

Inês Sabioni Resck

Departamento de Química - Universidade de Brasília - 70910-900 - Brasília - DF

Recebido em 24/9/93; cópia revisada em 10/3/94

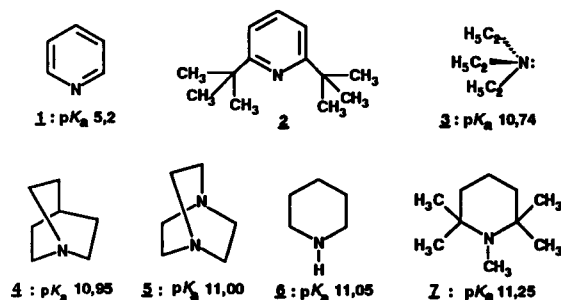
Presently, the phosphazene bases are the strongest nitrogen bases. In comparison to other strong, neutral (uncharged) known bases, for instance, amidines and guanidines, or the metallic bases, they have furnished better results in E2 elimination and generation of nucleophiles for S_N2 alkylation. Other applications, such as, the use of polymer bound bases, phase-transfer catalysis, "naked" fluoride ion, chiral bases, etc., are also described.

Keywords: nitrogen bases; phosphazenes; super bases.

INTRODUÇÃO

Os compostos poliaminofosfazenos apresentam grupos funcionais amino (-NR₂) e fosfazeno (-N=P<) em suas estruturas e, atualmente, são considerados as bases nitrogenadas mais fortes (pK_a 27-45 em CH₃CN)¹⁻³. Examinando a literatura sobre essas bases, constatou-se que havia uma bibliografia dispersa e apenas uma revisão alemã sobre o assunto¹, tornando-se assim oportuno, reuni-las e divulgá-las através de um artigo à comunidade científica.

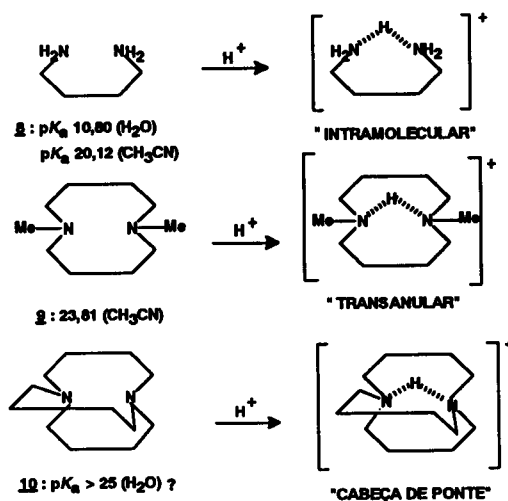
As bases nitrogenadas, neutras, ou seja, não iônicas, tais como, piridina (1); 2,6-di-t-butilpiridina (2); trietilamina (3); quinuclidina (4); DABCO (5); piperidina (6) e 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (7) são bases convencionais, há muito tempo empregadas em síntese orgânica, de acordo com a basicidade ou seletividade desejada³.



Bases convencionais (1 - 7)

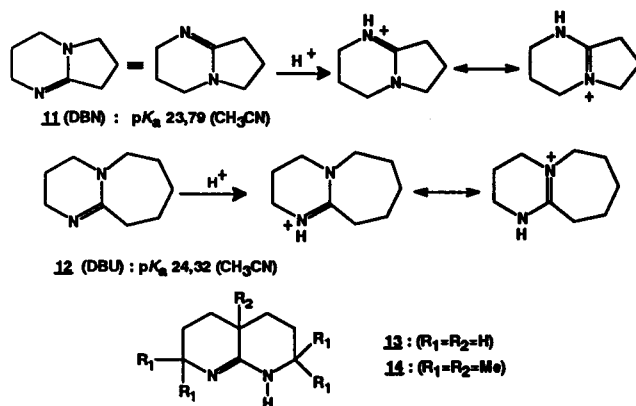
Utilizadas como catalisadores ou reagentes em reações químicas que exijam condições brandas, as bases nitrogenadas, em geral, se caracterizam por apresentar grande afinidade por prótons devido a fatores estruturais, tais como, tensão molecular ou angular, impedimento estérico ou efeito mesomérico³. Baseando-se, portanto, nesses efeitos estruturais e na forma de captura de prótons, essas bases foram classificadas em dois grupos principais: bases que formam quelatos (complexos cíclicos), ilustrados pelos compostos (8-10) e bases que apresentam grupos amino e imino conjugados em suas estruturas, exemplificadas pelas amidinas, (11-14) e guanidinas, (15-20), nas quais o cátion se estabiliza através da distribuição de cargas sobre os átomos de nitrogênio¹.

Quanto às bases quelantes, observou-se que a basicidade dos compostos (8-10) aumenta ao fazerem pontes de hidrogênio

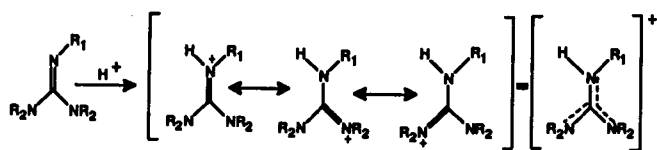


Bases quelantes (8 - 10) (Ref. 4 - 10)

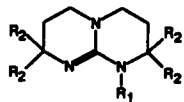
intramolecular, transanular e na cabeça de ponte, estabilizando o ácido conjugado correspondente com os nitrogênios assumindo a conformação "endo-endo"⁴. Embora as pontes adicionais nas bases (9 e 10) aumentem o valor do pK_a, a velocidade de protonação é diminuída, significando que essas bases não são cineticamente ativas, isto é, demoram a alcançar o equilíbrio ácido-base⁴.



Amidinas (11 - 14) (Ref. 11)



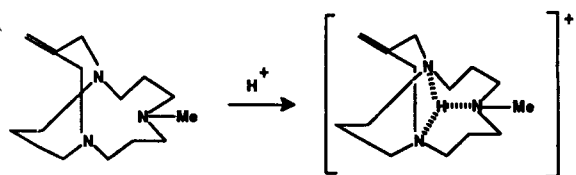
18: $R_1=H, R_2=Me$; pK_a 23,30 (CH_3CN); (TMG)
 19: $R_1=R_2=Me$; pK_a 25,00 (CH_3CN); (PMG)
 20: $R_1=R_2=iPr$; pK_a 19,80 (H_2O); (PIG)



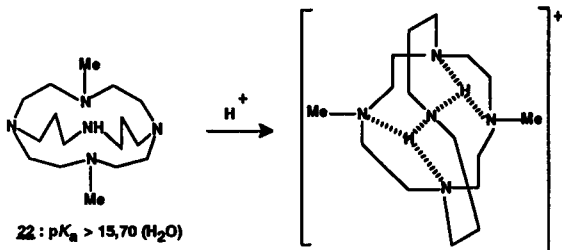
19: $R_1=R_2=H$; pK_a 25,96 (CH_3CN); (TBD)
 20: $R_1=Me, R_2=H$; pK_a 25,43 (CH_3CN); (MTBD)
 21: $R_1=H, R_2=Me$

Guanidinas (18 - 20) (Ref. 12)

Uma solução para aumentar essa baixa basicidade cinética, foi a introdução de mais alguns sítios básicos, como ilustrado, nos compostos (21 e 22), que se tornaram mais ativos cineticamente por conterem grupos básicos mais disponíveis ou menos impedidos para a transferência de prótons^{5,6}.



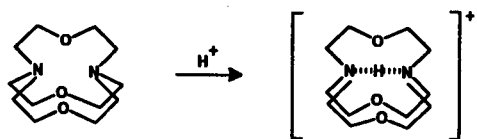
21: $pK_a > 13,50$ (H_2O)



22: $pK_a > 15,70$ (H_2O)

Bases quelantes com sítios básicos expostos e mais disponíveis (21 - 22)

No entanto, o composto criptando [1,1,1], (23), apesar de conter três funções etéricas na diamina e ter um pK_a elevado, é o mais lento cineticamente, quando comparado com as outras bases quelantes. Além disso, ao assumir a conformação "endo-endo" (23-H), o próton é mantido dentro da cavidade molecular, dificultando a aproximação do receptor de prótons, não sendo assim possível essa deprotonação sem que haja a destruição do criptando⁷.



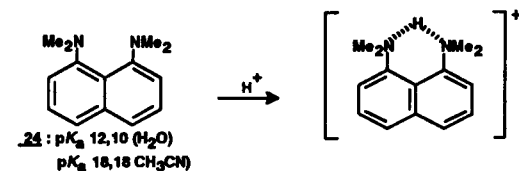
23: $pK_a > 16,80$ (H_2O)

23-H

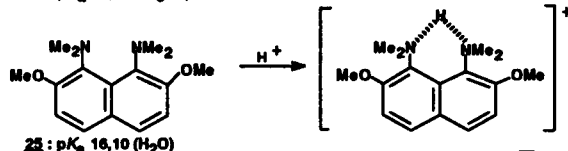
Criptando (23)

Por outro lado, nas "Esponjas de Prótons" (24-26), a ligação de hidrogênio intramolecular alivia a tensão molecular causada por substituintes nas posições "peri". Conseqüentemente, essas bases são bem mais fortes que a dimetilamila

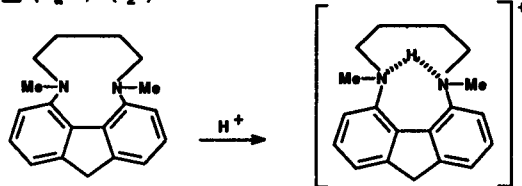
(pK_a 5,1 em H_2O), embora sejam consideradas muito lentas cineticamente⁸.



24: pK_a 12,10 (H_2O)
 pK_a 16,18 (CH_3CN)



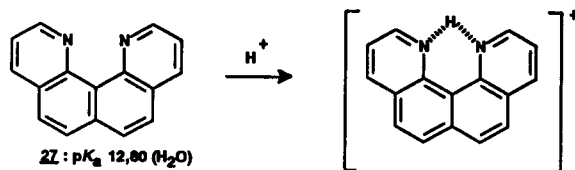
25: pK_a 16,10 (H_2O)



26: pK_a 14,10 (H_2O)

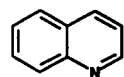
"Esponjas de Prótons" (24 - 26)

Em contraste, a nova "Esponja de Prótons" 27, na qual o par de nitrogênios estão forçadamente mais próximos devido à rigidez da estrutura, é mais ativa cineticamente, tendo um pK_a 12,8, 10^8 vezes maior do que o da quinolina (pK_a 4,91)^{8b,9}.



27: pK_a 12,80 (H_2O)

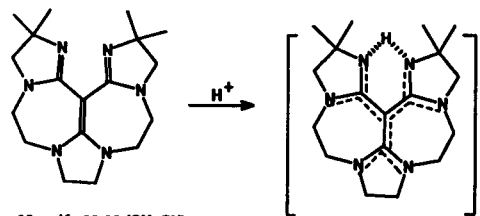
"Esponja de Próton" ativa cineticamente (27)



Quinolina

pK_a 4,91 (H_2O)

Similarmente, a base vinilamidínica (28), denominada de "gêmeos siameses", exibe uma elevada basicidade, explicada pela repulsão acima referida e pela planaridade do cátion correspondente¹⁰.

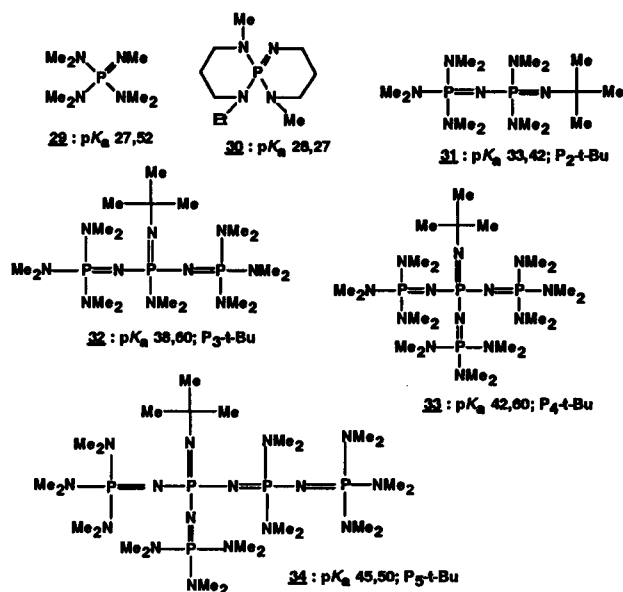


28: pK_a 30,03 (CH_3CN)

"Gêmeos Siameses" (28)

Apesar de existir um grande número de bases nitrogenadas quelantes^{4,10} somente algumas estabeleceram-se como bases auxiliares. Entre essas, destaca-se 1,8-bis (dimetilamino)

naftaleno 24, pouco nucleofílica e insensível à oxidação, sendo comercializada pela Aldrich. Visando obter bases fortes e ativas cineticamente, foram sintetizadas nos últimos anos substâncias, tais como, as amidinas¹¹ (11-14) e as guanidinas¹² (15-20), das quais são comercializadas pela Aldrich e Merck: DBU, DBN, TMG e PIG. Com esses mesmos objetivos, novas investigações para a obtenção de bases nitrogenadas, muito fortes, foram realizadas por um grupo de pesquisadores alemães, liderado pelo Dr. Schwesinger¹⁻³. Essas bases, os poli-aminofosfazenos (30-34), sintetizadas com matérias-primas acessíveis e baratas, foram idealizadas a partir de um conhecido fosfazeno (29)³.



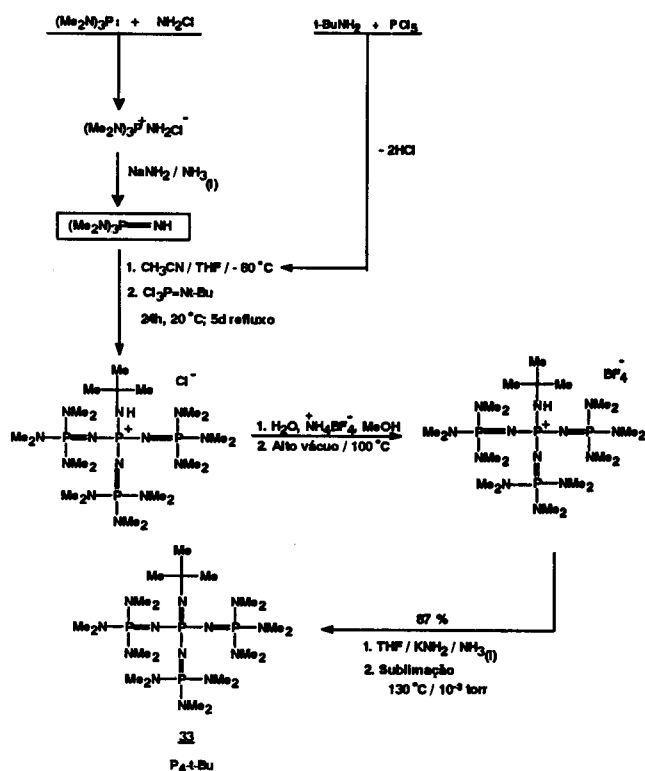
Fosfazenos (29 - 34)

Ao variar os grupos alquila, cada vez mais volumosos, assim como ao aumentar a série homóloga nos fosfazenos, foi possível elevar o valor do pK_a , como ilustrado pelos compostos (29-34). Os poli-aminofosfazenos são termicamente estáveis, cineticamente ativos, solúveis em solventes orgânicos comuns, resistentes à hidrólise básica e à oxidação, recuperáveis das misturas reacionais e regeneráveis a partir de seus sais, qualidades que os tornam muito aplicáveis^{2,3}.

Entre essas superbases, destaca-se a P_4 -t-Bu (33), fórmula molecular $C_{22}H_{63}N_{13}P_4$ e massa molar 633,73, premiada pela Fluka, em 1992, como Reagente do Ano. É um sólido cristalino (p. f. 207°C), incolor, estável até acima de 120°C, mas muito higroscópico, sendo comercializado como solução 1 molar em hexano^{2,13}.

P_4 -t-Bu apresenta pK_a 42,60, na escala de CH_3CN , o qual é 24 unidades maior do que o do 1,8-bis (dimetilamino) naftaleno (24; pK_a 18,18, em CH_3CN), ou do trietilamina (3; pK_a 18,50, em CH_3CN) e 18 unidades mais elevado que o do DBU (12; pK_a 24,32, em CH_3CN)¹³. Devido ao alto pK_a (42,60) do P_4 -t-Bu (33), não se pôde determiná-lo diretamente em CH_3CN (pK_a 44,00), que reage com o tampão, sendo assim necessário titulá-lo em THF e extrapolar o valor obtido para a escala de CH_3CN ².

O íon conjugado (P_4 -t-Bu.H⁺) é um ácido de Lewis "soft", podendo regenerar a base correspondente (33) ao reagir com KNH_2 ². Pode-se preparar esta superbase (33) na escala de 1 mol, com as substâncias $(Me_2N)_3P$ e $Cl_3P=N$ -t-Bu em sucessivas reações realizadas num mesmo frasco, de acordo com o Esquema 1 ilustrado abaixo^{2,14}.



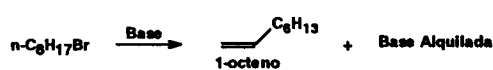
Esquema 1: Preparação de P_4 -t-Bu^{2,14}.

ALGUMAS APLICAÇÕES DE POLIAMINOFOSFAZENOS EM SÍNTESE ORGÂNICA

As pesquisas com os poli-aminofosfazenos são ainda recentes. Destacam-se, no entanto, algumas reações de eliminação e alquilação obtidas com resultados significativos quando comparados com os das bases convencionais (t-BuOK, t-BuOLi, t-BuLi, LDA, NaH, KH, etc.)¹⁻³.

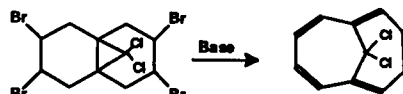
1. De-hidro-halogenação (E2) :

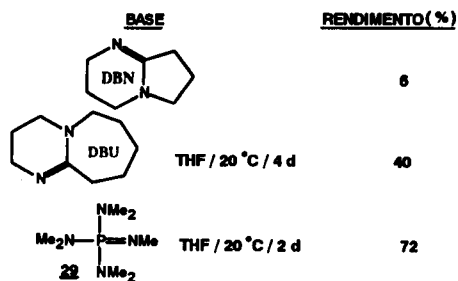
a) O alto impedimento estérico de P_4 -t-Bu (33) favorece a formação de 1-alcenos a partir de haletos primários, à temperatura ambiente, em excelente rendimento².



BASE / SOLVENTE	CONDIÇÕES	ALQUENO (%)	BASE ALQUILADA (%)
KO t-Bu / 18-COROONA-6	60 °C / 3 h	75	18
1,1 eq. P_3 -t-Bu (32)	70 °C / 5 h	74	18
1,1 eq. P_4 -t-Bu / THF	25 °C / 6 h	96	3

b) O fosfazeno 29, comparado às bases amidínicas DBN e DBU, fornece o anuleno (precursor de carbeno; termicamente instável) em razoável rendimento³.

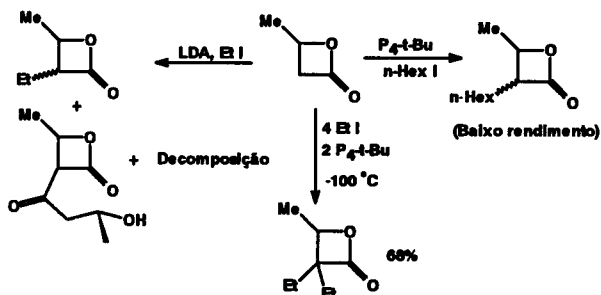




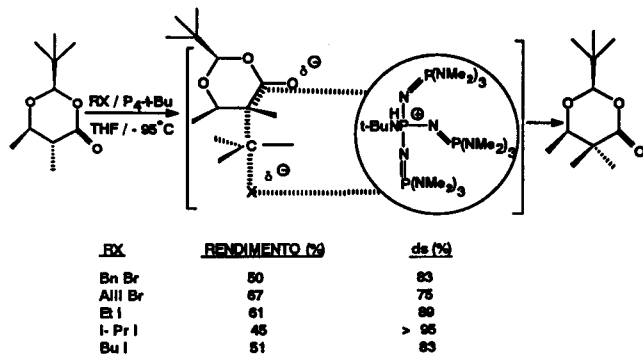
2. Alquilação (S_N2)

A alta basicidade, o tamanho volumoso e o caráter "soft" do cátion correspondente (PN-H⁺), aliado à boa solubilidade dessas bases em solventes não polares, mesmo à temperatura baixa (-80 a -100°C), os recomendam para gerar ânions de substratos com fraca acidez (ésteres, lactonas, nitrilas, etc.) e, inclusive, modificar a seletividade e/ou resultado estereoquímico, em comparação com as bases convencionais, nas reações de alquilações, como exemplificado abaixo.

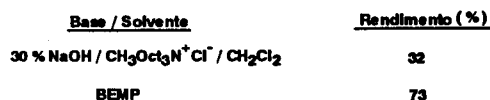
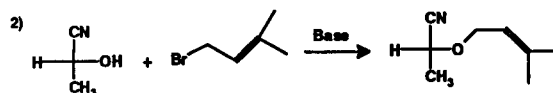
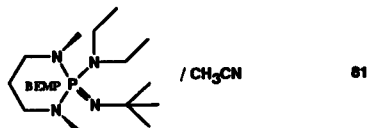
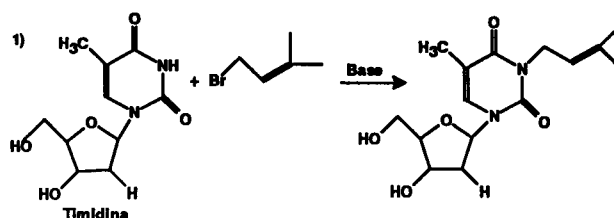
a) Pode-se monoalquilar ou dialquilar a 2-butirolactona, um substrato sensível, usando P₄-t-Bu. Em contraste, a base bem consagrada, LDA, efetua a monoalquilação em baixo rendimento, provocando a sua decomposição e autocondensação^{1,15}.



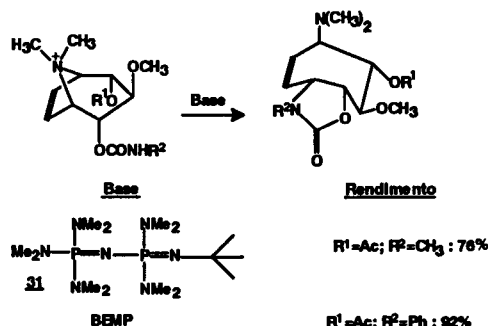
b) Nota-se com satisfação, que o P₄-t-Bu é capaz de realizar a alquilação de 1,3-dioxano-4-onas (derivados de 3-hidroxi-ácidos, suscetíveis à decomposição) em bons rendimentos (45-67%) e com alta diastereoseletividade (75-95%), utilizando diversos alquilantes como ilustrado abaixo¹⁶. Deve-se ressaltar que o uso de LDA, embora permita a monoalquilação, não consegue efetuar a dialquilação desses substratos¹⁶.



c) Da mesma forma, o emprego de BEMP (vide a estrutura abaixo) proporciona melhores resultados na N-alquilação da timidina (item 1) e O-alquilação de uma cianidrina (item 2), quando comparados com os resultados obtidos pela catálise de transferência de fase.³



d) Na molécula rígida, abaixo ilustrada, envolvendo efeitos estéricos e eletrônicos, o uso de BEMP e P₂-t-Bu (31), permitiu uma ciclização (alquilação intramolecular) com bom rendimento, contrastando com as bases anteriormente utilizadas (NaH, KH, LDA, e t-BuOK), que se provaram inadequadas¹⁷.



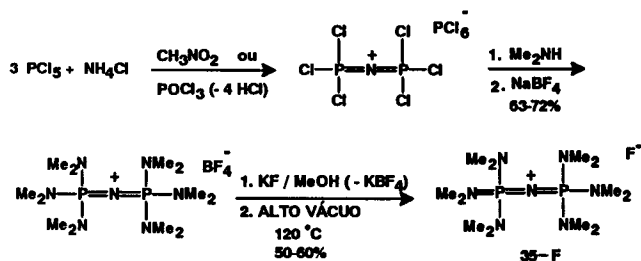
3. Criação do íon fluoreto "nu", "um mito que se tornou realidade"¹⁸

O íon fluoreto (F⁻), uma forte base de Lewis, apresenta uma alta densidade eletrônica, pouca polarizabilidade e forte interação eletrostática com o contra-íon, o que reduz a sua reatividade. Os sais metálicos de flúor são pouco solúveis em solventes orgânicos comuns, no entanto, à medida que o contra-cátion aumenta de tamanho, sua solubilidade aumenta¹⁸. O único sal orgânico de flúor não solvatado, livre ou "nu" conhecido até o presente momento era o fluoreto de tetrametilamônio, que não pôde ser obtido anidro, pois se decompõe ao ser aquecido^{19a}. Por isso, considerava-se a formação do íon fluoreto livre em solução apenas "um mito ou lenda"^{19b}, mas isto se tornou realidade, finalmente, pela preparação dos sais 35-F e 36-F.

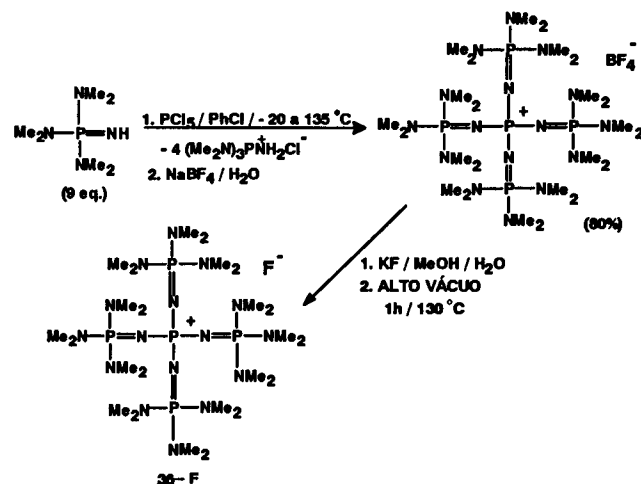
O fluoreto de fosfazênio 35-F apresentou, através de análise de raios X, a rede cristalina do NaCl ou KCl, na qual a distância entre cátion-ânion é de 6,3 Å, a maior distância observada num sal de flúor (KF 2,67 Å; CsF 3,01 Å; NMe₄F ~ 4,20 Å), o

que qualifica o F⁻ como “nu” e explica a sua solubilidade e reatividade. Ainda não se fez análise de raios X do sal 36-F, mas estima-se uma distância maior que a do 35-F^{18a,c}.

Os sais 35-F e 36-F foram preparados de acordo com os Esquemas 2 e 3.

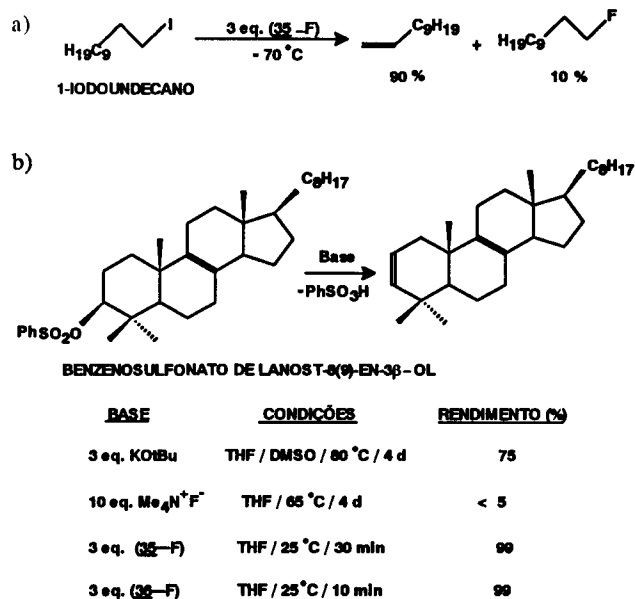


Esquema 2: Preparação do fluoreto de fosfazênio 35-F^{18a,b}.

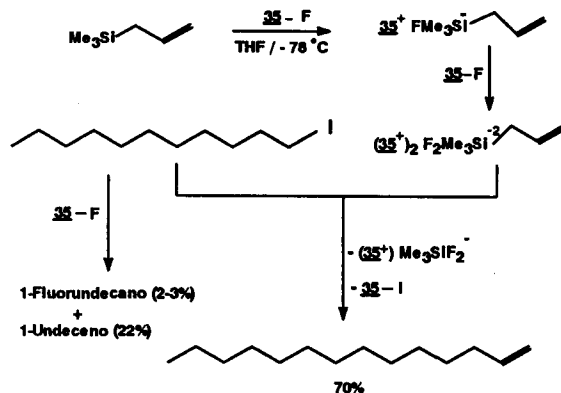


Esquema 3: Preparação do fluoreto de fosfazênio 36-F¹⁵.

O fluoreto 35-F é mais básico do que as bases fosfazênicas propriamente ditas, mostrando pouca nucleofilicidade e sendo portanto indicado para reações de eliminação como exemplificadas a seguir^{18a,c}.



O uso do fluoreto 35-F permitiu também a alquilação de aliltrimetilsilano, abaixo ilustrado, gerando pela primeira vez, uma espécie de ânion alila. Assim, a adição da mistura equivalente (1:1) desse trimetilsilano e 1-iodoundecano a 2,2 equivalentes de 35-F, a -78 °C, fornece 1-tetradeceno em 70% de rendimento, em condições ainda não otimizadas^{18a}. Embora a quebra da ligação C-Si pelo íon fluoreto seja bem conhecida, a possibilidade de formar ânions “nus” a partir de outros compostos organometálicos, tais como, C-Li e C-Mg, também está sob investigação^{18a,c}.

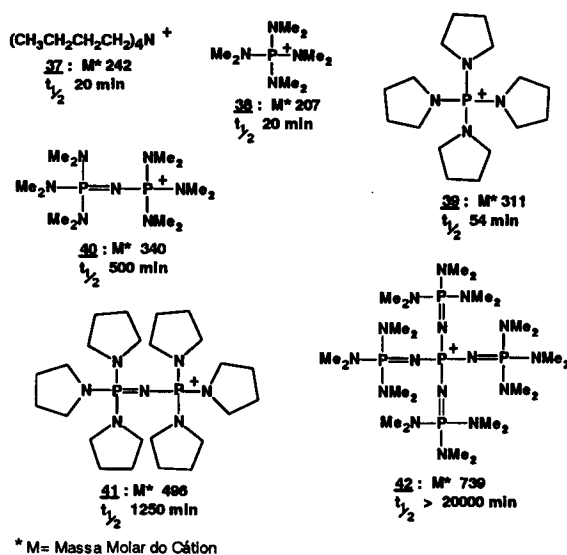


PERSPECTIVAS

Embora não haja muitas sínteses utilizando os poliaminofosfazenos, talvez por serem as pesquisas ainda recentes e também pelos seus elevados preços, há várias perspectivas quantas às essas bases no futuro, como por exemplo:

1. Catalisadores de transferência de fases (CTF)¹²:

Os sais 37-42 são muito mais estáveis às temperaturas altas e meio fortemente básico (NaOH 50%, PhCl, 100 °C) quando comparados a outros sais ônios^{15,20} sendo dessa forma apropriados para reações envolvendo catálise com transferência de fases.

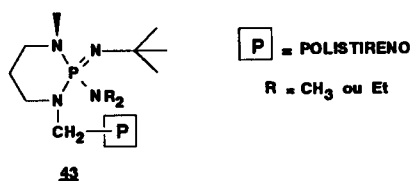


* M = Massa Molar do Cátion

Sais fosfazênicos (37 - 42)

2. Imobilização em um polímero^{1,3}:

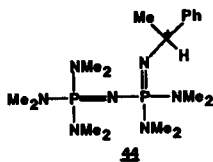
A ligação de poliaminofosfazenos a um polímero a fim de torná-los catalisadores ou reagentes heterôgenos, de fácil manuseio e reusáveis, pode ser ilustrado pela estrutura 43.



Fosfazeno ligado a um polímero (43)

3. Bases quirais fosfazênicas¹:

Pensa-se também no uso de bases quirais fosfazênicas, como a 44, que podem ser imobilizadas ou não, para a deprotonação assimétrica ou tautomerização de substratos proquirais.



Base quiral fosfazênica (44)

CONCLUSÃO

As perspectivas descritas acima, associadas às várias outras qualidades das bases fosfazênicas, tais como, pK_a elevado, tamanho volumoso, solubilidade em solventes apróticos à temperatura baixa, formação de ânions a partir de substratos que tenham baixa acidez, produção de cátions conjugados "soft", etc., as tornam muito importantes e deverão estimular o seu uso em síntese orgânica, à medida que se tornarem conhecidas e comercialmente disponíveis a preços acessíveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Professor Jaswant Rai Mahajan, pelo estímulo e o contínuo apoio na realização deste trabalho e ao Dr. Reinhard Schwesinger pela sua valiosa colaboração fornecida por correspondência.

REFERÊNCIAS

1. Schwesinger, R.; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* (1990), 38, 1214 e referências ali citadas.

2. Schwesinger, R.; Schlemper, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1987), 26, 1167.
3. Schwesinger, R.; *Chimia* (1985), 39, 269.
4. Alder, R. W.; *Tetrahedron* (1990), 46, 683.
5. Bell, T. W.; Choi, H-J.; Harte, W.; *J. Am. Chem. Soc.* (1986), 108, 7427.
6. Ciampolini, M.; Micheloni, M.; Vizza, F.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1986), 505.
7. a) Smith, P. B.; Dye, J. L.; Cheney, J.; Lehn, J-M.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1981), 103, 6044; b) Brüggel, H-J.; Carboo, D.; Deuten, K.; Knöchel, A.; Kopf, J.; Dreissig, W.; *J. Am. Chem. Soc.* (1986), 108, 107.
8. a) Hibbert, F.; Hunte, K. P. P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1983), 1895; b) Staab, H. A.; Saupe, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1988), 27, 865.
9. Zirnstein, M. A.; Staab, H. A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1987), 26, 460.
10. a) Schwesinger, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1987), 26, 1164; b) Schwesinger, R.; Mibfeldt, M.; Peters, K.; Schnering, H. G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1987), 26, 1165.
11. a) Oediger, H.; Müller, F.; Eiter, K.; *Synthesis* (1972), 591; b) Janné, K.; Ahlberg, P.; *Synthesis*, (1976), 452; c) Löfas, S.; Ahlberg, P.; *J. Heterocyclic Chem.* (1984), 583; d) Heinzer, F.; Soukup, M.; Eschenmoser, A.; *Helv. Chim. Acta* (1978), 61, 2851.
12. a) Coetzee, J. F.; Padmanabhan, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1965), 87, 5005; b) Flynn, K. G.; Nenortas, D. R.; *J. Org. Chem.* (1963), 28, 3527; c) Wieland, G.; Simchen, G.; *Liebigs Ann. Chem.* (1985), 2178; d) Barton, D. H. R.; Elliot, J. D.; Géro, S. D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1982), 2085; e) Schmidtchen, F. P.; *Chem. Ber.* (1980), 113, 2175.
13. Reagent of the Year 1992, Fluka Chemie AG.
14. a) Issleib, K.; Lischewski, M.; *Synthesis in Inorg. and Metal-Organic Chemistry* (1973), 3, 255; b) Glidewell, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1975), 14, 826.
15. Schwesinger, R. (comunicação pessoal).
16. Pietzonka, T.; Seebach, D.; *Chem. Ber.* (1991), 124, 1837.
17. Falk-Heppner, M.; Keller, M.; Prinzbach, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1989), 28, 1253.
18. a) Schwesinger, R.; Link, R.; Thiele, G.; Rotter, H.; Honert, D.; Limbach, H-H.; Mannle, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1991), 30, 1372; b) Link, R.; Schwesinger, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1992), 31, 850; c) Schwesinger, R.; GIT Fachz. Lab. (1992), 9/92, 897.
19. a) Christe, K.O.; Wilson, W. W.; Wilson, R. D.; Bau, R.; Feng, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 7619; b) Rieux, C.; Langlois, B.; Gallo, R.; *C. R. Acad. Sci. Paris* (1990), t 310, Série II, 25.
20. a) Dehmlow, E. V.; Knufinke, V.; *J. Chem. Research (S)* (1989), 224; b) Dehmlow, E. V.; Fastbend, U.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1993), 1241.