

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA

FRANCINE PAULINA MEIRELIS

Síntese de gem-dicloroaziridinas empregando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$

Lorena – SP
2014

FRANCINE PAULINA MEIRELIS

Síntese de gem-dicloroaziridinas empregando KF/Al_2O_3

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de concentração de Novos Materiais e Química Fina.

Orientador: Prof^a. Dra. Jayne Carlos de Souza Barboza.

Edição reimpressa e corrigida

Lorena– SP

Maio/2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na Publicação
Biblioteca “Cel. Luiz Sylvio Teixeira Leite”
Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo

Meirelis, Francine Paulina

Síntese de gem-dicloroaziridinas empregando KF/Al_2O_3 . / Francine Paulina Meirelis. – Ed. reimpr. e corr. - 2014.

144 p: il.

Dissertação (Mestre em Ciências – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de Novos Materiais e Química Fina) – Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, 2014.

Orientador: Jayne Carlos de Souza Barboza.

1. Iminas 2. Gem-dicloroaziridinas 3. KF/Al_2O_3 4. Amidas. I. Título. II. Barboza, Jayne Carlos de Souza, orient.

547-304.2 – CDU

DEDICATÓRIA:

*Este trabalho é dedicado aos meus pais, José Meirelis e
Irani Paulina Meirelis,
aos meus irmãos Jeferson Paulino Meirelis, Thamiris Rodrigues
Meirelis e a minha sobrinha Helena Guijarro Meirelis.*

AGRADECIMENTOS

A Deus fonte de sabedoria e tranquilidade, que me auxiliou e me confortou em todos os momentos de dificuldades.

À Prof.^a Dr.^a Jayne Carlos de Souza Barboza, meu muito obrigado pela amizade, carinho, paciência, dedicação e orientação ao longo de todos estes anos.

Ao Prof. Dr. Antonio Aarão Serra, não só pela amizade, carinho e auxílio técnico, mas, principalmente, pela enorme disposição em ajudar sempre.

Aos meus pais, que apesar das dificuldades sempre priorizaram os meus estudos e acreditaram no meu potencial.

Ao meu irmão, um grande companheiro de vida, que é fonte de segurança, alegria e amor.

Aos meus amigos de universidade e de república.

Aos meus queridos companheiros de laboratório com quem dividi dias inesquecíveis.

A família Neves pelo apoio e companheirismo.

Aos meus amigos Renato Dias Barbosa e Augusto Bortot Forcelini pela disponibilidade e companheirismo.

Ao Prof. Dr. Paulo Atsushi Suzuki, pelo auxílio técnico.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

A todos que contribuíram para realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

MEIRELIS, F. P. **Síntese de gem-dicloroaziridinas empregando $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$** . 2014. 144 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena/SP, 2014.

Nos últimos anos, questões ambientais têm merecido destaque na mídia nacional e internacional. A química tem uma grande participação nos dias atuais com os inúmeros produtos fundamentais à humanidade. A sua presença pode ser destacada desde diversos combustíveis aos mais complexos medicamentos. As reações de síntese orgânica devem ser guiadas por novas práticas mais sustentáveis. Nesse campo, tem-se o conceito da *Green Chemistry* ou Química Verde, que consiste na estratégia em desenvolver metodologias e processos que usem e gerem a menor quantidade de materiais tóxicos e/ou inflamáveis ou reaproveitáveis. Com o intuito de contribuir com a Química Verde, estudou-se a síntese de iminas que consistiu da primeira etapa do processo de aminação livre de solventes orgânicos e apresentaram rendimentos superiores a 95,0 %; gem-dicloroaziridinas foram preparadas a partir de inserção de diclorocarbene em iminas em condições mínimas de solvente orgânico, utilizando como catalisador o $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ e com rendimentos superiores a 98,0%. As gem-dicloroaziridinas foram convertidas em amidas por hidrólise, na ausência de solvente e com rendimentos superiores a 98,0%. Dentro do conceito de Química Verde foram preparadas as seis iminas: N-benzilfenilmetanoimina, N-fenil-furilmetanoimina, N-fenilfenilmetanoimina, N-fenil-(4-metoxifenil)-metanoimina, N-benzil-(4-metoxifenil)metanoimina e N-furfurilfurilmetanoimina; duas gem-dicloroaziridinas: 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina e 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina e duas amidas: cloro-fenilacetanilida e N-benzil-cloro-fenilacetamida.

Palavras-chave: Iminas, gem-dicloroaziridinas, $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$, Amidas.

ABSTRACT

MEIRELIS, F. P. **Synthesis of gem-dichloroaziridine employing $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$** . 2014. 144 p. Dissertation (Master of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena/SP 2014.

For the last years Environmental issues have deserved featured in the National and International media. Chemistry has had great participation on currently days with countless products which are fundamental to humanity. Its presence can be detached from various fuels to the most complex drugs. The organic synthesis reactions should be guided by more sustainable new practices. In this field, the Green Chemistry concept or (Química Verde) strategy which aims to develop methodology and and/or processes which use and generate the minimum quality of toxic inflammable material. With the purpose of contribute to green chemistry, we studied the synthesis of imines which consisted of the first stage of the process of amination, free of organic solvents and have yields higher than 95%; gem-dichloroaziridine were prepared from the imines insertion dichlorocarbene in a minimum of organic solvent conditions, using as catalyst $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ and yields higher than 98%. The gem-dichloroaziridines were converted to amides by hydrolysis in absence of solvent and yields higher than 98.0%. Within the concept of Green Chemistry were prepared six imines: N-benzyl- phenylmethanimine, N-phenyl-2- furylmethanimine, N-phenyl- phenylmethanimine, N-phenyl-(4-methoxyphenyl)methanimine, N-benzyl-(4-methoxyphenyl)methanimine, N-(2-furylmethyl)-2-furylmethanimine; two gem-dichloroaziridinas: 2,2-dichloro-1,3-diphenylaziridine and 1-benzyl-2,2-dichloro-3-phenylaziridine and two amides: chlorophenylacetanilide and N-benzyl-chloro-phenylacetamide.

Keywords: Imines, gem-dichloroaziridines, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, and Amides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Síntese de imina a partir de aldeído ou cetona com amina.	22
Figura 2 - Fórmulas estruturais de aziridinas e dicloroaziridinas.....	23
Figura 3 - Síntese de gem-dicloroaziridinas a partir de iminas.....	24
Figura 4 - síntese de amidas a partir gem-dicloroaziridinas.....	24
Figura 5 - Reação genérica da molécula A com grupo de átomos do catalisador X.	31
Figura 6 - Reação química da síntese do catalisador.	32
Figura 7 - Síntese de nitrilas a partir de aldeídos sob irradiação de micro-ondas com diferentes catalisadores.....	34
Figura 8 - N-arilação de purina em presença de KF/Al_2O_3	35
Figura 9 - Síntese do Butadiino, empregando KF/Al_2O_3 como catalisador e PEG-400 ou glicerol como solventes.	36
Figura 10 - Síntese de diarilaminas, diariléteres e diariltioéteres em presença de KF/Al_2O_3	37
Figura 11 – Síntese aldólica em alumina.	44
Figura 12 - Descarboxilação do sal de bis-potássio de N-ftalimida de ácido glutâmico, induzida por fotocatalise a 380 nm.	46
Figura 13 - Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.....	46
Figura 14 - Clivagem de um diacetato de haletos de benzaldeído catalisada por alumina neutra, induzida por irradiação sob micro-ondas.....	48
Figura 15 - Adição estereosseletiva em sistema carbonílico α, β - insaturado sob ondas ultrassônicas.	49
Figura 16 - Síntese para preparação de iminas por desidratação do intermediário hemiaminal N-substituído.	51
Figura 17 - Síntese para preparação de bases de Schiff.	52
Figura 18 - Síntese para preparação de cetiminas a partir de nitrilas e reagente de Grignard.	53
Figura 19 - Síntese para preparação de iminas conjugadas à carbonila.	53
Figura 20 - Síntese para preparação de iminas a partir de pirólise de alquil azidas.....	53

Figura 21 - Síntese para preparação de iminas a partir de nitroarenos e benzaldeídos.....	54
Figura 22 - Síntese para formação de iminas como trímeros.....	54
Figura 23 - Síntese para condensação aldol de iminas.....	55
Figura 24 - Síntese de redução de iminas com sais de ácido fórmico.	58
Figura 25 - Orbitais de fronteira para ligação C=N.	64
Figura 26 - Valores de LUMO calculados pelo método semi-empírico.....	65
Figura 27 - Tautomerismo do H α entre imina e enamina.	66
Figura 28 - Estruturas moleculares de aziridinas de importância biológica e comercial.....	67
Figura 29 - Preparação de aziridinas por diferentes reações ⁹⁸	69
Figura 30 - Síntese para preparação de derivados de aziridina por substituição intramolecular.	70
Figura 31 - Síntese para preparação de aziridina-2-carboxilato.....	70
Figura 32 - Síntese para preparação de aziridina como precursora de azamacrociclos.....	71
Figura 33 - Síntese para formação de aziridinas a partir de olefinas.	72
Figura 34 - Síntese para preparação de aziridina a partir de amina.....	74
Figura 35 - Síntese para preparação de aziridina a partir de carbamatos....	74
Figura 36 - Síntese para preparação de aziridinas estereosseletivas.	75
Figura 37 - Síntese para preparação de aziridinas quirais funcionalizadas.	76
Figura 38 – Preparação de gem-dicloroaziridina a partir da cicloadição [2+1] de diclorocarbeno a imina.	78
Figura 39 - Síntese de gem-dicloroaziridina a partir da cicloadição de iminas com diclorocarbeno, em presença de PEG.....	78
Figura 40 - Forma helicoidal de proteínas ¹¹⁸	80
Figura 41 - Agrupamento dos espectros desacoplados de hidrogênio, DEPT-90 e DEPT-135.....	84
Figura 42 - Diagrama da sequência de procedimentos gerais (iminação, dicloroaziridinização, redução e hidrólise).....	88
Figura 43 - Síntese para preparação da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - 8..	92
Figura 44 - Síntese para reparação da cloro-fenilacetanilida - 15 a partir da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – 8.....	93

Figura 45 - Preparação da síntese de N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilformamida - 16 a partir de 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – 8.	93
Figura 46 - Espectro do próton da N-fenilfenilmetanoimina - 3 com as integrais para calculo de rendimento.	95
Figura 47 - Espectro comparativo da síntese da N-benzilfenilmetanoimina - 1 e do benzaldeído.....	100
Figura 48 - Espectro comparativo da síntese da N-fenilfurfurilmetanoimina - 2 e do furfural.....	101
Figura 49 - Espectro comparativo da síntese da N-fenilfenilmetanoimina - 3 e do benzaldeído.....	102
Figura 50 - Espectro comparativo da síntese da N-fenil-(4-metoxifenil)metanoimina - 4 e do 4-anisalaldeído.....	103
Figura 51 - Espectro comparativo da síntese da N-benzil-(4-metoxifenil)-metanoimina - 5 e do 4-anisalaldeído.....	104
Figura 52 - Espectro comparativo da síntese da N-furfurilfurfurilmetanoimina - 6 e do furfural.....	105
Figura 53 - Reação de ativação nucleófila de imina a partir de aldeído ou cetona.	106
Figura 54 - Espectros comparativos da síntese da	109
Figura 55 - Espectros comparativos de IV da síntese da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - 8 e da síntese da N-fenilfenilmetanoimina - 3.	110
Figura 56 - Espectros comparativos da síntese da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - 9 e da síntese da N-benzilfenilmetanoimina - 1.	111
Figura 57 - Espectros comparativos de IV da síntese da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - 9 e da síntese da N-benzilfenilmetanoimina - 1.	112
Figura 58 - Espectros comparativos da.....	115
Figura 59 - Espectros comparativos de IV da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – 8 e da cloro-fenilacetanilida – 15.....	116
Figura 60 - Espectros comparativos da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - 9 e da N-benzil-cloro-fenilacetamida - 17.....	117
Figura 61 - Espectros comparativos de IV da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - 9 e da N-benzil-cloro-fenilacetamida - 17.....	118
Figura 62 - Difractometria de raios X da Al ₂ O ₃ (neutra), Al ₂ O ₃ (básica) e do catalisador KF/Al ₂ O ₃ , LCP- INPE.	121

Figura 63 - Difractometria de raios X da Al_2O_3 (neutra), Al_2O_3 (básica) e do catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, LOM - EEL. 122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Desidratação de aldoximas sob irradiação de micro-ondas.	34
Tabela 2 – Efeito de catalisadores na N-arilação de purina em diferentes condições.....	36
Tabela 3 – Características reacionais entre os catalisadores homogêneos e heterogêneos	40
Tabela 4 - Efeitos do peso molecular do PEG e do tipo de solvente nas reações de síntese de gem-dicloroaziridina.....	79
Tabela 5- Equipamentos utilizados no desenvolvimento do trabalho.....	87
Tabela 6 - Reações de formação de iminas e tempo de reação.....	90
Tabela 7 - Rendimentos das reações de iminação.....	99
Tabela 8 - Tempo, temperatura, condição de mistura e rendimento das reações de dicloroaziridinização.....	108
Tabela 9 - Tempo, temperatura e rendimento das reações do método 1 de amidação.....	114
Tabela 10 - Tempo, temperatura e rendimento das reações do método 2 de amidação.....	119

LISTA DE ABREVIATÖES

MECN – Acetonitrila

DMSO – Dimetilsulfóxido

KF – Fluoreto de Potássio

MW – Micro-ondas

LOM – Departamento de Engenharia de Materiais

LOQ – Departamento de Engenharia Química

LCP-INPE – Laboratório Associado de Combustão e Propulsão – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – Cachoeira Paulista – SP

TiO₂ anatase – Dióxido de Titânio Anatase

Z – Cis

E – Trans

CTH – Hidrogenação por Transferência Catalítica

TLV – Teoria da Ligação de Valência

EDA – Diazoacetato de Etila

TMSD – Trimetilsilildeazometano

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

FT-RMN – Média de sinais e da transformada de Fourier de RMN

DEPT-RMN – Distortioless enhancement by Polarization on Transfer

APT – Attached Proton Test

CDCl₃ - Clorofórmio Deuterado

TLC – Cromatografia de Camada Fina

Na₂SO₄ – Sulfato de Sódio Anidro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. OBJETIVOS GERAIS	26
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
3.1 PROTEÇÃO DO MEIO AMBIENTE	27
3.2 DOZE PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE	28
3.3 QUÍMICA FINA E FARMACÊUTICA SUSTENTÁVEL	29
3.4 CATÁLISE	30
3.4.1 CATALISADOR KF/Al_2O_3	32
3.4.2 CATÁLISE HOMOGÊNEA VERSUS CATÁLISE HETEROGÊNEA	38
3.5 SUBSTITUIÇÃO DE SOLVENTES TÓXICOS POR OUTROS NÃO-TÓXICOS E RECUPERÁVEIS	41
3.5.1 ÁGUA COMO SOLVENTE	41
3.5.2 FLUIDOS SUPERCRÍTICOS	42
3.5.3 LÍQUIDOS IÔNICOS	43
3.5.4 REAÇÕES SEM SOLVENTE	43
3.6 SÍNTESE DIRIGIDA	44
3.6.1 REDUÇÃO DO NÚMERO DE ETAPAS DE SÍNTESE	44
3.7 REAGENTES OU INTERMEDIÁRIOS TÓXICOS	44
3.8 NOVOS MÉTODOS ENERGETICAMENTE EFICIENTES	45
3.8.1 FOTOCATÁLISE	45
3.8.2 MICRO-ONDAS	46
3.8.3 INFLUÊNCIA DAS ONDAS ULTRASSONORAS EM REAÇÕES QUÍMICAS.	48
3.9 IMINAS	50
3.9.1 APLICAÇÕES DE IMINAS	50
3.9.2 PREPARAÇÃO DE IMINAS	51
3.9.3 REAÇÃO DE IMINAS	56

3.10	ATIVIDADE BIOLÓGICA DE IMINAS	59
3.10.1	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	59
3.10.2	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA	59
3.10.3	ATIVIDADE TUBERCULOSTÁTICA	60
3.10.4	ATIVIDADE TRIPANOMICIDA	60
3.10.5	ATIVIDADE TRICONOMICIDA	60
3.10.6	ATIVIDADE ANTIMALÁRICA	61
3.10.7	ATIVIDADE ANTIVIRAL	61
3.10.8	ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA	61
3.10.9	ATIVIDADES DIVERSAS	61
3.11	OUTRAS ATIVIDADES DAS IMINAS	62
3.12	ESTRUTURA ELETRÔNICA DAS IMINAS	62
3.13	REATIVIDADE DAS IMINAS	64
3.14	AZIRIDINAS	66
3.14.1	AZIRIDINAS A PARTIR DE REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO INTRAMOLECULAR	69
3.14.2	AZIRIDINAS A PARTIR DA INSERÇÃO DE NITROGÊNIO EM OLEFINAS	72
3.14.3	FENILIODINANAS	72
3.14.4	AMINAS E DERIVADOS	73
3.14.5	N-SULFONILOXICARBAMATOS	74
3.14.6	AZIRIDINAS A PARTIR DE AZIRINAS	75
3.14.7	AZIRIDINAS A PARTIR DA INSERÇÃO DE CARBONO EM IMINAS	76
3.14.8	AZIRIDINAS A PARTIR DE INSERÇÃO DE DICLOROCARBENO EM IMINAS	77
3.15	AMIDAS	79
3.15.1	N-(ARILHIDROXIMETIL)FORMAMIDAS	81
3.16	ESPECTROSCOPIA DE RMN	81
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	86
4.1	MATERIAIS	86
4.1.1	REAGENTES	86
4.1.2	OUTROS MATERIAIS	87

4.2	EQUIPAMENTOS	87
4.3	MÉTODOS	88
4.3.1	PREPARAÇÃO DE IMINAS	88
4.3.2	N-FENILFURILMETANOIMINA - 2	90
4.3.3	PREPARAÇÃO DE GEM-DICLOROAZIRIDINAS	91
4.3.4	PREPARAÇÃO DE 2,2-DICLORO-1,3-DIFENILAZIRIDINA - 8	91
4.3.5	PREPARAÇÃO DE AMIDAS	92
4.3.6	PREPARAÇÃO DA CLORO-FENILACETANILIDA - 15 (MÉTODO 1)	92
4.3.7	PREPARAÇÃO DE N-(HIDROXIFENILMETIL)-N-FENILFORMAMIDA - 16 (MÉTODO 2)	93
4.3.8	METODOLOGIA DE ANÁLISES PARA CÁLCULO DE RENDIMENTO DOS PRODUTOS	94
4.3.9	SÍNTESE DO CATALISADOR KF/AL ₂ O ₃	96
4.3.10	RECUPERAÇÃO DA AÇÃO CATALÍTICA DO CATALISADOR KF/AL ₂ O ₃	96
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	98
5.1	IMINAS	98
5.1.1	N-BENZILFENILMETANOIMINA – 1	100
5.1.2	N-FENILFURILMETANOIMINA - 2	101
5.1.3	N-FENILFENILMETANOIMINA - 3	102
5.1.4	N-FENIL-4-(METOXIFENIL)METANOIMINA - 4	103
5.1.5	N-BENZIL-(4-METOXIFENIL)METANOIMINA - 5	104
5.1.6	N-FURFURILFURILMETANOIMINA – 6	105
5.1.7	N-DIFENILFENILMETANOIMINA - 7	106
5.2	GEM - DICLOROAZIRIDINAS	106
5.2.1	2,2-DICLORO-1,3-DIFENILAZIRIDINA – 8	109
5.2.2	1-BENZIL-2,2-DICLORO-3-FENILAZIRIDINA – 9	111
5.2.3	2,2-DICLORO-1-FENIL-3-FURILAZIRIDINA – 10; 2,2-DICLORO-1-FENIL-3-(4-METOXIFENIL)AZIRIDINA – 11; 1-BENZIL-2,2-DICLORO-3-(4-METOXIFENIL)AZIRIDINA – 12 E	
	2,2-DICLORO-1-FURFURIL-3-FURILAZIRIDINA - 13	112
5.3	AMIDAS	113

5.3.1 CLORO-FENILACETANILIDA 15-----	115
5.3.2 N-BENZIL-CLORO-FENILACETAMIDA 17 -----	116
5.3.3 N-(HIDROXIFENILMETIL)-N-FENILFORMAMIDA 16 E N-(HIDROXIFENILMETIL)-N-FENILMETILFORMAMIDA 18-----	120
5.4 CATALISADOR KF/AL₂O₃ -----	120
6 CONCLUSÕES -----	123
SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS-----	125
REFERÊNCIAS -----	126

1. INTRODUÇÃO

Química verde pode ser definida como: “O desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos, para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente”.

Os produtos ou processos da química verde podem ser divididos em três grandes categorias:

- o uso de fontes renováveis ou recicladas de matéria prima;
- aumento da eficiência de energia ou a utilização de menos energia para produzir a mesma ou maior quantidade de produto;
- evitar o uso de substâncias tóxicas e bioacumulativas ¹.

As reações de síntese orgânica têm se transformado num alvo de preocupação ambiental. O desenvolvimento do conceito da Química verde e seus doze princípios agem como guia para as novas práticas da atividade química, em laboratório ou escala industrial¹. O desenvolvimento do trabalho pauta-se dentro dos princípios da Química Verde, sendo que para isso, emprega-se metodologia que usa redução de solventes ou mesmo sua eliminação, buscando minimização de resíduos e subprodutos nocivos à saúde humana e ao meio ambiente.

As reações sem solvente são, basicamente, processos onde só os reagentes envolvidos estão presentes no meio reacional.

Reações orgânicas utilizando água, como solvente, são consideradas uma estratégia importante no campo da Química Verde, porém a maioria dos compostos orgânicos é insolúvel em água. Para minimizar este problema, em alguns casos, utiliza-se surfatantes para dispersar o material orgânico em água².

O ultrassom é um tipo de transferência de energia a ser abordada, pois as ondas ultrassônicas, além de dispersar, formando emulsão, têm mostrado uma ótima eficiência em diferentes tipos de reação.

O efeito das ondas ultrassônicas é importante principalmente em reações em meio aquoso e bifásico, favorecendo o aumento do rendimento, das velocidades das reações, redução do tempo de reação e da quantidade de catalisadores (ou eliminação destes), e substituição de grande parte de solventes orgânicos por água¹.

O foco deste trabalho é a síntese de compostos nitrogenados, em especial de iminas e gem-dicloroaziridinas, com o intuito de:

- agregar o máximo da massa dos reagentes no produto, realizando o processo em temperaturas próximas à ambiente;
- utilizar a mínima quantidade de solventes;
- minimizar o uso de catalisadores;
- reduzir o tempo de reação e fornecer um produto mais puro.

Desta forma, pretende-se desenvolver processos economicamente viáveis e ecologicamente corretos na síntese de iminas, gem-dicloroaziridinas, amidas e N-(arilhidroximetil)formamidas.

Iminas são compostos obtidos a partir de reações entre aminas primárias e aldeídos ou cetonas³. A reação química é indicada na Figura 1.

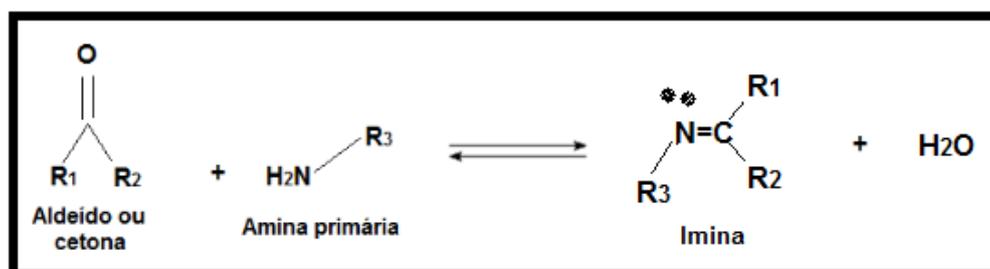


Figura 1 - Síntese de imina a partir de aldeído ou cetona com amina.

gem-Dicloroaziridinas são precursores importantes na preparação de composto com atividade farmacológica como as indolinonas, os análogos de alcalóides naturais como as isoquinonas e isoquinolinas, e compostos contendo nitrogênio como as amidinas e azirodinonas⁴; possuem a função orgânica aziridina, caracterizada por um ciclo heterogêneo de três membros, que possui dois átomos de carbono e um de nitrogênio. A Figura 2 mostra a

estrutura de aziridinas e dicloroaziridinas, que contêm dois átomos de cloro ligados ao ciclo.

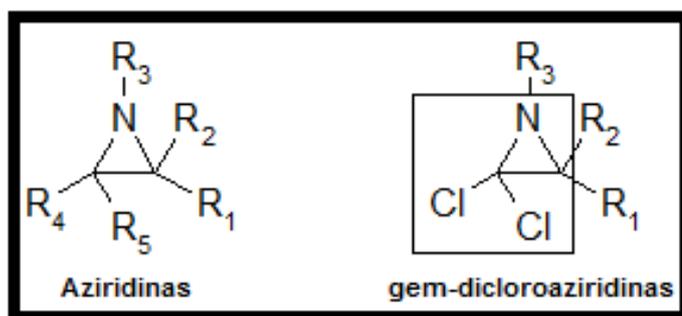


Figura 2 - Fórmulas estruturais de aziridinas e dicloroaziridinas.

A preparação de dicloroaziridinas pode ocorrer a partir da reação entre diclorocarbeno, espécie orgânica gerada pelo clorofórmio em meio básico, e iminas. Porém, as condições reacionais geram procedimentos experimentais complexos e uso de larga escala de clorofórmio. Por isso, a busca por um método simples de dicloroaziridinização de iminas se tornou desejável⁴.

O catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ tem mostrado resultados interessantes como seletividade, melhor reatividade e condições brandas de reação. A utilização de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ na preparação de gem-dicloroaziridinas apresentou um bom rendimento⁴.

O catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ comercial (Fluka, 100 g – U\$112.00 – catálogo 2007-2008) tem alto custo, além de perder rapidamente sua atividade catalítica. Estes fatores, provavelmente, induziriam à inviabilidade econômica do processo e tornariam praticamente impossível realizar este trabalho. Felizmente, foi desenvolvido, recentemente, em nosso laboratório (Laboratório de Química Fina) uma técnica para preparação deste catalisador, onde emprega-se micro-ondas. A técnica é simples, rápida, barata e eficiente⁴. O catalisador, assim preparado, foi utilizado nas sínteses das gem-dicloroaziridinas a partir de iminas com diclorocarbeno, preparado *in situ* a partir do clorofórmio. A dicloroaziridinização de iminas é indicada na Figura 3.

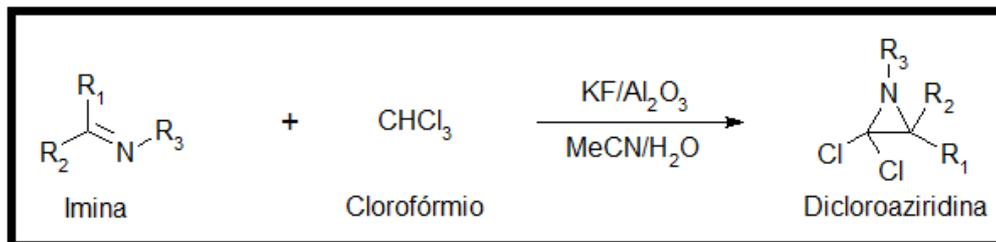


Figura 3 - Síntese de gem-dicloroaziridinas a partir de iminas.

gem-Dicloroaziridinas em presença de água ou dimetilsulfóxido dão origem a amidas as quais possuem, em sua fórmula geral, o grupo carbonila (C=O) e o grupo amino (NH₂) (Figura 4). As amidas não ocorrem na natureza e por isso é preciso prepará-las em laboratório.

As atividades biológicas das amidas têm sido amplamente estudadas por diversos grupos de pesquisa. Como exemplo pode-se citar as amidas graxas, que são consideradas atualmente como uma nova família de lipídeos biologicamente ativos em virtude das propriedades farmacológicas a que estão associadas⁵.

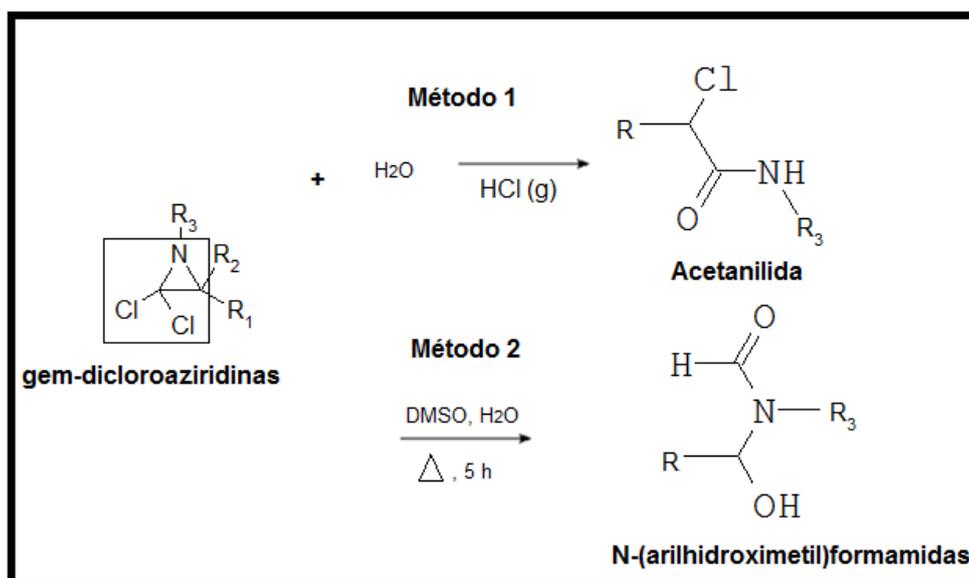


Figura 4 - síntese de amidas a partir gem-dicloroaziridinas.

O intuito deste trabalho é contribuir com a propagação dos conceitos da Química Verde e, neste sentido, o escopo é: estudar a síntese de iminas, gem-dicloroaziridinas, acetanilidas e N-(arilhidroximetil)formamidas sem a utilização de solvente ou minimizar o uso deste; empregar preferencialmente água como solvente, buscar, sempre, maximizar a incorporação dos reagentes nos produtos; trabalhar preferencialmente à temperatura ambiente; diminuir o tempo de reação e aumentar a seletividade das reações envolvidas.

2. OBJETIVOS GERAIS

Busca de processos ecologicamente corretos nas sínteses de iminas, aziridinas a partir de iminas e de amidas a partir de aziridinas, como possíveis potenciais intermediários para a indústria farmacêutica.

2.1 Objetivos específicos

- ✓ Preparação de iminas;
- ✓ Preparação do catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$;
- ✓ Preparação de gem-dicloroaziridina;
- ✓ Uso de metodologias empregando ondas ultrassônicas;
- ✓ Preparação de amidas;
- ✓ Busca de processos ecologicamente mais corretos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Proteção do meio ambiente

Os problemas ambientais, como a mudança climática, a poluição da água e a energia renovável, fazem parte do noticiário e têm-se tornado cada vez mais importantes no dia-a-dia. Muitas pessoas vêm a química e a indústria química como altamente perigosas para o meio ambiente. No entanto, novos avanços e pesquisas científicas, na área da química, estão ajudando a desenvolver materiais e aplicações menos impactantes ao meio ambiente e, ao mesmo tempo preservando a qualidade e o estilo de vida.

Os processos químicos consistem na transformação de matérias primas em produtos por meio de reações químicas.

A intensa pesquisa realizada nas ciências química e biológica tem revelado que os processos industriais, tanto na química, farmacêutica e petroquímica, podem ter um papel muito importante no desenvolvimento de soluções para os problemas ambientais. É fundamental o fortalecimento da ciência química através da pesquisa e desenvolvimento para manter uma vida confortável em harmonia com o ambiente e a natureza.

A expectativa de vida do brasileiro passou de 43,3 anos, na década de 50, para 73,48 anos em 2010⁶, devido aos avanços da química: na área de saneamento ambiental e processos de desinfecção de água, no aumento e diversificação da produtividade agrícola à custa de insumos químicos, bem como da bioquímica, que serve como base da medicina preventiva, desenvolvendo vacinas e novos medicamentos que aumentam a duração da vida. Assim, em uma análise centrada em risco/benefício, os químicos podem se sentir muito à vontade para afirmar que suas contribuições têm sido crucial para a melhoria da qualidade de vida no planeta.

Os critérios maiores a serem considerados, pelos químicos de processo, são: a segurança, a qualidade, a durabilidade, o impacto ambiental e o custo, os quais estão todos inter-relacionados. Esta é a orientação, no sentido do que se tornou conhecido como *Química Verde*. A

Química Verde ou Sustentável não é um novo tipo de indústria química em um movimento ambiental, trata-se de um conceito harmônico de eficiência e responsabilidade ambiental⁷. Assim, o objetivo último da Química Verde é o desenvolvimento sustentável.

3.2 Doze princípios da química verde

Os doze princípios que norteiam este conceito são¹:

1. *Prevenção*: é melhor evitar a produção de resíduos/desperdícios do que tratá-los após estarem formados;
2. *Economia do átomo*: os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos no sentido de maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
3. *Sínteses com compostos menos tóxicos*: sempre que possível, as metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas no sentido de utilizar e/ou originar substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
4. *Desenvolvimento de produtos seguros*: os produtos químicos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e ao mesmo tempo não serem tóxicos;
5. *Solventes e auxiliares mais seguros*: o uso de substâncias auxiliares (por exemplo, solventes, agentes de separação, etc.) deve ser reduzido, ou mesmo evitado, sempre que possível e quando utilizadas, essas substâncias devem ser inócuas;
6. *Procura da eficiência energética*: as necessidades energéticas devem ser consideradas no nível de seu impacto econômico e ambiental, e devem ser minimizadas. Se possível, os processos químicos devem ser realizados à temperatura e pressão ambiente;
7. *Uso de fontes renováveis de matérias primas*: sempre que técnica e economicamente viável, a utilização de matérias

- primas renováveis (por exemplo, açúcares) deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;
8. *Evitar a formação de derivados*: a derivatização desnecessária (por exemplo, proteção/desproteção) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos;
 9. *Catálise*: reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são superiores relativamente aos reagentes estequiométricos;
 10. *Desenvolvimento no sentido da degradação*: os produtos químicos devem ser desenvolvidos de tal modo que após exercerem a sua função, se degradem em produtos inócuos e que não persistam no ambiente;
 11. *Análise em tempo real para a prevenção da poluição*: é necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem uma monitoração e um controle no decorrer do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;
 12. *Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes*: as substâncias, bem como o modo pelo qual uma substância é utilizada num processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo derrames, explosões e incêndios.

3.3 Química fina e farmacêutica sustentável

A Química Verde deve ser entendida como a estratégia que visa desenvolver metodologias e/ou processos sintéticos benignos e eficientes, que reduzam o impacto ambiental dentro do contexto de manutenção do nosso atual padrão de vida, o qual inclui, obviamente, a utilização de fármacos. A maioria dos doze princípios da Química Verde ou Sustentável é diretamente aplicável à química de produtos farmacêuticos. A utilização de matérias primas renováveis é igualmente desejável, sendo, porém, de difícil

aplicação a uma química em permanente mudança como é o caso dos medicamentos¹.

No caso concreto dos produtos de química fina e farmacêutica, as moléculas envolvidas são habitualmente complexas e multifuncionais. Apesar da existência dos doze princípios da Química Verde ou Sustentável não há, ainda, uma definição concreta e largamente aceita de síntese limpa. Mesmo assim, existe um consenso internacional de que os seus objetivos devem ser alcançados através da aplicação, sobretudo em simultâneo⁸ de:

1. melhor uso da catálise, como pilar da Química Verde⁹;
2. substituição de solventes tóxicos por outros não tóxicos e recuperáveis, como os líquidos iônicos, os fluidos supercríticos, a água ou idealmente, não usar qualquer solvente;
3. redução do número de etapas de síntese;
4. eliminação da necessidade de armazenar ou de transportar reagentes ou intermediários tóxicos;
5. novos métodos energeticamente eficientes, por exemplo, utilizando ultrassons, fotocatálise ou micro-ondas.

3.4 Catálise

Catálise é o nome dado à reação que ocorre na presença de um catalisador. O catalisador é adicionado a uma solução com o intuito de acelerar uma reação, ou seja, ele faz com que as moléculas presentes reajam com uma velocidade maior. A catálise é a chave para as transformações químicas. A maioria das sínteses industriais e quase todas as reações biológicas requerem catalisadores. Além disso, a catálise é considerada atualmente a tecnologia mais importante na proteção ambiental¹⁰.

Na catálise, o aumento da velocidade é explicado pelo fato de o catalisador gerar um caminho alternativo para que a reação ocorra com menor consumo de energia.

Catalisador acelera uma reação química sem afetar a posição de equilíbrio, sendo, desta forma, substância capaz de direcionar e acelerar reações termodinamicamente possíveis, mantendo-se inalterado no final da reação¹⁰. Portanto, um catalisador se caracteriza pela possibilidade de dinamizar apenas um caminho, entre os termodinamicamente possíveis, mesmo que este não seja o mais indicado. Esta propriedade é a mais importante de um catalisador e é denominada de seletividade. Ela é propiciada pela reação da molécula **A** com grupo de átomos do catalisador, conhecido como centro ativo, **X** para formar o complexo intermediário **AX**¹¹, como indica a Figura 5.

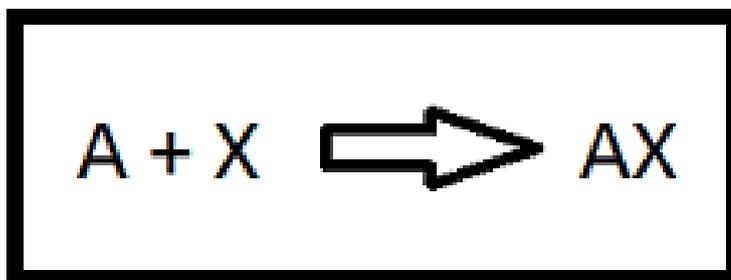


Figura 5 - Reação genérica da molécula **A** com grupo de átomos do catalisador **X**.

Desta forma, cada caminho de reação pode ser percorrido por um catalisador devidamente escolhido e submetido à condições reativas apropriadas.

Na prática, devido a reações competitivas, o catalisador sofre alterações e a sua atividade torna-se inferior à inicial, ou nula (desativação do catalisador), sendo necessário, muitas vezes, regenerá-lo ou mesmo substituí-lo.

As reações com interesse industrial têm que ser rápidas e limpas, o que consegue-se frequentemente com o emprego de um catalisador. A utilização de processos catalíticos na indústria tem diversas vantagens, a primeira, e a mais importante, é tornar viável reações termodinamicamente favoráveis, em que o equilíbrio químico não se estabelece em tempo economicamente aceitável. Além disso, mediante o emprego de catalisadores pode-se realizar reações em condições menos energéticas

(pressões e temperaturas inferiores), o que supõe um ganho de energia considerável, e permite menores requisitos no complexo industrial. Por outro lado, quando trabalha-se a pressões e temperaturas inferiores, reduzem-se as reações laterais ou secundárias e por isso formam-se menos coprodutos, havendo, assim, maior seletividade para os produtos pretendidos¹¹.

3.4.1 Catalisador KF/Al_2O_3

O KF/Al_2O_3 é um suporte sólido de caráter básico, obtido a partir da inserção de fluoreto de potássio (KF) em alumina básica (Al_2O_3). Dentre as diversas aplicações deste catalisador, pode-se destacar as reações envolvendo a formação de ligações carbono-oxigênio, carbono-nitrogênio e carbono-carbono. Como exemplos têm-se a síntese de éteres, aminas e amidas, epoxidações, fechamento de anéis e cicloadições¹².

O KF/Al_2O_3 foi introduzido pela primeira vez na química orgânica em 1979, quando se mostrou um eficiente indutor de reações de alquilação¹³. A reação química da síntese do catalisador é dada na Figura 6.

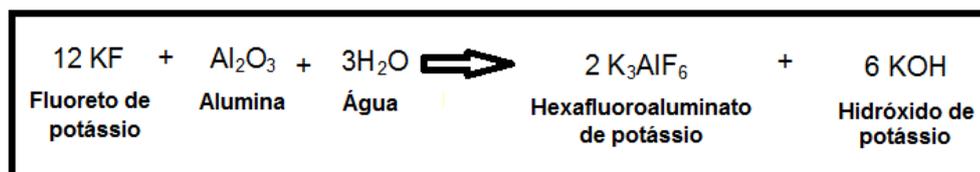


Figura 6 - Reação química da síntese do catalisador.

Weinstock et al.¹⁴, em 1986, demonstraram a presença de íons hexafluoroaluminato (Figura 6) por espectroscopia de infravermelho, que também indicava largas bandas de íons carbonato. A adsorção do hidróxido de potássio na superfície do sólido explicou a presença de carbonato, originado da reação do hidróxido com o gás carbônico do ar. O catalisador, quando seco e armazenado em atmosfera de nitrogênio, não gerou carbonatos, enquanto que em atmosfera de gás carbônico gerou formação completa de bicarbonatos.

Além disso, analisando os efeitos catalíticos do sólido na adição de clorofórmio em m-nitrobenzaldeído, Weinstock et al. chegaram à conclusão que a atividade catalítica do reagente é proveniente da basicidade gerada pelo hidróxido de potássio aderido à superfície do sólido. Quando alumina ativada foi colocada em contato com hidróxido de potássio para gerar um sólido de superfície com basicidade semelhante a do sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, a reação em estudo gerou rendimentos semelhantes. Demais possibilidades também foram testadas, tais como carbonato de potássio e hexafluoroaluminato de potássio, porém não deram rendimentos satisfatórios¹⁴. Outro ponto importante a se destacar dos estudos de Weinstock et al. é o fato de que o uso de alumina não ativada na produção do catalisador se mostrou insatisfatório.

Por outro lado, Ando et al.¹⁵, em 1987, concluíram que o caráter básico do catalisador não é gerado apenas pelo hidróxido. Analisando a basicidade de amostras de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, descobriram que a mesma é bem maior do que seria caso a formação de KOH na superfície do catalisador fosse o único fator de origem do caráter básico¹⁵. Além disso, sugeriram também que, em catalisadores contendo cargas de KF maiores que 0,6 mmol por grama de alumina ativada, o hidróxido formado seria recoberto por camadas superiores de KF , sendo impossibilitado de promover basicidade. Finalmente, concluíram que o caráter básico do catalisador tem a origem explicada por ao menos três mecanismos: 1- A presença de fluoretos ativos; 2- a presença de íons $[\text{Al}-\text{O}]$, que liberam hidroxilas na presença de água; 3- cooperação entre íons fluoreto e superfície hidratada de alumina¹⁵.

Baba¹⁶, em 2000, trabalhou com a caracterização de vários catalisadores básicos sólidos, entre eles o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e observou que a condensação de benzaldeído não foi catalisada por hexafluoroaluminato de potássio puro e ligado em alumina. Hidróxido de potássio carregado em alumina ativada foi menos efetivo que o sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Tratamento do catalisador sob calor e vácuo gerou maiores rendimentos nas reações estudadas, porém não ficou claro se isso ocorre devido a eliminação de moléculas adsorvidas (como água e gás carbônico) ou a formação de sítios ativos pela interação do fluoreto de potássio e o suporte sólido de alumina.

Este reagente tem se mostrado bastante versátil gerando bons rendimentos nas mais variadas classes de reações orgânicas, dentre as quais pode-se citar: isomerizações, epoxidações, cicloadições, alquilações, entre outras. Além de favorecer esta diversidade de reação é um catalisador ecologicamente correto, pois apresenta uma série de vantagens, como promover inúmeras reações orgânicas, favorecer alta seletividade, ser barato, não volátil, não inflamável e menos tóxico, o que torna o seu uso ecologicamente correto ¹⁶.

Em 2006, LI-JUN et al., estudaram a síntese de nitrilas a partir de aldeídos, na ausência de solvente, empregando os catalisadores KF/Al₂O₃, Montmorillonite KSF e K10, sob irradiação de micro-ondas (Figura 7)¹⁷.

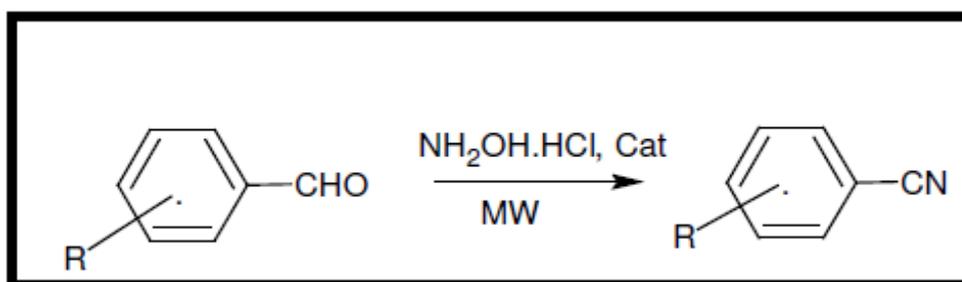


Figura 7 - Síntese de nitrilas a partir de aldeídos sob irradiação de micro-ondas com diferentes catalisadores.

As reações foram concluídas entre 6 a 8 minutos de reação¹⁷. A Tabela 1¹⁷ mostra que as reações que utilizaram o catalisador KF/Al₂O₃ forneceram rendimentos superiores em relação as que utilizaram KSF e K10.

Tabela 1 – Desidratação de aldoximas sob irradiação de micro-ondas.

Entrada	R	Catalisador	t/min	MW força %	Rendimento
1	OMe	KSF	8	100	28
		K10	5	100	38
		KF/Al ₂ O ₃	6	60	76
2	OH	KSF	5	60	28
		K10	6	60	20
		KF/Al ₂ O ₃	5	60	36

Zare et al.¹⁸, em 2008, empregaram o catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ na síntese de derivados N-aril de pirimidina e purina. Este mostrou-se altamente eficiente sob micro-ondas, bem como em condições de aquecimento convencionais, fornecendo excelentes rendimentos em tempos de reação relativamente curtos.

Neste trabalho, Zare et al.¹⁸, realçam que o acoplamento de irradiação de micro-ondas com o uso de reagentes minerais como o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ fornece processos químicos com atributos especiais, como, rendimentos mais altos, maior seletividade e maior facilidade de manipulação¹⁸. Consequentemente, a combinação de reagentes sólidos suportados com o uso de irradiação de micro-ondas representa uma forma adequada para a chamada síntese ideal.

A Figura 8 mostra uma das reações do trabalho de Zare et al.¹⁸ e a Tabela 2¹⁸ mostra a eficiência do $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ quando comparado com outros reagentes.

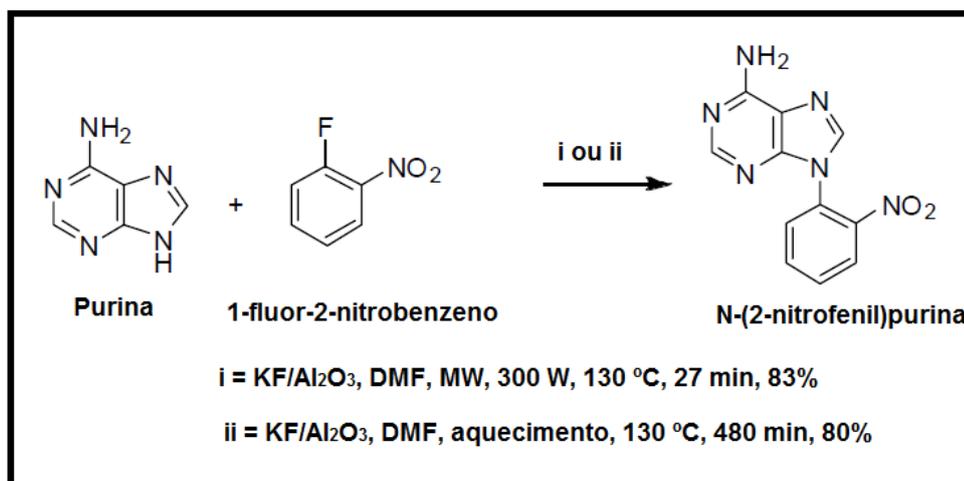


Figura 8 - N-arilação de purina em presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

Tabela 2 – Efeito de catalisadores na N-arilação de purina em diferentes condições.

Entrada	Reagente	MW		Aquecimento	
		Tempo (min)	Rendimento ^a (%)	Tempo (min)	Rendimento ^a (%)
1	KF/Al ₂ O ₃	18	91	240	93
2	KF	25	64	360	60
3	Al ₂ O ₃	25	53	360	46

^a Rendimento isolado

Diego Alves et al.¹⁹, em 2010, publicaram resultados de reações de adição de ariltiol no carbono 1 de butadiinos 1,4-substituídos empregando KF/Al₂O₃ como catalisador, polietilenoglicol (PEG-400) e glicerol como solventes. (Figura 9).

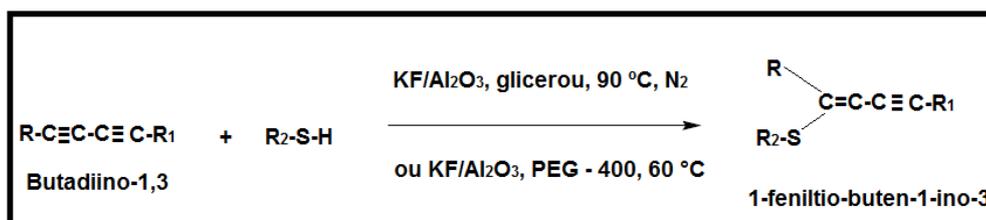


Figura 9 - Síntese do Butadiino, empregando KF/Al₂O₃ como catalisador e PEG-400 ou glicerol como solventes.

Huang et al. (2013)²⁰ publicaram os resultados do estudo do emprego do catalisador KF/Al₂O₃ na síntese de diarilaminas, diariléteres e diariltioéteres, sob irradiação de micro-ondas, na ausência de solvente. Obtiveram rendimentos entre 83 a 96 %. Os autores realçaram a velocidade da reação, os altos rendimentos e a praticidade do procedimento, gerando compostos com ação fungicida (Figura 10).

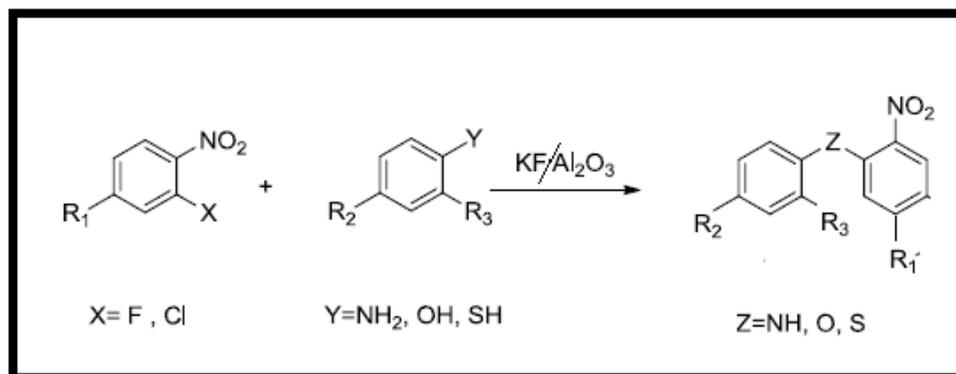


Figura 10 - Síntese de diarilaminas, diariléteres e diariltioéteres em presença de KF/Al₂O₃.

Aluminas são amplamente utilizadas como catalisadores e catalisador de suporte em vários processos da indústria química e petroquímica.

A alumina apresenta propriedades de grande interesse para o campo industrial, graças as suas propriedades físico-químicas que a torna útil para várias aplicações, algumas dessas propriedades são a sua boa estabilidade térmica, resistência à corrosão tanto em ambientes ácidos como alcalinos, não sofre oxidação, ótima propriedade dielétrica (pode ser usada como isolante elétrico), ótima resistência ao desgaste, elevada área superficial interna nas formas micro e nano porosa e excelente bio-compatibilidade (empregada para aplicações biomédicas, pois também não apresentam rejeição com os tecidos vivos)²¹.

Neste trabalho, foi utilizada a alumina teta, cuja a cristalinidade foi comprovada pelas medidas de difratometria de raios X realizadas pelo Professor. Dr. Paulo Atsushi Suzuki do Departamento de Engenharia de Materiais (LOM) e pelo mestrando Renato Dias Barbosa do Departamento de Engenharia Química (LOQ), no Laboratório Associado de Combustão e Propulsão (LCP-INPE) - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – Cachoeira Paulista SP.

3.4.2 Catálise homogênea versus catálise heterogênea

Os numerosos catalisadores conhecidos hoje podem ser classificados de acordo com vários critérios: estrutura, composição, área de aplicação ou estado de agregação¹⁰.

Uma possibilidade é classificá-los em função do estado de agregação em que atuam. De acordo com esta classificação, os catalisadores podem ser, de forma simples, divididos essencialmente em dois grandes grupos: catalisadores homogêneos e catalisadores heterogêneos^{8,10,22}. Todavia, com o rápido desenvolvimento atual da biotecnologia e das formas de imobilização de catalisadores homogêneos em suportes, os quais são também cada vez mais variados, é cada vez mais difícil fazer uma diferenciação adequada²³.

Quando o catalisador e os reagentes estão dispersos na mesma fase, a catálise diz-se homogênea. A maioria dos processos catalíticos homogêneos ocorre em fase líquida e opera a temperaturas (<150 °C) e pressões moderadas (<20 atm)⁸. Quando o catalisador constitui uma fase separada, a catálise é heterogênea. Neste caso, a reação química ocorre na interface entre as fases, ou seja, na superfície do catalisador, e a sua velocidade será, em princípio, proporcional à área respectiva. Em catálise heterogênea são possíveis diversas combinações de fases. Contudo, geralmente o catalisador é um sólido, enquanto que os reagentes e os produtos se distribuem por uma ou mais fases fluidas em que o catalisador é insolúvel⁸. Isto leva necessariamente à expressão “catálise por contacto”, usada, por vezes, como designação alternativa para a catálise heterogênea. A situação pode ser bastante mais complicada com o sistema de catálise por transferência de fases – aqui os reagentes estão presentes em fases mutuamente distintas, tipicamente água e uma fase não-aquosa (habitualmente um hidrocarboneto ou hidrocarbonetos halogenados, que têm muito baixa solubilidade em água). O catalisador de transferência de fase, em geral um composto de amônio quaternário ou fosfônio ou um agente complexante de cátions, deverá atuar na região interfacial e tem, necessariamente, que ser solúvel nas duas fases⁸.

Tanto os catalisadores homogêneos como os heterogêneos desempenham um importante papel na indústria química, embora cerca de 85% do total dos processos catalíticos sejam baseados em catalisadores heterogêneos^{10,22}. Isto deve-se à sua maior esfera de ação e maior estabilidade térmica bem como à maior facilidade com que os produtos podem ser separados do catalisador heterogêneo, nomeadamente por simples decantação ou filtração quando se usa um catalisador sólido. Em alguns processos com catalisadores homogêneos, a recuperação do catalisador é um problema sério, sendo esta a principal desvantagem dos catalisadores homogêneos em relação aos heterogêneos. Esta situação é agravada quando utilizam-se metais dispendiosos, como por exemplo o ródio ou a platina¹⁰.

A comparação entre catalisadores homogêneos e heterogêneos baseia-se normalmente na atividade, seletividade e possibilidade de recuperação do catalisador, embora haja outros pontos importantes a considerar nesta diferenciação^{10,24}. A Tabela 3^{10,24} resume as principais vantagens e desvantagens dos dois tipos de catalisadores.

Tabela 3 – Características reacionais entre os catalisadores homogêneos e heterogêneos .

	Homogêneos	Heterogêneos
Centros ativos	Todos os átomos	Apenas os átomos da superfície
Concentração necessária de catalisador	Reduzida	Elevada
Seletividade	Elevada	Variável
Problemas de difusão	Reduzidos	Importantes
Condições de reação	Suaves	Mais severas
Aplicabilidade	Limitada	Larga
Sensibilidade ao envenenamento	Reduzida	Elevada
Estrutura/estequiometria	Definida	Menos definida
Determinação do mecanismo	Frequente	Mais difícil
Possibilidades de modificação	Elevada	Inferior
Estabilidade térmica do catalisador	Baixa	Alta
Tempo de vida do catalisador	Variável	Longo
Separação dos produtos	Difícil	Fácil
Recuperação do catalisador	Dispendiosa	Acessível

Dentro deste assunto, um dos temas atuais de intensa investigação é a obtenção de um catalisador ideal em que sejam asseguradas as vantagens dos catalisadores homogêneos (Ex: elevada atividade e seletividade e boa reprodutibilidade) e, ao mesmo tempo, com as vantagens dos heterogêneos (Ex: tempo de vida longo e facilidade de recuperação).

A imobilização de um composto ativo ou de um complexo através da ligação a um sólido insolúvel, que habitualmente é um sólido mesoporoso (diâmetro médio de poros entre 2 e 10 nm) como suporte, designa-se heterogeneização. Para além do aumento da eficiência em termos de atividade e/ou seletividade, o principal objetivo da heterogeneização é facilitar a separação, recuperação e reutilização do catalisador, permitindo, ainda, que este seja mais facilmente manuseado e tenha menor toxicidade que o catalisador homogêneo⁸.

O suporte pode ser orgânico – polimérico (Ex: poliestirenos com ligações cruzadas) ou inorgânico (Ex: sílicas, aluminas, montmorilonites, zeólitos e outros aminosilicatos, etc.)⁸.

3.5 Substituição de solventes tóxicos por outros não-tóxicos e recuperáveis

Grande parte da química, incluindo reações sintéticas e toda a bioquímica, ocorre em fase líquida. Há muito tempo é conhecido que o solvente afeta não só a velocidade das reações, mas, também, pode mudar completamente o produto de uma reação.

A química orgânica moderna procura pesquisar reações que sejam mais eficientes, seletivas, menos poluentes e que possam ser realizadas em condições simples de trabalho, melhorando os processos de sínteses completas já conhecidas.

A Química Verde tornou-se uma área da química aliada à saúde humana, sem perder o desenvolvimento necessário, por isso sua prática vem sendo incentivada pela academia de pesquisa, indústria e governo.

Ela apresenta doze princípios¹ básicos, os quais visam o desenvolvimento de processos livres de solventes. Procura-se também evitar a formação de compostos secundários danosos à saúde e ao meio ambiente, maximizando o aproveitamento dos reagentes de maneira rápida.

3.5.1 Água como solvente

A utilização de água como solvente costumava ser descartada dos estudos de reações orgânicas por diversas razões. Entre elas, pode-se citar a insolubilidade dos reagentes, a sua incompatibilidade com os intermediários e a competição da reação desejada com processos de hidrólise dos reagentes. No entanto, a maioria dos processos bioquímicos ocorre em água, e diversas reações *in vivo* levaram os químicos a levantar a potencialidade do seu emprego como meio em reações orgânicas³.

Hoje reações orgânicas utilizando água, como solvente, são consideradas uma estratégia importante no campo da química verde.

3.5.2 Fluidos supercríticos

Outro método reacional na ausência de solventes é a aplicação de fluidos supercríticos ao processo.

Um solvente supercrítico (sc) é aquele que a uma certa temperatura e pressão não se condensa ou evapora, mas existe como um fluido. Os fluidos supercríticos mais usados atualmente são o dióxido de carbono ($_{sc}CO_2$) e a água ($_{sc}H_2O$). Para ter o $_{sc}CO_2$ necessita-se apenas de $T_c = 31\text{ }^\circ C$ e $p_c = 74\text{ atm}$, para o $_{sc}H_2O$ as condições são bem mais elevadas, com $T_c = 374\text{ }^\circ C$ e $p_c = 220\text{ atm}$ ³.

A reatividade das moléculas usando o fluido supercrítico está baseada na alta temperatura da água ou do CO_2 , que se apresentam no estado supercrítico. A aplicação desta técnica em processos industriais tem minimizado os problemas com os resíduos formados²⁵.

As mudanças nas propriedades físicas e químicas da água e do CO_2 , no estado supercrítico, têm encorajado muitos pesquisadores a se aventurarem nesta linha de pesquisa. A diminuição da permissividade da água e do gás carbônico implica no aumento da solubilidade de compostos orgânicos nestes fluidos. O aumento das constantes dielétricas no estado supercrítico também favorece as reações catalisadas por sólidos ácidos e básicos²⁵.

Solventes supercríticos têm se mostrado muito eficientes como fluidos para extração. Em escala industrial tem-se o exemplo da descafeinação de grãos de café com $_{sc}CO_2$. A indústria de alimentos e de perfumaria tem utilizado $_{sc}CO_2$ em processos em substituição aos solventes clorados que podem deixar resíduos indesejáveis e, caso vazem, trazem danos ambientais sérios³.

3.5.3 Líquidos iônicos

A utilização de líquidos iônicos ou sais fundidos como meio reacional, principalmente os derivados de sais de amônio quaternários e ânions fracamente coordenantes, também é tido como ecologicamente aceitável. Uma vantagem importante é que suas características iônicas, sua elevada densidade e baixa pressão de vapor facilitam o processo de isolamento dos compostos orgânicos, que são normalmente pouco solúveis no meio³.

Um exemplo interessante de aplicação deste tipo de metodologia é a glucosidação de álcoois por fosfito de dietil-glucopiranosil, que usa como solvente o líquido iônico triflúor-metanossulfonimida de 1-*n*-hexil-3-metilimidazol ($C_6min[NTf_2]$), e um ácido prótico como catalisador, a triflúor-metanossulfonamida ($HNTf_2$). Os glicosídeos são obtidos em bons rendimentos em condições brandas³.

3.5.4 Reações sem solvente

As reações sem solvente são, basicamente, processos onde só os reagentes envolvidos estão presentes no meio reacional. Pode-se ter reações em fase líquida ou sólida, com ou sem pressão³.

Um tipo de reação sem solvente são as condensações aldólicas realizadas em coluna de alumina. Os reagentes são deixados em contato com a alumina da coluna e depois são extraídos com solvente (Figura 11)³.

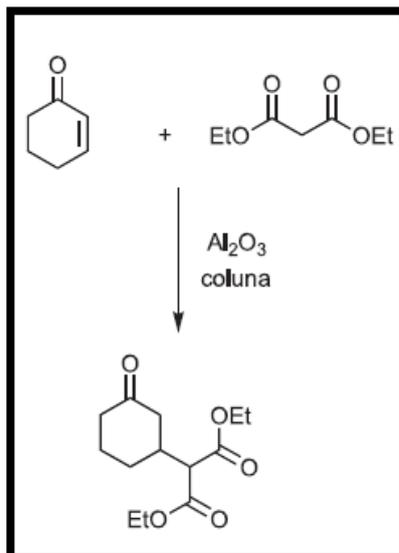


Figura 11 – Síntese aldólica em alumina.

3.6 Síntese dirigida

3.6.1 Redução do número de etapas de síntese

Para evitar a formação de derivados, a síntese química deve ser mais direta possível, evitando etapas desnecessárias. Este princípio é de particular interesse na síntese química de moléculas altamente complexas, como é o caso de muitos dos compostos de interesse farmacêutico, em que frequentemente se recorre a estratégias de proteção e desproteção, para evitar a degradação de uma parte da molécula, enquanto se procedem as transformações químicas em outra parte da mesma. A utilização de catalisadores destinados a promover reações contribui para minimizar a formação de resíduos. O desenvolvimento recente de catalisadores altamente seletivos e eficientes em transformações complexas contribui para o avanço da química sintética na direção da chamada “Química Verde”¹⁰.

3.7 Reagentes ou intermediários tóxicos

A preocupação com a mudança da visão nos laboratórios e nas indústrias químicas frente à redução do armazenamento e do transporte de

reagentes, intermediários tóxicos e do volume e tratamento dos resíduos gerados é tema recorrente em discussões sobre poluição ambiental. Os benefícios obtidos com a minimização dos resíduos e armazenamento de reagentes e de intermediários tóxicos incluem a racionalização dos procedimentos, visando menor consumo de reagentes e o decréscimo dos custos com tratamento e disposição final, além de colaborar com a segurança do operador e da comunidade, uma vez que previne a contaminação ambiental, seja por despejos gasosos, sólidos ou líquidos. A prevenção da poluição é a mais alta forma de proteção ambiental.

3.8 Novos métodos energeticamente eficientes

3.8.1 Fotocatálise

Outros processos de catálise também são aplicados para a obtenção de maior eficiência e menor geração de subprodutos. Recentes avanços nas pesquisas dos processos de foto-oxidações catalíticas mostram a grande potencialidade da aplicação da fotocatálise seletiva em procedimentos que se enquadram nos princípios fundamentais da química verde. As reações catalisadas pela ação da irradiação da luz são processos que usam materiais semicondutores e solventes não tóxicos. Geralmente o TiO_2 anatase (forma mineral do dióxido de titânio) é o material semi-condutor mais usado, o qual pode estar associado com sílica gel ou óxidos inorgânicos para facilitar a sua recuperação. A excitação deste semicondutor é feita através da irradiação da luz ultravioleta <390 nm. O alto grau de oxidação tem sido demonstrado pela ativação fotocatalítica de hidrocarbonetos, compostos aromáticos, bem como a destruição completa de poluentes ambientais²⁵. A aplicação da fotocatálise em reações orgânicas deve ser destacada como um dos métodos de extrema importância no desenvolvimento de reações verdes.

As reações fotoinduzidas em solvente aquoso têm se mostrado importante ferramenta em potencial, para transformações seletivas e limpas em química orgânica. O sal de bis-potássio de N-ftalimida-ácido glutâmico

pode ser descarboxilado seletivamente em água, através da fotoirradiação a 380 nm, conforme Figura 12 ²⁵.

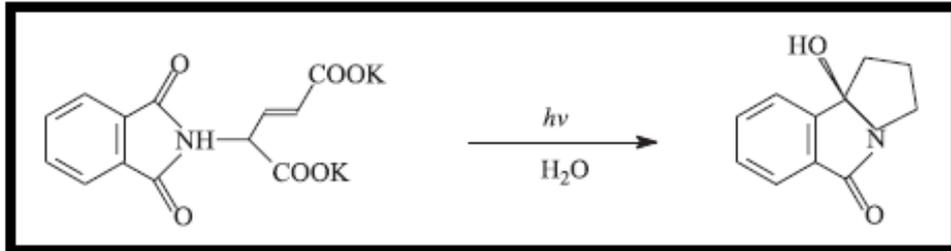


Figura 12 - Descarboxilação do sal de bis-potássio de N-ftalimida de ácido glutâmico, induzida por fotocatalise a 380 nm.

3.8.2 Micro-ondas

As micro-ondas são radiações eletromagnéticas não ionizantes, que possuem frequência entre vai de 300 a 300.000 MHz, que corresponde a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. A região de micro-ondas situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético (Figura 13) ²⁶.

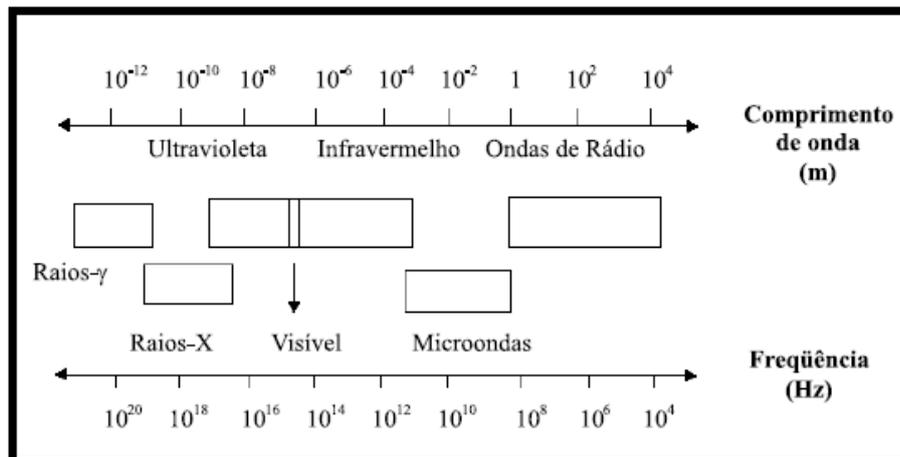


Figura 13 - Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.

Recentes avanços nas sínteses orgânicas catalisadas por sólidos ácidos e básicos, sob irradiação de micro-ondas, mostram que muitas reações podem ser feitas na ausência de quaisquer solventes orgânicos. O princípio destas reações é a irradiação micro-ondas sobre os reagentes, em conjunto com catalisadores sólidos ²⁵.

As reações orgânicas com catálise heterogênea têm sido muito aplicadas no contexto industrial. Estas reações são desenvolvidas com sucesso porque os catalisadores, suportados em compostos porosos, apresentam uma ótima dispersão dos sítios reativos, aumentando a seletividade e a eficiência em relação às reações tradicionais. Os suportes sólidos usados nestas reações podem ser reciclados e reutilizados como catalisadores novamente. As reações aceleradas pela irradiação sob micro-ondas envolvem a absorção seletiva da radiação micro-ondas pelas moléculas polares. As moléculas apolares são inertes à perda dielétrica na região das micro-ondas ²⁵. Os experimentos iniciais com a técnica de micro-ondas centravam-se no uso de solventes com altos coeficientes dielétricos, tais como dimetilsulfóxido e dimetilformamida, causando um superaquecimento durante as reações. Porém, a aplicação da técnica de micro-ondas floresceu recentemente com os estudos de reações sobre suportes sólidos, em condições livres de solventes. Nestas reações, os compostos orgânicos adsorvidos nas superfícies de óxidos inorgânicos, tais como alumina, sílica gel, argilas ou suportes modificados, absorvem irradiação micro-ondas, ao passo que os suportes sólidos não absorvem esta irradiação ²⁵. A temperatura na estrutura inorgânica durante a reação é relativamente baixa, porém, durante o processo as temperaturas junto aos reagentes na superfície do suporte são extremamente altas durante a irradiação micro-ondas. As reações assistidas pela irradiação micro-ondas na ausência de quaisquer solventes proporcionam a oportunidade de trabalhar com frascos abertos, evitando riscos de altas pressões ²⁵.

A clivagem de acetatos pode ser obtida por irradiação, sendo um processo rápido, na ordem de segundos. Diacetatos derivados de aldeídos aromáticos são rapidamente clivados sobre a superfície de alumina neutra durante uma breve exposição à radiação micro-ondas (Figura 14)²⁵.

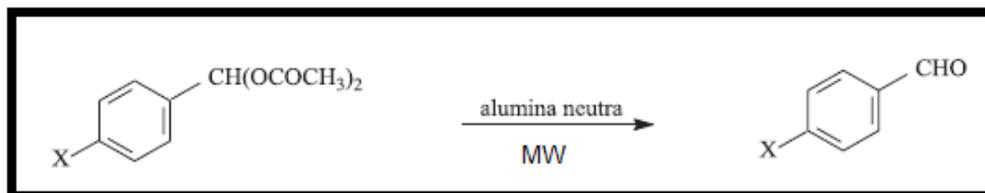


Figura 14 - Clivagem de um diacetato de haletos de benzaldeído catalisada por alumina neutra, induzida por irradiação sob micro-ondas.

3.8.3 Influência das ondas ultrassônicas em reações químicas.

Ultrassom é um outro tipo de transferência de energia a ser abordada. O efeito de ultrassom é importante principalmente em reações em meio aquoso e bifásico, pois há aumento do rendimento e das velocidades das reações³.

Ultrassons referem-se à propagação de ondas mecânicas de pressão, em frequências superiores à faixa audível pelos ouvidos humanos. A energia ultrassônica é capaz de ativar vários mecanismos físicos e químicos do meio por onde se propaga, no entanto, devido à complexidade na descrição dos fenômenos e às próprias variáveis envolvidas nas reações, muitas vezes estes mecanismos não são totalmente conhecidos²⁷.

Entretanto, a maioria dos pesquisadores da área concorda com a existência de 3 mecanismos principais, responsáveis pelos efeitos causados em reações químicas. O primeiro está relacionado com as interações físicas causadas pelo campo alternante de pressões, que causam a compressão e a rarefação no solvente. O segundo está relacionado ao fenômeno da cavitação sonora, que consiste na geração de pequenas bolhas no interior de um líquido à medida que as ondas sonoras se propagam. Estas bolhas se submetem a um violento colapso²⁸. Estes colapsos também causam a ruptura das superfícies de contornos entre as fases, promovendo a emulsificação através de micro-jatos de um líquido no outro²⁹. O terceiro efeito está relacionado justamente com esta capacidade de emulsificação das interfaces líquido-líquido. Emulsões ultrassônicas são mais estáveis termodinamicamente, aumentam consideravelmente a área interfacial

disponível para as reações químicas, aumentam a concentração das espécies reativas e melhoram a transferência de massa entre reagentes ³⁰.

Estes mecanismos, isolados ou em conjunto, levam a um notável aumento nas taxas de certas reações químicas, especialmente aquelas sujeitas às limitações impostas pela transferência de massa ²⁷.

Conforme definido nos estudos de Martines, Davolos e Júnior (2000), o ultrassom encontra várias aplicações na indústria, tais como limpeza de materiais, solda de plásticos, degaseificação de solventes e em processos químicos³¹.

O uso de ultrassom como fonte de radiação tem desempenhado papel importante em reações orgânicas, da Silva, M. F. et al.³ colaboradores reportaram alguns exemplos de adições conjugadas estereosseletivas de iodetos induzidas por zinco-cobre a sistemas carbonílicos α,β -insaturados quirais (Figura 15) .

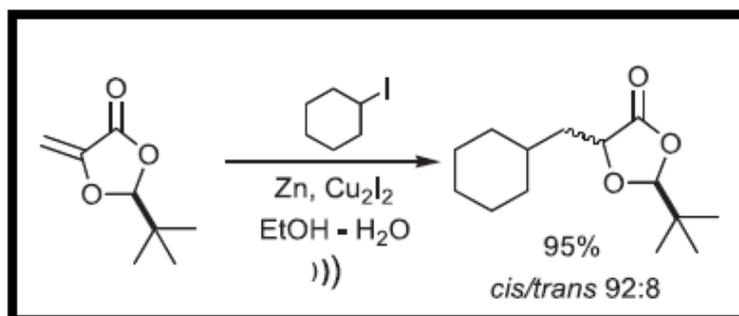


Figura 15 - Adição estereosseletiva em sistema carbonílico α, β - insaturado sob ondas ultrassonoras.

O ultrassom apresenta algumas vantagens em reações orgânicas, como redução dos tempos reacionais e de quantidades de reagentes, seletividade e favorecimento de reações que não ocorrem em condições normais.

3.9 Iminas

As iminas são compostos que apresentam o grupamento C=N e, quando N substituídas, são conhecidas como bases de Schiff. A estrutura genérica de uma imina é $R_1R_2C=NR_3$, se R_3 for diferente de hidrogênio, tem-se uma base de Schiff³².

Estes compostos são análogos nitrogenados de aldeídos e cetonas, onde a ligação dupla carbono-nitrogênio (C=N) ocupa o lugar da ligação dupla carbono-oxigênio (C=O) dos compostos carbonílicos. Caso R_1 ou R_2 seja hidrogênio, são classificados como aldiminas, e se tanto R_1 como R_2 forem radicais carbônicos são classificados como cetiminas³².

Como os átomos de carbono e nitrogênio apresentam hibridização sp^2 e o nitrogênio tem um par de elétrons não compartilhado, tais compostos apresentam isomeria geométrica e a nomenclatura deve levar em conta a estereoquímica *E* ou *Z*. Iminas derivadas de aldeídos formam quase que unicamente o isômero *E* (termodinamicamente mais estável), enquanto que para iminas derivadas de cetona a proporção depende dos substituintes, mas geralmente não há predomínio significativo de um dos isômeros³².

Devido às suas diferentes reatividades, as iminas são substratos comuns em uma grande variedade de transformações, inclusive por vias enzimáticas. A maioria das iminas com hidrogênio ligado ao nitrogênio ($R_3 = H$) polimeriza espontaneamente.

As iminas são espécies reativas susceptíveis à adição de reagentes nucleofílicos, podendo ser utilizadas como intermediários químicos³³. Devido à sua reversibilidade, a formação de iminas ganhou interesse crescente nos últimos anos e é uma das reações utilizadas em química combinatória dinâmica³⁴.

3.9.1 Aplicações de iminas

Algumas iminas são conhecidas por serem cristais líquidos³⁵ pois o grupamento CH=N- estabelece uma ponte para a transmissão dos efeitos eletrônicos entre os anéis aromáticos, favorecendo a planaridade do sistema

e conferindo propriedades mesogênicas³⁴ (propriedades líquido-cristalinas). Estas são geralmente N-benzilidenoanilinas substituídas, capazes de se arranjar em paralelo, formando grupos mais ou menos orientados espacialmente. O grupamento C=N estabelece uma ponte para a transmissão dos efeitos eletrônicos entre os anéis aromáticos, favorecendo a planaridade do sistema³⁶.

As bases de Schiff têm apresentado significativa atividade biológica, dentre elas antifúngica, especialmente contra o fungo filamentosso *Epidermophyton floacosum*³⁵, citotóxica e antitumoral³⁷. Também são importantes intermediários em diversas transformações enzimáticas^{32, 37}.

3.9.2 Preparação de Iminas

O método mais conhecido de preparação de iminas é por reação de condensação (com perda de água) de aminas primárias com aldeídos e cetonas. A reação é catalisada por ácido e geralmente realizada sob refluxo, com um agente azeotrópico se necessário. O hemiaminal³⁸ N-substituído perde água para gerar a base de Schiff estável (Figura 16).

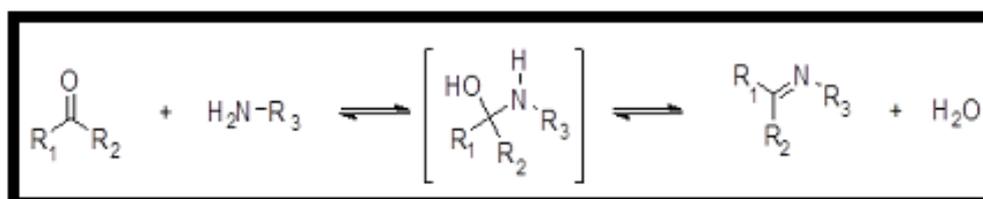


Figura 16 - Síntese para preparação de iminas por desidratação do intermediário hemiaminal N-substituído.

Hammett³⁹ propõe que ácidos protonam o grupo carbonila originando um íon carbônio, o qual adiciona a amina muito rapidamente. A etapa determinante da velocidade de reação é a desprotonação do intermediário para dar uma carbinolamina, um segundo intermediário, instável, que rapidamente elimina água para originar a imina. Mais tarde, Jencks⁴⁰ também mostrou que a carbonila e a amina reagem formando a carbinolamina, a qual é então desidratada em uma etapa catalisada por ácido⁴⁰. Apenas um pequeno trabalho foi feito com relação ao mecanismo de

reação, com água sendo removida por refluxo, como é usual em síntese de iminas. Mais recentemente, Wang et al.^{41(a)} e Ren et al.^{41(b)} apresentaram trabalhos buscando confirmar os mecanismos de formação e hidrólise de iminas.

A reação de aldeídos e cetonas com amônia (NH₃) produz iminas muito instáveis, porém o uso de aminas primárias permite a síntese de iminas com grande estabilidade. Em se tratando de aminas aromáticas (conferem maior estabilidade) e de aldeídos aromáticos, tem-se reagentes em condições otimizadas que dispensam a catálise ácida³² e permitem trabalhar à temperatura ambiente, uma vez que a conjugação dos anéis aromáticos estabiliza as iminas formadas, que se apresentam na forma de sólidos cristalinos, com alto grau de pureza e bons rendimentos, diferentes da maioria das iminas não aromáticas que são oleosas, lábeis e sensíveis a umidade^{32, 37, 42}.

As iminas são comumente referidas como bases de Schiff (Figura 17) por terem sido descobertas por Schiff⁴², em 1864.

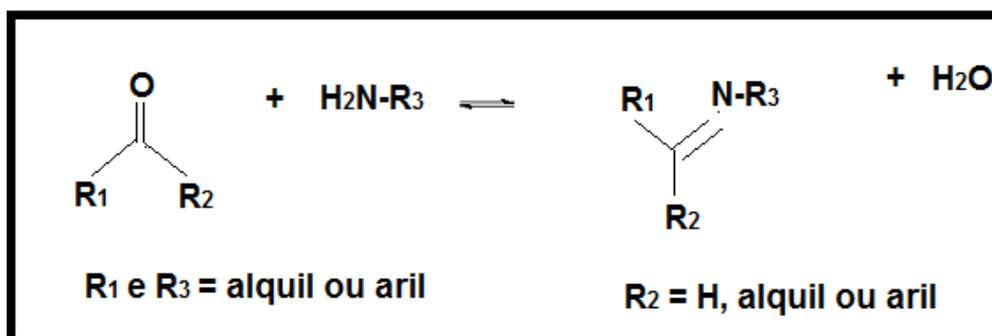


Figura 17 - Síntese para preparação de bases de Schiff.

Cetiminas podem ser isoladas a partir da hidrólise do sal produzido pela reação de reagentes de Grignard com nitrilas⁴³, especialmente quando R₁ e R₂ = aril (Figura 18).

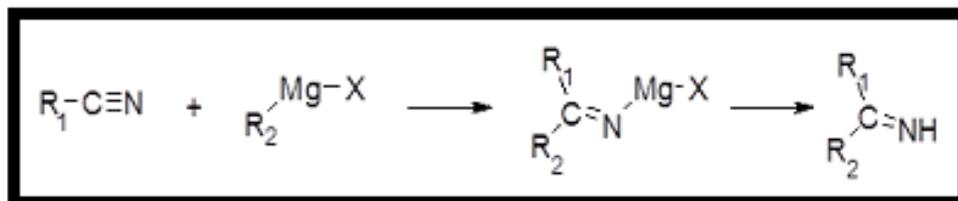


Figura 18 - Síntese para preparação de cetiminas a partir de nitrilas e reagente de Grignard.

Iminas conjugadas com carbonila podem ser preparadas a partir de compostos carbonilados contendo e nitroso compostos⁴³ (Figura 19).

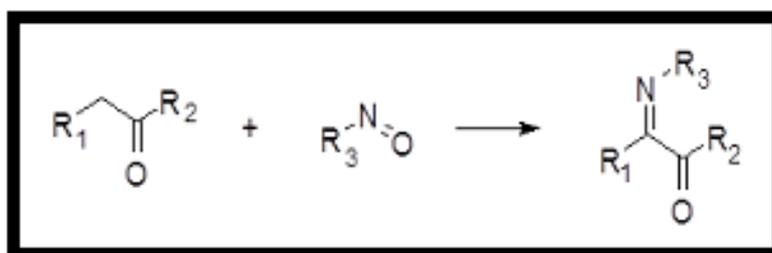


Figura 19 - Síntese para preparação de iminas conjugadas à carbonila.

Vários métodos foram propostos para a desidrogenação de aminas secundárias a iminas⁴⁴. Entre eles estão: o tratamento com iodossilbenzeno (PhIO)⁴⁵; DMSO com cloreto de oxalila⁴⁶; hidroperóxido de *t*-butila e catalisador de Re⁴⁷; paládio negro⁴⁸.

Azidas de alquila podem ser pirolisadas para gerar iminas⁴⁹, por migração de grupos alquil, aril ou hidrogênio (Figura 20).

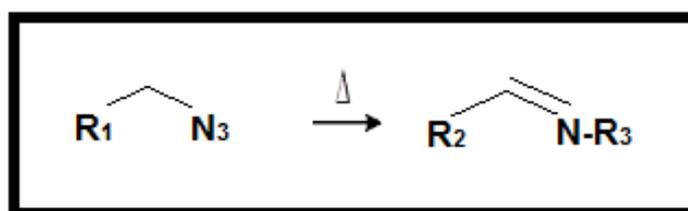


Figura 20 - Síntese para preparação de iminas a partir de pirólise de alquil azidas.

Triarilmetanoaminas se rearranjam formando N-aryl cetiminas na presença de tetraacetato de chumbo⁵⁰. O *rearranjo de Stieglitz* ocorre de

forma semelhante, mas a partir da hidroxilamina correspondente, por tratamento com PCl_5 ⁵¹.

A preparação de iminas pela reação de nitro compostos com aldeídos não é uma descoberta tão recente, os métodos requerem, catalisadores de metais de transição como $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ ⁵² e NH_4VO_3 ⁵³, e elevadas pressões de CO. Korich e Hugues⁵⁴, em 2007, publicaram um método de preparação de iminas a partir de nitroarenos e benzaldeídos, em presença de Fe metálico e solução de HCl em EtOH- H_2O , com conversões de até 95% (Figura 21).

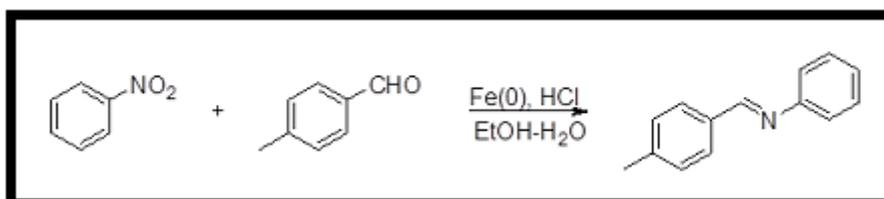


Figura 21 - Síntese para preparação de iminas a partir de nitroarenos e benzaldeídos.

Aldeídos alifáticos quando reagem com amônia ou com aminas alifáticas primárias formam compostos relativamente instáveis, que, em contato com ar ou sob tratamento com ácido diluído, facilmente retornam aos seus constituintes.

Em repouso prolongado, os intermediários transformam-se em materiais amorfos, presumivelmente por desidratação e polimerização. Entretanto, a permanência sobre ácido sulfúrico concentrado ou aquecimento, sob pressão reduzida, faz com que eles percam água e forneçam iminas, usualmente como trímeros (Figura 22)⁵⁵.

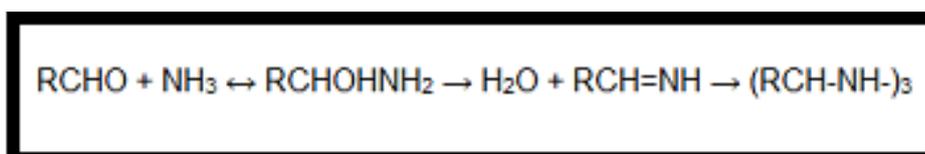


Figura 22 - Síntese para formação de iminas como trímeros.

A formação de produtos poliméricos ocorre porque a imina inicialmente formada sofre subsequentes condensações.

Aminas contendo um grupo alquila terciário fornecem iminas, ao reagir com aldeídos contendo carbono α primário, possivelmente devido a impedimento estérico que dificulta as subseqüentes condensações⁵⁵. Em geral, fornecem produtos poliméricos pela reação com aminas, devido à facilidade com que as iminas formadas inicialmente sofrem condensação aldólica (Figura 23).

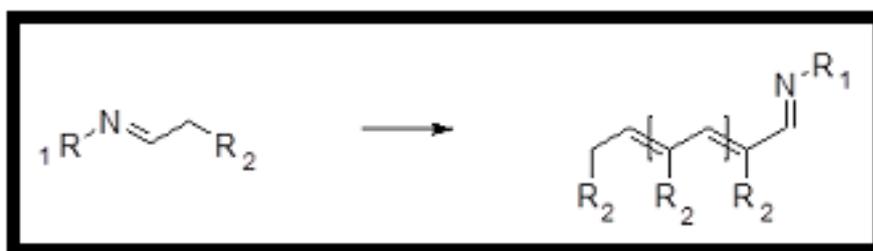


Figura 23 - Síntese para condensação aldol de iminas.

Aldeídos alifáticos contendo carbono α secundário formam iminas na reação com aminas. O fato de que estes aldeídos têm somente um hidrogênio α torna as iminas incapazes de sofrerem polimerização^{55,56}.

Aldeídos alifáticos contendo carbono α terciário e aromáticos reagem prontamente e quase quantitativamente com aminas, para dar as iminas correspondentes, mesmo à temperatura ambiente. Aldeídos aromáticos são bem reativos e as iminas formam-se quantitativamente mesmo sem a remoção da água, formada durante a reação⁵⁵.

Aldeídos aromáticos reagem tanto com aminas alifáticas quanto com aminas aromáticas para dar comumente uma imina⁵⁵.

Cetonas, geralmente reagem com aminas mais lentamente do que os aldeídos para formar iminas, necessitando de maiores temperaturas e intervalos de tempo para atingir conversões razoáveis. Tempos de reação podem variar de minutos a horas. A diferença na reatividade é consistente com o estado de transição envolvido, e parece ser devido a combinação de fatores eletrônicos e estéricos⁵⁵.

Trabalhos relacionados com a "Green Chemistry", usando condições de reação mais brandas, reagentes menos tóxicos e eliminação do uso de solventes, têm sido cada vez mais publicados⁵⁷.

3.9.3 Reação de iminas

3.9.3.1 Redução de iminas com boroidreto de sódio

A síntese assimétrica de aminas quirais tem recebido muita atenção, devido a sua importância como material de partida para a obtenção de muitos compostos biologicamente ativos. Um método muito promissor para a obtenção de aminas quirais é a redução de iminas, que têm a estrutura geral $R^1R^2C=NR^3$ e se assemelham, em vários aspectos, a compostos carbonílicos. Muitos reagentes e métodos têm sido desenvolvidos, porém, a maioria deles apresenta, dentre outros problemas, alto custo, baixa seletividade e a formação de produtos tóxicos. Assim, é grande a importância de desenvolver métodos com reagentes menos agressivos ao meio ambiente, de manuseio seguro e mais baratos. Uma das alternativas é o boroidreto de sódio ($NaBH_4$) combinado com reagentes quirais para a redução assimétrica. O $NaBH_4$ reage de maneira limpa, não gera subprodutos tóxicos e tem baixo custo⁵⁸.

Para a transformação de compostos carbonílicos em aminas secundárias, dois métodos são possíveis: a aminação redutiva, que se procede de forma direta, pela reação de aldeído ou cetona com uma amina primária, na presença do agente redutor; ou a reação indireta, em etapas, na qual a imina, ou sal de imínio, pode ser isolado como intermediário. Nessas conversões, são utilizados como agentes redutores, principalmente o hidrogênio gasoso (em hidrogenação catalítica) e hidretos metálicos.

Contudo, a maioria destes reagentes apresenta alguma desvantagem. Por exemplo, hidrogenação catalítica é incompatível com compostos que contêm dupla ou tripla ligação ou outros grupos funcionais redutíveis, como nitro, ciano e furila⁵⁹; os cianoboroidretos e hidretos de estanho são altamente tóxicos, devido à geração de produtos secundários como HCN, NaCN, ou compostos organo-estanho⁶⁰; outros hidretos semelhantes como boreto de níquel, $ZnBH_4$ ⁶¹ e PHMS-Ti(OⁱPr)₄⁶², não são apropriados para reduções quimiosseletivas de iminas, na presença de outros grupos funcionais, como cetona, éster, amida e nitro.

Alguns reagentes menos nocivos e mais baratos têm sido empregados em sistemas redutores juntamente com catalisadores mais nobres. Sistemas como $\text{NH}_3/\text{Ra-Ni}^{63}$, $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{PtO}_2^{64}$, isopropanol/isopropóxido de alumínio/Ra-Ni⁶⁵, acetato de amônio/Ra-Ni⁶⁶ foram estudados, mas apresentam limitações baseadas na quimiosseletividade, baixos rendimentos e considerações econômicas. Apenas uma recente patente americana reivindica altos rendimentos em aminação redutiva com sistema $\text{NH}_3/\text{bórax}/\text{Ra-Ni}^{61}$. A redução eletrolítica de iminas em solução ácida também foi reportada, mas com baixos rendimentos ⁶¹.

Por outro lado, o NaBH_4 é um agente redutor barato, fácil de manusear e ambientalmente amigável. Desde sua descoberta⁶⁷, tem provado ser um reagente útil para a redução seletiva de sistemas carbonílicos como aldeídos e cetonas ⁶⁸.

Diversas combinações de aldeídos e cetonas com aminas são passíveis de aminação redutiva com NaBH_4 , na presença de ativadores ácidos (como o H_3BO_3 , ácido p-toluenossulfônico e ácido benzóico) e na ausência de solventes. Em alguns casos, o emprego de etanol, sob refluxo, é também cogitado³⁷.

3.9.3.2 Redução de iminas com sais de ácido fórmico

A hidrogenação por transferência catalítica (CTH), usando um doador de hidrogênio estável, em conjunto com um catalisador metálico, tem emergido como uma ferramenta viável para a transformação redutiva de grupos funcionais em síntese orgânica ⁶⁹.

Vários sistemas CTH foram relatados para a redução de iminas⁷⁰. No entanto, esses sistemas requerem tempos longos de reação sob refluxo e caros catalisadores pirofóricos como Pd/C, Ra-Ni e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Recentemente, Zn tem sido usado com sucesso como uma alternativa barata e segura para Pd/C e Ra-Ni em redução de nitro compostos, azo compostos, azidas e até para a síntese de biarilas⁷¹. Abiraj et al.⁷²

propuseram a rápida e seletiva hidrogenação de iminas às correspondentes aminas secundárias, por transferência catalisada por Zn, usando HCOONH₄ em MeOH, à temperatura ambiente (Figura 24). Para vários substratos, rendimentos de 75 a 85% são possíveis em tempos de reação de 20 a 30 min.

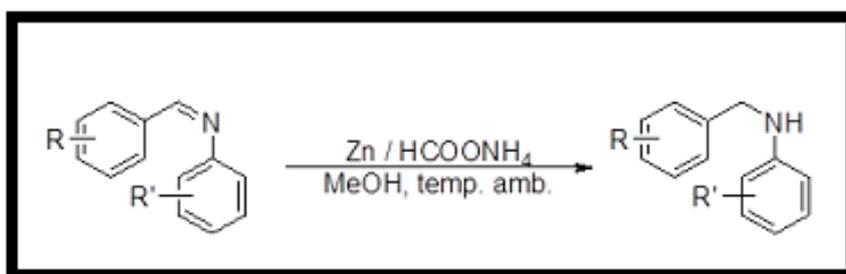


Figura 24 - Síntese de redução de iminas com sais de ácido fórmico.

Pelo desaparecimento da intensa banda de absorção entre 1690 e 1640 cm⁻¹ relativa ao estiramento C=N, e pelo aparecimento de uma grande banda de absorção entre 3500 e 3200 cm⁻¹ para o grupo -NH, claramente se prova que as iminas são reduzidas a aminas secundárias. Um experimento de controle realizado sem Zn em pó, é útil para evidenciar a necessidade do catalisador.

Além de rendimentos quantitativos, fácil disponibilidade dos reagentes, simplicidade operacional, condições brandas de reação e rápida redução, a compatibilidade do sistema com halogênios (sistemas Pd/C e Ra-Ni são incompatíveis com halogênios em condições de CTH)⁷³ torna esse processo extremamente versátil e atrativo.

3.9.3.3 Redução seletiva de iminas

Uma das mais importantes características de reação é a enantiosseletividade de C=O, C=N e C=C, que conta com diversos métodos, de diferentes graus de eficiência e praticidade, tais como, hidrogenação sobre catalisadores quirais, biocatálise enzimática com micro-organismos, reações estequiométricas com reagentes quirais e redução com hidretos

inorgânicos na presença de catalisadores quirais ⁷⁴. Porém, a maioria dos reagentes tem algum problema como, por exemplo, não gerar seletividade, produzir subprodutos de alta toxicidade, ser inflamáveis e não solubilizar em solventes orgânicos. Há problemas também com a formação de produtos colaterais, a intolerância de alguns grupos e condições difíceis de reação, como alta temperatura e pressão^{74,75}.

3.10 Atividade biológica de iminas

Diversas iminas, particularmente as que contêm em sua estrutura anéis aromáticos ou heteroaromáticos, apresentam atividade antibacteriana, antifúngica, tuberculostática, antileprótica, antiviral, antineoplásica, tripanomicida, triconomicida, antimalárica, entre outras ⁷⁶.

3.10.1 Atividade antibacteriana

Entre as iminas que apresentam atividade antibacteriana citam-se particularmente as semicarbazonas derivadas de nitrofuranos. Os primeiros relatos da atividade antibacteriana da semicarbazonas foram em 1944 e em 1949 ⁷⁷. Desde então, vários compostos têm sido testados, entre eles as semicarbazonas e tiossemicarbazonas N-substituídas, principalmente as derivadas do 5-nitro-2-furanocarboxaldeído, que foram as mais ativas. Estas apresentam atividade frente ao *Micrococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonellatyphy* e *Proteus vulgaris* ⁷⁸.

3.10.2 Atividade antifúngica

Algumas iminas apresentam atividade antifúngica. Entre elas as oximas, hidrazonas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas do 5-nitro-2-furfuraldeído e fenilhidrazonas do benzaldeído, salicilaldeído, furfuraldeído e quinolinaldeído.

Em 1948 verificou-se que a oxima do 5-nitro-2-furfuraldeído apresentava atividade antifúngica frente a vários micro-organismos, tais como *Trichopytonmentagropytes*, *Trichopytonpurpurium*, *Trichopytonrubrum*, *Trichopytoninterdigitale*, *Trichopytoninguinale*, *Microsporumlanosum* e *Epidermophytonalbicans* ⁷⁹.

3.10.3 Atividade tuberculostática

A atividade tuberculostática presente nas iminas se manifesta, principalmente, nas tiossemicarbazonas e, entre os compostos carbonílicos que as originam, cita-se derivados do benzaldeído, do 2-tiofenocarboxaldeído, do 2-furanocarboxaldeído, do 2- e 3-indolcarboxaldeído, do 2-pirrolcarboxaldeído, do 2- e 4-quinolinocarboxaldeído, do 3-piridinocarboxaldeído 4-substituído e do nicotinaldeído ⁸⁰.

3.10.4 Atividade tripanomicida

Atividade tripanomicida foi verificada principalmente nas semicarbazonas e tiossemicarbazonas derivadas do 5-nitro-2-furanocarboxaldeído.

Em 1951 ensaiou-se a atividade tripanomicida em camundongos, verificando que a semicarbazona e semicarbazona-hidroxi-etil-N-substituídas do 5-nitro-2-furanocarboxaldeído curavam 80 a 100% dos animais infectados ⁸¹.

A atividade tripanomicida parece ser devida à inibição da síntese de proteínas, analogamente ao que acontece com a atividade antiviral ⁷⁶.

3.10.5 Atividade tricomonocida

Vários pesquisadores, em 1970, relataram atividade tricomonocida para as iminas, verificando que hidrazonasarílicas do furano, tiofeno, nitrotiofeno e nitrofurano e outras iminas, apresentavam atividade contra *Trichomonas vaginalis* ⁸².

A mesma atividade foi relatada para isotiossemicarbazonas de 5-nitrotiofenos em 1973⁸³ e para iminas alquílicas, arílicas e alquilarílicas do 5-nitro-2-furanocarboxaldeído e do 5-nitro-2-tiofenocarboxaldeído ⁸⁴.

3.10.6 Atividade antimalárica

Em 1981 verificou-se que iminas alquílicas, arílicas e alquilarílicas do 5-nitrotiofeno apresentavam forte atividade antimalárica contra esquizontes eritrocíticos, reduzindo a parasitemia em 95% ⁸⁴.

Em 1984, foi encontrada atividade antimalárica moderada em tiossemicarbazonas N₄-substituídas da 2-acetilquinolina. Muitas delas promoveram cura de camundongos infectados com *Plasmodiumberghei* com dose de 320 mg/Kg ⁸⁵.

3.10.7 Atividade antiviral

Em 1949, foi observado, na semioxamazona e semicarbazonas do 5-nitro-2-furanocarboxaldeído, atividade inibitória contra o vírus da *meningopneumonia*, *linfogranuloma venéreo* e *pneumonia* de gatos e ratos *in vivo* ⁸⁶. Outra atividade viral observada foi de diversas tiossemicarbazonas contra o vírus do mosaico do fumo ⁸⁷.

3.10.8 Atividade antineoplásica

Em 1959, foi relatado o retardo no crescimento de tumores com administração de metil e dimetil-Hidrazonas do 3-piridinocarboxaldeído, 3-indolcarboxaldeído e benzaldeídos substituídos ⁸⁸.

3.10.9 Atividades diversas

Atividades moluscicida, amebicida, esquistossomicida, acaricida e em coccidiose, são ainda observadas em várias iminas, principalmente as

derivadas de benzaldeído e de aldeídos heterocíclicos ⁸⁹. Em 1978, foi verificado aumento da atividade androgênica do derivado tiossemicarbazona em relação à própria testosterona ⁹⁰.

3.11 Outras atividades das iminas

Os primeiros relatos de aplicação das iminas descrevem suas utilizações para isolar compostos carbonílicos puros de mistura. É o caso das hidrazonas, semicarbazonas e tiossemicarbazonas, que servem para caracterizar e identificar aldeídos, cetonas e quinonas ⁹¹. Como exemplo, pode-se citar a 2,4-dinitrofenilhidrazina, que reage favoravelmente com a maioria dos aldeídos que contêm de 1 a 10 átomos de carbono para formar compostos cristalinos, de fácil obtenção e com pontos de fusão definidos ⁹².

Várias semicarbazonas e tiossemicarbazonas derivadas de benzaldeído substituídos, piridinas, furanos, tiofenos entre outros, têm sido usadas como reagentes analíticos ⁹³. A maioria destes compostos forma complexos coloridos com metais em condições de moderada acidez à moderada alcalinidade. Pouco deles são utilizados para determinar íons metálicos em meio altamente ácido.

Algumas semicarbazonas e tiossemicarbazonas podem ser usadas em determinações gravimétricas de íons metálicos. A 2-furfuraldeidossemicarbazona foi usada como agente gravimétrico na determinação de paládio em pH de 2,0 a 6,0, em 1973 ⁹⁴.

Outras aplicações ainda são citadas para as iminas. Como exemplo, tem-se o uso de iminas derivadas do furano como inibidores da corrosão ácida⁹⁵ e a atividade inseticida atribuída às semicarbazonas 4-substituídas de aldeídos piridínicos ⁹⁶.

3.12 Estrutura eletrônica das iminas

Pela teoria da ligação de valência (TLV), as iminas apresentam o grupamento C=N, no qual tanto o carbono quanto o nitrogênio estão com hibridização sp^2 , o que faz com que seus substituintes estejam em ângulos

de aproximadamente 120° entre si, produzindo uma geometria trigonal plana em torno da ligação C=N. O nitrogênio apresenta um par de elétrons não compartilhado, além de ser mais eletronegativo, o que aumenta a densidade eletrônica em torno do nitrogênio e diminui em torno do carbono, o que torna a ligação dipolar ³².

Segundo a teoria do orbital molecular, a ligação sigma entre o carbono e o nitrogênio é resultado da combinação linear em fase dos orbitais atômicos híbridos sp^2 , do carbono e do nitrogênio, cada um desses orbitais contribuindo com um elétron na formação do orbital molecular ligante σ . Por outro lado, a interação fora de fase dos orbitais atômicos gera um orbital molecular antiligante σ^* , que se encontra vazio no estado fundamental, no qual a região de maior probabilidade de encontrar os elétrons situa-se fora da região entre os núcleos. No orbital molecular ligante σ , os elétrons terão maior probabilidade de serem encontrados na região entre os núcleos. Também verifica-se que no orbital molecular ligante σ , a região de maior probabilidade de encontrar os elétrons é mais próxima do átomo de nitrogênio, que é mais eletronegativo, do que do carbono (ligação polar). No orbital molecular antiligante σ^* a maior probabilidade fica perto do átomo de carbono ³².

O entrosamento em fase dos orbitais $2p_z$ puros do carbono e do nitrogênio forma a ligação π (orbital molecular ligante π). Esse orbital, completo no estado fundamental (contém os elétrons π da ligação C=N), apresenta alta densidade eletrônica acima e abaixo do plano da ligação C=N e com maior probabilidade de encontrar os elétrons mais perto do nitrogênio. Existe também um orbital molecular antiligante π^* , mais energético que o orbital molecular π . Esse orbital encontra-se vazio no estado fundamental e tem a região de maior probabilidade de encontrar os elétrons, mais perto do carbono (o que demonstra a maior eletrofilicidade, capacidade de acomodar elétrons, do carbono) ³².

É de grande interesse para análise da reatividade das iminas, ressaltar que o par de elétrons não compartilhado no nitrogênio situa-se em um orbital não ligante, e é denominado orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO), enquanto que o orbital π^* , que encontra-se vazio, é o

orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO). Os orbitais HOMO e LUMO são denominados orbitais de fronteira, e são úteis para explicar fenômenos de absorções de energia e algumas reações possíveis para as iminas (Figura 25) ³².

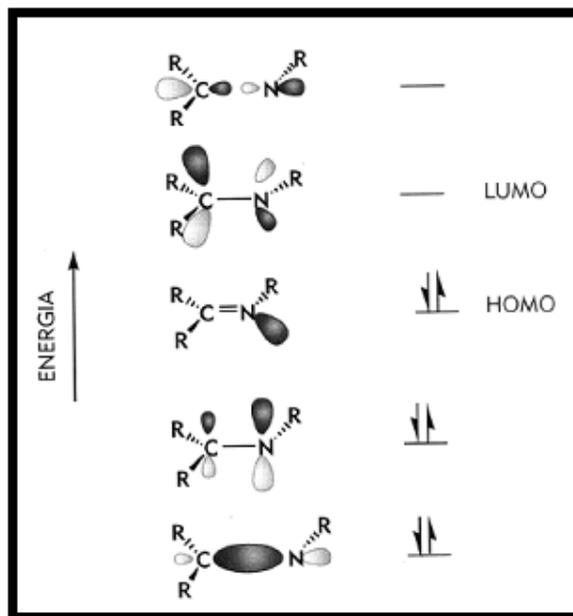


Figura 25 - Orbitais de fronteira para ligação C=N.

3.13 Reatividade das iminas

Devido à estrutura eletrônica do grupo C=N, as iminas podem apresentar diferentes possibilidades de reação, o que pode gerar uma competição, fazendo com que as condições de reação ou os substituintes no carbono e no nitrogênio levem a favorecer uma ou outra reação.

A ligação C=N das iminas tem caráter polar, pois o átomo de nitrogênio é mais eletronegativo do que o de carbono. Devido à presença desse dipolo, o átomo de carbono, com carga parcial positiva, pode atuar como eletrófilo e o átomo de nitrogênio, com carga parcial negativa e par de elétrons não compartilhados, comporta-se como nucleófilo. Dessa forma, o grupo C=N apresenta competição entre a possibilidade de sofrer adição de um nucleófilo no carbono ou de atuar como nucleófilo, com o nitrogênio atuando como doador de par de elétrons não compartilhado, permitindo que sofra protonação ou coordenação de ácido de Lewis ^{32, 97}.

Uma abordagem que comprova a menor eletrofilicidade das iminas em relação aos compostos carbonílicos é a análise dos orbitais de fronteira. Nas iminas, o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) tem um alto valor de energia quando comparado com o LUMO de aldeídos e cetonas. Isso dificulta o ataque do nucleófilo, que necessitará de maior energia para depositar o seu par de elétrons no LUMO das iminas do que no LUMO de aldeídos e cetonas.

A Figura 26 mostra os valores calculados (método semi-empírico AM1) para o LUMO do acetaldeído, da acetona e da acetaldimina ³².

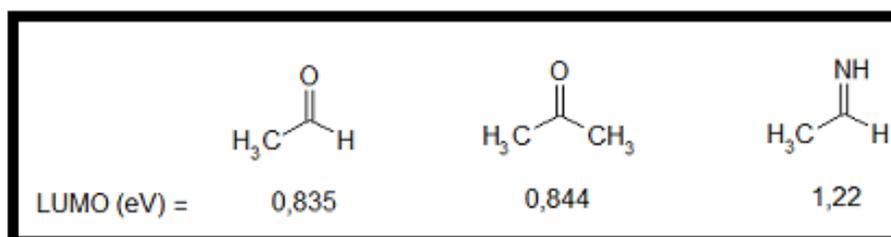


Figura 26 - Valores de LUMO calculados pelo método semi-empírico.

As iminas apresentam características de base de Lewis devido ao par de elétrons não compartilhado no nitrogênio. Como o oxigênio e o nitrogênio pertencem ao mesmo período da tabela periódica, possuem volumes semelhantes, logo a eletronegatividade prevalece como fator predominante na basicidade relativa entre compostos carbonílicos e iminas. Como átomos menos eletronegativos oferecem pares de elétrons para o compartilhamento com mais facilidade, iminas são mais básicas que aldeídos e cetonas, pois o nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio ^{32, 97}.

Assim pode-se concluir que, em relação aos compostos carbonílicos, as iminas têm maior facilidade de atuarem como bases de Lewis, permitindo a protonação do nitrogênio ou a coordenação do nitrogênio com ácidos de Lewis. Por outro lado, apresentam menor eletrofilicidade, resultando numa maior dificuldade em sofrer ataques de nucleófilos no carbono do grupo C=N.

Outra possibilidade de reação por parte das iminas consiste na presença de hidrogênio no carbono vizinho ao grupo C=N (carbono α). Esse

átomo de hidrogênio (H α) é um sítio relativamente ácido e pode sofrer ataque por bases, produzindo um azoenolato³².

Na estrutura dos azoenolatos, o nitrogênio fica com carga parcial negativa, e como é um átomo menos eletronegativo do que o oxigênio, os azoenolatos são menos estáveis do que os enolatos (derivados de aldeídos e cetonas). Como a enolização da ligação C-H α é uma reação que compete com a adição nucleofílica no carbono da ligação C=N, a escolha do reagente, mais nucleofílico ou mais básico, permite que se promova uma reação quimiosseletiva, na qual um caminho reacional predomina sobre o outro^{32, 97}.

Também é importante ressaltar a possibilidade da existência de tautomerismo, onde o H α é transferido para o nitrogênio produzindo um equilíbrio entre imina e enamina, como mostra a Figura 27.

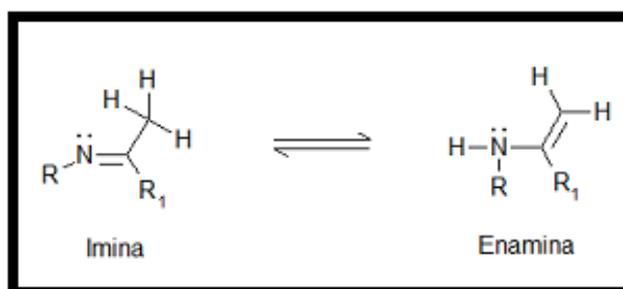


Figura 27 - Tautomerismo do H α entre imina e enamina.

A participação da enamina neste equilíbrio é muito menos pronunciada do que a participação dos enóis no equilíbrio com compostos carbonílicos. Em resumo, as iminas apresentam três sítios reativos³², um sujeito a ataque nucleofílico, um sujeito a ataque ácido e um sujeito a enolização.

3.14 Aziridinas

Diversas substâncias biologicamente ativas e heterociclos de origem natural possuem átomos de nitrogênio em suas estruturas, sendo empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de

consumo, como fármacos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial⁹⁸. A importância de compostos nitrogenados em síntese⁹⁸ vem motivando o desenvolvimento de novas estratégias⁹⁹ para a introdução seletiva de grupos azo-funcionalizados, a partir de metodologias simples¹⁰⁰ envolvendo condições reacionais brandas, alta economia de átomo, reagentes e produtos atóxicos, geração mínima de resíduos e reduzido impacto ambiental.

Aziridinas são heterociclos de 3 membros intensamente estudados nos últimos anos, em parte por serem consideradas⁹⁸ como os azo-análogos de epóxidos, mas sobretudo por apresentarem propriedades químicas e biológicas bastante peculiares. Apesar de serem sistemas reativos (principalmente devido à tensão anelar e à polarização das ligações C-N), aziridinas de alta massa molecular normalmente possuem elevada estabilidade à temperatura ambiente. O núcleo aziridínico⁹⁸ está presente na estrutura de importantes substâncias de ocorrência natural. As mitomicinas são exemplos de aziridinas isoladas de microrganismos⁹⁸ que apresentam elevada atividade antibiótica, enquanto derivados sintéticos como fosforil e tiofosforilaziridinas exibem atividades antitumoral, mutagênica e inseticida. As aziridinas mais simples, como etilenoimina e propilenoimina, há décadas são utilizadas como monômeros na preparação de polietilenoiminas (PEI) e co-polímeros de larga aplicação industrial⁹⁸ (Figura 28).

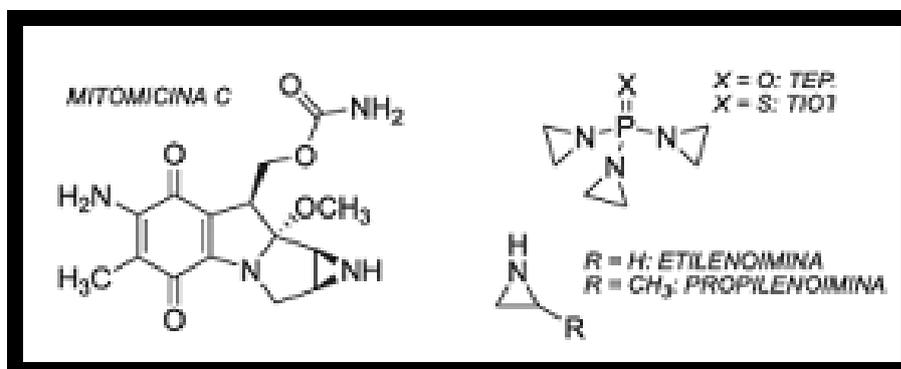


Figura 28 - Estruturas moleculares de aziridinas de importância biológica e comercial.

Aziridinas também são compostos extremamente versáteis em síntese, sendo empregadas como blocos de construção^{98,101} na preparação de fármacos, substâncias bioativas e produtos naturais (benzodiazepinas, penicilinas e alcalóides, entre outros), bem como ligantes ou auxiliares quirais⁹⁸ importantes em síntese assimétrica. O interesse no comportamento de aziridinas contendo diferentes grupos funcionais e o desenvolvimento de novas aplicações sintéticas, objetivando a preparação de heterociclos de estruturas complexas e inéditas, estão constantemente presentes na literatura atual.

Diversas metodologias para preparação de aziridinas têm sido descritas recentemente, de forma a proporcionar o acesso cada vez mais eficiente a esta importante classe de compostos. Dentre os métodos mais tradicionais, as reações de ciclização intramolecular envolvendo β -halo- ou β -sulfonilaminas (Figura 29, reação A) ainda são bastante empregadas, porém a preparação dos substratos de partida normalmente requer várias etapas de reação. Por outro lado, a reação de inserção direta, de grupos funcionais nitrogenados a um alceno, tem sido uma excelente opção sintética para a preparação geral de aziridinas, uma vez que envolve reagentes de fácil acesso e condições reacionais brandas, além de possibilitar a exploração de catálise assimétrica para a construção de moléculas quirais (Figura 29, reação B). Uma variação adequada deste último método consiste na inserção de carbenos, metalo-carbenóides ou carbânions a iminas (Figura 29, reação C), também envolvendo condições reacionais simples e alta seletividade. Finalmente, a utilização de azirinas como análogos insaturados de aziridinas, explorando a reatividade da ligação C=N em reações de adição nucleofílica ou cicloadições com dienos, produz aziridinas multifuncionalizadas de difícil acesso por métodos convencionais (Figura 29, reação D).

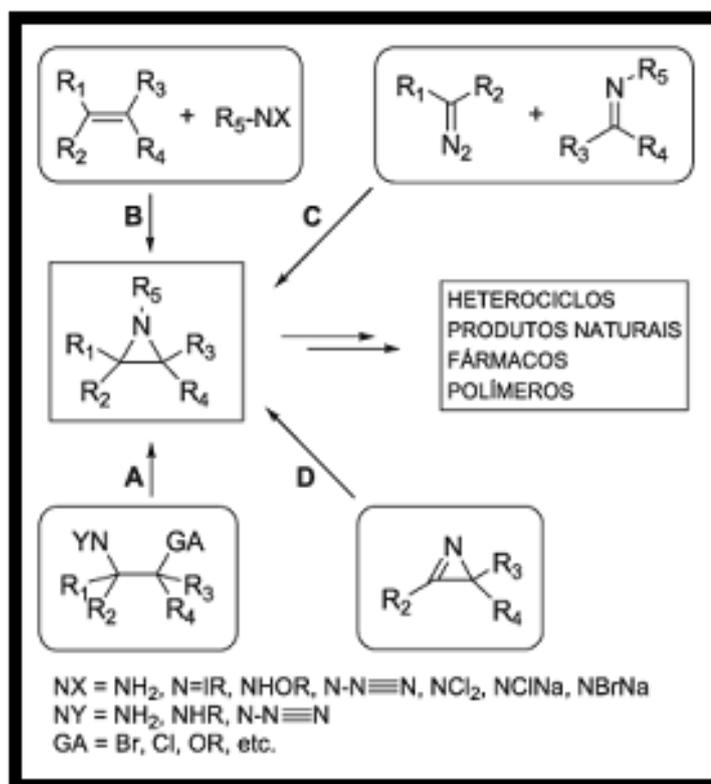


Figura 29 - Preparação de aziridinas por diferentes reações⁹⁸.

O desenvolvimento de métodos preparativos simples e eficientes na busca por aziridinas possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o reconhecimento destes azaheterociclos, como uma importante classe de compostos. As metodologias mais recentes de preparação de aziridinas não levam em conta apenas a sua obtenção em altos rendimentos e seletividade, mas também a necessidade de empregar reagentes mais acessíveis e gerar quantidades reduzidas de sub-produtos tóxicos.

3.14.1 Aziridinas a partir de reações de substituição intramolecular

As preparações mais tradicionais de aziridinas envolvem reações de ciclização intramolecular de β -haloaminas (reação de Gabriel), β -sulfonilaminas ou β -aminossulfatos (reação de Wenker), normalmente utilizando alenos ou aminoálcoois como precursores dos substratos 1,2-difuncionalizados⁹⁸. Exemplos recentes do emprego de β -haloaminas e

derivados podem ser encontrados na preparação da cianoaziridina **1**, um precursor⁹⁸ de agentes antitumorais, e da bromometilaziridina **2**, um importante intermediário sintético na preparação de heterociclos e aminas funcionalizadas (Figura 30).

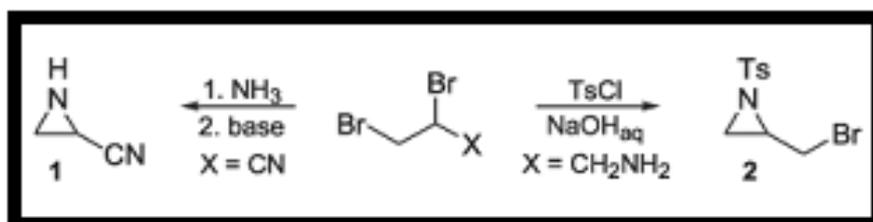


Figura 30 - Síntese para preparação de derivados de aziridina por substituição intramolecular.

A síntese diastereosseletiva de aziridina-2-carboxilatos **3**, substratos versáteis na preparação de α - e β -aminoácidos não-naturais, foi realizada com bons rendimentos e sob condições brandas, a partir da adição de *N,N*-dicloro-*p*-toluenossulfonamida a derivados do ácido cinâmico. Essa reação foi mediada por triflato de cobre(I), seguida de redução da *N*-cloroamina formada **4a**, utilizando solução aquosa de Na₂SO₃ e posterior ciclização da 2-cloro-3-tosilamina **4b**, em meio básico^{98,102} (Figura 31).

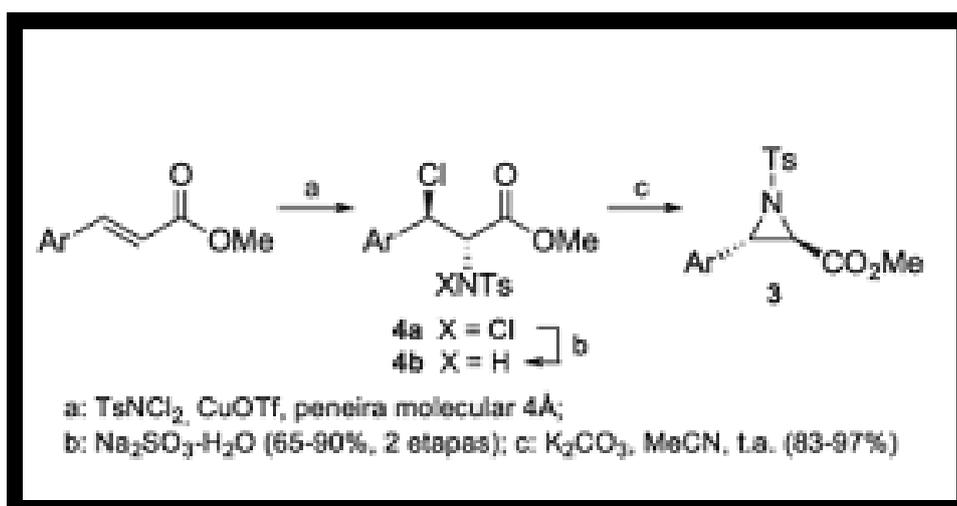


Figura 31 - Síntese para preparação de aziridina-2-carboxilato.

A transformação de β -aminoálcoois nas respectivas β -sulfonilaminas ou β -aminossulfatos, com posterior ciclização para aziridinas é uma alternativa sintética⁹⁸ que vem sendo empregada com sucesso há décadas. Uma vez que β -sulfonilaminas geralmente são espécies instáveis, e seu isolamento causa decréscimo no rendimento e na pureza ótica, aziridinas quirais podem ser obtidas diretamente¹⁰³⁻¹⁰⁵ a partir de β -aminoálcoois, pelo tratamento com cloreto de arilsulfonila em meio básico. Estratégia similar foi empregada na preparação da aziridina **5**, utilizada como precursor de azamacrociclos **6**, como modelos que mimetizam metaloenzimas, responsáveis pela clivagem de DNA e RNA⁹⁸ (Figura 32).

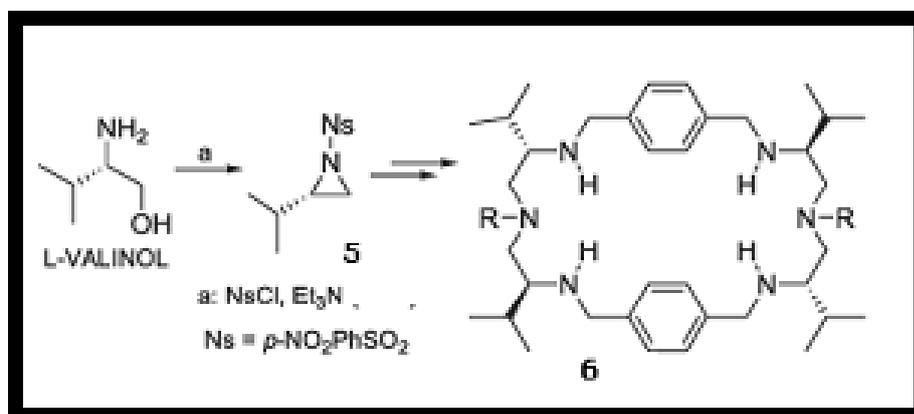


Figura 32 - Síntese para preparação de aziridina como precursora de azamacrociclos.

Entretanto, a preparação de aziridinas contendo grupos funcionais reativos requer estratégias sintéticas, que não envolvam condições ácidas ou básicas. A reação de Mitsunobu intramolecular de β -aminoálcoois vem sendo estudada como uma metodologia direta na obtenção de vinilaziridinas.

Apesar de ser uma metodologia importante na obtenção de aziridinas, a reação de Mitsunobu possui algumas desvantagens que devem ser levadas em conta no planejamento sintético, como a necessidade de utilizar reagentes e aditivos relativamente caros (azodicarboxilatos, por ex.), que não são incorporados nos produtos finais, levando a uma baixa economia de átomo^{3,102}. Além disso, o emprego de aminoálcoois, como precursores

sintéticos, pode causar sérias dificuldades experimentais, devido à alta reatividade do grupamento amino frente à eletrófilos.

3.14.2 Aziridinas a partir da inserção de nitrogênio em olefinas

A reação de inserção de nitrogênio a um alceno constitui-se em um excelente método para preparação de aziridinas, pois normalmente envolve condições reacionais brandas e reagentes de fácil acesso. Diversos tipos de reagentes nitrogenados têm sido empregados na aziridinação de olefinas, destacando-se aminas e derivados (RNH_2), feniliodinanas ($\text{RN}=\text{IR}'$), *N*-sulfoniloxicarbamatos (RNHOR'), azidas (RN_3) e haloaminas (RNCl_2 e RNXNa , em que $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$). Embora várias condições reacionais levem à formação majoritária de aziridinas, mecanismos distintos podem estar atuando em cada transformação e serão brevemente apresentados⁹⁸.

3.14.3 Feniliodinanas

A inserção direta de um átomo de nitrogênio a uma olefina, geralmente requer a formação inicial de nitrenos ou metalonitrenóides⁹⁸ como espécies altamente eletrofílicas. [*N*-(*p*-Toluenossulfonil)imino]feniliodinana ($\text{PhI}=\text{NTs}$) é um precursor de nitreno bastante utilizado para aziridinação de olefinas^{98,106} (Figura 33).

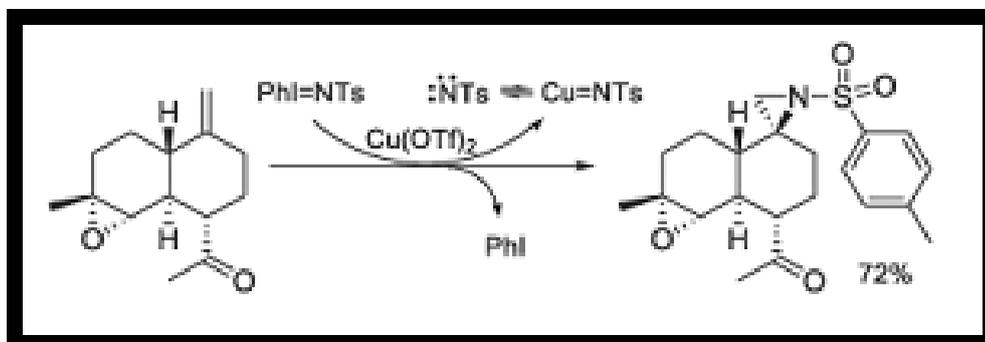


Figura 33 - Síntese para formação de aziridinas a partir de olefinas.

Na presença de olefinas ricas ou deficientes em elétrons, a decomposição de PhI=NTs promovida por sais de cobre, como Cu(acac)₂, Cu(OTf)₂, CuOTf, CuClO₄ ou Cu(MeCN)₄ClO₄, leva à formação das aziridinas correspondentes com bons rendimentos. A reação apresenta alta estereosseletividade com formação de *trans*aziridinas a partir de (*E*)-alcenos, mas para olefinas *cis* a seletividade depende do seu padrão de substituição e do catalisador utilizado⁹⁸.

3.14.4 Aminas e derivados

Apesar do sucesso na aziridinação de alcenos empregando feniliodinana, este reagente requer cuidados especiais na sua preparação e manipulação, limitando uma utilização abrangente. Além disso, dificuldades inerentes à formação de pelo menos 1 equivalente de iodobenzeno como sub-produto da reação restringem ainda mais sua aplicação sintética. Uma alternativa interessante para contornar, em parte, estes problemas reside na oxidação de reagentes, possuindo a função amino com reduzido caráter nucleofílico, como derivados de hidrazidas, carbamatos, sulfonamidas e sulfamatos, que geram espécies nitrogenadas reativas frente a olefinas⁹⁶. A aziridinação de alcenos com hidrazidas cíclicas como *N*-aminoquinazolinona ou *N*-aminoftalimida, utilizando tetraacetato de chumbo como agente oxidante, envolve, provavelmente, a formação inicial de intermediários *N*-acetoxilados reativos, com posterior adição à insaturação¹⁰⁷(Figura 34).

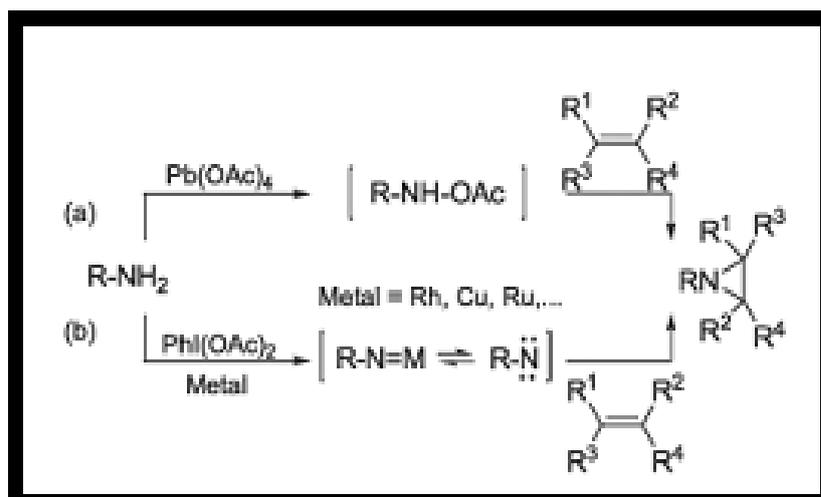


Figura 34 - Síntese para preparação de aziridina a partir de amina.

3.14.5 N-Sulfoniloxicarbamatos

N-Sulfoniloxicarbamatos e, mais recentemente, uma combinação⁹⁸ de N-fenil-hidroxamato e NaOH, são utilizados como fonte de nitrogênio para aziridinação de olefinas deficientes em elétrons. A reação ocorre via adição do tipo aza-Michael e a reatividade das olefinas é influenciada por seu impedimento estérico. O nosiloxicarbamato de etila (NsONHCO₂Et; Ns = 4-nitrofenilsulfonil)^{98,108} é um reagente eficiente na adição a acrilatos substituídos por grupos retiradores de elétrons **7**, fornecendo aziridinas multissubstituídas **8** com rendimentos entre 62 e 98% (Figura 35).

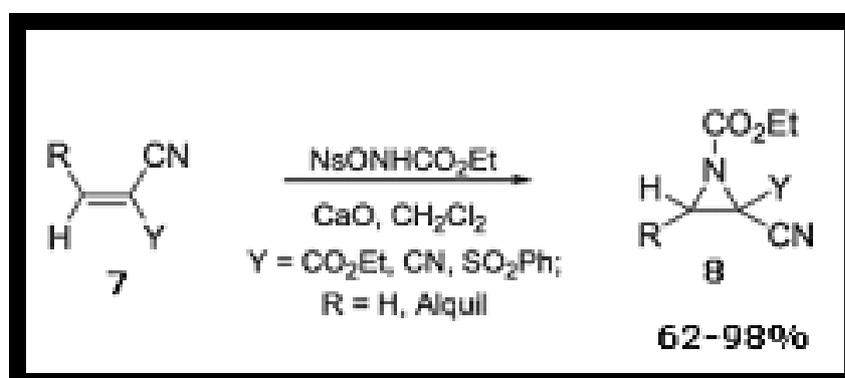


Figura 35 - Síntese para preparação de aziridina a partir de carbamatos.

O nosiloxicarbamato de etila foi utilizado na síntese enantiosseletiva de aziridinas bicíclicas, importantes análogos sintéticos de diversos compostos sulfurados de interesse biológico, em combinação com sais quaternários de alcalóides da classe Cinchona como catalisadores assimétricos de transferência de fase¹⁰⁹.

3.14.6 Aziridinas a partir de azirinas

Azirinas são blocos de construção importantes⁹⁸ para a síntese de diversos heterociclos, incluindo⁹⁸ aziridinas multifuncionalizadas, a partir da adição de nucleófilos ao carbono imino ou da cicloadição com dienos. Diversas metodologias bem estabelecidas para o acesso a azirinas têm sido descritas⁹⁸ e incluem reações intramoleculares de iminas *N*-funcionalizadas, vinil azidas e isoxazóis, ou ainda reações de inserção entre carbenos e nitrilas ou nitrenos e alcinos.

Reações nucleofílicas sobre azirinas são estereosseletivas e incluem a redução da ligação C=N por hidretos de metal, ocorrendo preferencialmente na face menos impedida do anel com formação de aziridinas *trans*. A adição de grupos alquílicos secundários e terciários à azirinacarboxilato **9**, provenientes da reação entre iodetos de alquila e trietilborano, leva à formação das aziridinas correspondentes **10** com bons rendimentos e elevada regio- e diastereosseletividade⁹⁸ (Figura 36).

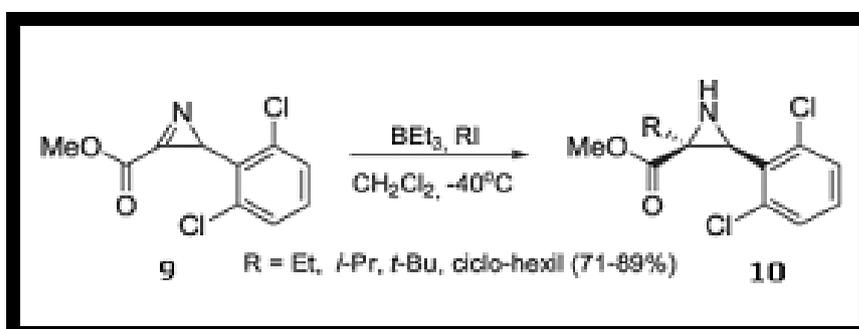


Figura 36 - Síntese para preparação de aziridinas estereosseletivas.

Aziridinas quirais funcionalizadas **12** são preparadas pela reação das respectivas azirinas **11**, com diversos heterociclos aromáticos nitrogenados¹¹⁰ (Figura 37).

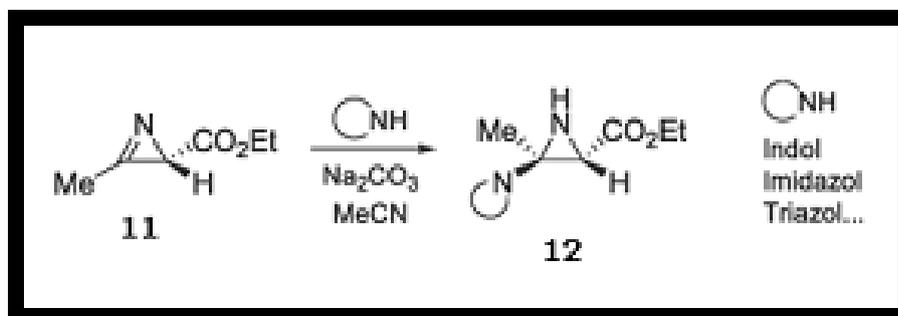


Figura 37 - Síntese para preparação de aziridinas quirais funcionalizadas.

Os diastereoisômeros *trans* são obtidos majoritariamente, apresentando razões diastereoméricas entre 4:1 e 5:1.

As reações de cicloadição com dienos nas quais azirinas participam como heterodienófilos (aza-Diels-Alder), constituem um método interessante de preparação de aziridinas bicíclicas.

Diversas azirinas têm sido utilizadas em reações com diferentes dienos, normalmente ricos em elétrons, formando os respectivos produtos de cicloadição⁹⁸ com bons rendimentos. As reações de cicloadição catalisadas por ácidos de Lewis na presença de ligantes quirais, forneceram cicloadutos com rendimentos e excessos enantioméricos moderados.

3.14.7 Aziridinas a partir da inserção de carbono em iminas

A reação entre compostos diazo e iminas tem sido cada vez mais empregada⁹⁸ como uma metodologia simples para a obtenção de aziridinas com alta seletividade. Diazometano, diazoacetato de etila (EDA) e trimetilsilildiazometano (TMSD) são os reagentes mais estudados, embora as condições reacionais variem consideravelmente para cada caso. Considerando que a reatividade de EDA frente a iminas é normalmente baixa, existe a necessidade de empregar um catalisador de modo a conduzir adequadamente a formação de aziridinas. Diversos tipos de ácidos de Lewis

foram descritos como catalisadores para essa reação, entre eles BF_3 , AlCl_3 entre outros. Ácidos de Bronsted, como ácido clorídrico, trifluoroacético ou trifluorometanossulfônico, também se mostraram eficientes¹¹¹ para este tipo de transformação.

A reação direta de EDA com iminas à temperatura ambiente, utilizando líquidos iônicos como solvente ocorre sem a necessidade de catalisadores ácidos, produzindo de maneira adequada¹¹² as aziridinas *cis* correspondentes em bons rendimentos e elevada seletividade.

A utilização de TMSD em reações com *N*-sulfoniliminas, na ausência de catalisador tem se apresentado como uma alternativa conveniente para o acesso a aziridinas. As *C*-silylaziridinas formadas apresentam elevado potencial sintético devido à facilidade de substituição do grupo silil por diferentes eletrófilos, com retenção da configuração, além da possibilidade de abertura regioseletiva do anel promovida por agentes nucleofílicos⁹⁸⁻¹¹³.

3.14.8 Aziridinas a partir de inserção de diclorocarbeno em iminas

As gem-dicloroaziridinas têm ampla aplicação como intermediários em sínteses orgânicas e farmacológicas¹¹⁴. A função orgânica aziridina esta presente em precursores importantes na preparação de compostos com atividade farmacológica como as indolinonas, os análogos de alcalóides naturais como as isoquinolinonas e isoquinolinas e compostos contendo nitrogênio como as amidinas e aziridinonas⁴.

Reações de cicloadição [1+2] de carbenos e carbenoides às bases de Schiff são bem documentadas¹¹⁵ e constituem o método útil para a síntese de aziridinas. Na sua forma mais simples de cicloadição, este tipo é exemplificado pela reação do benzilidenoanilina (ou *N*-fenilfenilmetanoimina) com diclorocarbeno para resultar em 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina, conforme Figura 38.

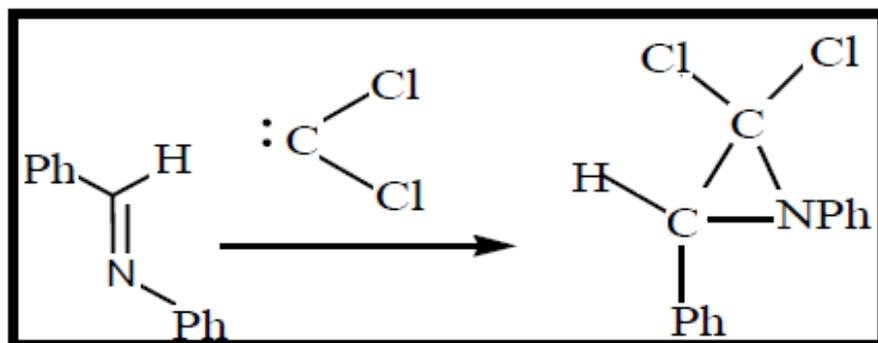


Figura 38 – Preparação de gem-dicloroaziridina a partir da cicloadição [2+1] de diclorocarbeno a imina.

Preparações de gem-dicloroaziridinas foram realizadas empregando diclorocarbeno e iminas, na presença do catalisador óxido de magnésio nanocristalino¹¹⁶. Os autores verificaram que o rendimento é drasticamente aumentado, subprodutos não foram identificados durante ou após a reação e os produtos de interesse foram obtidos com rendimentos excelentes, alta pureza e com tempos de reação curtos. A reação também é eficaz entre hidróxido de sódio e clorofórmio, para produzir o diclorocarbeno¹¹⁶.

Moss et al.¹¹⁷ obtiveram gem-dicloroaziridinas a partir de aziridinas e diclorocarbeno gerado por fotólise¹¹⁷.

Song et al.¹¹⁴ utilizaram o PEG 400, catalisador de transferência de fase, eficiente para reações de cicloadição de iminas com diclorocarbeno, gerado *in situ* a partir do clorofórmio e hidróxido de potássio, para obter gem-dicloroaziridina (Figura 39).

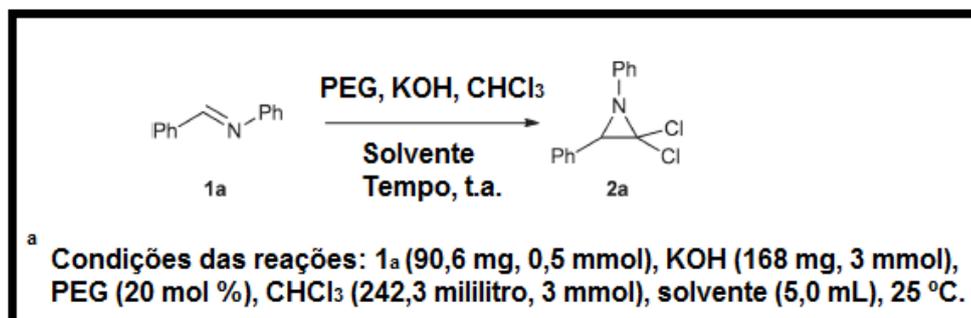


Figura 39 - Síntese de gem-dicloroaziridina a partir da cicloadição de iminas com diclorocarbeno, em presença de PEG.

A Tabela 4 mostra os efeitos do peso molecular do PEG e do tipo de solvente utilizado, nas reações de síntese de gem-dicloroaziridinas a partir de imina (Figura 39).

Tabela 4 - Efeitos do peso molecular do PEG e do tipo de solvente nas reações de síntese de gem-dicloroaziridina.

Entrada	PEG	Solvente	Tempo (h)	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^c
1	—	CHCl ₃	1.5	27	14
2	PEG ₂₀₀	CHCl ₃	1.5	86	80
3	PEG ₄₀₀	CHCl ₃	1.5	98	97
4	PEG ₈₀₀	CHCl ₃	1.5	90	88
5	PEG ₂₀₀₀	CHCl ₃	1.5	79	78
6	PEG ₆₀₀₀	CHCl ₃	1.5	60	46
7	PEG ₄₀₀	CHCl ₃	1.0	99	97
8	PEG ₄₀₀	C ₂ H ₅ OH	1.0	6	0
9	PEG ₄₀₀	H ₂ O	1.0	10	0
10	PEG ₄₀₀	DMSO	1.0	8	0
11	PEG ₄₀₀	THF	1.0	17	13
12	PEG ₄₀₀	ClCH ₂ CH ₂ Cl	1.0	20	12
13	PEG ₄₀₀	PhCH ₃	1.0	88	72
14	PEG ₄₀₀	CH ₂ Cl ₂	1.0	93	89
15	PEG ₄₀₀	CH ₃ CN	1.0	89	86

^b Com base na recuperação 1a, ^c Rendimentos por RMN

Devido à importância das aziridinas, estudou-se condições de reação que favorecem a síntese de gem-dicloroaziridinas, uma vez que os halogênios são excelentes grupos abandonadores, o que pode favorecer outras sínteses empregando aziridinas como intermediários.

3.15 Amidas

Amidas estão envolvidas em vários processos químicos e biológicos e têm sido empregadas em diversas classes de medicamentos como hipnóticos (zolpidem, zopiclone e acecarbromal), anticonvulsantes (carbamazepina, felbamato e progabida), tranquilizantes (metilprilona e glutetimida), relaxantes musculares (alildietilacetamida, valnoctamida e oxanamida) e antivirais (AZT e ribavirina). Além disto, as amidas são empregadas também na síntese de agentes radiofarmacêuticos em medicina nuclear¹¹⁸.

De um modo geral, as propriedades químicas e biológicas das amidas estão relacionadas com a ordem da ligação carbono-nitrogênio, a qual expressa a deslocalização eletrônica entre os heteroátomos, sendo influenciada por fatores estéricos e eletrônicos dos grupos substituintes, presentes tanto no nitrogênio quanto no carbono carbonílico. Devido à deslocalização eletrônica, essa ligação (denominada também de ligação peptídica) apresenta um alto grau de rigidez, com barreiras de energia rotacional variando entre 50 e 100 kJ/mol. A rigidez da ligação carbono-nitrogênio proporciona uma planaridade ao grupo amido em peptídeos e proteínas, a qual, somada aos efeitos de ligações de hidrogênio intramoleculares, determina formas estruturais helicoidais. A Figura 40 mostra uma visão lateral (superior) e frontal (inferior) de uma sequência de 21 unidades de isoleucina, que ilustra a forma helicoidal de proteínas, sendo H (amarelo), C (cinza), O (vermelho) e N (azul). Essa estrutura foi gerada empregando o método semi-empírico AM1¹¹⁸.

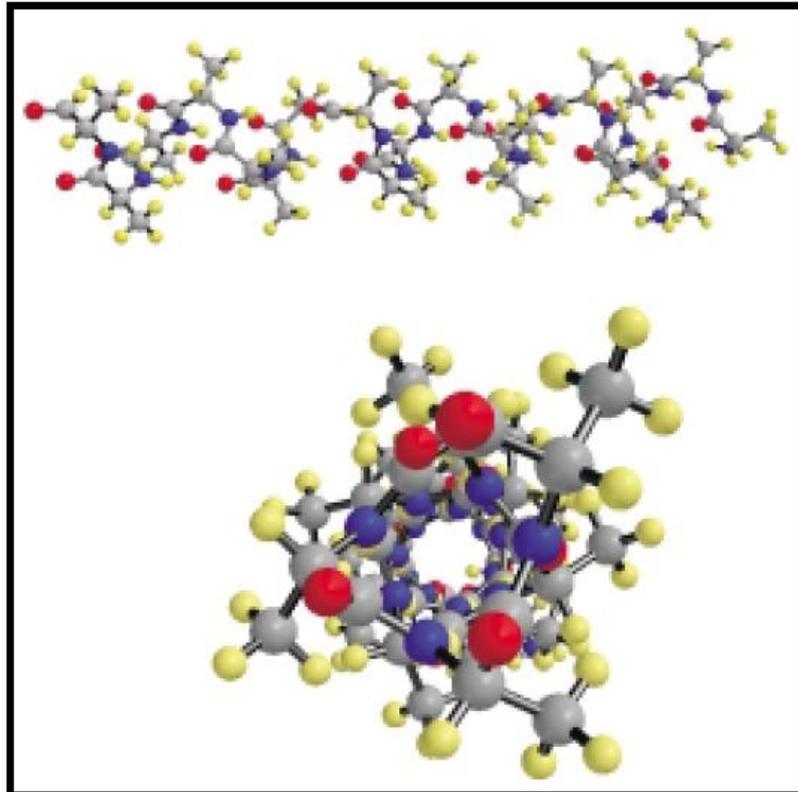


Figura 40 - Forma helicoidal de proteínas¹¹⁸.

3.15.1 N-(arilhidroximetil)formamidas

Formamidas têm amplas aplicações como intermediários na preparação de produtos farmacêuticos, tais como, fluoroquinolines, substituídos 1 - aril- 1H – imidazol, 1,2-dihidroquinolines, oxazolidinonas e como agentes quimioterapêuticos do câncer¹¹⁸.

Eles também estão em uso como catalisadores de base de Lewis em transformações orgânicas, tais como alilação e hidrossililação de compostos carbonílicos¹¹⁹.

Neste estudo, com atenção para a importância e as aplicações significativas de derivados formamida, utilizou-se o método estudado por Naeimi e Rabiei ¹¹⁹ para a síntese de novas N- (arilhidroximeil)formamidas, através da reação das gem-dicloroaziridinas com DMSO/H₂, a temperaturas entre 70-85 °C , ou seja, na ausência de um reagente de ativação e em condições neutras .

3.16 Espectroscopia de RMN

A técnica de ressonância magnética nuclear (ou RMN) baseia-se no fato de que muitos núcleos atômicos, além de terem massa e carga, têm também um momento angular de spin. Não são todos os núcleos que têm spin, porém os que o têm comportam-se como pequenos magnetos e assumem orientações ou níveis de energia diferentes, quando submetidos a campos magnéticos variáveis¹²⁰.

Todos os isótopos estáveis que apresentam um número ímpar de prótons e/ou de nêutrons possuem momento magnético e momento angular, em outras palavras, um spin não nulo. Os núcleos mais estudados, especialmente por sua utilidade em química orgânica, são o ¹H e o ¹³C. A frequência de absorção não é a mesma para todos os núcleos de ¹H ou de ¹³C.

Todos os núcleos nas moléculas são rodeados por elétrons. Quando um campo magnético externo é aplicado a uma molécula, o movimento dos elétrons em torno do núcleo gera um pequeno campo magnético local, que

atua em sentido oposto ao campo aplicado, de maneira que o campo *efetivo* realmente sentido pelo núcleo é um pouco mais fraco que o campo aplicado.

$$B_{\text{efetivo}} = B_{\text{aplicado}} - B_{\text{local}}$$

Na descrição desse efeito do campo local, diz-se que o núcleo está "protegido" do efeito total do campo aplicado, pelos elétrons da vizinhança. Como cada núcleo específico em uma molécula está em um ambiente eletrônico ligeiramente diferente, cada núcleo é protegido em uma extensão ligeiramente diferente e o campo magnético efetivo sentido em cada um não é o mesmo. Essas pequenas diferenças nos campos magnéticos efetivos, experimentados por núcleos diferentes, podem ser detectadas e, dessa forma, vê-se um sinal distinto de RMN para cada núcleo, quimicamente distinto, de ^1H ou de ^{13}C em uma molécula. Como resultado, um espectro de RMN efetivamente mapeia a estrutura carbono-hidrogênio de uma molécula orgânica. Com a prática, é possível ler o mapa e, portanto, obter a informação estrutural a respeito de uma molécula desconhecida¹²¹.

O princípio da RMN normalmente envolve duas etapas:

- Alinhamento (polarização) dos spins magnéticos nucleares em um campo magnético constante.
- Perturbação desse alinhamento de spins nucleares pelo emprego de um pulso eletromagnético, normalmente radio frequência.

Os espectros de RMN são apresentados em gráficos que mostram a força do campo aplicado, aumentando da esquerda para a direita. Assim, a parte esquerda do gráfico é o lado de *campo baixo* e a parte direita, o de *campo alto*. Os núcleos que absorvem em campo baixo do gráfico requerem uma força de campo mais baixa para a ressonância, implicando que possuem relativamente pouca blindagem. Os núcleos que absorvem em campo alto requerem uma força de campo mais alta para a ressonância, implicando que são fortemente blindados¹²².

Para definir a posição de uma absorção, o gráfico de RMN é calibrado e um ponto de referência é usado. A posição sobre o gráfico na qual um núcleo absorve é chamada *deslocamento químico*¹²¹.

O ^{12}C , o mais abundante isótopo de carbono, não possui spin nuclear e, portanto, não pode ser visto pela RMN. O carbono-13 é o único isótopo de carbono de ocorrência natural que possui spin nuclear, mas sua abundância

natural é de apenas 1,1%. Dessa forma, apenas 1 em cada 100 carbonos em uma amostra orgânica é observável em RMN. Entretanto, o problema de baixa abundância foi solucionado pelo uso da *média de sinais e da transformada de Fourier de RMN* (FT-RMN). A média de sinais aumenta a sensibilidade do instrumento, e a FT-RMN aumenta a velocidade do aparelho.

A baixa abundância natural de ^{13}C significa que qualquer espectro individual de RMN é extremamente "ruidoso". Isto é, os sinais são tão fracos que estão desordenados com o ruído eletrônico de fundo, entretanto, centenas (ou milhares) de varreduras, individuais são adicionadas juntas pelo computador e, tira-se a média, o resultado é um espectro consideravelmente melhor. O ruído de fundo, por causa de sua natureza randômica, chega a zero, enquanto os sinais reais aparecem de forma clara. Infelizmente, os valores da média de sinais são limitados quando se usa o método de operação do espectrômetro de RMN, porque este leva cerca de cinco a dez minutos para obter um único espectro¹²¹.

Assim, um meio mais rápido para obter espectros é a utilização da média de sinais.

Novas técnicas desenvolvidas recentemente tornam possível obter quantidades enormes de informação a partir dos espectros de RMN de ^{13}C . Entre as mais usuais, dessas novas técnicas, está a chamada *DEPT-RMN* (*distortionless enhancement by polarization transfer*) a qual torna possível distinguir entre os sinais devido a CH_3 , CH_2 , CH e carbonos quaternários. Isto é, o número de hidrogênios ligados a cada carbono na molécula pode ser determinado¹²².

Um experimento de DEPT é normalmente feito em três estágios. O primeiro estágio é a varredura de um espectro comum (denominado espectro desacoplado de hidrogênio), para localizar os deslocamentos químicos de todos os carbonos presentes. O próximo estágio, um segundo espectro chamado DEPT-90 é obtido, usando-se as condições especiais sob as quais somente os sinais devido aos carbonos CH aparecem. Os sinais devido a CH_3 , CH_2 , e os carbonos quaternários estão ausentes. Finalmente, um terceiro espectro intitulado DEPT-135 é obtido, utilizando-se as condições sob as quais as ressonâncias de CH_3 e CH surgem como sinais

positivos, e as ressonâncias de CH₂ aparecem como sinais negativos, isto é, como picos invertidos baseados na linha base, e os carbonos quaternários estão novamente ausentes.

Agrupando as informações de todos os três espectros, torna-se possível dizer o número de hidrogênios ligados a cada carbono. Os carbonos CH estão identificados no espectro DEPT-90, os carbonos CH₂ estão identificados como picos negativos no espectro de DEPT-135, os carbonos CH₃ estão identificados pela subtração dos picos CH dos picos positivos no espectro de DEPT-135 e os carbonos quaternários são identificados pela subtração de todos os picos no espectro de DEPT-135, a partir dos picos no espectro desacoplado de hidrogênio¹²⁰ (Figura 41).

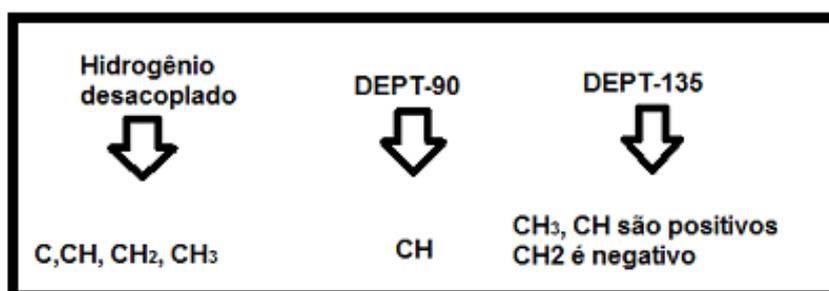


Figura 41 - Agrupamento dos espectros desacoplados de hidrogênio, DEPT-90 e DEPT-135.

C, subtração de DEPT-135, a partir do espectro desacoplado de hidrogênio.

CH, DEPT-90.

CH₂, DEPT-135 negativo.

CH₃, subtração do DEPT-90, a partir dos sinais positivos no DEPT-135.

Outra técnica muito peculiar para identificação de compostos orgânicos é o APT (*Attached Proton Test*). Por esse procedimento, os deslocamentos de átomos de carbono quaternários e secundários (simbolizados por C_q e CH₂, apresentando nenhum ou dois átomos de hidrogênio ligados diretamente) são apresentados como singlete de amplitude positiva. Por outro lado, os carbonos primários e terciários (simbolizados por CH e CH₃, com um ou três átomos de hidrogênio ligados

diretamente) são apresentados como singleto de amplitude negativa. Isso torna possível a contagem de átomos de carbono na molécula, bem como a determinação de seu grau de saturação, além das influências decorrentes de alterações nas vizinhanças atômicas (transformações químicas numa molécula podem aumentar ou diminuir a frequência de ressonância de um núcleo nas proximidades de um centro reativo)¹²².

Nos processos propostos, a técnica de RMN combinada com o APT fornece informação útil para confirmar a efetividade das reações, uma vez que o grau de saturação em determinado sítio da molécula é alterado. Pela comparação dos espectros dos substratos e dos produtos, identifica-se o desaparecimento de um deslocamento em uma região e amplitude do espectro, e surgimento de um deslocamento em outra região e amplitude oposta.

Em todos os procedimentos, é empregado solvente deuterado (CDCl_3), porque os núcleos de deutério são menos sensíveis ao fenômeno de ressonância magnética que os núcleos do isótopo mais abundante, evitando assim que os deslocamentos do solvente se sobressaíam aos da amostra ¹²².

Nos experimentos de formação de iminas, observa-se deslocamentos característicos de alta frequência e amplitude negativa, típicos de carbono sp^2 , ligado a somente um H e na vizinhança de um grupo com alta densidade eletrônica, em nosso caso, um átomo de N. Para as aziridinas, os deslocamentos identificaram a formação do anel de três membros com carbono quaternário, contendo dois átomos de cloro e sua influência nos carbonos vizinhos e nas amidas os deslocamentos identificaram a formação do H-C=O e do O-C-N.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Reagentes

Aminas: Anilina 99%, (PM= 93,13 g/mol; d= 1,02 g/mL); Benzilamina 99%, (PM= 107,15 g/mol; d= 0,981 g/mL); Furfurilamina 97%, (PM= 97,12 g/mol; d= 1,099 g/mL).

Aldeídos: Benzaldeído 99%, (PM= 106,12 g/mol; d= 1,04 g/mL); 4-Anizaldeído 98%, (PM=136,15 g/mol; d = 1,12g/mL); Furfural 99%, (PM= 97,12 g/mol; d= 1,16 g/mL).

Cetonas: Benzofenona 99%, (PM= 182,22 g/mol; d= 1,11 g/mL).

Catalisadores: KF/Al₂O₃, preparado no laboratório de Química Fina da EEL.

Solventes PA: Água Deuterada 99,99%, (PM= 20.03 g/mol; d= 1,11 g/mL); Clorofórmio Deuterado 99,8%, (PM= 120,38 g/mol; d= 1,50 g/mL á 20 °C); Diclorometano 99%, (PM= 84,93 g/mol; d= 1,33 g/mL); Acetato de etila 99%, (PM= 88,11g/mol; d= 0,90 g/mL á 20°C); n-Hexano 98,5%, (PM=86,18 g/mol; d= 0,6548 g/mL); Isoexano 99%, (PM= 86,18 g/mol; d= 0,653 á 20°C); Ciclohexano 99%, (PM= 84,16 g/mol; d= 0,779 g/mL); Acetonitrila, 99% (PM= 41,04 g/mol; d= 0,781 g/mL) e Dimetilsulfóxido 99,8 %, (PM= 78,13 g/mol; d= 1,10 g/mL).

Outros Reagentes: Sulfato de Sódio Anidro 99%, (PM= 142,04 g/mol); Cloreto de sódio 99%, (PM= 58,44 g/mol; d= 2,16 g/mL); Iodo Ressublimado 99,7%, (PM= 253,81 g/mol).

Reveladores: Luz Ultravioleta e vapores de Iodo.

4.1.2 Outros Materiais

Cromatografia em camada fina: Cromatofolhas de sílica Gel 60 F₂₅₄, sobre alumínio;

Papel de filtro Quantitativo: JP40- Faixa Branca, 9 cm de diâmetro.

4.2 Equipamentos

Os equipamentos que foram utilizados no desenvolvimento deste trabalho estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5- Equipamentos utilizados no desenvolvimento do trabalho.

Equipamentos	Características
Espectrofômetro de Infra Vermelho	4000-450 cm ⁻¹
Lâmpada de UV	UV próximo, comprimento de onda de 380 até 200 nm
Agitador Magnético	Temperatura máxima na superfície da plataforma 400°C e velocidade de agitação entre 50 e 1300 rpm.
Balança Analítica	0,0001 a 200 g
Banho de Ultra-Som	Potência 20 KHz
Banho Maria	100°C
Espectrômetro de ressonância magnética nuclear	300 MHz
Rotaevaporador	Velocidade de rotação de 20 á 200 rpm, temperatura do banho até 100°C, frequência 60 Hz e potência 1.400 W.
Difratômetro de raios X	Potência 30 KW

4.3 Métodos

Os procedimentos experimentais foram organizados em três séries de reações, envolvendo iminação, dicloroaziridinização e hidrólise. De maneira geral, os procedimentos seguem os passos indicados no diagrama da Figura 42. Procedimentos particulares foram também empregados para adequar as condições de teste às propriedades dos materiais envolvidos, porém, sem fugir muito dos procedimentos gerais. Os rendimentos das reações foram calculados a partir dos sinais dos espectros obtidos por Ressonância Magnética Nuclear de próton (RMN - ^1H).

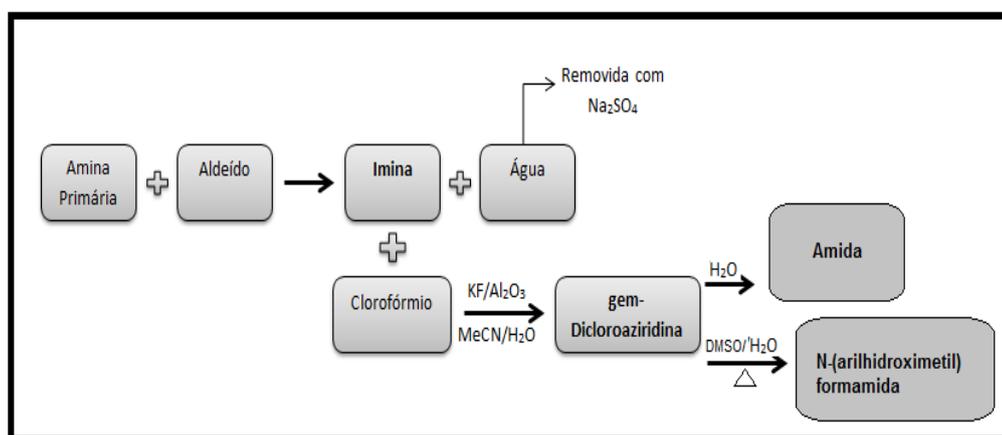


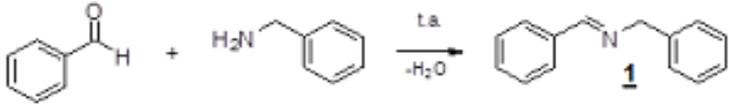
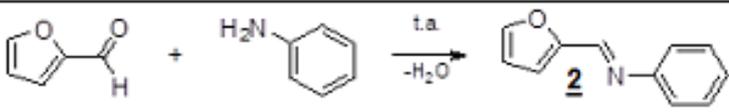
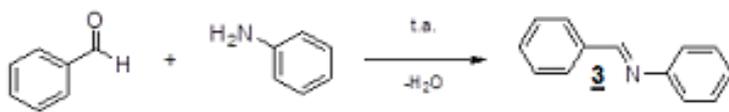
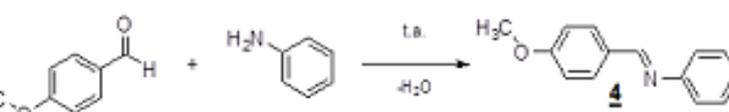
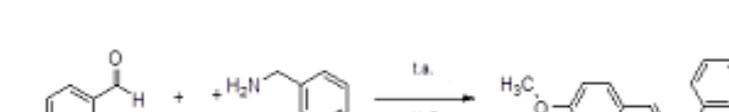
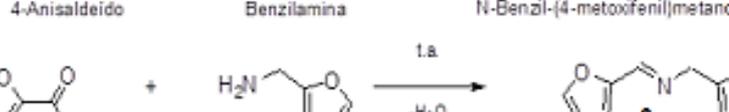
Figura 42 - Diagrama da sequência de procedimentos gerais (iminação, dicloroaziridinização, redução e hidrólise).

4.3.1 Preparação de iminas

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se 5 mmol da amina primária e 5 mmol do aldeído, e deixou-se reagir à temperatura ambiente, sob agitação magnética. O desenvolvimento da reação foi monitorado por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10:1 v/v). Em todos os casos foi observado o consumo da amina primária, bem como a formação da imina correspondente. Como reveladores, foram utilizados luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. O produto de reação foi diluído em 20 mL de diclorometano e seco com Na_2SO_4 anidro. A solução foi filtrada em algodão

e evaporada sob pressão reduzida. O material não volátil foi analisado por RMN, confirmando a formação das iminas com razoável pureza e rendimentos elevados, de modo que todas as iminas foram utilizadas na etapa seguinte sem purificação prévia, pois não apresentaram sinais de impurezas. As reações passaram por um estudo de cinética química, chegando-se assim ao tempo adequado para cada reação. Entretanto, a reação empregando benzofenona, mesmo após 12 horas (720 minutos), não forneceu a imina correspondente. Todas as reações foram realizadas em quaduplicata. As reações e os tempos específicos para cada imina produzida estão expressos na Tabela 6.

Tabela 6 - Reações de formação de iminas e tempo de reação.

Reação em agitação			Tempo/min.
 <p>Benzaldeído + Benzilamina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-Benzilfenilmetanoimina 1</p>		5	
 <p>Furfural + Anilina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-Fenilfuriilmetanoimina 2</p>		5	
 <p>Benzaldeído + Anilina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-Fenilfenilmetanoimina 3</p>		5	
 <p>4-Anisalaldeído + Anilina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-Fenil-(4-metoxifenil)metanoimina 4</p>		5	
 <p>4-Anisalaldeído + Benzilamina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-Benzil-(4-metoxifenil)metanoimina 5</p>		5	
 <p>Furfural + Furfurilamina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-furiilfuriilmetanoimina 6</p>		5	
 <p>Benzofenona + Benzilamina $\xrightarrow[-H_2O]{t.a.}$ N-difenilfenilmetanoimina 7</p>		720	

4.3.2 N-fenilfuriilmetanoimina - 2

Devido à cor escura do furfural, fez-se um estudo sobre a influência da destilação do aldeído em questão na obtenção da N-fenilfuriilmetanoimina. Além disso, estudou-se também a importância do uso de nitrogênio para proporcionar atmosfera inerte durante a reação de iminação. Foram feitas reações com furfural destilado, na presença e na

ausência de N₂ gasoso. O mesmo foi feito com furfural não destilado. Em ambos os casos obteve-se a N-fenilfurilmetanoimina - **2** com elevado rendimento, no mesmo tempo de reação. Portanto, a destilação do furfural não se mostrou necessária e nem mais vantajosa, assim como a presença de atmosfera de nitrogênio. Este resultado é importante considerando o processo em escala industrial, onde a não exigência da destilação e de atmosfera inerte durante a reação torna o processo mais econômico.

4.3.3 Preparação de gem-dicloroaziridinas

Todas as iminas preparadas foram sujeitas a etapa de dicloroaziridinização, utilizando-se o mesmo procedimento descrito na preparação da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina, variando-se apenas o tempo de reação. Todas as reações foram realizadas em quaduplicata.

4.3.4. Preparação de 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, munido de agitador magnético e atmosfera de nitrogênio, colocou-se 0,5 mmol de N-fenilfenilmetanoimina - **3**, 1 g de KF/Al₂O₃, 3,0 mL de acetonitrila, adicionou-se lentamente 1,5 mmol de clorofórmio e deixou-se reagir por 90 minutos à temperatura ambiente, sob agitação magnética. O desaparecimento da N-fenilfenilmetanoimina - **3** foi acompanhado por TLC, utilizando como eluente isoexano e acetato de etila (10:1 v/v). Foram observados o consumo da N-fenilfenilmetanoimina - **3** e a formação da gem-dicloroaziridina correspondente (Figura 43). Como reveladores, foram utilizados luz ultravioleta e vapores de iodo. O produto de reação foi diluído em 20 mL de diclorometano e seco com Na₂SO₄ anidro. A solução foi filtrada em papel de filtro e evaporada sob pressão reduzida. O material não volátil foi analisado por RMN.

O mesmo procedimento de preparação de 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8** também foi feito sob sonicação (ultrassom, banho) e deixou-se reagir por 30 minutos, sem controle interno de temperatura (banho

50-57 °C). Foram observados o consumo da N-fenilfenilmetanoimina e a formação da gem-dicloroaziridina correspondente.

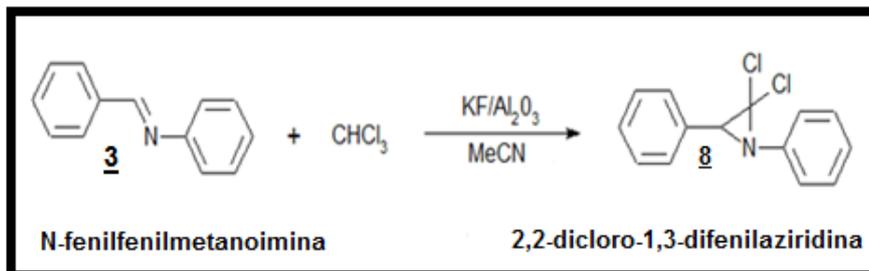


Figura 43 - Síntese para preparação da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - 8.

4.3.5 Preparação de amidas

Todas as amidas preparadas foram provenientes da Hidrólise de gem-dicloroaziridina utilizando-se 2 métodos distintos, método 1 e método 2, onde todas as reações foram feitas em triplicata.

4.3.6 Preparação da cloro-fenilacetanilida - 15 (método 1)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se 0,5 mmol de 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – 8 e 2,0 mL de água destilada, a reação ocorreu em banho maria a 100 °C, após o início da ebulição da mistura o gás cloreto de hidrogênio é liberado, o tempo de desprendimento do gás e de finalização da reação é de 3 minutos (Figura 44).

O produto de reação foi diluído em 10 mL de diclorometano e seco com Na₂SO₄ anidro. A solução foi filtrada em algodão e evaporada sob pressão reduzida. O material não volátil foi analisado por RMN.

Todas as reações preparadas pelo método 1 utilizaram o mesmo procedimento descrito na preparação da cloro-fenilacetanilida - 15.

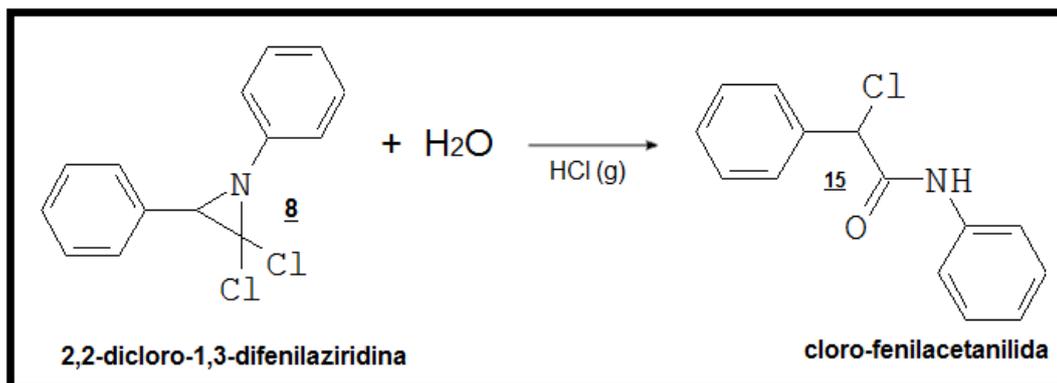


Figura 44 - Síntese para reparação da cloro-fenilacetanilida - 15 a partir da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - 8.

4.3.7 Preparação de N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilformamida - 16 (método 2)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, colocou-se 3 mmol de 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - 8, 0,3 mL de água destilada e 1,6 mL de Dimetilsulfóxido (DMSO), sendo que a reação ocorreu em refluxo entre 50 a 58 °C. O produto de reação foi diluído em 20 mL de diclorometano e 15 mL de H₂O destilada, e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro. O Na₂SO₄ foi filtrado em papel de filtro e a solução evaporada sob pressão reduzida. O material não volátil foi analisado por RMN.

Todas as reações preparadas pelo método 2 utilizaram o mesmo procedimento descrito na preparação da N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilformamida 16 (Figura 45), variando-se o tempo e a temperatura.

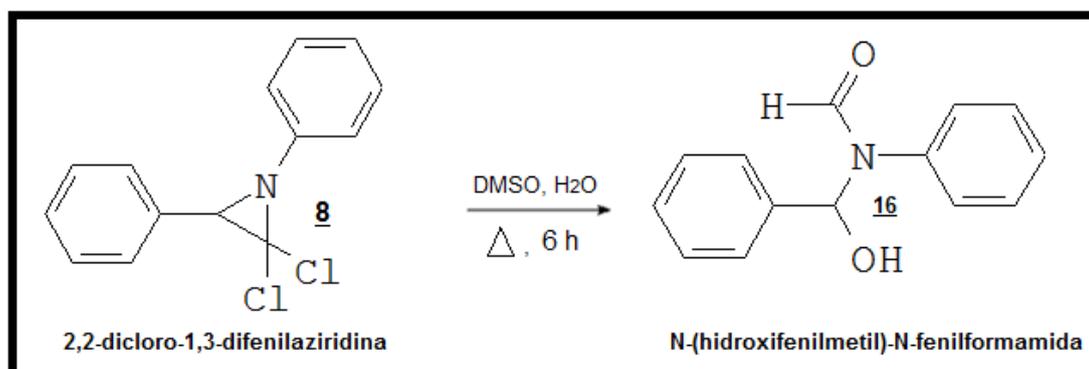


Figura 45 - Preparação da síntese de N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilformamida - 16 a partir de 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - 8.

4.3.8 Metodologia de análises para cálculo de rendimento dos produtos

Os produtos das reações, iminas, gem-dicloroaziridinas e amidas foram analisados por ressonância magnética nuclear de próton ¹²¹ - RMN ¹H- e carbono 13 apt – ¹³C (apt – Attached Proton Test). Os rendimentos foram calculados por RMN ¹H.

Para calcular os rendimentos foram comparados os sinais do próton do reagente de partida e os sinais do produto. A área desses sinais foi integrada e, para o sinal do próton do produto foi atribuído o valor 1 obtendo-se o valor correspondente para o próton do reagente de partida. A partir de uma regra de três calculou-se a proporção dos reagentes e obteve-se o rendimento da reação. Para uma melhor demonstração será utilizada, como exemplo, a N-fenilfenilmetanoimina **3** (Figura 46).

Ao calcular os rendimentos os sinais do próton do aldeído –COH e o do próton da imina –CNH foram comparados. As áreas desses sinais foram integradas e para o sinal do próton da imina foi atribuído o valor 1 obtendo o valor correspondente para o próton do aldeído de partida. A partir de uma regra de três calculou-se a proporção dos reagentes e obteve-se o rendimento da reação.

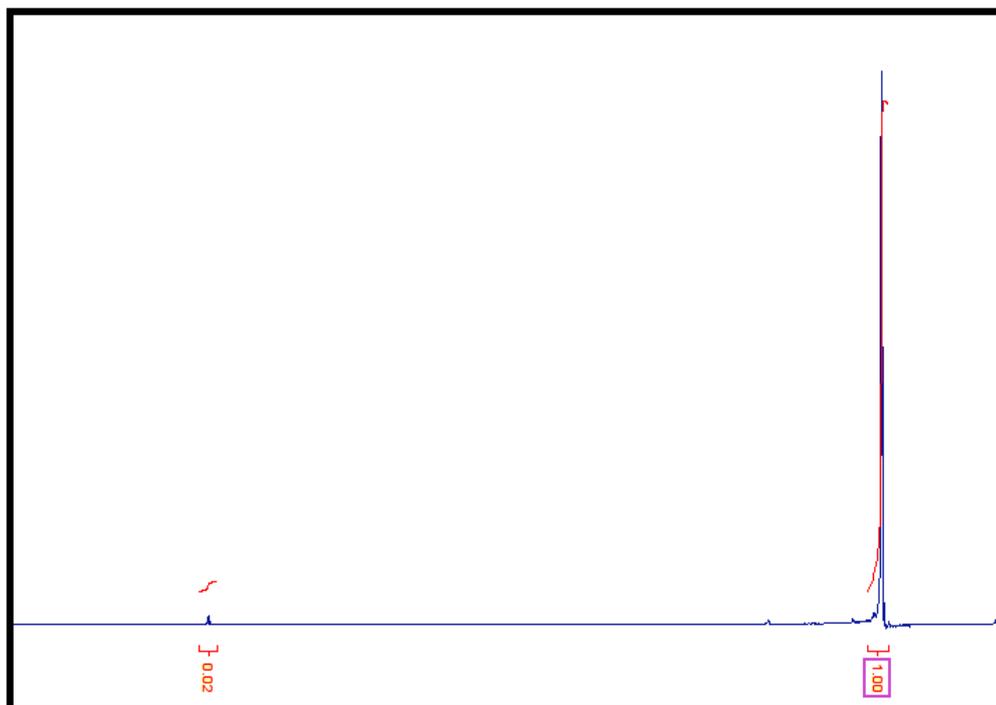


Figura 46 - Espectro do próton da N-fenilfenilmetanoimina - 3 com as integrais para calculo de rendimento.

Os espectros de ^{13}C (apt) auxiliaram na identificação dos sinais para certificar a formação do produto e pureza do meio, uma vez que não encontrou-se outros sinais no espectro. Este espectro apresenta os sinais dos carbonos dos grupos CH e CH_3 para baixo da linha base, e os sinais dos grupos CH_2 e Cquaternário para cima.

A metodologia para cálculo de rendimento dos produtos por sinais do próton do reagente de partida e os sinais do produto vem sendo empregada em outros trabalhos. MEDEIROS et al. (2013) utilizou a metodologia no estudo de polimerizações em diferentes tempos reacionais, obtendo o rendimento das reações ou seja da conversão do monômero, através da integração dos sinais desejados ¹²³.

4.3.9 Síntese do catalisador KF/Al_2O_3

Devido à falta de alumina básica ativada, foi necessária a obtenção da mesma a partir de alumina neutra ativada, em procedimento baseado em Weinstock et al. (1986)¹⁴.

Em um balão de fundo redondo de capacidade de 100 mL, munido de agitador magnético, foram adicionados 28 g de hidróxido de potássio e 50 mL de água destilada. Após a homogeneização do sistema, adicionou-se 30 g de alumina neutra ativada.

Colocou-se o sistema em atmosfera de nitrogênio e agitação em banho-maria a 70 °C por 1 hora. Finalmente, o produto reacional foi filtrado em atmosfera de nitrogênio, e a alumina guardada em outro balão de fundo redondo de capacidade de 100 mL, vedado, contendo gás nitrogênio.

O catalisador foi obtido baseando-se em Moghaddam et al. (2006)¹²⁴.

O catalisador KF/Al_2O_3 foi obtido diretamente após a formação da alumina básica ativada. No mesmo balão onde a alumina se encontra (cerca de 30 g de reagente), colocou-se 43,1 mL de solução saturada de fluoreto de potássio, que contém 24,5 g de KF. A mistura é homogeneizada e mantida em repouso por 10 minutos.

A suspensão obtida foi colocada em micro-ondas até evaporação (cerca de 4 minutos) de toda água. O catalisador seco foi guardado em dessecador com sílica azul, e após resfriamento (2 horas) em temperatura ambiente está pronto para ser utilizado.

4.3.10 Recuperação da ação catalítica do catalisador KF/Al_2O_3

O KF/Al_2O_3 absorve o gás carbônico do ar atmosférico, gerando carbonatos, devido à basicidade de sua superfície, e isso leva a perda de sua atividade catalítica. Mesmo tomando cuidado em diminuir ao máximo o contato do sólido com o ar atmosférico, mantendo-o sob atmosfera de nitrogênio após abrir o frasco, houve perda da atividade catalítica em poucos dias (2 semanas). Quando mantido sob vácuo, em dessecador, a atividade catalítica permaneceu por aproximadamente 2 meses.

Devido essa perda de atividade optou-se por tentar recuperá-lo, umidificando-o com água destilada e posterior secagem em forno micro-ondas, até secagem completa (cerca de 3 minutos). Os íons carbonato, em alta temperatura, têm a propriedade de se decompor gerando gás carbônico, que juntamente com a água se desprendem do sólido na forma de vapores quentes.

Após esse procedimento, utilizou-se o catalisador recuperado na síntese de uma dicloroaziridina, verificando que a metodologia foi eficiente.

O catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ também se mostrou eficiente quando utilizado até 3 vezes no mesmo tipo de reação, podendo assim realizar triplicadas de uma mesma reação com rendimentos superiores a 90 %.

A utilização do catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ em sínteses, em escala industrial, provavelmente será satisfatório uma vez que sua recuperação é fácil, rápida e de baixo custo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Iminas

A preparação das iminas consistiu da primeira etapa do processo de aminação livre de solventes, conforme proposto por Cho e Kang¹²⁵. Embora o produto do processo de iminação possa ser empregado logo na sequência, sem que a imina seja isolada, optou-se por interromper o procedimento para confirmar a formação do produto por espectrometria de RMN e determinar o rendimento dessa etapa.

Deste modo, em todos os experimentos, a amina primária e o aldeído foram colocados para reagir. Mudança de cor ou de aspecto físico do meio reacional foi observada. Como esperado, dada a conhecida alta reatividade dos aldeídos aromáticos, as reações foram rápidas e exotérmicas, com formação de água.

Os rendimentos para todas as iminas produzidas estão indicados na Tabela 7, bem como o rendimento da N-fenilfenilmetanoimina - **3** (item 3) produzida sob atmosfera de N₂ e agitação durante 252 minutos, como citado na literatura¹²⁵. Os produtos preparados não passaram por purificação adicional, sendo utilizados para as próximas etapas de reação. Mesmo assim, os espectros de RMN de ¹³C (apt) e ¹H permitem concluir que estavam puros ou a presença de impurezas é imperceptível à análise por ressonância magnética nuclear, sendo, portanto, possível inferir que o rendimento absoluto das reações não foi significativamente inferior ao calculado.

Tabela 7 - Rendimentos das reações de iminação.

	Composto carbonílico	Amina primária	Rendimento RMN (%)	Rendimento Literatura(%)¹²⁵
1	Benzaldeído	Benzilamina	97,6	
2	Furfural	Anilina	97,1	
3	Benzaldeído	Anilina	98,2	90
4	4-Anisalaldeído	Anilina	99,5	
5	4-Anisalaldeído	Benzilamina	99,6	
6	Furfural	Furfurilamina	95,3	
7	Benzofenona	Benzilamina	0,00	

De modo geral, o processo de iminação apresentou elevado rendimento ($\geq 95\%$). A caracterização das iminas produzidas foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^{13}C (apt – teste dos hidrogênios ligados - distingue os grupos CH_3 , CH_2 , CH , C quaternário), observando-se especialmente o deslocamento do carbono primário da função $\text{CH}=\text{N}$ sempre acima de 150 ppm. Os demais deslocamentos de cada espectro mostraram-se coerentes com o esperado para cada composto e com as simulações realizadas em software.

Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna para RMN ^{13}C o clorofórmio deuterado (77,23 ppm).

Para ter certeza que a reação ocorreu, foram analisados os reagentes de partida (aldeídos e cetonas) e os produtos comparando os deslocamentos.

5.1.1 N-benzilfenilmetanoimina – 1

Do produto da etapa de iminação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt (CDCl_3 :TMS, δ , ppm, 75MHz): 65,05 (CH_2); 126,99 (CH_{Ar}); 128,00 (2CH_{Ar}); 128,30 (2CH_{Ar}); 128,51 (2CH_{Ar}); 128,61 (2CH_{Ar}); 130,77 (CH_{Ar}); 136,21 (Cq); 139,34 (Cq); 161,98 (HC=N). (Figura 47).

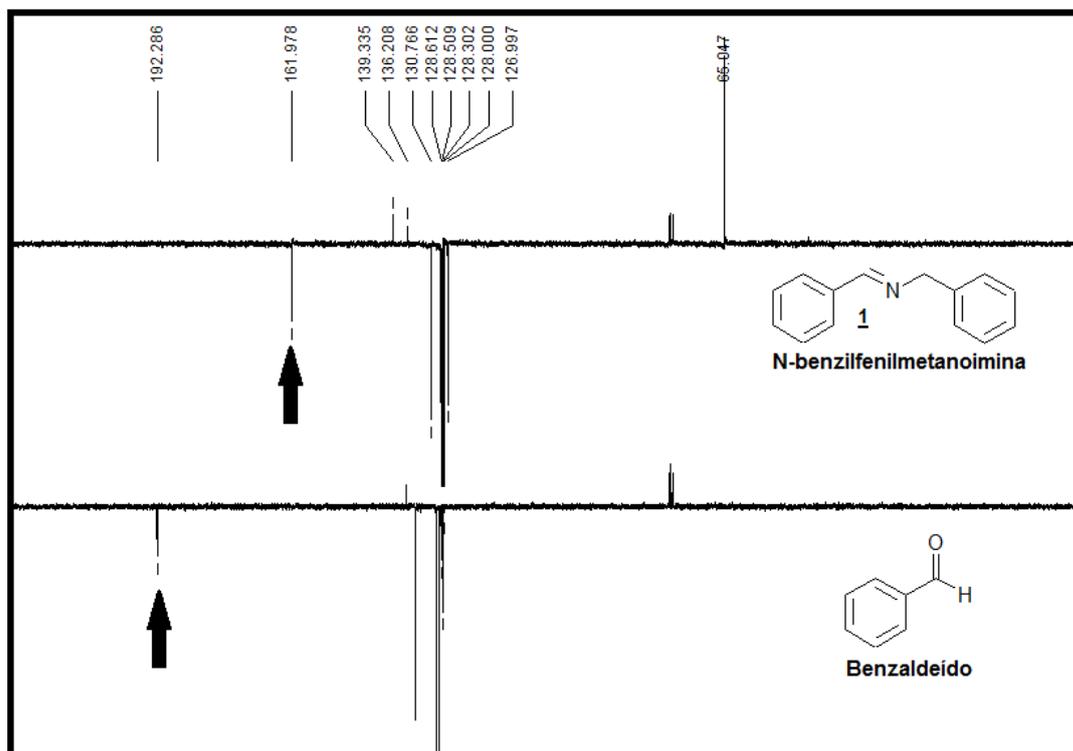


Figura 47 - Espectro comparativo da síntese da N-benzilfenilmetanoimina - 1 e do benzaldeído.

No espectro RMN de ^{13}C (apt) do reagente benzaldeído (Figura 47), observa-se um pico referente ao C-quaternário e quatro picos referentes aos CH, uma vez que a ligação simples entre o anel aromático e o carbono da carbonila, permite rotação nesta ligação fazendo com que os hidrogênios orto e meta apresentem um único sinal, respectivamente. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao $\text{HC}=\text{O}$ não sofrem muita variação com a formação da imina. O pico referente ao $\text{HC}=\text{O}$ sofre maior alteração ao formar o $\text{HC}=\text{N}$, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que esta ligado ao oxigênio $\text{C}=\text{O}$, (192,29 ppm) fazendo com que sofra

maior efeito do campo magnético. Ao ligar no nitrogênio C=N, (161,98 ppm), há um deslocamento para campo alto porque o carbono fica mais protegido pela nuvem eletrônica, uma vez que o nitrogênio é menos eletronegativo que oxigênio.

5.1.2 N-fenilfurilmetanoimina - 2

Do produto da etapa de iminação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt (CDCl_3 :TMS, δ , ppm, 75MHz): 112,04 (CH_{Furil}); 112,37 (CH_{Furil}); 121,04 (2CH_{Ar}); 126,27 (CH_{Ar}); 129,19 (2CH_{Ar}); 129,22 (CH_{Furil}); 147,62 ($\text{CH}=\text{N}$); 151,35 (C_q); 152,08 (C_q). (Figura 48).

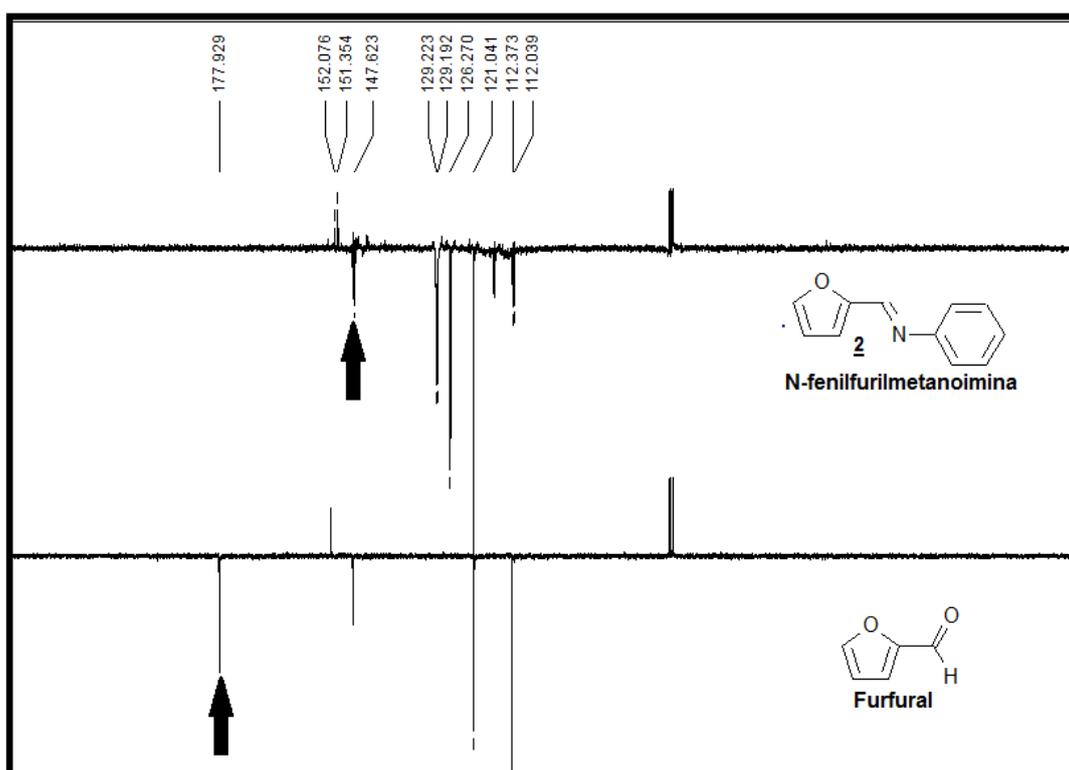


Figura 48 - Espectro comparativo da síntese da N-fenilfurilmetanoimina - 2 e do furfural.

Para o Furfural/N-fenilfurilmetanoimina (Figura 48), o espectro do reagente, furfural, apresenta um pico referente ao C-quaternário, três picos referentes aos CH aromáticos e um pico referente ao CH da carbonila. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao HC=O não sofrem

muita variação com a formação da imina, porém o pico referente ao HC=O sofre maior alteração ao formar o HC=N. O sinal do CH do HC=O aparece em 177,93 ppm e se desloca para 147,62 ppm ao formar HC=N na N-fenilfurilmetanoimina - **2**, devido à diferença de eletronegatividade entre o oxigênio e o nitrogênio.

5.1.3 N-fenilfenilmetanoimina - **3**

Do produto da etapa de iminação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt (CDCl₃:TMS, δ , ppm, 75MHz): 120,87 (2CH_{Ar}); 125,93 (CH_{Ar}); 128,76 (2CH_{Ar}); 128,82 (2CH_{Ar}); 129,15 (2CH_{Ar}); 131,36 (CH_{Ar}); 136,24 (Cq); 152,10 (Cq); 160,38 (HC=N) (Figura 49).

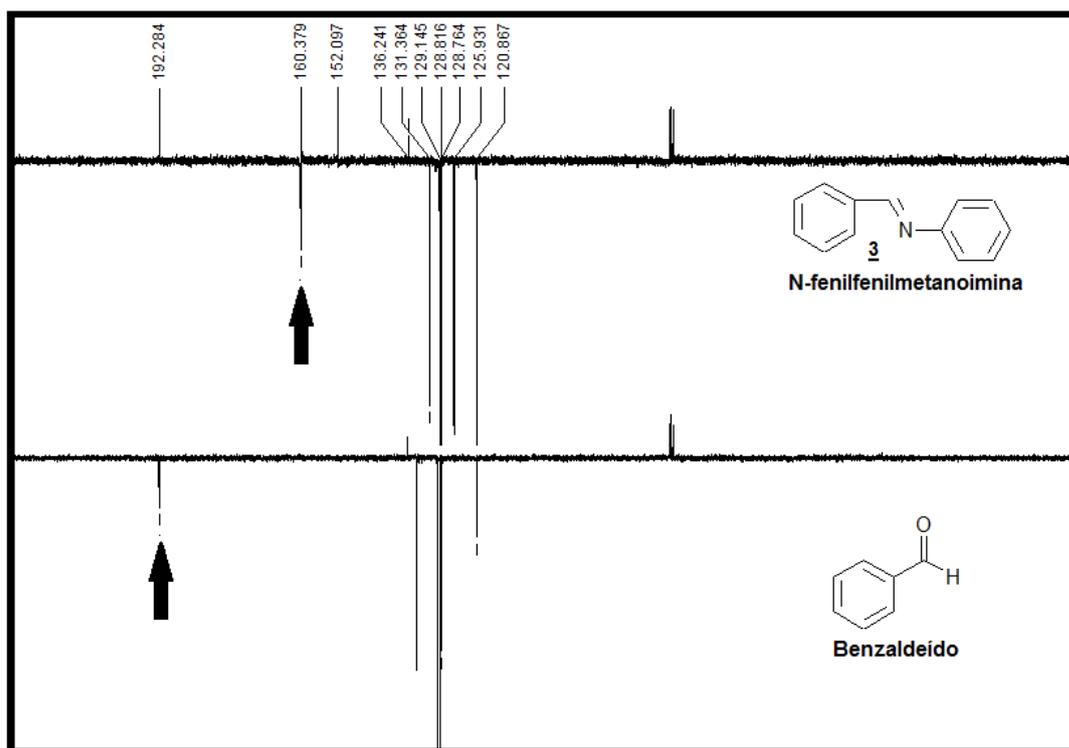


Figura 49 - Espectro comparativo da síntese da N-fenilfenilmetanoimina - **3** e do benzaldeído.

No espectro de RMN ^{13}C (apt) do reagente benzaldeído (Figura 49), observa-se um pico referente ao C-quaternário e quatro picos referentes aos CH, uma vez que a ligação simples entre o anel aromático e o carbono da carbonila, permite rotação nesta ligação fazendo com que os hidrogênios

orto e meta apresentem um único sinal, respectivamente. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao HC=O não sofrem muita variação com a formação da imina. O sinal do CH do HC=O aparece em 192,28 ppm e se desloca para 160,38 ppm ao formar HC=N na N-fenilfenilmetanoimina - **3**, devido à diferença de eletronegatividade entre o oxigênio e o nitrogênio.

5.1.4 N-fenil-4-(metoxifenil)metanoimina - **4**

Do produto da etapa de iminação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt (CDCl_3 :TMS, δ , ppm, 75MHz): 55,41 (CH_3); 114,20 (2CH_{Ar}); 120,88 (2CH_{Ar}); 125,56 (CH_{Ar}); 129,10 (Cq); 129,30 (2CH_{Ar}); 130,52 (2CH_{Ar}); 152,37 (Cq); 159,68 (CH=N); 162,26 (Cq) (Figura 50).

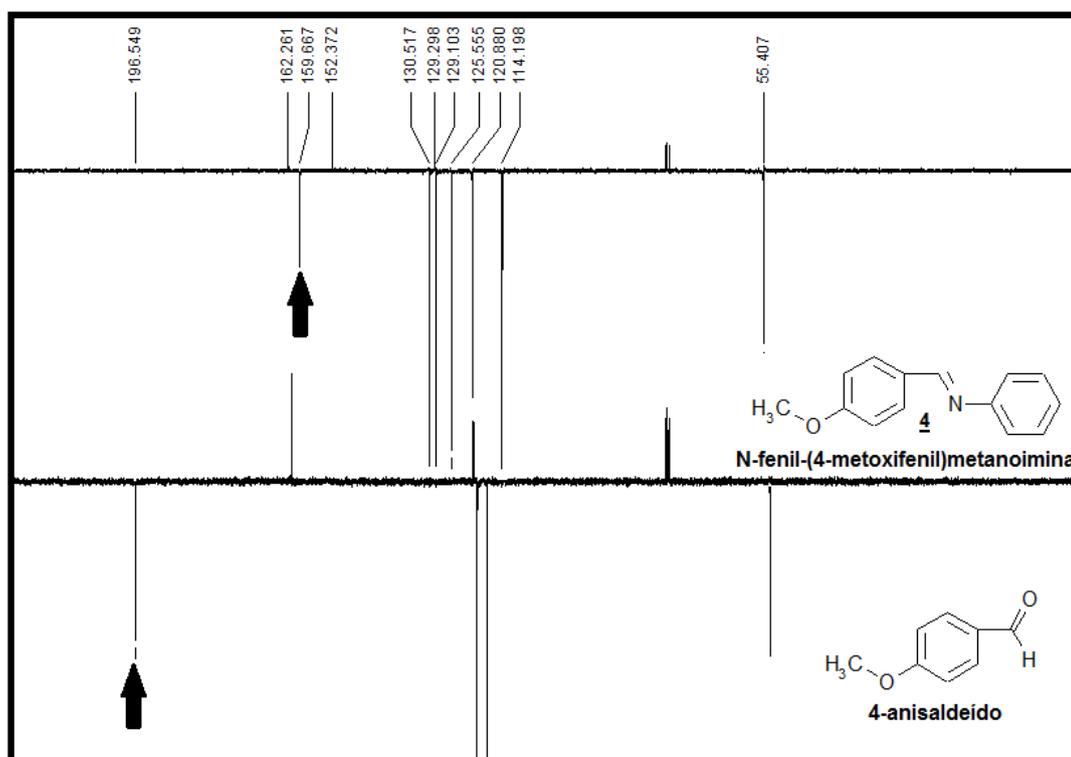


Figura 50 - Espectro comparativo da síntese da N-fenil-(4-metoxifenil)metanoimina - **4** e do 4-anisaldeído.

Para o 4-Anilsaldeído/N-fenil-(4-metoxifenil)metanoimina - **4** (Figura 50), o espectro do reagente, 4-anisaldeído, apresenta dois picos referentes

aos C-quaternários, dois picos referentes aos CH aromáticos, um pico referente ao CH₃ da metoxila e um pico do CH da carbonila. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos da carbonila não sofrem muita variação com a formação da imina. O sinal do CH do HC=O aparece em 196,55 ppm e se desloca para 159,68 ppm ao formar HC=N na N-fenil-(4-metoxifenil)metanoimina – **4**, devido à diferença de eletronegatividade entre o oxigênio e o nitrogênio.

5.1.5 N-benzil-(4-metoxifenil)metanoimina - **5**

Do produto da etapa de iminação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ¹³C apt (CDCl₃:TMS, δ, ppm, 75MHz): 55,41 (CH₃); 65,05 (CH₂); 114,20 (2CH_{Ar}); 120,88 (CH_{Ar}); 125,56 (2CH_{Ar}); 129,10 (2CH_{Ar}); 129,30 (Cq); 130,52 (2CH_{Ar}); 152,37 (Cq); 159,67 (CH=N); 162,26 (Cq) (Figura 51).

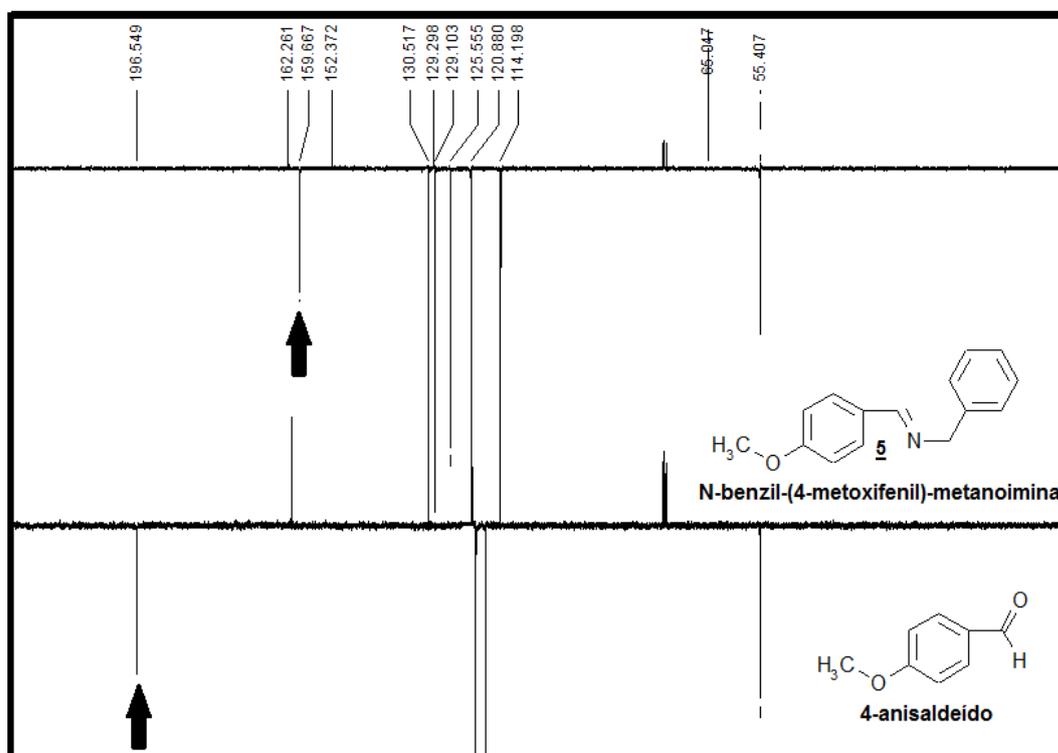


Figura 51 - Espectro comparativo da síntese da N-benzil-(4-metoxifenil)metanoimina - **5** e do 4-anisalaldeído.

Para o 4-Anisalaldeído/N-benzil-(4-metoxifenil)metanoimina - **5** (Figura 51), o espectro do reagente, 4-anisalaldeído, apresenta dois picos referentes

aos C-quaternários, dois picos referentes aos CH aromáticos, um pico referente ao CH₃ da metoxila e um pico do CH da carbonila. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos da carbonila não sofrem muita variação com a formação da imina. O sinal do CH do HC=O aparece em 196,55 ppm e se desloca para 159,67 ppm ao formar HC=N na N-benzil-(4-metoxifenil)metanoimina - **5**, devido à diferença de eletronegatividade entre o oxigênio e o nitrogênio.

5.1.6 N-furfurilfurfurilmetanoimina – **6**

Do produto da etapa de iminação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ¹³C apt (CDCl₃:TMS, δ, ppm, 75MHz): 56,93 (CH₂); 108,00 (CH_{Ar}); 110,48 (CH_{Ar}); 111,77 (CH_{Ar}); 114,55 (CH_{Ar}); 142,38 (CH_{Ar}); 145,02 (CH_{Ar}); 151,59(CH=N); 151,96 (Cq) (Figura 52).



Figura 52 - Espectro comparativo da síntese da N-furfurilfurfurilmetanoimina - **6** e do furfural.

Para a Furfural/N-furfurilfurfurilmetanoimina - **6** (Figura 52), o espectro do reagente apresenta um pico referente ao C-quaternário, três picos

referentes aos CH aromáticos e um pico referente ao CH da carbonila. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao C-quaternário não sofrem muita variação com a formação da imina. O sinal do CH do HC=O aparece em 177,93 ppm e se desloca para 151,59 ppm ao formar HC=N na N-furfurilfurilmetanoimina - **6**, devido à diferença de eletronegatividade entre o oxigênio e o nitrogênio.

5.1.7 N-difenilfenilmetanoimina - **7**

Embora a metodologia empregada na iminação da N-difenilfenilmetanoimina - **7**, tenha sido a mesma utilizada para as outras iminas, variando-se apenas o tempo de reação sob agitação (5-720 min à t.a), a reação não ocorreu. Analisando os espectros gerados por RMN foi possível concluir que as reações de formação da imina **7** não ocorreram em nenhuma das condições testadas e que o reagente de partida não foi consumido. Este fato pode estar associado com a reatividade, uma vez que a propriedade mais importante das carbonilas é a reação de adição nucleofílica (Figura 53). Os aldeídos são mais reativos que as cetonas, devido a presença dos substituintes próximos à carbonila. No caso dos aldeídos existe apenas um substituinte que faz ressonância com a carbonila aumentando a densidade de elétrons nesta. Nas cetonas existem dois substituintes, o que dificulta a reação na carbonila.¹²⁶

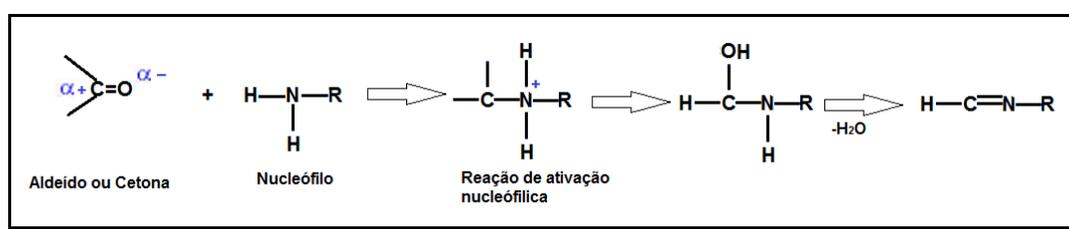
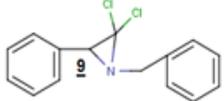
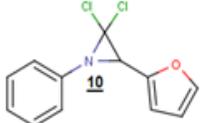
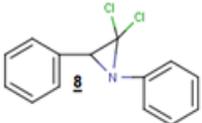
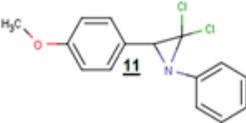
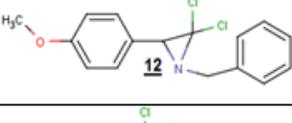
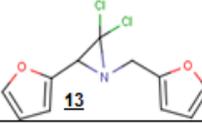
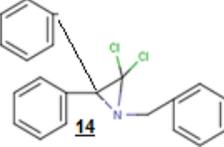


Figura 53 - Reação de ativação nucleofílica de imina a partir de aldeído ou cetona.

5.2 gem - dicloroaziridinas

A metodologia utilizada na preparação de gem-dicloroaziridinas foi a mesma proposta pela literatura⁴. Os rendimentos, o tempo de reação e os processos de mistura (agitação magnética e ultrassom) para todas as dicloroaziridinas produzidas estão indicados na Tabela 8, bem como o rendimento da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – **8** produzida sob atmosfera de N₂, com adição de água e agitação durante 90 minutos, como citado na literatura⁴.

Tabela 8 - Tempo, temperatura, condição de mistura e rendimento das reações de dicloroaziridinização.

Imina	Reação <u>gem-dicloroaziridina</u>	Tempo (min)	Temperatura	Condição	Rendimento	Rendimento Literatura ⁴
<u>1</u>		30	50-56°C banho	Ultrassom	93%	
		120	t. a.	Agitação Magnética	90,1%	
<u>2</u>		5-90	50-56°C banho	Ultrassom		
		15-240	t. a.	Agitação Magnética		
<u>3</u>		30	50-56°C banho	Ultrassom	99,9%	
		90	t. a.	Agitação Magnética	99,9%	55%
<u>4</u>		5-150	50-56°C banho	Ultrassom		
		60-300	t. a.	Agitação Magnética		
<u>5</u>		15-90	50-56°C banho	Ultrassom		
		60-1440	t. a.	Agitação Magnética		
<u>6</u>		90-120	50-56°C banho	Ultrassom		
		5-240	t. a.	Agitação Magnética		
<u>7</u>		A reação <u>14</u> não foi sintetizada devido a não formação da reação <u>7</u> .				

5.2.1 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – **8**

Do produto da etapa de dicloroaziridinização foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt (CDCl_3 :TMS, δ , ppm, 75MHz): 54,65 (CH-N); 75,29 (CqCl_2); 119,77 (CH_{Ar}); 124,33 (CH_{Ar}); 127,85 (CH_{Ar}); 128,43 (CH_{Ar}); 128,93 (CH_{Ar}); 129,11 (CH_{Ar}); 132,98 (Cq_{Ar}); 144,95 (Cq_{Ar}) (Figura 54).

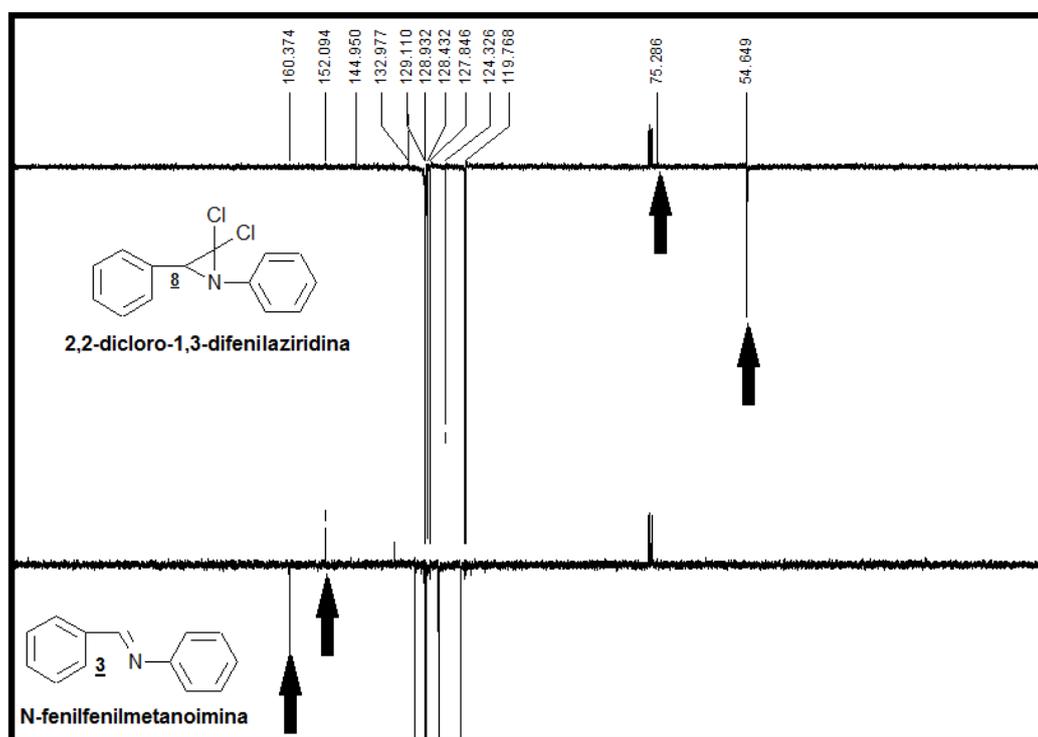


Figura 54 - Espectros comparativos da síntese da

2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8** e da síntese da N-fenilfenilmetanoimina - **3**.

Na análise comparativa entre os espectros do produto intermediário N-fenilfenilmetanoimina - **3** e do produto final 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8** (Figura 54) observam-se sinais característicos. Aparecimento do sinal correspondente ao carbono quaternário ligado aos halogênios, em 75,29 ppm, mudança de posição do sinal do CH de 160,37 ppm para 54,65 ppm que antes estava ligado ao carbono da imina estando, agora, ligado a carbono que contém dois átomos de halogênio. O efeito da influência do elemento eletronegativo no deslocamento do carbono, no RMN ^{13}C (apt),

ocorre na simples ligação C-X (X= elemento eletronegativo). No produto, os elementos eletronegativos (os halogênios) não estão diretamente ligados ao C-H em análise. Neste caso, a tensão do anel, que contém o carbono do C-H prevalece e faz com que o deslocamento do C-H ocorra de 160,37 ppm (C-H da imina) para 54,65 ppm (C-H da gem-dicloroaziridina)^{122, 127}.

Na análise comparativa, na região do infravermelho (IV), entre os espectros da N-fenilfenilmetanoimina - **3** e do produto 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8**, (Figura 55) observa-se um pico intenso em 2879,30 cm^{-1} que parece ser característico de iminas, uma vez que este mesmo pico está presente no espectro da N-benzilfenilmetanoimina. A ausência deste sinal no espectro do produto **8** é indicio que o grupo imina sofreu mudança em consequência da reação.

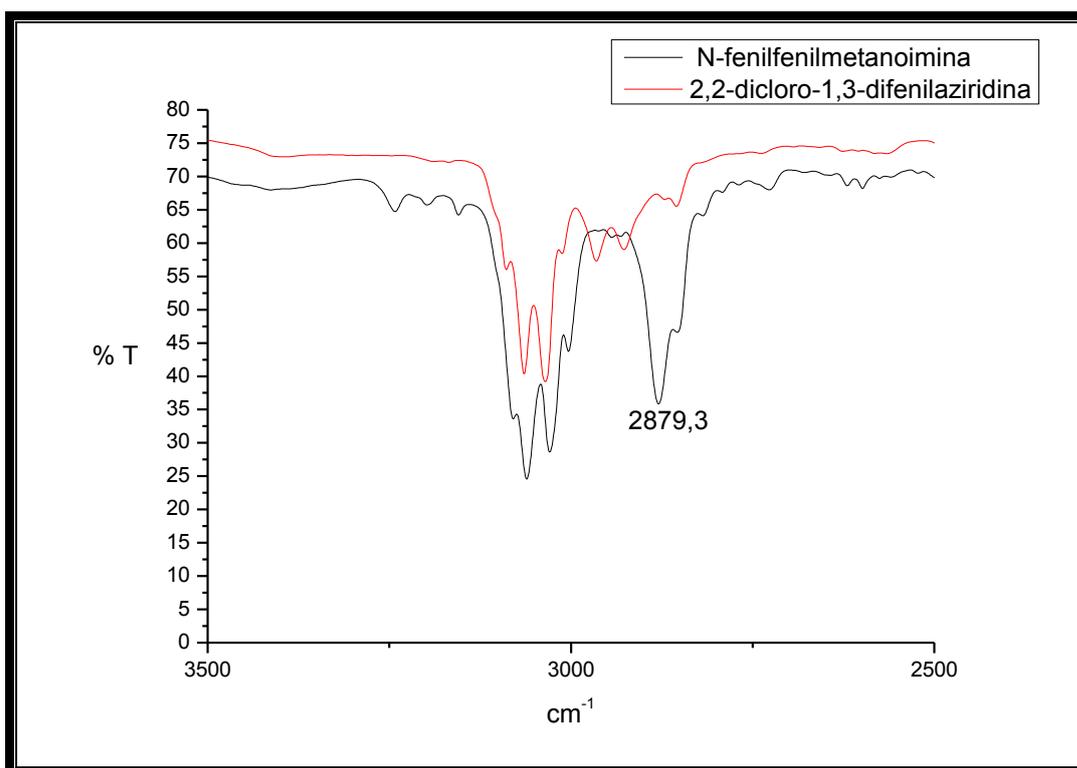


Figura 55 - Espectros comparativos de IV da síntese da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8** e da síntese da N-fenilfenilmetanoimina - **3**.

5.2.2 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina – **9**

Do produto da etapa de dicloroaziridinização foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt (CDCl_3 :TMS, δ , ppm, 75MHz): 54,66 (CH-N); 79,07 (CqCl₂); 57,77 (CH₂-N); 123,84 (CH_{Ar}); 126,95 (CH_{Ar}); 127,58 (CH_{Ar}); 128,27 (CH_{Ar}); 132,70 (CH_{Ar}); 133,63 (Cq_{Ar}); 134,57 (CH_{Ar}); 137,08 (Cq_{Ar}) (Figura 56).

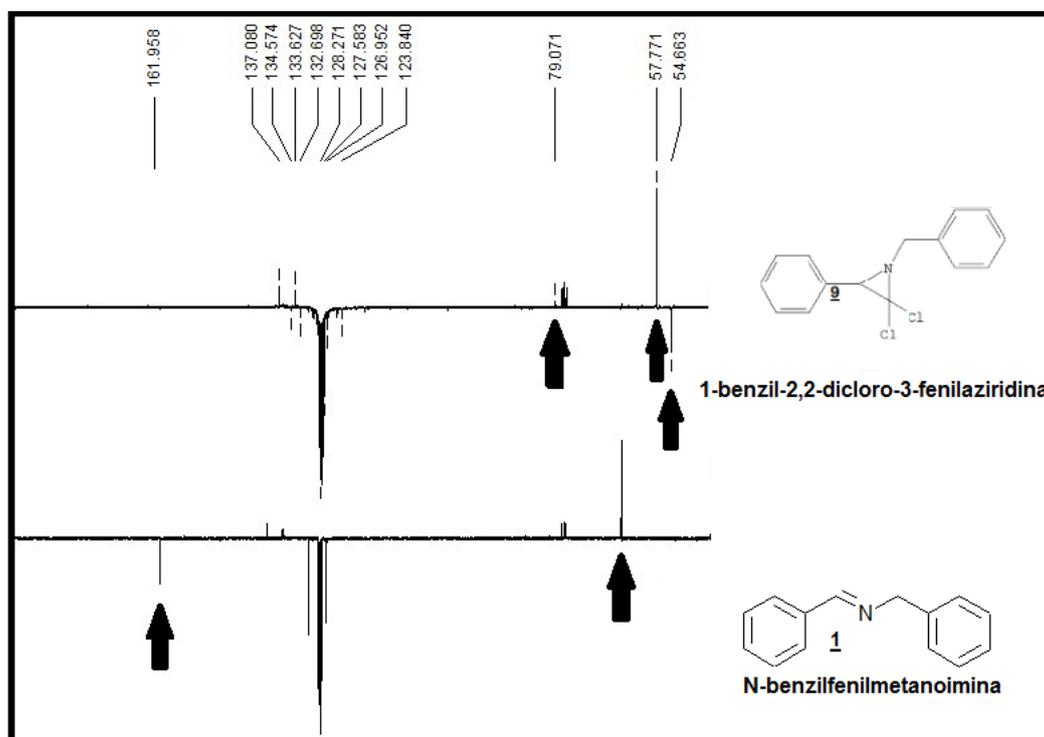


Figura 56 - Espectros comparativos da síntese da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** e da síntese da N-benzilfenilmetanoimina - **1**.

Na análise comparativa entre os espectros do produto intermediário N-benzilfenilmetanoimina - **1** e do produto final 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** (Figura 56) observam-se sinais característicos. Aparecimento do sinal correspondente ao carbono quaternário ligado aos halogênios, em 79,07 ppm, mudança de posição do sinal do CH de 161,96 ppm na imina para 54,66 ppm na gem-dicloroaziridina, devido à tensão do anel formado, conforme explicação anterior.

Ao comparar os espectros, na região do infravermelho, da N-benzilfenilmetanoimina - **1** e do produto 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** (Figura 57), observa-se o mesmo sinal na imina, na região de 2838 cm⁻¹, que provavelmente caracteriza o C=N da imina, uma vez que este não existe no espectro da gem-dicloroaziridina correspondente.

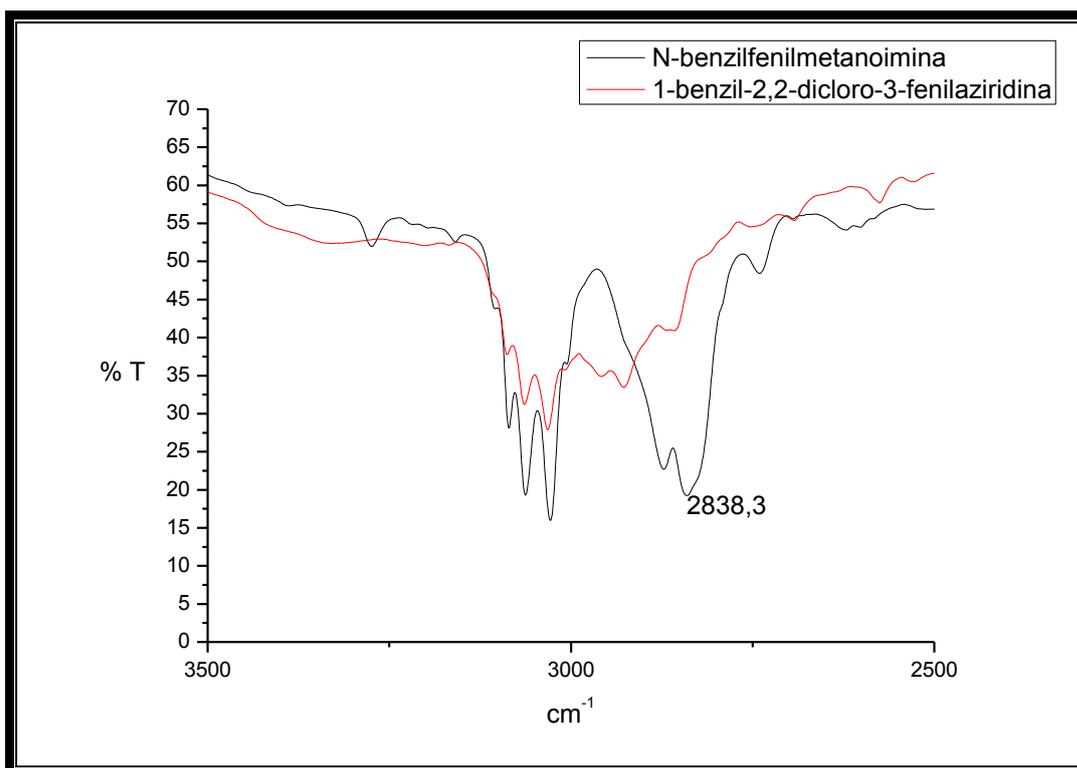


Figura 57 - Espectros comparativos de IV da síntese da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** e da síntese da N-benzilfenilmetanoimina - **1**.

5.2.3 2,2-dicloro-1-fenil-3-furilaziridina – **10**; 2,2-dicloro-1-fenil-3-(4-metoxifenil)aziridina – **11**; 1-benzil-2,2-dicloro-3-(4-metoxifenil)aziridina – **12** e 2,2-dicloro-1-furfuril-3-furilaziridina -**13**

Embora a metodologia empregada na dicloroaziridinização da N-fenilfurilmetanoimina - **2**, da N-furfurilfurilmetanoimina - **6**, da N-fenil-(4-metoxifenil)metanoimina - **4** e da N-benzil-(4-metoxifenil)metanoimina - **5** tenha sido a mesma utilizada para as outras iminas, variando-se apenas o tempo de reação sob agitação magnética (5-300 min a t.a. e 50-60 °C por 24h) e banho de ultrassom (5-150 min a 50-56 °C no banho), as reações

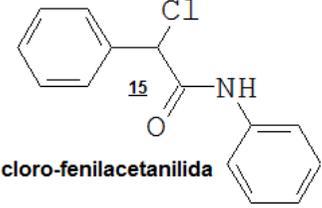
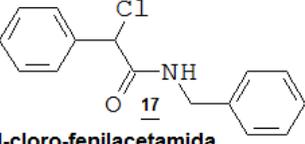
não ocorreram. Analisando os espectros gerados por RMN foi possível concluir que todas as reações de formação de gem-dicloroaziridinas a partir das iminas **2**; **6** e **4** sofreram decomposição. Os espectros não apresentaram picos referentes ao produto desejado, nem picos referentes aos reagentes de partida, as iminas. Estes resultados mostram que o nucleófilo pode ter atacado outros centros na imina (ataque não seletivo), não formando a gem-dicloroaziridina. Provavelmente, devido à influência dos heteroátomos que estão conjugados com a ligação imina.

As reações de dicloroaziridinização da imina **5** não ocorreram em nenhuma das condições testadas. Ao analisar os espectros concluiu-se que o reagente de partida não foi consumido totalmente, provavelmente, o grupo metoxi, na posição para, pode ter desativado a ligação imina tornando-a não reativa.

5.3 Amidas

As metodologias utilizadas na preparação das amidas foram as mesmas propostas pelas literaturas ^{4,21}. Os rendimentos e o tempo de reação Método 1⁴ e Método 2 ²¹ para todas as amidas produzidas estão indicados nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 - Tempo, temperatura e rendimento das reações do método 1 de amidação.

Reação						
gem-dicloroaziridina	Amida	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Condição	Rendimento (%)	Rendimento Literatura ⁴
<u>8</u>	 15 cloro-fenilacetanilida	3	98-100 (banho)	Agitação Magnética	99	47
<u>9</u>	 17 N-benzil-cloro-fenilacetamida	3	98-100 (banho)	Agitação Magnética	99	

5.3.1 Cloro-fenilacetanilida **15**

Do produto da etapa de oxidação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ^{13}C apt ($\text{CDCl}_3:\text{TMS}$, δ , ppm, 75MHz): 62,06 (CH-Cl); 120,26 (CH_{Ar}); 125,28 (CH_{Ar}); 128,03 (CH_{Ar}); 129,14 (CH_{Ar}); 129,23 (CH_{Ar}); 129,40 (CH_{Ar}); 136,87 (C_{qAr}); 137,14 (CH_{Ar}); 137,08 (C_{qAr}); 165,66 ($\text{C}=\text{O}-\text{N}$) (Figura 58).

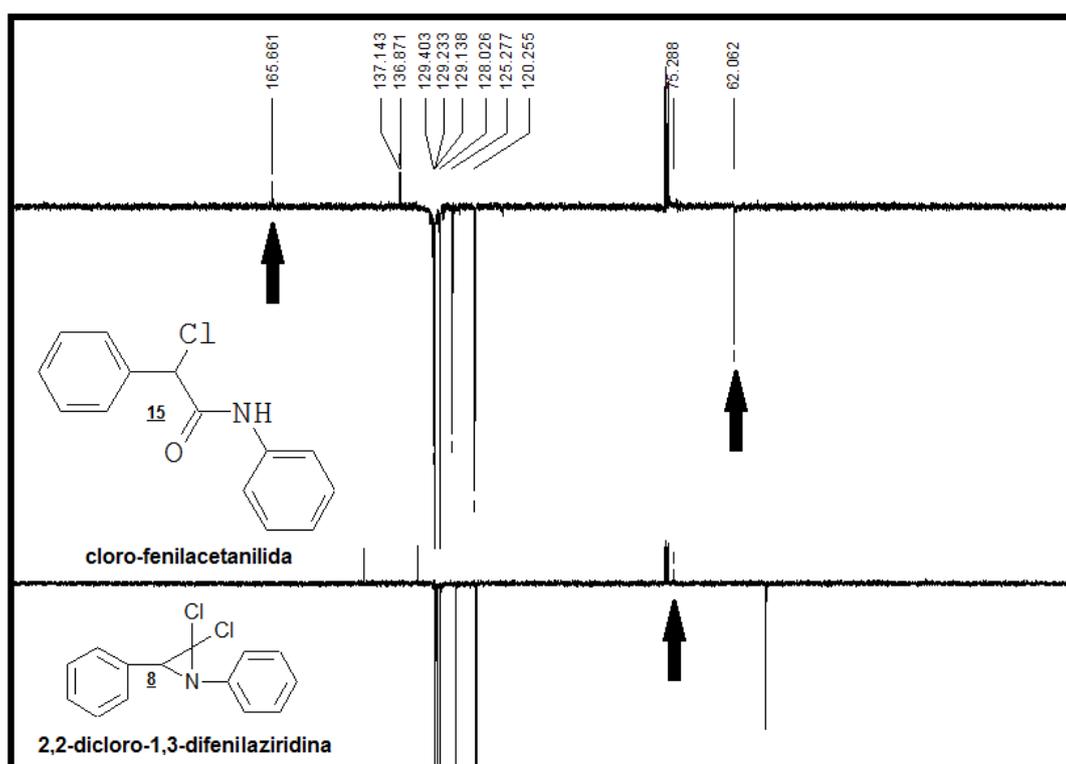


Figura 58 - Espectros comparativos da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – **8** e da cloro-fenilacetanilida – **15**.

Na análise comparativa entre os espectros dos produtos 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina – **8** e da amida cloro-fenilacetanilida - **15** (Figura 58) observam-se sinais característicos. Aparecimento do sinal correspondente ao carbono da carbonila em 165,66 ppm, deslocamento do sinal do C-H que compõem o anel aziridina (75,29 ppm) para 62,06 ppm ao romper o anel tensionado e formar a função amida alfa clorada na fenil-cloroacetanilida -

15. Este posicionamento do C-H (em 62,06 ppm) ligado ao cloro condiz com a literatura que o mostra entre 40 a 65 ppm¹²⁷.

O espectro na região do infravermelho da cloro-fenilacetanilida - **15** mostra um pico em 1668,1 cm⁻¹ característico de carbonila de amida (1680-1630 cm⁻¹) e um sinal em 3270,8 cm⁻¹ característico de amida secundária que não aparecem no espectro da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8** (Figura 59).

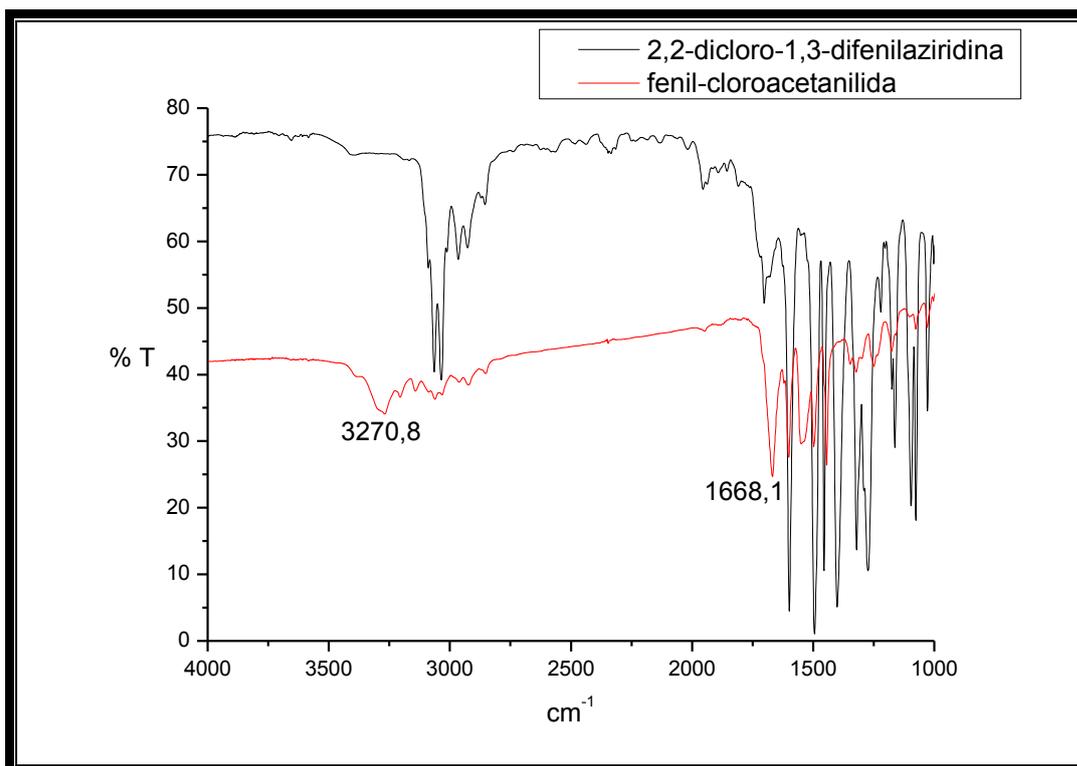


Figura 59 - Espectros comparativos de IV da 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina - **8** e da cloro-fenilacetanilida - **15**.

5.3.2 N-benzil-cloro-fenilacetamida **17**

Do produto da etapa de oxidação foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN ¹³C apt (CDCl₃:TMS, δ, ppm, 75MHz): 44,08 (CH₂-N); 61,67 (CHCl); 127,71 (CH_{Ar}); 127,75 (CH_{Ar}); 127,78 (CH_{Ar}); 128,81 (CH_{Ar}); 128,90 (CH_{Ar}); 129,110 (C_{qAr}); 136,99 (CH_{Ar}); 137,40 (CH_{Ar}); 167,47 (Cq) (Figura 60).

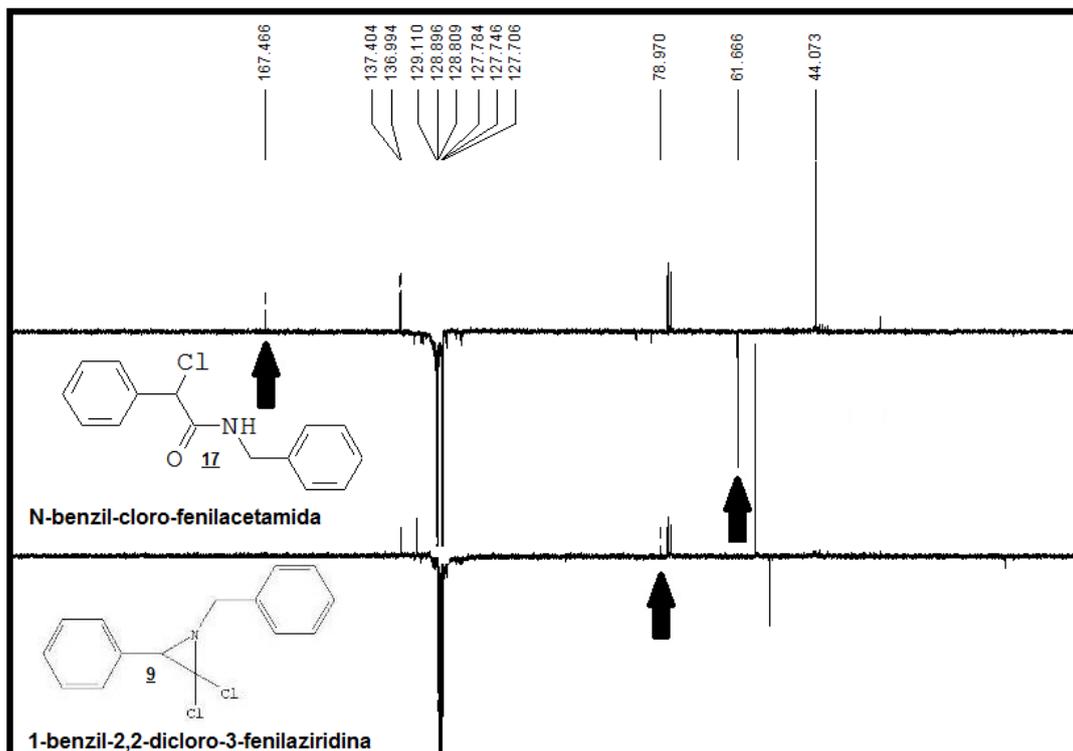


Figura 60 - Espectros comparativos da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** e da N-benzil-cloro-fenilacetamida - **17**.

Na análise comparativa entre os espectros dos produtos 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** e da amida N-benzil-cloro-fenilacetamida - **17** (Figura 60) observam-se sinais característicos. Aparecimento do sinal correspondente ao carbono da carbonila em 167,47 ppm, deslocamento do sinal do C-H que compõem o anel aziridina (78,97 ppm) para 61,67 ppm ao romper o anel tensionado e formar a função amida alfa clorada na fenil-clorometilacetanilida - **17**. Este posicionamento do C-H (em 61,67 ppm) ligado ao cloro condiz com a literatura que o mostra entre 40 a 65 ppm¹²⁶.

O espectro na região do infravermelho da amida **17** mostra o pico característico de N-H de amida secundária em $3299,5\text{ cm}^{-1}$ e o pico da carbonila em $1674,0\text{ cm}^{-1}$ que não estão presentes no espectro da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - **9** (Figura 61).

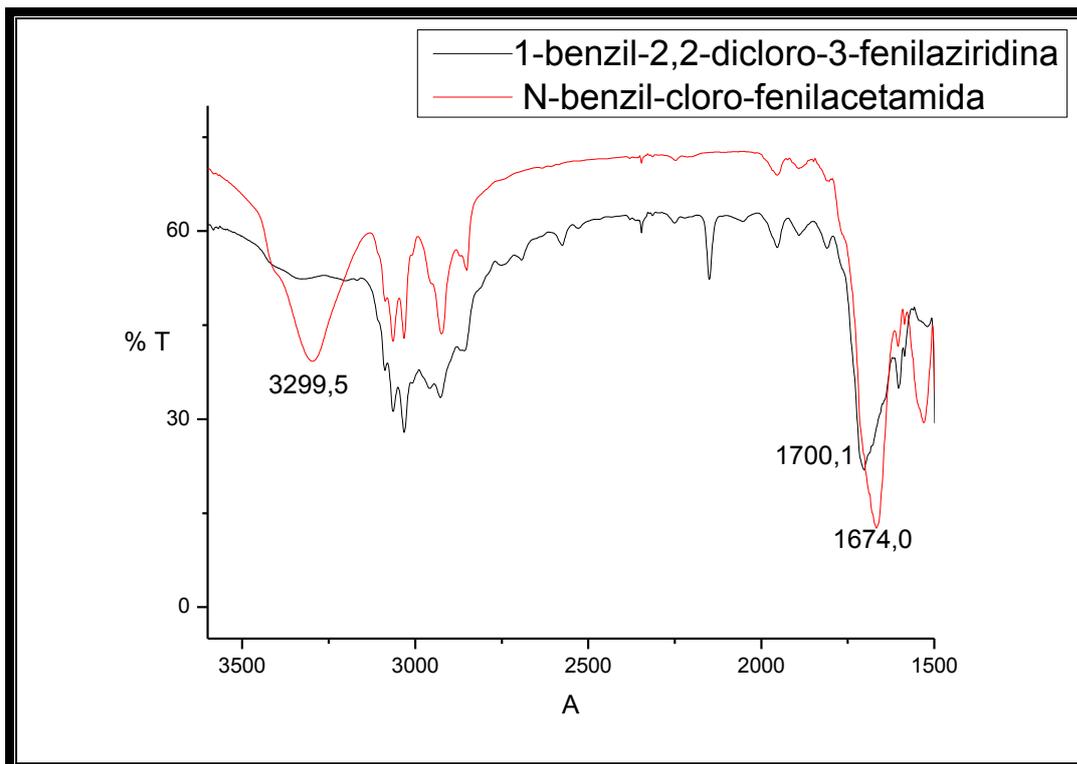
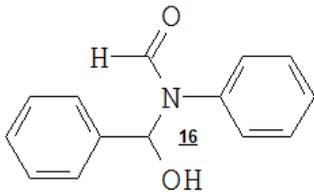
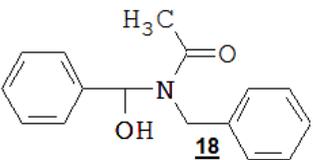


Figura 61 - Espectros comparativos de IV da 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina - 9 e da N-benzil-cloro-fenilacetamida - 17.

Tabela 10 - Tempo, temperatura e rendimento das reações do método 2 de amidação.

Reação						
gem-dicloroaziridina	Amida	Tempo (Horas)	Temperatura (°C)	Condição	Rendimento (%)	Rendimento Literatura ³
<u>8</u>	 <p>N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilformamida</p>	6	80-84 (banho)	Agitação Magnética	0,0	90 (Tempo de reação: 6 horas)
<u>9</u>	 <p>N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilmetilformamida</p>	6	80-82 (banho)	Agitação Magnética	0,0	

5.3.3 N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilformamida 16 e N-(hidroxifenilmetil)-N-fenilmetilformamida 18

Embora a metodologia empregada para amidas método 2 tenha sido a mesma utilizada pela literatura⁴, as reações não ocorreram.

Analisando os espectros gerados por RMN foi possível concluir que as reações de formação de amidas a partir das gem-dicloroazirdinas 8 e 9 não ocorreram em nenhuma das condições testadas. Ao analisar os espectros observou-se a presença de reagente de partida e de sinais que não foram possíveis de serem identificados. Este resultado pode estar relacionado a agitação da reação e/ou algum fator não detectado como, por exemplo, a pureza do DMSO, uma vez que reações em sua ausência, método 1, forneceram excelentes resultados (rendimento de 99%).

5.4 Catalisador KF/Al₂O₃

Para a identificação das fases cristalinas presentes nas amostras de alumina básica, neutra e do catalisador KF/Al₂O₃ utilizou-se análises de difratometria de Raios X, empregando o software Graph Analyzer 2. Este recurso computacional encontra-se disponível no LCP-INPE, onde foi desenvolvido por colaboradores, para sobrepor os dados obtidos por difratometria de raios X com dados oriundos de um banco de dados. Neste banco de dados encontram-se cadastradas as fichas JCPDS (*Joint Committee on Powder Diffraction Standards*) com valores de intensidade relativa de picos e ângulo de reflexão 2θ dos padrões catalogados. Na Figura 62 pode-se observar os resultados de difratometria de raios X.

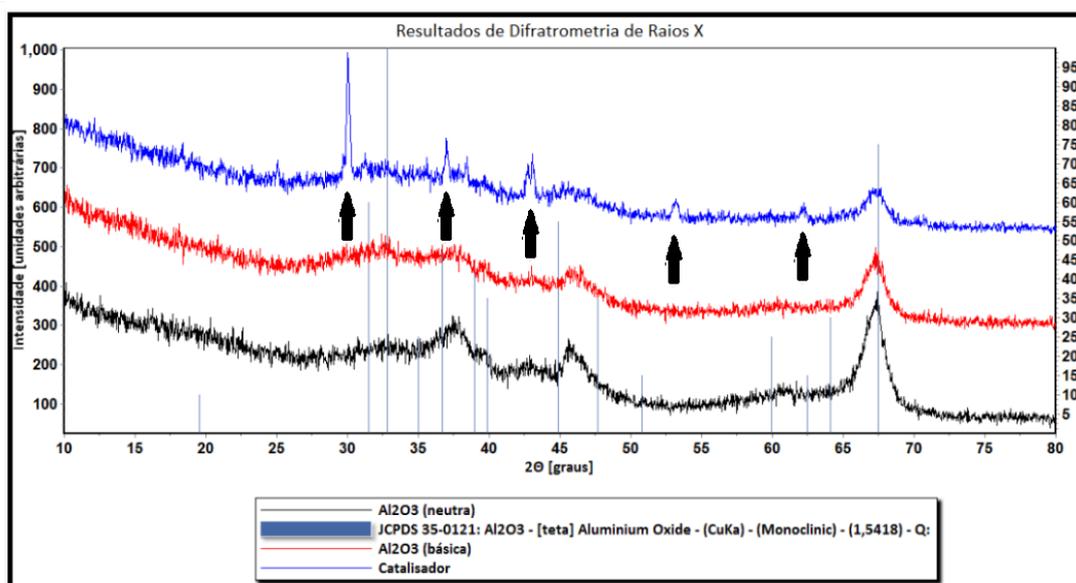


Figura 62 - Difractometria de raios X da Al₂O₃ (neutra), Al₂O₃ (básica) e do catalisador KF/Al₂O₃, LCP- INPE.

Observando a Figura 62 pode-se concluir que a basificação da alumina neutra com solução de hidróxido de potássio não alterou a cristalinidade da alumina inicial teta, pois não houve mudanças características nos picos do difratograma, nem evidências de outras fases, pois não existem reflexões (picos) que possam estar associadas a outros compostos cristalinos como hidróxidos. No difratograma do catalisador KF/Al₂O₃, preparado a partir da alumina básica e solução saturada de fluoreto de potássio, observa-se reflexões com valor de 2θ menor que 35°, que é mais forte, agudo e simétrico e reflexões assimétricas em ângulos 2θ maiores que 35°, que mostra uma alteração na estrutura da alumina básica teta ao formar o catalisador KF/Al₂O₃.

As análises realizadas no LOM – EEL (Figura 63) confirmam a estrutura mostrando, mais uma vez, a alteração na alumina básica após tratamento com solução saturada de KF, formando o catalisador KF/Al₂O₃.

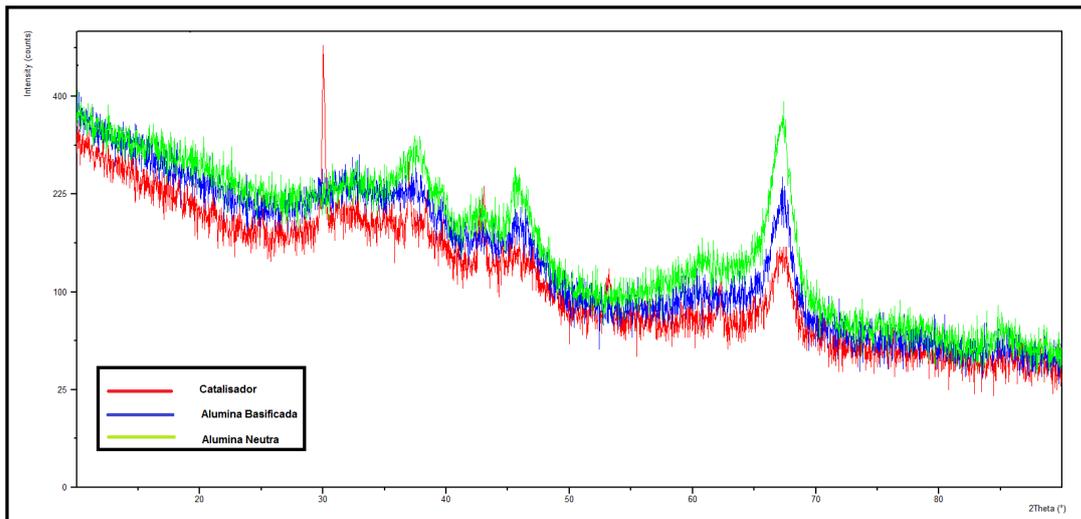


Figura 63 - Difractometria de raios X da Al₂O₃ (neutra), Al₂O₃ (básica) e do catalisador KF/Al₂O₃, LOM - EEL.

6 CONCLUSÕES

As iminas foram sintetizadas à temperatura ambiente, com o aprimoramento da metodologia descrita na literatura. Neste processo, obteve-se sensível aumento no rendimento através de ajuste de tempo de reação, sem excesso estequiométrico, condições livres de solventes, bem como a proporção mínima de solventes utilizados no tratamento.

As iminas apresentaram boa estabilidade que favoreceram seu tratamento e proporcionaram altos rendimentos: N- benzilfenilmetanoimina (97,6%); N-fenilfúrilmetanoimina (97,1%); N-fenilfenilmetanoimina (98,2 %); N-fenil-(4-metoxifenil)metanoimina (99,5 %); N-Benzil-(4-metoxifenil)metanoimina (99,6%); N-furfúrilfúrilmetanoimina (95,3%); N-difenilfenilmetanoimina (Não formou).

Todas as iminas foram analisadas por RMN ^1H e RMN ^{13}C (apt) e os rendimentos calculados por RMN ^1H . As iminas foram convertidas em gem-dicloroaziridinas, à temperatura ambiente (t.a) e em banho de ultrassom (u.s) para reduzir o tempo de reação, sem excesso estequiométrico e mínima quantidade de solvente: 2,2-dicloro-1,3-difenilaziridina 99,9 % (t.a), 99,9 % (u.s); 1-benzil-2,2-dicloro-3-fenilaziridina 90,1 % (t.a), 93,0 % (u.s); 2,2-dicloro-1-fenil-3-fúrilaziridina (Não formou); 2,2-dicloro-1-fenil-3-(4-metoxifenil)aziridina (Não formou); 1-benzil-2,2-dicloro-3-(4-metoxifenil)aziridina (Não formou); 2,2-dicloro-1-furfúril-3-fúrilaziridina (Não formou).

As gem-dicloroaziridinas foram caracterizadas por RMN de ^{13}C (apt) juntamente com as análises de espectroscopia na região do infravermelho (IV) e foram quantificadas por - RMN ^1H .

As amidas foram preparadas a partir das gem-dicloroaziridinas correspondentes, em condições ecologicamente sustentáveis (livre de solventes), com redução do tempo de reação e altos rendimentos. Foram caracterizadas por RMN ^{13}C e por IV e quantificadas por RMN ^1H : cloro-fenilacetanilida (99,0 %); N-benzil-cloro-fenilacetamida (99,0 %).

As reações a partir de gem-dicloroaziridina, em presença de DMSO e H₂O, não ocorreram, mesmo após horas. Recuperou-se o reagente de partida (gem-dicloroaziridina), o qual foi identificado nas análises por RMN.

Os objetivos gerais e específicos deste trabalho foram atingidos, resultando em novos conhecimentos que poderão contribuir com pesquisas futuras na área química e farmacêutica.

SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

- Estudo de reações de iminas a partir de cetonas como reagentes de partida;
- Estudo da síntese de iminas em ultrassom;
- Diminuição do tempo de síntese das gem-dicloroaziridinas a partir dos aldeídos;
- Realização de síntese de gem-dicloroaziridinas a partir de cetonas;
- Estudo das reações de síntese de gem-dicloroaziridinas em ultrassom;
- Estudo das sínteses de amidas a partir do método 2;
- Síntese de nucleosídeos a partir de amino-açúcares e gem-dicloroaziridinas.

REFERÊNCIAS

- ¹ LENARDÃO, J. E.; FREITAG, A. R.; BATISTA, F. C. A.; DABDOUB J. M.; SILVEIRA, C. C. Green chemistry: Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n.1, p.123-129, 2003.
- ² ANASTAS, P. T.; WILLIAMSON, C. T. Green chemistry: in overview. In: GREEN Chemistry: Designing Chemistry for to Environment.; ACS; Washington: American Chemical Society; 1996, p 1-17, 1996. ACS Symposium Series, 626
- ³ da SILVA, M. F.; de LACERDA, B. S. P.; JUNIOR, J. J. Desenvolvimento sustentável e química verde. **Química Nova**, v. 28, n.1, p. 103-110, 2005.
- ⁴ MIHARA, M.; ISHINO, Y.; MINAKATA, S.; KOMATSU, M. Novel synthesis of gem-Dicloroaziridines from imines via te KF/Al₂O₃-promoted generation of dichlorocarbene from chloroform. **The Journal of Organic Chemisrty**, v.70, pp. 5320-5322, 2005.
- ⁵ LOPES, R. C.; D' OCA, M. R. C.; DUARTE, C.R.; KURZ, S. H. M.; PRIMEL, G. E.; CLEMENTIN, M. R.; VILLARREYES, M. A. J.; D' OCA, M. G. M. Síntese de novas amidas graxas a partir da aminólise de ésteres metílicos. **Química Nova**, v.33, n.6, p. 1335-1341, 2010.
- ⁶ IBGE. **Aumenta expectativa de vida do brasileiro**, 2011. Disponível em: <http://www2.planalto.gov.br/imprensa/noticias-de-governo/aumenta-expectativa-de-vida-do-brasileiro>. Acesso em: 07 de setembro de 2012.
- ⁷ KEARNEV, P. C. **Herbicides**: Chemistry, Degradation, & Mode of Action, USA: Amazon, 1976, v. 2.

⁸ CLARCK, J. H.; RHODES, C. N. Clean Synthesis using porous inorganic solid catalysts and supported reagents. Cambridge: RSC Clean Technology Monographs, 2000, cap. 1 and 4, p. 1-16, 55-98.

⁹ (a) ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M.; WILLIAMSON, T. C. Applied Catalysis A: General, Catalysis as a Foundational Pillar of Green Chemistry, Elsevier, v. 221, n.1, p. 3-13, 2001.

⁹(b) CENTI, G.; PERATHONER, S. Catalysis Today: Catalysis and sustainable (green) chemistry, Elsevier, v. 77, n.4, v. 77, p. 287-297, 2003.

¹⁰ HAGEN. Journal Industrial Catalysis: A Pratical Approach, 2nded.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006, cap.1, p. 1-13.

¹¹ Catálise: Introdução, 2012.

Disponível em: <http://www.iqsc.usp.br/cursos/quimicageral/catalise-dwt2.htm>.

Acesso em 08 de setembro de 2012.

¹² BLASS, B. E. KF/Al₂O₃ Mediated Organic Synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, n.46, p. 9301-9320, 2002.

¹³ SHARIFI, A.; MIRZAEI, M.; JAMAL, N. R. M. Mild and solvent-free alkynylation of ketones on the KF/Alumina. **Synthetic Communications**, v.35, n. 8, p. 1039-1044, 2005.

¹⁴ WEINSTOCK, L. M.; STEVENSON, J. M.; TOMELLINI, S. A.; PAN, S.; UTNE, T.; JOBSON, R. B.; REINHOLD, D. F. Characterization of the actual catalytic agent in potassium fluoride on activated alumina systems. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 33, p. 3845-3848, 1986.

¹⁵ ANDO, T.; CLARK, J. H.; CORK, G. C.; HANAFUSA, T.; ICHIHARA, J.; KIMURA, T. Fluoride-alumina reagents: the active basic species. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n.13, p. 1421-1424, 1987.

¹⁶ BABA, T. Preparation, characterization and application of $\text{KNH}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ and $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ as strong solid bases. **Catalysis Surveys from Japan**, v. 4, p. 17-29, 2000.

¹⁷ LI, L. J.; SONG, Y. X.; GAO, Y. S.; LI, Y. F.; ZHANG, J. F. Solvent-free synthesis of nitriles from aldehydes catalyzed by $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, montmorillonite KSF and K10. **E-Journal of Chemistry**, v.3, n.3, p. 164-168, 2006.

¹⁸ ZARE, A.; HASANINEJAD, A.; MOOSAVI-ZARE, R. A.; BEYZAVI, H. M.; KHALAFI-NEZHAD, A.; PISHAHANG, N.; PARSAEE, Z.; MAHDAVINASAB, P.; HAYATI, N. $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ as a highly efficient reagent for the synthesis of *N*-aryl derivatives of pyrimidine and purine nucleobases. **ARKIVOC**, v.16, p. 178-188, 2008.

¹⁹ ALVES, D.; SACHINI, M.; JACOB, G. R.; LENARDÃO, J. E.; CONTREIRA, E. M.; SAVGNAGO, L.; PERIN, G. Synthesis of (Z)-organylthioenynes using $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{solvent}$ as recyclable system. **Tetrahedron Letters**, n. 52, p. 133-135, 2011.

²⁰ HUANG, L. Z.; HAN, P.; LI, Y. Q.; XU, Y. M.; ZHANG, T.; DU, Z. T. A Facile and efficient synthesis of diaryl amines or ethers under microwave irradiation at presence of $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ without solvent and their anti-Fungal biological activities against six phytopathogens. **International Journal of Molecular Sciences**, n. 14, pp. 18850-18860

²¹ CASTILLO, G. M. L. Effect of boehmite crystallite size and steaming on alumina properties. **The Journal of Physical Chemistry B**, n. 105, p. 2099-2106, 2001.

²² BHADURY, S.; MUKESH, D. Homogeneous catalysis: mechanisms and industrial applications, New York: John Wiley & Sons: 2000. cap.1 e 2.

- ²³ END, N.; SCHÖNING, K.-U. Immobilized catalysts in industrial research and application. **Immobilized Catalysts Topics in Current Chemistry**, v. 242, p. 241-271, 2004.
- ²⁴ CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. **Handbook of green chemistry & technology**. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002.
- ²⁵ PRADO, G. S. A. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.
- ²⁶ SANSEVERINO, M. A. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, n.4, p. 660-667, 2002.
- ²⁷ PAIVA, E. J. M. **Estudo da produção de biodiesel a partir de óleo de babaçu e etanol utilizando a transesterificação alcalina tradicional com agitação mecânica e assistida por ultrassons**. 2010. 177f. Dissertação (Mestrado)- Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2010.
- ²⁸ BARBER, B. P.; PUTTERMAN, S. J. Observation of synchronous picosend sonoluminescence. **Nature**, v.352, p.318-320, 1991.
- ²⁹ MASON, T. J.; LORIMER, J. P. **Applied Sonochemistry: the uses of power ultrasound in chemistry and processing**. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.
- ³⁰ KUMAR, D.; KUMAR, G.; SINGH, P. C. P. Fast easy ethanolysis of coconut oil for biodiesel production assisted by ultrasonication. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.17, p.555-559, 2010.
- ³¹ MARTINES, M. A. U.; DAVOLOS, M. R.; JÚNIOR, M. J. O Efeito do Ultrassom em Reações Químicas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 251-256, 2000.

³² COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S. Substâncias carboniladas e derivados; Porto Alegre: **Bookman**, 2003.

³³ PILLI, R. A.; RUSSOWSKY, D.; PETERSEN, R. Z.; GODOI, M. N. Addition of silylated carbon nucleophiles to iminium and cyclic N-acyliminium ions promoted by InCl₃. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 9939-9942, 2000.

³⁴ (a) CORBETT, P. T.; LECLAIRE, J.; VIAL, L.; WEST, K. R.; WIETOR, J. L.; SANDERS, J. K. M.; OTTO, S. Dynamic combinatorial chemistry, **Chemical Review**, v.106, p. 3652–3711, 2006.

³⁴ (b) MEYER, C. D.; JOINER, C. S.; STODDART, J. F. Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation. **Chemical Society**, v. 36, p. 1705–1723, 2007.

³⁴ (c) ROWAN, S. J.; CANTRILL, S. J.; COUSINS, G. R. L.; SANDERS, J. K. M.; STODDART, J. F. Dynamic covalent chemistry. **Angew Chemical Society**, v.114, p. 938– 993, 2002; **Angewandte Chemie International Edition England**, v. 41, p. 898-952, 2002.

³⁴ (d) STORM, O.; LÜNING, U., How to synthesize macrocycles efficiently by using virtual combinatorial libraries. **Chemistry – A European. Journal**, v. 8, p. 793–798, 2002.

³⁵ PARRA, M.; ALDERETE, J.; ZÚNNIGA, C.; GALLARDO, H.; HIDALGO, P.; VERGARA, J.; FUENTES, G. Azo compounds and schiff 's bases derived from 5-(4-pyridyl)-2-amino-1,3,4-thiadiazole: synthesis, mesomorphic properties and structural study by semi-empirical calculations. **Liquid Crystals**, v. 28, n. 11, p. 1659-1666, 2001.

³⁶ CLARAMUNT, R.M.; FORFAR, I.; CABILDO, P.; LAFUENTE, J.; BARBERÁ, J.; GIMÉNEZ, R.; ELGUERO, J. Synthesis and mesogenic properties of schiff bases derived from aminopyrazoles. **Heterocycles**, v. 51, n. 4, p. 751-762, 1999.

- ³⁷ SOUZA, A. E.; ECHEVARRIA, A.; SANT' ANNA, C. M. R. Estudo experimental e teórico da redução de bases de schiff derivadas da 3,3-Difenilpropilamina. **Química Nova**, v. 27, p. 72-75, 2004.
- ³⁸ VELÁZQUEZ, M.; SALGADO-ZAMORA, H.; PÉREZ, C.; CAMPOS-A, M.E.; MENDOZA, P.; JIMÉNEZ, H.; JIMÉNEZ, R. Intramolecular hydrogen bond stabilization of hemiaminal structures, precursors of Imidazo[1,2-a]pyridine. **Journal of Molecular Structure**, v. 979, n. 1-3, p. 56-61, 2010.
- ³⁹ HAMMETT, L. P. **Physical Organic Chemistry**. New York, McGraw-Hill, 1940, p. 333.
- ⁴⁰ JENCKS, W. P. Studies on the mechanism of oxime and semicarbazone formation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 2, p. 475-481, 1959.
- ⁴¹ (a) WANG, M.; McINTEE, E.J.; CHENG, G.; SHI, Y.; VILLALTA, P. W.; HECHT, S. S. A schiff base is a major DNA adduct of crotonaldehyde, **Chemical Research in Toxicology**, v. 14, n. 4, p. 423-430, 2001.
- ⁴¹ (b) REN, S.; WANG, R.; KOMATSU, K.; BONAZ-KRAUSE, P.; ZYRIANOV, Y.; McKENNA, C. E.; CSIPHE, C.; TOKES, Z. A.; LIEN, E. J. Synthesis, biological evaluation, and quantitative structure-activity relationship analysis of new schiff bases of Hydroxysemicarbazide as potential antitumor agents, **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 410-419, 2002.
- ⁴² DIMMOCK, R. J.; KANDEPU, M. N.; HETHERING, M.; QUAIL, W. J.; PUGAZHENTHI, U.; SUDOM, M. A.; CHAMANKHAH, M.; ROSE, P.; PASS, E.; ALLEN, M. T.; HALLERAN, S.; SZYDLOWSKI, J.; MUTUS, B.; TANNOUS, M.; MANAVATHU, K. E.; MYERS, G. T.; CLERCQ, E.; BALZARINI, J. Cytotoxic Activities of Mannich Bases of Chalcones and Related Compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 1014-1026, 1998.

⁴³ (a) LI, C. J.; CHAN, T. H. *Comprehensive organic reactions in aqueous media*, 2nd ed. USA, WILEY-INTERSCIENCE, 2007.p. 1-399.

⁴³ (b) CAVE, G. W. V.; RASTON, C. L.; SCOTT, J. L. Recent advances in solventless organic reactions: towards benign synthesis with remarkable versatility, **Chemical Communications**, n. 21, p. 2159-2169, 2001.

⁴³ (c) ENGBERTS, J. B. F. N.; SCOTT, J. L. Understanding organic reactions in water: from hydrophobic encounters to surfactant aggregates, **Chemical Communications**, n. 18, p. 1701-1708, 2001.

⁴⁴ (a) CORNEJO, J. J.; LARSON, K. D.; MENDENHALL, G. D. Applications of di-tert-butyliminoxyl radical to organic synthesis oxidation of amines to imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 25, p. 5382-5383, 1985.

⁴⁴ (b) NISHINAGA, A.; YAMAZAKI, S.; MATSUURA, T. Catalytic dehydrogenation of secondary amines with cobalt schiff base complex-oxygen system. **Tetrahedron**, v. 29, n. 33, p. 4115-4118,1988.

⁴⁵ MÜLLER, P.; GILABERT, D. M. Oxidation of amines to imines with hypervalent iodine. **Tetrahedron**, v. 44, n. 23, p. 7171-7175, 1988.

⁴⁶ KEIRS, D.; OVERTON, K. Conversion of amines into imines by swern oxidation, **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 21, p. 1660-1661,1987.

⁴⁷ MURAHASHI, S. I.; NAOTA, T.; TAKI, H. Ruthenium-catalysed oxidation of secondary amines to imines using t-butyl hydroperoxide. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 9, p. 613-614, 1985.

⁴⁸ (a) MURAHASHI, S.; YOSHIMURA, N.; TSUMIYAMA, T.; KOJIMA, T. Catalytic alkyl group exchange reaction of primary and secondary amines,

Journal of the American Chemical Society, v. 105, n. 15, p. 5002-5011, 1983.

⁴⁸ (b) WILSON, J. R., R. B.; LAINE, R. M. Transalkylation reaction. Homogeneous catalytic formation of carbon-nitrogen bonds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 2, p. 361-369, 1985.

⁴⁹ STEVENS, T. S.; WATTS, W. E. Selected molecular rearrangements. Princeton: Van Nostrand-Reinhold, 1973, p. 45-52.

⁵⁰ SISTI, A. J.; MILSTEIN, S. R. The stieglitz rearrangement with lead tetracetate and triarylmethylamines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 26, p. 3932-3936, 1974.

⁵¹ STIEGLITZ, J.; LEECH, P. N. The molecular rearrangement of triarylmethyl-hydroxylamines and the beckmann rearrangement of ketoximes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 36, n. 2, p. 272-301, 1914.

⁵² IQBAL, A. F. M. Catalytic deoxygenation of organic compounds by carbon monoxide. II. Direct synthesis of Schiff bases from aromatic nitro derivatives, aldehydes, and carbon monoxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 17, p. 2791-2793, 1972.

⁵³ MACHO, V.; KRÁLIK, M.; HUDEC, J.; CINGELOVA, J. One stage preparation of schiff's bases from Nitroarenes, Aldehydes and Carbon monoxide at presence of water. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 209, n. 1-2, p. 69-73, 2004.

⁵⁴ KORICH, A. L.; HUGUES, T. S. A Facile, one-pot procedure for forming diarylimines from nitroarenes and benzaldehydes. **Synlett**, n. 16, p. 2602-2604, 2007.

⁵⁵ NAKASONE, V. M. F, **Semicarbazonas de aldeídos aromáticos heterocíclicos, preparação, caracterização, mecanismo da formação e**

ensaios da atividade antimicrobiana, Tese (Doutorado em Química Orgânica), Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998, p. 2-3.

⁵⁶ MILLER, W. V.; PLÖCHL, J. Ueber Schiff'sche basen, berichte der deutschen chemischen gesellschaft. **Wiley Online Library**, v. 25, n. 1, p. 2020-2071, 1892.

⁵⁷ SCHIFF, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue reihe organischer basen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 131, n. 1, p. 118-119, 1864.

⁵⁸ ROCHA, D. F. O.; BRAGA, A. C. H.; Redução assimétrica de iminas com NaBH₄, REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 31°, 2008, Águas de Lindóia, SP.

⁵⁹ TARASEVICH, V. A.; KOZLOV, N. G. Reductive amination of oxygen-containing organic compounds. **Chemical Reviews**, v. 68, n. 1, p. 55-72, 1999.

⁶⁰ PEREYRE, M.; QUINTARD, J. P.; RAHM, A. **Tin in organic synthesis**. London: Butterworths, 1987, p. 6.

⁶¹ NARASIMHAN, S.; BALAKUMAR, R. Synthetic applications of zinc borohydride. **Aldrichimica Acta**, v. 31, n. 1, p. 19-26, 1998.

⁶² REDING, M. T.; BUCHWALD, S. L. An inexpensive air-stable titanium-based system for the conversion of esters to primary alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 24, p. 7884-7890, 1995.

⁶³ HASKELBERG, J. Aminative reduction of ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 8, p. 2811-2812, 1948.

⁶⁴ ALEXANDER, E. R.; MISEGADES, A. L. A Low Pressure Reductive Alkylation Method for the Conversion of Ketones to Primary Amines, **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 4, pp. 1315-1316, 1948.

⁶⁵ BOTTA, M.; ANGELIS, F. A.; GAMBACORTA, A.; LABBIENTO, L.; NICCOLETTI, R. Alcohols and aluminum alkoxides in the presence of raney nickel as alkylating agents. 3. Reduction of Schiff bases with isopropyl alcohol and aluminum isopropoxide in the presence of Raney nickel. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 1916-1919, 1985.

⁶⁶ POLAROID CORPORATION (US). GREEN, M.; HIGHLANDS, N. MASS. Newon Highlands. **Reductive Amination of Ketones**. US 3187047, 7 Ago. 1961, 1 Jun. 1965.

⁶⁷ SCHLESINGER, H. I.; BROWN, H. C.; HOEKSTRA, H. R.; RAPP, R. I. Reactions of diborane with alkali metal hydrides and their addition compounds. New Syntheses of Borohydrides. Sodium and Potassium Borohydrides, **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 1, p. 199-204, 1953.

⁶⁸ CHAIKIN, S. W.; BROWN, W. G. Reduction of aldehydes, ketones and acid chlorides by sodium borohydride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 71, n. 1, p. 122-125, 1949.

⁶⁹ (a) JOHNSTONE, R. A. W.; WILBY, A. H.; ENTWISTLE, I. D. Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds, **Chemical Reviews**, v. 85, n. 2, p. 129-170, 1985.

⁶⁹ (b) ZACHARIE, B.; MOREAU, N.; DOCKENDORFF, C. A Mild procedure for the reduction of pyridine N-Oxides to piperidines using ammonium formate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 15, p. 5264-5265, 2001.

⁶⁹ (c) REDDY, P. G.; BASKARAN, S. A chemoselective method for the reductive N-formylation of aryl azides under catalytic transfer hydrogenation conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 10, p. 1919-1922, 2002.

(d) SRINIVASA, G. R.; ABIRAJ, K.; GOWDA, D. C. The synthesis of azo compounds from nitro compounds using Lead and triethylammonium formate. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 31, p. 5835-5837, 2003.

⁷⁰ (a) BANERJEE, A. A.; MUKESH, D. Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation of 4-nitrodiphenylamine to p-phenylenediamines. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 18, p. 1275-1276, 1988.

⁷⁰ (b) WIECZERZAK, E.; KOZLOWSKA, J.; LANKIEWICZ, L.; GRZONKA, Z. The efficient synthesis of azaamino acids. **Polish Journal of Chemistry**, v. 76, n. 12, p. 1693, 2002.

⁷⁰ (c) BERDINI, V.; CESTA, M. C.; CURTI, R.; ANNIBALLE, G.; DI BELLO, N.; NANO, G.; NICLINI, L.; TOPAI, A.; ALLEGRETTI, M. A. Modified palladium catalysed reductive amination procedure. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 28, p. 5669-5674, 2002.

⁷⁰ (d) BASU, B.; BHUIYAN, M. M. H.; DAS, P.; HOSSAIN, I. Catalytic transfer reduction of conjugated alkenes and an imine using polymer-supported formats. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 50, p. 8931-8934, 2003.

⁷¹ a) GOWDA, S.; ABIRAJ, K.; GOWDA, D. C. Reductive cleavage of azo compounds catalyzed by commercial zinc dust using ammonium formate or formic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 7, p. 1329-1331, 2002.

⁷¹ (b) ABIRAJ, K.; SRINIVASA, G. R.; GOWDA, D. C. Facile synthesis of symmetrical functionalized biaryls from aryl halides catalyzed by commercial zinc dust using ammonium formate, **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 10, p. 2081-2084, 2004.

⁷² ABIRAJ, K.; DINESH, B.; SRINIVASA, G. R.; GOWDA, D. C. Catalytic transfer hydrogenation of imines to secondary amines using inexpensive commercial zinc dust and ammonium formate. **Journal of Chemical Research**, n. 8, p. 534-535, 2006.

⁷³ DAVERIO, P.; ZANDA, M. Reduction of imines with chirally modified borohydride. **Tetrahedron Asym**, v.12, p. 2225, 2001.

⁷⁴ BYUNG, T. C.; SANG, K. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 61, p. 5725, 2005.

⁷⁵ HEYDARI, A.; KHAKSAR, S.; AKBARI, J.; ESFANDYARI, M.; POURAYOUBI, M.; TAJBAKHSH, M. Direct reductive amination and selective 1,2-reduction of α , β -unsaturated aldehydes and ketones by NaBH_4 using $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ as Catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 1135-1138, 2007.

⁷⁶ WILSON, R. R.; REVANKAR, G. R.; TOLMAN, R. L. In vitro and in vivo activity of certain thiosemicarbazones against trypanosoma cruzi. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 61-760, 1974.

⁷⁷ DODD, M. C; STILLMAN, W. B. The in vitro bacteriostatic action of some simple furanderivatives. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 82, p. 11-18, 1944.

⁷⁸ CRAMER, D. L; DODD, M. C, The mode of nitrofurans compounds, I. action versus staphylococcus aureus. **Journal Bacteriology**, v. 51, p. 293-303, 1947.

⁷⁹ (a) WARD, W. C; DODD, M. C, A. Comparative study of the in vitro bacteriostatic action of some simple derivatives of furan, thiophene and pyrrole. **Journal Bacteriology**, v. 56, p. 52-649, 1948.

⁷⁹ (b) WARD, W. C.; PRYNTERCH, J. P.; CRAMER, D. L. In vitro fungistatic action of some nitrofurans derivatives. **Journal of American Pharmacists Association, Science Education.**, v. 37, p. 19-317, 1948.

⁸⁰ WAGNER, W. H.; WINKELMANN, E. Untersuchungen über die tuberkulostatische Wirksamkeit neuartiger Benzaldehyd- und Thiophenaldehyd-thiosemicarbazone in Vitro und in vivo. **Arzneimittel Forschung Aulendorf**, v. 22, p. 16-1713, 1972.

⁸¹ GIARMAN, N. J. Antibiotic lactones and synthetic analogs. III. Efficacy in experimental trypanosomiasis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 102, p. 95-185, 1951.

⁸² SAYER, J. M.; PINSKY, B.; SCHONBRUNN, A.; WASESTHEIN, W. Mechanism of carbinolamine formation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, p. 7998-8009, 1974.

⁸³ ROFFEY, P.; VERGE, J. P. (To Lilly industries Ltda). **Heterocyclic Isothiosemicarbazones. Brit. 1.306.933**, a 4 de fevereiro de 1973. Apud: Chemical Abstracts, v. 78, p. 147-782a, 1973.

⁸⁴ GAYRAL, P.; RIGOTHIER, M. C.; COUMES, R. C.; GORRICHON, J. P.; GASET, A. Comparison of the parasiticidal activities of two series of 5-nitrofurans and 5-nitrothiophene aldimines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 5-151, 1981.

⁸⁵ KLAYMAN, D. L. 2-Acetylquinoline as potential antimalarial agents. **European Journal Medicinal Chemistry**, v.19, p. 49-53, 1981.

⁸⁶ (a) EATON, M. D.; HUANG, C. T.; LEVENSON, C. G. Effect of nitro compounds on viruses of the psittacosis-lymphogranuloma group. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 71, p. 7-501, 1949.

- ⁸⁶ (b) EATON, M. D.; PERRY, M. E.; GOKE, I. M. Effect of nitro compounds and aldehyde semicarbazones on virus of primary atypical pneumonia. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 77, p. 5-422, 1951.
- ⁸⁷ HIRAI, T.; SHIMOMURA, T.; NISAIKAWA, Y. Effect of thio-semicarbazones on the multiplication of tobacco. **Mosaic virus. Nature**, v.181, p. 3-352, 1958.
- ⁸⁸ WILEY, R. H.; IRCK, G. Methyl and dimethylhydrazones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 24, p. 8-1925, 1959.
- ⁸⁹ FARBENFABRIKEN, B. H. G. Phenylhydrazone Acaricides, (to Ewald Uibschat and Guenter Unterstenaeter). **Bel**, p. 644.082, 20 de Agosto de 1964. Apud: Chemical Abstracts, v. 63, p.8985c, 1965.
- ⁹⁰ MOHSEN, A.; OMAR, M. E.; EI-KHAWASS, S. M.; MAKAR, A.B.; BAKRY, N.M.; DAABEES, T.T. Steroidal derivatives. Part 1: some novel steroidal thiosemicarbazones. Their synthesis, anticancer and endocrinological activities. **Pub.Med**, v. 33, p. 80-577, 1978.
- ⁹¹ SAH, P. P. T.; DANIELS, T. C. Thiosemicarbazide as a reagent for the identification of aldehydes, ketones and quinines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, p. 56-1545, 1950.
- ⁹² DUNBAR, R. E.; AALAND, A. E. Organic chemical microscopy, III, semicarbazones as qualitative organic derivatives of aldehydes and ketones. **Microchemical Journal**, v. 2, p. 27-113, 1958.
- ⁹³ BAILESCU, G.; LAZAR, C.; CRITESCU, C. Organic Reagents for Osmium, **Journal of Analytical Chemistry**, v.15, p. 81-579, 1960.
- ⁹⁴ PAVON, J. M.; PINO, F. The use of furfural thiosemicarbazone for the gravimetric determination of palladium. **Talanta**, v. 20, p. 42-339, 1973.

- ⁹⁵ PUTILOVA, I. N. **Inhibitors of Acid corrosion**. U.S.S.R. 123.385, 23 de outubro de 1959. Apud: Chemical Abstracts, v. 54, p.7520c, 1960.
- ⁹⁶ SINH, R. B.; GARG, B. S.; SINGH, R. P., Analytical applications of thiosemicarbazones anal semicarbazones: a review. **Talanta**, v. 25, p. 32-619, 1978.
- ⁹⁷ SOLOMONS, T. W. G. **Química orgânica 2**. Rio de Janeiro, LTC, 1996.
- ⁹⁸ BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Recentes avanços na preparação de aziridinas. aplicações sintéticas e implicações mecanísticas. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 106-115, 2007.
- ⁹⁹ HIMO, F.; LOVELLI, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, p. 210-216, 2005.
- ¹⁰⁰ SARTORI, G.; BALLINI, R.; BIGI, F.; BOSICA, G.; MAGGI, R.; RIGHI, P. Protection (and Deprotection) of functional groups in organic synthesis by heterogeneous catalysis. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 199- 250, 2004.
- ¹⁰¹ HU, X. E. Nucleophilic ring opening of aziridines. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 2701, 2004.
- ¹⁰² TANNER, D. Chiral aziridines-their synthesis and use in stereoselective transformations. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 33, p. 599-619, 1994.
- ¹⁰³ BIEBER, L. W.; ARAÚJO, M. C. F. Short and efficient synthesis of optically active N-Tosyl aziridines from 2-Amino Alcohols. **Molecules**, v. 7, n. 12, p. 902, 2002.

¹⁰⁴ COX, P.; CRAIG, D.; IOANNIDIS, S.; RAHN, V. S. 4-(Phenylsulfonyl)-4-lithiocyclopentene as a Nucleophilic 2-pentene-1,5-dial synthetic equivalent. An aziridine-based synthetic approach to (-)-alstonerine, **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 4687-4690, 2005.

¹⁰⁵ BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; MARIN, G. Seleno-Imine: A new class of versatile, modular N, Se Ligands for asymmetric palladium-catalyzed allylic alkylation. **Synlett**, v. 11, p. 1675-1678, 2005.

¹⁰⁶ CUNHA, R. L. O. R.; DIEGO, D. G.; SIMONELLI, F.; COMASSETO, J. V. Selectivity aspects of the ring opening reaction of 2-alkenyl Aziridines by carbon nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 2539-2542, 2005.

¹⁰⁷ (a) ATKINSON, R. S.; GRIMSHIRE, M. J.; KELLY, B. J. Aziridination by oxidative addition of E-aminoquinazolones to alkenes: Evidence for non-involvement of N-nitrenes. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 2875-2886, 1989.

¹⁰⁷ (b) ATKINSON, R. S.; DRAYCOTT, R. D.; HIRST, D. J.; PARRATT, M. J.; RAYNHAM, T. M. Completely diastereoselective aziridination of α , β – unsaturated acids via intramolecular reaction of 3-acetoxyminoquinazolin-4(3H)-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 2083-2085, 2002.

¹⁰⁸ FIORAVANTI, S.; MORREALE, A.; PELLACANI, L.; TARDELLA, P. A. Synthesis of N-Protected cyano aziridines. **Synlett**, v. 6, p. 1083-1085, 2004.

¹⁰⁹ FIORAVANTI, S.; MASCIA, M. G.; PELLACANI, L.; TARDELLA, P. A. Cinchona alkaloids in the asymmetric synthesis of 2-(phenylsulfonyl)aziridines. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 8073-8077, 2004.

¹¹⁰ ALVES, M. J.; FORTES, A. G.; GONÇALVES, L. F. Optically active aziridine esters by nucleophilic addition of nitrogen heterocycles to a chiral 2H-azirine-2-carboxylic ester. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 6277-6279, 2003.

¹¹⁴ WILLIAMS, A. L.; JOHNSTON, J. N. The Brønsted acid-catalyzed direct Aza-Darzens synthesis of N-Alkyl cis-aziridines. **Journal of the American Chemical Society**, v.126, p. 1612, 2004.

¹¹² SUN, W.; XIA, C. G.; WANG, H. W. Synthesis of aziridines from imines and ethyl diazoacetate in room temperature ionic liquids. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 2409-2411, 2003.

¹¹³ AGGARWAL, V. K.; ALONSO, E.; FERRARA, M.; SPEY, S. E. Highly diastereoselective aziridination of imines with trimethylsilyldiazomethane. Subsequent silyl substitution with electrophiles, ring opening, and metalation of c-Silylaziridines- A cornucopia of highly selective transformations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 2335-2344, 2002.

¹¹⁴ SONG, Q. W.; YU, BING.; LIU, A. H.; HE, Y.; YANG, Z. Z.; DIAO, Z. F.; SONG, Q. C.; LI, X. D.; HE, L. N. PEG 400-enhanced synthesis of gem-dichloroaziridines and gem-dichlorocyclopropanes via in situ generated dichlorocarbene, **RSC Advances**, v. 3, p. 19009- 19014, 2013.

¹¹⁵ da SILVA, J. A. **FT-Raman, FT-IR e DFT na Base de Schiff (4E)-4-(2-hidroxiienzilidenoamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-ona**, 2010. Dissertação (Mestrado em Física) - Instituto de Física, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, 2010.

¹¹⁶ CLIMENT, M. J.; CORMA, A. S.; IBORRA, M. M.; VELTY, M. A. New one-pot multistep process with multifunctional catalysts: decreasing the E factor in the synthesis of fine chemicals, **Green Chemistry**, v. 12, p. 99-107, 2010.

¹¹⁷ MOSS, A. R.; TIAN, J.; SAUERS, R. R.; ESS, H. D.; HOUK, N. K.; KROGH-JESPERSEN, K. The Synthesis of Dichlorodiazirine and the Generation of Dichlorocarbene: Spectroscopy and Structure of Dichlorocarbene Ylides, **Journal American Chemical Society**, n. 129, p. 5167-5174, 2007.

¹¹⁸ ALCÂNTARA, C. F. A.; BARROSO, S. H. Redução de Amidas por Boranos. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 300-311, 2002.

¹¹⁹ NAEIMI, H.; RABIEI, K. A Novel Catalyst-Free One-Pot Synthesis of Some New N-(α -Hydroxybenzyl)formamides by Treatment of 2,2-Dichloroaziridines with Dimethyl Sulfoxide and Water under Neutral Conditions, **Helvetica Chimica ACTA**, v. 95, p. 1102-1107, 2012.

¹²⁰ REUSCH, W. H. **Química orgânica**, 4th ed, New York: Mcgraw-Hill, 1977, p.16-20.

¹²¹ MCMURRY, JOHN. **Química orgânica**, 7^o Ed, USA: Norte Americana, p. 421-431, 2005.

¹²² SILERSTEIN, M. R.; WEBTER, X. F.; KIEMLE, J. D. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, 7^o Ed. Rio de Janeiro: LivrosTécnicos e Científicos Editora S. A, Rio de Janeiro, 2007, v. 1, p. 123-237.

¹²³ MEDEIROS, S. F.; BARBOZA, J. C. S.; GIUDICI, R.; SANTOS, A. M. Thermally-sensitive and Biocompatible Poly(Nvinylcaprolactam): A Kinetic Study of Free Radical Polymerization in Ethanol, **Journal of Macromolecular Science**, Part A: Pure and Applied Chemistry, 2013, 50:7, p. 763-773.

¹²⁴ MOGHADDAM F. M.; DOKHTAIMOORY, S. M.; ISMAILI, H.; BARDAJEE, G. R., KF/Al₂O₃ Mediated N-alkylation of amines and nitrogen heterocycles and S-alkylation of thiols. **Synthetic Communications**, v. 36, p. 3599-3607, 2006.

¹²⁵ CHO, B. T.; KANG S. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 61, p. 5725-5734, 2005.

¹²⁶ HENDRICKSON, J. B.; CRAM, D. J.; HAMMOND, G. S. ORGANIC CHEMISTRY. 3rd ed. McGraw-Hill Kogakusha, LTD, 1970, London, Capítulo 12

¹²⁷ PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G. S. Introduction to spectroscopy, A guide for students of organic chemistry. 2nd ed. Saunders College Publishing, 1996, p. 147-148.