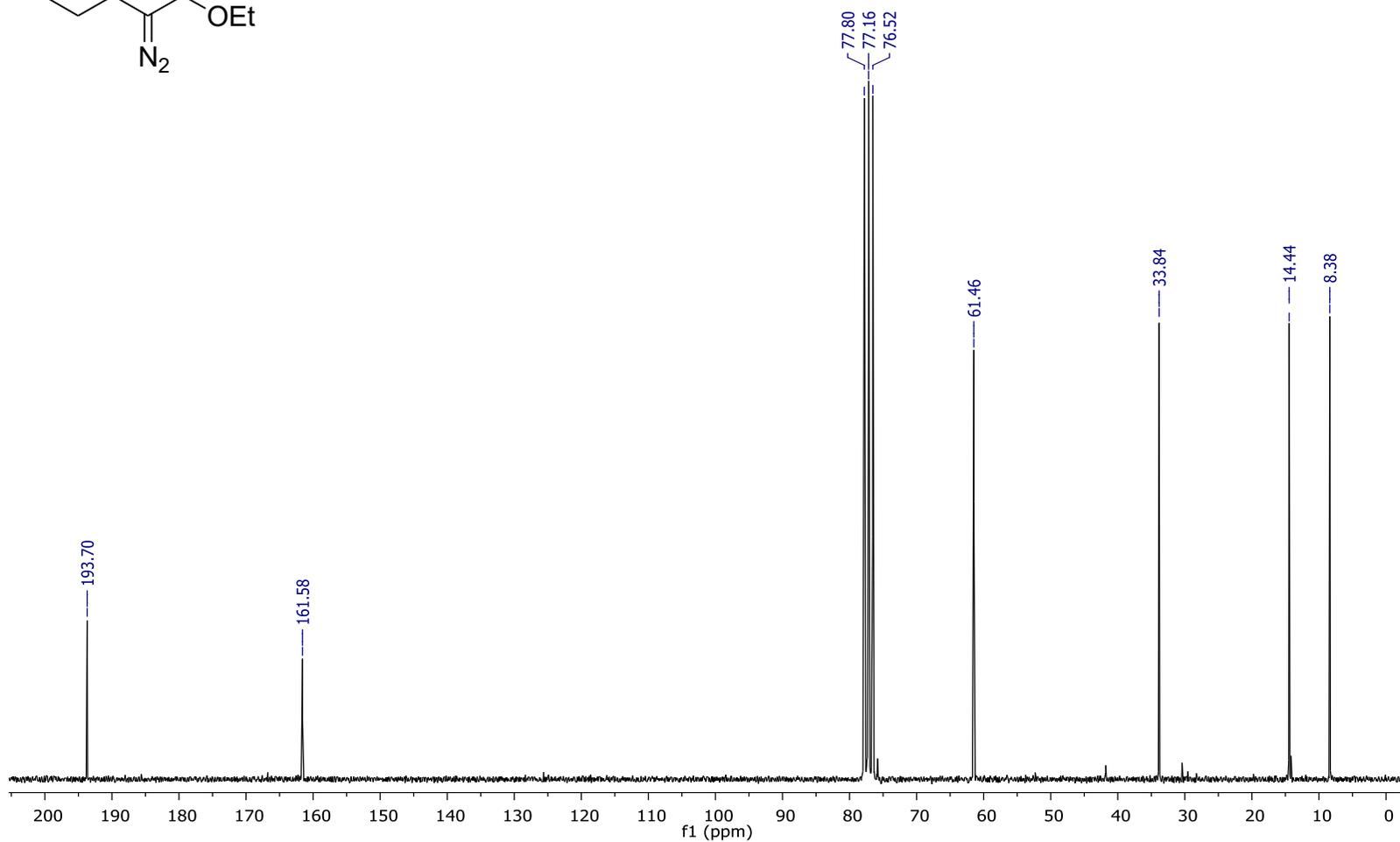
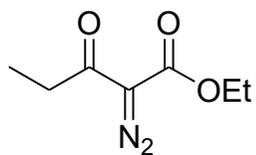
Apêndice 10 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etila (10c).



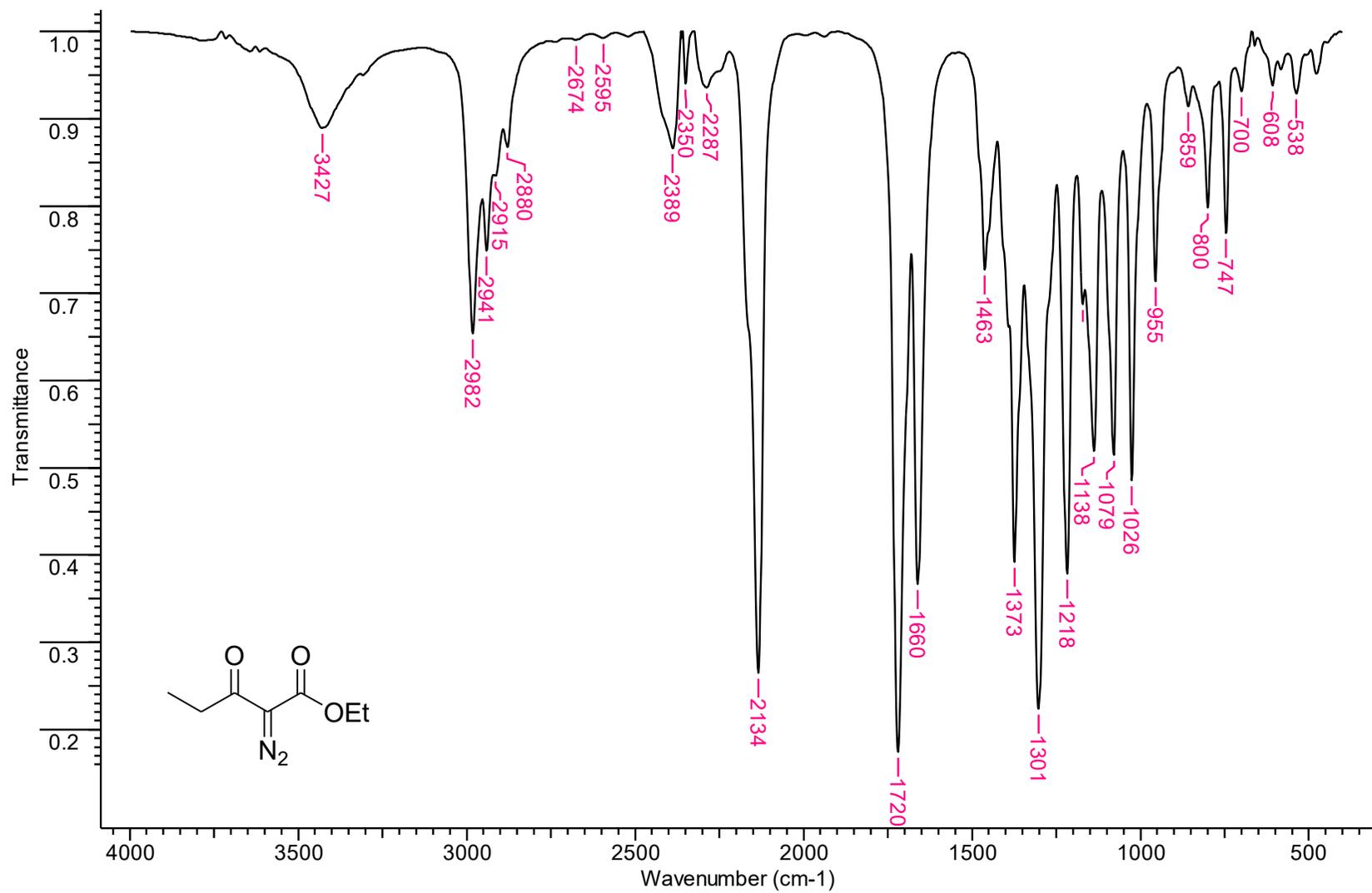
Apêndice 11 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato de etila (10c).



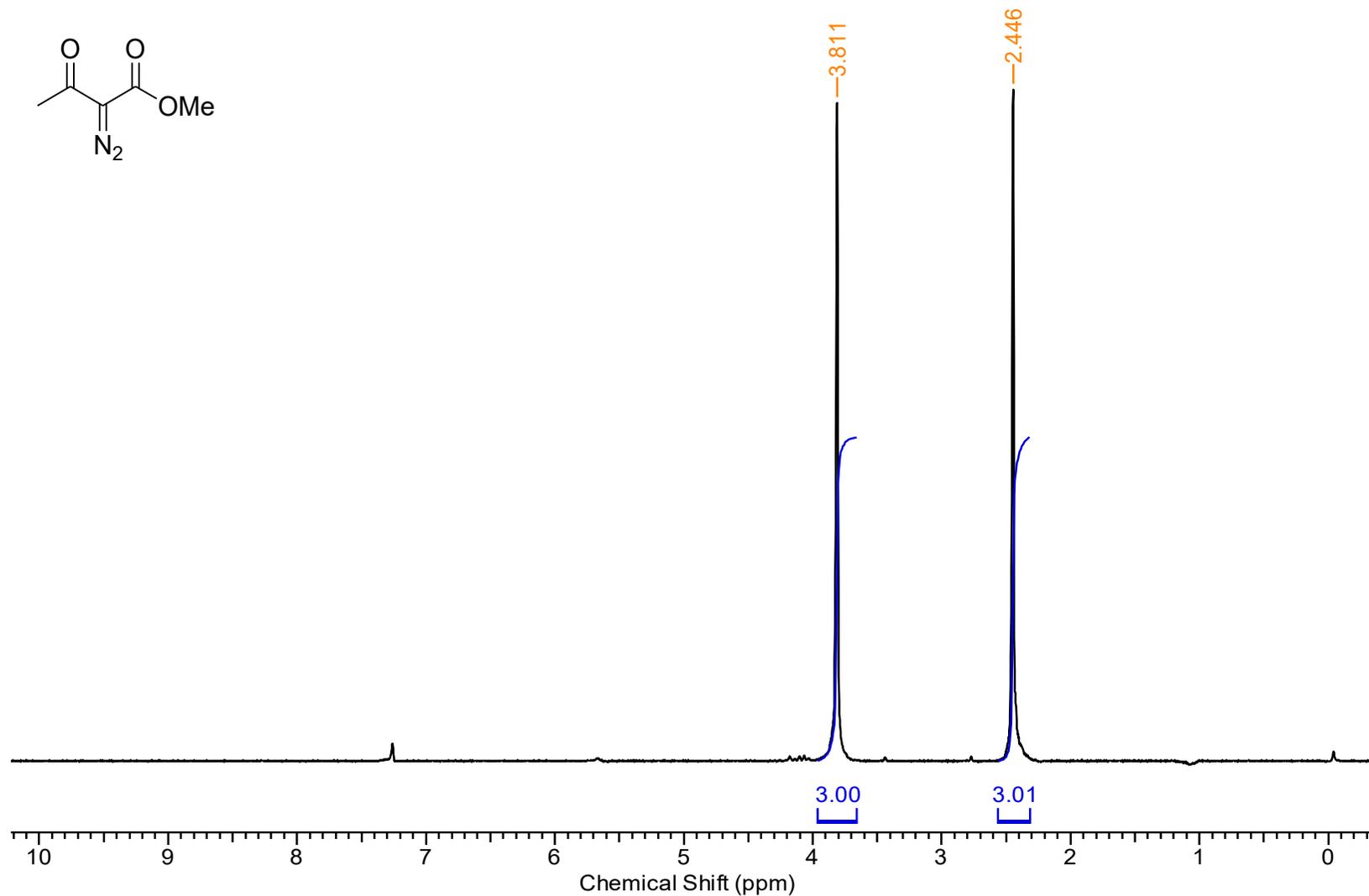
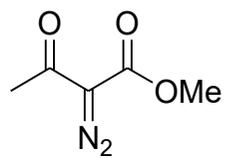
Apêndice 12 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxopentanoato de etila (10d).



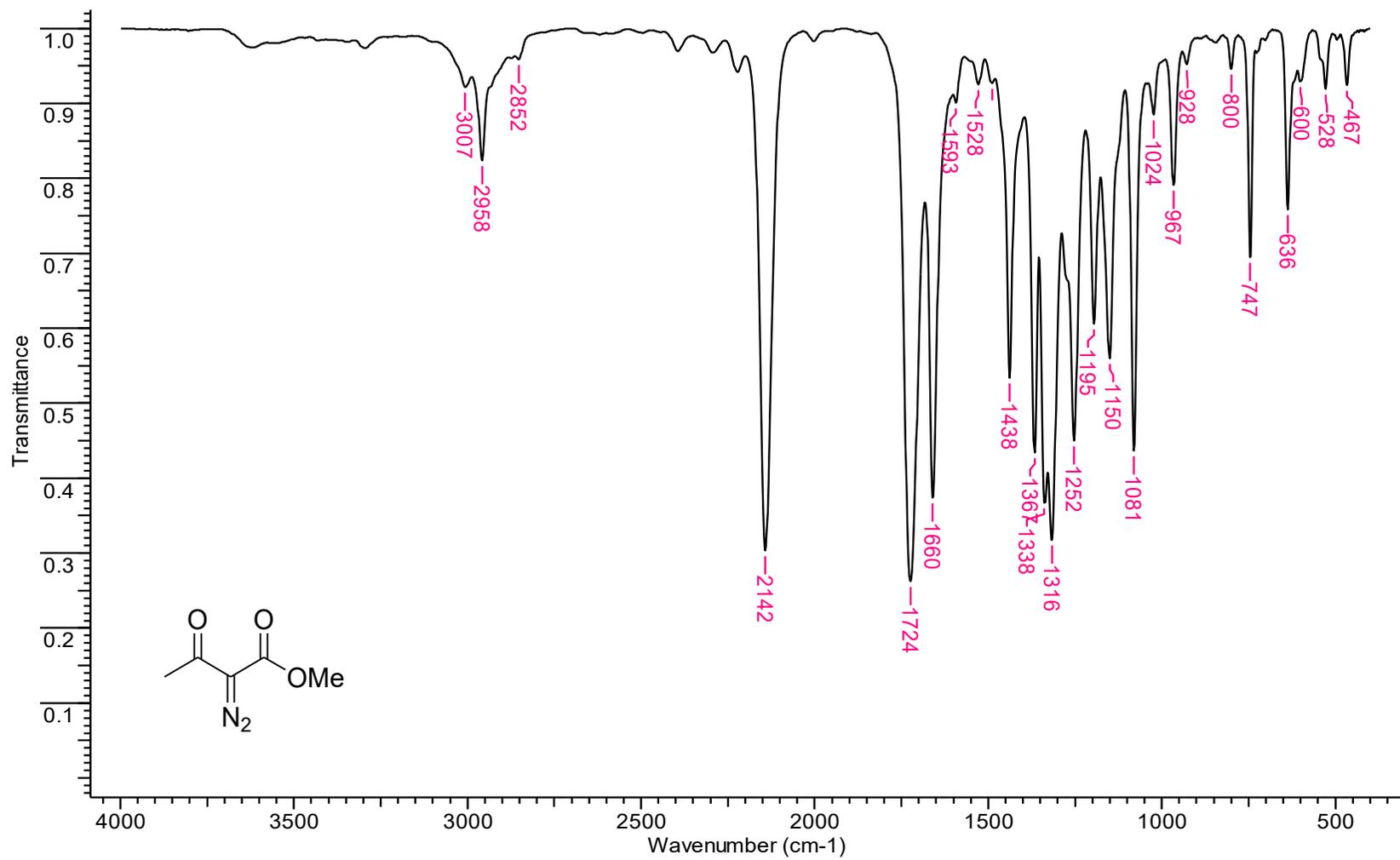
Apêndice 13 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxopentanoato de etila (**10d**).



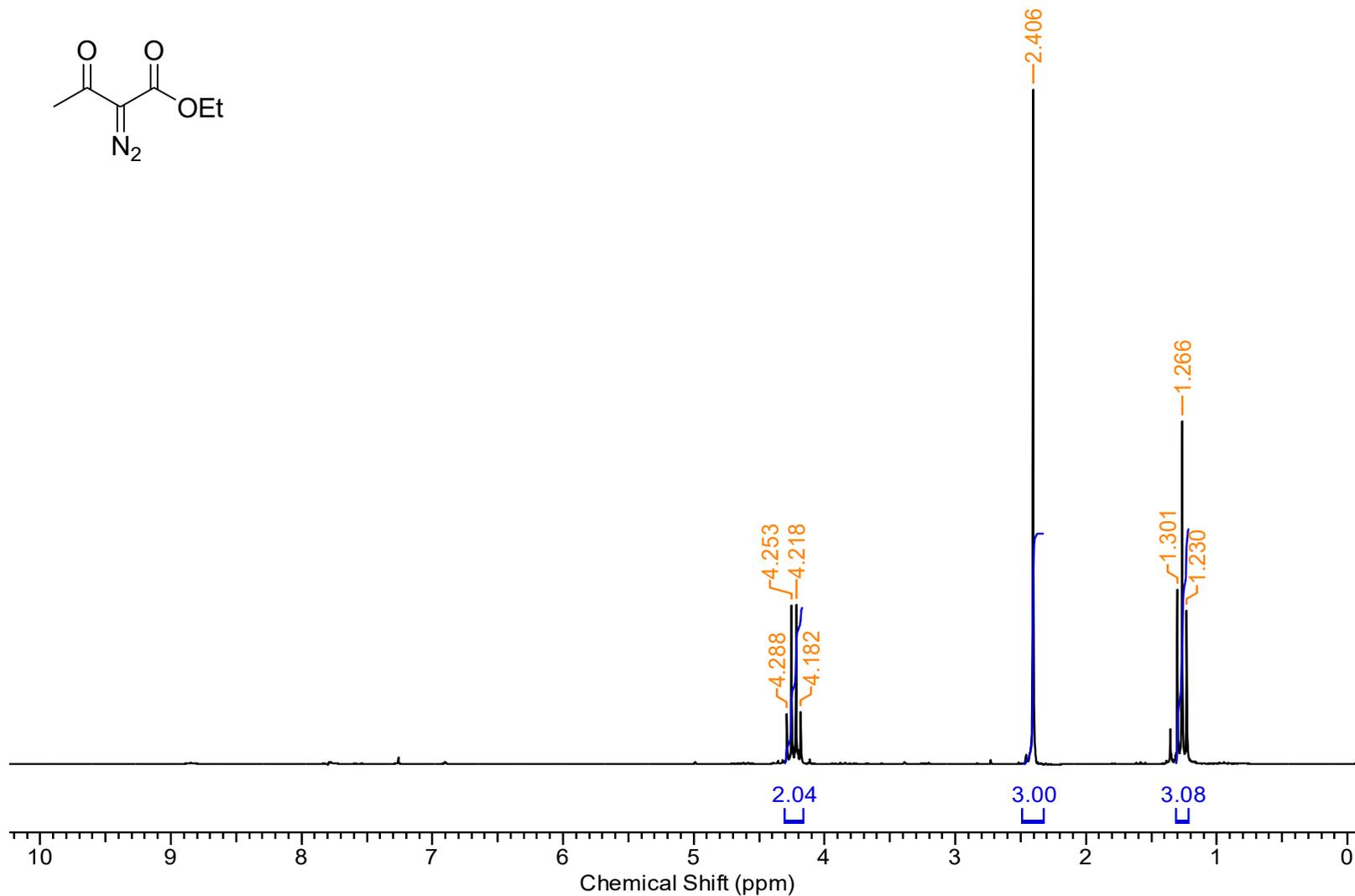
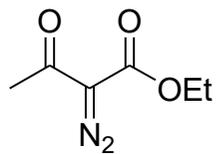
Apêndice 14 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-oxopentanoato de etila (10d).



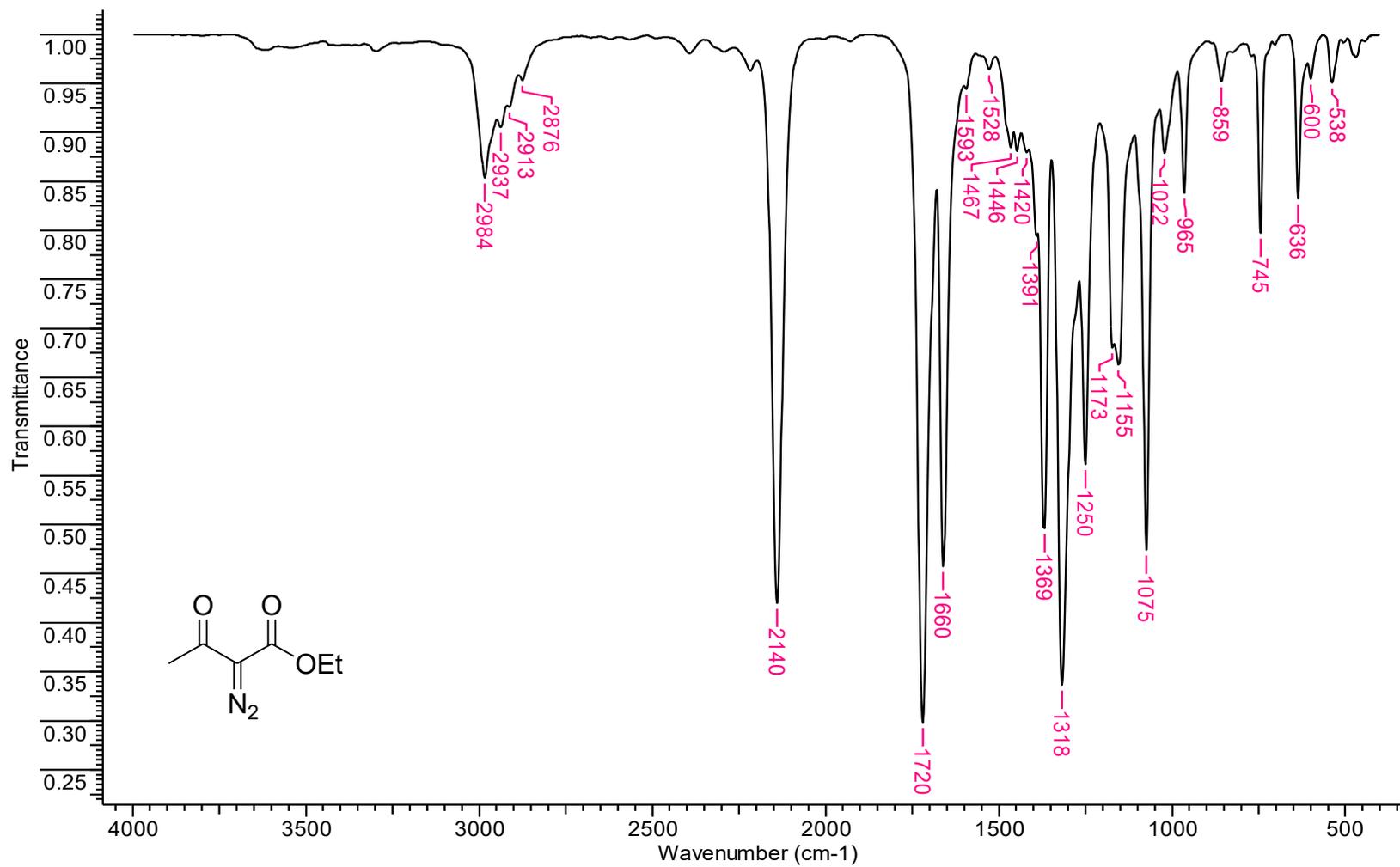
Apêndice 15 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-oxobutanoato de metila (10e).



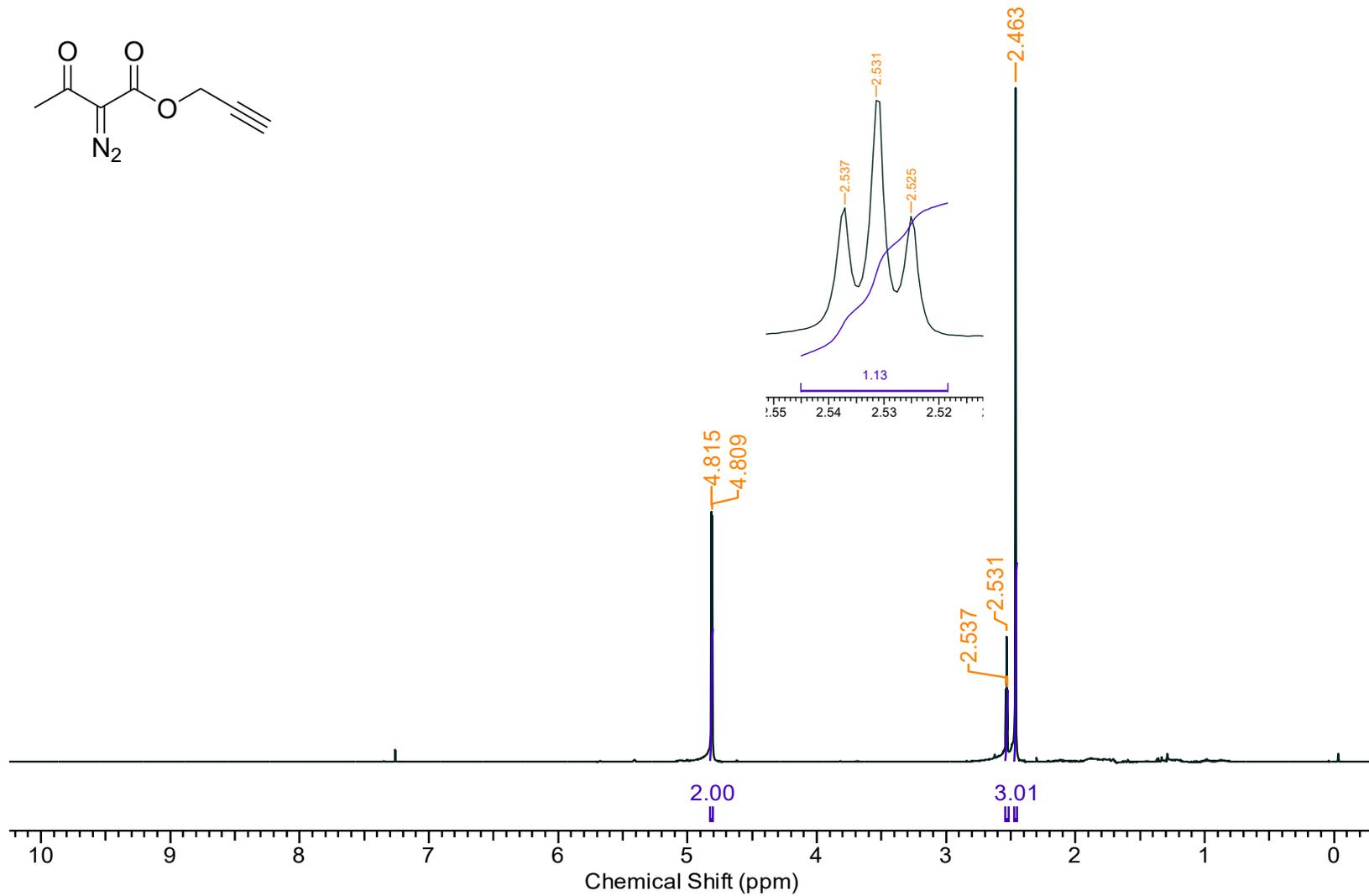
Apêndice 16 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-oxobutanoato de metila (10e).



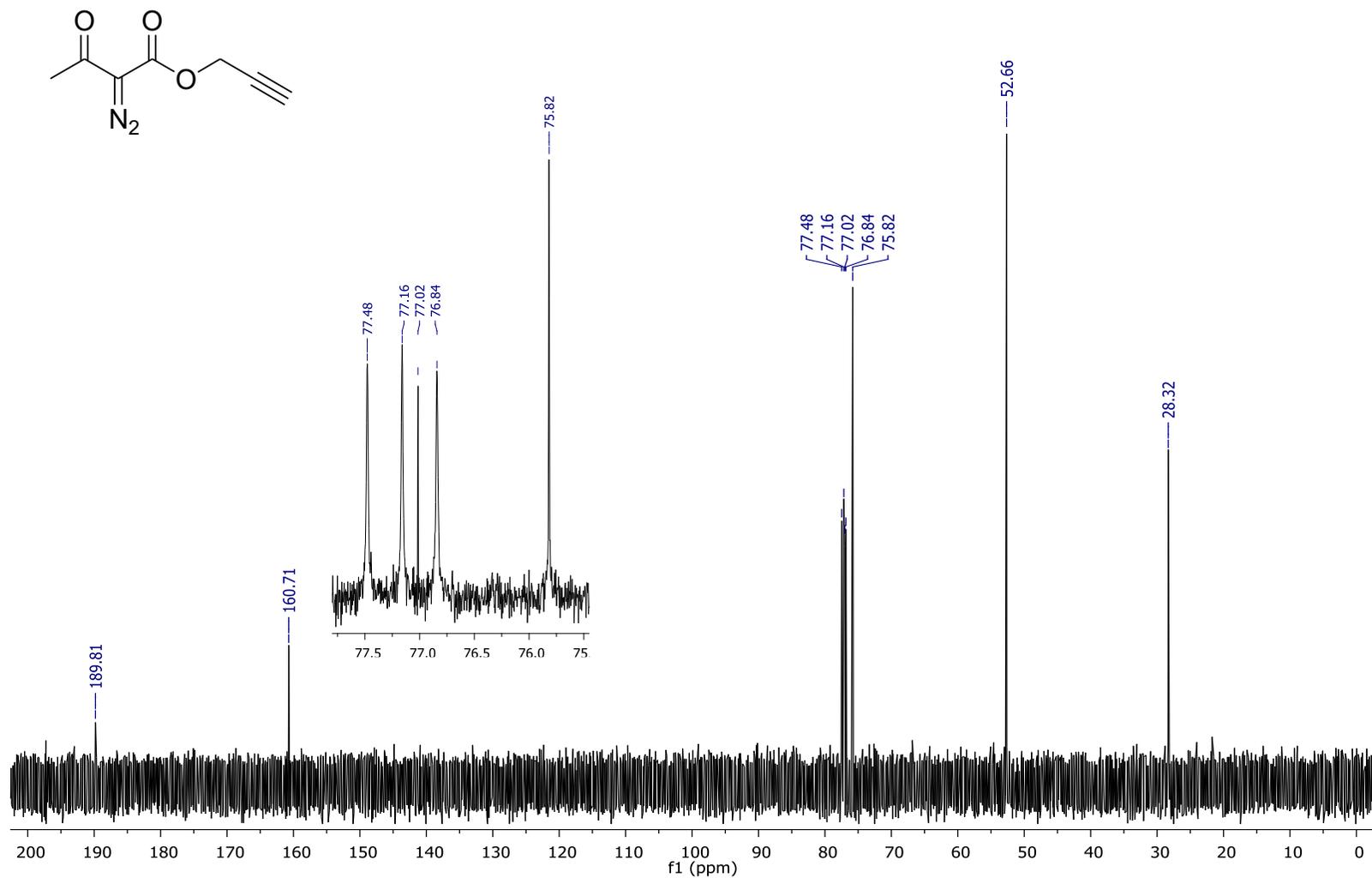
Apêndice 17 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**10f**).



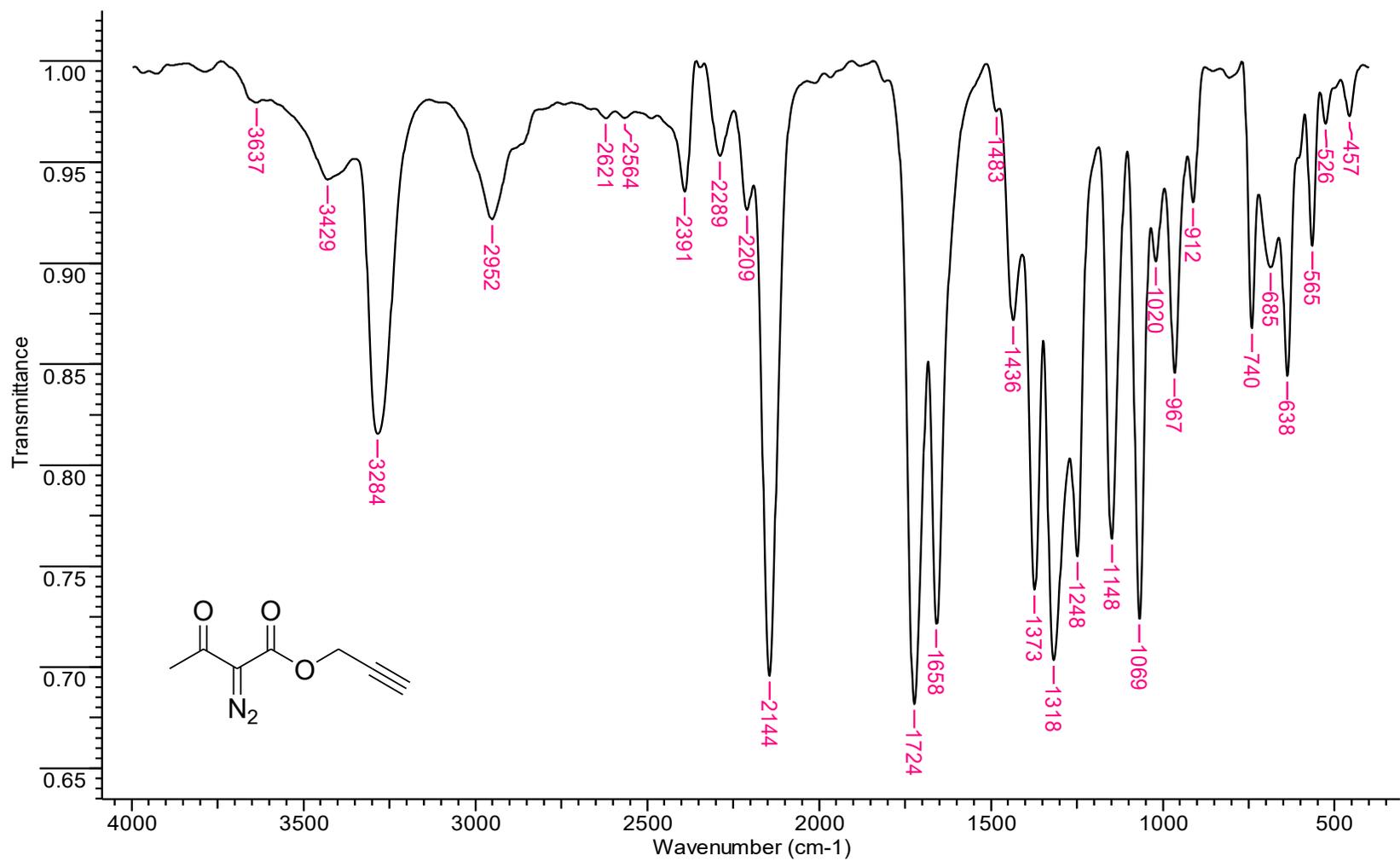
Apêndice 18 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**10f**).



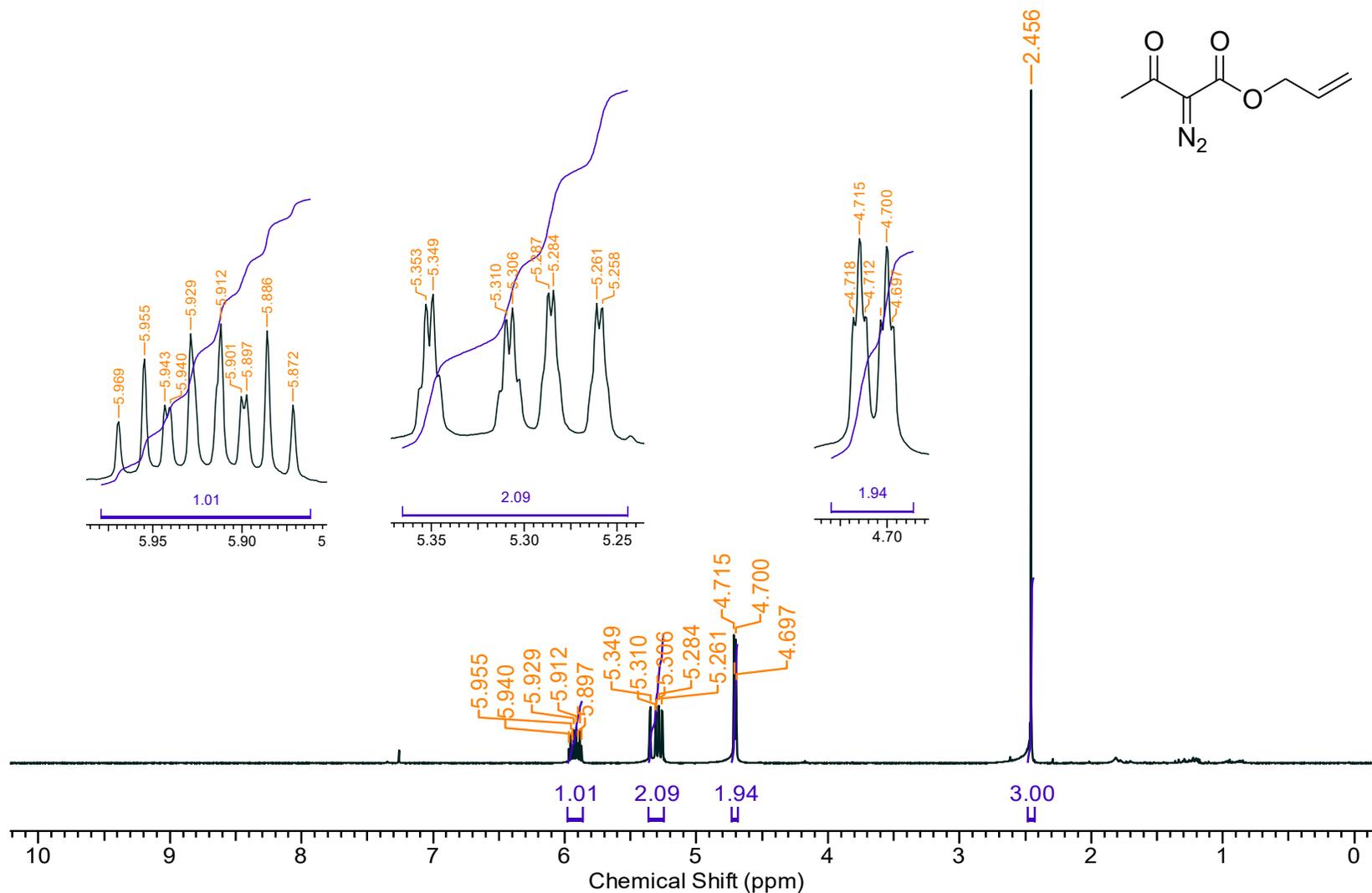
Apêndice 19 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxobutanoato de propargila (10g).



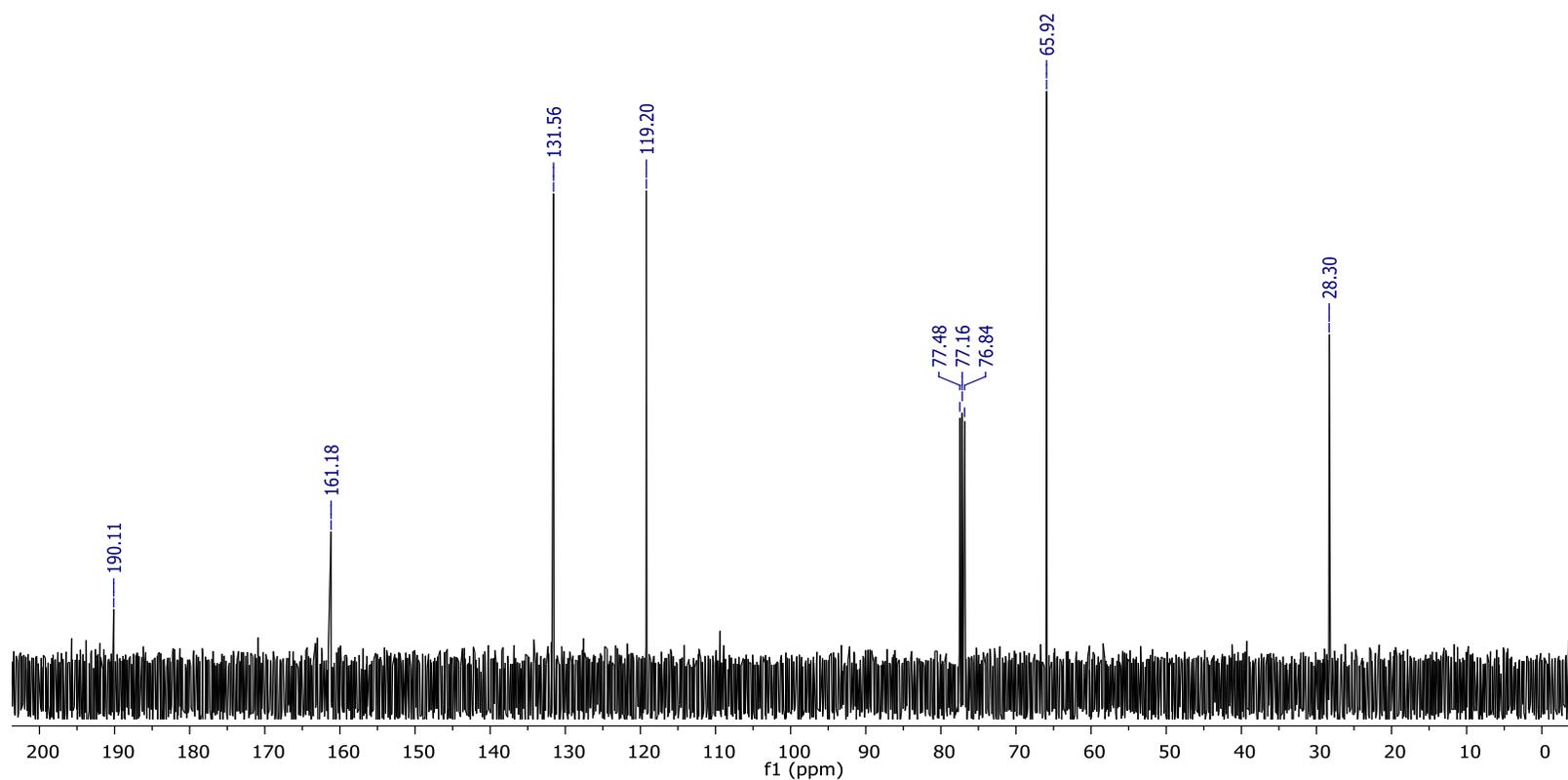
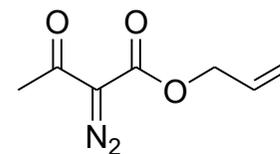
Apêndice 20 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-oxobutanoato de propargila (10g).



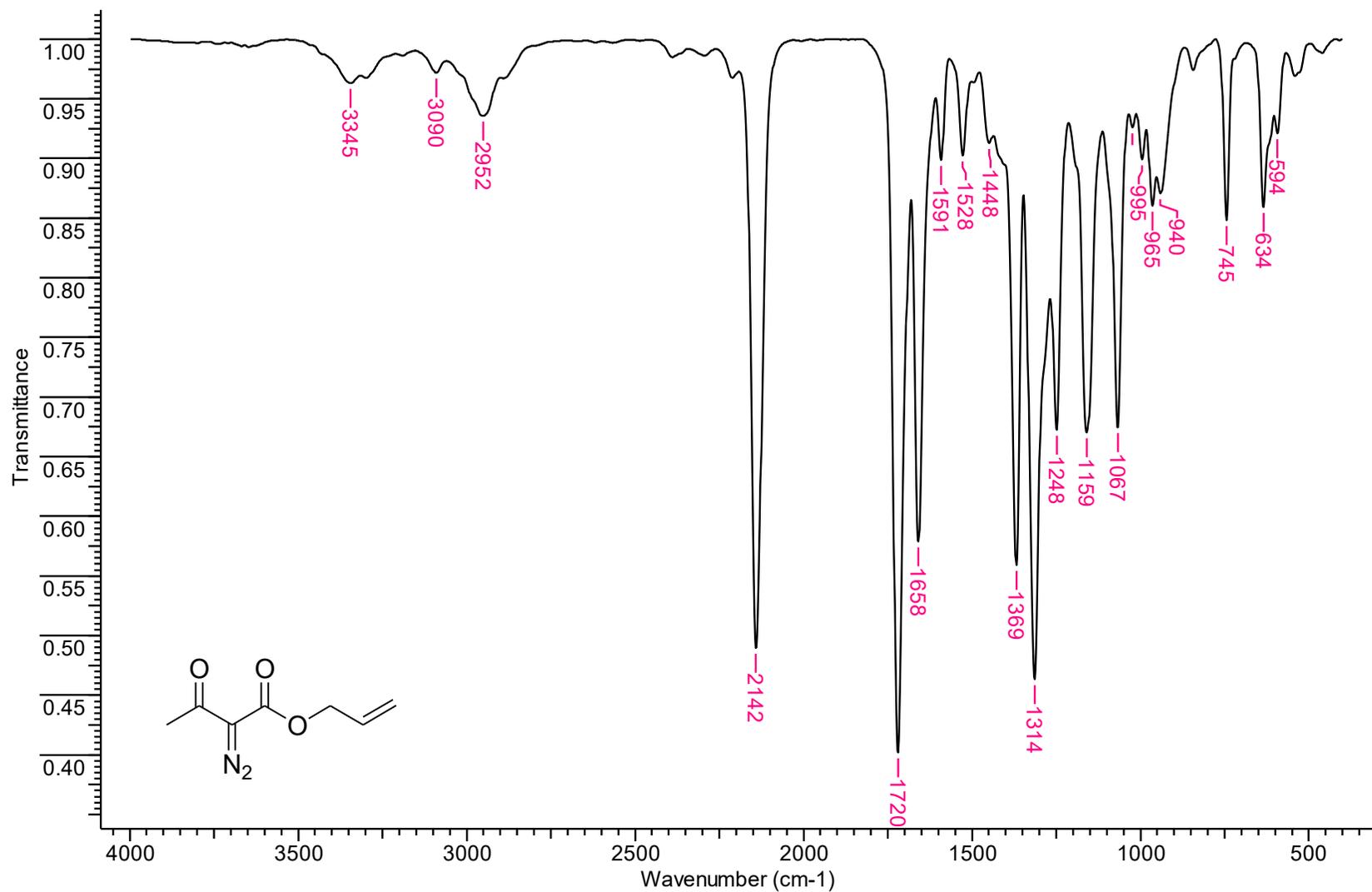
Apêndice 21 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-oxobutanoato de propargila (10g).



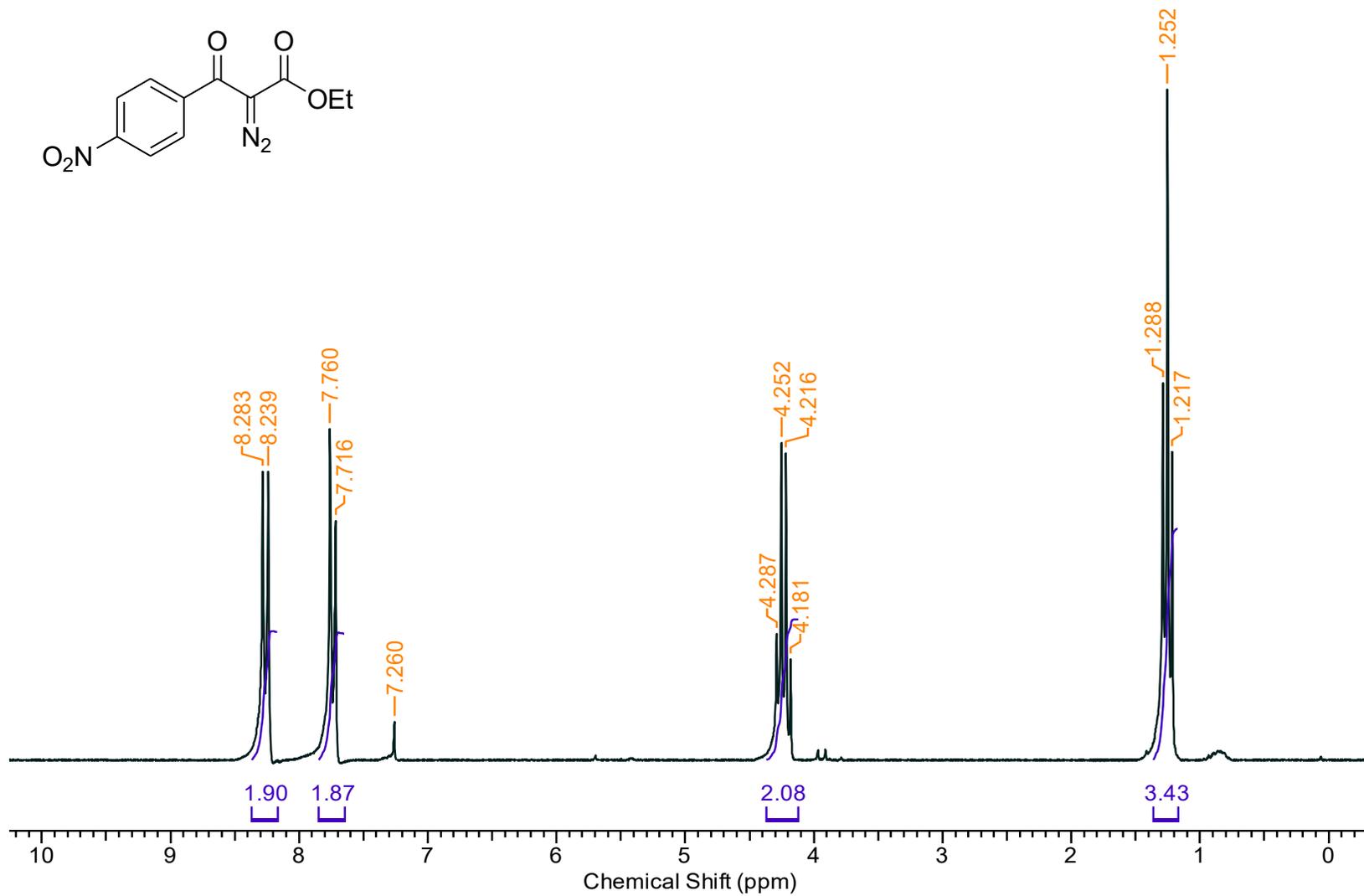
Apêndice 22 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-oxobutanoato de alila (10h).



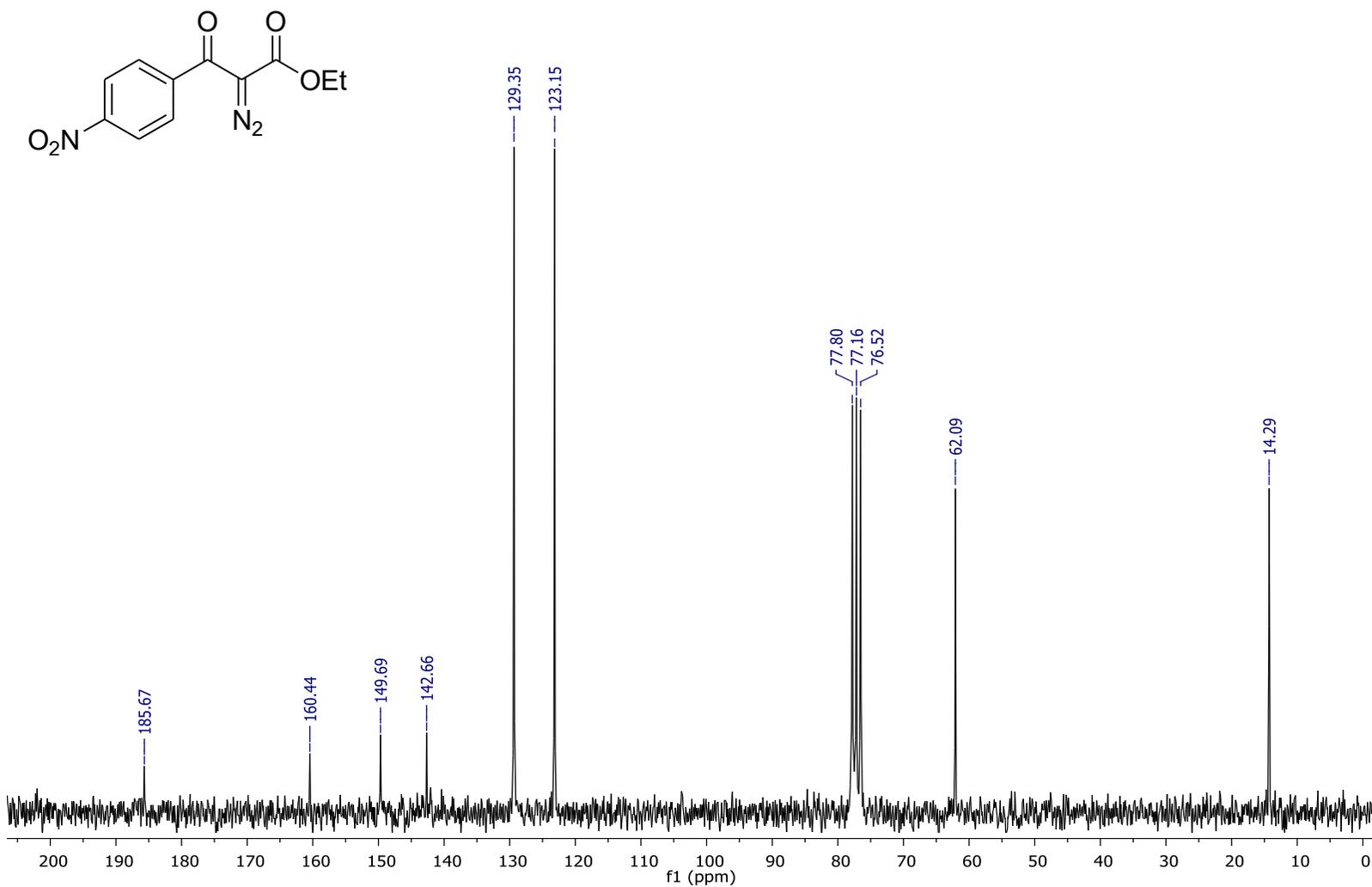
Apêndice 23 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-3-oxobutanoato de alila (**10h**).



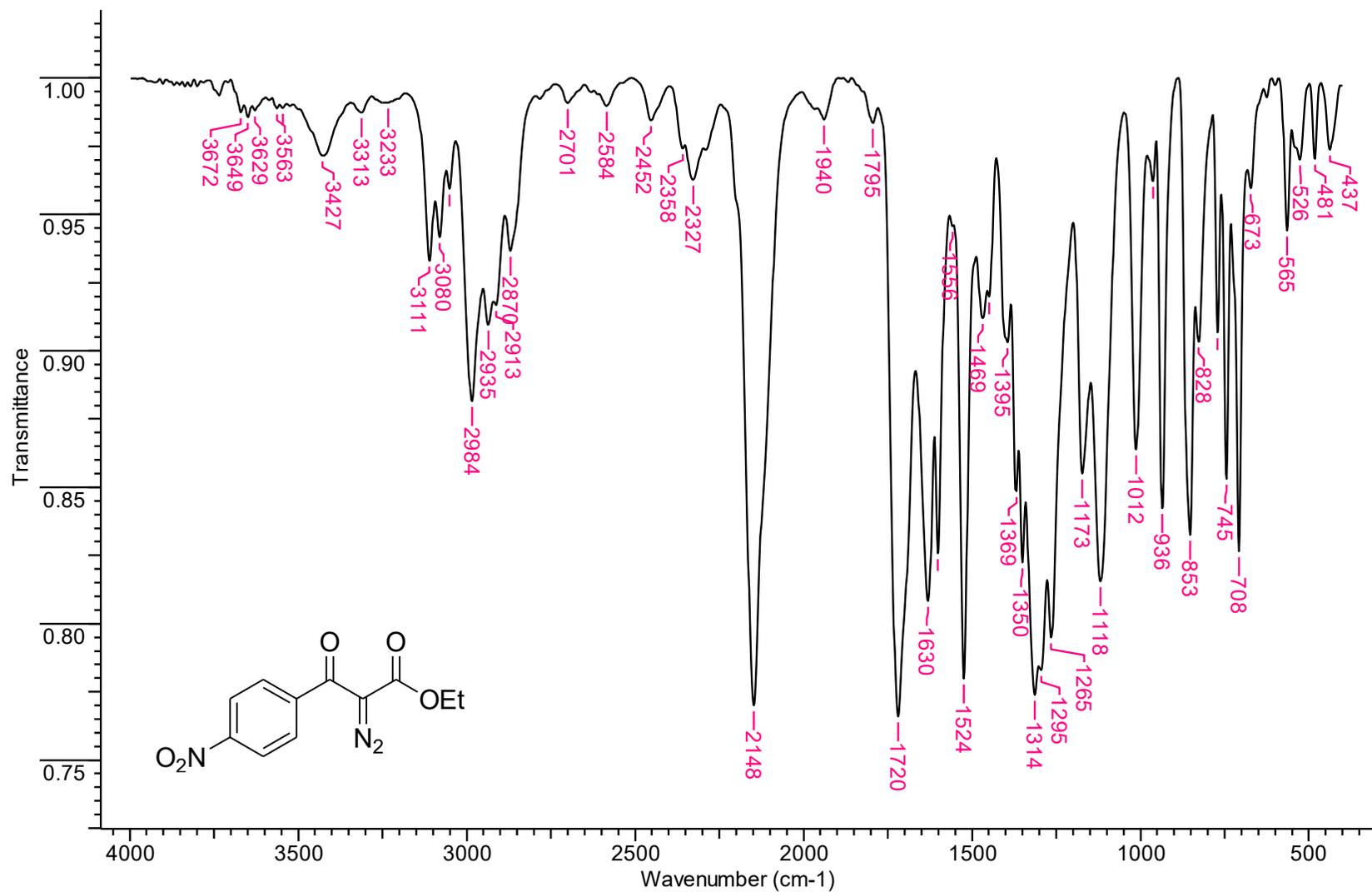
Apêndice 24 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-oxobutanoato de alila (**10h**).



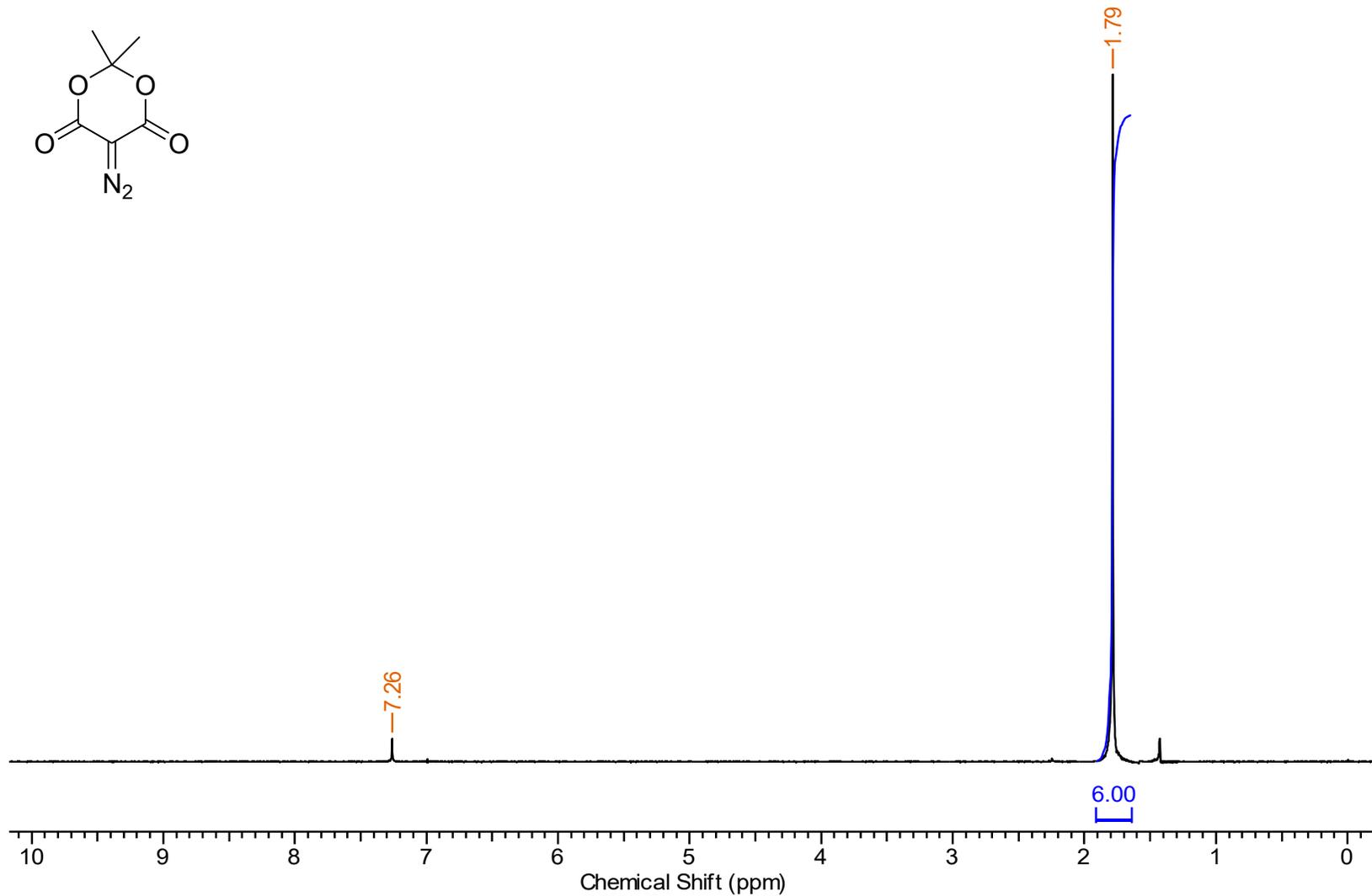
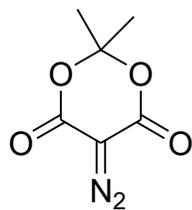
Apêndice 25 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila (10i).



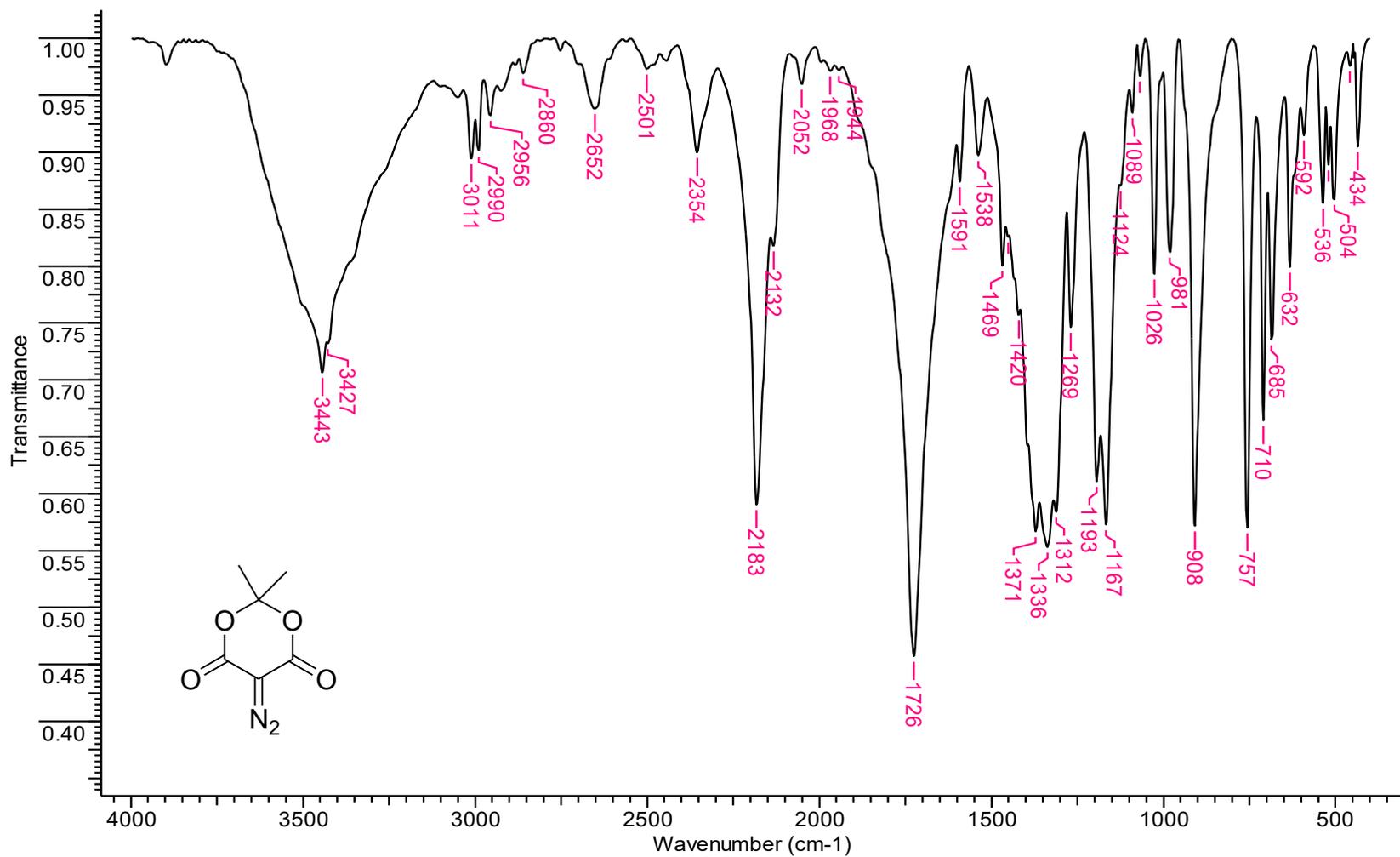
Apêndice 26 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila (10i).



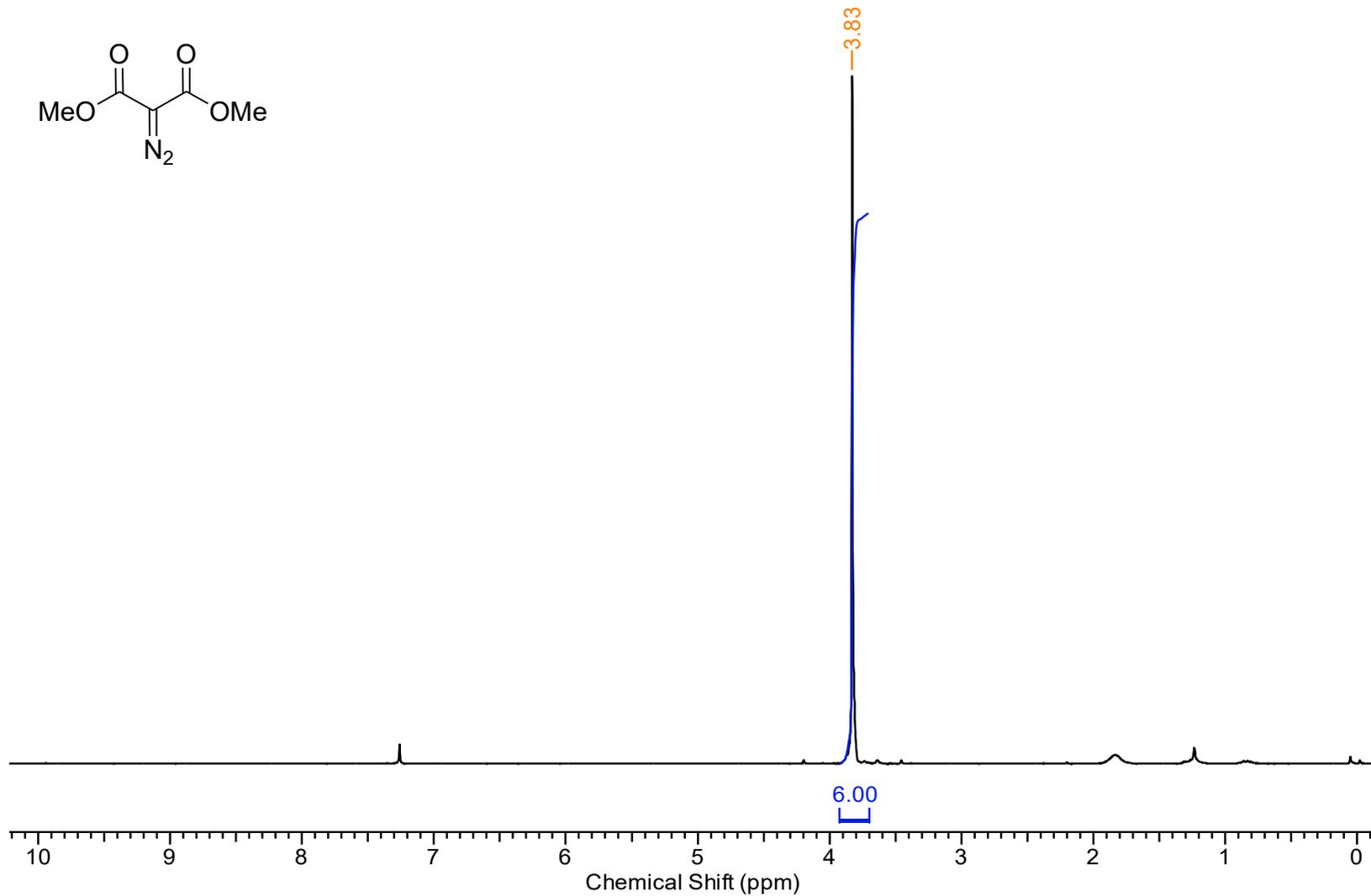
Apêndice 27 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila (10i).



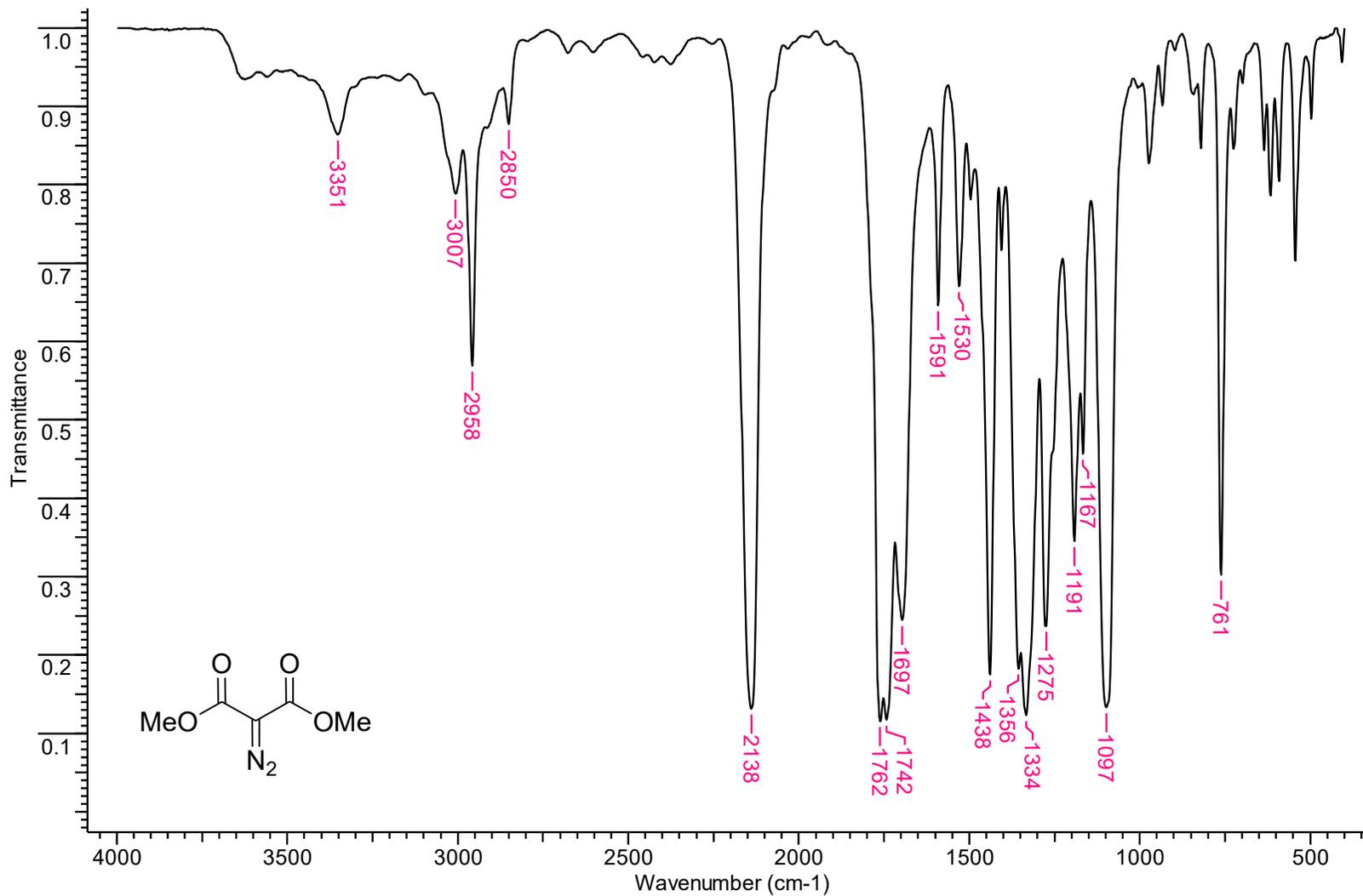
Apêndice 28 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 5-diazo-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10j).



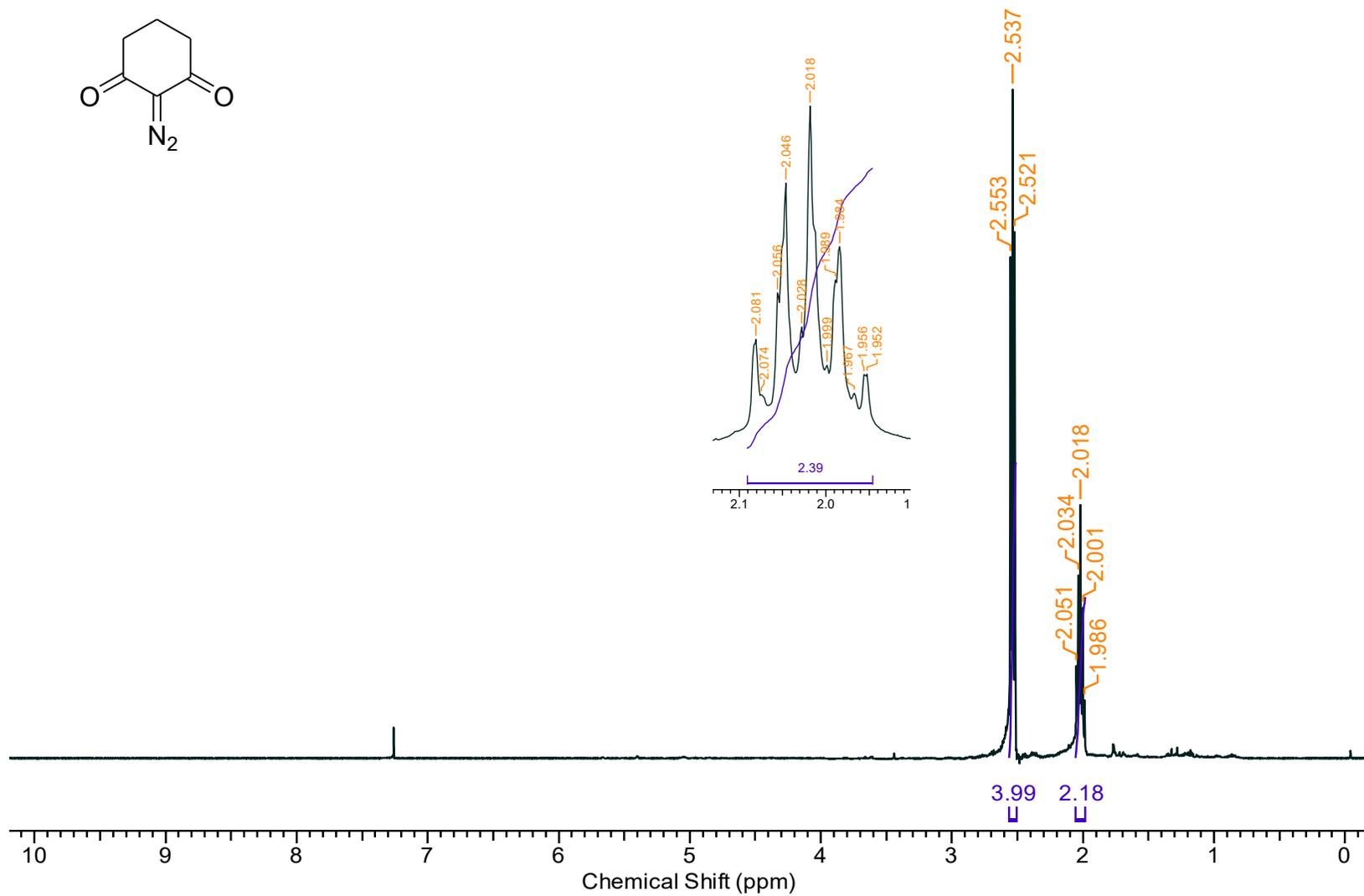
Apêndice 29 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 5-diazo-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10j).



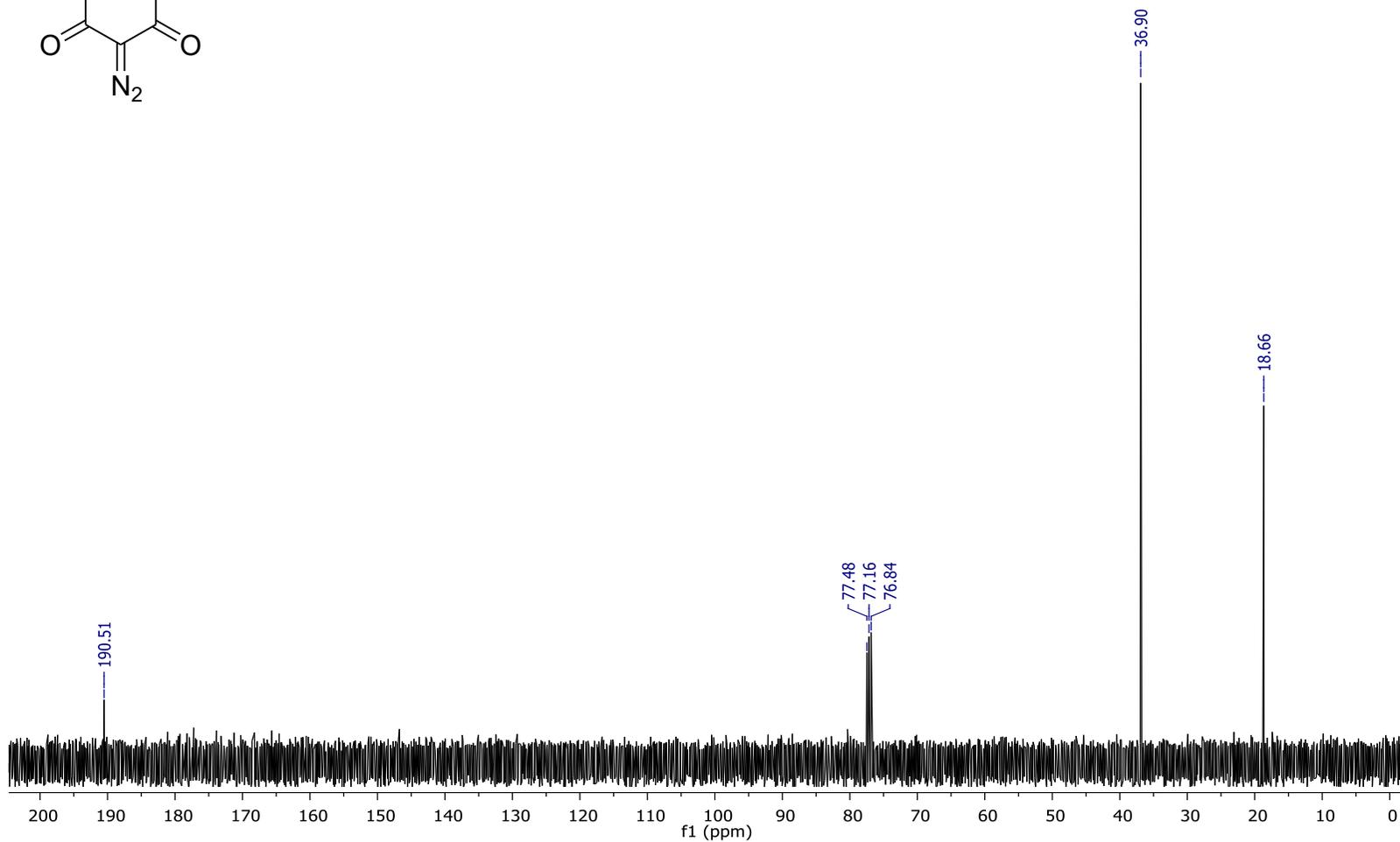
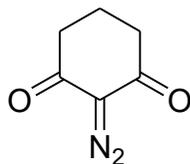
Apêndice 30 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-diazomaloanto de dimetila (**10k**).



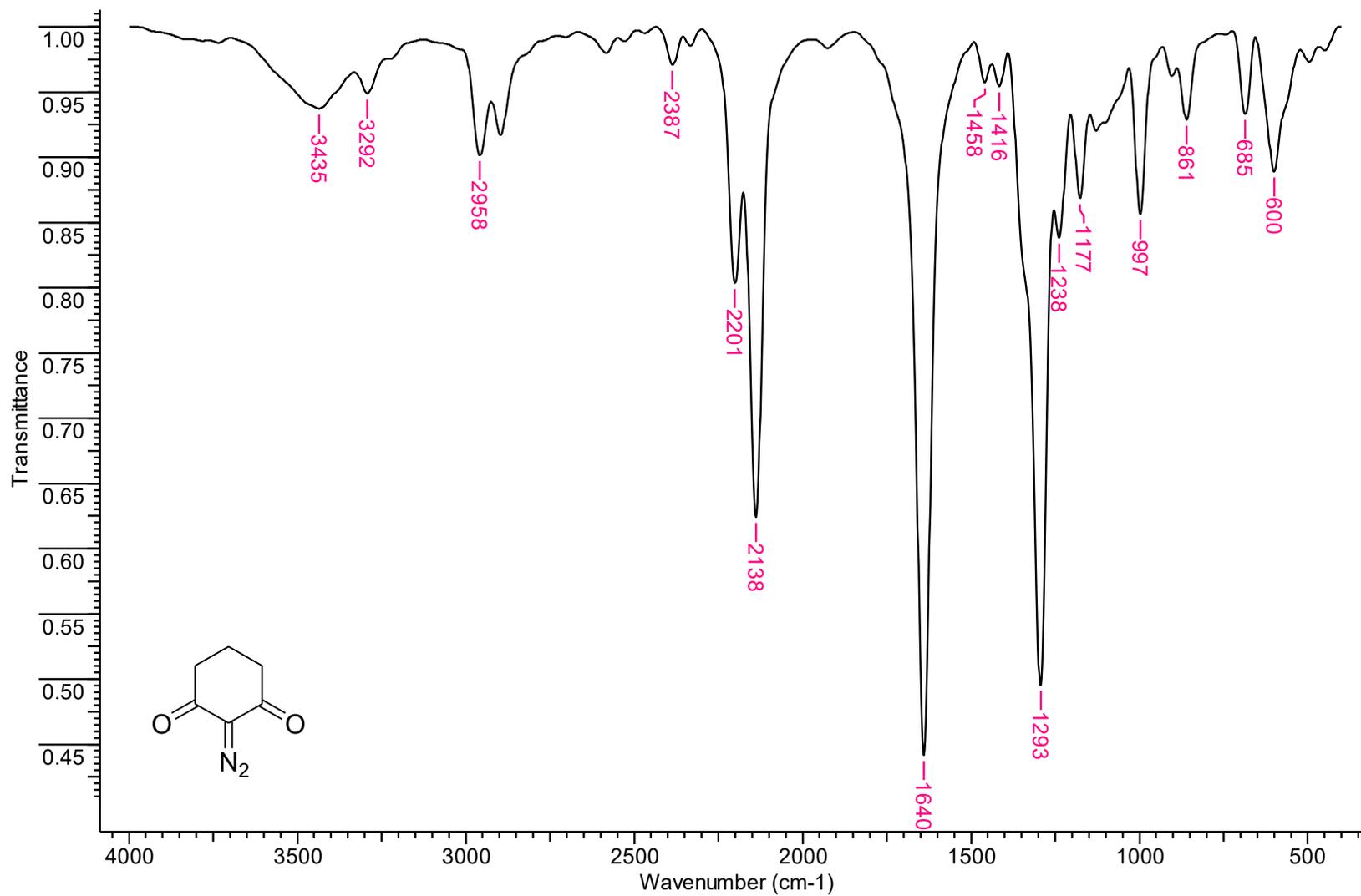
Apêndice 31 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazomaloanto de dimetila (**10k**).



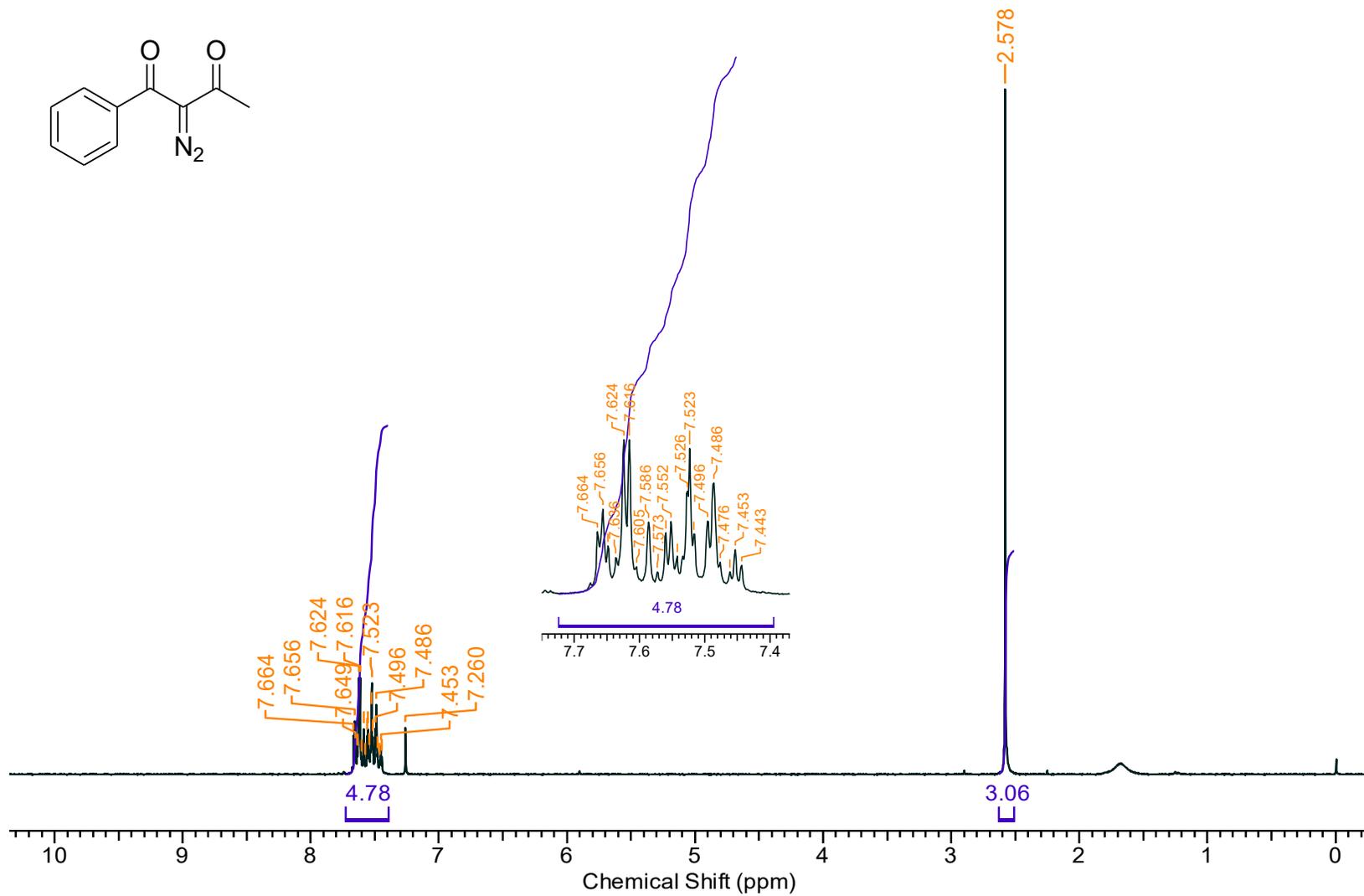
Apêndice 32 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-1,3-ciclohexanodiona (101).



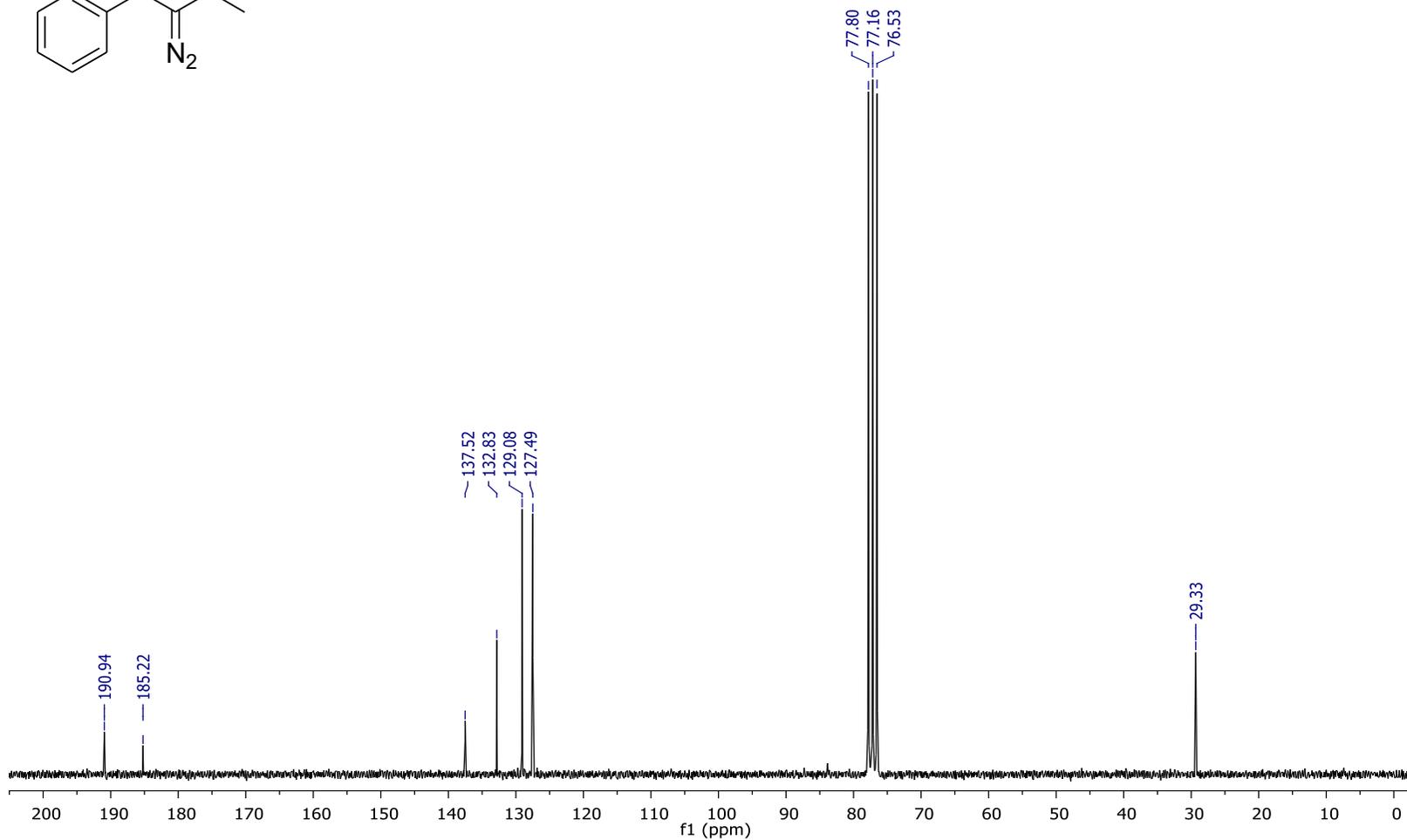
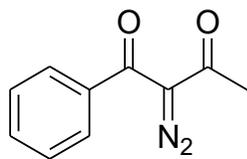
Apêndice 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-1,3-ciclohexanodiona (10I).



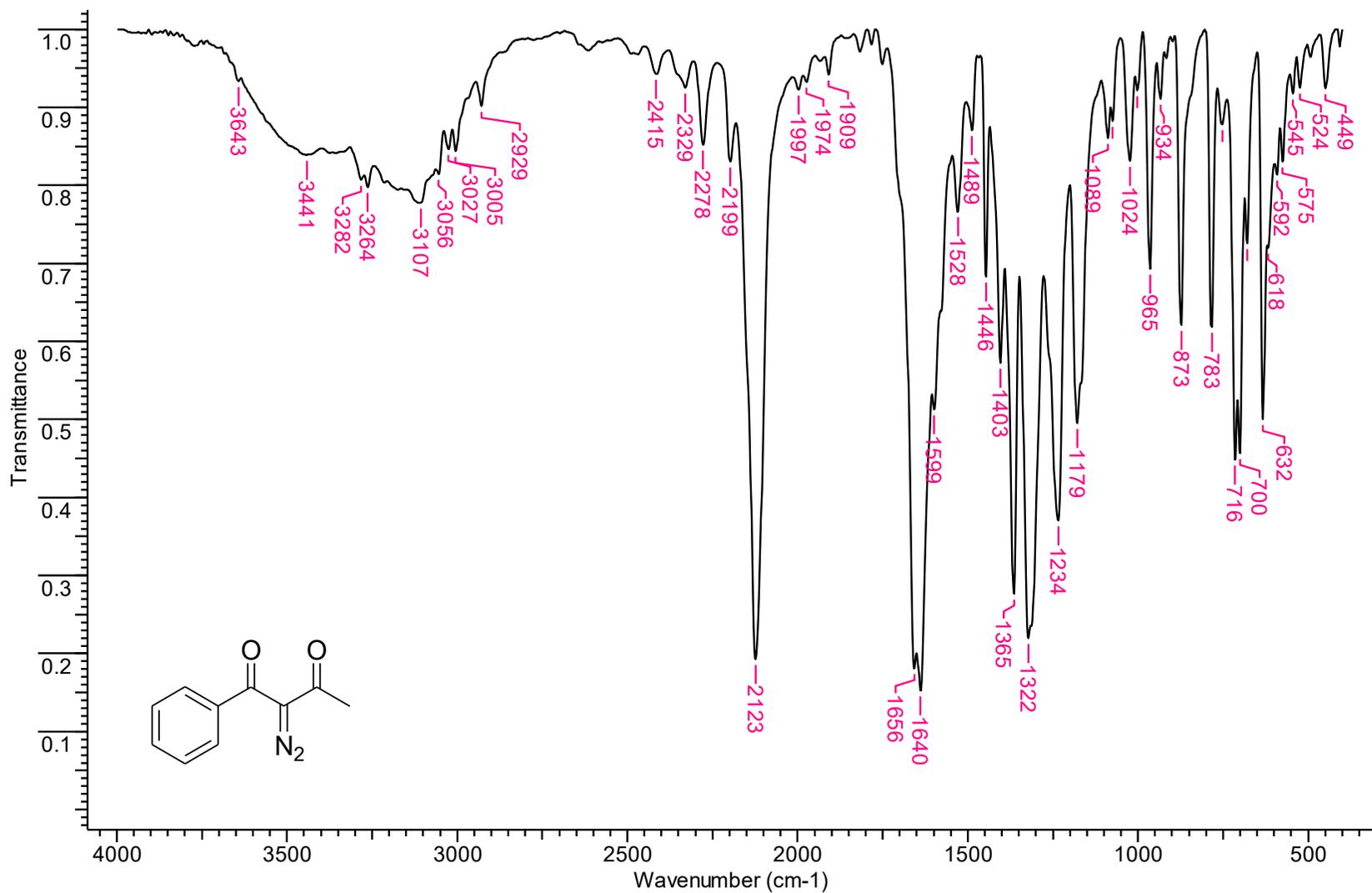
Apêndice 34 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-1,3-ciclohexanodiona (10I).



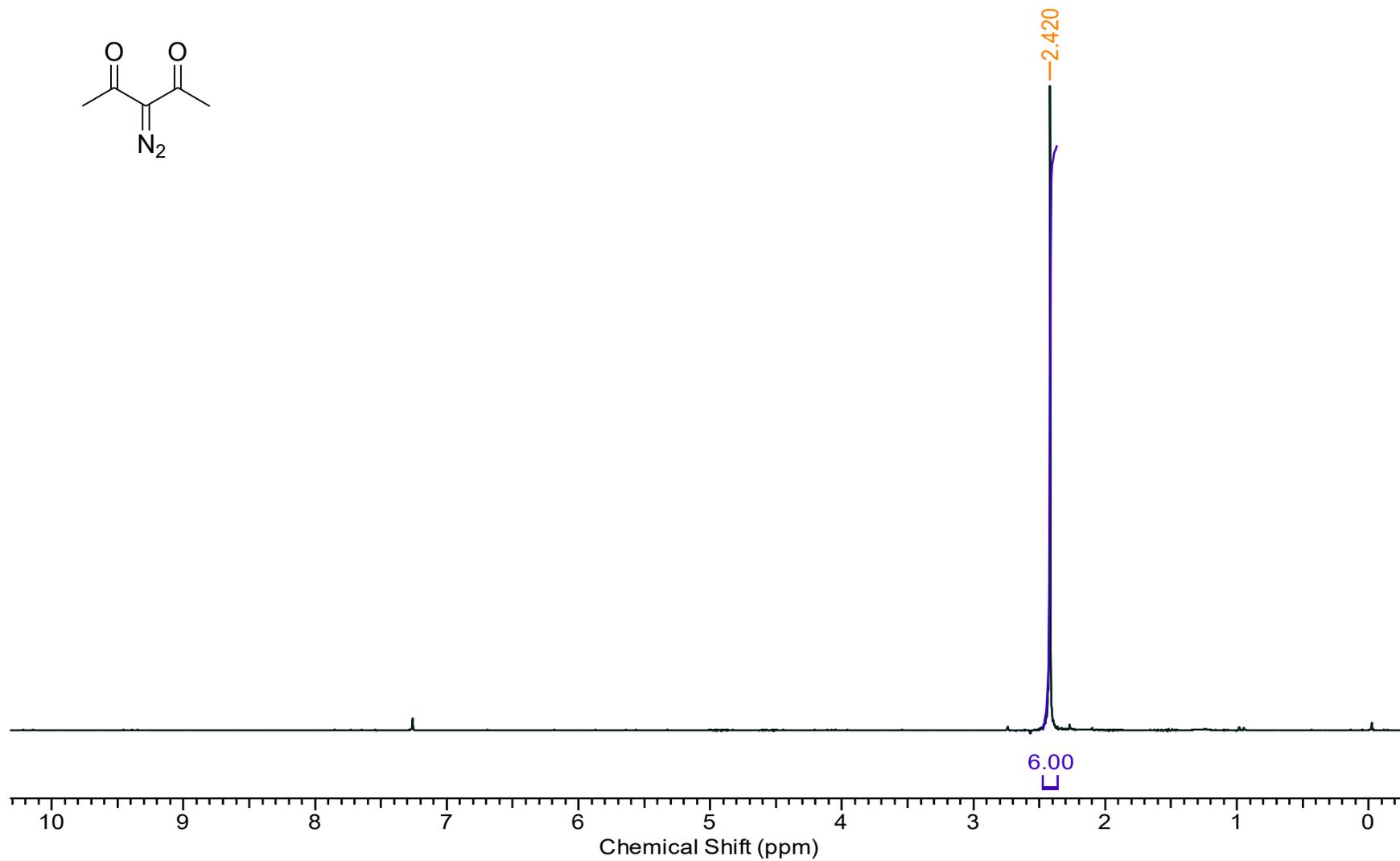
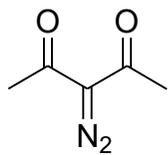
Apêndice 35 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-1-fenil-1,3-butanodiona (**10m**).



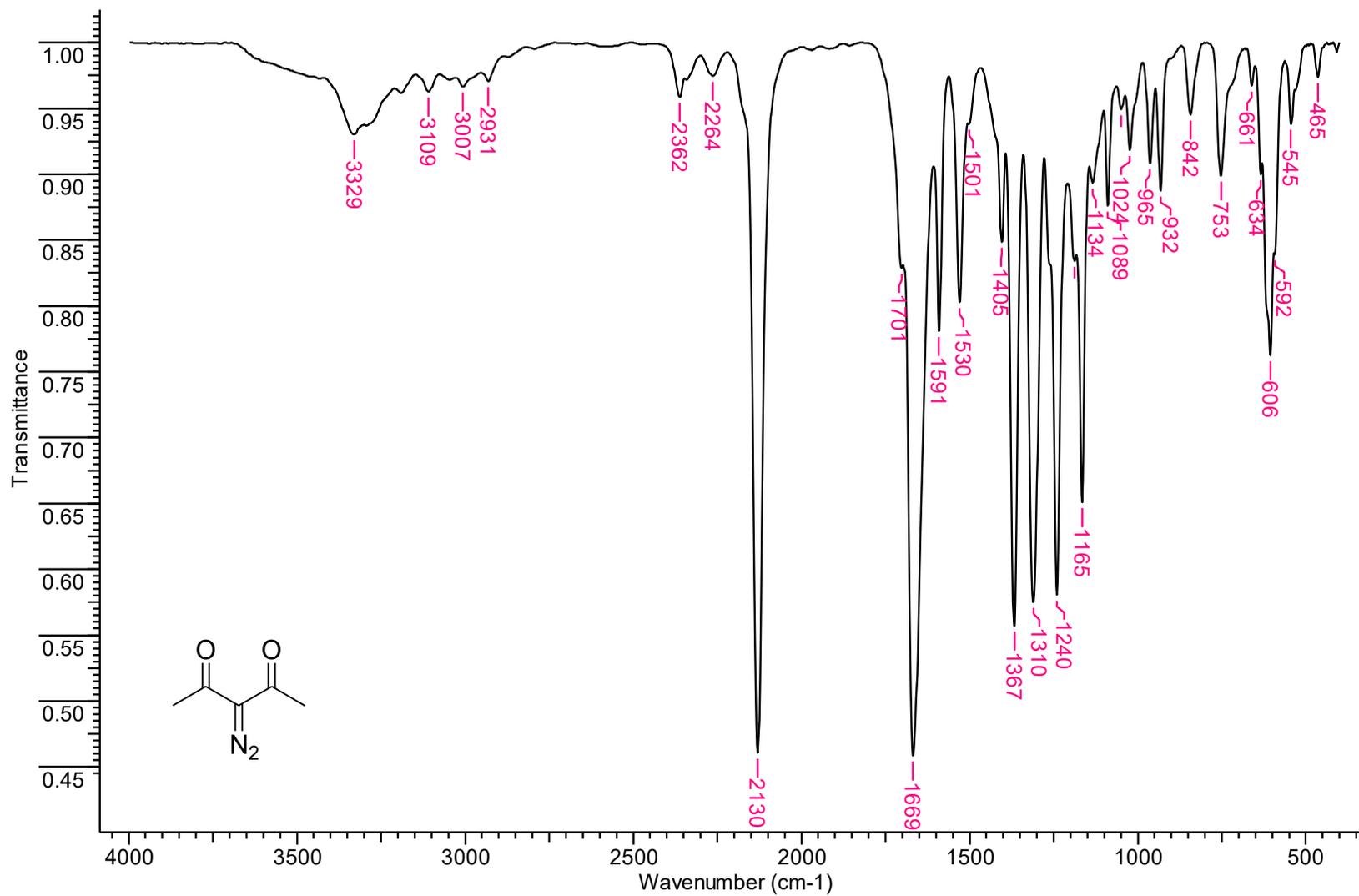
Apêndice 36 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-diazo-1-fenil-1,3-butanodiona (10m).



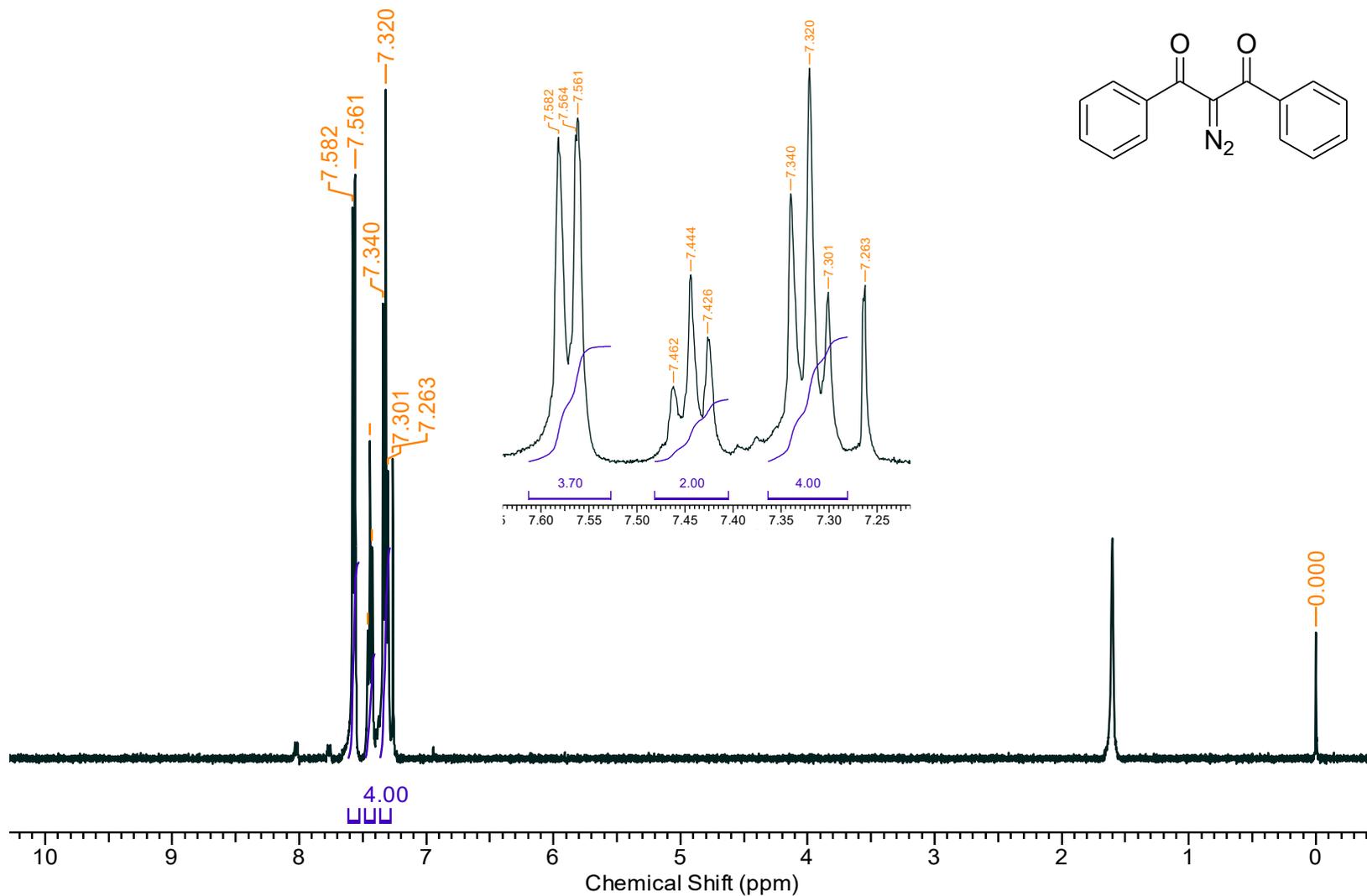
Apêndice 37 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-1-fenil-1,3-butanodiona (**10m**).



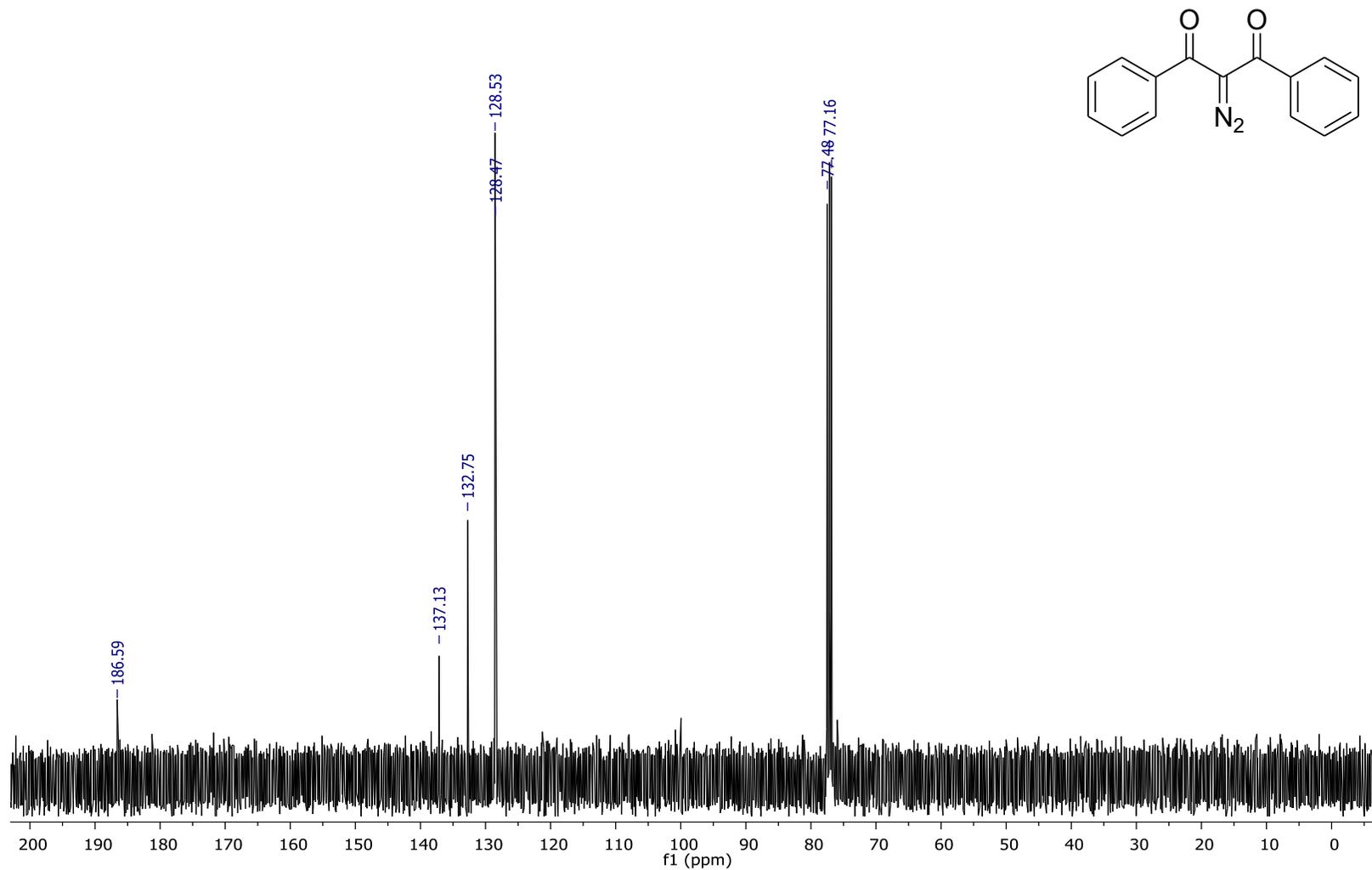
Apêndice 38 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-diazo-2,4-pentanodiona (**10n**).



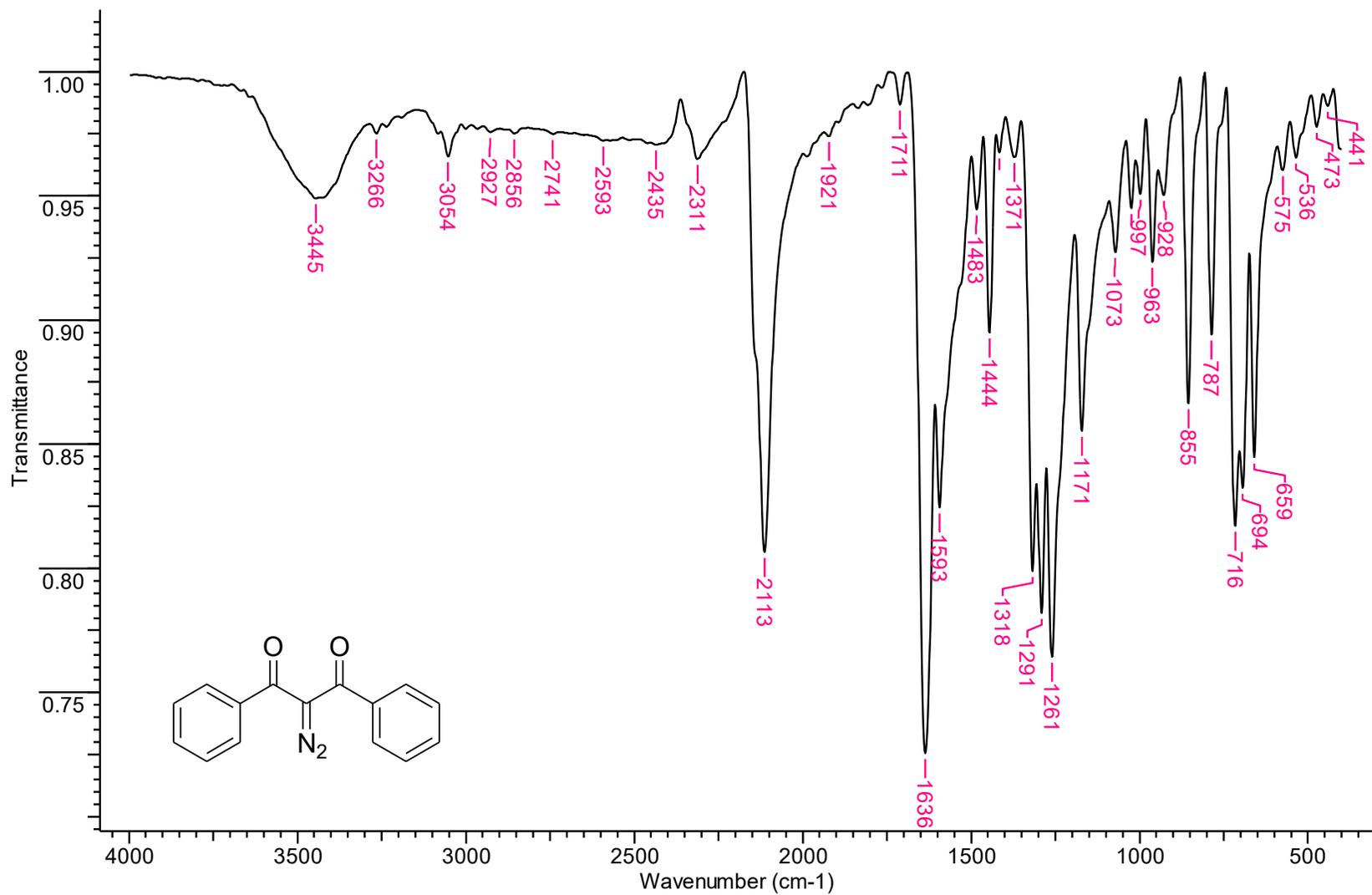
Apêndice 39 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 3-diazo-2,4-pentanodiona (**10n**).



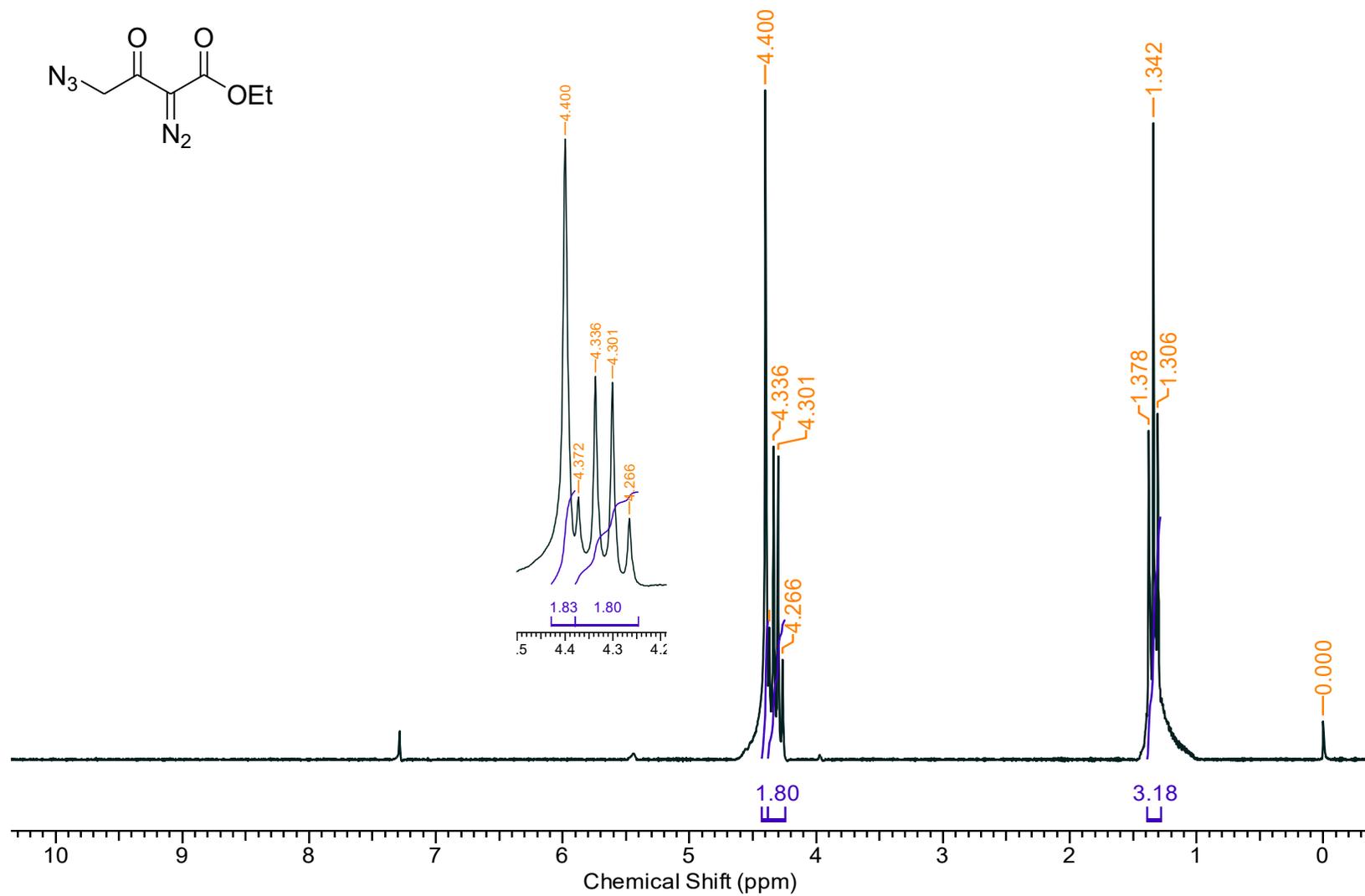
Apêndice 40 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-1,3-difenil-1,3-propanodiona (**10o**).



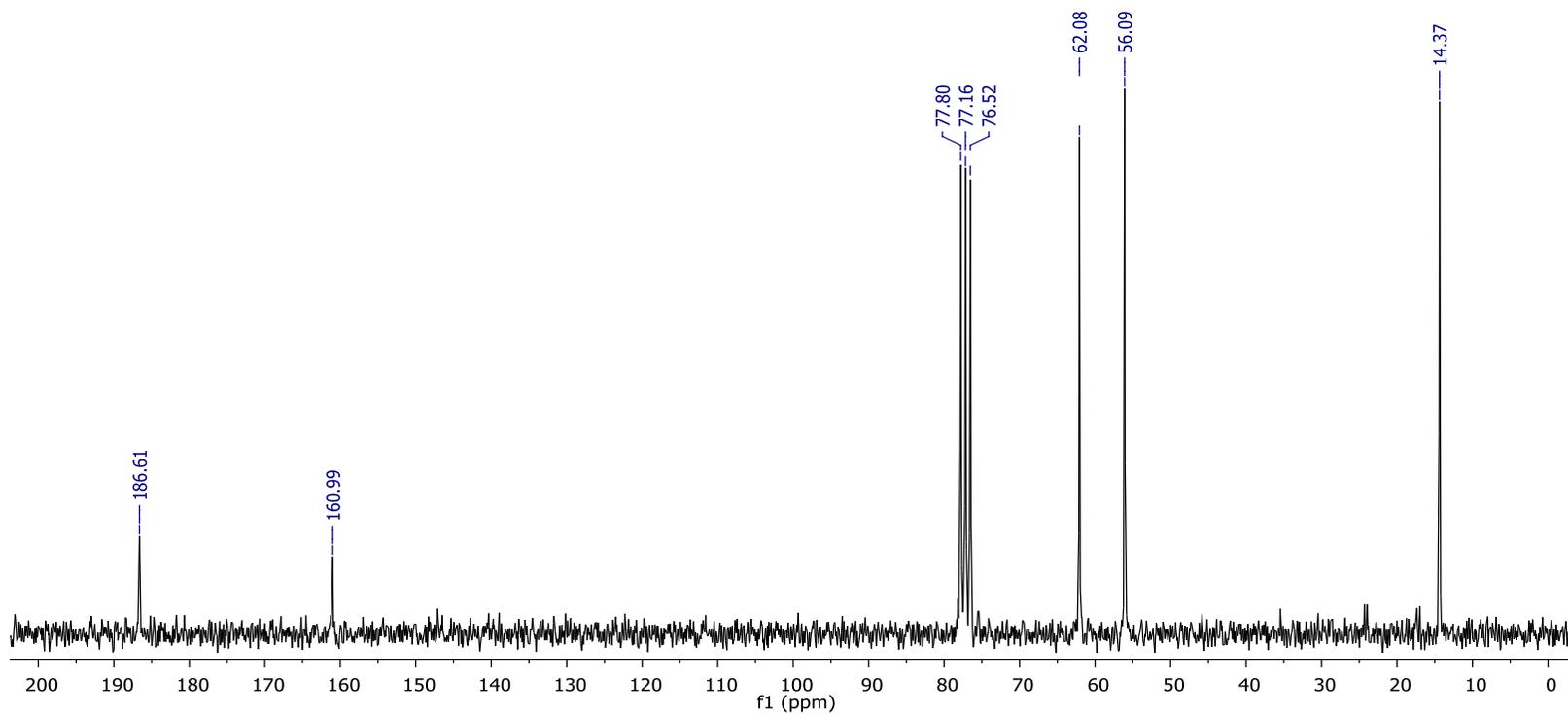
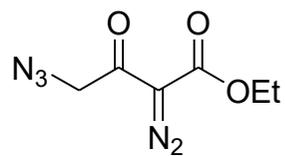
Apêndice 41 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-diazo-1,3-difenil-1,3-propanodiona (**10o**).



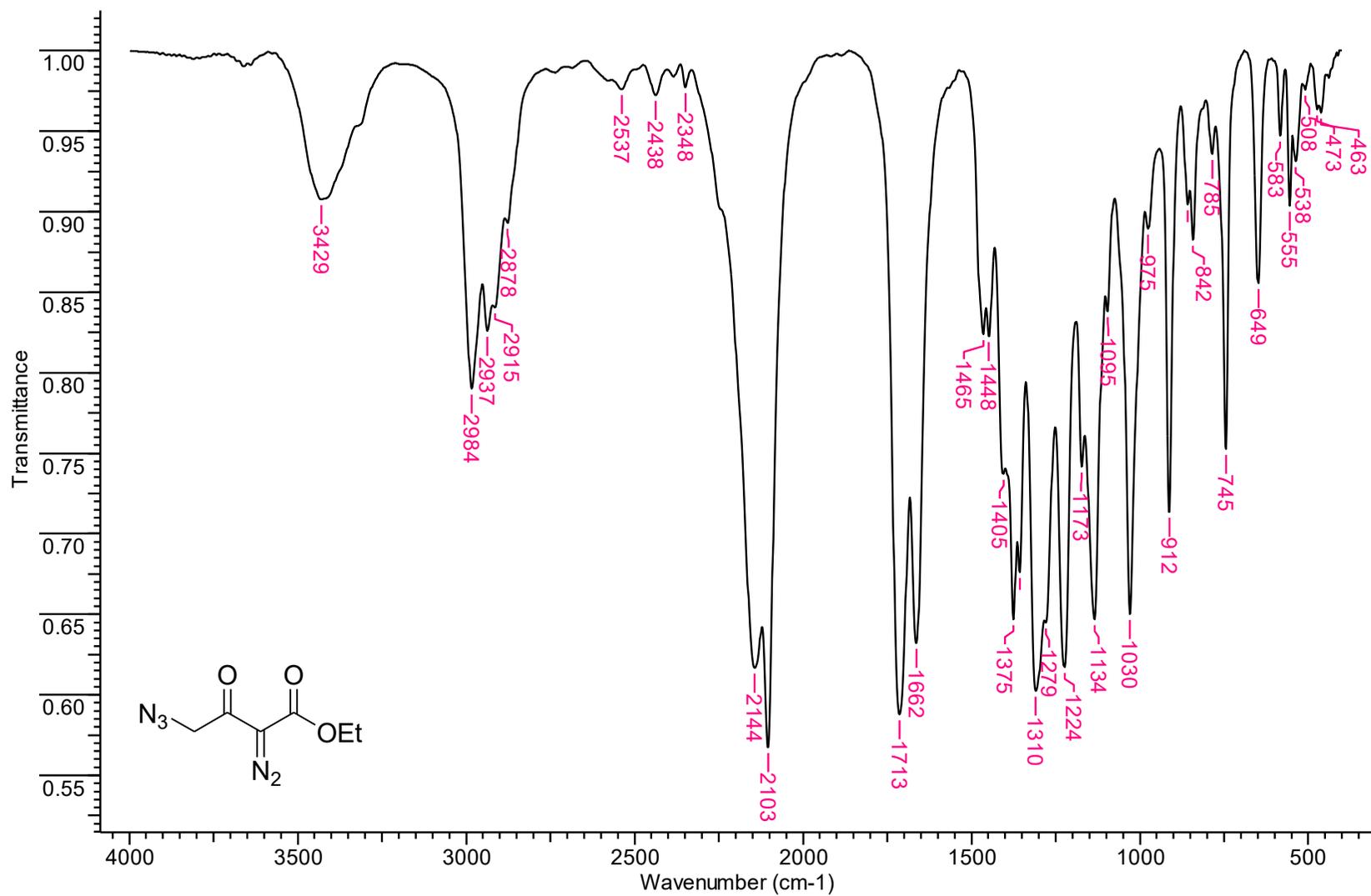
Apêndice 42 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-diazo-1,3-difenil-1,3-propanodiona (**10o**).



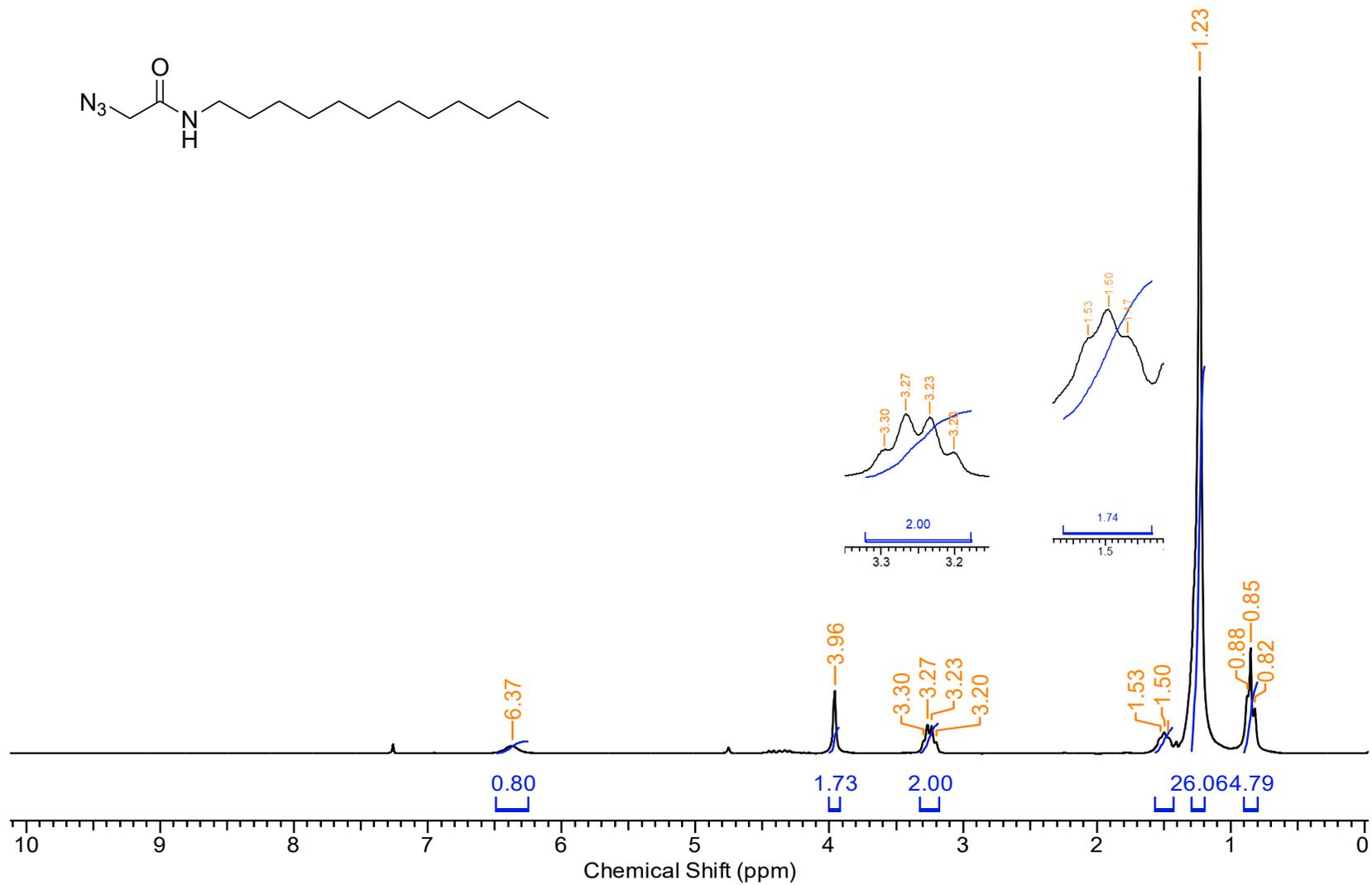
Apêndice 43 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do γ -azido- α -diazo- β -oxobutanoato de etila (33).



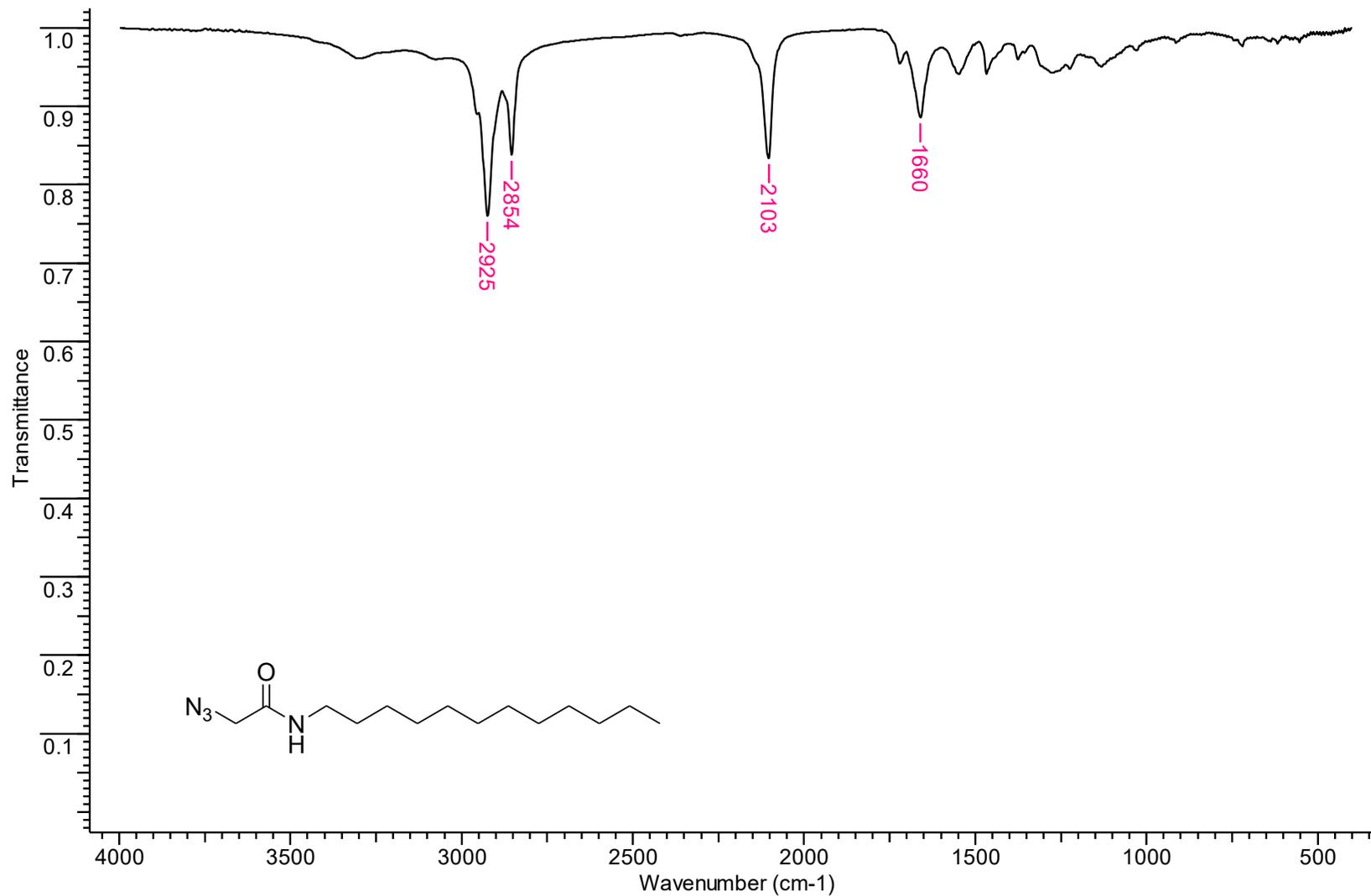
Apêndice 44 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do γ -azido- α -diazo- β -oxobutanoato de etila (33).



Apêndice 45 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do γ -azido- α -diazo- β -oxobutanoato de etila (**33**).



Apêndice 46 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do 2-azido-*N*-dodecilacetamida (**38**).



Apêndice 47 – Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do 2-azido-*N*-dodecilacetamida (**38**).